



NEUROPATHIES AMYLOÏDES FAMILIALES

L'ESSENTIEL DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

ÉDITORIAL

La neuropathie amyloïde familiale ou amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) est une neuropathie génétique se caractérisant par un âge de début et des atteintes d'organes variables selon les mutations et l'origine géographique. Ses complications sont principalement une perte d'autonomie et une dysautonomie dues à la neuropathie, une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme dus à la cardiopathie, et des troubles visuels dus à l'atteinte ophtalmologique. Près de 500 cas de neuropathie amyloïde familiale sont recensés en France. La neuropathie amyloïde familiale peut actuellement être traitée dès l'apparition des premiers symptômes, requérant un diagnostic précoce. Une fois la maladie installée, un suivi régulier, tant neurologique que cardiologique et ophtalmologique sera réalisé régulièrement, dans l'objectif de dépister précocement les complications pour mettre en place les traitements symptomatiques adéquats. Une coordination des différents acteurs de ce suivi est donc nécessaire au sein de centres de référence pour optimiser la prise en charge de la neuropathie amyloïde familiale.

Cette brochure a pour objectif de vous apporter les points clés du Protocole National de Diagnostic et de Soins de la Haute Autorité de Santé et ainsi de vous permettre de vous aider dans votre démarche diagnostique, mais également dans la prise en charge et le parcours de soins de vos patients atteints de neuropathie amyloïde familiale.

Pr D. ADAMS
Neurologue
Le Kremlin Bicêtre

SOMMAIRE

GÉNÉRALITÉS SUR LA NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE 4

1 Prévalence	4
2 Présentation clinique	4
3 Symptômes et signes de l'amylose héréditaire à transthyrétine	5

DIAGNOSTIC ET SUIVI DU PATIENT SYMPTOMATIQUE 6

1 Diagnostic	6
a) Test génétique	7
b) Test anatomopathologique	8
2 Annonce du diagnostic	9
3 Évaluation de la sévérité de la maladie	10
a) Évaluation neurologique	12
b) Évaluation cardiaque	13
4 Bilan initial et de suivi	14

LA PRISE EN CHARGE DE LA NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE 16

1 Prise en charge thérapeutique	16
a) Traitements de fond anti-amyloïde	16
b) Traitements symptomatiques	18
c) Dispositifs médicaux	18
2 Prise en charge multidisciplinaire et soutien aux patients	19

CENTRES DE RÉFÉRENCE DES NEUROPATHIES AMYLOÏDES FAMILIALES ET AUTRES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES RARES 20

GÉNÉRALITÉS SUR LA NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE

La neuropathie amyloïde familiale (NAF) est une maladie rare, systémique, de transmission autosomique dominante. Elle ne touche que l'adulte.

Les symptômes sont dus à des dépôts extracellulaires de substance amyloïde, principalement dans le système nerveux périphérique et végétatif et dans le cœur.

Ces dépôts peuvent être dus à des mutations des gènes de différentes protéines, principalement **la transthyréline (TTR)**, plus exceptionnellement la gelsoline (Agel), l'apolipoprotéine A1 (AApoA1), la beta 2 microglobuline (A β 2M).



PRÉVALENCE

La prévalence moyenne mondiale de la NAF à transthyréline est estimée à 1/1 000 000 dans la population générale. Elle peut atteindre 1/1000 dans les régions endémiques que sont le Nord du Portugal, le Nord de la Suède et certains villages du Japon.

En France, plus de 500 cas de NAF sont recensés.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Deux formes cliniques peuvent être distinguées :

- la forme à début précoce :

Il s'agit le plus souvent de sujets âgés de 25 à 35 ans d'origine portugaise. Elle concerne 25% des patients en France.

- La forme à début tardif, qui est la majorité des cas en France (75% des patients). La déclaration est tardive (après 50 ans) et les antécédents font défaut dans la majorité des cas.

