

**Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes
Familiales et Autres Neuropathies Périphériques
Protocole National de Diagnostic et de Soins
(PNDS)
Neuropathie amyloïde familiale**

Texte du PNDS

Table des matières

1. Introduction.....	8
1.1. Définition des neuropathies amyloïdes familiales	8
1.2. Etiologie.....	8
1.3. Prévalence des NAF	9
1.4. Formes cliniques.....	9
1.4.1. NAF à transthyrétine.....	9
1.4.2. NAF à gelsoline	9
1.4.3. Autres NAF	9
1.5. Evolution	9
1.5.1. NAF à TTR.....	9
1.5.2. Autres variétés de NAF.....	10
1.6. Traitements.....	10
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	10
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	10
3.1. Objectifs.....	10
3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
3.3. Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	11
3.3.1. Circonstances de découverte neurologiques	11
3.3.2. Autres circonstances de découverte de NAF-ATTR	12
3.3.3. Circonstances de découverte des NAF-Agell.....	12
3.4. Confirmation du diagnostic/ diagnostic différentiel (Annexe 2)	12
3.4.1. Confirmation du diagnostic.....	13
Un prélèvement tissulaire mettant en évidence des dépôts amyloïdes peut parfois redresser le diagnostic étiologique d'une neuropathie.....	15
3.4.2. Diagnostics différentiels	15
3.5. Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic.....	17
3.5.1. Evaluation de la sévérité de la neuropathie	17
3.5.2. Bilan d'extension de la maladie	18
3.5.3. Evaluation du pronostic des NAF ATTR.....	22
3.5.4. Evaluation de la sévérité de l'amylose à Gelsoline	22
3.6. Recherche de contre-indications aux traitements :	23
3.6.1. Tafamidis	23
3.6.2. Transplantation hépatique (TH)	23
3.7. Annonce du diagnostic et information du patient.....	23
3.7.1. Annonce du diagnostic	23
3.7.2. Information du patient.....	23
3.8. Conseil génétique.....	24
3.8.1. Généralités	24
3.8.2. Modalités pratiques.....	24
3.8.3. Enquête familiale.....	25
3.8.4. Diagnostic prénatal (DPN).....	26
3.8.5. Diagnostic préimplantatoire (DPI).....	26
3.9. Evaluation initiale de référence des patients porteurs asymptomatiques de mutation du gène de la TTR.....	26
3.9.1. Evaluation neurologique	26
3.9.2. Evaluation cardiologique, annexe 7	27
3.9.3. Evaluation ophtalmologique.....	27

4. Prise en charge thérapeutique Annexe 12	27
4.1. Objectifs	27
4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	28
4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	28
4.3.1. Traitements anti amyloïdes	28
4.3.2. Traitements des insuffisances terminales d'organe	32
4.3.3. Traitements pharmacologiques à visée symptomatique	33
4.3.4. Prévention des complications/ Autres traitements	37
4.3.5. Traitement non pharmacologiques	38
4.4. Education thérapeutique (édAmyl)	41
4.5. Recours aux associations de patients	41
5. Suivi	41
5.1. Suivi des patients symptomatiques (annexe 14)	41
5.1.1. Objectifs	41
5.1.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	42
5.1.3. Rythme et contenu des consultations (160)	42
5.1.4. Examens complémentaires	45
5.2. Suivi des porteurs asymptomatiques de mutations du gène ATTR (annexe 14)	45
5.2.1. Objectifs	45
5.2.2. Professionnels impliqués	46
5.2.3. Modalités du suivi	46
5.3. Suivi et accompagnement des aidants	47
6. Rôle du médecin traitant	47
7. Situations particulières	48
7.1. Grossesse	48
7.1.1. Chez les patientes asymptomatiques	48
7.1.2. Chez les patientes symptomatiques	48
7.2. Pace maker et voyage/IRM	48
8. Amyloses héréditaires non liées à la transthyrétine ou à la gelsoline.	49
ANNEXES	50
Annexe 1. Coordonnées des centres de référence ou compétence de la filière neuromusculaire FILNEMUS	50
Annexe 2. Stratégie pour l'analyse génétique	52
Annexe 3. Diagnostics différentiels	53
Annexe 4. Score de NIS et conversion NIS/MRC	54
Annexe 5 : Scores cliniques	55
Score PND (Peripheral Neuropathy Disability)	55
Score FAP	55
Annexe 6. Score CADT	56
Annexe 7. Résumé de l'évaluation initiale cardiologique	57
Annexe 8. Classification NYHA	58
Annexe 9. Atteinte ophtalmologique	59
Atteintes oculaires potentiellement cécitantes : mutations de la TTR rapportées dans la littérature	59
Classification clinique de l'atteinte vitréenne, d'après Koga	59
Annexe 10. Conseil génétique :	60
Annexe 11. Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ)	61
Annexe 12. Stratégie thérapeutique	62
Annexe 13. Carte patient NAF	63

Annexe 14 . Bilan et suivi proposé pour NAF TTR.....	64
Annexe 15. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	65
Liste des abréviations	66
REFERENCES	68

Synthèse à destination du médecin traitant

Définition : la neuropathie amyloïde familiale est une maladie rare, systémique, de transmission autosomique dominante. Les symptômes sont dus à des dépôts amyloïdes, principalement dans le système nerveux périphérique et végétatif mais potentiellement dans tous les organes (cœur, yeux, reins...)(1). Cette maladie ne touche que l'adulte. Il s'agit dans la très grande majorité des cas de neuropathies liées à une mutation du gène de la transthyrétine (ATTR), exceptionnellement de la gelsoline, de la $\beta 2$ microglobuline, ou de l'APOA1.

NAF-ATTR : LA NAF-ATTR est une maladie évolutive, potentiellement mortelle, secondaire à une mutation du gène de la transthyrétine, la plus fréquente étant la mutation V30M. L'évolution et la sévérité sont variables selon l'âge de début et le type de mutation, les formes à début tardif (>50 ans) étant plus sévères et d'évolution plus rapide.

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 :
 - i) présence d'une dysautonomie (troubles érectiles, diarrhée, hypotension orthostatique) sans diabète
 - ii) aggravation rapide du déficit sur quelques mois ou années
 - iii) 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
 - iv) invalidante avec troubles de la marche en 2-3 ans,
 - v) précédée d'un syndrome du canal carpien bilatéral,
 - vi) associée à un amaigrissement important de 10%,
 - vii) association à une cardiopathie infiltrative ou à des troubles de conduction sévères.

NAF-Agel :

Signes qui doivent faire suspecter le diagnostic

Une dystrophie cornéenne grillagée marquée par des opacités qui débutent en périphérie de la cornée et n'atteignent que rarement le centre

Conduite à tenir face à ces signes pour le médecin traitant

Le médecin traitant, en cas de suspicion de NAF, doit adresser le patient à un spécialiste neurologue, de préférence au centre de référence neuropathies amyloïdes familiales NNERf au CHU Bicêtre ou dans un des centres de neuropathies périphériques rares, ou maladies neuromusculaires rares existant en métropole ou dans les DOM-TOM (Filière FILNEMUS).

Prise en charge diagnostique

Elle fait appel i) à la mise en évidence de dépôts d'amylose sur des biopsies (BGSA en première ligne), par coloration au Rouge Congo et ii) à la biologie moléculaire pour rechercher une mutation amyloïdogène des gènes TTR voire Gel, APOA1, $\beta 2$ M.

Le bilan initial systématique permet de dépister les autres atteintes systémiques (cardiaque, oculaire, digestive, rénale...)

Prise en charge thérapeutique

1. Pour les NAF-ATTR :

La prise en charge est multidisciplinaire. Il y a plusieurs axes de prise en charge incluant systématiquement neurologues, cardiologues et ophtalmologues, mais si besoin spécialistes des traitements anti-douleur, urologues, gastroentérologues, néphrologues, rééducateurs, qui vont proposer: i) un traitement anti-amyloïde, ii) un traitement symptomatique des conséquences de la maladie (neuropathie sensitivo-motrice et végétative, atteinte cardiaque, oculaire...), iii) un traitement des atteintes terminales d'organe et iv) un conseil génétique.

Traitements anti-amyloïdes:

- Le tafamidis (seul médicament ayant l'AMM pour l'instant, stabilisateur cinétique de la TTR) ou la transplantation hépatique (qui permet de bloquer à 90% la synthèse de transthyrétine mutée). Les indications dépendent : du stade de la maladie, de l'âge du patient, de la présence d'atteintes cardiaque ou rénale sévères associées. Le tafamidis est prescrit à 20 mg en 1 prise quotidienne à heure fixe. Il est indiqué en première ligne au stade 1 de la maladie (marche sans aide) chez des patients symptomatiques. La tolérance est bonne, en dehors du risque de majoration de la diarrhée, d'infection urinaire ou de vaginite. Il est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allergie à l'excipient.
- La transplantation hépatique est à réserver aux formes débutantes de la maladie, après échec du tafamidis et pour les génotypes V30M à début précoce. La probabilité de survie à 5 ans après transplantation peut être estimée grâce au calculateur mis en ligne sur le site nnerf.fr (2). En cas d'insuffisance cardiaque ou rénale sévère une double transplantation hépato-cardiaque ou hépato rénale peut se discuter.

Traitements symptomatiques

Ils seront adaptés au cas par cas (en prenant garde aux effets indésirables des médicaments, aggravés par la dysautonomie).

Un programme d'éducation thérapeutique pour les NAF-ATTR (édAmyl) est disponible.

Le conseil génétique est d'importance majeure, destiné en priorité aux apparentés de 1^{er} degré.

2. Pour les NAF-AGel :

La prise en charge est pluridisciplinaire, avec en priorité, ophtalmologue, neurologue et cardiologue. Il n'existe pas de traitement anti-amyloïde.

Rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient

- i. Détecter les événements et prévenir les complications survenant au cours de la maladie (ex: dépression, dénutrition, plaies cutanées)
- ii. Participer à la mise en place et coordonner le soin à domicile (renutrition, rééducation et préservation de l'autonomie, soins infirmiers)
- iii. Participer à la prise en charge psychologique
- iv. Prévenir et accompagner les situations de handicap
- v. Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient
- vi. Contacter le centre de référence en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge.
- vii. Aider à l'information des apparentés sur l'intérêt du dépistage présymptomatique

Les “contacts utiles”:

Site internet centre de référence NNERf : www.nnerf.fr

Association de patients : Association Française Contre l'Amylose : www.amylose.asso.fr

1. Introduction

1.1. Définition des neuropathies amyloïdes familiales

La neuropathie amyloïde familiale est une maladie rare, systémique, de transmission autosomique dominante. Les symptômes sont dus à des dépôts amyloïdes, principalement dans le système nerveux périphérique et végétatif dans l'endonevre(1). Cette maladie ne touche que l'adulte. La première description de la maladie a été faite au Nord du Portugal, à Pova de Varzim par Andrade en 1952 (3).

1.2. Etiologie

Les dépôts amyloïdes sont extracellulaires. Ils ont des propriétés tinctoriales: coloration par le rouge Congo, avec un aspect biréfringent en lumière polarisée. Les protéines fibrillaires amyloïdes ont plusieurs caractéristiques : rigides, non branchées, de 10 nm de diamètre. L'amylose peut être due à des mutations des gènes de différentes protéines amyloïdogènes, principalement la transthyrétine (ATTR), plus exceptionnellement la gelsoline (Agel), l'apolipoprotéine A1 (AApoAI), la beta2 microglobulinémie (Aβ2M) (4).

- La TTR est principalement fabriquée par le foie, et à moindre degré par les épithéliums pigmentés oculaires et les plexus choroïdes. La TTR est une protéine tétramérique composée de 4 sous-unités identiques ; elle transporte la thyroxine et le complexe retinol binding protein-vitamin A dans le sérum et le LCS. En cas de mutation, le tétramère devient instable et se dissocie en monomères et dimères, qui s'agglutinent et constituent la substance amyloïde. La dissociation de la TTR tétramérique et le dépliage partiel du monomère sont requis pour la formation de fibrilles amyloïdes (5). Celle-ci se dépose ensuite dans l'endonevre, le cœur, le vitré, le rein entraînant ainsi les symptômes cliniques. En 1984, Saraiva et al identifient chez les patients portugais avec NAF une mutation pathogène dans le gène de la transthyrétine, en position 30 (substitution Valine par Methionine) (6).
- La Gelsoline est une protéine modulatrice de l'actine. Les fragments de gelsoline isolés dans les formes finlandaises ont une substitution d'acide aminé asparagine remplaçant l'acide aspartique à la position 187 de la Gelsoline. Les mutations D187N ou D187Y compromettent la liaison du Ca²⁺ dans le domaine 2 de la Gelsoline favorisant une conformation dépliée (7).
- L'apolipoprotéine A-I (apoA-I) humaine est le composant majeur protéique de la lipoprotéine à haute densité (HDL). Elle transporte l'excès de cholestérol cellulaire du compartiment plasmatique vers le foie. (8,9).
- La β-2 microglobuline (β2m) est une protéine de 99 acides aminés, qui agit physiologiquement comme la chaîne légère du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) classe I. Une seule mutation de β2m D76N induit l'accumulation massive du mutant β2m sous forme de dépôts amyloïdes dans les organes cibles (10).

1.3. Prévalence des NAF

La prévalence moyenne mondiale de NAF à TTR est estimée à $1/1.10^6$ dans la population générale (11). Elle peut atteindre 1/1000 dans les zones endémiques que sont le Nord du Portugal, la Suède, certains villages au Japon (11,12). La maladie est ubiquitaire, existe dans de nombreuses autres zones dites non endémiques, dont la France (13), avec plusieurs dizaines de mutations différentes du gène de la TTR décrites (14). La prévalence des autres variétés de NAF est inconnue avec un foyer endémique principal de NAF à gelsoline en Finlande ; seules 2 familles ont été rapportées dans la littérature comme affectées par l'ApoAI et l'A β 2m respectivement.

1.4. Formes cliniques

L'expression clinique de la NAF est extrêmement variable ; plusieurs phénotypes peuvent être distingués.

1.4.1. NAF à transthyréline

Elle se présente comme une neuropathie sensitivomotrice avec dysautonomie, associée, avec une fréquence variable selon la mutation, à une cardiomyopathie et à un amaigrissement. On distinguera les formes à début précoces (<50 ans) et tardif (>50 ans).

La présentation classique (forme portugaise) est une neuropathie longueur dépendante, avec atteinte du système nerveux autonome et atteinte prédominante des petites fibres nerveuses des sensibilités thermiques et algiques. Elle est associée à une cardiomyopathie et à une perte de poids importante précoce. Les patients portugais débutent leur maladie entre 20 et 30 ans, dans un contexte quasi systématique d'histoire familiale. En France, le début est en général plus tardif (5 ou 6^{ème} décennie, voire plus) et dans 50% des cas, il n'y a pas d'antécédent familial connu (14), ce qui retarde souvent le diagnostic, d'autant plus que les phénotypes cliniques de neuropathies sont plus variés qu'en territoire endémique (14).

1.4.2. NAF à gelsoline

Les manifestations principales sont la dystrophie cornéenne, une atteinte de nerfs crâniens, une polyneuropathie sensitive, une atteinte cutanée type cutis laxa.

1.4.3. Autres NAF

Les NAF à apolipoprotéine A1 se présentent comme une neuropathie sensitivomotrice associée à une néphropathie sévère, celles à β 2 microglobuline comme une neuropathie végétative avec atteinte cardiaque et rénale sévère.

1.5. Evolution

1.5.1. NAF à TTR

Il s'agit de la neuropathie héréditaire évolutive la plus sévère de l'adulte, avec une survie moyenne après le début des symptômes de 7 à 12 ans, en l'absence de traitement (15). Le pronostic vital est grevé par l'atteinte cardiaque longtemps latente, et le pronostic fonctionnel par l'atteinte neurologique qui évolue rapidement. La sévérité est variable selon l'âge de début et le type de mutation. Elle est marquée par une extension progressive des pertes de sensibilités, de façon longueur-dépendante, puis l'apparition de troubles moteurs distaux aux membres inférieurs avec steppage, responsables de troubles locomoteurs aboutissant au recours à une aide à la marche en 5 ans puis un état terminal grabataire en 10 ans. Dans les formes portugaises, le décès survient après 12 ans en moyenne (15). L'évolution est plus rapide pour les formes tardives V30M, avec un recours à une canne en 3 ans et un décès en 7 ans (16,17). Les troubles conductifs cardiaques sont fréquents et évolutifs, aboutissant à des BAV complets (18) et des troubles du rythme aux deux étages (19). Sur le plan

ophtalmologique, l'ATTR est la seule amylose systémique pouvant s'accompagner d'une atteinte vitréenne (20). La prévalence des dépôts amyloïdes vitréens est de 0 à plus de 30 % et augmente avec la durée d'évolution de la maladie (21,22).

1.5.2. Autres variétés de NAF

Les symptômes de la NAF à Agel n'engagent pas le pronostic vital, une atteinte cardiaque est possible.

La NAF Abeta2M a une évolution fatale en 20 ans. L'évolution des NAF AApoAI est variable, allant de formes bénignes cutanées à des formes polyviscérales aboutissant au décès.

1.6. *Traitements*

La prise en charge des NAF est pluridisciplinaire. Les traitements anti-amyloïdes sont disponibles uniquement pour les NAF A-TTR et essentiellement au stade débutant. La transplantation hépatique (TH), qui permet de supprimer la principale source de TTR mutée, proposée depuis 25 ans, améliore nettement la survie chez les jeunes patients portugais, lorsqu'elle est proposée précocement après le début de leurs symptômes. Elle peut stopper la progression et permet d'augmenter la survie (23). Le bénéfice de la TH est nettement moindre chez les patients français débutant tardivement leur neuropathie. Depuis 2011, le tafamidis (Vyndaqel®), stabilisateur du tétramère de TTR, est disponible en France. Il dispose d'une AMM pour le stade 1 (marche sans aide) et est proposé en première intention. Il permet de ralentir la progression de la maladie, mais n'empêche pas complètement l'aggravation locomotrice ni l'apparition d'une hypotension orthostatique (24). De nouvelles molécules sont en cours d'étude (silencage génique, anticorps monoclonaux anti-substance amyloïde P) dans le cadre d'essais cliniques et devraient contribuer à améliorer le pronostic de cette neuropathie sévère.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de neuropathie amyloïde familiale (NAF). Ce PNDS, et la Liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe, peuvent servir de référence au médecin traitant désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie, en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée (n°9). Il peut également servir de référence au médecin conseil de la CPAM et aux représentants de la MDPH dans le cadre de démarches initiées par le patient, son médecin traitant et le spécialiste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de NAF, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. *Objectifs*

Les objectifs de l'évaluation initiale sont de :

- confirmer le diagnostic de NAF,
- évaluer la sévérité et l'avancée de la maladie,
- poser les indications thérapeutiques
- informer le patient sur l'histoire naturelle de la maladie, son extension, la prise en charge thérapeutique, le mode de transmission, les recherches en cours. (*Cf paragraphe information*)

3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation initiale, comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin du centre national de référence ou d'un centre de compétence de la filière FILNEMUS, aidé par une secrétaire coordinatrice en lien avec les secrétariats des spécialistes (service de cardiologie en priorité) (liste disponible sur le site du centre de référence : www.nnerf.fr). Annexe 1

Les spécialistes impliqués sont tous ceux qui participent au diagnostic ou à la prise en charge initiale des diverses atteintes systémiques: neurologues, neurophysiologistes, cardiologues, ophtalmologistes, mais également, médecins internistes, gastro-entérologues, néphrologues, urologues, médecins de médecine physique et de réadaptation, orthopédistes et tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

3.3. Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1. Circonstances de découverte neurologiques

Forme à début précoce (<50 ans), mutation Val30Met avec histoire familiale (patients d'origine portugaise)

Il s'agit le plus souvent d'un sujet de 25 à 35 ans. Le tableau clinique est celui d'une polyneuropathie distale évolutive avec dysautonomie. La symptomatologie initiale peut être :

- sensitive : paresthésies des membres inférieurs (40%), douleurs neuropathiques (5%), maux perforants plantaires,
- dysautonomique (diarrhée et/ou constipation, (40%), vomissements), impuissance (9%), manifestations d'hypotension (15)
- générale : amaigrissement inexpliqué (inaugural dans 16% des cas)

Forme à début tardif (>50 ans), mutation Val30Met et autres mutation (non V30M)

Il s'agit de la majorité des cas en France (75%) ; la déclaration est tardive (après 50 ans) et les antécédents familiaux font défaut (52 à 68 %) (25,26) Le diagnostic est difficile et retardé en moyenne de 3 ans après les premières manifestations, ce qui est très préjudiciable compte tenu de la gravité et du caractère irréversible de la maladie.

Le tableau clinique dans ces formes tardives se distingue des formes à début précoce par :

- le caractère sensitivo-moteur (84% vs 35%).
- le caractère plus exceptionnel de la dysautonomie, retrouvée dans 10% à 16% des cas vs 48 à 65% (25,26).
- l'atteinte de toutes les modalités sensitives (proprioceptifs, et thermoalgiques) .vs thermoalgiques seuls (70% vs 25%)
- le caractère plus souvent douloureux (46% vs 2%) (25,26).

Des présentations plus atypiques peuvent se voir : neuropathie débutant aux membres supérieurs (27), neuropathie ataxiante (28), exceptionnellement neuropathie motrice (14,29). Les diagnostics différentiels sont alors très nombreux. En France, les formes ataxiantes (26%), ou débutant aux membres supérieurs (22%) représentent la moitié des cas (14).

3.3.2. Autres circonstances de découverte de NAF-ATTR

Gastro-entérologiques

Le gastro-entérologue pourra évoquer le diagnostic devant des troubles digestifs chroniques avec une alternance de diarrhée-constipation, une diarrhée, une constipation, ou plus rarement des vomissements, persistants et parfois associés à une perte de poids (15).

Ophtalmologiques

L'atteinte vitréenne est la seule manifestation oculaire potentiellement inaugurale. Elle a été rapportée chez des porteurs de différentes mutations de la TTR. Pour le génotype V30M, le caractère inaugural de l'atteinte vitréenne est exceptionnel chez les sujets portugais (30) plus fréquent chez les patients japonais (jusqu'à 6%) et suédois (plus de 30% dans une étude portant sur 90 patients (31) sachant que 8% étaient homozygotes pour la mutation). L'atteinte vitréenne peut être associée à d'autres manifestations d'une NAF-ATTR. Les patients consultent pour des myodésopsies (« corps flottants »), associées à une baisse de vision de sévérité variable, qui fluctue dans le temps.

Cardiologiques

La maladie peut se révéler par des manifestations cardiaques : troubles conductifs, pseudo-hypertrophie à l'échocardiographie et insuffisance cardiaque. L'existence d'une neuropathie cardiaque souvent très précoce, avec dénervation sympathique (mise en évidence par la scintigraphie cardiaque à la MIBG) et/ou parasympathique (absence d'accélération cardiaque lors d'une injection d'atropine) a été récemment mise en évidence. Elle a surtout une valeur pronostique. Les troubles conductifs peuvent être symptomatiques (syncope) et conduire à l'implantation d'un stimulateur (32). La NAF est une cause de cardiopathie infiltrative sans hypertrophie électrique ni hypertension artérielle associée. A un stade plus avancé, la NAF peut entraîner une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (33–35). Pour chacune de ces situations diagnostiques, l'existence d'autres signes ou d'antécédents familiaux de NAF (neuropathie périphérique, atteinte oculaire...) doivent attirer l'attention du praticien.

Rénales

La porte d'entrée diagnostique est exceptionnellement rénale et essentiellement chez des patients d'origine portugaise avec mutation V30M ; une microalbuminurie isolée peut précéder l'apparition de la neuropathie chez des porteurs asymptomatiques (36).

