

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine (NAH-TTR)

Texte du PNDS

Centre de Référence des Maladies Rares
« Neuropathies Périphériques Rares »
CHU Bicêtre

université
PARIS-SACLAY

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Filnemus
Filière Neuromusculaire

Sommaire

Liste des abréviations	03
Synthèse à destination du médecin traitant	04
1. Introduction	05
2. Objectifs du PNDS	06
3. Diagnostic & suivi du patient symptomatique	07
4. Diagnostic & suivi du porteur asymptomatique	14
5. Traitement de la NAH-TTR	16
6. Rôle du médecin traitant	28
7. Situations particulières : grossesse & allaitement	28
Annexe 1. Liste des participants	30
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence & des associations de patients.	31
Annexe 3. Traitements de la NAH-TTR disponibles en janvier 2022	32
Annexe 4. Algorithme de traitement de la NAH-TTR	33
Annexe 5. Modalités pratiques du traitement par patisiran	34
Annexe 6. Modalités pratiques du traitement par inotersen	35
Annexe 7. Score NIS	37
Annexe 8. Score R-ODS	39
Annexe 9. Questionnaire SFN-SIQ	40
Annexe 10. Scores PND, FAP & NYHA	41
Annexe 11. Score CADT	42
Annexe 12. Bilan & suivi de la NAH-TTR	43
Références	44

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARNi: ARN interférent

ASO: *antisense oligonucleotide (oligonucléotide antisens)*

BGSA : biopsie de glande salivaire accessoire

BNP ou NT-pro BNP: *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*

CADT : *compound autonomic dysfunction test*

DPI : diagnostic préimplantatoire

DPN : diagnostic prénatal

ENMG : électro-neuro-myogramme

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

HO : hypotension orthostatique

HV : intervalle His-ventricule

IC : insuffisance cardiaque

IMC : indice de masse corporelle

IV : intraveineux

KCS : kératoconjonctivite sèche

LCS : liquide cébrospinal

mBMI: *modified body mass index*

MIBG: méta-iodobenzylguanidine

MRC: *medical research council*

NAH-TTR: neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine

NIS: *neuropathy impairment score. (UL: Upper Limb; LL: Lower Limb)*

NYHA : New York Heart Association

PMA : procréation médicalement assistée

PND : *peripheral neuropathy disability*

SA : semaine d'aménorrhée

SC : sous-cutané

SPNP : sclérectomie profonde non perforante

TH : transplantation hépatique

Synthèse à destination du médecin traitant.

La neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine (NAH-TTR) est une maladie génétique rare de transmission autosomique dominante résultant de mutations sur le gène *TTR* et n'affectant que les adultes. Les symptômes résultent de dépôts tissulaires amyloïdes principalement dans le système nerveux périphérique et le cœur, mais de multiples organes peuvent être atteints -yeux, reins.

Non traitée, la NAH-TTR est une maladie au pronostic péjoratif dont la sévérité est fonction de l'âge de début et du type de mutation. Une NAH-TTR sera suspectée devant une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice évolutive, surtout si elle est associée à une dysautonomie (troubles érectiles, diarrhée, hypotension orthostatique), un amaigrissement important (>10%) ou bien encore une cardiopathie infiltrative ou arythmique. La maladie peut débuter à tout âge, avec des formes précoces avant 50 ans et des formes tardives après 50 ans. La mutation *TTR* la plus fréquente est la mutation Val30Met, décrite initialement au Portugal mais retrouvée également dans les populations non-portugaises.

Le médecin traitant suspectant une NAH-TTR doit entrer en contact avec une équipe de neurologie, de préférence spécialisée dans les neuropathies périphériques rares -la liste des centres de référence est disponible sur le site www.filnemus.fr.

Le bilan diagnostique comprend la mise en évidence de dépôts d'amylose sur des biopsies (BGSA en première ligne) et la mise en évidence d'une mutation pathologique sur le gène *TTR*. Le bilan initial systématique permet de dépister les autres atteintes d'organe : cardiaque, oculaire et rénale.

La prise en charge de la NAH-TTR est multidisciplinaire et elle inclut systématiquement neurologues, cardiologues, ophtalmologues, algologues, urologues, gastroentérologues, néphrologues, rééducateurs, psychologues et nutritionnistes. La prise en charge repose sur : 1) un traitement de fond anti-amyloïde de type « stabilisateur TTR » (tafamidis, per os) ou de type « silenceur TTR » (patisiran & inotersen) ; 2) un traitement symptomatique des conséquences de la maladie -pacemaker, greffe cardiaque et/ou rénale, vitrectomie, etc...; 3) un conseil génétique pour les apparentés du premier degré. La greffe hépatique, traitement de référence de la NAH-TTR jusqu'à l'apparition des traitements « silenceurs » au début des années 2020, a aujourd'hui des indications très limitées.

Le médecin traitant participe à la prévention des complications de la maladie (dépression, dénutrition, plaies cutanées), à la mise en place et la coordination des soins à domicile (renutrition, rééducation, soins infirmiers), mais également à la prise en charge psychologique et à l'information des apparentés sur l'intérêt du dépistage génétique présymptomatique.

1. Introduction

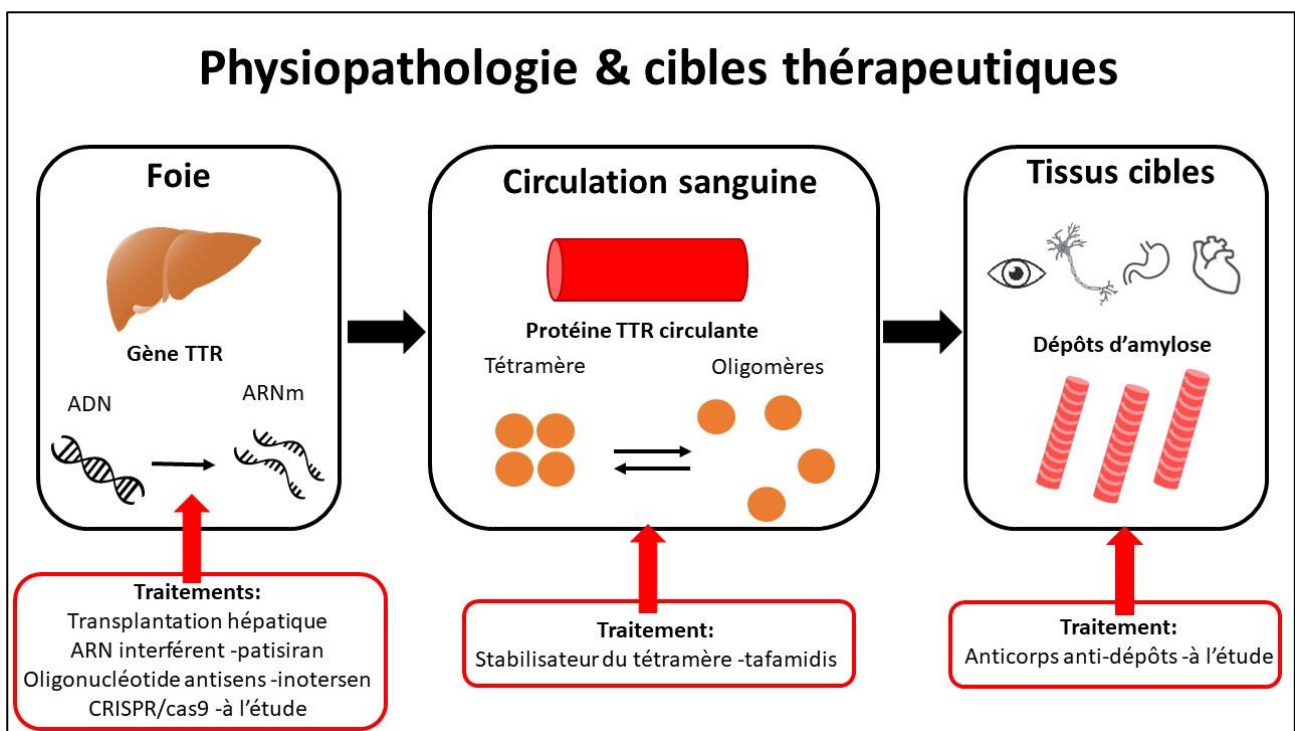
Définition

La neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine (NAH-TTR) est une maladie génétique rare de l'adulte de transmission autosomique dominante. Les symptômes résultent de dépôts amyloïdes principalement dans le système nerveux périphérique (somatique et autonome) et le cœur (1).

Etiologie & physiopathologie

Les dépôts amyloïdes sont extracellulaires. Ils sont colorés par le rouge Congo, avec un aspect biréfringent en lumière polarisée (1). Les protéines fibrillaires amyloïdes ont plusieurs caractéristiques : rigides, non branchées, 10 nm de diamètre. La NAH-TTR résulte de mutations pathogènes du gène de la transthyrétine (*TTR*) (1).

La TTR est principalement synthétisée dans le foie, et à moindre degré dans les épithélia pigmentés oculaires et les plexus choroïdes (1). La TTR est une protéine tétramérique circulante composée de 4 sous-unités identiques ; elle transporte la thyroxine et le complexe *retinol binding protein* (RBP)-vitamine A dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR). En cas de mutation du gène *TTR*, le tétramère devient instable et se dissocie en monomères et dimères qui s'agrègent et constituent la substance amyloïde (1). Celle-ci se dépose notamment dans l'endonevire, le cœur, le vitré et le rein entraînant ainsi les symptômes cliniques. En 1984, est identifiée chez les patients portugais une mutation *TTR* en position 30, la mutation Val30Met, qui reste la mutation *TTR* la plus fréquente dans le monde (1). De nombreuses autres mutations *TTR* ont été décrites depuis (1).



Prévalence

La prévalence de la NAH-TTR est estimée à 1/1 000 000 dans la population générale (1). Elle peut atteindre 1/1000 dans les zones endémiques comme le Portugal, la Suède et le Japon (1). La maladie est ubiquitaire,

existe dans de nombreuses autres zones dites non endémiques, dont la France, avec plusieurs dizaines de mutations TTR différentes (1).

Formes cliniques

La NAH-TTR se présente habituellement comme une neuropathie sensitivomotrice avec dysautonomie associée avec une fréquence variable à une atteinte cardiaque et un amaigrissement. On distinguera les formes à début précoce (<50 ans) et tardif (>50 ans). Néanmoins, l'expression clinique de la NAH-TTR est extrêmement variable et d'autres phénotypes ont été identifiés.

Evolution

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 (1). Le pronostic vital est fonction de l'atteinte cardiaque et le pronostic fonctionnel est fonction de l'atteinte neurologique. La sévérité est variable selon l'âge de début et le type de mutation TTR (1).

Traitements

La prise en charge des NAF est pluridisciplinaire et les traitements anti-amyloïdes seront choisis en fonction du stade de la maladie et de la présence d'une atteinte cardiaque associée.

2. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de NAH-TTR. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin 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, conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les 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. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de NAH-TTR. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic & suivi du patient symptomatique

3.1. Objectifs de l'évaluation initiale

Les objectifs de l'évaluation initiale sont de :

- Confirmer le diagnostic de NAH-TTR
- Evaluer la sévérité et l'avancée de la maladie
- Poser les indications thérapeutiques
- Informer le patient sur l'histoire naturelle de la maladie, la prise en charge thérapeutique, le mode de transmission et les recherches en cours.