SYMPTÔMES ET SIGNES DE L'AMYLOSE HÉRÉDITAIRE À TRANSTHYRÉTINE

Neuropathie avec dysautonomie

- Manifestations gastro-intestinales :
 - Satiété précoce
 - Constipation sévère
 - Alternance de diarrhées et de constipations
 - Diarrhées chroniques
- Dysfonction sexuelle
- Hypotension orthostatique
- Troubles urinaires (dysurie)

Syndrome du canal carpien bilatéral

Polyneuropathie sensitivo-motrice

- Douleurs neuropathiques
- Engourdissements et picotements
- Altération des sensations (à la douleur, au chaud ++)
- Faiblesse musculaire
- Troubles de l'équilibre
- Difficultés à marcher

Perte de poids involontaire

Manifestations oculaires

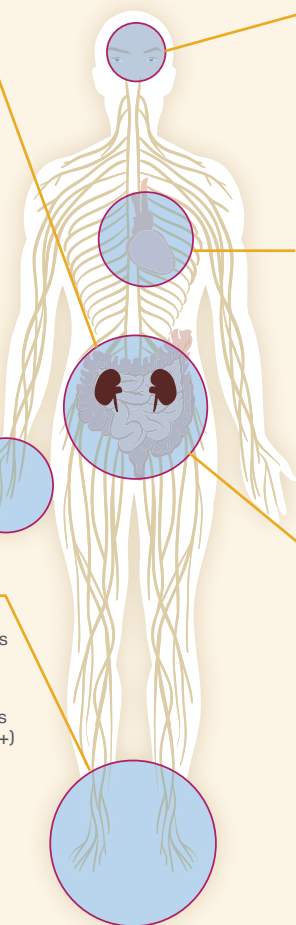
- Glaucome
- Opacification du vitré
- Sécheresse oculaire

Manifestations cardiaques

- Blocs de conduction
- Cardiomyopathie
- Arythmie

Manifestations néphrologiques

- Protéinurie
- Insuffisance rénale



DIAGNOSTIC ET SUIVI DU PATIENT SYMPTOMATIQUE



DIAGNOSTIC

Tableaux qui doivent faire suspecter le diagnostic

- Une polyneuropathie évolutive, sensitive ou sensitivomotrice d'étiologie indéterminée après bilan de première intention
- ou une neuropathie étiquetée neuropathie diabétique, PIDC (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique) avec une évolution inattendue par rapport au diagnostic initialement retenu
- a fortiori si :
 1. présence d'une dysautonomie (troubles érectiles, diarrhée, hypotension orthostatique) sans diabète,
 2. aggravation rapide du déficit sur quelques mois ou années,
 3. non seulement chez des sujets jeunes de 30 ans d'origine portugaise avec antécédent familial, mais aussi chez des patients de 50 ans ou plus avec ou sans histoire familiale,
 4. invalidante avec troubles de la marche en 2-3 ans,
 5. précédée d'un syndrome du canal carpien bilatéral,
 6. associée à un amaigrissement important de 10%,
 7. association à une cardiopathie infiltrative ou à des troubles de conduction sévères.

La confirmation du diagnostic repose sur :

- la présence d'une **mutation** amyloïdogène du gène de la TTR
- La découverte de **dépôts amyloïdes** sur biopsie tissulaire, immunomarqués pour la transthyrétine

Test Génétique

L'analyse en biologie moléculaire se fait par séquençage du gène de la TTR situé sur le chromosome 18q.

Plus de **100 mutations amyloïdogènes** de la TTR ont été décrites. La plus fréquente des mutations observées en France est **Val30Met** rencontrée dans les deux tiers des cas. D'autres mutations plus rares telles que les mutations Ser77Tyr et Ile 107Val peuvent être rencontrées.

En pratique

Après avoir informé le patient et demandé son consentement éclairé, le diagnostic moléculaire est réalisé à partir de l'ADN extrait de son sang ou de sa salive. L'analyse devra obligatoirement être réalisée dans un laboratoire habilité. Le résultat sera ensuite transmis au prescripteur qui rendra son diagnostic au patient.

Si aucune mutation du gène TTR n'est retrouvée, la NAF à transthyréline peut être écartée. La poursuite de l'enquête génétique est alors nécessaire : le séquençage des autres gènes de NAF (gelsoline, apolipoprotéine A1, beta2

microglobuline) par la technique NGS (Next Generation Sequencing) pourra alors être réalisé.

Si une mutation est révélée, l'enquête familiale doit être systématiquement proposée : elle consiste à dépister les porteurs sains de la famille d'un patient porteur d'une anomalie génétique.