3.3.3. Circonstances de découverte des NAF-Agel

Les manifestations ophtalmologiques constituent le premier signe de la maladie chez environ 80% des patients (37). Elles comportent :

- une sécheresse oculaire, précoce et très fréquente
- des dépôts amyloïdes cornéens, responsables d'une kératopathie cécitante,
- des atteintes palpébrales : blépharochalasis, entropion, ectropion et lagophthalmie, secondaire aux atteintes des paires crâniennes, plus tardives
- un glaucome secondaire,
- une cataracte de début précoce.

3.4. Confirmation du diagnostic/ diagnostic différentiel (Annexe 2)

Dans un contexte de neuropathie périphérique évolutive idiopathique, la confirmation du diagnostic repose sur l'association de 2 tests diagnostiques:

- i) La présence d'une mutation amyloïdogène du gène de la transthyréline (<http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>).
- ii) La découverte de dépôts amyloïdes sur une biopsie tissulaire, immuno-marqués pour la transthyréline.

3.4.1. Confirmation du diagnostic

Analyse en biologie moléculaire (amyloses à TTR)

Généralités

L'analyse en biologie moléculaire se fait par séquençage du gène de la TTR situé sur le chromosome 18q. La mutation Val30Met (p.Val50Met), est la plus fréquente en France. Mais plus de 100 mutations amyloïdogènes sont décrites à ce jour, distribuées le long du gène (13). Ce sont toutes des mutations faux-sens, entraînant une mauvaise conformation de la protéine TTR. Une base de données (<http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>) reprend et met à jour l'ensemble des mutations décrites dans le monde et permet de décrire les polymorphismes génétiques.

La mutation Val30Met (p.Val50Met), est la plus fréquente des mutations amyloïdogènes en France (2/3 des cas) suivies par les mutations de la Serine 77 (Ser77Tyr (p.Ser97Tyr) et Ser77Phe (p.Ser97Phe), Ile107Val (p.Ile127Val) (17). Il en existe 40 autres.

Il faut bien noter que certaines variations d'acides aminés ne sont pas pathogènes tel que le variant Gly6Ser, fréquemment retrouvé dans la population générale. Son association à la mutation Val30Met a un effet « protecteur » (38). En présence d'une mutation du gène de la TTR non décrite, les logiciels de prédiction *in silico* sont une aide au diagnostic.

Modalités pratiques

Le diagnostic moléculaire :

- Nécessite un consentement éclairé préalable
- à partir de l'ADN extrait du sang périphérique, prélevé sur tube EDTA (10 ml), ou de la salive, prélevée sur tube Oragene (DNA Genotek®).
- le prélèvement peut être expédié au laboratoire de biologie moléculaire à température ambiante dans les 24-48h ou être stocké à 4°C dans l'attente de l'expédition.

L'analyse moléculaire :

- doit se faire dans un laboratoire habilité. Le résultat est transmis au prescripteur qui rend le diagnostic au patient.
- comporte le séquençage des 4 exons codant le gène *TTR* par la technique Sanger. La séquence obtenue est comparée à la séquence de référence (NG_009490.1 – transcrit NM_000371.3).

En l'absence de mutation amyloïdogène du gène de la TTR:

- on peut écarter le diagnostic de NAF-TTR.
- en cas d'amylose, la poursuite de l'enquête génétique est nécessaire :
 - par séquençage des autres gènes responsables de NAF: gelsoline, apolipoprotéine A1, beta2 microglobuline par la technique NGS (Next-generation sequencing) par panel de ces gènes pour les autres amyloses héréditaires.
 - en l'absence de mutation de ces gènes, une autre variété biochimique devra être recherchée. L'analyse protéomique par spectrométrie de masse de dépôt amyloïde extrait de coupe tissulaire peut alors s'avérer nécessaire.

Biopsies

Généralités

La mise en évidence histologique de dépôts amyloïdes est essentielle pour le diagnostic d'amylose, et représentait le gold standard pour le diagnostic positif de cette maladie jusqu'à

tout récemment (39,40). Le prélèvement doit être de quantité suffisante pour réaliser les différentes techniques requises et comporter un fragment formolé, un fragment pour congélation et éventuellement un fragment pour étude en microscopie électronique

Les dépôts sont identifiés grâce à la coloration par le rouge Congo et l'obtention d'une biréfringence verte au microscope en lumière polarisée. Il est nécessaire de typer biochimiquement l'amylose par immunomarquage anti-TTR

L'amylose étant systémique, les dépôts amyloïdes peuvent être mis en évidence sur de nombreux prélèvements de façon fortuite ou ciblée. Les sites généralement biopsiés sont : les glandes salivaires accessoires, le nerf, le muscle, la graisse abdominale, le rein et le cœur, plus rarement le vitré. Les prélèvements les moins invasifs sont actuellement préférés lors du bilan initial :

- La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA). Dans une étude portugaise (41) chez des patients jeunes symptomatiques avec une mutation Val30Met du gène de la TTR, la sensibilité était de 91%. Pour les formes tardives françaises, la sensibilité est moindre de 66% (expérience CRMR NNERF). Des dépôts ont été également retrouvés chez 18% des sujets portugais porteurs asymptomatiques.
- La biopsie de la graisse abdominale, il n'y a cependant pas d'étude spécifique pour l'amylose ATTR. Les études retrouvent pour la recherche d'une amylose systémique une sensibilité entre 58% (42) et 88% (43), et une spécificité entre 80% (44) et 100% (42,44).
- Il n'existe pas d'étude comparative entre la BGSA et la biopsie de graisse abdominale.
- La biopsie nerveuse a longtemps été utile pour le diagnostic de neuropathie amyloïde (45,46), permettant d'identifier les lésions spécifiques pathogènes, à savoir l'amylose dans l'endonevre, dans le cadre de neuropathies progressives sévères idiopathiques de présentation « sporadique ». Sa sensibilité est estimée à 80% dans des laboratoires spécialisés passant à 93% après relecture (47). Elle n'est aujourd'hui proposée qu'en 2ème intention, en cas de négativité des premiers prélèvements (BGSA), sauf s'il existe une présentation atypique (début au membre supérieur, atteinte motrice prédominante).

Comment optimiser la détection de dépôts amyloïdes ?

- Un matériel tissulaire suffisant : nombre de glandes salivaires suffisant (minimum 3), prévoir un fragment pour congélation, voire pour étude en microscopie électronique en plus du fragment formolé.
- Un examen attentif au microscope pour repérer les dépôts
- Une coloration au rouge Congo, l'examen au microscope à polarisation et l'immunomarquage anti-TTR.
- Des coupes sériées complémentaires si l'étude des premières coupes s'avère négative
- Garder à l'esprit qu'une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic et doit amener à renouveler les prélèvements, sur éventuellement d'autres sites, de préférence symptomatiques (rein, tube digestif, cœur). Les biopsies gastriques permettent parfois d'identifier des dépôts amyloïdes chez des patients ayant des troubles digestifs hauts ou un amaigrissement (48); les dépôts sont situés le plus souvent dans la musculaire muqueuse autour des vaisseaux.

Comment préciser la nature biochimique des dépôts ?

- En cas de dépôts amyloïdes, un typage des dépôts doit être réalisé avec un immunomarquage anti-TTR, et immunofluorescence anti-chaînes légères Kappa et/ou lambda.
- Il peut exister des marquages non spécifiques avec des co-marquages TTR-chaînes légères Kappa et/ou lambda (49).
- L'immunomarquage anti-TTR ne permet pas de distinguer une amylose génétique d'une amylose sénile, avec une TTR non mutée « sauvage » ; mais la TTR sauvage seule ne donne pas de neuropathie.
- Le recours aux tests génétiques et au dosage de chaînes légères libres sériques ainsi que le ratio Kappa/lambda apportent des arguments pour différencier les amyloses héréditaires des amyloses acquises AL.
- En cas d'impossibilité de typer l'amylose, l'analyse en protéomique/spectrométrie de masse des dépôts amyloïdes (43) peut s'avérer nécessaire. Cette dernière est d'accès plus difficile mais augmente la rentabilité diagnostique (50,51).

Un prélèvement tissulaire mettant en évidence des dépôts amyloïdes peut parfois redresser le diagnostic étiologique d'une neuropathie.

3.4.2. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont multiples, d'autant plus nombreux que les antécédents familiaux manquent. Ils dépendent du mode de présentation clinique. Ils sont résumés en annexe 3.

En cas de neuropathie

- En cas de neuropathie avec dysautonomie :
 - o le diabète mais dysautonomie de survenue tardive dans contexte de diabète évolué, compliqué (rétinopathie, néphropathie) et associé à une polyneuropathie sensitivomotrice (52).
 - o les autres types d'amylose : AL, AA...
- En cas de polyneuropathie sensitivomotrice :
 - o une PIDC peut être fréquemment évoquée dans les formes de survenue tardive en raison de l'importance des troubles de la sensibilité profonde, l'areflexie et le déficit moteur. Les explorations paracliniques (ENMG, analyse du LCS, biopsie neuro-musculaire) ne permettant pas toujours de redresser le diagnostic. (17,47,53).
- En cas de troubles de la marche (inauguraux chez 11% des cas français) (14).
 - o un canal lombaire étroit peut être évoqué chez un sujet âgé.
- En cas de neuropathie débutant aux membres supérieurs :
 - o syndrome du canal carpien banal,
 - o canal cervical étroit,
 - o ou neuropathie paranéoplasique si douloureux, extensif et dans un contexte d'amaigrissement majeur (27).
- En cas de neuropathie ataxiante :
 - o une carence en vitamine B12,
 - o une PIDC ataxiante,
 - o une neuropathie paranéoplasique associée à des anticorps anti-Hu,
 - o une neuropathie toxique au cisplatine ou oxaliplatine,
- En cas de neuropathie avec gammapathie monoclonale :
 - o une neuropathie avec activité anti-MAG,
 - o un syndrome de CANOMAD,
- En cas d'atteinte multi-tronculaire:
 - o en premier lieu une vascularite ou une sarcoïdose.

- Dans les cas exceptionnels de neuropathie motrice :
 - un syndrome de Kennedy,
 - une SLA,
 - ou une PIDC à forme motrice (29).

En cas de troubles digestifs inauguraux (d'origine végétative le plus souvent) :

- une maladie chronique digestive (de type MICI) devant une diarrhée chronique,
- une gastrite ou une anorexie mentale dans un contexte de nausées, vomissements et amaigrissement majeur.

En cas d'atteinte ophtalmologique

- En cas d'atteinte vitréenne inaugurale : infiltration inflammatoire ou lymphomateuse du vitré. (54). Lorsqu'elle est possible, l'angiographie au vert d'indocyanine peut aider en montrant une atteinte vasculaire choroïdienne typique.

- En cas de dystrophie cornéenne grillagée (NAF-AGel) : A la différence des dystrophies grillagées ne s'intégrant pas dans un contexte systémique, les opacités dans la NAF-AGel débutent en périphérie de la cornée et n'atteignent que rarement le centre.

En cas d'atteinte cardiaque

Les principaux éléments du diagnostic sont l'ECG, l'imagerie cardiaque (échocardiographie, IRM, scintigraphie au diphosphonate) et les biomarqueurs (troponine, BNP).

- *En cas d'aspect échographique de cardiopathie hypertrophique les diagnostics différentiels sont :*

- Cardiopathie hypertrophique sarcomérique à transmission familiale autosomique dominante
- L'hypertrophie cardiaque secondaire à une hypertension artérielle ou à une sténose aortique
- L'aspect échographique caractéristique (myocarde épais et très brillant, infiltration valvulaire) oriente parfois d'emblée vers le diagnostic. L'épaississement des parois myocardiques dans la NAF est secondaire à un processus infiltratif lié à des dépôts d'amylose dans la matrice extracellulaire, contrairement à un processus vrai d'hypertrophie par augmentation de taille des cardiomyocytes. Cette pseudo-hypertrophie ne s'associe pas à une hypertrophie électrique mais plus souvent à un microvoltage. Ainsi, des indices combinés d'ECG et d'échocardiographie ont été proposés (57). Le reste du bilan morphologique (IRM, scintigraphie aux biphosphonates) permettra d'orienter la demande de diagnostic génétique.

- *En cas d'insuffisance cardiaque (IC)*

L'amylose cardiaque à transthyrétine fait partie des étiologies de l'IC à fraction d'éjection préservée à rechercher d'emblée, elle est en cause dans 5% des cas (35). Cette évaluation doit être réalisée par l'imagerie non invasive (échographie, IRM cardiaque, et particulièrement scintigraphie aux biphosphonates qui dans ce contexte a une valeur pathognomonique pour le diagnostic d'amylose cardiaque).

La recherche d'une amylose comme cause à une IC aura un intérêt thérapeutique puisque

- des traitements spécifiques sont en cours d'évaluation dans la cardiopathie amyloïde (Tafamidis, silenciers de RNA).

- certains traitements classiques de l'IC sont contre-indiqués dans l'amylose cardiaque comme les bêta bloquants, les digitaliques, certains anticalciques bradycardisants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas d'hypotension orthostatique.

- *En cas de troubles du rythme*

Devant des troubles conductifs sévères survenant chez un sujet jeune ou dans un contexte de neuropathie, une démarche diagnostique similaire à celle de l'IC peut être proposée, (seule l'IRM n'est pas réalisable chez les patients qui viennent d'être implantés d'un stimulateur cardiaque).

3.5. *Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic*

3.5.1. Evaluation de la sévérité de la neuropathie

Un examen neurologique complet, incluant au minimum testing moteur, examen sensitif toutes modalités : tact, pique, température, proprioception, recherche des réflexes ostéo-tendineux et d'une hypotension orthostatique.

Evaluation clinique :

La sévérité de l'atteinte clinique peut être appréciée grâce à différents tests et scores :

Sur le plan de la neuropathie sensitivo-motrice :

- par le score NIS (Neuropathy Impairment Score) (58) qui est un score composite sur 204 points, tenant compte de la sensibilité aux extrémités (gros orteil et dernière phalange de l'index) selon 4 modalités, du déficit moteur aux 4 membres et des réflexes. Cet examen présente plusieurs défauts : une cotation du déficit moteur différente du score MRC (maximum de 4 et non 5), l'absence de prise en compte de la sensibilité sur la totalité des 4 membres, ni de la sensibilité thermique. Cet examen prend au moins 20 minutes. Ce score a été adapté à l'échelle MRC classique par le CRMR pour en faciliter l'usage (Annexe 4). Ce score ne prend pas en compte la sensibilité thermique et n'explore que les grosses fibres.

Sur le plan locomoteur :

- par le score FAP (d'après Coutinho) qui décrit les stades de neuropathie dans les formes portugaises (15). Stade 0 : asymptomatique, I : troubles sensitifs et végétatifs essentiellement ; II : troubles de la marche nécessitant une canne, III : grabataire.
- par le score modifié de locomotion plus détaillé du PND (Peripheral Neuropathy Disability) (59) (Annexe 5), score utilisé notamment pour discuter de l'indication des traitements anti amyloïdes.

Sur le plan de la dysautonomie :

- par le score clinique CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test) (annexe 6) (60). Ce score est coté sur 16 pour les femmes, en tenant compte de l'hypotension orthostatique (à mesurer), des troubles digestifs et urinaires ; et sur 18 pour les hommes en tenant compte de la dysfonction érectile.

Evaluation paraclinique :

L'examen clinique est complété par un ENMG afin de quantifier la sévérité de la neuropathie et de pouvoir réaliser un suivi. Cet examen n'étudie que les grosses fibres nerveuses, il peut donc être normal dans les formes débutantes (atteinte isolée des petites fibres). L'examen neurophysiologique initial doit être aussi complet que possible (au moins 3 membres étudiés et en particulier tous les membres symptomatiques), avec étude des vitesses de conduction nerveuse motrices et sensitives et des amplitudes motrices et sensitives). L'analyse en détection est recommandée dans les muscles déficitaires en particulier. Des tests neurophysiologiques sont également utiles à l'évaluation de la neuropathie autonome : la réponse cutanée sympathique et la variabilité de l'espace R-R par exemple (61).

D'autres techniques existent pour explorer l'atteinte des petites fibres nerveuses mais ne sont pas disponibles dans tous les centres : les potentiels évoqués laser, le thermothest, le Sudoscan® ou la biopsie de peau

3.5.2. Bilan d'extension de la maladie

Il dépend du génotype TTR, GEL, beta 2, ou apoA1.

Amylose ATTR

Atteinte cardiaque (annexe 7)

L'atteinte cardiaque est quasi constante au cours des NAF-TTR, elle est longtemps latente et méconnue, alors même qu'elle a une très grande importance pronostique.

L'évaluation cardiaque doit permettre de :

- détecter une cardiopathie infiltrative (parfois précoce ou isolée),
- détecter des complications cardiaques qui nécessiteraient une prise en charge spécifique (typiquement l'implantation d'un stimulateur cardiaque, le dépistage d'une insuffisance cardiaque débutante),
- dépister une dénervation cardiaque sympathique ou parasympathique
- apporter une information quant au pronostic du patient.

Cette évaluation sera faite au mieux dans un centre de référence / compétence connaissant la maladie et disposant d'un plateau d'imagerie et d'explorations cardiaques complet. Si le diagnostic final d'amylose cardiaque reste en théorie histologique, il existe un consensus pour poser le diagnostic positif d'amylose cardiaque quand il existe à la fois une amylose systémique (preuve génétique et histologique) et des signes concordants aux examens cardiaques non invasifs, en particulier la scintigraphie aux biphosphonates (l'existence d'une fixation cardiaque de ce traceur est pathognomonique d'une amylose cardiaque).

Le bilan initial cardiologique comprendra :

- **Un examen clinique :**
 - o L'anamnèse précisera le traitement actuel du patient et recherchera la prise de diurétiques ou l'administration de médicaments déconseillés dans la NAF (digitaliques, bêtabloquants).
 - o Il recherchera une insuffisance cardiaque clinique et déterminera la classe NYHA du patient (Annexe 8), même si celle-ci est parfois difficile à évaluer du fait des troubles associés de la motricité, elle reste un élément déterminant du pronostic du patient (62). On recherchera une hypotension orthostatique, des antécédents de syncope.
- **Un électrocardiogramme** permettra de rechercher :
 - o des signes d'atteinte cardiaque (microvoltage, pseudo onde Q, notamment dans les dérivations antérieures) et des troubles conductifs. Ces signes électrocardiographiques sont toutefois peu sensibles et une amylose cardiaque ne peut être éliminée sur leur seule absence (19,35,63). L'association de faibles voltages et de parois cardiaques épaissies a permis le développement d'indices combinés (64).
- **Un bilan biologique** qui devra comprendre :
 - o au minimum un dosage de marqueurs d'insuffisance cardiaque (BNP ou NT-pro BNP) et un dosage de la troponine, qui sont chroniquement augmentés.
- **L'échographie cardiaque :**
 - o Recherchera : une infiltration avec épaississement et aspect brillant des parois cardiaques, aspect infiltré des valves. Associée à la présence d'une amylose systémique, l'existence d'une infiltration septale >12 mm sans

- autre cause d'hypertrophie cardiaque permet théoriquement de poser le diagnostic.
- Eliminera une autre cause d'hypertrophie cardiaque (comme une pathologie valvulaire) (cf diagnostics différentiels)
 - Évaluera les pressions de remplissage ventriculaire gauche.
 - Analysera la déformation longitudinale myocardique au cours du cycle cardiaque (strain) qui peut mettre en évidence une atteinte précoce de la contractilité. Typiquement, celle-ci intéresse la partie basale du cœur alors que l'apex est préservé (65–67)
 - Appréciera le processus infiltratif sur d'autres structures comme le ventricule droit, le septum inter atrial et les structures valvulaires.
- Une **évaluation rythmologique** initiale:
- Pour déterminer si l'indication d'implantation d'un stimulateur cardiaque doit être retenue (cf. « traitement ») et organiser le suivi.
 - Elle comprend des examens non invasifs (électrocardiogramme de surface, Holter ECG des 24h) mais aussi une exploration électrophysiologique si besoin. En effet, les troubles conductifs infra nodaux peuvent ne pas être détectés sur le seul ECG de surface.
- **L'IRM cardiaque** est un examen clé de l'évaluation cardiaque initiale.
- Elle met en évidence après une **injection de gadolinium**,
 - un rehaussement tardif des zones infiltrées lors des séquences de viabilité, initialement sous-endocardiques puis transmuraux et circonférentielles.
 - des anomalies du temps d'inversion permettant d'éteindre le signal myocardique sain par rapport au signal sanguin (séquence dite de « T1 mapping »). Classiquement, il est impossible de calculer ce temps d'inversion dans l'amylose cardiaque (impossibilité d'éteindre le signal myocardique) (68,69). Cette technique très sensible est peu spécifique aux stades précoces de la maladie et quand elle est employée seule. Plus récemment, la séquence de référence devant être utilisée pour quantifier le rehaussement tardif a été discutée (intérêt des séquences PSIR) (70).
- **La scintigraphie aux biphosphonates** a été utilisée comme un outil de diagnostic spécifique d'amylose cardiaque à transthyrétine.
- Le traceur utilisé, le (99m)Tc-DPD, se fixe sur l'aire cardiaque spécifiquement dans les amyloses ATTR, que ce soit sur les formes mutées ou séniles de la maladie (71–75), et dès lors qu'il y a une atteinte cardiaque patente (épaisseur septale >12 mm en échographie). La sensibilité de cet examen dans les formes précoces est encore mal connue, de même que le mécanisme de fixation du traceur.
- **L'évaluation de la dysautonomie cardiaque :**
- a un double intérêt diagnostique et pronostique.
 - fait partie des atteintes cardiaques précoces dans la NAF et permet donc d'anticiper la survenue d'une NAF symptomatique.
 - peut être évaluée à l'aide de plusieurs techniques comprenant :
 - l'examen clinique (recherche d'une hypotension orthostatique),
 - la mesure du baroréflexe,
 - la variabilité sinusale mesurée sur le Holter ECG des 24h,
 - la variabilité tensionnelle sur le Holter tensionnel,

- l'augmentation de la fréquence cardiaque après injection d'atropine chez un patient au repos (innervation parasympathique)
- et la scintigraphie à la MIBG (innervation sympathique).

Parmi tous ces examens, la recherche d'une hypotension orthostatique et la scintigraphie à la MIBG ont été les deux plus étudiés sur le plan pronostique (la présence d'une dysautonomie cardiovasculaire est associée à un mauvais pronostic dans plusieurs études concordantes).

Atteinte rénale

Une atteinte rénale peut s'observer avec une quinzaine de mutations de la TTR, dont la plus fréquente Val30Met (71). Elle est plus fréquente dans le génotype V30M, dans les formes tardives, chez les femmes et en présence d'antécédents familiaux similaires.

On l'apprécie par:

- une recherche de microalbuminurie, qui peut être présente avant le début de la neuropathie et précède de 5 ans en général l'insuffisance rénale.
- l'étude du débit de filtration glomérulaire.

Atteinte digestive, gastro-intestinale et nutritionnelle

La NAF peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux peu spécifiques, qui surviennent chez plus de la moitié des malades, pouvant être séparés en deux composantes, respectivement haute et basse (72).

Les troubles digestifs hauts :

- sont présents chez 13% des patients, et sont composés de dyspepsie et de troubles de la vidange gastrique. Ils se manifestent par une sensation de satiété précoce (25%), de nausées (15 à 19%) ou des vomissements postprandiaux (10 à 15%).
- Ils peuvent être documentés par une scintigraphie de vidange gastrique, objectivant une vidange ralentie chez 39% des patients.