3.2. Professionnels impliqués

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin d'un CRM de la filière FILNEMUS, en lien avec les autres spécialistes (service de cardiologie et d'ophtalmologie en priorité) (liste disponible sur le site Filnemus <https://www.filnemus.fr/qui-sommes-nous/acteurs/nos-centres>).

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

3.3. Présentation clinique et histoire naturelle de la NAH-TTR

3.3.1. Formes cliniques

3.3.1.1. NAH-TTR à début précoce (avant 50 ans)

Il s'agit le plus souvent de patients de 25 à 35 ans, d'origine portugaise, avec des antécédents familiaux de neuropathie (1). Le tableau clinique est celui d'une polyneuropathie distale évolutive avec dysautonomie. La symptomatologie initiale peut être :

- Sensitive : paresthésies des pieds (40%), douleurs neuropathiques (5%), maux perforants plantaires
- Dysautonomique : dysfonction érectile, diarrhée, constipation, vomissements
- Systémique : amaigrissement inexpliqué -inaugural dans 16% des cas

3.3.1.2. NAH-TTR à début tardif (après 50 ans)

Il s'agit de la majorité des cas en France (75%) ; le début est tardif, après 50 ans, et les antécédents familiaux font souvent défaut (1). Le diagnostic est difficile et retardé en moyenne de 3 ans après les premières manifestations.

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

- le caractère sensitivomoteur du déficit avec troubles de la marche précoces
- la dysautonomie plus rare (1)
- l'atteinte de toutes les sensibilités : proprioceptive, et thermo-algique
- le caractère plus souvent douloureux (1)

Des présentations plus atypiques existent : neuropathie débutant aux membres supérieurs, neuropathie ataxiante, exceptionnellement neuropathie uniquement motrice (1). Les diagnostics différentiels sont alors très nombreux. En France, les formes ataxiantes (26%) ou débutant aux membres supérieurs (22%) représentent la moitié des cas (1).

La présentation initiale peut être digestive (alternance diarrhée-constipation, diarrhée, constipation, vomissements) ou ophtalmologique, l'atteinte vitréenne pouvant être inaugurale (1). Enfin, la maladie peut se révéler par des manifestations cardiaques : troubles conductifs, arythmie, hypertrophie ventriculaire à l'échocardiographie et insuffisance cardiaque. La neuropathie cardiaque, souvent très précoce, avec dénervation sympathique et/ou parasympathique, a surtout une valeur pronostique. Les troubles conductifs peuvent être symptomatiques (syncope) et conduire à l'implantation d'un stimulateur cardiaque (1, 11).

3.3.2. Evolution de la NAH-TTR

L'évolution de la NAH-TTR est marquée par une extension progressive des troubles sensitifs puis moteurs, sur un profil longueur-dépendant, responsable de troubles locomoteurs nécessitant une aide à la marche à 5 ans d'évolution et une grabatisation à 10 ans d'évolution.

Dans les formes à début précoce (<50 ans), l'espérance de vie est de 12 ans en moyenne (1, 11). L'évolution est plus rapide pour les formes tardives (âge de début > 50 ans), avec un recours à une canne en 3 ans et un décès en 7 ans (1, 11).

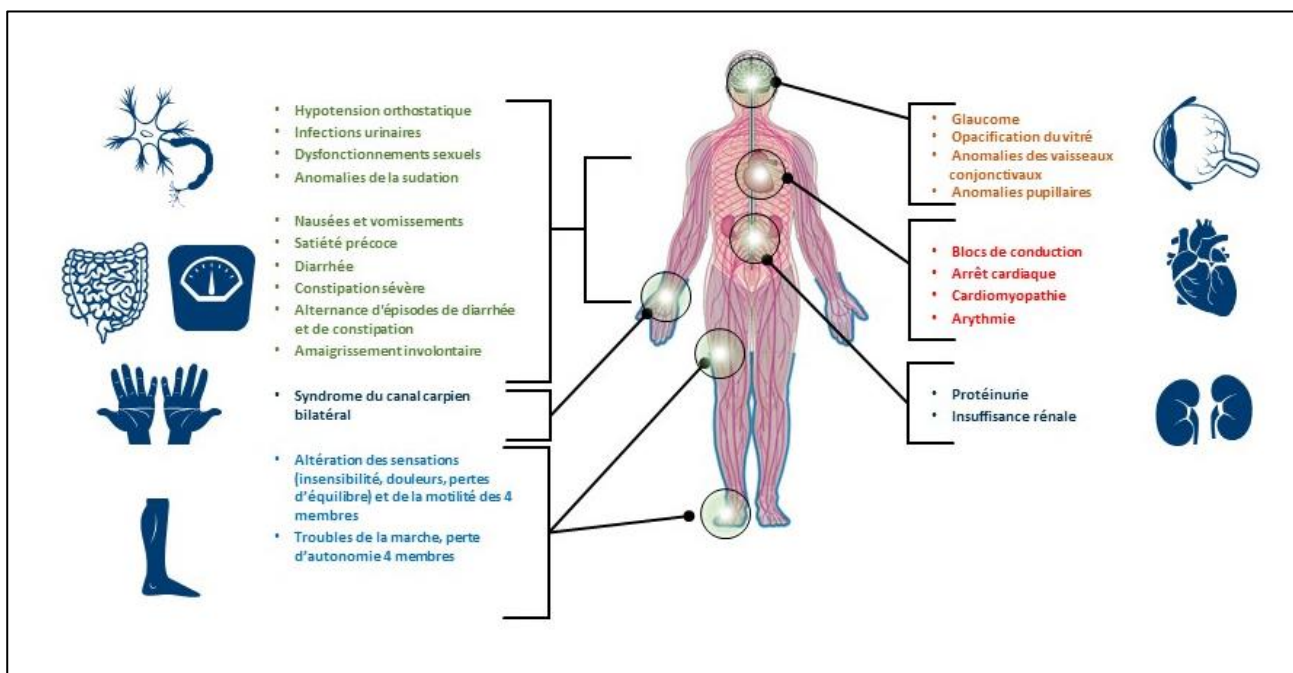
Des atteintes du système nerveux central, exceptionnelles et tardives, ont été décrites à des stades avancés, dont les principales manifestations sont : 1) des épisodes neurologiques transitoires -migraine, crise comitiale, accident ischémique transitoire ; 2) des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ; 3) un déclin cognitif (10). La sécrétion de protéine TTR mutée au niveau des plexus choroïdes pourrait être responsable de ces atteintes.

Les troubles conductifs cardiaques sont fréquents et évolutifs (1, 11). La NAH-TTR est une cause de cardiopathie infiltrative sans hypertrophie électrique ni hypertension artérielle associée. A un stade plus avancé, la maladie peut entraîner une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, puis évoluer vers une insuffisance cardiaque réfractaire terminale avec diminution de la fraction d'éjection (1, 11).

Sur le plan ophtalmologique, la NAH-TTR est la seule amylose systémique s'accompagnant d'une atteinte vitrénienne (1). La prévalence des dépôts amyloïdes vitréens est de 0-30 % et augmente avec la durée d'évolution de la maladie (1, 11). Le glaucome est une complication silencieuse, potentielle source de cécité, qui nécessite une surveillance de la tension oculaire.

Une atteinte rénale peut s'observer avec une quinzaine de mutations *TTR*, dont Val30Met (1, 11). Dans ce cas, la micro albuminurie précède de 5 ans l'insuffisance rénale.

Organes affectés dans la NAH-TTR



3.3.3. Diagnostic différentiel de la NAH-TTR

Les diagnostics différentiels sont multiples et d'autant plus nombreux que les antécédents familiaux manquent souvent dans les formes à début tardif. Ils dépendent du mode de présentation clinique. Les diagnostics différentiels principaux sont résumés ci-dessous.

	Clinique	Diagnostic différentiel
Neurologie	Neuropathie + dysautonomie	Diabète Amylose AL
	Polyneuropathie sensitivomotrice	PIDC Neuropathie & pic monoclonal (CANOMAD, MAG)
	Neuropathie ataxiante	Carence en vitamine B12, PIDC, neuropathie paranéoplasique ou inflammatoire, neuropathie toxique, neuropathie et pic monoclonal, CANVAS
	Troubles de la marche	Canal lombaire rétréci
	Neuropathie débutant aux membres supérieurs	Syndrome du canal carpien, myélopathie cervicarthrosique, neuropathie paranéoplasique
	Atteinte multi tronculaire	Vascularite, sarcoïdose
	Neuropathie motrice	SLA, PIDC motrice, SBMA
Gastro-entérologie	Diarrhée chronique	Origine digestive, dont MICI
	Vomissements + amaigrissement	Gastrite, anorexie mentale
Cardiologie	Cardiopathie hypertrophique	Cardiopathie hypertrophique sarcomérique Secondaire à hypertension artérielle ou sténose aortique
	Insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque d'origine hypertensive
	Troubles du rythme	Valvulopathie, cardiopathie ischémique
Ophtalmologie	Atteinte vitréenne	Infiltration inflammatoire ou lymphomateuse
Néphrologie	Syndrome néphrotique	Diabète Amylose AL, AA

AL : amylose à chaînes légères ; **CANVAS** : cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome ; **PIDC** : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; **SLA** : sclérose latérale amyotrophique ; **MICI** : maladie inflammatoire chronique intestinale ; **SBMA** : spinal and bulbar muscular atrophy (maladie de Kennedy).

3.4. Diagnostic positif de la NAH-TTR

La confirmation du diagnostic repose sur 2 examens :

- 1) La présence d'une mutation amyloïdogène sur le gène *TTR*
- 2) La mise en évidence de dépôts amyloïdes TTR+ sur une biopsie tissulaire.

3.4.1. Diagnostic génétique de la NAH-TTR

L'analyse en biologie moléculaire est un séquençage du gène *TTR* situé sur le chromosome 18q. La mutation Val30Met (p.Val50Met), est la plus fréquente en France, suivie par les mutations Ser77Tyr (p.Ser97Tyr), Ser77Phe (p.Ser97Phe) et Ile107Val (p.Ile127Val) (21), mais plus de 100 mutations amyloïdogènes sont décrites à ce jour (1, 11). Ce sont toutes des mutations faux-sens, entraînant une conformation anormale de la protéine TTR.

Une base de données (<http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>) reprend et met à jour l'ensemble des mutations *TTR* décrites dans le monde et répertorie les polymorphismes génétiques.

Le diagnostic moléculaire :

- nécessite un consentement éclairé préalable (exemple : http://hopitaux-paris-sud.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/184/files/2018/12/Consentement_Genetique_FFGH_septembre_2015.pdf)
- est réalisé à partir de l'ADN extrait des lymphocytes du sang périphérique prélevé sur tube EDTA (10 ml), ou bien de la salive prélevée sur tube (Kit Oragene, DNA Genotek®).
- le prélèvement doit 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.
- se fait dans un laboratoire habilité. Liste des laboratoires : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- le résultat est transmis au prescripteur qui le communique au patient.
- comprend le séquençage des 4 exons codants du gène *TTR*

Le diagnostic de NAH-TTR peut être formellement écarté en l'absence de mutation amyloïdogène du gène *TTR*.