Test Anatomopathologique

La mise en évidence histologique de dépôts amyloïdes est essentielle pour le diagnostic d'amylose. Les

dépôts sont identifiés par la coloration au Rouge Congo et aspect biréfringent vert pomme sous microscope polarisé par immuno-marquage anti-TTR.

L'amylose étant systémique, les dépôts amyloïdes peuvent être mis en évidence sur de nombreux prélèvements.

Le plus souvent une biopsie des glandes salivaires accessoires est réalisée.

En pratique

Afin d'optimiser la détection des dépôts amyloïdes, le matériel tissulaire devra être en quantité suffisante (au minimum 3 glandes salivaires par exemple).

Attention : Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic et doit amener à renouveler le prélèvement sur d'autres sites, de préférence « symptomatiques » (tube digestif, rein, coeur).

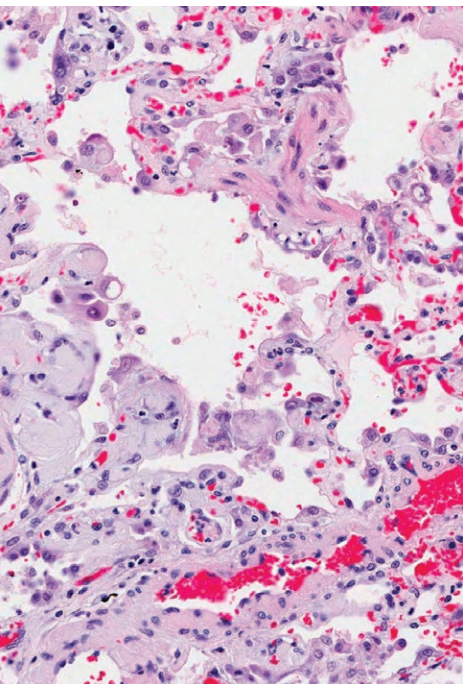


ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie chronique grave et celle de l'origine génétique. Le médecin se devra de délivrer **une information lisible et adaptée à la personne** afin de permettre une meilleure adhésion pour la prise en charge.

Le médecin expliquera au patient la nécessité de la réalisation de l'**enquête génétique familiale** et exposera les différents tests qui seront réalisés.

Les retombées sur l'existence du patient et de son entourage peuvent être importantes et **une écoute active de l'équipe médicale** et un **accompagnement par un psychologue sont très importants.**





ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE

Les explorations permettant d'évaluer la sévérité de la neuropathie amyloïde familiale sont résumés dans le tableau 1.

L'évaluation clinique et les explorations complémentaires seront adaptées aux différents stades évolutifs de la maladie dont la locomotion (tableaux 2 et 3) et à même de dépister la dénervation et/ou les atteintes d'organes.

Tableau 2 :

Stades de la polyneuropathie : Score PND (Peripheral Neuropathy Disability)

Stade	Description
I	Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
II	Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
IIIa	Marche avec une aide
IIIb	Marche avec deux aides
IV	Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

Tableau 3 :

Stades de la polyneuropathie : classification FAP

Stade	Description
0	Asymptomatique
1	Marche sans aide, neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, neuropathie végétative modérée
2	Nécessité d'une aide à la marche, progression du handicap aux membres inférieurs ; atteinte des membres supérieurs et du tronc
3	Nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

Tableau 1 :

Dépistage et suivi de l'amylose A-TTR, place des explorations cliniques et paracliniques

	Examens de dépistage et suivi de dénervation, atteinte précoce	Examens de dépistage et de suivi des atteintes d'organe
Nerf périphérique	Questionnaire SFN-SIQ Recherche d'erreurs chaud-froid Score CADT Tests végétatifs (sudscan, TT, thermotest, RCS)	NIS Score de locomotion : PND, FAP JAMAR ENMG
Coeur	ECG Holter ECG et tensionnel Scintigraphie MIBG, test à l'atropine	Score NYHA ECG, ETT, IRM cardiaque BNP, troponine Scintigraphie biphosphates
Œil	Microscopie confocale de cornée Test de Shirmer Lampe à Fente (LAF)	Acuité visuelle, LAF, Fonds d'oeil Tonus oculaire et champ visuel
Gastro-entérologie	Poids (seul) score CADT Indice de masse corporel (IMC) et IMC modifié (Albuminémie x IMC)	Poids Score CADT Indice de masse corporel (IMC) et IMC modifié (Albuminémie x IMC) Scintigraphie de vidange gastrique
Rein		Micro-albuminurie, Protéinurie, DFG
Génito-urinaire	Score CADT +/- cystomanométrie, débimétrie	Echographie vesico-rénale, débimétrie