Les troubles digestifs bas :

- sont présents chez 74% des patients, principalement sous la forme de troubles du transit.
- ils débutent généralement par une constipation chronique (20%), puis une alternance de diarrhée et de constipation (22,9% des patients) avant d'aboutir à une diarrhée chronique réfractaire (20%), éventuellement associée à une incontinence fécale (5%).

Le score CADT (annexe 6) permet de quantifier le degré de sévérité de cette atteinte digestive haute et basse.

La perte de poids est à quantifier en kilogrammes et à rapporter au poids de référence pour le calcul d'un pourcentage de perte de poids ; elle est souvent importante et rapide et survient très précocement chez les jeunes portugais, et plus tardivement dans les formes françaises.

Il est recommandé de calculer :

- **l'indice de masse corporelle (IMC)**: poids/taille² et également de doser dans le sang l'albumine et la préalbumine.
- Et surtout **l'IMC modifié (mBMI)** : [poids corporel (kg)/taille² (m)] x albumine sérique, dont il a été démontré qu'il était un facteur pronostique de survie (73). Ce score permet de ne pas prendre en compte les éventuels œdèmes dans le calcul. Le mBMI est par ailleurs corrélé au score de locomotion PND. Un patient atteint de NAF est considéré sérieusement dénutri si son mBMI est <600.

Atteinte oculaire

Amylose ATTR

Les atteintes ophtalmologiques de la NAF A-TTR sont nombreuses (74), certaines mettant en jeu le pronostic visuel des patients, annexe 9. Elles sont très bien connues pour le génotype Val30Met. Il semble exister des corrélations génotype-phénotype oculaire (75).

Le glaucome secondaire

Il constitue l'atteinte oculaire la plus grave de l'amylose ATTR. Il s'agit d'un glaucome à angle ouvert secondaire particulièrement sévère, associé à des niveaux de tension oculaire très élevés (76,77), secondaire aux dépôts de transthyrétine mutée en chambre antérieure. Les dépôts prennent un aspect pathognomonique à l'examen clinique. Au niveau du bord pupillaire on voit apparaître dans un premier temps des dépôts blanchâtres puis la pupille se « festonne ». Par ailleurs, on note des dépôts proches de ceux observés dans la pseudo-exfoliation capsulaire sur la cristalloïde antérieure. La fréquence du glaucome varie selon les études de 5 à 27 % (22,74,77,78). Il survient après plusieurs années d'évolution de la maladie, chez des malades dont l'amylose est symptomatique sur le plan systémique (79). Le glaucome est longtemps asymptomatique. En effet, l'hypertonie oculaire et le déficit du champ visuel périphérique, d'installation progressive, ne sont pas perceptibles par le patient. Les cas rapportés de glaucome étaient en grande majorité des porteurs de la mutation Val30Met (20,77,78).

Les dépôts vitréens:

Si l'amylose vitréenne peut être la manifestation inaugurale de la maladie (80–82), les dépôts vitréens, apparaissent en moyenne six ans après les premiers symptômes systémiques (83). Dans notre expérience, environ un quart des patients V30M ont des dépôts vitréens. Ces derniers sont également rapportés dans d'autres mutations de la TTR (annexe 9). Ils prennent l'aspect d'une pseudo-hyalite. Dans certains cas, les dépôts vitréens revêtent l'aspect très évocateur de filaments de laine qui s'accrochent sur la capsule postérieure du cristallin (pseudopodia lentis).

La kérato-conjonctivite sèche (KCS) :

La KCS est la manifestation oculaire la plus fréquente, elle atteint 40 à 80% des patients sur des séries de patients Val30Met (22,74,75,78). Dans notre expérience, il s'agit d'une manifestation "ubiquitaire" affectant tous les génotypes (75). Elle est de sévérité très variable: l'hyposécrétion lacrymale est souvent asymptomatique et ne met habituellement pas en jeu le pronostic visuel. Rarement, la KCS peut être invalidante. Elle se complique exceptionnellement, d'ulcères neurotrophiques et de perforations de la cornée (84,85).

Angiopathies rétinienes

La NAF A-TTR peut être responsable d'une véritable angiopathie amyloïde rétinienne. C'est une atteinte à prédominance artérielle, responsable d'une ischémie pouvant se compliquer de néovascularisation pré-rétinienne et du segment antérieur (74,86–89). Plusieurs cas de glaucome néovasculaire ont été rapportés (86,90,91). Au fond d'œil, les lésions apparaissent comme des engainements vasculaires blanchâtres (86,92–94). Les micro anévrysmes sont précoces et fréquents (86). En cas d'ischémie rétinienne, des hémorragies en tâches peuvent être présentes. L'angiopathie amyloïde survient plus volontiers chez les patients avec une atteinte vitréenne (74). Elle peut s'observer avec plusieurs mutations de la TTR (annexe 9). Elle toucherait jusqu'à 8% des patients V30M (74).

Amylose AGel

Le retentissement de l'atteinte oculaire doit être évalué par un examen ophtalmologique complet. Il n'existe toutefois aucune recommandation officielle (55).

Contenu suggéré de la consultation :

- une mesure de l'acuité visuelle corrigée de près et de loin,
- une mesure du tonus oculaire.

- L'examen en lampe à fente permet notamment : de visualiser les opacités cornéennes, qui sont au mieux documentées par des photographies de segment antérieur.
- La réalisation d'un test à la fluorescéine permet de quantifier la kératoconjonctivite sèche ainsi que les érosions cornéennes.
- Le test de Schirmer I (sans anesthésie) peut être utile pour objectiver l'hyposécrétion lacrymale.
- La mesure de la sensibilité cornéenne (à l'aide d'une compresse ou idéalement d'un esthésiomètre de Cochet Bonnet) est utile pour le diagnostic de kératite neurotrophique.
- Le fond d'œil permettra d'évaluer la papille optique.
- L'examen statique et dynamique des paupières recherchera un blépharochalasis, un entropion, un ectropion, une laxité des paupières ainsi qu'une lagophthalmie.

Examens complémentaires pouvant être utiles :

- La tomographie par cohérence optique (OCT) du segment antérieur permet d'évaluer l'extension en profondeur des opacités cornéennes (56,95,96).
- L'examen par microscopie confocale in vivo de la cornée visualise les dépôts intra-cornéens et quantifie la dénervation cornéenne (96–98).
- En cas de suspicion de glaucome (hypertonie oculaire et/ou excavation du nerf optique), le bilan comportera une mesure de l'épaisseur des fibres péripapillaires par OCT et la réalisation d'un champ visuel.

3.5.3. Evaluation du pronostic des NAF ATTR

Vital

Certains facteurs sont associés à un moins bon pronostic vital:

- Les génotypes Val107 et Met30 à début tardif (16,99).
- L'apparition précoce de troubles digestifs et un IMC modifié (mBMI) bas (73).
- Sur le plan cardiaque : l'existence d'une insuffisance cardiaque clinique ayant nécessité une hospitalisation, l'élévation des biomarqueurs BNP ou NT-pro BNP et troponine (100–102) la positivité de la scintigraphie aux biphosphonates, le caractère transmural du rehaussement tardif par le gadolinium en IRM cardiaque, ainsi que la présence d'une dysautonomie cardio-vasculaire (hypotension orthostatique et/ou anomalies du test à l'atropine ou de la scintigraphie à la MIBG).

Neurologique, fonctionnel

Certains génotypes (V30M tardif, Val107) sont associés à une atteinte plus précoce de la locomotion (16,17,103).

Visuel

L'existence de dépôts amyloïdes sur le bord pupillaire et/ou d'un bord pupillaire "festonné" est un très bon signe prédictif de glaucome amyloïde et pourrait le précéder de plusieurs mois voire années (77).

3.5.4. Evaluation de la sévérité de l'amylose à Gelsoline

Les dépôts dans la membrane basale de l'épithélium cornéen causent des érosions récidivantes de l'épithélium cornéen qui laissent des cicatrices opaques. C'est ce type d'atteinte qui serait le plus souvent responsable de baisse visuelle (104). L'atteinte des nerfs cornéens contribue au développement d'une kératite neurotrophique (97,104,105). L'atteinte neurotrophique, les dépôts cornéens et les anomalies palpébrales concourent au développement d'ulcères cornéens parfois très sévères, qui touchent plus de la moitié des patients (37,55,105).

3.6. Recherche de contre-indications aux traitements :

3.6.1. Tafamidis

Il existe quelques contre-indications au tafamidis : l'allergie au médicament, une forme avancée de la maladie (stade 2 c'est à dire marche avec aide), la grossesse, l'allaitement.

3.6.2. Transplantation hépatique (TH)

Contre-indications générales à la transplantation hépatique :

- âge >70 ans,
- comorbidités telles que cancer, situation psychosociale instable, affection respiratoire ou neurologique avancée ou infections établies non curables (106).

Contre-indications (ou non-indications) spécifiques à la population des NAF-TTR. Cinq facteurs péjoratifs de survie après TH ont été identifiés à partir d'une cohorte monocentrique de 215 patients suivis sur une période de 18 ans:

- locomotion (score PND>2),
- dysautonomie (hypotension orthostatique)
- atteinte cardiaque :
 - o dyspnée à l'effort (NYHA>I),
 - o élargissement du complexe QRS à l'ECG ≥ 120 ms,
 - o épaisseur du septum inter-ventriculaire à l'échographie cardiaque (62).

Un calculateur permet d'estimer en moins d'une minute la survie à 5 ans ; il est mis en ligne à l'adresse suivante: <http://asso.orpha.net/CRMRNERF/cgi-bin/attrtransplantscore/> . Un score de mortalité >50% à 5 ans devra faire considérer une alternative thérapeutique (double greffe, inclusion dans un protocole d'essai clinique).

En cas d'insuffisance cardiaque de stade NYHA III, ou d'insuffisance rénale, une TH simple est contre- indiquée et une double transplantation foie-cœur ou foie-rein doit être discutée. Chaque indication sera ensuite discutée en réunion médico-chirurgicale à laquelle participent: neurologue référent de NAF, cardiologue, hépatologue et chirurgien hépatique, chirurgien cardiaque, urologue.

3.7. Annonce du diagnostic et information du patient

3.7.1. Annonce du diagnostic

C'est une consultation dédiée dans un temps spécifique. La personne concernée aura été informée, avant la réalisation de l'examen de ses caractéristiques génétiques, de son devoir d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique est avérée. (Décret n° 2013-527 du 20/06/13 relatives aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle).

Dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique), le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne. Les résultats sont confidentiels dans un cadre strictement médical et donc soumis au secret médical (L.1141-1).

Ce temps constitue une rupture temporelle dans l'existence du patient, pouvant entraîner des retombées récurrentes et impacter les sphères familiales, affectives, sociales et professionnelles. Une écoute active de l'équipe médicale et un accompagnement par un psychologue devraient aider la personne à se mobiliser en développant des stratégies adaptatives.

3.7.2. Information du patient

Il est indispensable d'informer le patient sur

- le mécanisme de la maladie,

- la transmission génétique,
- les manifestations de la maladie multisystémique,
- l'évolution naturelle,
- la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire (neurologique, cardiologique, ophtalmologique...) et d'un suivi au long cours périodique,
- les traitements anti-amyloïdes à disposition avec les résultats escomptés et les risques potentiels,
- les traitements symptomatiques,
- les essais cliniques en cours et à venir.

Ceci est généralement réalisé lors d'une première consultation et idéalement abordé lors d'un atelier d'éducation thérapeutique.

3.8. Conseil génétique

3.8.1. Généralités

Le conseil génétique est un acte médical encadré juridiquement consistant à informer une personne symptomatique ou pré-symptomatique sur son risque d'être porteur d'une anomalie génétique et de la transmettre. Tout sujet majeur, sain, susceptible d'être porteur d'un gène responsable d'une NAF et compte tenu des antécédents familiaux peut accéder à l'examen de ses caractéristiques génétiques (L.1131-1 à 7 du CSP et L.16-10 et 13 du CC). Cette demande de statut génétique doit être individuelle et volontaire. Elle s'inscrit dans le cadre d'une consultation spécialisée multidisciplinaire (généticien, neurologue, psychologue...) encadré par un protocole juridique strict inscrit dans les lois bioéthiques (loi du 29/07/1994 P 11056, révisée régulièrement, loi Kouchner du 4 mai 2002 (107,108)), complété par un protocole additionnel à la convention d'Oviedo sur les droits de l'homme (novembre 2008) et la bio-médecine.

Le dépistage est conseillé en raison de la gravité de la maladie et de la disponibilité de traitements efficaces si prescrits précocement après le début des premiers symptômes.

3.8.2. Modalités pratiques

Par qui ?

Il relève du médecin spécialiste neurologue ayant une connaissance approfondie de la maladie NAF ou d'un généticien clinicien. Le médecin apporte des informations claires sur la maladie. Un accompagnement psychologique sera assuré par un psychologue clinicien tout au long de cette démarche.

Le psychologue recueille les motivations, évalue les ressources psychologiques d'adaptation et de gestion émotionnelle, s'assure de la lisibilité des informations médicales reçues. L'âge auquel le dépistage génétique peut être proposé dépendra de l'âge de début de la maladie dans la famille, en tenant compte également des phénomènes possibles d'anticipation. Une meilleure acceptation psychologique a été rapportée au sein des familles pour lesquelles le diagnostic est connu de longue date. (109).

Pour qui ?

Il s'adresse à toute personne majeure à risque (parent au 1^{er} degré porteur), s'interrogeant sur son statut génétique compte tenu des antécédents familiaux et/ou s'inscrivant dans un projet de procréation.

Pourquoi ?

Il permet de connaître son statut génétique, de recevoir des informations objectives sur la maladie, d'évaluer les risques de transmission et d'anticiper les mesures préventives et/ou thérapeutiques. Il peut permettre aussi d'accompagner un projet de PMA.

Comment ?

Annexe 10.

1. Rencontre avec le médecin prescripteur (neurologue ou généticien)
2. Recueil d'un consentement éclairé (L.16-10 du CC), révocable à tout moment ce qui souligne la préservation du droit de ne pas être informé des résultats ainsi que le respect de la confidentialité et de la vie privée afin d'éviter toute discrimination (L.16-13 du CC). Tout prélèvement sur personne majeure incapable de consentir nécessitera le consentement du responsable légal.
3. Instauration d'un suivi psychologique sous forme d'entretiens individuels.
4. Deux prélèvements sanguins à une semaine d'intervalle minimum. Un délai de 2 à 6 semaines sera souvent nécessaire à l'issue du second prélèvement pour obtenir les résultats. On peut, en cas d'urgence diagnostique, les obtenir en 15 jours si nécessaire.
5. Analyse biologique auprès d'un laboratoire ayant reçu l'agrément de l'agence de médecine (L.1131-3 du CSP).
6. Communication des résultats individuellement et verbalement lors d'un entretien avec le médecin prescripteur.
7. Un suivi psychologique est fortement recommandé à l'issue des résultats mais laissé à l'initiative de la personne et de l'équipe multidisciplinaire.

3.8.3. Enquête familiale

Transmission génétique

Le mode de transmission est autosomique dominant avec une pénétrance forte, allant de 73 % chez les patients d'origine française de génotype V30M, à 95% pour les non V30M et 91% chez les patients d'origine portugaise (110–112). La distribution du risque est différente selon l'âge et les populations (françaises et portugaises). Jusqu'à l'âge de 50 ans, le risque de maladie reste faible dans la population française (18%) mais augmente considérablement jusqu'à l'âge de 80 ans pour atteindre 86% à 80 ans. Pour la population portugaise, la pénétrance est de 26% à 30 ans pour atteindre 80% à 50 ans.

Lorsque la transmission est maternelle, la pénétrance de la maladie chez les enfants est plus élevée qu'en cas de transmission paternelle (12). Il existe par ailleurs un phénomène d'anticipation chez les patients V30M portugais (début de la maladie plus précoce chez les descendants que chez les parents), dont l'importance est liée au sexe du parent et de l'enfant : l'anticipation est plus importante lorsqu'une mère transmet à son fils (anticipation moyenne de 10,43 ans, DS 9,34) que lorsqu'un père transmet à sa fille (anticipation moyenne de 1,23 ans, DS 9,77) (113).

Modalités de l'enquête familiale

L'enquête familiale doit être systématiquement proposée. L'arrêté du 27 mai 2013 et le décret n°2013-527 du 20 juin 2013 (114,115) fixent les conditions de transmission de l'information aux apparentés :

- soit par le patient qui informe lui-même les membres de sa famille,
- soit par le médecin prescripteur, suite à la demande écrite du patient (qui fournira les coordonnées des membres à contacter), sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés.
- au cas où le patient refuse d'informer directement ou indirectement sa parentèle, sa responsabilité civile pourrait être engagée (signature d'un document écrit de refus d'information).

3.8.4. Diagnostic prénatal (DPN)

Le diagnostic prénatal nécessite une consultation de conseil génétique préalable. Il est pratiqué chez un couple dont l'un des conjoints est atteint ou porteur de neuropathie amyloïde. L'analyse moléculaire se fait sur l'ADN extrait à partir d'une biopsie de trophoblaste, prélevée entre la 8^{ème} et la 11^{ème} semaine de grossesse. Elle peut également se faire à partir du liquide amniotique prélevé à un stade plus tardif (15 à 18^{ème} semaine de grossesse).

Le résultat est transmis au couple dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. Si le résultat est positif, une interruption médicale de grossesse est proposée et les bonnes pratiques sont de vérifier le diagnostic sur le fœtus. (116)

3.8.5. Diagnostic préimplantatoire (DPI).

Dans cette pathologie grave à transmission autosomique dominante, le recours au DPI est validé. Il permet d'éviter les DPN et Interruption Médicale de Grossesse (IMG) à répétition. Ainsi, au Portugal, les DPN et DPI sont accessibles mais il existe une forte recommandation du conseil national de la procréation médicalement assistée en faveur du DPI (117). En France, le DPI se fait dans l'un des 4 centres agréés (Strasbourg, Paris (Necker), Montpellier, Marseille). Le DPI fait appel à une analyse indirecte par l'étude de marqueurs microsatellites informatifs encadrant le gène TTR. Une étude préalable des parents est donc nécessaire bien en amont de la grossesse afin d'étudier la faisabilité du DPI. La grossesse se fait dans le cadre d'une fécondation in vitro. Une (ou deux) cellule(s) est prélevée sur l'embryon à 3 jours de développement (blastomère). Un (ou deux) embryons ne présentant pas l'allèle muté est réimplanté. La probabilité d'obtenir une grossesse après transfert est d'environ 30%.

3.9. Evaluation initiale de référence des patients porteurs asymptomatiques de mutation du gène de la TTR

Chez tout patient porteur asymptomatique d'une mutation du gène de la transthyrétine, une évaluation initiale est préconisée pour démontrer qu'il n'y a aucun stigmate de la maladie et pour servir de référence pour le suivi ultérieur. Elle comporte une consultation neurologique, cardiologique et ophtalmologique. On évitera les explorations invasives à ce stade.

3.9.1. Evaluation neurologique

La consultation neurologique comporte :

- A l'interrogatoire : la recherche d'antécédents médicaux, d'autres facteurs de risque de neuropathie périphérique, de symptômes témoins d'une neuropathie périphérique débutante ou d'une dysautonomie (intérêt du questionnaire de petites fibres de Lauria (118), annexe 11, en particulier pour les formes portugaises avec mutation Val30Met de la TTR).
- A l'examen clinique :
 - poids et taille.
 - examen neurologique pour confirmer l'absence de trouble moteur, sensitif ou des réflexes par un score de NIS. La recherche de troubles de la sensibilité au chaud-froid sur les pieds est d'importance majeure chez des sujets jeunes d'origine portugaise avec mutation V30M.
- Sur le plan paraclinique :
 - Un ENMG de référence est nécessaire comprenant les membres inférieurs et idéalement un membre supérieur.

- Si possible, on complètera par des tests végétatifs cardio-vasculaires (119) : étude de la variabilité de la fréquence de l'espace RR au cours de la respiration normale et profonde et au cours du test d'orthostatisme (passage du décubitus prolongé à la position debout) (120), réflexe cutané sympathique, étude de SSR aux pieds de référence.
- Un bilan biologique : recherche de micro-albuminurie (facteur prédictif d'une atteinte rénale précoce chez les patients avec mutation Val30Met de début précoce et d'origine portugaise) (36).

3.9.2. Evaluation cardiologique, annexe 7

L'évaluation cardiaque des patients asymptomatiques comprendra :

- Un examen clinique cardiologique incluant la détermination de la classe NYHA et la recherche d'une hypotension orthostatique. L'électrocardiogramme de surface recherchera d'éventuels troubles conductifs.
- Un bilan biologique incluant le dosage du BNP ou NT-pro-BNP et de la troponine.
- Un Holter ECG
- Un bilan morphologique incluant une échocardiographie, une scintigraphie aux biphosphonates et une IRM cardiaque,
- Une recherche de dénervation cardiaque.
- Le reste de l'examen cardiologique sera classique et recherchera en fonction de l'âge et des facteurs de risque d'autres cardiopathies (ischémiques, valvulaires) qui pourraient influencer la prise en charge.

Les examens invasifs (cathétérisme cardiaque, exploration électrophysiologique) ne seront proposés qu'en cas d'anomalie de ce premier bilan.

3.9.3. Evaluation ophtalmologique

Un examen ophtalmologique complet de référence est souhaitable en début de suivi. En l'absence de recommandations internationales, le centre de référence français réalise un examen ophtalmologique systématique selon un modèle d'observation standardisée.

L'examen comporte :

- la mesure de l'acuité visuelle,
- le tonus oculaire,
- la recherche d'une kérato-conjonctivite sèche (marquage à la fluorescéine, temps de rupture du film lacrymal et test de Schirmer),
- la recherche de dépôts amyloïdes en chambre antérieure (pupille et capsule antérieure du cristallin)
- et le fond d'œil dilaté.

Les examens complémentaires (OCT des fibres optiques, champ visuel, angiographie à la fluorescéine et/ou au vert d'indocyanine), sont réalisés en fonction des données cliniques.

4. Prise en charge thérapeutique Annexe 12

4.1. Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont

- de proposer, dans la mesure du possible, un traitement anti-amyloïde,
- d'initier, si besoin, des traitements symptomatiques de la neuropathie périphérique (anti douleurs, aide à la marche, rééducation), de la dysautonomie, du syndrome anxio-dépressif
- de traiter les atteintes viscérales associées (cardiaques, oculaires, voire rénales)

Elle doit prendre en compte, outre la sévérité de la neuropathie, les manifestations extra neurologiques, la tolérance des traitements, les risques thérapeutiques, l'impact social et professionnel de la maladie et les attentes du patient.

4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le neurologue est en première ligne. Il exerce en général dans un centre de référence ou de compétence de maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS, entouré d'une équipe pluridisciplinaire.

- Le neurologue joue le plus souvent le rôle de médecin coordinateur. Il adresse systématiquement le patient au cardiologue et ophtalmologue afin qu'ils décident ou non d'un traitement au vu des résultats du bilan initial et vers les autres médecins spécialistes si nécessaire.
- En cas de projet de greffe hépatique, le neurologue adressera le patient dans un service de chirurgie hépato-biliaire autorisé par l'agence de biomédecine et qui travaille en collaboration avec un centre de référence de la NAF, pour garantir une prise en charge globale, compte tenu des particularités de ces patients (dysautonomie, atteinte cardiaque, voire rénale). Le centre de transplantation hépatique devra ensuite, en cas de transplantation hépatique, assurer un suivi hépatologique du patient.
- Le médecin coordinateur doit s'assurer du suivi périodique par le cardiologue et par l'ophtalmologue ainsi que par l'équipe de transplantation hépatique en cas de TH.