3.4.2. Diagnostic histologique de la NAH-TTR

La mise en évidence de dépôts amyloïdes est essentielle pour le diagnostic d'amylose et représentait le « gold standard » pour le diagnostic positif de cette maladie jusqu'à récemment (1, 11).

Les dépôts sont identifiés par la coloration rouge Congo et une biréfringence verte au microscope en lumière polarisée. Il faut typer biochimiquement l'amylose par immunomarquage anti-TTR.

L'amylose étant systémique, les dépôts amyloïdes sont identifiables sur de nombreux prélèvements. Les sites généralement biopsiés sont les glandes salivaires accessoires, la peau (biopsie punch), le nerf, le muscle, la graisse abdominale, le rein, le cœur, plus rarement le vitré. Les prélèvements les moins invasifs sont préférés : BGSA, peau, graisse sous cutanée abdominale.

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic et conduit à renouveler les prélèvements sur d'autres sites, de préférence cliniquement parlants. Les biopsies gastriques permettent parfois d'identifier des dépôts amyloïdes chez des patients ayant des troubles digestifs hauts ou un amaigrissement (1, 11).

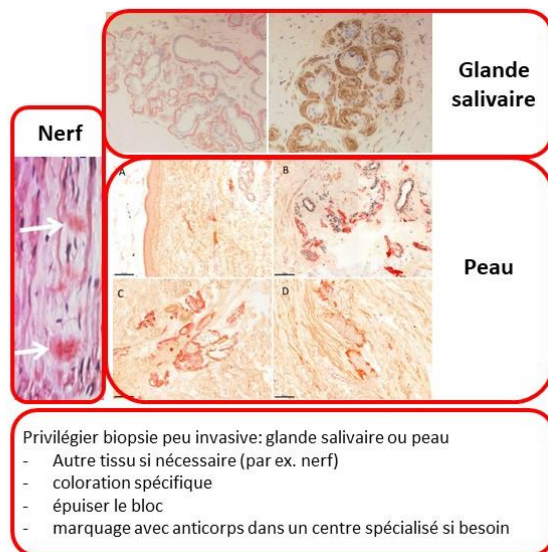
En cas de dépôts amyloïdes, un typage des dépôts doit être réalisé avec un immunomarquage anti-TTR et immunofluorescence anti-chaînes légères kappa et/ou lambda. En cas d'impossibilité de typer l'amylose, l'analyse en protéomique/spectrométrie de masse des dépôts amyloïdes peut s'avérer nécessaire. Cette technique est d'accès plus difficile mais augmente la rentabilité diagnostique (1, 11).

En l'absence de gammopathie monoclonale, la fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse aux biphosphonates (DPD ou HMDP) peut remplacer l'histologie lorsque celle-ci est en défaut.

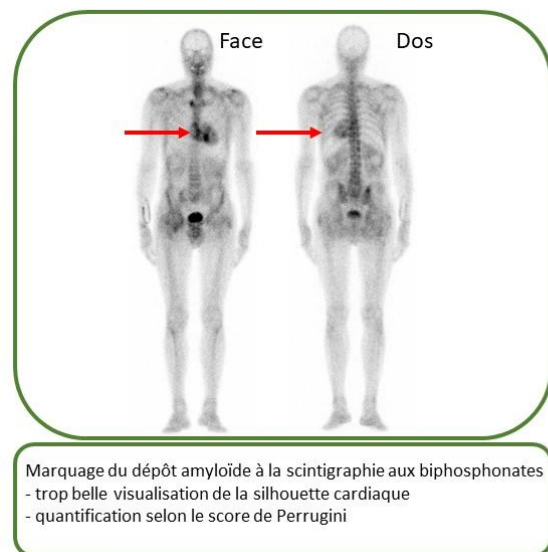
La figure ci-dessous résume les possibilités de diagnostic histologique (nerf, glande salivaire, peau) et la fixation cardiaque de la TTR à la scintigraphie DPD.

Mise en évidence des dépôts d'amylose

Histologie



Scintigraphie



3.5. Annonce diagnostique

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie chronique grave et celle de l'origine génétique. Il s'agit d'une consultation dédiée avec un temps spécifique. Dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du code de santé publique), le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne. Cette annonce a des retombées importantes et impacte les sphères familiale, affective, sociale et professionnelle. Une écoute active de l'équipe médicale et un accompagnement par un(e) psychologue aident le patient à développer des stratégies adaptatives. L'information du patient est indispensable et permet une meilleure adhésion au suivi et au traitement ; des séances d'éducation thérapeutique peuvent compléter cette prise en charge.

3.6. Evaluation initiale & évaluation du pronostic

L'évaluation clinique et les explorations complémentaires seront adaptées aux stades évolutifs de la maladie et dépisteront la dénervation et/ou les atteintes d'organe. Ces explorations sont résumées dans l'[Annexe 12](#).

3.6.1. Bilan d'extension

3.6.1.1. Evaluation neurologique

L'exploration neurologique comprendra :

- un interrogatoire avec recherche d'une atteinte des petites fibres en utilisant le questionnaire SFN-SIQ (*small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire*) ([Annexe 9](#))
- un examen de la force des différentes modalités sensitives et l'analyse des réflexes ostéo-tendineux : items du score NIS (*Neuropathy Impairment Score*) ([Annexe 7](#))
- une évaluation de la force de préhension manuelle (Jamar)
- une évaluation locomotrice : scores PND & FAP ([Annexe 10](#)) et des capacités fonctionnelles : score RODS ([Annexe 8](#))
- la dysautonomie sera dépistée avec le score CADT (*Compound Autonomic Dysfunction Test*) avec recherche d'hypotension orthostatique ([Annexe 11](#)).

L'électroneuromyogramme (ENMG) complétera l'évaluation clinique à la recherche d'une neuropathie sensitivomotrice. Certains tests neurophysiologiques peuvent être utiles pour l'évaluation de la dysautonomie: analyse des réponses cutanées sympathiques et de la variabilité de l'espace R-R à l'ECG par exemple (1, 11). D'autres techniques existent pour explorer les petites fibres mais ne sont pas disponibles dans tous les centres : évaluation de la densité de fibres intra-épidermiques par biopsie cutanée, mesure quantitative de la conductance du chlore (Sudoscan®), potentiels évoqués laser, thermotest...

3.6.1.2. Evaluation cardiaque

L'atteinte cardiaque est quasi constante dans la NAH-TTR. Elle est longtemps latente et méconnue, alors même qu'elle a une très grande importance pronostique.

L'évaluation cardiaque doit permettre :

- D'apporter une information quant au pronostic du patient.
- De dépister une dénervation cardiaque sympathique ou parasympathique, précoce et fréquente
- De détecter une cardiopathie infiltrative, parfois précoce ou isolée
- De détecter des complications cardiaques qui nécessiteraient une prise en charge spécifique : implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque, dépistage d'une insuffisance cardiaque débutante.

Cette évaluation sera idéalement réalisée dans un centre de référence disposant d'un plateau d'imagerie et d'explorations cardiaques complet. Le diagnostic définitif d'amylose cardiaque reste théoriquement histologique, mais il existe un consensus pour poser le diagnostic positif d'amylose cardiaque quand il existe à la fois une amylose systémique avec preuve génétique et histologique et des signes concordants aux examens cardiaques non invasifs, en particulier l'échocardiographie et la scintigraphie osseuse aux biphosphonates. Ainsi, une fixation cardiaque de ce traceur est quasi-pathognomonique d'une amylose cardiaque. Les explorations cardiaques sont résumées dans l'**Annexe 12**.

3.6.1.3. Evaluation digestive

L'atteinte digestive est présente chez plus de la moitié des patients et elle peut être séparée en deux composantes, haute et basse (9). Le score CADT (**Annexe 11**) permet de la quantifier. La perte de poids doit être quantifiée en kilogrammes et doit être rapportée au poids de référence pour le calcul d'un pourcentage ; elle est souvent importante et rapide et survient très précocement chez les sujets jeunes.

Il est recommandé de calculer l'indice de masse corporelle (IMC): poids/taille² mais surtout l'IMC modifié (mBMI) : [poids corporel (kg)/taille² (m)] x albumine sérique (9). Ce score mBMI permet d'éliminer la composante « œdèmes » du calcul.

3.6.1.4. Evaluation ophtalmologique

Les atteintes ophtalmologiques de la NAH-TTR sont nombreuses et certaines mettent en jeu le pronostic visuel des patients. Elles sont bien connues pour le génotype Val30Met (1, 11).

Par ordre de fréquence on retiendra la kératoconjonctivite sèche, les dépôts vitréens, le glaucome secondaire et l'angiopathie rétinienne. Une évaluation ophtalmologique standardisée est recommandée.

L'examen clinique ophtalmologique comprendra :

- La mesure de l'acuité visuelle corrigée de loin et de près
- L'évaluation de la sécheresse oculaire :
 - o Test à la fluorescéine avec cotation de la coloration conjonctivo-cornéenne selon le score d'Oxford ; mesure du temps de rupture du film lacrymal
 - o Test de Schirmer
- La mesure du tonus oculaire
- L'évaluation des dépôts amyloïdes dans le segment antérieur :
 - o Classification des dépôts pupillaires : (0) pas de dépôt ; (1) dépôts sur la collerette irienne sans déformation ; (2) pupille festonnée.
 - o Si possible, la pupille est photographiée pour avoir un document de référence.
- L'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.
- L'évaluation des dépôts capsulaires antérieurs, une fois la pupille dilatée
 - Dépôts amyloïdes dans la capsule antérieure centrale et/ou périphérique.
- L'évaluation des dépôts vitréens.
- L'analyse des autres éléments du fond d'œil
 - Excavation papillaire
 - Vaisseaux réiniens : engainements vasculaires, hémorragies réiniennes, zones ischémiques.

3.6.1.5. Evaluation rénale

L'atteinte rénale est fréquente, surtout dans la forme VAL30MET précoce, et elle se manifeste le plus souvent par une atteinte glomérulaire. Dans la NAH-TTR, d'autres lésions peuvent être présentes voire isolées comme par exemple une atteinte vasculaire ou tubulo-interstitielle (1).

L'évaluation de l'atteinte rénale repose sur la recherche d'une protéinurie sur 24H associée à une électrophorèse des protéines urinaires, la mesure du rapport protéinurie/créatinurie, la glycosurie, l'examen cytobactériologique des urines ainsi que la mesure de la créatinémie. Une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) sera effectuée selon la formule du CDK-Epi. Le bilan est complété par une échographie rénale avec une analyse de la vidange vésicale. Au besoin, si le DFG est < 60ml/min, une mesure de celui-ci sera réalisé avec un traceur de type clairance au chrome-EDTA.

Une recherche d'un trouble du métabolisme de la vitamine D3, hydroxylée par le rein et participant au métabolisme phosphocalcique, sera effectuée : calcémie, phosphorémie plasmatique et urinaire, PTH et dosage de la 25OH-vitD3.