Évaluation neurologique :

L'exploration neurologique comprendra :

- l'interrogatoire du patient (symptômes), évaluation clinique des paresthésies et douleurs
- la recherche d'une atteinte des petites fibres par le questionnaire SFN-SIQ (small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire)
- l'examen de la force
- l'étude des différentes modalités sensibles
- les réflexes ostéo-tendineux (sous items du score NIS : Neuropathy Impairment Score)
- la force de préhension manuelle avec le Jamar
- une évaluation locomotrice (score PND et FAP)
- la dysautonomie devra être dépistée à l'aide du score CADT comprenant une recherche systématique d'hypotension orthostatique.

L'électromyogramme

Il viendra compléter l'évaluation clinique à la recherche de la neuropathie sensitivomotrice. Il explorera les 4 membres. D'autres techniques existent pour explorer les petites fibres mais ne sont pas disponibles dans tous les centres : la biopsie cutanée par punch, le sudoscan, les potentiels évoqués laser ou le thermotest.



Évaluation cardiaque :

L'atteinte cardiaque est quasi constante au cours d'une neuropathie amyloïde familiale A-TTR.

Elle est souvent « silencieuse », latente et méconnue, alors même qu'elle a une grande importance pour le pronostic.

L'évaluation cardiaque doit permettre :

1. D'apporter une information quant au pronostic du patient
2. De dépister une dénervation cardiaque sympathique ou parasympathique, très précoce et fréquente
3. De détecter une cardiopathie infiltrative (parfois précoce ou isolée)
4. De détecter des complications cardiaques qui nécessiteraient une prise en charge spécifique (troubles de conduction +++)

Tableau 4 : Evaluation cardiaque initiale

Examen	Signe	But recherché	
		Diag.	Prono.
Clinique	NYHA > I		+
	Hypotension orthostatique		+
ECG	Microvoltage Pseudo Onde Q	+	
	Troubles conductifs		Rech de compl.
Biomarqueurs cardiaques	Élévation du BNP / troponine		+
Echo-cardiographie	«Hypertrophie»	+	+
	Aspect infiltré des parois cardiaques, valves, épanchement péricardique	+	
	Altération du strain longitudinal basal	+	
	Élévation des pressions de remplissage		Rech de compl.
IRM cardiaque	Réhaussement tardif après injection de gadolinium	+	+
	Anomalie du temps d'inversion en T1		
Dénervation cardiaque	Hypotension orthostatique Test à l'atropine		+
	Scintigraphie à la MIBG	+	+
Scintigraphie aux bifosphonates	Présence d'une fixation cardiaque du traceur	+++	+

BILAN INITIAL ET BILAN DE SUIVI

Le bilan initial du patient comportera plusieurs explorations et se fera en concertation avec les différents professionnels impliqués. Il servira de référence pour le suivi.

Tableau 5 : Bilan et suivi proposé pour NAF TTR

	Explorations
Poids, Indice de Masse Corporel	
Évaluation neurologique	Questionnaires : CADT, SFN-SIQ
	Ex clinique : NIS, étude sensitive chaud-froid, Hypotension, Jamar
	Score fonctionnel : Stade PND/FAP
Électrophysiologie	ENMG, Variabilité R-R, Sudoscan®
Évaluation cardiologique	NYHA, ECG, BNP, troponine
	ETT +/- Holter ECG
Explorations complexes	IRM cardiaque, scintigraphie DPD, MIBG, test atropine
Évaluation néphrologique	DFG, microalbuminurie, protéinurie
Consultation ophtalmologique	Acuité visuelle, LAF, TO, FO
Suivi thérapeutique	Pace Maker
	Traitement pharmacologique
	Consultation hépatologie si TH
	Ponction Biopsie Hépatique si TH
Selon points d'appel clinique :	Gastroentérologie, urologie, néphrologie,...