Dans tous les cas, il est recommandé de prendre l'avis du centre national de référence NNERF ou des centres de référence ou de compétence neuromusculaires de la filière FILNEMUS pour les patients compliqués, tant pour le diagnostic que pour la prise en charge thérapeutique.

Enfin, il est recommandé que les patients atteints de NAF soient détenteurs d'une carte indiquant leur maladie, les traitements reçus (dont le pace maker) et les médecins référents à joindre si besoin, carte disponible dans le centre national CRM et les centres référents de la filière FILNEMUS) (Annexe 13). Participent également à la prise en charge :

- le médecin généraliste
- des paramédicaux : infirmier(ère)s, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététicien(ne)s, podologues orthésistes
- des psychologues clinicien(ne)s
- des assistant(e)s social(e)s

4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1. Traitements anti amyloïdes

Transplantation hépatique

Modalités

Il s'agit d'une transplantation hépatique (TH) orthotopique cadavérique, exceptionnellement avec donneur vivant. La TH permet de supprimer la principale source de TTR mutée. Les premières TH pour la NAF ont été faites en 1993. Depuis, environ 120 patients par an sont transplantés dans le monde pour une NAF soit 2000 patients transplantés actuellement (Familial World Transplant Registry, www.fapwtr.org). Grâce à l'analyse de ce registre, on connaît maintenant le bénéfice de ce traitement et les facteurs pronostiques associés à la TH (23):

- La survie globale à 20 ans est de 55.3% (vs 7 à 12 ans sans traitement)

- Les principales causes de mortalité post TH sont les complications infectieuses (22%), les causes cardio-vasculaires (22%, contre 9% chez les patients ayant une TH pour une autre raison que la NAF) et les complications hépatiques (14%). La mortalité peropératoire est de 3%.
- Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la TH sont :
 - o d'après le registre mondial : les autres mutations que Val30Met, un âge de début tardif (>50 ans), un stade avancé de la maladie au moment de la TH et le mauvais état nutritionnel (défini par l'IMC modifié) : (poids/taille²) x albuminémie (g/l). Seules quelques mutations non Val30Met semblent bien répondre à la TH : Val171Ala, Leu58His et surtout Leu111Met.
 - o à partir de la cohorte française de 215 patients, i) stade PND>2, ii) présence d'une hypotension orthostatique, iii) score NYHA>1, iv) largeur du QRS >120ms et v) épaisseur du septum inter-ventriculaire. Il est possible de d'estimer un score de survie après TH en fonction de ces paramètres: (<http://asso.orpha.net/CRMNERF/cgi-bin/attrtransplantscore/>) (62).

Limites

La maladie peut progresser au décours de la TH car celle-ci n'empêche pas la production de TTR mutée dans l'œil et dans le cerveau et la production de TTR sauvage amyloïdogène chez les sujets Val30Met âgés et non Val30Met. Ces productions de TTR sont sources de manifestations ophtalmologiques, neurologiques périphériques et centrales et cardiologiques qui peuvent survenir après TH (121)

- Apparition de dépôts amyloïdes du vitré, en chambre antérieure et survenue de glaucome (122)
- Majoration de la neuropathie (123) :
- Aggravation des troubles conductifs cardiaques (124), avec 25% des patients développant des troubles conductifs graves conduisant à l'implantation d'un pace maker dans un délai médian post TH de 11 ans (125),
- Aggravation de la cardiomyopathie (124) avec 29% des patients développant une insuffisance cardiaque au décours de la TH (126) ;
- Manifestations neurologiques centrales en rapport avec une angiopathie méningée plus de 10 ans après TH (121)

Place de la TH :

- La TH demeure une excellente option thérapeutique pour les jeunes patients (<50 ans) avec mutation Val30Met de la TTR et une courte durée d'évolution de leur maladie. Elle ne doit s'inscrire qu'en 2ème intention, après échec d'un traitement oral par Vyndaqel® (progression cliniquement significative de la neuropathie), d'où l'intérêt d'un monitoring strict des patients sous Vyndaqel® pour éviter de retarder la TH et accroître le risque de mortalité pour chaque année d'attente du greffon. En effet, les jeunes patients Val30Met en attente de TH ont une augmentation de presque 20% par année d'attente du risque de mortalité post TH.
- Elle doit être effectuée dans un centre de transplantation connaissant la pathologie compte tenu des comorbidités et avec un suivi pluridisciplinaire annuel.
- L'indication sera retenue après concertation pluridisciplinaire et évaluation du risque de survie à 5 ans (doit être estimé <50% par le calculateur en ligne)(62). Sinon, les options médicamenteuses doivent être privilégiées.

Traitements pharmacologiques

Des traitements pharmacologiques ont été élaborés ces dernières années, ils appartiennent à 3 classes: stabilisateurs cinétiques de transthyrétine, médicaments de silençage génique, médicaments pour résorber les dépôts amyloïdes.

i. Stabilisateurs du tétramère de TTR

Il s'agit de petites molécules capables de se lier à la TTR, protéine tétramérique β -plissée, de stabiliser le tétramère et inhiber la formation in vitro de fibrilles amyloïdes. La sélectivité de la liaison de ces molécules aux fibrilles amyloïdes dans le plasma a été préalablement étudiée (127) étant données l'existence de nombreuses protéines compétitrices plasmatiques pour ces sites de liaison, telles que les thyroid binding globulin, l'albumine. Ces petites molécules se lient à l'un des 2 sites de liaison de la thyroxine T4 inoccupés sur la TTR.

Le tafamidis stabilise cinétiquement ex vivo le variant V30M mais également un spectre plus large de variants TTR (128), suggérant une application thérapeutique large pour toutes les amyloses à TTR.

Tafamidis

- Indication

Le tafamidis (VYNDAQEL[®]) a l'AMM dans le traitement de l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, pour retarder le déficit neurologique périphérique.

Le patient doit

- être symptomatique,
- être porteur d'une mutation amyloïdogène du gène de la transthyrétine,
- présenter des dépôts amyloïdes sur une biopsie tissulaire.

La posologie est de 20 mg de Vyndaqel[®], par voie orale en une prise journalière, à la même heure.

Les contre-indications sont une hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s) ou à l'un des excipients.

La tolérance est généralement bonne. Il a été noté dans le groupe recevant le tafamidis de manière plus fréquente que dans le groupe placebo des diarrhées, des infections urinaires, des vaginites (129). L'intolérance digestive survient le plus souvent dès les premières semaines. Si elle est sévère (diarrhée motrice pluriquotidienne) et a fortiori s'accompagnant d'épisodes d'incontinence anale, il est recommandé d'interrompre le médicament 15 jours et éventuellement le reprendre ensuite. L'arrêt définitif du médicament est souhaitable en cas de réapparition de ces troubles digestifs.

- Quand le prescrire ?

Le traitement peut être initié :

- dès le diagnostic posé de NAF symptomatique. Ceci représente une avancée majeure par rapport à la transplantation hépatique où, compte tenu d'un délai minimal d'attente de greffon de 9 mois, l'action anti-amyloïde était d'autant retardée. A un stade précoce (stade 1 : marche sans aide)
- Quelle efficacité ?

Formes Val30Met précoces :

L'efficacité (ralentissement de la détérioration neurologique de la maladie) est démontrée chez les jeunes patients portugais Val30Met traités tôt au début de leur maladie (129,130).

Formes Val30Met tardives :

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.

Une étude prospective, monocentrique, non randomisée, contrôlée, faite par le centre de référence NNERF sur 37 patients atteints de Val30Met TTR-FAP, a évalué l'effet du tafamidis sur la progression du handicap chez des patients ayant une forme tardive (âge moyen 62,8 ans) et avancée (NIS>10 (NIS LL moyen 34/88 et score de Karnofsky >60) (24). A un an, tous les patients traités sauf 2 ont vu leur score NIS-LL ou NIS-UL progresser. Le handicap a progressé chez 55 % des patients; 6 patients ont aggravé leur score PND (24 %) dont 4/20 (20 %) qui ont évolué du stade 1 (marche sans aide) au stade 2 (marche avec aide) ; 42% ont vu leur score fonctionnel MNS progresser. Deux patients parmi les 9 qui n'avaient pas d'hypotension orthostatique en ont développé une sous traitement. Six patients parmi ceux répondant aux critères de la TH (18 %) ont eu une TH au cours de l'année de suivi dont 4 (12 %) en raison d'une progression de la maladie ou un effet indésirable sérieux.

Formes non Val30Met :

Une étude de phase 2 en ouvert, sans comparateur a évalué le tafamidis chez des patients avec des amyloses non-Val30Met (131). La fonction neurologique s'est aggravée avec une augmentation médiane du score total de NIS de 5.3 à 12 mois.

Avis de la commission de transparence HAS 2012.

Intérêt du médicament

Le service médical rendu par VYNDAQEL[®] est modéré dans l'indication de l'AMM selon l'avis de la commission de transparence HAS 2012. Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, le tafamidis apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des adultes ayant une amylose à transthyrétine. Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/vyndaqel_11042012_synthese_ct11936.pdf

AMM européenne :

(http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002294/WC500117862.pdf).

Diffunisal

Le diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui se lie aux sites de liaison de la thyroxine T4 du tétramère de la TTR et permet de le stabiliser ; il réduit la formation de fibrilles amyloïdes. Une étude randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle, internationale multicentrique fut réalisée pour évaluer la capacité du diflunisal à modifier la progression de la maladie neurologique chez des patients avec NAF-TTR sur 24 mois. La variation du score d'atteinte neurologique composite NIS +7 attributs fut choisie comme critère primaire d'efficacité (132) ; 130 patients d'âge et de mutation TTR variés furent inclus. Contrairement à l'étude de phase 3 avec le tafamidis, la population incluse se distinguait par la variété des mutations de TTR, l'âge de début plus tardif et une sévérité variable comportant même des patients en fauteuil roulant. Cette étude a montré une réduction significative de 60% de la progression du score NIS+7 dans le groupe diflunisal versus le groupe placebo à 2 ans, de même pour le score NIS à 2 ans. 52% des patients ont interrompu l'essai dont 42% dans le groupe diflunisal versus 61% dans le groupe placebo. La progression de la maladie et la transplantation orthotopique étaient les 2 principales raisons pour l'abandon ou la sortie d'étude. Les deux étaient probablement favorisées par la longue durée de l'essai clinique sur 24 mois, période au cours de laquelle une progression du handicap pouvait être facilement prévisible chez les patients.

Actuellement, ce médicament n'est pas disponible en France mais disponible hors label aux Etats-Unis ainsi que dans certains pays européens tels que l'Italie et la Suède. Dans l'essai clinique de phase 3, la tolérance fut bonne.

ii. Silençage génique

Deux essais cliniques de phase 3 sont en cours testant les ARNi (ARN interférent) ou OAS (oligonucléotides antisens) ; ils viennent de terminer leurs inclusions ; il faudra attendre 2017 pour en connaître les résultats. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01960348 ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01737398).

4.3.2. Traitements des insuffisances terminales d'organe

Transplantation cardiaque

La présence d'une cardiopathie avancée doit faire discuter la réalisation d'une double transplantation hépatique et cardiaque. Cette thérapeutique n'est proposée que dans de très rares situations (moins d'une trentaine de cas (Cf registre). Le pronostic de ces doubles greffes est semblable à ceux des greffes cardiaques isolées.

La réalisation d'une transplantation cardiaque (TC) dans la NAF peut être contre-indiquée pour les raisons suivantes:

- Survenue de l'atteinte cardiaque grave après 60 ans, correspondant à limite d'âge théorique de la TC (60-65ans).
- présence fréquente de comorbidités, notamment d'une neuropathie avancée (impossibilité de marcher, neuropathie végétative associée à une dénutrition profonde) empêchant l'inscription sur liste de greffe.
- l'amylose cardiaque, même terminale, est parfois associée à un chiffre de FEVG qui reste préservé (>35%) et qui « retient » les équipes médicales de procéder à l'inscription sur la liste d'attente de greffe. A ce titre, il faut rappeler que l'altération de la FEVG est un signe terminal de la maladie et que la transplantation cardiaque doit être envisagée en amont, quand l'âge et les comorbidités le permettent.

Sur le plan pratique, la TC pourra être réalisée soit de manière simultanée à la TH, soit de manière séquentielle, et ce notamment dans le cas d'un patient dont l'atteinte cardiaque s'aggraverait malgré une première transplantation hépatique.

Hémodialyse et transplantation rénale

Le dysfonctionnement rénal et le taux de protéinurie sont corrélés avec des dépôts amyloïdes massifs dans les glomérules, artérioles et vaisseaux moyens, mais pas avec les dépôts dans les tissus médullaires (133). Les dépôts rénaux ne se font pas de façon parallèle à la perte en fibres nerveuses myélinisées dans le nerf sural, suggérant que l'évolution et la gravité de la néphropathie n'est pas corrélée au degré de neuropathie.

La fréquence de la néphropathie clinique et de l'insuffisance rénale terminale dans les NAF au Nord du Portugal avec variant Val30Met de la TTR est estimée à 39% et 9.5%, respectivement.

La décision de mise en place d'une fistule artério-veineuse (AV) est prise lorsque le taux de créatinine sérique dépasse 2.5 mg/dl, à 2 déterminations et à 2 semaines d'intervalle, et après avoir écarté un obstacle sur les voies urinaires. L'initiation de la dialyse est indiquée si le taux de la créatinine est > 5.0 mg/dl. La fréquence de la dialyse chez des patients stabilisés est de 3 séances par semaine, chaque traitement durant 190 à 240 min. La dose de dialyse est calculée en multipliant la clairance de l'urée (K) par la durée de traitement (t) et en divisant par le volume de distribution (V), dans lequel V est approximativement égal au volume total corporel d'eau (Kt/V); un taux de Kt/V de 1.2 étant le minimum accepté (71).

La transplantation simultanée foie-rein est recommandée pour éviter la récurrence de la néphropathie. Elle représente un traitement des insuffisances rénales terminales et évite la récurrence de la néphropathie. Dans le registre mondial des transplantations, il est rapporté 32 transplantations combinées foie-rein chez des patients avec ATTR Val30Met et chez un patient avec Val94Ala; un patient (mutation Ser77Tyr) a subi une triple transplantation cœur-

foie-rein (71). Dans le centre de Porto, six patients (avec durée moyenne de neuropathie à 8 ans) ont subi une transplantation foie-rein. Après 84 mois, la protéinurie n'a pas récidivé mais aucune évaluation histologique n'a été effectuée.

4.3.3. Traitements pharmacologiques à visée symptomatique

Traitement de la douleur neuropathique

Le traitement de la douleur neuropathique est d'importance majeure. Il doit reposer sur les recommandations émises et récemment révisées par le groupe d'intérêt spécial sur les douleurs neuropathiques (NeuPSIG) (134).

Il existe ainsi:

- des recommandations fortes pour l'utilisation en première ligne de traitement des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la serotonine-noradrenaline, de la prégabaline, et de la gabapentine.
- une recommandation faible pour l'utilisation en seconde ligne des patchs de lidocaïne, ou de capsaïcine à forte concentration et du tramadol ;
- une recommandation faible pour l'utilisation en 3ème ligne des opiacés forts et la toxine botulique A. Les agents topiques tels que la toxine botulique A sont recommandés pour les douleurs neuropathiques périphériques uniquement.

A noter toutefois, tout particulièrement pour les patients atteints de NAF, que l'usage des antidépresseurs tricycliques doit être évité chez les patients ayant une hypotension orthostatique ou une constipation opiniâtre.

Traitements des troubles digestifs

Troubles digestifs hauts :

Il n'y a pas de données d'essais cliniques randomisés dans le traitement des symptômes digestifs hauts dans la neuropathie amyloïde familiale. On peut extrapoler les données disponibles pour la gastroparésie diabétique et idiopathique, et proposer des mesures hygiénodietétiques, comme l'éviction du tabac, de l'alcool et des boissons gazeuses, la limitation des repas gras et riches en fibres peu digestibles, et le fractionnement des repas. Ces mesures apporteraient une amélioration, bien qu'elles n'aient pas été validées dans des essais thérapeutiques (135).

Quels que soient les traitements proposés, une galénique liquide, idéalement en absorption sublinguale, permet de s'affranchir du passage gastrique des formes orales.

- Les prokinétiques comme le métoclopramide (10mg trois fois par jour) (136), et la domperidone (10mgx3/j) (137) ont montré leur efficacité dans le traitement de la gastroparésie diabétique.
- En deuxième intention, l'érythromycine (250mg x3/jour), peut être utilisée, plutôt par voie intraveineuse pour les exacerbations, et par voie orale en traitement chronique, mais elle pose le problème des interactions médicamenteuses, du risque d'émergence de souches résistantes aux macrolides, et d'une tachyphylaxie (135). L'administration d'érythromycine augmente par ailleurs le risque de torsade de pointe : ce risque devra être évalué chez les patients ayant une neuropathie amyloïde, qui peut s'associer à des troubles de conduction cardiaque.

Troubles digestifs bas :

En l'absence de recommandations spécifiques pour la neuropathie amyloïde familiale, ces symptômes doivent bénéficier d'un traitement symptomatique aspécifique.

Des mesures hygiéno-dietétiques simples, comme la consommation d'un régime riche en fibres (138), peuvent améliorer la constipation, en particulier la consommation de pruneaux (139). Les laxatifs osmotiques à base de polyéthylène glycol (PEG) peuvent être utilisés pour

traiter la constipation (140). L'alternance de diarrhée et de constipation peut être traitée par des laxatifs de lest à base d'ispaghul, en visant la régularisation du transit.

Enfin la diarrhée réfractaire peut être traitée par :

- l'administration de loperamide en administration systématique avant chaque repas, jusqu'à 8 gélules par jour ou en forme buvable, à plus petite dose, en particulier pour les patients alternant diarrhée et constipation (en solution buvable dosette enfant).
- En cas d'échec, on peut proposer un traitement par analogue de la somatostatine, comme dans le cas d'autres diarrhées réfractaires (141), mais les données cliniques pour soutenir un tel traitement dans la NAF sont manquantes.

Certains patients se plaignent de sécheresse buccale ou de troubles salivaires, des mesures hygiéno-diététiques et une prise en charge peuvent être préconisés avec l'aide d'une orthophoniste si besoin.

Traitement des troubles génito-sexuels

Troubles urinaires :

- Il peut s'agir de troubles rétentionnels ou de troubles de la continence urinaire. En cas de rétention chronique, il peut être nécessaire de recourir à des auto ou hétéro-sondages pluriquotidiens (à préférer au sondage permanent, à plus haut risque de complications infectieuses) afin d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale obstructive. En cas de troubles de la continence, il n'y a en général pas de traitement médicamenteux efficace. Les patients auront en revanche besoin, au long cours, de port de protections intimes pour adultes. Une rééducation périnéale peut être proposée dans certains cas.

Troubles sexuels :

Ils concernent aussi bien la femme (142) que l'homme.

- Les femmes non ménopausées atteintes de NAF ont plus de troubles sexuels que les sujets contrôles (OR 4.3, 95% CI 1.2-15.5, $P < 0.03$), les symptômes principaux étant une diminution du désir, de l'excitation, une dysorgasmie, une sécheresse génitale. Aucune série n'est rapportée sur les traitements envisageables chez ces patientes, mais un traitement lubrifiant local en cas de sécheresse peut être proposé et un avis gynécologique est certainement approprié.
- Pour les hommes souffrant d'impuissance, les traitements médicamenteux oraux, à la demande, tels que le Sildénafil et le Tadalafil peuvent être prescrits, en l'absence de contre-indication cardiologique. Les injections intra-caverneuses de prostaglandines sont aussi envisageables (dans l'expérience du centre de référence, ces injections sont les plus efficaces).

Traitement de l'hypotension orthostatique (HO) (143)

Il n'est indiqué qu'en cas d'HO symptomatique.

L'HO, parfois syncopale, est un symptôme souvent invalidant. Les principales mesures thérapeutiques à proposer dans un premier temps sont :

- Vérifier l'absence de facteurs aggravant l'HO, notamment une déshydratation, prise d'antihypertenseurs ou une anémie.
- Eduquer les patients en leur apprenant (i) à ne pas se lever brutalement d'une position allongée ou assise mais décomposer le mouvement en plusieurs étapes, (ii) à éviter les repas trop abondants et riches qui augmentent les apports veineux vers le système digestif et aggravent l'HO, (iii) à éviter les ambiances trop chaudes (y compris bains chauds) qui entraînent une vasodilatation périphérique, (iiii) à

augmenter leurs apports en sel journalier (si leur fonction cardiaque le permet) (144).

- Des mesures non médicamenteuses simples telles que le port de bas ou collant de contention, toutefois, le handicap fonctionnel des membres supérieurs et/ou les troubles sensitifs douloureux des membres inférieurs rendent parfois impossible l'utilisation des bas.

En cas d'HO sévère et ne s'améliorant pas suffisamment avec les mesures décrites ci-dessus, on proposera la prescription de :

- la midodrine (Gutron®), un agoniste des récepteurs α_1 adrénergiques, qui a montré dans des études randomisées contre placebo (145,146) qu'elle permettait d'améliorer les chiffres tensionnels en orthostatisme et les symptômes cliniques en rapport. Il est possible d'augmenter progressivement les doses jusqu'à 12 voire 16 cps par jour en fonction de la tolérance et de l'efficacité. La posologie nécessaire est individuelle et peut être très importante dans certains cas. Le principal effet secondaire est la survenue d'une hypertension artérielle de décubitus et il est recommandé de ne pas prendre de midodrine moins de 4h avant le coucher et de dormir avec la tête surélevée. (147)
- En cas d'échec ou d'efficacité partielle de la midodrine, la 9 α fludrocortisone peut être proposée. Elle augmente le volume plasmatique et la sensibilité aux récepteurs α adrénergiques. Elle sera prescrite à doses progressivement croissantes, en commençant par 25 μ g par jour et en surveillant la tension artérielle de décubitus (risque d'augmentation) (144) mais également le poids, la kaliémie, la natrémie. Son utilisation doit être prudente chez les patients à risque cardiovasculaire (risque d'hypokaliémie, d'œdèmes, et de décompensation cardiaque) et un avis du cardiologue référent est indispensable avant l'initiation. Le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement en raison du risque d'insuffisance surrénalienne aiguë (en raison d'un faible effet glucocorticoïde à forte dose).

Traitement de l'atteinte cardiaque restrictive

La prise en charge de l'atteinte cardiaque se rapproche de celle de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection préservée avec néanmoins quelques spécificités. Les symptômes d'insuffisance cardiaque seront contrôlés par des diurétiques de l'anse (furosémide). Le contrôle de la volémie est parfois difficile chez ces patients qui peuvent à la fois présenter des symptômes d'insuffisance cardiaque et une hypotension orthostatique parfois extrêmement invalidante. Au regard de cet index thérapeutique étroit, certaines insuffisances cardiaques ne pourront parfois pas être contrôlées entièrement.

Plusieurs classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de l'IC systolique classique sont déconseillées dans la prise en charge des patients atteints d'amylose cardiaque : les digitaliques, les bêtabloquants et les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone. Les deux premiers sont classiquement mal tolérés sur le plan hémodynamique tandis que les derniers aggravent les symptômes engendrés par l'hypotension orthostatique.

Traitement de l'atteinte ophtalmologique

i. Amylose ATTR

A ce jour, aucun traitement anti-amyloïde ne modifie l'histoire naturelle de l'atteinte oculaire. En effet, en raison d'une synthèse intra-oculaire de TTR par les épithélium pigmentés rétiens, iriens et ciliaires, la transplantation hépatique est sans effet sur les atteintes oculaires (148-150). La prévalence des atteintes augmente inexorablement après la greffe (21,151). L'effet des nouveaux traitements anti-amyloïdes (stabilisateurs de tétramères, oligonucléotides antisens et ARN interférents) devra être évalué spécifiquement.