3.6.2. Facteurs pronostiques

3.6.2.1. Pronostic vital

Les facteurs ci-dessous sont associés à un moins bon pronostic (1):

- génotypes TTR VAL107 et TTR MET30 avec début clinique tardif
- troubles digestifs précoces et mBMI bas
- insuffisance cardiaque ayant nécessité une hospitalisation
- BNP ou NT-pro BNP et troponine augmentés
- scintigraphie osseuse aux biphosphonates positive (fixation cardiaque)
- caractère transmural du rehaussement tardif par le gadolinium à l'IRM cardiaque
- présence d'une dysautonomie cardio-vasculaire : hypotension orthostatique et/ou anomalies du test à l'atropine ou de la scintigraphie au MIBG

3.6.2.2. Pronostic neurologique

Certains génotypes -TTR V30M tardif & TTR VAL107- sont associés à une atteinte plus précoce de la marche (1, 11).

3.6.2.3. Pronostic visuel

La présence de dépôts amyloïdes sur le bord pupillaire et/ou d'un bord pupillaire "festonné" est un signe prédictif de glaucome amyloïde et pourrait précéder de plusieurs mois, voire plusieurs années, l'apparition du glaucome (21, 22).

3.7. Bilan initial et suivi du patient symptomatique

Le bilan initial du patient symptomatique se fera en concertation avec les différents professionnels impliqués et servira de référence pour le suivi. Le bilan de suivi sera dans la mesure du possible standardisé, adapté à la mutation TTR, au phénotype clinique et au traitement administré. Le bilan de suivi s'enrichira en fonction des plaintes du patient. Un exemple de bilan initial et de suivi est proposé dans l'**Annexe 12**.

4. Diagnostic & suivi du porteur asymptomatique

4.1. Conseil génétique

Le conseil génétique est encadré par les lois de bioéthique révisées et consiste à dépister les porteurs au sein de la famille d'un patient porteur d'une anomalie génétique. Il est ouvert à tout sujet majeur qui le demande de manière individuelle et volontaire. Il s'agit d'une consultation pluridisciplinaire spécialisée.

Le conseil génétique comprend un suivi avec un généticien, un accompagnement psychologique obligatoire et deux prélèvements sanguins.

Dans la NAH-TTR, le dépistage est conseillé en raison de la gravité de la maladie, de la disponibilité de traitements efficaces en début de maladie, des implications pour la descendance et de la possibilité de procédures de procréation médicalement assistée.

Le mode de transmission est autosomique dominant avec une pénétrance forte allant de 73 % chez les patients d'origine française avec un génotype TTR V30M jusqu'à 95% pour les non-V30M. La pénétrance chez les patients d'origine portugaise est de 91% (1, 11). La distribution du risque est différente selon l'âge et les populations. Jusqu'à l'âge de 50 ans, le risque de maladie reste faible dans la population française (18%) mais augmente considérablement pour atteindre 86% à 80 ans. Concernant la population portugaise, la pénétrance est de 26% à 30 ans et de 80% à 50 ans.

L'enquête familiale doit être systématiquement proposée. L'arrêté du 27 mai 2013 et le décret n°2013-527 du 20 juin 2013 fixent les conditions de transmission de l'information aux apparentés. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027592025>

4.2 Diagnostic Prénatal

Lorsque le couple est à risque de transmettre une pathologie d'une particulière gravité, incurable au moment du diagnostic, la loi de bioéthique autorise la réalisation d'un diagnostic prénatal de la pathologie chez l'embryon ou le fœtus. Ce diagnostic n'est possible que si le gène en cause dans la maladie est identifié et ne sera réalisé dans un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (48 centres en France) qu'après une consultation de génétique et une discussion du dossier en réunion pluridisciplinaire.

Le diagnostic prénatal peut être réalisé selon deux modalités : alors que la grossesse est déjà débutée (diagnostic prénatal) ou avant l'implantation de l'embryon dans l'utérus (diagnostic préimplantatoire).

4.2.1. Diagnostic prénatal invasif

Si la grossesse est débutée, une biopsie du trophoblaste (futur placenta) peut être réalisée sous anesthésie locale à l'aide d'une aiguille et sous contrôle échographique entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (SA). Une amniocentèse peut être réalisée plus tard, à partir de 15 SA, consistant en un prélèvement de liquide amniotique sur lequel sera réalisé l'analyse génétique. Dans les deux cas, les risques sont faibles, avec environ 0,5% de fausses-couches. La biopsie de trophoblaste permet, si le fœtus est atteint et que le couple le souhaite, de faire l'interruption médicale de la grossesse (IMG) par aspiration avant la 14^{ème} SA révolue. Après 15 SA, une interruption de grossesse est réalisée par voie basse.

4.2.2. Diagnostic préimplantatoire (DPI)

Ce diagnostic sera réalisé sur un embryon avant que celui-ci ne soit replacé dans l'utérus. Cette technique nécessite pour le couple de passer par un parcours d'assistance médicale à la procréation pour obtenir des embryons. Le couple fait la demande de DPI dans un des 5 centres français de DPI. L'obtention des embryons se fait par stimulation des ovaires, il faut donc, avant tout DPI, vérifier que la femme présente une bonne réserve ovarienne. L'évaluation de la réserve se fait par une prise de sang et une échographie pelvienne. Il faut également que le laboratoire de génétique évalue la faisabilité technique du DPI pour chaque couple. Une fois ces vérifications faites, le couple est pris en charge pour un DPI. Un délai de 18 mois est nécessaire aujourd'hui entre le moment de la demande et la réalisation du DPI. La réalisation du DPI débute par une fécondation in vitro après stimulation des ovaires et ponction des ovocytes pour la femme et recueil des spermatozoïdes pour l'homme. Pour chaque embryon obtenu, une ou deux cellules sont prélevées et analysées. Seuls les embryons qui ne portent pas l'anomalie génétique sont implantés dans l'utérus. Un ou maximum deux embryons sont implantés.

La réponse des ovaires étant de moins bonne qualité à partir de 38 ans et le délai de prise en charge étant long, il n'est pas recommandé, actuellement, d'inscrire pour un DPI les patientes de plus de 37 ans.

Le taux de succès du DPI, c'est-à-dire la chance d'avoir un enfant sain, est de 30%. Cette technique a comme très grand avantage d'éviter de subir une IMG mais reste lourde. Quatre tentatives sont prises en charge par l'assurance maladie.

Plus d'informations sont disponibles sur le site de l'Agence de la Biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr>

4.3. Modalités de suivi du porteur asymptomatique : bilan initial & bilan de suivi

4.3.1. Objectif du suivi

L'objectif du suivi est d'identifier au plus tôt le début de la maladie pour pouvoir initier un traitement anti-amyloïde. Le porteur doit être bien informé des symptômes évocateurs d'une maladie débutante. Le diagnostic de début de maladie repose sur la présence de l'association de

- signes ou symptômes évocateurs de la maladie
- modifications des paramètres cliniques et/ou paracliniques
- l'identification de dépôts amyloïdes histologiques -prérequis pour l'initiation d'un traitement de fond

Le réseau européen des amyloses héréditaires à TTR (ATTReUNET) préconise de réaliser une évaluation en 5 temps du suivi des porteurs asymptomatiques (1, 11):

- anamnèse
- examen clinique
- fonctions sensitivomotrices
- dysautonomie
- évaluation cardiaque et rénale

Il est proposé d'éviter les examens invasifs et de limiter le nombre d'évaluations réalisées chaque année. La fréquence du suivi sera adaptée à l'âge du patient, au type de mutation, à l'âge de début dans la famille et au sexe du parent porteur en raison d'un phénomène d'anticipation en cas de transmission par la mère. Le rythme des évaluations sera annuel à partir de 10 ans avant l'âge de début des symptômes du cas index. Le suivi rapproché sera donc initié dès la 3ème décennie pour les TTR Met30 à début précoce alors que le suivi rapproché débutera plus tard chez les patients avec une TTR Met30 à début tardif.

4.3.2. Modalités du suivi

Après un bilan initial, un suivi régulier dont le rythme sera adapté aux recommandations ci-dessus sera proposé. Un exemple est proposé en **Annexe 12**.

Les biopsies ne sont pas recommandées en routine pour la surveillance mais restent indispensables pour la confirmation du début de la maladie.

On considère que la maladie a débuté en cas de présence d'au moins 2 des anomalies suivantes (1, 11):

- 1) symptômes de NAH-TTR perçus par le patient
- 2) modifications cliniques par rapport à l'évaluation initiale
- 3) modifications cardiaques de type microvoltage, pseudo-infarctus, bloc de conduction

ET identification histologique de dépôts amyloïdes.

Il existe néanmoins une exception : si le patient a des signes cliniques de la maladie, une mutation *TTR* amyloïdogène et une scintigraphie cardiaque aux biphosphonates positive, la preuve histologique n'est pas nécessaire pour débiter le traitement.

5. Traitement de la NAH-TTR

5.1. Objectifs du traitement

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 des atteintes d'organe
- de prévenir et traiter les défaillances d'organe
- de prévenir l'apparition d'autres cas de la maladie dans la famille (conseil génétique)

La prise en charge thérapeutique doit prendre en compte, outre la sévérité de la neuropathie, les manifestations extra neurologiques, la tolérance aux traitements, les risques thérapeutiques, l'impact social et professionnel de la maladie ainsi que les attentes du patient.

Dans tous les cas, la prise en charge sera multidisciplinaire et en coordination avec les centres d'expertise. Le médecin généraliste, les paramédicaux, i.e. infirmier(ère)s, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététicien(ne)s, podologues orthésistes, les psychologues et assistants sociaux participent également à la prise en charge.

Il est recommandé que les patients atteints de NAH-TTR soient détenteurs d'une carte indiquant leur maladie, les traitements reçus -dont le pace maker- et les médecins référents à joindre si besoin. La carte est disponible dans les centres référents de la filière FILNEMUS.

5.2. Traitements anti-amyloïde

Il y a plusieurs traitements anti-amyloïdes visant à ralentir ou à stopper la progression de la maladie en empêchant et/ou réduisant la formation de dépôts d'amylose. Les mécanismes d'action sont différents et ciblent différentes étapes de la production de la protéine TTR et de la formation des dépôts d'amylose. Le choix du traitement dépendra du phénotype clinique et du stade de la maladie.

Les traitements sont indiqués uniquement en cas de NAH-TTR symptomatique.

L'Annexe 3 reprend les traitements avec une AMM.

L'Annexe 4 propose un algorithme thérapeutique décisionnel.

Le choix du traitement est quelquefois difficile : dans ce cas, une discussion des dossiers avec le centre de référence est recommandée. Les dossiers complexes pourront faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale. Cette RCP est ouverte aux cliniciens après inscription préalable sur <https://www.filnemus.fr/rcp/rcp-nationales/2-neuropathies-amyloides-familiales>.

A noter que des recommandations pour la prise en charge de la NAH-TTR ont été publiées par les sociétés savantes canadienne, austro-allemande et suisse (7, 8, 26).

5.2.1. Traitements pharmacologiques

5.2.1.1. Stabilisateurs du tétramère TTR

Il s'agit de molécules se fixant sur des sites de liaison de la protéine TTR pour la thyroxine et permettant de stabiliser la conformation tétramérique, ce qui empêche l'agrégation oligomérique et la formation de dépôts (1, 11).

5.2.1.1.1. Tafamidis

Indication neurologique

Le tafamidis (VYNDAQEL®) a l'AMM dans le traitement de la NAH-TTR chez les patients adultes avec une polyneuropathie symptomatique de stade 1 (marche sans aide). Le but est de retarder le déficit neurologique périphérique. Le patient doit être symptomatique, porteur d'une mutation amyloïdogène du gène *TTR* et présenter des dépôts amyloïdes sur une biopsie tissulaire. La posologie est de 20 mg par voie orale (gélule) en une prise journalière à la même heure.