Le bilan de suivi sera dans la mesure du possible standardisé, adapté selon la mutation, le phénotype clinique et le traitement reçu. Il pourra s'enrichir en fonction des plaintes du patient.

NAF symptomatique		
Initial	/ 6 mois	/ an
✓	✓	✗
✓	✓	✗
✓	✓	✗
✓	✓	✗
✓	✗	✓
✓	✓	✗
✓	✗	✓

En centre de référence, au cas par cas

✓	✓	✗
✓	✗	✓

Si appareillé, tous les 6 mois

Bio / 6 mois, neuro / 6 mois (tolérance et efficacité)

Rapprochée pendant 5 ans / Tous les ans au delà de 5 ans

À 1, 2 et 5 ans

LA PRISE EN CHARGE DE LA NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- 1** De **proposer**, dans la mesure du possible, **un traitement anti-amyloïde**
- 2** D'**initier**, si besoin, des **traitements symptomatiques**
- 3** De **prévenir** et **traiter les défaillances d'organes**

Traitements de fond anti-amyloïde

Différents traitements de fond anti-amyloïde peuvent être proposés, en fonction de la sévérité de la neuropathie, des manifestations extraneurologiques et de la balance bénéfique / risque pour le patient. Ces traitements concernent la majorité des patients.



LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

La transplantation hépatique permet de supprimer la principale source de protéine TTR mutée. Les indications sont exceptionnelles. La transplantation est indiquée uniquement chez le sujet jeune avec mutation Val30Met, après échec des traitements pharmacologiques. Elle n'empêche pas l'évolution de la maladie par les dépôts de TTR normale (sauvage) chez les sujets âgés de plus de 50 ans.



LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES *

Le seul traitement pharmacologique disponible à l'époque de la rédaction du PNDS est un stabilisateur du tétramère. Il est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine chez les adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, pour retarder le déficit neurologique périphérique. Les études initiales de ce traitement ont été réalisées dans une population de patients Met30 à début précoce (population de moins de 50 ans). Chez les patients Val30Met à début tardif ou avec une forme avancée, la progression du handicap (scores fonctionnels) concerne 55% des patients sous traitement, avec parfois une aggravation de la dysautonomie. Chez les patients non Met30, une étude de phase 2 a montré une aggravation clinique à un an. L'efficacité du Tafamidis dans les amyloses à atteinte cardiaque exclusive ou prédominante a été évaluée dans un essai contre placebo.



LE « GENETIC SILENCING »

Deux nouvelles thérapies avec des mécanismes d'action différents ont obtenus une AMM européennes en 2018 et sont depuis commercialisées en France :

- un ARNi (ARN interférent)
- un OAS (oligonucléotide antisens).

* Lors de la rédaction du PNDS en 2017, un seul traitement pharmacologique était disponible commercialement en France et 2 nouvelles thérapies en études cliniques ont été commercialisées depuis. Voir la rubrique «Genetic Silencing».

Traitements symptomatiques

De nombreux symptômes peuvent altérer la qualité de vie des patients :

- Des manifestations neurologiques, avec des douleurs nerveuses « neuropathiques », des troubles végétatifs qui peuvent être digestifs (hauts ou bas), urinaires, sexuels ou bien encore une hypotension orthostatique
- Des complications viscérales qui peuvent être cardiaques, ophtalmologiques et rénales. Il conviendra d'apporter à chaque patient un traitement spécifique à ses manifestations

Dispositifs médicaux

Il peut être nécessaire d'avoir recours à des dispositifs permettant de pallier les troubles conductifs et rythmiques cardiaques, une complication fréquente des NAF. Ainsi le pace-maker ou plus exceptionnellement le défibrillateur peuvent être utilisés.

D'autres dispositifs médicaux peuvent être employés afin de pallier ces atteintes neurologiques ou végétatives :

- **Orthèses** (releveurs de pieds, chaussures orthopédiques)
- **Aides à la marche** (cane, rolator)
- **Tout type d'aménagement** nécessaire au foyer sur recommandation d'un ergothérapeute (fauteuil de douche, douche à l'italienne, monte escalier électrique...)