Sécheresse oculaire:

Les substituts lacrymaux suffisent le plus souvent. Dans les cas plus sévères, le collyre à la ciclosporine 0,05% peut être efficace (152). Les bouchons méatiques peuvent rendre service pour les cas rebelles, de même que le collyre au sérum autologue dans les rares cas de kératite neurotrophique avec ulcère cornéens. Toutefois, aucune étude n'a évalué ces traitements dans cette indication.

Glaucome:

- Traitement médical

Il doit être instauré dès l'apparition de l'hypertonie oculaire, d'autant plus qu'il existe des dépôts amyloïdes dans le segment antérieur. Aucune étude n'a comparé les différents traitements médicaux, toutefois, quelques particularités doivent être soulignées :

- Les collyres bêtabloquants peuvent être utilisés en surveillant le rythme cardiaque à l'initiation.
- Les collyres aux prostaglandines semblent particulièrement indiqués, dans la mesure où ils favorisent l'évacuation de l'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale.
- Il faut essayer, d'utiliser des collyres non conservés compte tenu de la toxicité des collyres anti-glaucomateux et notamment des conservateurs.
- La trabéculoplastie sélective au laser peut parfois permettre de temporiser une chirurgie filtrante. Son efficacité n'a pas été spécifiquement évaluée dans cette indication.

- Traitement chirurgical :

- **La trabéculéctomie avec utilisation peropératoire d'antimétabolites** est considérée comme l'option chirurgicale de choix en première intention (77). Toutefois, les complications sont fréquentes, et le taux d'échec très élevé
- **La sclérectomie profonde non perforante (SPNP)** donne des résultats très variables selon les auteurs (77,153). Dans l'expérience du centre de référence français, la SPNP ne donne pas des résultats satisfaisants, ce d'autant plus que le suivi rapproché que nécessite cette procédure est difficile en raison des multiples comorbidités.
- **Les implants de drainage type tube ou valve** sont sans doute une bonne option chez ces patients (154). Malheureusement, aucune publication ne permet d'en évaluer l'efficacité et la sécurité.
- **Les procédures de cyclodestruction** au laser diode peuvent être utiles en cas d'échec des autres procédures, pour ramener le niveau de pression intraoculaire à des niveaux tolérables sur les yeux ayant un potentiel visuel limité (77,154).

Amylose vitréenne :

Lorsque la baisse de la vision est significative, une vitrectomie devient nécessaire. Cette intervention peut être réalisée sous anesthésie locale. Si une cataracte, même modérée, est présente on n'hésitera pas à associer l'ablation du cristallin à la vitrectomie. Ceci est conseillé par la fréquence des récurrences d'amylose sur des reliquats de vitré situés juste en arrière du cristallin. Ces reliquats sont difficiles à enlever sans l'ablation du cristallin.

Si des lésions ischémiques ont pu être convenablement évaluées par une angiographie à la fluorescéine (ce qui n'est pas toujours possible en raison des dépôts vitréens) une photocoagulation rétinienne par endolaser peut compléter le geste opératoire.

Angiopathie rétinienne:

- Les zones ischémiques, dont l'extension a été évaluée par l'angiographie à la fluorescéine, doivent être traitées par photocoagulation au laser argon (87)
- Le traitement des glaucomes néovasculaires de la NAF ATTR n'ayant fait l'objet d'aucune étude, le schéma thérapeutique sera calqué sur celui habituellement mis en œuvre dans des situations analogues.

ii. Amylose A-Gel

Les données disponibles dans la littérature émanent de séries de quelques cas à plusieurs dizaines de malades, le plus souvent rapportées par des équipes finlandaises, qui ont la plus grande expérience avec pour la prise en charge de ces patients. La prise en charge sera donc adaptée au cas par cas en fonction de la sévérité des signes et du retentissement.

- Le traitement de la sécheresse oculaire, essentiel, repose
 - en première intention sur l'instillation de substituts lacrymaux. Dans les cas difficiles, des traitements plus spécifiques pourront être discutés en milieu spécialisé.
 - Il semblerait que l'utilisation de bouchons méatiques soit décevante chez ces patients (55).
- Le traitement de la kératopathie doit s'inscrire dans une prise en charge globale de la surface oculaire.
 - Les érosions récidivantes peuvent être traitées de manière symptomatique par des instillations fréquentes substituts lacrymaux et des applications nocturnes de pommade à la vitamine A (55,105).
 - Il est crucial de traiter l'atteinte palpébrale qui contribue à aggraver la kératopathie: l'ectropion, l'entropion, la lagophtalmie et le blépharochalasis peuvent faire l'objet d'interventions chirurgicales (55).
- Le traitement des opacités cornéennes est difficile :
 - La photokératectomie thérapeutique pourrait être intéressante chez les patients présentant une limitation visuelle mais dont la kératopathie n'est pas trop avancée. Un cas rapporté dans la littérature fait état d'un bon résultat initial, mais d'une récurrence des dépôts amyloïdes 2 ans après la procédure (155).
 - Une greffe de cornée peut être proposée en cas d'opacités cornéennes bilatérales avancées (55,105). Toutefois, la composante neurotrophique, la néovascularisation cornéenne souvent présente, les atteintes palpébrales et le glaucome sous-jacent assombrissent le pronostic des greffes de cornée dans cette indication (taux de rejet de 19% et taux d'échec supérieur à 50%, sur une série de 31 greffes de cornée transfixiantes chez 31 patients atteints d'AHG) (105). Les auteurs rapportaient par ailleurs de multiples complications postopératoires précoces et tardives, dont les plus fréquentes étaient le retard de cicatrisation et les kératites infectieuses. Enfin, des récurrences de dépôts amyloïdes sont possibles sur le greffon (55). Avant tout geste opératoire, le patient et le chirurgien doivent donc être conscients des limites de la greffe dans cette indication et de ses objectifs. De même, le glaucome sera traité en fonction de la sévérité de l'atteinte fonctionnelle et/ou structurelle du nerf optique.

4.3.4. Prévention des complications/ Autres traitements

Prévention des plaies cutanées

Pour prévenir les plaies cutanées, il faut sensibiliser et éduquer le patient, comme un patient diabétique, en raison de la perte de la sensibilité thermique, et de la sensibilité douloureuse, qui expose les patients atteints de NAF à des troubles trophiques tels que les maux perforants plantaires, brûlures indolores:

- Faire un examen quotidien des pieds, y compris les plantes (avec un miroir ou par une tierce personne), pour s'assurer de l'absence de plaie.
- Faire très attention aux sources de chaleur : radiateur, plaques chauffantes en cuisine, bouillottes, eaux chaudes lors d'une douche, d'un bain.

La place de l'éducation thérapeutique est majeure ; comme cela a été démontrée récemment dans un programme court chez des patients diabétiques (156). Enfin, un avis de podopodorthésiste peut se justifier pour l'utilisation de semelles ou chaussures orthopédiques.

Ostéo-arthropathies nerveuses (OAN)

En cas d'OAN des membres inférieurs, le traitement repose sur la décharge complète ou partielle grâce à des chaussures de décharge, des traitements anti ostéoclastiques (157).

4.3.5. Traitement non pharmacologiques

Kinésithérapie

Une seule étude sur une petite population de patients NAF transplantés hépatiques a démontré un bénéfice de l'activité physique sur la masse musculaire, la force musculaire et la capacité de marche (158). Il est recommandé que la kinésithérapie soit débutée dès l'apparition d'une gêne fonctionnelle à la marche, qu'elle soit en rapport avec les troubles sensitifs et moteurs, afin d'essayer d'anticiper notamment les problèmes de chutes, les rétractions musculo-tendineuses, les limitations articulaires et les attitudes vicieuses. La prise en charge doit pouvoir être réalisée à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé, en fonction de la situation particulière de chaque patient. Elle doit être poursuivie au long cours. L'éducation thérapeutique à l'auto rééducation a une place importante (159). La poursuite de l'activité est recommandée avec possibilité d'envisager un programme de réentraînement à l'effort sous réserve de l'aval du cardiologue.

Ergothérapie

Elle est envisagée lorsqu'une gêne fonctionnelle apparaît, au niveau des membres supérieurs, et dès qu'il existe un retentissement sur l'indépendance (toilette, habillage, alimentation, écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.). Elle est également utile pour :

- évaluer la gêne fonctionnelle, le retentissement sur l'indépendance, les difficultés d'accessibilité du logement et de l'environnement (importance des visites à domicile)
- les essais de matériel et d'aides techniques,
- aider les équipes de proximité à mettre en place le matériel : aide au choix et formation à l'utilisation de ces derniers
- envisager des aménagements du domicile (accès, salle de bain, escalier), de véhicules pour la poursuite de la conduite automobile.

Le bilan en ergothérapie est généralement fait en centre de référence ou de compétence.

Diététique-nutrition

En cas de dénutrition, confirmée par la chute de l'albumine et la préalbumine, des apports hyperprotéiques peuvent être prescrits. Ceux-ci ne sont pas toujours facilement pris par les patients qui peuvent se plaindre de perte d'appétit, de nausées ou vomissements, de diarrhée.

En cas de dénutrition sévère (mBMI<600), pour éviter ses complications, et après échec de la supplémentation orale, il peut se discuter une nutrition parentérale.

Les patients ayant des troubles du transit (constipation et/ou diarrhée) peuvent bénéficier de conseils alimentaires par une diététicienne, visant à :

- Adapter les apports aux problèmes de transit
- Tout en gardant une alimentation équilibrée afin d'éviter la survenue de carences

Psychothérapie

Un soutien psychologique peut être proposé sous forme d'entretiens individuels, de groupe de paroles ou d'ateliers d'éducation thérapeutique

L'objectif de la prise en charge sera de :

- aider le patient à ne pas réduire son identité à un gène responsable d'une maladie ou à se projeter dans un processus d'identification au parent malade.
- permettre à la personne d'évoluer dans un devenir non figé par les stigmates d'une maladie parfois bruyante
- favoriser toute initiative soutenue par des processus de pensée incitant à rester acteur de sa vie. Il s'agira d'essayer d'éviter le ressenti d'une empreinte génétique vécue comme définitive impactant le périmètre existentiel.

Prise en charge médicosociale

Le rôle de l'assistant(e) social(e) est essentiel compte tenu de l'impact de la maladie sur la vie professionnelle, et l'autonomie au domicile et à l'extérieur.

L'assistant(e) social(e) et les médecins aideront notamment pour :

- les démarches administratives,
- le lien avec les instances administratives dont la MDPH et le service social du secteur pour un éventuel reclassement professionnel,
- l'orientation professionnelle chez les patients en activité,
- l'information sur la législation en rapport avec le handicap et sur les possibilités d'aides à domicile (humaine et matérielle aménagement)
- les conseils pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé. Les aidants seront également informés des possibilités d'aide.

Dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience

Stimulation cardiaque à visée prophylactique

Les troubles conductifs et rythmiques sont une complication fréquente des NAF (19). Du fait de la dysautonomie et de l'atteinte cardiaque associée, ces troubles peuvent être mal tolérés sur le plan hémodynamique.

Pace maker

L'indication se base sur l'apparition ou l'aggravation de troubles conductifs intra-cardiaques. Outre les classiques indications d'appareillage pour les BAV de haut degré, on retiendra comme indication d'appareillage les blocs infra Hissiens du premier degré significatifs (intervalle HV supérieur ou égal à 70ms).

L'implantation prophylactique d'un stimulateur cardiaque est réalisée dans plusieurs centres de référence européens. Dans une étude rétrospective du centre NNERF portant sur 262 patients avec NAF, il a été démontré que 25% des patients implantés sur la base de troubles conductifs infra-nodaux (l'intervalle His-Ventricule $HV \geq 70ms$) ou de l'association de troubles conductifs nodaux et infra-nodaux devenaient dépendants de leur stimulateur (19). Cette étude a été depuis largement reprise par les revues émanant de différents centres et les publications de référence des sociétés savantes (160–164). Le stimulateur implanté sera dans le meilleurs des cas un stimulateur double chambre avec algorithme de préservation de la conduction atrio-ventriculaire intrinsèque ce qui permettra d'éviter la stimulation superflue. Il devra intégrer des algorithmes d'asservissement en cas d'insuffisance chronotrope associée. L'implantation sera réalisée de manière classique (2 sondes endo-cavitaires implantées par voie trans-veineuse), de même que le suivi (une consultation spécialisée deux fois par an).

Défibrillateur

L'implantation prophylactique de défibrillateur a été soulevée dans plusieurs études (165,166) qui regroupaient plusieurs types d'amylose (ATTR et AL) mais aucune recommandation spécifique ne peut pour l'instant être faite sur ce point précis.

Type de matériel

Il est nécessaire d'implanter les patients avec des systèmes IRM-compatibles car les patients atteints de NAF sont susceptibles de bénéficier d'actes d'imagerie par résonance magnétique fréquents (121).

Le suivi des patients implantés sera ensuite standard et se superposera à celui spécifique de l'amylose.

Après TH

L'implantation d'un PM est nécessaire chez 20% des patients en post TH dans un délai de 0 à 14 ans après TH (167) voire 20 ans dans l'expérience du centre NNERF. L'implantation d'un défibrillateur est exceptionnelle : 3% en post TH (167) et se discute au cas par cas.

Dispositifs médicaux pour l'atteinte neurologique et végétative

Atteinte motrice et réduction d'indépendance

Un appareillage adapté doit se discuter dès que nécessaire : orthèses de repos et de fonction. Dès que des troubles de déambulation apparaissent, seront proposées des aides techniques (cannes, béquilles, déambulateur de préférence à roulettes (rollator). La prescription d'un fauteuil roulant (si besoin électrique) ne doit pas être limitée aux patients ne marchant plus, mais envisagée comme une aide à la gestion de la fatigue et au maintien d'une insertion sociale ou professionnelle.

Pour les incapacités d'autres types, des adaptations spécifiques seront proposées, sur recommandation de l'ergothérapeute :

- fauteuil de douche, rehausseur de WC, couverts adaptés, etc.
- dès qu'il existe une incapacité fonctionnelle, ou si une aide humaine, technique ou des soins infirmiers sont nécessaires, peuvent être proposés : lève-personne, matériel d'aide aux transferts, lit médicalisé.
- pour améliorer le confort et prévenir les escarres : coussins d'aide à la prévention des escarres, coussins de positionnement, matelas d'aide à la prévention des escarres.

Atteinte des sphincters

En cas de troubles du transit (notamment diarrhée pluriquotidienne, ou incontinence anale) des protections pour adultes seront prescrites.

Sur le plan urinaire, en cas de :

- troubles rétentionnels, les patients pourront avoir besoin de sondes urinaires (pour auto/hétérosondages lubrifiées) voire de sondes à demeure chez certains patients dépendants. Cela passera donc par la prescription de sondes urinaires adaptées et par un apprentissage à l'auto-sondage si les capacités motrices du patient le permettent. d'incontinence urinaire, des protections pour adultes seront prescrites.

Dispositifs médicaux pour la déficience visuelle

Une baisse de vision profonde et irréversible complique souvent l'évolution des atteintes oculaires sévères des NAF-ATTR, le plus souvent liée au glaucome, donc irréversible (75). L'impact de la déficience visuelle est d'autant plus important chez ces patients souvent poly-handicapés et que l'atteinte visuelle est bilatérale et sévère.

La prise en charge du handicap visuel passe par :

- L'aménagement du domicile, éventuellement aidée par un ergothérapeute,
- La prescription de dispositifs d'aide pour les déplacements à l'extérieur telle qu'une canne blanche,
- La mise en relation avec des instituts spécialisés dans l'aide aux adultes atteints de déficiences visuelles.

4.4 Education thérapeutique (édAmyl)



Un programme d'éducation thérapeutique (édAmyl) a été développé par le centre de référence national (159) à l'intention des personnes atteintes de NAF (symptomatiques et asymptomatiques). Il est proposé aux patients pris en charge dans le centre de référence de participer à ce programme, qui se déroule de la façon suivante :

- 1. Entretien individuel initial (diagnostic éducatif)
- 2. Deux ateliers collectifs : « Mieux connaître sa maladie pour organiser un suivi adapté » et « Se repérer dans ses différents traitements »
- 3. Cinq ateliers collectifs « à la carte » en fonction de l'évaluation initiale en diagnostic éducatif et de la demande du patient: « Compléter ses traitements par des mesures de rééducation », « Etre greffé du foie », « Gérer son indépendance avec son handicap », « Faire face aux situations sources d'anxiété », « Maintenir sa vie sociale, professionnelle et ses activités récréatives ».
- 4. Une évaluation individuelle finale pour évaluer les acquis

Les ateliers ne sont pour l'instant proposés qu'au centre national de référence au Kremlin-Bicêtre mais ont vocation à être diffusés dans les centres de référence et compétence des maladies neuromusculaires (Filière FILNEMUS, réseau CORNAMYL) pour qu'un maximum de patients puisse y avoir accès.

4.5 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence d'une association de patients : association française contre l'amylose (http://www.amylose.asso.fr/amylose_al.php). Cette association contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les aidants et les soignants, en diffusant des documents tels que le livret d'auto-rééducation émis par le CRMR. Cette association ne représente pas que les patients atteints de NAF mais toutes les formes d'amylose (AL, AA...). Elle a participé à l'élaboration de programme d'éducation thérapeutique édAmyl, au financement de cartes de patients atteints de NAF (Annexe 13), elle participe aux journées annuelles du CRMR NNERF (journées d'information aux patients, familles et associations de patients) et publie un bulletin annuel d'information des patients et familles.

5. Suivi

Les objectifs du suivi diffèrent selon qu'il s'agit d'un patient symptomatique ou d'un porteur asymptomatique d'un gène muté. La maladie étant multi-systémique, le suivi est multidisciplinaire et au long cours.

5.1. Suivi des patients symptomatiques (annexe 14)

5.1.1. Objectifs

Pour la NAF-ATTR

Ils sont de s'assurer de :

- la tolérance et de l'efficacité du traitement anti-amyloïde Vyndaqel® ou de la transplantation hépatique.
- la stabilité « clinique » de la neuropathie ou de l'absence de progression cliniquement significative de la maladie.

- le contrôle satisfaisant des symptômes (douleurs, troubles digestifs) et de l'adaptation des traitements correcteurs.
- la tolérance et de l'efficacité des médicaments symptomatiques.
- l'absence de progression significative des atteintes d'organe (cœur, yeux en premier lieu)
- l'adaptation des aides fournies pour la marche,
- l'insertion professionnelle pour les sujets jeunes,
- l'existence d'aides pour le maintien au domicile en cas de forme sévère

Pour la NAF-AGel

Ils sont de surveiller:

- l'atteinte oculaire dans les différents compartiments, l'état de la cornée, et de la surface oculaire, l'acuité visuelle.
- la neuropathie des nerfs crâniens
- la polyneuropathie
- l'atteinte cardiaque (troubles de conduction)

5.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Chaque patient atteint de NAF doit être suivi par un spécialiste ayant une bonne connaissance de la maladie. Le suivi des personnes symptomatiques repose sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin (neurologue ou médecin interniste) du centre national de référence ou d'un centre de compétence (liste disponible sur le site du centre de référence : www.nnerf.fr). Annexe 1. Ce médecin s'assure que le suivi au moins annuel est organisé avec les principaux intervenants listés ci-après:

- des médecins de plusieurs disciplines : neurologues, cardiologues, ophtalmologues, et selon les cas : hépatologues en cas de TH, néphrologues en cas de néphropathie ou transplantation rénale, gastroentérologues, médecins de la douleur, médecins généralistes
- des psychologues cliniciens

5.1.3 Rythme et contenu des consultations (160)

Rythme des consultations

i. Par l'équipe pluridisciplinaire (neurologue-cardiologue-ophtalmologiste)

- auprès du neurologue (ou interniste) et du cardiologue : 2 fois par an (ou plus si besoin)
- en ophtalmologie: 1 fois par an, au vu de l'expérience du centre national de référence.

Le suivi peut être plus rapproché chez :

- les patients n'ayant pas accès à un traitement de fond anti-amyloïde compte tenu d'un stade plus avancé de leur maladie (stade II ou III, suivi sur une base trimestrielle).
- les patients présentant une atteinte cardiaque ou ophtalmologique spécifique, qui auront un suivi personnalisé tant que leur situation clinique ne sera pas stabilisée.

ii. Par les autres médecins spécialistes :

Elle se fait à la demande, selon l'avis du spécialiste concerné et dépendra des manifestations cliniques dont se plaint le patient. Ainsi, le suivi par le gastro-entérologue n'est indiqué qu'en cas de troubles digestifs importants en rapport avec l'amylose (troubles du transit sévères, dénutrition, vomissements sévères). La fréquence et les modalités du suivi sont alors définies par le spécialiste, en fonction du type de symptômes et du traitement administré. Il est recommandé que la prise en charge des symptômes en rapport avec la NAF soit faite auprès d'un spécialiste ayant l'expérience de cette maladie.

Le suivi régulier avec l'équipe pluridisciplinaire permet

- d'aider à diminuer l'anxiété d'un patient et aider à l'acceptation du diagnostic,
- la détection des nouvelles manifestations liées aux dépôts amyloïdes et d'autres symptômes de maladie

iii. Particularités du suivi en cas de traitement anti-amyloïde (Vyndaqel®)

Une évaluation clinique et biologique par le neurologue (ou interniste) pré traitement puis à 3 mois de l'initiation du traitement est recommandée. Ensuite, une évaluation complète, pluridisciplinaire (neurologique, cardiologique) doit être prévue à 6 et 12 mois. Le suivi ophtalmologique est ici aussi annuel. La tolérance du tafamidis est généralement bonne. Il faut toutefois s'assurer de la bonne tolérance digestive au cours du premier mois de traitement, en particulier chez des patients ayant une diarrhée préalable. Si la diarrhée est importante, il faut suspendre le tafamidis une quinzaine de jours pour vérifier sa responsabilité et tenter de le réintroduire. Si les troubles digestifs se reproduisent, il faudra le stopper définitivement. Il faut également prévenir le patient de la possibilité d'infection urinaire qui conduirait à suspendre le tafamidis le temps du traitement de l'infection urinaire.

Le tafamidis doit être prescrit par un médecin ayant une connaissance de la maladie et peut être renouvelé après une visite de contrôle tous les 6 mois. En cas de progression cliniquement significative de la maladie, l'arrêt du tafamidis est indiqué et un changement de traitement doit être proposé : transplantation hépatique ou la participation à un essai clinique.

On retiendra comme progression significative :

- L'aggravation de troubles de la marche selon le score PND (notamment apparition de troubles de la marche (PND II),
- L'apparition de troubles végétatifs (diarrhée, gastroparésie, hypotension orthostatique, troubles urinaires, troubles érectiles).
- L'apparition de troubles cardiaques (nécessité d'implantation de pace-maker ou apparition d'une cardiopathie infiltrative).

iv. Particularités du suivi en cas de transplantation hépatique

Le suivi des patients transplantés hépatiques comporte en plus de la surveillance neurologique, cardiologique et ophtalmologique, des consultations avec le médecin hépatologue pour l'adaptation du traitement immunosuppresseur et la surveillance du greffon.

- La fréquence et les modalités du suivi sont alors définies par le médecin du centre de transplantation.
- Le rythme des consultations est rapproché la première année, tous les six mois par la suite.