Profil de tolérance

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

La tolérance est généralement bonne. Les effets indésirables rapportés sont des diarrhées, des infections urinaires, des vaginites. L'intolérance digestive survient le plus souvent dans les premières semaines. Si elle est sévère (diarrhée motrice pluriquotidienne) ou si elle s'accompagne d'épisodes d'incontinence anale, il est recommandé d'interrompre le médicament pendant 15 jours et de tenter de le reprendre ensuite. L'arrêt définitif du médicament est souhaitable si les troubles digestifs réapparaissent.

Efficacité, limites

L'efficacité du tafamidis sur la NAH-TTR a été évaluée chez des patients TTR Val30Met à début précoce et à un stade précoce de la maladie avec un score de neuropathie NIS médian de 4 (1, 11). Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle. Après 18 mois de traitement, la progression de la neuropathie et la qualité de vie n'étaient pas différents entre les groupes tafamidis et placebo. Des analyses complémentaires (non prévues dans le protocole initial), ne considérant pas le recours à la transplantation hépatique comme un échec, ont montré une plus grande proportion de patients répondeurs en ce qui concerne la progression de la neuropathie et la qualité de vie dans le groupe tafamidis vs placebo.

Chez les patients Val30Met à début tardif ou avec une forme avancée de la maladie traités par tafamidis, le handicap progresse dans 55% des cas, avec parfois en outre une aggravation de la dysautonomie. Chez les patients non TTR Val30Met, une étude de phase 2 a montré une aggravation clinique à 1 an sous tafamidis.

Une étude à long terme sur 5 ans du tafamidis dans une large population de patients avec une NAH-TTR Val30Met à début précoce a montré la possibilité de stopper la progression de la maladie en cas de score NIS initial inférieur à 10 mais aussi une progression de la maladie chez les patients avec un score NIS initial de 14 (1).

Au total, les analyses d'efficacité à long-terme du tafamidis ont montré les effets suivants sur la progression de la neuropathie : 1/3 de patients répondeurs, 1/3 de répondeurs partiels et 1 tiers de non répondeurs. Les facteurs prédictifs de bonne efficacité sont la mutation Val30Met portugaise, le sexe féminin et un traitement débuté à un stade précoce de la maladie (1).

Surveillance

Le tafamidis doit être prescrit par un neurologue, renouvelé tous les 6 mois après évaluation clinique et un suivi biologique (NT-pro-BNP) 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.

Tafamidis : avis de la commission de transparence :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201207/vyndagel_11042012_synthese_ct11936.pdf

Tafamidis: AMM européenne:

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

Indication cardiologique du tafamidis

L'efficacité du tafamidis sur la cardiopathie amyloïde (sauvage & NAH-TTR) a été évaluée dans l'étude ATTRACT (12). Il s'agissait d'un essai multicentrique en double aveugle randomisant l'utilisation de tafamidis (20 ou 80 mg) vs placebo avec un rapport 1:2:2 respectivement. Le critère primaire d'évaluation incluait la mortalité toute cause puis la fréquence des hospitalisations cardiovasculaires.

L'étude a inclus 441 patients. La majorité (76%) avec une forme sénile de la maladie (TTR sauvage), les autres ayant une forme héréditaire avec l'un de ces 3 variants (Val122Ile, Thr60Ala, and Ile68Leu). Tous les patients avaient une insuffisance cardiaque et un septum interventriculaire d'épaisseur > 12 mm. Une réduction de 13% de la mortalité absolue (soit 31% de réduction de mortalité relative) a été observée sous tafamidis. Il existait aussi une réduction significative des hospitalisations cardiovasculaires. Le traitement était remarquablement bien toléré. Dans les analyses de sous-groupe, on notait que le bénéfice du traitement était particulièrement prononcé chez les patients avec un NYHA Classe II (vs. Classe III) et chez les patients avec une amylose TTR sauvage (vs. patients avec une NAH-TTR). Une analyse de l'extension de cette étude au long terme semble de plus indiquer que la dose de 80 mg (bio-équivalent à 61mg) était supérieure à la dose de 20 mg avec des profils similaires de tolérance (13).

Suite à ces études, le tafamidis 61mg (ex 80mg dans ATTRACT) a obtenu l'AMM suivante : traitement de l'amylose TTR sauvage ou héréditaire chez les patients adultes avec une cardiomyopathie. Il est indiqué que "Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients avec une amylose ou une cardiomyopathie." En pratique, le médicament est soumis à une prescription initiale hospitalière et celle-ci est réservée aux cardiologues. Le renouvellement n'est pas restreint.

Le changement de prescription de tafamidis 20 mg à 61 mg chez un patient atteint de NAH-TTR doit être discutée en RCP nationale.

5.2.1.1.2. Le diflunisal

Le diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Une étude randomisée multicentrique contre placebo a été réalisée pour évaluer l'efficacité du diflunisal dans la NAH-TTR sur 24 mois chez des patients d'âge divers et avec différentes mutations TTR. Cette étude a montré une réduction de 60% de la progression du score NIS+7 et du score NIS après 2 ans de traitement (1, 11).

Ce médicament n'est pas disponible en France mais il est disponible aux Etats-Unis ainsi que dans certains pays européens -Italie & Suède notamment.

5.2.1.2. Silençage du gène TTR (*genetic silencing*)

5.2.1.2.1. ARN interférent

Le patisiran (ONPATTRO®) est un petit ARN interférent (ARNi) ciblant l'ARN messager (ARNm) du gène *TTR*. Il est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques à ciblage hépatique et inhibe la production de protéine TTR mutée et sauvage au niveau hépatique.

Le patisiran a obtenu l'AMM avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de la NAH-TTR chez les patients avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

Le patisiran a fait l'objet d'une étude de phase III, APOLLO, en double aveugle, randomisée contre placebo chez des patients atteints de NAH-TTR stade 1 ou 2 avec des âges de début variables et différentes mutations TTR. La variation du score mNIS+7, critère de jugement principal, était significativement positive après 18 mois de traitement. 56% des patients sous patisiran ont eu une amélioration du score mNIS+7 versus 4% dans le groupe placebo. L'impact favorable a aussi été démontré sur la qualité de vie (NORFOLK-QoL-DN), la vitesse de marche et le score de dysautonomie COMPASS-31 en critères de jugement secondaire. Le profil de tolérance était acceptable, avec surtout des réactions liées à la perfusion, prévenues par une prémédication systématique. Ces données d'efficacité et de tolérance ont été confirmées dans l'étude d'extension à 12 mois (2, 4).

Le patisiran est administré par voie intraveineuse à la dose de 0.3 mg/kg toutes les 3 semaines, une heure après une prémédication comprenant corticoïdes, paracétamol et antihistaminique anti-H1 et anti-H2 pour prévenir les réactions liées à la perfusion. Les premières perfusions sont réalisées à l'hôpital du fait du risque de réaction liée à la perfusion. Le risque d'extravasation est faible, observé dans moins de 0,5 % des cas dans les études cliniques, il est prévenu par la surveillance du point de ponction et l'utilisation d'un cathéter de calibre adapté. La préparation et l'administration du produit nécessitent l'utilisation de filtres et de matériels sans di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP). Une supplémentation en vitamine A par voie orale à la dose de 2500 UI par jour est recommandée en association au traitement.

Le traitement est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue ainsi qu'en cas de grossesse et d'allaitement maternel. Une contraception efficace est conseillée chez les femmes en âge de procréer.

L'**Annexe 5** reprend les modalités pratiques de l'administration du traitement : dose, prémédication & matériel spécifique.

Patisiran : avis de la commission de transparence : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17388_ONPATTRO_PIC_INS_Avis3_CT17388.pdf

Patisiran : avis de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf

5.2.1.2.2. Oligonucléotide antisens

L'Inotersen (TEGSEDI®) est un oligonucléotide antisens (ASO) ciblant l'ARNm TTR. La molécule va se lier à l'ARNm TTR et entraîner sa dégradation par l'intermédiaire de la RNase H1 et ainsi empêcher la production de protéine TTR au niveau hépatique.

L'Inotersen a obtenu l'AMM avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service rendu mineur (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la NAH-TTR chez les patients avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

L'Inotersen a fait l'objet d'une étude de phase III, NEURO-TTR, en double aveugle, randomisée contre placebo chez des patients avec une NAH-TTR stade 1 ou 2 avec des âges de début variables et différentes mutations TTR. La variation du score mNIS+7 et de l'échelle de qualité de vie NORFOLK-QoL-DN critère de jugement principal composite, était significative à 15 mois chez les patients sous traitement. 36% des patients avec inotersen versus 19% sous placebo ont vu le score mNIS+7 stable ou s'améliorer. Le profil de tolérance à court terme était marqué par un risque de thrombopénie potentiellement fatale (1 décès dans l'étude), ainsi que par un risque de glomérulonéphrite, dont le mécanisme reste incomplètement élucidé. Des réactions au site d'injection et plus rarement générales ont été rapportées. Les données d'efficacité ont été confirmées dans une étude d'extension, sans augmentation du risque de thrombopénie grave ou de glomérulonéphrite ainsi que dans le cadre de l'ATU et l'AMM respectant une surveillance stricte des plaquettes et fonctions rénales (3, 19).

Le traitement est administré par voie sous cutanée à la dose fixe de 284 mg toutes les semaines. Une surveillance des plaquettes (tous les 15 jours) est de rigueur ainsi qu'une surveillance rénale régulière (fonction rénale et protéinurie). Une supplémentation en vitamine A par voie orale à la dose de 2500 UI par jour est recommandée en association au traitement.

Le traitement est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue, de thrombopénie $< 100 \times 10^9/L$, d'une altération de la fonction rénale avec DFGe $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou de protéinurie (rapport protéines/créatinine urinaires [RPCU] $\geq 113 \text{ mg/mmol [1 g/g]}$), d'insuffisance hépatique sévère.

Le traitement ne peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement maternel et une contraception efficace est conseillée chez les femmes en âge de procréer.

L'Annexe 6 reprend les modalités pratiques de l'administration du traitement : dose & surveillance.

Inotersen : avis de la commission de transparence : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/tegsedi_pic_ins_avis3_ct17282.pdf

Inotersen : avis de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Il n'y a aujourd'hui aucune donnée concernant l'intérêt d'associer tafamidis, patisiran et inotersen. Ces associations ne sont donc pas recommandées.

Situations particulières :

Le tafamidis est quelquefois prescrit chez les patients avec une transplantation hépatique malgré l'absence d'études spécifiques sur le sujet.

Le patisiran et l'inotersen ont été administrés dans le cadre d'une phase 2 pendant un an à un petit nombre de patients avec une NAH-TTR qui s'aggravaient après une greffe de foie avec une bonne tolérance et une bonne efficacité (17).

5.2.1.3. Traitements en développement

Des essais cliniques évaluant de nouvelles galéniques RNAi et ASO sont en cours, ainsi que des études centrées sur l'évaluation spécifiquement cardiaque de la NAH-TTR. Des essais centrés sur de nouvelles cibles thérapeutiques sont également en développement (25). Enfin, des biomarqueurs de la maladie comme les neurofilaments dans le plasma sont à l'étude (18).