Certains patients doivent avoir recours à un sondage urinaire pour les troubles rétentionnels.



PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE ET SOUTIEN AUX PATIENTS

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin du centre national de référence ou d'un centre de la filière FILNEMUS, en lien avec les autres spécialistes (neurologues, cardiologues, ophtalmologistes,...) et les équipes paramédicales.

Un programme d'éducation thérapeutique peut également être proposé au malade.

De plus, il est également important de l'informer de l'existence d'une association de patients :

l'association française contre l'amylose.

nApoAI /APOA1 : (Amylose à)
Apolipoprotéine A1

A β 2M/ β 2M : (Amylose à)
 β 2Microglobuline

AGel/Gel : (Amylose à) Gelsoline

ATTR/TTR : (Amylose à)
Transthyrétine

AV : Acuité Visuelle

AVC : Accident Vasculaire
Cérébral

BNP : b-type natriuretic peptide

CADT: Compound Autonomic
Dysfunction Test

ENMG : Electro-Neuro-
Myogramme

ETT : échographie trans-
thoracique

FAP : Functional Ambulation
Performance

FO : Fond d'oeil

IMC (BMI) : Indice de Masse
Corporelle

LAF : Lampe à fente

MIBG :
MetalodoBenzylGuanidine

NAF : Neuropathie Amyloïde
Familiale

NIS : Neuropathy Impairment
Score.

UL : Upper Limb

LL : Lower Limb

NGS : Next-Generation
Sequencing

NYHA : New York Heart
Association

PND: Peripheral Neuropathy
Disability

SNC : Système Nerveux Central

TO : Tonus oculaire

CENTRES DE RÉFÉRENCE DES NEUROPATHIES AMYLOÏDES FAMILIALES ET AUTRES NEUROPATHIES RARES (NNERF)

Le centre de référence national des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques (CHU Bicêtre) et les centres d'expertises dans la prise en charge de l'amylose hATTR peuvent vous aider dans votre démarche de diagnostic et suivi.



Réseau NNERF
Site coordonnateur
APHP- Kremlin Bicêtre
Pr David Adams
www.nnerf.org

Pour connaître la liste des centres habilités à réaliser le test de dépistage, rendez-vous sur le site orphanet :

<https://www.orpha.net>

Le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) - Neuropathies amyloïdes familiales a été élaboré par le centre de référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales et Autres Neuropathies Périphériques Rares (NNERf) à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Alnylam France SAS, et les autres entités de Alnylam, agissant en tant que responsables de traitement, traiteront de manière indépendante vos données à caractère personnel pour répondre à leurs besoins professionnels légitimes, pour remplir leurs obligations contractuelles ainsi que pour se conformer à leurs obligations légales et réglementaires (par exemple aux fins de divulgation de transparence). À cet égard, Alnylam transfèrera vos données personnelles à des tiers prestataires de services, agissant en tant que responsables du traitement de données pour le compte d'Alnylam, ainsi qu'à tout organisme réglementaire ou gouvernemental et à toute autorité compétente habilitée à les recevoir. Ces tiers ou destinataires seront situés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, Alnylam mettra en place les garanties appropriées pour assurer la pertinence et la sécurité du traitement de vos données à caractère personnel. Vous avez le droit d'accéder, de compléter ou de rectifier les informations qui vous concernent en envoyant une demande par courrier électronique à EUDataprivacy@alnylam.com. Vous pouvez également, sous certaines conditions, vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel - sauf lorsque ces données sont utilisées dans le cadre des obligations d'Alnylam en matière de transparence telles que prévues à l'article L.1453-1 du code de la santé publique -, ou demander l'effacement ou la portabilité de vos données. Pour plus d'informations sur les pratiques d'Alnylam en matière de confidentialité, veuillez lire notre politique de confidentialité figurant sur notre site Internet <https://www.alnylam.com/alnylam-france/>

© Tous droits réservés **Alnylam France**, SAS
au capital de 10 000 euros, RCS 818 575 730
100-102 avenue de Suffren, 75015 Paris
Information Médicale : medinfo@alnylam.com

 **Alnylam**[®]
PHARMACEUTICALS