Contenu des consultations en hépatologie :

- Des bilans biologiques réguliers sont faits pour surveiller la fonction hépatique, la glycémie, la fonction rénale.
- Une biopsie hépatique de contrôle est réalisée à 1, 2 et 5 ans pour s'assurer de l'absence de rejet.

v. Particularité du suivi ophtalmologique des NAF Agel

La fréquence des visites ophtalmologiques varie en fonction de la gravité des atteintes, toutefois, il est habituel, après apparition des premiers signes/symptômes de voir les patients tous les 3 mois (55)

Contenu des consultations

Le contenu des consultations est le même quel que soit le traitement anti-amyloïde prescrit.

i. Contenu des consultations neurologiques

Il comporte 2 parties : un interrogatoire et un examen physique. L'interrogatoire comporte un questionnaire visant à surveiller la maladie sous tous ses aspects. On cherchera à identifier ce qu'il y a de nouveau depuis la précédente consultation :

- nouveau symptôme ou majoration des symptômes pré-existants,
- modification des capacités fonctionnelles : marche (score de locomotion, PND, périmètre de marche, troubles de l'équilibre, fréquence et mécanismes des chutes)
- modification des troubles végétatifs (manifestations gastro-intestinales, hypotension orthostatique, urinaires, sexuels, score CADT)
- qualité du contrôle des symptômes (douleurs, troubles digestifs)

L'examen clinique comporte :

- un score sensitivomoteur de NIS (annexe 4)
- une mesure de la force de préhension au Jamar (103)
- la recherche d'hypotension orthostatique
- un calcul du mBMI ou au moins recueil du poids

ii. Contenu des consultations cardiologiques

Elles comportent :

- une cotation NYHA,
- la recherche d'une hypotension orthostatique (160)
- la réalisation d'un ECG (18). Un électrocardiogramme bi-annuel semble suffisant pour détecter la progression des troubles conductifs, et une échocardiographie annuelle pour dépister l'apparition d'une cardiopathie infiltrative encore infra clinique. Il n'y a pas de consensus établi pour le rythme des explorations électrophysiologiques, qu'il semble raisonnable de proposer dans les cas suivants :
 - quand l'électrocardiogramme de surface se modifie
 - avant un geste thérapeutique lourd envisagé (exemple : transplantation hépatique).

iii. Contenu des consultations ophtalmologiques

L'examen clinique ophtalmologique comprend:

- 1) Mesure de l'acuité visuelle corrigée de loin et de près
- 2) Evaluation de la sécheresse oculaire

Test à la fluorescéine avec cotation de la coloration conjonctivo-cornéenne selon le score d'Oxford; mesure du temps de rupture du film lacrymal ; test de Schirmer I (sans anesthésie préalable)

- 3) Mesure du tonus oculaire

- 4) Evaluation des dépôts amyloïdes dans le segment antérieur

Classification des dépôts pupillaires comme suit : 0 : pas de dépôt ; 1 : dépôts sur la collerette irienne sans déformation ; 2 : pupille festonnée.

Si possible, la pupille est photographiée pour avoir un document de référence.

- 5) Examen de l'angle irido-cornéen par gonioscopie

Classification de l'ouverture de l'angle (selon Shaffer) et de la pigmentation de l'angle selon Scheie.

La pupille est ensuite dilatée à l'aide de collyre au tropicamide.

- 6) Evaluation des dépôts capsulaires antérieurs, une fois la pupille dilatée : dépôts amyloïdes sur la capsule antérieure centrale et/ ou périphérique.

- 7) Evaluation des dépôts vitréens (classification modifiée d'après celle proposée par Koga et al (83) annexe 9

- 8) Analyse des autres éléments du fond d'œil

- Excavation papillaire

- Vaisseaux rétiens (engainements vasculaires, hémorragies rétiennes, zones ischémiques)

5.1.4 Examens complémentaires

Suivi biologique

Il n'y a pas de recommandations d'experts, toutefois le centre national de référence recommande de faire environ 2 fois par an : NFS plaquettes, albuminémie, et sur le plan cardiologique BNP / NT-pro-BNP, troponine. Il paraît également utile de faire, au moins une fois par an, un contrôle de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire) et une recherche de protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie), à fortiori après 40 ans, et même après transplantation hépatique.

Les patients transplantés hépatiques ou rénaux auront également un suivi biologique régulier prescrit par le spécialiste assurant le suivi de leur transplantation.

Neurologiques

L'ENMG peut être répété, pour confirmer une aggravation clinique.

Cardiologiques

Tableau 1. Suivi cardiologique des patients atteints de NAF :

Examen	Signe recherché	Périodicité
ECG	Troubles conductifs de novo / crescendo	
Biomarqueurs	BNP / NT-pro-BNP Troponine	2 /an
Echocardiographie	Infiltration cardiaque Pressions de remplissages	1 /an
Imagerie complexe : Scintigraphie aux DPD, à la MIBG, IRM cardiaque	En centre spécialisé en fonction du tableau	
Examens invasifs : cathétérisme cardiaque, exploration électrophysiologique, biopsie cardiaque		
Suivi d'un stimulateur cardiaque (si présent)		2 /an

Ophtalmologiques

Des examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction des données de l'examen clinique :

- En cas d'hypertonie oculaire ou d'excavation papillaire, un bilan de glaucome avec réalisation d'un champ visuel automatisé, d'une mesure des fibres optiques par OCT ainsi que d'une pachymétrie cornéenne.

- En cas de lésions vasculaires rétiennes, une angiographie à la fluorescéine pour évaluer l'étendue des zones ischémiques.

5.2 Suivi des porteurs asymptomatiques de mutations du gène *ATTR* (annexe 14)

5.2.1 Objectifs

L'objectif principal du suivi est d'identifier au plus tôt le début de la maladie afin de pouvoir initier un traitement anti-amyloïde. En effet, la présence de symptômes de NAF est requise

pour initier le traitement, même chez des porteurs Val30Met, et doit s'accompagner de la mise en évidence de dépôts amyloïdes à la biopsie. Ce suivi permettra aussi de proposer si besoin un soutien psychologique aux patients qui pourraient en avoir besoin.

Il est par ailleurs crucial d'éduquer les porteurs pré-symptomatiques afin qu'ils puissent reconnaître les symptômes liés à la maladie dès leur début (rôle de l'éducation thérapeutique).

5.2.2 Professionnels impliqués

Le suivi est coordonné par le neurologue (ou le médecin interniste) du centre de référence ou de compétence (réseau Cornamyl). Le cardiologue sera également impliqué.

5.2.3 Modalités du suivi

Généralités

Le réseau européen des amyloses héréditaires à TTR (ATTReuNET) a préconisé de faire une évaluation en 5 temps lors du suivi des porteurs asymptomatiques: anamnèse/examen clinique, fonctions sensitivo-motrices, dysautonomie, évaluation cardiaque et fonction rénale (168). Il est également suggéré d'éviter les tests invasifs, et de limiter le nombre d'évaluations réalisées chaque année.

Fréquence du suivi

Elle doit varier selon :

- l'âge du patient,
- l'âge de début de la maladie dans la famille,
- le sexe du parent porteur du gène muté en raison de l'effet d'anticipation en cas de transmission mère-fils.

La surveillance sera plus fréquente

- quand l'âge classique de début pour la mutation concernée est proche
- quand le sujet approche de l'âge du cas index de la famille.

En pratique, le suivi recommandé en routine est annuel

- dans les pays où la maladie débute précocement (V30M TTR-NAF au Portugal notamment)
- mais aussi pour les patients avec âge de début tardif dans la famille
- l'âge de début du suivi annuel diffère dans ces 2 populations et tiendra compte pour les formes à début tardif du degré de parenté avec le patient symptomatique.

Mutation	V30M précoce	V30M tardive	Autres mutations
Fratrie du cas index	Annuelle	Annuelle	Annuelle
Enfants		Annuelle après 45-50 ans ou 10 avant âge début du cas index	Annuelle après 45-50 ans ou 10 avant âge début du cas index
Petits-enfants		Pas si le parent porteur est asymptomatique	Pas si le parent porteur est asymptomatique

Tableau 2. Rythme des visites de surveillance des porteurs du gène muté de la TTR dès le dépistage

Place des biopsies dans le suivi et confirmation du début de la maladie:

Les biopsies ne sont pas recommandées en routine pour la surveillance au long cours des porteurs asymptomatiques, en raison de leur caractère invasif. De plus, une biopsie positive en l'absence de toute anomalie fonctionnelle n'a aucune valeur prédictive sur le début de la maladie.

En revanche, la biopsie est indispensable à la confirmation du début de la maladie. Ainsi, d'après les membres du réseau ATTreNET (168), on ne peut considérer que la maladie a débuté que dans les conditions suivantes :

- Présence d'au moins 2 des anomalies suivantes complétée par une biopsie : i) symptômes de NAF perçus par le patient ou ii) des modifications cliniques par rapport à l'évaluation initiale ou modifications cardiaques (microvoltage cardiaque, pseudo infarctus myocardique ou blocs cardiaques).
- Et mise évidence de dépôts amyloïdes sur une biopsie tissulaire

5.3 Suivi et accompagnement des aidants

Conjointement au suivi très encadré du patient, il est important de garder une vision élargie du contexte de vie à moyen et long terme pour la famille et plus spécifiquement pour les aidants. L'annonce génétique accélère une vérité mais précipite rarement un devenir dans l'urgence. Le temps entre l'annonce de la maladie, la déclaration des symptômes, l'initialisation d'une thérapeutique doit permettre la mobilisation des ressources psychologiques, matérielles et les réaménagements éventuels du quotidien pour le patient mais aussi pour l'entourage. Les aidants doivent être informés des associations et réseaux de patients. Dans des situations d'aggravation médicale, une hospitalisation pourra être proposée afin de permettre un séjour de répit pour l'aidant.

L'organisation du quotidien doit être évaluée, repérer les aides de proximité (associations...), proposer un groupe de paroles. Tout aidant sait l'endurance nécessaire dans un accompagnement long et éprouvant (risque d'épuisement moral et de fatigue physique...). Toute aide et écoute active, éducation thérapeutique sont donc favorables et à envisager :

- les aides au domicile pour la toilette, l'habillage,
- l'aménagement du domicile pour la personne à mobilité réduite
 - o accessibilité du domicile,
 - o adaptation des WC, de la salle de bain (création de douche),
 - o installation d'un monte-escalier,
- l'aménagement de véhicule pour personne à mobilité réduite.

6 Rôle du médecin traitant

Le médecin traitant agit en collaboration avec les médecins spécialistes référents, et notamment le neurologue. Il a de nombreux rôles à jouer dans la prise en charge au long cours de cette maladie chronique :

- Chez les patients symptomatiques :
 - a. Contribuer au maintien des activités physiques, personnelles et professionnelles
 - b. Détecter les événements et complications pouvant survenir au cours de la maladie (ex: dépression, dénutrition, plaies cutanées et celles liées au handicap),
 - c. Participer à la mise en place et coordonner le parcours de soin (renutrition, rééducation et préservation de l'autonomie, soins infirmiers).
 - d. Participer à l'accompagnement psychologique

- e. Contacter le centre de référence où est suivi son patient en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge de son patient. (coordonnées sur la carte-patient Neuropathies Amyloïdes Familiales et sur courriers du centre).
 - f. Aider à l'information des apparentés sur l'intérêt du dépistage des asymptomatiques
 - Chez les personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation du gène de la TTR:
- 6.2 Surveiller l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs de début de maladie (amaigrissement inexpliqué, troubles sensitifs, troubles de l'érection, lipothymies, dyspnée d'effort, limitation activités physiques...) pour adresser le patient au plus vite au centre de référence.
- 6.3 Participer à l'accompagnement psychologique

7. Situations particulières

7.1 Grossesse

7.1.1 Chez les patientes asymptomatiques

La grossesse se déroule normalement et aucune mesure particulière n'est à envisager. Une information préalable aura été donnée lors de la consultation génétique quant au DPN.

7.1.2 Chez les patientes symptomatiques

Il n'y a pas de données dans la littérature suggérant un effet bénéfique ou néfaste de la grossesse sur les symptômes liés à la NAF.

Chez les patientes transplantées hépatiques

Il est nécessaire de prendre en compte les effets potentiellement tératogènes des traitements immunosuppresseurs en cas de projet de grossesse (169). Toutefois, comme pour toute greffe d'organe, la grossesse est possible après transplantation, sous réserve d'un suivi adapté. Le traitement devra être adapté aux contre-indications liées à la grossesse et à l'allaitement (170).

Chez les patientes traitées par Tafamidis (Vyndaqel®)

Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de désir de grossesse (tératogénicité chez le lapin). Il est également recommandé de ne pas allaiter sous ce traitement, ce médicament étant excrété dans le lait maternel.

7.2 Pace maker et voyage/IRM

La plupart des stimulateurs implantés sont maintenant compatibles avec la réalisation d'une IRM 1.5T (nouvelle génération de pace-makers). Par ailleurs la société européenne de Cardiologie a édité des recommandations et une procédure pour réaliser une IRM aux patients qui ne seraient pas implantés par un système IRM compatible (171). La réalisation d'une IRM doit donc être possible pour la grande majorité des patients implantés et atteints de NAF. Dans la mesure où la faisabilité de l'examen, son organisation, le suivi des patients dépendent de nombreux facteurs (date d'implantation, matériel implanté, état rythmologique sous-jacent du patient), la réalisation d'une IRM chez un porteur de stimulateur se fera au mieux sous la responsabilité de l'équipe cardiologique ayant implanté le stimulateur.

En cas de voyage en avion, les portiques de sécurité peuvent parfois sonner à cause du boîtier métallique du stimulateur et dérégler temporairement celui-ci. Il est recommandé de préciser

au personnel de sécurité que la personne est porteuse d'un stimulateur, et de présenter la carte européenne de porteur d'un stimulateur qui est remise par le centre implanteur à chaque patient. En cas d'utilisation d'un détecteur de métaux portatif, il faut préciser au personnel de sécurité qu'il doit éviter de passer l'appareil en regard du stimulateur.

8. Amyloses héréditaires non liées à la transthyrétine ou à la gelsoline.

Protéine mutée	Génétique	Age moyen de début	Manifestations cliniques
$\beta 2$ microglobuline (10)	Asp76Asn AD	50 ans	Troubles digestifs sévères (diarrhée), syndrome sec, hypotension orthostatique, +/- neuropathie périphérique
A1 apolipoprotéine (172)	Environ 20 mutations AD	Variable (2 ^e à 6 ^e décennie)	Très variable : bénin (cutané à atteinte polyviscérale) Lésions cutanées jaunâtres sur dépôts amyloïdes dermiques, raucité de la voix, atteintes rénale, cardiaque, hépatique, ulcère peptique

Tableau 3: caractéristiques génétiques et cliniques des amyloses héréditaires non liées à la transthyrétine ou à la gelsoline. AD : Autosomique Dominant, AR : Autosomique Récessif

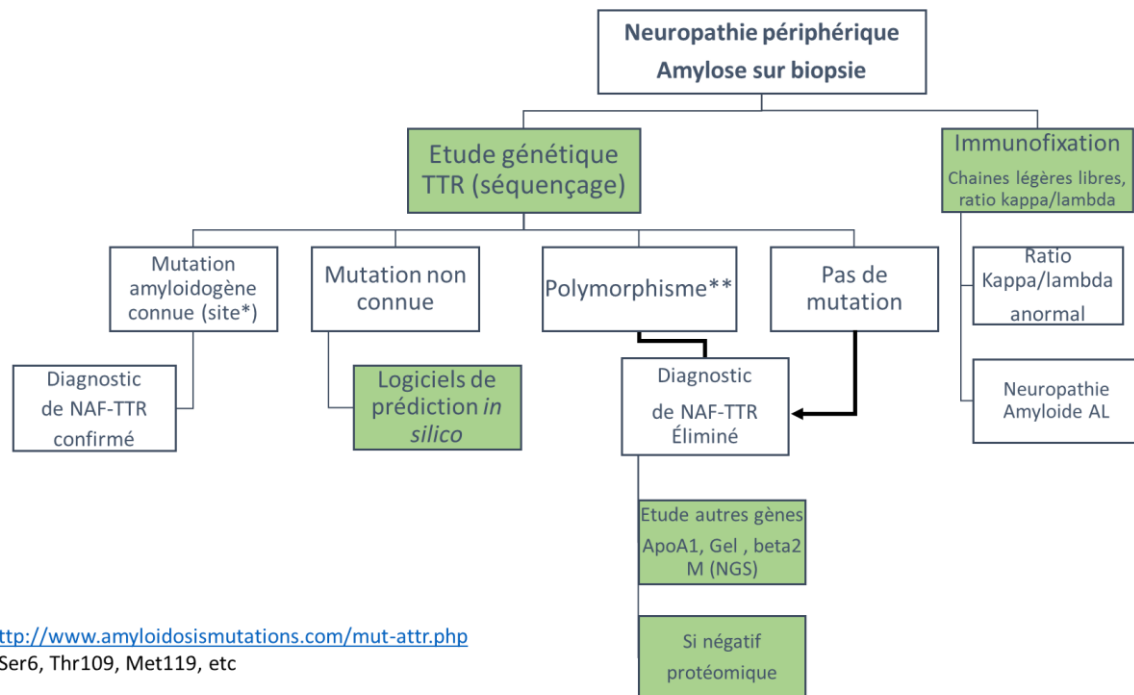
ANNEXES

Annexe 1. Coordonnées des centres de référence ou compétence de la filière neuromusculaire FILNEMUS

Réseau CORNAMYL	adresse	Coordinateurs	Neurologues	Téléphone secrétariat	Cardiologues	Généticiens
PARIS Ile de France : CHU Bicêtre Hôpital Bécère Hôpital Paul Brousse	CHU BICETRE CRMR Sce Neurologie 78 rue du Gal Leclerc 94275 le Kremlin Bicêtre Cdx	PR ADAMS David david.adams@bct.aphp.fr	Dr ADAMS David Dr CAUQUIL Cécile Dr LABEYRIE Céline prenom.nom@aphp.fr	Sec coordinatrice Tél 01 45 21 31 59 fax 01 45 21 31 49 nathalie.marchal@aphp.fr	Pr Michel SLAMA Dr DINANIAN et ALGALARRONDO prenom.nom@aphp.fr Tél 01 45 37 46 42 FAX 01 45 37 46 72	Pr Judith MELKI génétique tel 01 45 21 78 54 judith.melki@aphp.fr
ALSACE	CHU Hôpital HAUTEPIERRE Sce neuro 91 Ave Molière - 67098 STRASBOURG Cdx	Pr TRANCHANT Ch. christine.tranchant@chru-strasbourg.fr	Dr Andoni ECHANIZ-LAGUNA	Tel 03 88 12 85 59	Dr Hélène KREMER helene.kremer@chru-strasbourg.fr	
AQUITAINE Bordeaux	Hôpital Pellegrin Sce Neuro Place Amélie Raba Léon 33074 Bordeaux Cdx	Dr SOLE Guilhem guilhem.sole@chu-bordeaux.fr Tél Poste 76 046	Dr SOLE Guilhem guilhem.sole@chu-bordeaux.fr Tél Poste 76 046	Tel 05 57 82 13 80 Fax 05 57 82 13 81	Dr Patricia REANT	Dr SOLE Mme ZORDAN Conseillère génétique
LIMOUSIN	CHU DUPUYTREN 2 avenue Martin Luther king 87042 LIMOGES CEDEX	Pr VALLAT Jean-Michel jean-michel.vallat@unilim.fr	Pr VALLAT Jean-Michel Pr MAGGY Laurent laurent.magy@unilim.fr	Tél 0555056561 Fax 0555056567	Pr Dania MOHTY daniamohty@chu-limoges.fr	
MARSEILLE	CHU LA TIMONE Sce neurologie 264 rue St Pierre 13385 Marseille Cdx	Pr ATTARIAN Sharam sharam.attarian@ap-hm.fr	Dr DELMONT Emilien Dr VERSHUREN Annie	Tél 04 91 38 65 79 fax 04 91 38 49 46	Pr HABIB	
PAYS DE LOIRE	CHU Hôtel DIEU Labo Explo Fonc Neuo 44093 NANTES Cedex	Pr PEREON Yann Yann.Pereon@univ-nantes.fr	Dr MUSSINI Jean-Marie Dr MAGOT Armelle	02 40 08 36 17	Dr Jean Noël TROCHU jeannoel.trochu@chu-nantes.fr	
NORD	CHU de LILLE Pierre Swynghdauw Rue André Verhaegue 59037 Lille Cedex	Pr THEVENON André andre.thevenon@chru-lille.fr	Pr P. VERMERSCH DR C. TARD (Neurologues, R. Salendro) Dr E. HACHULLA (Méd Int)	Swynghdauw 0320445808 Salendro 03 20 44 57 65 Fax 03 20 44 44 84	Pr Nicolas LAMBLIN Dr Pascal DEGROTTE	Dr MANOUVRIER Dr MOEMAN Sce Génétique

NICE	GH archet 1 Sce Neuro 151 route St Antoine de Ginestière 06200 NICE	Pr DESNUELLE Claude desnuelle.c@chu-nice.fr	Dr DESNUELLE PR SACCONI Sabrina Tél 04 92 03 57 57	Tél 04 92 03 55 05	Dr Fabien SQUARA	
ST ETIENNE	Hôpital Nord Sce neurologie Bd A. Raymond 42055 ST ETIENNE cdx 2	Pr ANTOINE Jean-Christophe j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr	Pr ANTOINE Jean Christophe	Tél 04 77 12 78 05	Pr Antoine DACOSTA	
LYON	Hôpital de la croix rousse Neurologie 103 grande rue de la croix rousse 69004 LYON cedex	Pr ANTOINE	Dr PETIOT Philippe philippe.petiot@chu-lyon.fr Dr VIAL Christophe christophe.vial@chu-lyon.fr	Tél 0472357164 Fax 0472357939	Dr DURAND de GEVIGNEY guy.durand-de-gevigney@chu-lyon.fr Pr CHEVALIER philippe.chevalier@chu-lyon.fr	neuro généticien : elisabeth.ollagnon@chu-lyon.fr Tél 04 72 07 25 55
GRENOBLE	Centre Hospitalier La Tronche Fédération de neurologie BP 217 38043 GRENOBLE	Pr ANTOINE	Dr LAGRANGE Emeline Elagrang@chu-grenoble.fr	Tél 04 76 76 61 61	Dr SALVAT Murielle Msalvat@chu-grenoble.fr Dr Barone-Rochette Gilles GBarone@chu-grenoble.fr	Dr Klaus DIETRICH généticien Dr LAGRANGE Neuro
MARTINIQUE Fort de France	CHU Zoda Quitman BP 632 Neurologie 97261 Fort de France Cedex	Dr BELLANCE Rémi Remi.Bellance@chu-fortdefrance.fr	Dr SIGNATE Aissatou	Tél 05 96 55 22 61	Dr Jocelyn INAMO	
IL DE LA REUNION St Pierre	CH Sud Réunion St Pierre BP 350 97448 st Pierre Cedex	Dr CHOUMERT Anne anne.choumert@chr-reunion.fr	Dr TOURNEBIZE Patrice Dr CHOUMERT Ariane Dr CAMPECH Michel mail : prenom.nom@chu-reunion.fr	Tél 02 62 35 91 66	Dr Xavier RANOUIL xavier.renouil@chu-reunion.fr	
Montpellier	CHU Montpellier 191 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34090 Montpellier		Dr Raul JUNTAS MORALES	Tél 04 67 33 67 33		Mme Christine Coubes généticienne
Toulouse	Hôpital RIQUET Place du Docteur Baylac - TSA 40031 – 31059 Toulouse cedex 8		Dr Pascal CINTAS	Tél 05 61 77 94 81		
Clermont Ferrand	Hôpital Gabriel Montpied place H. Dunant 63003 Clermont Ferrand Cedex 1		Pr Pierre CLAVELOU	Tél 04 73 75 44 63		Dr Francannet Gén Méd Hop Estaing cfrancannet@chu-clermontferrand.fr
Angers	CHU Angers 4 rue Larrey - 49933 Angers Cedex 9		Dr Julien CASSEREAU	Tél 02 41 35 36 37		

Annexe 2. Stratégie pour l'analyse génétique



Annexe 3. Diagnostics différentiels

Spécialité concernée	Présentation clinique	Diagnostic différentiel	Particularités de l'amylose héréditaire
Neurologie	Neuropathie + dysautonomie	Diabète Amylose AL	Dysautonomie précoce, discordant avec complications du diabète
	Polyneuropathie sensitivomotrice	PIDC Npt et pic monoclonal	Non réponse aux traitements habituels, évolution inhabituelle
	Neuropathie ataxiante	Carence en B12, PIDC, neuropathie paranéoplasique, du Sjögren, npt toxique	
	Troubles de la marche	Canal lombaire rétréci	
	Neuropathie débutant aux membres supérieurs	Syndrome du canal carpien, myélopathie cervico-artrosique, neuropathie paranéoplasique	
	Atteinte multi tronculaire	Vascularite, sarcoïdose	
	Neuropathie motrice	SLA, PIDC motrice, Kennedy	
Gastro-entérologie	Diarrhée chronique	Origine digestive dont MICI	
	Vomissements + amaigrissement	Gastrite, anorexie mentale	
Cardiologie	Cardiopathie hypertrophique	Cardiopathie hypertrophique sarcomérique AD Secondaire à hypertension artérielle ou sténose aortique	Microvoltage, aspect brillant du myocarde en échographie
	Insuffisance cardiaque		Fraction d'éjection préservée ΔMédicaments contre-indiqués
	Troubles du rythme		Si sévère ou sujet jeune
Ophthalmologie	Atteinte vitréenne	Infiltration inflammatoire ou lymphomateuse	Angiographie à la fluorescéine pour atteinte vasculaire choroïdienne
	Dystrophie cornéenne (NAF-AGel)	Maladie systémique	Début périphérique épargnant le centre
Néphrologie	Syndrome Néphrotique	Diabète Amylose AL, AA	Dysautonomie précoce, discordant avec complications du diabète

AL : amylose à chaînes légères, PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, npt : neuropathie, SLA : sclérose latérale amyotrophique, MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale, AD : autosomique dominant, Δ : attention.