5.2.2. La transplantation hépatique (TH)

5.2.2.1. Modalités

Il s'agit d'une TH orthotopique cadavérique, exceptionnellement avec donneur vivant. La TH permet de supprimer la principale source de TTR mutée, i.e. le foie. Les premières TH pour la NAH-TTR ont été réalisées en 1993. Depuis, plus de 2000 patients ont été transplantés dans le monde dans cette indication (*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 (20). La TH doit être effectuée dans un centre de transplantation connaissant la NAH-TTR et un suivi pluridisciplinaire annuel est impératif. Une transplantation rénale peut être associée à la TH lorsqu'il existe une atteinte rénale sévère : DFG<40ml/min ou syndrome néphrotique.

5.2.2.2. Limites

La maladie peut progresser après la TH en raison de: 1) la production de TTR « sauvage » amyloïdogène majorant l'atteinte neurologique et cardiaque notamment chez les patients à début tardif ; 2) la production persistante de TTR mutée dans l'œil et dans le cerveau ; 3) la production de TTR « sauvage » amyloïdogène. Cette production persistante de TTR est source de manifestations ophtalmologiques, neuropathiques, cardiaques, ophtalmologiques voire cérébrales et cardiaques susceptibles d'apparaître après la TH (1, 11) :

- Apparition de dépôts amyloïdes du vitré et dans la chambre antérieure de l'œil avec développement d'un glaucome
- Majoration de la neuropathie périphérique
- Aggravation des troubles conductifs cardiaques, avec 25% des patients développant des troubles conductifs graves conduisant à l'implantation d'un stimulateur cardiaque dans un délai médian post-TH de 11 ans.
- Aggravation de la cardiomyopathie avec 29% des patients développant une insuffisance cardiaque après la TH.
- Manifestations neurologiques centrales consécutives à une angiopathie méningée plus de 10 ans après TH.

5.2.2.3. Contre-indications

Les contre-indications générales à la TH sont : âge >50 ans, comorbidités incluant notamment un cancer, une situation psychosociale instable, une affection respiratoire ou neurologique avancée ou une infection chronique non curable (1, 11).

Cinq facteurs de mauvais pronostic post-TH ont été bien identifiés dans la NAH-TTR (1):

- nécessité d'une aide à la marche : score PND>2
- hypotension orthostatique
- atteinte cardiaque significative :
 - dyspnée à l'effort (stade NYHA>I)
 - élargissement du complexe QRS>120ms à l'ECG
 - épaisseur du septum interventriculaire à l'échographie cardiaque. CUT-OFF ?

Un calculateur permet d'estimer la survie à 5 ans post-TH : un score de mortalité >50% à 5 ans post-TH doit mener à considérer une alternative thérapeutique : double transplantation foie-cœur, ou bien inclusion dans un protocole thérapeutique.

5.2.2.4. Place de la TH en 2022

La TH demeure une option thérapeutique uniquement pour les patients jeunes (<50 ans) avec une mutation TTR Val30Met et une courte durée d'évolution de la maladie. La TH ne doit être considérée qu'en 2^{ème} intention après échec d'un traitement oral par tafamidis, c'est-à-dire en cas de progression cliniquement significative de la neuropathie. Les patients Val30Met en attente de TH ont une augmentation de 20% du risque de mortalité post-TH par année d'attente, d'où l'importance d'un monitoring rapproché pour ne pas retarder les décisions thérapeutiques.

En cas d'atteinte cardiaque ou d'insuffisance rénale terminale, une TH simple est contre-indiquée et une double transplantation foie-cœur ou foie-rein doit être discutée. Chaque indication sera discutée en réunion médico-chirurgicale à laquelle participent neurologues, cardiologues, hépatologues, chirurgiens hépatiques, chirurgiens cardiaques & urologues.

5.2.2.5. Surveillance

Le suivi des 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 définies par le médecin du centre de transplantation. Les consultations sont rapprochées la première année puis espacées progressivement.

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

5.3. Traitements symptomatiques & traitement des défaillances d'organe

5.3.1. Prise en charge neurologique

5.3.1.1. Douleurs neuropathiques

Le traitement repose sur les recommandations françaises (27):

- en première ligne : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (duloxétine et venlafaxine), gabapentine, toxine botulique A.
- en seconde ligne : patchs de lidocaïne ou de capsaïcine à forte concentration, prégabaline, tramadol
- en 3^{ème} ligne : opiacés forts, stimulation médullaire, stimulation magnétique transcrânienne

A noter que l'utilisation des antidépresseurs tricycliques doit être évitée chez les patients NAH-TTR avec une hypotension orthostatique ou une constipation opiniâtre.

5.3.1.2. Hypotension orthostatique

Un traitement est indiqué en cas d'hypotension symptomatique. On débutera par des mesures hygiéno-diététiques : éradication des facteurs aggravants (traitement antihypertenseur, anémie, déshydratation), éducation du patient en lui apprenant à (i) se lever progressivement, (ii) éviter les repas trop abondants et riches, (iii) éviter les ambiances trop chaudes (entraînant une vasodilatation périphérique), (iv) augmenter ses apports en sel journalier (si possible), puis le port de bas ou collants de contention.

En cas d'échec, on proposera la midodrine (Gutron® 2.5 mg), jusqu'à 12 cps/jour selon l'efficacité. Le principal effet secondaire est une hypertension artérielle de décubitus, justifiant de ne pas prendre de comprimés moins de 4h avant le coucher. Si échec, on pourra proposer la 9 α fludrocortisone, en commençant par 25 μ g par jour, en surveillant la tension artérielle (risque d'hypertension), le poids, la kaliémie, la natrémie. Son utilisation doit être prudente chez les patients à risque cardiovasculaire, et le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement en raison du risque d'insuffisance surrénalienne (1, 11).

5.3.1.3. Troubles trophiques

Afin de prévenir la survenue de plaies cutanées, il faut éduquer le patient aux situations à risque et proposer un chaussage adapté, éventuellement à l'aide d'un programme d'éducation thérapeutique (1, 11). L'éducation au risque de brûlure indolente est également importante : prise de douche, sources de chaleur au domicile (cuisine, radiateurs, bouillottes).

En cas d'ostéo-arthropathie nerveuse des membres inférieurs, le traitement repose sur la décharge complète ou partielle avec des chaussures de décharge, des traitements anti-ostéoclastiques, voire orthopédiques (1, 11).

5.3.2. Prise en charge cardiologique

5.3.2.1 Pronostic de l'atteinte cardiologique

La présence d'une atteinte cardiaque est un facteur de mauvais pronostic dans la NAH-TTR. Plusieurs étapes peuvent être décrites : à un stade précoce (sans insuffisance cardiaque clinique majeure, i.e. NYHA<III), les éléments pronostiques incluent la sévérité de l'infiltration documentée à l'échocardiographie, l'ascension des biomarqueurs cardiaques (BNP, NT-proBNP, troponine), la présence d'une dysautonomie cardiovasculaire (documentée par un test à l'atropine, une scintigraphie au MIBG ou évaluée plus grossièrement par la recherche d'une hypotension orthostatique), la présence de troubles conductifs sur l'électrocardiogramme et la présence d'une atteinte neurologique associée (5-7, 14-16). Dans les populations présentant des atteintes cardiaques plus avancées, d'autres paramètres tels que la mesure du volume extracellulaire en IRM ou la déformation longitudinale globale (*strain* longitudinal global) en échocardiographie peuvent avoir un intérêt.

Dans les cardiopathies évoluées, la présence concomitante d'une atteinte rénale est particulièrement péjorative. La présence ou non d'un NT-proBNP > 3000pg/ml et d'un eGFR <45 mL/min/1.73m² permet de définir 3 stades (5-7, 14-16). Dans l'étude validant ce score, la médiane de survie du Stade 1 était de 69 mois, 46 mois pour le stade 2 et 24 mois pour le stade 3.

5.3.2.2. Cardiopathie restrictive

L'infiltration myocardique a pour conséquence hémodynamique l'apparition et l'aggravation d'une cardiomyopathie restrictive. La prise en charge thérapeutique visera à contrôler la volémie du patient afin de limiter les signes d'insuffisance cardiaque et à optimiser les traitements donnés par ailleurs, en particulier ceux qui pourraient être prescrits dans la cadre d'une insuffisance cardiaque classique avec altération de la fonction systolique.

Concernant le contrôle de la volémie, celui-ci repose essentiellement sur l'utilisation de diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) éventuellement associés à des inhibiteurs des minéralocorticoïdes. Ces derniers peuvent être néanmoins mal tolérés et aggraver une hypotension orthostatique. D'une manière générale, la volémie est difficile à optimiser chez ces patients et la présence d'une hypotension orthostatique amène parfois à la nécessité de tolérer certains signes d'insuffisance cardiaque. Quand un syndrome cardio-rénal s'installe, une dialyse pourra être discutée.

5.3.2.3. Troubles du rythme et troubles conductifs cardiaques

L'atteinte amyloïde atriale induit un risque élevé de fibrillation atriale (FA) et de complications thromboemboliques, notamment cérébrales. On peut estimer que la prévalence (%) de FA dans la NAH-TTR est égale à l'âge du patient -10. Outre le Holter classique, les mémoires Holter embarquées des stimulateurs cardiaques permettent de suivre ces arythmies. En dehors des épisodes de FA, l'atonie atriale peut être tellement marquée dans les formes évoluées de cardiopathie amyloïde que certaines thromboses atriales ont pu être observées en rythme sinusal. Sur le plan rythmique, la FA peut être réduite par une cardioversion électrique et le rythme sinusal peut être maintenu par amiodarone. Les techniques d'ablation de fibrillation

atriale ont montré un taux de récurrence élevé. Etant donné le haut risque de thrombus intra-atrial, toute cardioversion doit être précédée d'une échocardiographie transœsophagienne ou tout autre examen permettant de s'assurer de la vacuité de l'auricule gauche. Si une stratégie de contrôle de la fréquence est choisie, une attention particulière devra être portée à la tolérance des médicaments ralentisseurs comme les bêtabloquants et la digoxine.

Les troubles conductifs atrioventriculaires sont fréquents et dans la plupart des séries on estime qu'un tiers des patients vont nécessiter l'implantation d'un stimulateur cardiaque. Plusieurs stratégies peuvent être suivies : une implantation secondaire quand le bloc de haut degré survient. Certaines équipes proposent des implantations préventives quand des troubles conductifs évolutifs sont documentés, en particulier quand ils touchent la conduction infra-nodale (intervalle HV>70ms) (5-7, 14-16). Alors que des morts subites ont été documentées dans la NAH-TTR, le bénéfice de l'implantation d'un défibrillateur n'a pas été documenté, possiblement du fait de la présence de dissociations électromécaniques dans les formes avancées de la maladie (morts subites non rythmiques).

5.3.2.4. Transplantation cardiaque

En cas de cardiomyopathie terminale chez un patient jeune (moins de 65 ans), une transplantation cardiaque pourra être discutée. Celle-ci devra prendre en compte l'état général du patient et la sévérité des atteintes d'organes : neuropathie somatique sévère, dysautonomie, dénutrition, insuffisance rénale, atteinte digestive. Ces dossiers complexes doivent être discutés au sein d'équipes pluridisciplinaires spécialisées.