Annexe 4. Score de NIS et conversion NIS/MRC

Sous-score moteur

	DROIT								GAUCHE							
MRC	5	4+	4	4-	3	2	1	0	5	4+	4	4-	3	2	1	0
score NIS	0	1	2	3	3,25	3,5	3,75	4	0	1	2	3	3,25	3,5	3,75	4
Psoas																
Grand fessier																
Ischiojambiers																
Quadriceps																
Dorsiflexion Pied																
Flexion plantaire pied																
Extension orteils																
Flexion orteils																

Sous Total :/64

Sous-score de réflexes

	DROIT			GAUCHE		
	Normal	Diminué	Absent	Normal	Diminué	Absent
	0	1	2	0	1	2
Rotulien						
Achilléen						

Sous Total :/8

Sous-score de sensibilité (testé sur le dos de la dernière phalange du gros orteil)

	DROIT			GAUCHE		
	Normal	Diminué	Absent	Normal	Diminué	Absent
	0	1	2	0	1	2
Toucher						
Piqûre						
Pallesthésie						
Sens position gros orteil						

Sous Total :/16

SCORE TOTAL :/88

Annexe 5 : Scores cliniques

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

Score 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 MI, atteinte des MS et du tronc
3	nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

Annexe 6. Score CADT.

Score maximum (normal) : 16 chez les femmes ; 20 chez les hommes.

Atteinte/ grade selon fréquence	4	3	2	1	0	Score
HypoTA orthostatique	Non	Asympto matique	Lipo- thymies	Syncope s	Grabatai re	
Digestifs hauts : nausées invalidantes, vomissement	Non	Nausées, plainte digestive vague	Vomisse ment <1/s	Vomisse ment >1/s	>1/j	
Digestifs bas : diarrhée	Non	Constipa tion/ diarrhée 1/m	Alternan ce, diarrhée <1s	Alternan ce, diarrhée ≥1/semai ne	Diarrhée >1/J	
Troubles mictionnels	Non	Dysurie	Dysurie + fuite	Sondage intermitt ent	Sonde à demeure	
Troubles de l'érection	Non	Trouble érectile	impuissa nce			
Total						

TA tension artérielle, m mois, s semaine, j jour

Annexe 7. Résumé de l'évaluation initiale cardiologique

Examen	Signe	But recherché		Réf
		Diagnostic	Pronostic	
Clinique	NYHA > I		+	(62)
	Hypotension orthostatique		+	(62)
ECG	Microvoltage Pseudo Onde Q	+		(35)
	Troubles conductifs		Complications ?	
Biomarqueurs cardiaques	Elévation du BNP / troponine		+	(104–106)
Echocardiographie	« hypertrophie »	+	+	(62)
	Aspect infiltré des parois cardiaques, valves, épanchement péricardique	+		
	Altération du strain longitudinal basal	+		(66, 67,179)
	Elévation des pressions de remplissage		Complications ?	
IRM cardiaque	Rehaussement tardif après injection de gadolinium	+	+	(70)
	Anomalie du temps d'inversion en T1			
Dénervation cardiaque	Hypotension orthostatique		+	(174–176)
	Test à l'atropine			
	Scintigraphie à la MIBG	+	+	
Scintigraphie aux biphosphonates	Présence d'une fixation cardiaque du traceur	+++	+	(177–179)

Annexe 8. Classification NYHA

I	aucune dyspnée; capacité d'effort normale pour l'âge
II	Dyspnée nulle au repos mais limitation pour des efforts normaux pour l'âge
III	Dyspnée nulle au repos mais apparaissant pour des efforts inférieurs à la norme pour l'âge
IV	Dyspnée au moindre effort et au repos

Annexe 9. Atteinte ophtalmologique

Atteintes oculaires potentiellement cécitantes : mutations de la TTR rapportées dans la littérature

Dépôts vitréens	Glaucome secondaire	Angiopathie rétinienne
C10R	V30M	V30M
L12P	R34K*	R34K
V30M	S50I	Q54G
V30G	G83R	S77Y
F33V	Y114C	Y114C
R34K		
L35T		
A36P		
W41L		
T49A		
L55R		
Q54G		
Q54L		
Q54G/G6S		
L58R		
F64S		
Y69H		
K70N		
V71A		
G83R		
I84S		
I84N		
G103R		
I107M		
Y114C		

Classification clinique de l'atteinte vitréenne, d'après Koga.

Stade	Symptômes	Fond d'œil
0	Pas de dépôt	
1	Myodésopsies sans baisse de vision	Dépôts vitréens modérés
2	Baisse de l'acuité ou flou visuel ou les deux	Dépôts vitréens mais fond d'œil toujours visible.
3	Baisse de l'acuité ou flou visuel ou les deux	Dépôts vitréens denses rendant difficile la visualisation du fond d'œil.
4	Antécédent de vitrectomie pour dépôts amyloïdes vitréens	

Annexe 10. Conseil génétique :

Recommandations pratiques (d'après lois de bioéthique)

Un accompagnement
psychologique obligatoire

LE CALENDRIER DE RENDEZ-VOUS MEDICAUX & DE RENCONTRES AVEC LE PSYCHOLOGUE

RENDEZ-VOUS (RDV)
Médecin-Psychologue
Neurologue expert et/ou généticien

Avec le psychologue
(≥4, à une semaine d'intervalle minimum)

1^{er} rendez vous

INITIALISATION DU DEPISTAGE

- SIGNATURE DU CONSENTEMENT ECLAIRE
- PAS DE PRELEVEMENT LE 1^{er} JOUR

1^{er} RDV : informatif

2^{ème} RDV :

accompagnement
et 1^{er} prélèvement sanguin

3^{ème} RDV : accompagnement
et 2^{ème} prélèvement sanguin

2^{ème} Rendez-vous

L' ANNONCE DES RESULTATS

au consultant, qui peut être accompagné
Courrier au patient et au médecin traitant

4^{ème} RDV :
juste avant l'annonce du résultat

LE SUIVI PROPOSE

SUJET PORTEUR

SUJET NON PORTEUR

SUIVI MEDICAL SPECIALISE ET PSYCHOLOGIQUE

SUIVI PSYCHOLOGIQUE

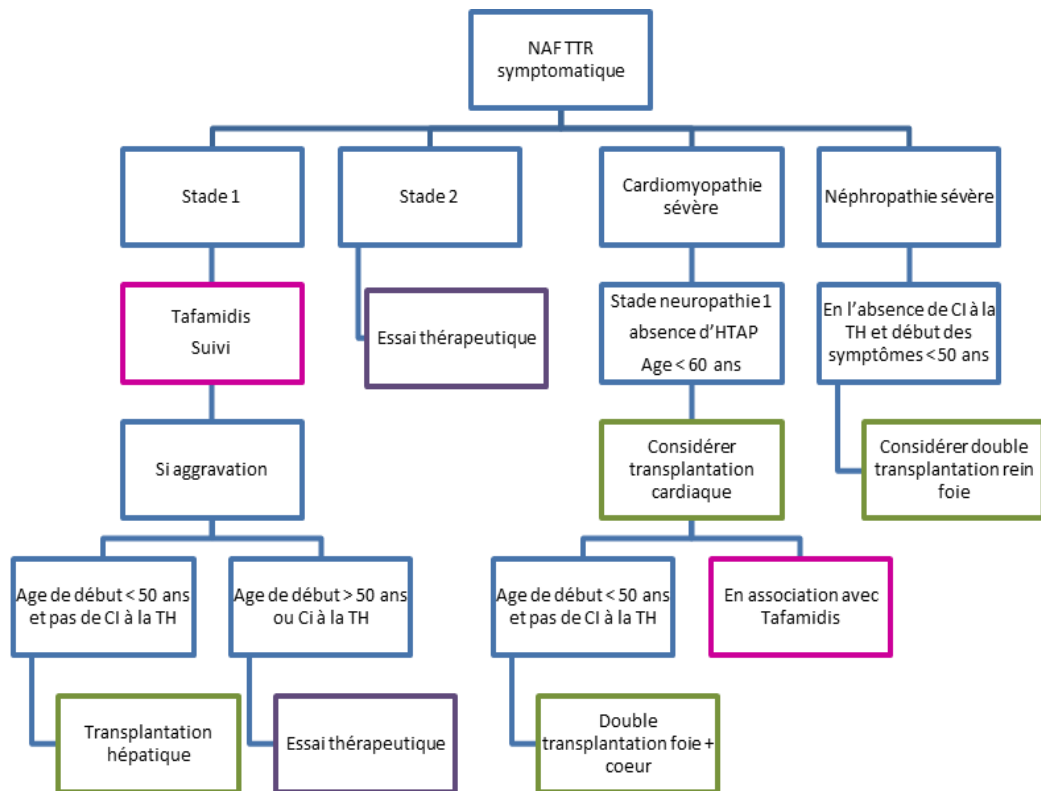
BILAN MEDICAL INITIAL

Annexe 11. Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ)

	Jamais (0)	Parfois (1)	Souvent (2)	Toujours (3)
Paresthésies				
Douleurs neuropathiques/ brulures				
Allodynie				
Diminution de perception de température				
Diminution de perception de douleur				
Syndrome sec				
Troubles d'accommodation				
Dishydrrose				
Flush facial				
Palpitations				
Plaintes en orthostatisme				
Troubles urinaires				
Impuissance				
Diarrhée/ Constipation				
Gastroparésie +/- vomissements				
Score (Dépistage /15 Suivi /45)				

D'après Lauria dépistage positif si score $\geq 2/15$, score sur 45 introduit la notion de fréquence des symptômes.

Annexe 12. Stratégie thérapeutique



La décision de transplantation hépatique pourra être guidée par l'utilisation du calculateur en ligne. Dans tous les cas un suivi régulier est nécessaire pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement entrepris.

Annexe 13. Carte patient NAF

Informations médicales personnelles (Personalized medical information)	Informations médicales personnelles (Personalized medical information)	En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge de la maladie (Physicians in charge of treatment of the cardholder)	 CARTE DE SOINS ET D'URGENCE <i>Emergency Healthcare Card</i> Neuropathie Amyloïde Familiale (NAF) Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) Neuropathies Amyloïdes Familiales et autres Neuropathies Périphériques Rares crmr.nnerf@bct.aphp.fr • Tél : 01 45 21 31 59 www.nnerf.fr Carte remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire. Document confidentiel, soumis au secret médical. Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal. Action financée par l'Association Française contre l'Amylose 
1 - La maladie (Disease) : Date du diagnostic (Date of diagnosis) : / / Mutation du gène TTR : Antécédents en rapport avec la maladie (Disease history) • Pace maker (PM) posé le / / à Type PM : • Transplantation (entourez) le / / - Hépatique - Hépatique et cardiaque - Hépatique et rénale • Atteinte neuropathique depuis / / suivi à Neuropathie sensitive non oui Neuropathie sensitive et motrice non oui • Dysautonomie depuis / / Hypertension orthostatique symptomatique non oui Gastroparésie non oui Diarrhée / Constipation non oui 2 - Le traitement médical • Tafamidis (Vyndagel) depuis le / / • Giltan : dose depuis le / / • Fluidocortisone : dose depuis le / / • Anti-rejet : (entourer le ou les médicaments) corticoïdes : immunosuppresseur Prograf/Advafrag Collocept Néora depuis le / / Anti-algiques : dose depuis le / / Anti-émétisant : dose depuis le / / Lasix : dose depuis le / / Autre : dose depuis le / /	3 - Les autres antécédents et mentions utiles en cas d'urgence Interventions chirurgicales non oui Précisez : Autres antécédents, précisez : Autres mentions et précautions utiles en cas d'urgence : Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte : <i>(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card)</i>	1. Neurologue Nom : Service : @mail : Téléphone : 2. Cardiologue Nom : Service : @mail : Téléphone : 3. Hépatologue assurant le suivi de greffe hépatique Nom : Service : @mail : Téléphone : 4. Néphrologue (si insuffisance rénale) Nom : Service : @mail : Téléphone : 5. Médecin traitant Nom : Service : @mail : Téléphone : 6. Autre Professionnel De Santé Et Prestataire De Service Nom : Service : @mail : Téléphone :	

Informations sur la maladie	Informations sur la maladie	Recommandations en cas d'urgence	Titulaire de la carte (Cardholder) Photo d'identité Nom : Prénoms : Né(e) le : Adresse : Téléphone : Date : Signature titulaire																											
EPIDEMIOLOGIE • Affections rares mais très graves de transmission héréditaire • Secondaires à la présence de dépôts de substance amyloïde dans les nerfs périphériques, mais aussi cardiaque. • Dues le plus souvent à une mutation du gène de la transthyrétine (TTR), ou la bêta2-microglobuline. • En France réparties sur tout le territoire; très grande hétérogénéité génétique avec plus de 35 mutations distinctes. • Très longtemps considérée comme une maladie inégalement mortelle, la NAF a vu son pronostic modifié par la transplantation hépatique. • Le Vyndagel® est un médicament qui permet de ralentir la maladie à un stade I (marche sans canne)	MANIFESTATIONS CLINIQUES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Atteinte</th> <th>Présentement</th> <th>Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuropathie sensitivo-motrice</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sensibilité thermique</td> <td>Douleurs neurogènes Touilles trophiques (maux de dents, plantaires)</td> <td>Préciser l'année</td> </tr> <tr> <td>Motricité</td> <td>Troubles ischémiques Perte de la course, réduction du périmètre de marche Marche avec aide (cane, bâton, roulotte) Perte de la fonction gestuelle</td> <td>2-4 ans 5-10 ans Tard</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie végétative</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cardiovasculaire</td> <td>Hypotension orthostatique Maux de tête, syncopes au lever, à la station debout prolongée</td> <td>Variable</td> </tr> <tr> <td>Gastro-intestinale</td> <td>Constipation, alternance diarrhée-constipation Diarrhée ou ou pseudo-diarrhée Nausées, crampes de vomissement</td> <td>Préciser l'année Tard Variable</td> </tr> <tr> <td>Génito-sphinctérienne</td> <td>Impuissance Dysurie, miction d'urgence, incontinence</td> <td>Préciser l'année Tard</td> </tr> <tr> <td>Cardiaque</td> <td>Troubles de conduction Insuffisance cardiaque</td> <td>Variable Tard</td> </tr> </tbody> </table>	Atteinte	Présentement	Date	Neuropathie sensitivo-motrice			Sensibilité thermique	Douleurs neurogènes Touilles trophiques (maux de dents, plantaires)	Préciser l'année	Motricité	Troubles ischémiques Perte de la course, réduction du périmètre de marche Marche avec aide (cane, bâton, roulotte) Perte de la fonction gestuelle	2-4 ans 5-10 ans Tard	Neuropathie végétative			Cardiovasculaire	Hypotension orthostatique Maux de tête, syncopes au lever, à la station debout prolongée	Variable	Gastro-intestinale	Constipation, alternance diarrhée-constipation Diarrhée ou ou pseudo-diarrhée Nausées, crampes de vomissement	Préciser l'année Tard Variable	Génito-sphinctérienne	Impuissance Dysurie, miction d'urgence, incontinence	Préciser l'année Tard	Cardiaque	Troubles de conduction Insuffisance cardiaque	Variable Tard	Urgence Recommandations en cas d'urgence 1 - En cas de syncope ou de malaise avec perte de connaissance • Vérifier si le patient est porteur d'un pace maker • Faire rapidement un électrocardiogramme pour rechercher un trouble de la conduction cardiaque • Hospitaliser le patient (médecine ou cardiologie) • Rechercher des signes et causes de déshydratation ayant pu aggraver une hypotension orthostatique 2 - En cas de fièvre a) patient transplanté hépatique (immunodéprimé) • Rechercher des signes de sepsis graves (hypotension, marbrures, ...) hospitalisation en service de réanimation. • Contrôler la formule sanguine (lympho/leucopénie) • Rechercher rapidement le foyer infectieux (cutané, urinaire) • Traiter efficacement et rapidement l'infection après recherche de germe responsable. • Ne jamais arrêter le traitement anti-rejet+++ b) patient non transplanté hépatique • Pas de recommandation particulière. • Si patient sous Tafamidis, signaler l'épisode infectieux au neurologue référent (pharmacovigilance) • Vérifier l'absence de retentissement hémodynamique 3 - En cas de déshydratation Contexte favorisant: fièvre, diarrhées, vomissements • Si patient sous Tafamidis, signaler l'épisode infectieux au neurologue référent (pharmacovigilance) • Atteinte cardiaque amyloïde sous-jacente (insuffisance cardiaque restrictive) • Hypotension orthostatique symptomatique antérieure • CATT: Si mauvaise tolérance, hospitalisation • Vérifier l'équilibre hydroélectrolytique sanguin • Réhydratation par voie parentérale • Rééquilibrage hydro-électrolytique	
Atteinte	Présentement	Date																												
Neuropathie sensitivo-motrice																														
Sensibilité thermique	Douleurs neurogènes Touilles trophiques (maux de dents, plantaires)	Préciser l'année																												
Motricité	Troubles ischémiques Perte de la course, réduction du périmètre de marche Marche avec aide (cane, bâton, roulotte) Perte de la fonction gestuelle	2-4 ans 5-10 ans Tard																												
Neuropathie végétative																														
Cardiovasculaire	Hypotension orthostatique Maux de tête, syncopes au lever, à la station debout prolongée	Variable																												
Gastro-intestinale	Constipation, alternance diarrhée-constipation Diarrhée ou ou pseudo-diarrhée Nausées, crampes de vomissement	Préciser l'année Tard Variable																												
Génito-sphinctérienne	Impuissance Dysurie, miction d'urgence, incontinence	Préciser l'année Tard																												
Cardiaque	Troubles de conduction Insuffisance cardiaque	Variable Tard																												

Annexe 14 . Bilan et suivi proposé pour NAF TTR

	Explorations	NAF symptomatique			Porteur asymptomatique	
		<i>Initial</i>	<i>/6 mois</i>	<i>/an</i>	<i>Initial</i>	<i>Suivi</i>
	<i>Poids, BMI</i>	X	X		X	X
<i>Evaluation neurologique</i>	<i>Questionnaires : CADT, SFN-SIQ</i>	X	X		X	X
	<i>Ex clinique : NIS, chaud-froid, Hypotension, Jamar</i>	X	X		X	X
	<i>Score fonctionnel : Stade PND/FAP</i>	X	X		X	X
<i>Electrophysiologie</i>	<i>ENMG, Variabilité R-R, RCS, Sudoscan®</i>	X		X	X	X
<i>Evaluation cardiologique</i>	<i>NYHA, ECG, BNP, troponine</i>	X	X		X	X
	<i>ETT +/- Holter ECG</i>	X		X	X	X
<i>Explorations complexes</i>	<i>IRM cardiaque, scintigraphie DPD, MIBG, test atropine</i>	<i>En centre de référence, au cas par cas.</i>				
<i>Evaluation néphrologique</i>	<i>DFG, microalbuminurie, protéinurie</i>	X	X		X	X
<i>Consultation ophtalmologique</i>	<i>Acuité visuelle, LAF, TO, FO</i>	X		X	X	X
<i>Suivi thérapeutique</i>	<i>Pace maker</i>	<i>Si appareillé, tous les 6 mois</i>				
	<i>Tafamidis</i>	<i>Bio/3 mois, neuro/6 mois (tolérance et efficacité)</i>				
	<i>Consultation hépatologie si TH</i>	<i>Rapprochée pendant 5ans Tous les ans au-delà de 5 ans</i>				
	<i>PBH si TH</i>	<i>à 1, 2 et 5 ans</i>				
<i>Selon point d'appel clinique :</i>	<i>Gastroentérologie, urologie, néphrologie...</i>					

D'après les recommandations du réseau ATTReuNET, ne concerne que les personnes majeures

L'évaluation des patients pourra se faire au moins ponctuellement en centre de référence, notamment pour la réalisation d'explorations cardiaques complexes et/ ou invasives.

Le rythme du suivi des porteurs asymptomatiques dépendra de la mutation, de l'âge de début des symptômes chez le cas index et de l'âge du porteur. Il sera rapproché d'emblée pour les Val30Met à début précoce (1 fois par an) ou à partir de 45-50 ans ou à l'âge du cas index -10 ans pour les Val30Met à début tardif ou les autres mutations. Dans tous les cas on n'envisagera pas d'investigations pour les petits-enfants du cas index tant que les enfants ne sont pas atteints.

Annexe 15. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Marie Théaudin, Centre de référence des Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies rares (CHU Bicêtre), sous la direction du Pr David Adams.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- ☐ D^r Clovis ADAM, Anatomopathologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ D^r Vincent ALGALARRONDO, Cardiologie, Clamart
- ☐ D^r Michael COLLINS, Hépatogastroentérologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ D^r Antoine ROUSSEAU, Ophtalmologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ D^r Marie THEAUDIN, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre

- ☐ P^r David ADAMS, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ P^r Anne GUIOCHON-MANTEL, Génétique, Le Kremlin Bicêtre

- ☐ Mme Géraldine NONNEZ, psychologue clinicienne, Le Kremlin Bicêtre

Groupe de travail multidisciplinaire

- ☐ D^r Cécile CAUQUIL, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre (coordonnatrice)

- ☐ D^r Teresa ANTONINI, Hépatologie, Villejuif
- ☐ D^r Emmanuel BARREAU, Ophtalmologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ D^r Emilien DELMONT, Neurologie, Marseille
- ☐ D^r Ludivine ELIAHOU, Cardiologie, Clamart
- ☐ D^r Céline LABEYRIE, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ D^r Rissane OURABAH, Médecine générale, Chatillon
- ☐ D^r Emmanuelle SALORT-CAMPANA, Neurologie, Marseille
- ☐ Dr Frédéric TALLIER, Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie, Paris
- ☐ D^r Anne VITAL, Anatomopathologie, Bordeaux

- ☐ D^r Teresa COELHO, Neurologie, Porto, Portugal

- ☐ P^r Franck CARBONNEL, Hépatogastroentérologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ P^r Antoine DURRBACH, Néphrologie, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ P^r Gilles GRATEAU, Médecine interne, Paris
- ☐ P^r Laurent MAGY, Neurologie, Limoges
- ☐ P^r Michel SLAMA, Cardiologie, Clamart ☐

- ☐ Mr Jérôme CARREY, assistant social, Le Kremlin Bicêtre
- ☐ Mme Mireille CLEMENT, association de patients, Paris
- ☐ Mme Agnès MORIER, masseur kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Liste des abréviations

A β 2M/ β 2M : (Amylose à) β 2Microglobuline
AGel/Gel : (Amylose à) Gelsoline
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AApoAI /APOA1 : (Amylose à) Apolipoprotéine A1
ARNi : ARN interférents
ATTR/TTR : (Amylose à) Transthyrétine
AV : Acuité Visuelle
BAV : Bloc Atrio-Ventriculaire
BGSA: Biopsie de Glandes Salivaires Accessoires
BNP ou NT-pro BNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide
CANOMAD: Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies
CADT: Compound Autonomic Dysfunction Test
CC : Code Civil
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRM : Centre Référent Maladie Rare
CSP : Code de Santé Publique
DPI : Diagnostic Pré Implantatoire
DPN: Diagnostic PréNatal
EFNS/PNS: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
ENMG : Electro-Neuro-Myogramme
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche
HGVS: Human Genome Variation Society
HO: Hypotension Orthostatique
HV : intervalle His-Ventricule
IC : Insuffisance Cardiaque
IgIV : Immunoglobulines Intra-Veineuses
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
KCS : Kérato-Conjonctivite Sèche
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MAG : Myelin-Associate Glycoprotein
mBMI : modified Body Mass Index
MDPH : Maison départementale des Personnes Handicapées
MIBG : MetaIodoBenzylGuanidine
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MPR : Médecine Physique et Réadaptation
MRC : Medical Research Council
NAF : Neuropathie Amyloïde Familiale
NIS: Neuropathy Impairment Score. UL: Upper Limb; LL: Lower Limb
NGS: Next-Generation Sequencing
NYHA: New York Heart Association
OAN: Ostéo-arthropathies nerveuses
OAS : Oligonucléotides AntiSens
PIDC: Polyradiculopathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique

PMA: Procréation Médicalement Assistée
PND: Peripheral Neuropathy Disability
SCC : Syndrome du Canal Carpien
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SPNP : Sclérectomie Profonde Non Perforante
TH: Transplantation Hépatique

REFERENCES

1. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol.* août 2001;248(8):647-57.
2. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of long-term survival after liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 10 nov 2015;66(19):2154-6.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain J Neurol.* sept 1952;75(3):408-27.
4. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* déc 2012;19(4):167-70.
5. Miller SR, Sekijima Y, Kelly JW. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* mai 2004;84(5):545-52.
6. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest.* juill 1984;74(1):104-19.
7. Solomon JP, Page LJ, Balch WE, Kelly JW. Gelsolin amyloidosis: genetics, biochemistry, pathology and possible strategies for therapeutic intervention. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* juin 2012;47(3):282-96.
8. Van Allen MW, Frohlich JA, Davis JR. Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer. *Neurology.* janv 1969;19(1):10-25.
9. Nichols WC, Gregg RE, Brewer HB, Benson MD. A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomics.* oct 1990;8(2):318-23.
10. Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, Mangione PP, Dogan A, Nedelec B, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β 2-microglobulin. *N Engl J Med.* 14 juin 2012;366(24):2276-83.
11. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci.* 15 juill 2008;270(1-2):133-40.
12. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet.* 18 déc 1995;60(6):512-21.
13. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol.* févr 2016;29 Suppl 1:S3-13.
14. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* juin 2012;19 Suppl 1:61-4.
15. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: Review of 483 cases. In: *Amyloid and Amyloidosis.* Excerpta Medica. Glenner GG, Costa PP, editors; 1980. p. 88-98.

16. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2012;83(2):152-8.
17. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in france. *Ann Neurol*. 15 sept 2015;
18. Eriksson P, Karp K, Bjerle P, Olofsson BO. Disturbances of cardiac rhythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J*. juin 1984;51(6):658-62.
19. Algarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. juill 2012;9(7):1069-75.
20. Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol*. déc 1995;40(3):173-96.
21. Hara R, Kawaji T, Ando E, Ohya Y, Ando Y, Tanihara H. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(2):206.
22. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Br J Ophthalmol*. avr 1997;81(4):295-8.
23. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. sept 2015;99(9):1847-54.
24. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. déc 2013;20(12):1539-45.
25. Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. janv 2007;35(1):116-8.
26. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. nov 2002;59(11):1771-6.
27. Theaudin M, Yalo B, Mincheva Z, Cauquil C, Lozeron P, Lacroix C, et al. Multifocal Neuropathy with Upper Limb Onset as a Frequent Phenotype in Familial Amyloid Polyneuropathy in France (P05.065). *Neurology*. 12 févr 2013;80(Meeting Abstracts 1):P05.065.
28. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin J-J, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *J Neurol*. déc 2013;260(12):3093-108.
29. Lozeron P, Lacroix C, Theaudin M, Richer A, Gugenheim M, Adams D, et al. An amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome revealing an amyloid polyneuropathy associated with a novel transthyretin mutation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2013;20(3):188-92.
30. Seca M, Ferreira N, Coelho T. Vitreous Amyloidosis as the Presenting Symptom of Familial Amyloid Polyneuropathy TTR Val30Met in a Portuguese Patient. *Case Rep Ophthalmol*. janv 2014;5(1):92-7.
31. Kawaji T, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Suhr OB, Tanihara H. Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2010;17(3-4):105-8.

32. Mackowiak A, Stojkovic T, Hurtevent JF, Maurage CA, Vermersch P. [Late onset of type I familial amyloid neuropathy: results of biopsy from accessory salivary glands]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 1999;155(2):155-7.
33. Hattori T, Takei Y, Koyama J, Nakazato M, Ikeda S. Clinical and pathological studies of cardiac amyloidosis in transthyretin type familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2003;10(4):229-39.
34. Aoki K, Koike R, Yuasa T, Ikeda S, Tsuji S. [A sporadic case of late onset familial amyloidotic polyneuropathy preceded by cardiac involvement]. *Rinsho Shinkeigaku*. août 1993;33(8):905-8.
35. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 3 nov 2015;
36. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 2003;18(3):532-8.
37. Nikoskinen T, Schmidt E-K, Strbian D, Kiuru-Enari S, Atula S. Natural course of Finnish gelsolin amyloidosis. *Ann Med*. sept 2015;47(6):506-11.
38. Terazaki H, Ando Y, Misumi S, Nakamura M, Ando E, Matsunaga N, et al. A novel compound heterozygote (FAP ATTR Arg104His/ATTR Val30Met) with high serum transthyretin (TTR) and retinol binding protein (RBP) levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 22 oct 1999;264(2):365-70.
39. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8.
40. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. janv 2015;168(2):207-18.
41. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2009;16(4):232-8.
42. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: Specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol*. mars 2001;24(3):181-5.
43. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. juill 2014;99(7):1239-47.
44. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2 avr 2015;125(14):2239-44.
45. Said G, Plante-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci*. 15 sept 2009;284(1-2):149-54.
46. Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, Brechenmacher C, Ferrer X, Lagueny A. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst*. déc 2004;9(4):232-41.
47. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. juin 2011;18(2):53-62.

48. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol.* avr 2015;46(4):491-8.
49. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 6 juin 2002;346(23):1786-91.
50. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J.* déc 2015;8(6):665-72.
51. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol.* avr 2015;68(4):314-7.
52. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet Lond Engl.* 2 avr 2005;365(9466):1259-70.
53. Mathis S, Magy L, Diallo L, Boukhris S, Vallat J-M. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* janv 2012;45(1):26-31.
54. Roe RH, Fisher Y, Eagle RC, Fine HF, Cunningham ET. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the transthyretin gene. *Ophthalmology.* nov 2007;114(11):e33-37.
55. Carrwik C, Stenevi U. Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome). *Acta Ophthalmol (Copenh).* nov 2009;87(8):813-9.
56. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, et al. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2. *Cornea.* févr 2015;34(2):117-59.
57. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 4 févr 2004;43(3):410-5.
58. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41 Suppl 1:8-13.
59. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2007;7(11):2597-604.
60. Denier C, Ducot B, Husson H, Lozeron P, Adams D, Meyer L, et al. A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* déc 2007;254(12):1684-8.
61. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci.* 15 sept 2014;344(1-2):121-8.
62. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Familial Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 10 nov 2015;66(19):2154-6.
63. Dingu J, Sattianayagam PT, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Banypersad SM, et al. The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. *Am Heart J.* juill 2012;164(1):72-9.
64. Cheng Z, Kang L, Tian Z, Chen W, Guo W, Xu J, et al. Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* janv 2011;16(1):25-9.

65. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 6 mai 2014;129(18):1840-9.
66. Suhr OB, Lindqvist P, Olofsson B-O, Waldenström A, Backman C. Myocardial hypertrophy and function are related to age at onset in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2006;13(3):154-9.
67. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Ventricular Wall Thickening by Two-Dimensional Strain Imaging Echocardiography. *Am J Cardiol*. févr 2009;103(3):411-5.
68. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 18 janv 2005;111(2):186-93.
69. Kwong RY, Falk RH. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 18 janv 2005;111(2):122-4.
70. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 20 oct 2015;132(16):1570-9.
71. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. août 2012;7(8):1337-46.
72. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:61.
73. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. mai 1994;235(5):479-85.
74. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, Beirão I, Costa P, Torres P. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2015;22(2):117-22.
75. Rousseau A, Barreau E, Meney J, Mincheva Z, Cauquil C, Théaudin M, et al. Ocular manifestations of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2 nov 2015;10(Suppl 1):O19.
76. Rousseau A, Barreau E, Kaswin G, Mgarrech M, Théaudin M, Cauquil C, et al. Secondary Glaucoma in transthyretin (TTR)-related Familial Amyloid Polyneuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 16 juin 2013;54(15):6240-6240.
77. Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mars 2003;121(3):351-6.
78. Rousseau A, Kaswin G, Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Mincheva Z, et al. [Ocular involvement in familial amyloid polyneuropathy]. *J Fr Ophtalmol*. nov 2013;36(9):779-88.
79. Tsukahara S, Matsuo T. Secondary glaucoma accompanied with primary familial amyloidosis. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 1977;175(5):250-62.
80. Niemczyk R, Brydak-Godowska J, Kecik D, Wagner T, Lewandowski P, Kecik M, et al. Vitreous amyloidosis in two sisters as the indication of transthyretin-related familial form of systemic amyloidosis among liver transplantation candidates. *Transplant Proc*. oct 2009;41(8):3085-7.

81. Kono S, Manabe Y, Tanaka T, Fujii D, Sakai Y, Narai H, et al. A case of familial amyloid polyneuropathy due to Phe33Val TTR with vitreous involvement as the initial manifestation. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010;49(12):1213-6.
82. Kawaji T, Ando Y, Ando E, Nakamura M, Hirata A, Tanihara H. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* déc 2004;11(4):257-9.
83. Koga T, Ando E, Hirata A, Fukushima M, Kimura A, Ando Y, et al. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol.* févr 2003;135(2):188-93.
84. Dosso AA, Rungger-Brändle E. Bilateral corneal perforation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* mars 2005;243(3):273-7.
85. Abenham A, Hoang-Xuan T, Goichot-Bonnat L, Dhermy P, Pouliquen Y. [A case of spontaneous corneal perforation in De Andrade's Portuguese amyloidosis]. *Bull Sociétés Ophthalmol Fr.* févr 1988;88(2):223, 226.
86. Rousseau A, Barreau E, Terrada C, Bonin L, Rothschild P-R, Théaudin M, et al. Retinal and choroidal vascular abnormalities in TTR-FAP. *Orphanet J Rare Dis.* 2 nov 2015;10(Suppl 1):P61.
87. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, et al. Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. *Ophthalmology.* déc 2005;112(12):2212.
88. Kojima A, Ohno-Matsui K, Mitsuhashi T, Ichinose S, Nemoto T, Akashi T, et al. Choroidal vascular lesions identified by ICG angiography in a case of familial amyloidotic polyneuropathy. *Jpn J Ophthalmol.* févr 2003;47(1):97-101.
89. O'Hearn TM, Fawzi A, He S, Rao NA, Lim JJ. Early onset vitreous amyloidosis in familial amyloidotic polyneuropathy with a transthyretin Glu54Gly mutation is associated with elevated vitreous VEGF. *Br J Ophthalmol.* déc 2007;91(12):1607-9.
90. Dunlop AAS, Graham SL. Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with rubeotic glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* août 2002;30(4):300-2.
91. Beirão NM, Miranda V, Beirão I, Costa PP, Torres P. The use of intravitreal ranibizumab to treat neovascular glaucoma because of retinal amyloid angiopathy in familial amyloidosis transthyretin v30m related. *Retin Cases Brief Rep.* 2013;7(1):114-6.
92. Noble KG. Bilateral multifocal retinal arteriolar sheathing as the only ocular finding in hereditary amyloidosis. *Am J Ophthalmol.* janv 1998;125(1):111-3.
93. Ando E, Ando Y, Maruoka S, Sakai Y, Watanabe S, Yamashita R, et al. Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy, type I. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1992;230(1).
94. Schwartz MF, Green WR, Michels RG, Kincaid MC, Fogle J. An unusual case of ocular involvement in primary systemic nonfamilial amyloidosis. *Ophthalmology.* avr 1982;89(4):394-401.
95. Nowinska AK, Teper SJ, Janiszewska DA, Lyssek-Boron A, Dobrowolski D, Koprowski R, et al. Comparative Study of Anterior Eye Segment Measurements with Spectral Swept-Source and Time-Domain Optical Coherence Tomography in Eyes with Corneal Dystrophies. *BioMed Res Int.* 2015;2015:805367.
96. Labbé A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology.* mai 2009;116(5):870-6.
97. Rothstein A, Auran JD, Wittppenn JR, Koester CJ, Florakis GJ. Confocal microscopy in Meretoja syndrome. *Cornea.* mai 2002;21(4):364-7.

98. Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, Labbé A, Baudouin C, Barreau E, et al. Potential Role of In Vivo Confocal Microscopy for Imaging Corneal Nerves in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol*. 1 sept 2016;134(9):983-9.
99. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C, Beaudonnet G, Algalarrondo V, Théaudin M. TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for Familial Amyloidotic Polyneuropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 22 janv 2016;
100. Kristen AV, Scherer K, Buss S, aus dem Siepen F, Haufe S, Bauer R, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2014;7(5):502-10.
101. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. juill 2007;9(6-7):617-24.
102. Damy T, Deux J-F, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2013;20(4):212-20.
103. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 25 août 2015;85(8):675-82.
104. Rosenberg ME, Tervo TM, Gallar J, Acosta MC, Müller LJ, Moilanen JA, et al. Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (familial amyloidosis, Finnish type). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mars 2001;42(3):634-41.
105. Mattila JS, Krootila K, Kivelä T, Holopainen JM. Penetrating keratoplasty for corneal amyloidosis in familial amyloidosis, Finnish type. *Ophthalmology*. mars 2015;122(3):457-63.
106. McCaughan GW. Trekking new ground: overcoming medical and social impediments for extended criteria liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. nov 2012;18 Suppl 2:S39-46.
107. Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.
108. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
109. Paneque M, Lemos C, Sousa A, Velázquez L, Fleming M, Sequeiros J. Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: Experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *J Genet Couns*. oct 2009;18(5):483-93.
110. Hellman U, Alarcon F, Lundgren H-E, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2008;15(3):181-6.
111. Saporta M a. C, Zaros C, Cruz MW, André C, Misrahi M, Bonaiti-Pellié C, et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. mars 2009;16(3):337-41.
112. Planté-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet*. nov 2003;40(11):e120.
113. Lemos C, Coelho T, Alves-Ferreira M, Martins-da-Silva A, Sequeiros J, Mendonça D, et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2014;85(3):326-30.

114. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale | Legifrance [Internet]. [cité 9 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/jo/texte>
115. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
116. Sales-Luís M de L, Conceição I, de Carvalho M. Clinical and therapeutic implications of presymptomatic gene testing for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. août 2003;10 Suppl 1:26-31.
117. Valdez K, Alves E, Coelho T, Silva S. [Prevalence of use of preimplantation genetic diagnosis in Unidade Clínica de Paramiloidose from Centro Hospitalar do Porto]. *Acta Médica Port*. déc 2014;27(6):710-6.
118. Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. oct 2012;25(5):542-9.
119. Conceição I, Costa J, Castro J, de Carvalho M. Neurophysiological techniques to detect early small-fiber dysfunction in transthyretin amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. févr 2014;49(2):181-6.
120. Niklasson U, Olofsson BO, Bjerle P. Autonomic neuropathy in familial amyloidotic polyneuropathy. A clinical study based on heart rate variability. *Acta Neurol Scand*. mars 1989;79(3):182-7.
121. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2015;86(2):159-67.
122. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, Matos E, Beirão I, Pinho-Costa P, et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2015;22(1):31-5.
123. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 27 juill 2010;75(4):324-7.
124. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2007;14(4):277-82.
125. Okamoto S, Hörnsten R, Obayashi K, Wijayatunga P, Suhr OB. Continuous development of arrhythmia is observed in Swedish transplant patients with familial amyloidotic polyneuropathy (amyloidogenic transthyretin Val30Met variant). *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. févr 2011;17(2):122-8.
126. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2011;18(4):200-5.
127. Purkey HE, Dorrell MI, Kelly JW. Evaluating the binding selectivity of transthyretin amyloid fibril inhibitors in blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 mai 2001;98(10):5566-71.
128. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 12 juin 2012;109(24):9629-34.

129. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 21 août 2012;79(8):785-92.
130. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. nov 2013;260(11):2802-14.
131. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. déc 2013;6(6):1011-20.
132. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 25 déc 2013;310(24):2658-67.
133. Lobato L, Beirão I, Guimarães SM, Droz D, Guimarães S, Grünfeld JP, et al. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 1998;31(6):940-6.
134. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):162-73.
135. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. nov 2004;127(5):1592-622.
136. McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, Behar J, Rhodes JB, Salen G, et al. A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*. oct 1983;6(5):463-7.
137. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juill 2008;6(7):726-33.
138. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. mai 2013;108(5):718-27.
139. Lever E, Cole J, Scott SM, Emery PW, Whelan K. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2014;40(7):750-8.
140. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. sept 2013;108(9):1508-15.
141. Szilagyi A, Shrier I. Systematic review: the use of somatostatin or octreotide in refractory diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2001;15(12):1889-97.
142. Oliveira-e-Silva T, Campos Pinheiro L, Rocha Mendes J, Barroso E, Monteiro Pereira N. Peripheral polyneuropathy and female sexual dysfunction--familial amyloidotic polyneuropathy as an example besides diabetes mellitus. *J Sex Med*. févr 2013;10(2):430-8.
143. Adams D, Cauquil C, Lozeron P. [Autonomic peripheral neuropathy]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2012;41(11):1128-36.
144. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol*. mai 2008;7(5):451-8.
145. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. juill 1993;95(1):38-48.

146. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*. 2 avr 1997;277(13):1046-51.
147. Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2015]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf
148. Ando Y, Ando E, Tanaka Y, Yamashita T, Tashima K, Suga M, et al. De novo amyloid synthesis in ocular tissue in familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Transplantation*. 15 oct 1996;62(7):1037-8.
149. Cavallaro T, Martone RL, Dwork AJ, Schon EA, Herbert J. The retinal pigment epithelium is the unique site of transthyretin synthesis in the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 mars 1990;31(3):497-501.
150. Dwork AJ, Cavallaro T, Martone RL, Goodman DS, Schon EA, Herbert J. Distribution of transthyretin in the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 mars 1990;31(3):489-96.
151. Sandgren O, Kjellgren D, Suhr OB. Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. août 2008;86(5):520-4.
152. Beirao JM, Matos ME, Beirao IB, Costa PP, Torres PA. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M). *Eur J Ophthalmol*. avr 2013;23(2):156-63.
153. Latasiewicz M, Millá E, Giralt J, Molina JJ, Matas J. Nonpenetrating deep sclerectomy as an effective treatment of glaucoma related to familial amyloid polyneuropathy. *J Glaucoma*. juill 2015;24(5):e80-83.
154. Kawaji T, Inoue T, Hara R, Eiki D, Ando Y, Tanihara H. Long-term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *PloS One*. 2014;9(5).
155. Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand*. févr 2003;81(1):19-32.
156. Monami M, Zannoni S, Gaias M, Nreu B, Marchionni N, Mannucci E. Effects of a Short Educational Program for the Prevention of Foot Ulcers in High-Risk Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:615680.
157. Molines L, Darmon P, Raccach D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab*. sept 2010;36(4):251-5.
158. Tomás MT, Santa-Clara H, Bruno PM, Monteiro E, Carrolo M, Barroso E, et al. The impact of exercise training on liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. *Transplantation*. 27 janv 2013;95(2):372-7.
159. Théaudin M, Cauquil C, Antonini T, Algarrondo V, Labeyrie C, Aycaguer S, et al. Familial amyloid polyneuropathy: elaboration of a therapeutic patient education programme, « EdAmyl ». *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2014;21(4):225-30.
160. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. févr 2016;29 Suppl 1:S14-26.
161. Pinney JH. Amyloidosis: Incidence, Prognosis, Investigation and Management [Internet]. UCL (University College London); 2013 [cité 4 janv 2016]. Disponible sur: <http://discovery.ucl.ac.uk/1420494/>
162. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-2466.

163. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;1–14.
164. Finsterer J, Stöllberger C, Maeztu C. Sudden cardiac death in neuromuscular disorders. *Int J Cardiol*. 15 janv 2016;203:508–15.
165. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 22 févr 2013;
166. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack F-U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. févr 2008;5(2):235–40.
167. Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today*. sept 2011;41(9):1211–8.
168. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. févr 2016;29 Suppl 1:S27–35.
169. Holmgren G, Lundgren H-E, Suhr OB. Successful pregnancies and fatherhood in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP Val30Met) patients with liver transplantation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. juin 2004;11(2):125–9.
170. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T. Glaucoma medication during pregnancy and nursing. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2010;(314):33–6.
171. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. août 2013;34(29):2281–329.
172. Rowczenio D, Dogan A, Theis JD, Vrana JA, Lachmann HJ, Wechalekar AD, et al. Amyloidogenicity and clinical phenotype associated with five novel mutations in apolipoprotein A-I. *Am J Pathol*. oct 2011;179(4):1978–87.
173. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 6 mai 2014;129(18):1840–9.
174. Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med*. avr 1999;26(4):416–24.
175. Delahaye N, Le Guludec D, Dinanian S, Delforge J, Slama MS, Sarda L, et al. Myocardial muscarinic receptor upregulation and normal response to isoproterenol in denervated hearts by familial amyloid polyneuropathy. *Circulation*. 11 déc 2001;104(24):2911–6.
176. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, Tamas C, Dinanian S, Plante-Bordeneuve V, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloid polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. juill 2006;85(4):229–38.
177. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of 99mTc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2011;4(6):659–70.
178. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid

scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2011;38(3):470-8.

179. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. J Am Coll Cardiol. sept 2005;46(6):1076-84.