5.3.3. Prise en charge gastroentérologique

5.3.3.2. Troubles digestifs hauts

En l'absence de recommandations spécifiques à l'amylose, le traitement sera celui de la gastroparésie. Les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas validées mais consistent en : éviction du tabac, de l'alcool et des boissons gazeuses, limitation des repas gras et riches en fibres peu digestibles, et le fractionnement des repas. En cas d'échec, on proposera : le métoprolol (10mg x 3 par jour), et la dompéridone (10mg x 3/j). 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, en se méfiant des risques cardiaques et d'interaction médicamenteuse (9).

5.3.3.3. Troubles digestifs bas

En l'absence de recommandations spécifiques à l'amylose, on proposera des mesures hygiéno-diététiques simples, comme la consommation d'un régime riche en fibres, pouvant améliorer la constipation, en particulier la consommation de pruneaux. Les laxatifs osmotiques à base de polyéthylène glycol (PEG) peuvent être utilisés pour traiter la constipation. 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 (9).

Enfin la diarrhée réfractaire peut être traitée par l'administration de loperamide jusqu'à 8 gélules par jour ou en forme buvable, à plus petite dose. En cas d'échec, on peut proposer un traitement par analogue de la somatostatine.

En cas de troubles du transit (notamment diarrhée pluriquotidienne, ou incontinence anale) des protections pour adultes seront prescrites (9).

5.3.4. Prise en charge uro-néphrologique

5.3.4.2. Troubles urinaires et sexuels

En cas de rétention urinaire chronique, il peut être nécessaire de recourir à des auto- ou hétéro-sondages pour prévenir l'insuffisance rénale. En cas de troubles de la continence, il n'existe pas de traitement médicamenteux : la rééducation et le port de protection peuvent être recommandés. En cas d'infections urinaires récidivantes (>3 infections par an), en dehors des règles hygiéno-diététiques usuelles, un traitement antiseptique urinaire ou antibiotique séquentiel peut être proposé.

Les troubles sexuels et urinaires concernent aussi bien la femme que l'homme (1, 11). Chez la femme, les symptômes principaux sont une diminution du désir, de l'excitation, une dysorgasmie, une sécheresse génitale. 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.

5.3.4.3. Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, l'objectif est de réduire la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement repose sur la réduction des apports protéiques (<1g/kg/j), une hydratation satisfaisante (1,5l/j), l'évitement des médicaments néphrotoxiques, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et le contrôle de l'hypertension artérielle, en privilégiant l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les inhibiteurs de l'angiotensine 2 (ils seront à manier avec précaution en débutant par de faibles doses).

Les apports calciques et en vitamine D3 seront adaptés au dosage plasmatique (tous les 3 à 6 mois). En cas de protéinurie, facteur de risque en soi d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur de l'angiotensine 2 pourra être tenté avec prudence, en commençant par la dose la plus faible en l'absence d'hypotension (pression artérielle supérieure à 125/80mmHg) et/ou s'il existe une hypotension orthostatique peu sévère.

5.3.4.4. Hémodialyse et transplantation rénale

En cas d'insuffisance rénale terminale et en l'absence d'obstacle sur les voies urinaires, on proposera une épuration extra-rénale selon les modalités habituelles. Les deux techniques peuvent être proposées, hémodialyse ou dialyse péritonéale. Cependant, la dialyse péritonéale ne pourra pas être proposée en cas de dénutrition (IMC<18,5kg/m²). La transplantation simultanée foie-rein peut être recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. Elle ne pourra être envisagée qu'après un bilan général complet et en particulier cardio-vasculaire.

5.3.5. Prise en charge ophtalmologique

En raison d'une synthèse intra-oculaire de TTR mutée, et de la relative imperméabilité de la barrière hémato-oculaire aux traitements systémiques de la NAH-TTR, l'apparition et l'évolution des atteintes oculaires de la NAH-TTR n'est pas modifiée par les traitements visant à diminuer le taux de TTR mutante.

5.3.5.1. Kérato-conjonctivite sèche

La sécheresse oculaire sera traitée par substituts lacrymaux. En cas d'échec, le collyre à la ciclosporine 0,05% ou les bouchons méatiques pourront être proposés, voire le collyre au sérum autologue en cas d'ulcères cornéens. L'existence 1) d'une malocclusion dans le contexte d'une parésie/paralysie faciale ainsi que 2) d'une anesthésie cornéenne (kératopathie neurotrophique) devront être recherchées, car elles peuvent aggraver l'atteinte de la surface oculaire.

5.3.5.2. Glaucome amyloïde

Le traitement doit être instauré sans attendre. Les collyres aux prostaglandines, ou les collyres bêtabloquants (en l'absence de contre-indication, notamment cardiaque ou respiratoire), peuvent être proposés en première intention. La trabéculoplastie sélective au laser (SLT) peut constituer une alternative en première intention chez les patients avec une hypertonie sans glaucome. Le recours aux chirurgies filtrantes est le plus souvent

nécessaire dans le glaucome amyloïde, particulièrement sévère et rapidement réfractaire aux traitements médicaux. Les chirurgies filtrantes conventionnelles ont un mauvais pronostic dans cette indication, avec un taux d'échec important.

Bien qu'aucune étude prospective n'ait comparé les différentes options, les dispositifs de drainage (tube de Baerveldt ou valve d'Ahmed) semblent donner de meilleurs résultats que la trabéculéctomie (21, 22).

Les chirurgies filtrantes non perforantes sont à proscrire dans le glaucome amyloïde. Les dispositifs de drainage mini-invasifs avec filtration sous conjonctivale n'ont pas été évalués dans cette indication. Les procédures de cyclo-affaiblissement peuvent être envisagées en cas d'impossibilité de recourir à une chirurgie filtrante si le pronostic visuel est compromis. La prise en charge des glaucomes néovasculaires secondaires à l'angiopathie amyloïde ne présente pas de particularité et peuvent être utilisés photocoagulation rétinienne des zones ischémiques, injections intravitréennes d'anti-VEGF, chirurgie filtrante ou cyclo-affaiblissement au laser diode en fonction du pronostic visuel.

5.3.5.3. Amylose vitrénne

En cas de baisse d'acuité visuelle significative, une vitrectomie, plus ou moins associée à une phako-émulsification avec implant de chambre postérieure, peut être proposée. Toutefois, la vitrectomie dans ce contexte est associée à un risque important de déclenchement ou d'aggravation d'un glaucome dans les mois et les années qui suivent la chirurgie (23, 24). L'indication devra donc être posée en prenant en compte les risques et les bénéfices de l'intervention. En cas de lésions ischémiques objectivées, une photocoagulation rétinienne par endolaser peut compléter le geste (23, 24). Des récurrences d'amylose vitrénne après vitrectomie sont possibles sur le vitré pré-rétinien et rétrolental et peuvent justifier une seconde intervention (23, 24).

5.3.5.4. 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 (23, 24).

5.4. Prise en charge paramédicale

5.4.5. Kinésithérapie

Une étude a démontré un bénéfice de l'activité physique sur la masse musculaire, la force musculaire et la capacité de marche dans la NAH-TTR (1, 11). Il est recommandé que la kinésithérapie soit débutée dès l'apparition d'une gêne fonctionnelle à la marche. 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 (1). L'activité physique et l'entraînement à l'effort peuvent être proposés à tous les patients, à adapter au cas par cas.

5.4.6. Ergothérapie

Elle est envisagée lorsqu'une gêne fonctionnelle apparaît aux membres supérieurs et dès qu'il existe un retentissement sur l'autonomie : toilette, habillage, alimentation, écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur. Elle est également utile pour :

- évaluer la gêne fonctionnelle, le retentissement sur l'indépendance, les difficultés d'accessibilité du logement et de l'environnement.
- tester le matériel et les 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) et des véhicules pour permettre la conduite automobile.

Des visites à domiciles peuvent être proposées.

5.4.7. Diététique et nutrition

En cas de dénutrition, confirmée par la diminution de l'albumine et la préalbumine, des apports hyperprotéiques peuvent être prescrits. En cas d'échec et de dénutrition sévère (mBMI<600), 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.

5.4.8. 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 :

- d'aider le patient à ne pas réduire son identité à un gène responsable d'une maladie ou à s'identifier au parent malade.
- de permettre à la personne d'évoluer avec des projets d'avenir
- de favoriser les initiatives l'incitant à rester acteur de sa vie

5.4.9. Prise en charge médico-sociale

Le rôle de l'assistant(e) social(e) est essentiel compte tenu de l'impact de la maladie sur la vie professionnelle et sur 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
- l'orientation professionnelle des patients en activité
- l'information sur la législation en rapport avec le handicap et les possibilités d'aides à domicile : aides humaines et matérielles
- les conseils pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé.

5.5. Education thérapeutique et associations de patient

5.5.5. Programmes d'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique permet au patient de mieux comprendre la maladie dont il est atteint, et de lui permettre d'être acteur de son suivi et d'améliorer ou maintenir sa qualité de vie.

Un programme d'éducation thérapeutique (édAmyl) a été développé par le centre de référence national du CHU de Bicêtre à l'intention des personnes atteintes de NAH-TTR, symptomatiques et asymptomatiques. Après un diagnostic éducatif en entretien individuel et deux ateliers collectifs portant sur la maladie et les traitements, le patient pourra participer aux autres ateliers collectifs « à la carte », qui portent sur l'auto-rééducation, le maintien de l'indépendance et de la vie socio-professionnelle et la gestion de l'anxiété. Une évaluation individuelle finale validera les acquis. Ce programme mis en place au CHU Bicêtre doit à l'avenir être diffusé aux autres centres du réseau.

Le programme d'éducation thérapeutique ORIGAMY a été développé par l'Association Française contre l'amylose en collaboration avec les centres de référence amylose pour répondre au besoin des patients atteints d'amylose quel qu'en soit le type. Il est constitué de 3 ateliers : 1. Mieux comprendre l'amylose ; 2. Les traitements médicamenteux ; 3. Le suivi, s'organiser pour ses examens, bilans et consultations. Ce programme est disponible dans de nombreux centres prenant en charge les patients avec une NAH-TTR.

5.5.6. 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:// https://amylose.asso.fr/](http://https://amylose.asso.fr/)). 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, le livret des aidants. Cette association représente les patients atteints de toutes les formes d'amylose et elle publie un bulletin annuel d'information des patients et familles. L'association propose le soutien d'une assistante sociale et d'une psychologue ainsi que des groupes de discussion entre patients.

5.5.7. Suivi et accompagnement des aidants

Conjointement au suivi 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 les aidants. Les aidants doivent être informés de l'existence d'associations et réseaux de patients. Dans des situations d'aggravation médicale, une hospitalisation pourra être proposée pour régler les problèmes médicaux ; des séjours de répit pour l'aidant pourront si besoin être proposés.

L'organisation du quotidien doit être évaluée et des conseils concernant les aides de proximité et la participation à des groupes de parole seront donnés. Les aidants sont à risque d'épuisement moral et de fatigue physique et une écoute active spécifique doit être envisagée.

6. Rôle du médecin traitant

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

6.1. Chez les patients symptomatiques

- Contribuer au maintien des activités physiques, personnelles et professionnelles.
- Détecter les événements et complications pouvant survenir au cours de la maladie. Par exemple : dépression, dénutrition, plaies cutanées, etc...
- Participer à la mise en place et coordonner le parcours de soin : renutrition, rééducation et préservation de l'indépendance, soins infirmiers, etc...
- Participer à l'accompagnement psychologique
- Être informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient
- 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 du patient
- Participer à l'information des apparentés sur l'intérêt du dépistage des asymptomatiques

6.2. Chez les personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation TTR

Orienter les personnes vers un centre expert de proximité pour assurer un suivi optimal.

7. Situations particulières : grossesse & allaitement

Femmes 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 concernant le risque de transmission.

Patientes symptomatiques

Il n'y a pas de données dans la littérature suggérant un retentissement de la grossesse sur les symptômes de la NAH-TTR. Une information préalable aura été donnée lors de la consultation génétique concernant le risque de transmission.

Autres situations liées à la grossesse et à l'allaitement

Chez les patientes transplantées hépatiques et/ou rénales avec un projet de grossesse, il faut prendre en compte les effets potentiellement tératogènes des traitements immunosuppresseurs (1, 11). Toutefois, comme

après toute transplantation d'organe, la grossesse est possible sous réserve d'un suivi adapté. Le traitement devra être adapté aux contre-indications liées à la grossesse et à l'allaitement (1, 11).

Il est recommandé d'arrêter le traitement par Tafamidis en cas de désir de grossesse en raison d'une tératogénicité observée chez l'animal. Il est également recommandé de ne pas allaiter sous tafamidis, ce médicament étant excrété dans le lait maternel.

Les traitements silencieux (patisiran et inotersen) sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque de malformation fœtale lié aux variations des taux sériques de vitamine A. Il n'y a cependant pas de données concernant ce type de traitement chez la femme enceinte. Une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer et sous traitement silencieux. Les traitements silencieux passent dans le lait maternel et l'allaitement maternel n'est donc pas recommandé sous traitement silencieux.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Andoni Echaniz-Laguna, Coordonnateur du CRMR National « Neuropathies Périphériques Rares » du CHU de Bicêtre.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Cécile Cauquil, Neurologue, CHU Bicêtre
- Pr Vincent Algalarrondo, Cardiologue, CHU Bichat
- Pr Alexandra Benachi, Gynécologue, CHU Antoine Béclère
- Dr Antoine Rousseau, Ophtalmologue, CHU Bicêtre
- Pr Andoni Echaniz-Laguna, Neurologue, CHU Bicêtre
- Pr David Adams, Neurologue CRMR Bicêtre.

Groupe de travail multidisciplinaire :

- Dr Raphaëlle Delpech, Médecin Généraliste, Bagneux
- Pr Shahram Attarian, PUPH, CHU Marseille, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Pr Jean-Philippe Camdessanché, PUPH, CHU Saint-Étienne, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Pr Yann Péréon, PUPH, CHU Nantes, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Dr Aissatou Signate, PH, Neurologue CHU Fort-de-France, CRMR non-rédacteur
- Dr Guilhem Solé, PH, Neurologue CHU Bordeaux, CRMR non-rédacteur
- Dr Céline Tard, PH, CHU Lille, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Pr Jocelyn Inamo, CHU Fort-de-France, Neurologue CRMR non-rédacteur
- Pr Olivier Lairez, Cardiologue, CHU Toulouse, CRMR non-rédacteur
- Agnès Farrugia, directrice de l'association Française contre l'amylose (AFCA)
- Dr Marie Théaudin, expert international, PD MER , CHU Vaudois, Lausanne, Suisse
- Géraldine Nonnez, psychologue, CRMR Neuropathies Rares, CHU Bicêtre APHP, Paris
- Pr Philippe Thoumié, médecin MPR, PUPH, Hôpital Rothschild APHP, Paris

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.

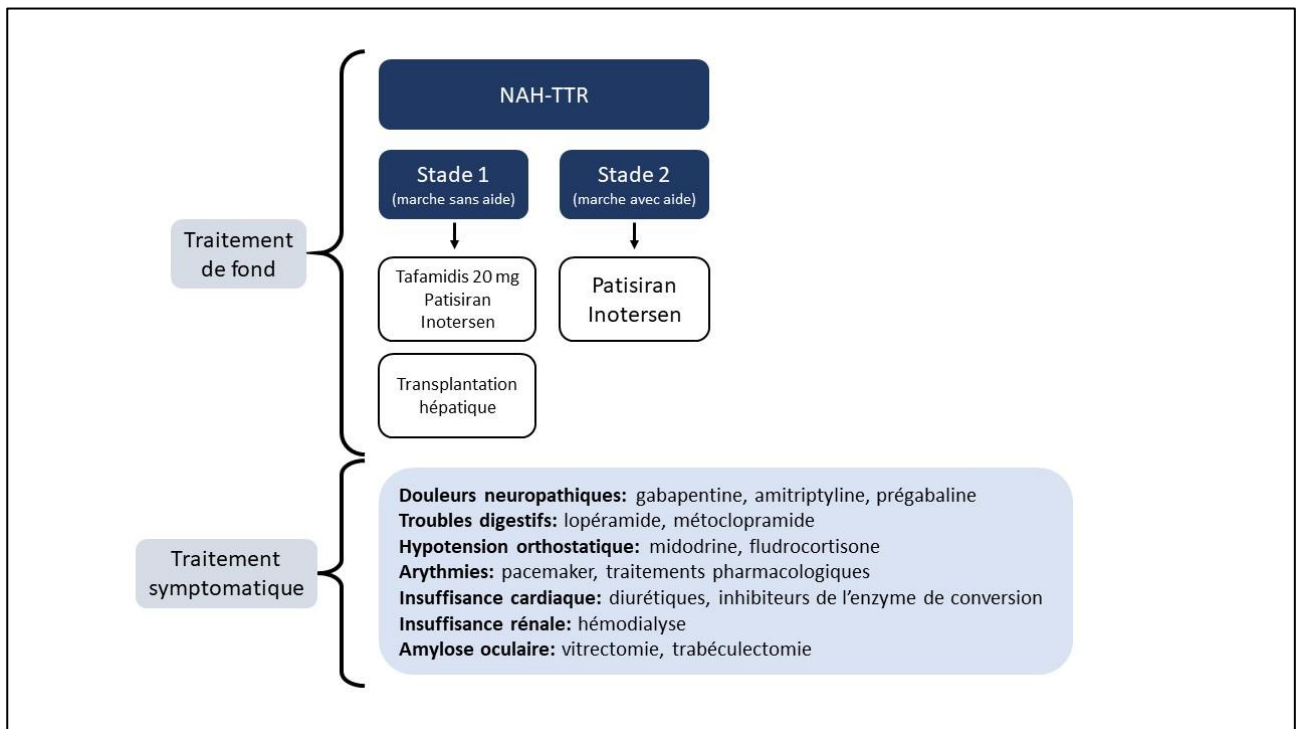
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence & des associations de patients.

- La liste des centres de référence et de compétence est disponible sur le site de la filière neuromusculaire FILNEMUS : www.filnemus.fr
- Site de l'Association française contre l'amylose (AFCA): <https://amylose.asso.fr>

Annexe 3. Traitements de la NAH-TTR disponibles en France en Mai 2022.

Dénomination Commune Internationale (DCI) Nom commercial*	Tafamidis 20 mg VYNDAQEL®	Patisiran ONPATRO®	Inotersen TEGSEDI®	Tafamidis 61 mg VYNDAQEL®
MODE D'ACTION	Stabilisateur du tétramère de la transthyréine	ARN interférent Blocage spécifique dans le cytoplasme des hépatocytes de la synthèse de la transthyréine	Oligonudéotide antisens Blocage non spécifique dans le noyau de la synthèse de la transthyréine	Stabilisateur du tétramère de la transthyréine
INDICATION AMM (autorisation de mise sur le marché)	Le tafamidis est indiqué dans le traitement de la NAH-TTR chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 (marche autonome) pour retarder le déficit neurologique périphérique	ONPATRO est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine chez les patients adultes avec une polyneuropathie de stade 1 (marche autonome) ou de stade 2 (marche avec aide)	TEGSEDI est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyréine héréditaire.	VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyréine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes avec une cardiomyopathie.
Service médical rendu (SMR)	Important	Important	Important	Important
Amélioration du service médical rendu (ASMR)	Mineure IV	Modérée III	Mineure IV	Importante II
Intérêt de santé publique (ISP)	Non	Oui	Non	Oui
Place dans la stratégie thérapeutique	Avis de la Haute Autorité de la Santé (HAS) Vyndaqel Avril 2012 VYNDAQEL (tafamidis) est indiqué dans la polyneuropathie symptomatique de stade 1 de l'amylose héréditaire à transthyréine -dans l'attente ou en cas de contre-indication à la transplantation hépatique.	Avis HAS Onpattro Mars 2019 Patisiran est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine chez les patients adultes avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Avis HAS Tegsedi Mars 2019 Inotersen est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'ONPATRO, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine, chez les patients adultes avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Avis HAS Vyndaqel 61 mg Octobre 2020 VYNDAQEL (tafamidis) est un traitement de 1ère intention de l'amylose à transthyréine avec cardiomyopathie.

Annexe 4. Algorithme de traitement de la NAH-TTR.



Annexe 5. Modalités pratiques du traitement par patisiran.

Modalités pratiques du traitement par Patisiran

Administration par voie IV toutes les 3 semaines après prémédication IV 1 heure avant. Prémédication en relais per os possible en l'absence de réaction liée à la perfusion. La dose de corticoïdes pourra être réduite progressivement (réduction de 25%, puis de 50%) en l'absence de réaction liée à la perfusion (RLP) jusqu'à 50% de la dose initiale.

Préparation du produit avec filtre 0.45 micron, dose en fonction du poids (0.3mg/kg) et diluer dans sérum physiologique 250mL. Administration du Patisiran par voie IV, tubulure sans DEHP et avec un filtre en polyéthersulfone (PES) de 1,2 micron pour perfusion en ligne, débit sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'un débit augmenté à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP. Surveillance de la tolérance (réaction liée à la perfusion) et du point de ponction car risque d'extravasation avec toxicité tissulaire.

Supplémentation en vitamine A au long cours.

1. PREMÉDICATION : 1 heure avant le début de la perfusion

- Paracétamol 500 mg per os.
- Prednisone 60/45/30mg per os (ou Dexamethasone 10/7.5/ 5 mg IVD) ou équivalent.
- Famotidine 20 mg per os ou Cimetidine 200 mg per os.
- Cetirizine 10 mg per os ou Polaramine 5mg IV ou équivalent.

2. ONPATTRO (Patisiran) 2 mg/ml selon la posologie de XX mg / perfusion (0.3mg/kg).

Sérum physiologique 1 poche de 250ml sans DEHP.

3. VITAMINE A :

- A313 1 x par semaine ou Alvityl 1cp/jour.

Annexe 6. Modalités pratiques du traitement par inotersen.

Modalités pratiques du traitement par Inotersen

En l'absence de contre-indication, après bilan pré-thérapeutique évaluant le risque hémorragique avec NFS, plaquettes, fonction rénale et protéinurie.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue
- Thrombopénie < 100 000
- Grossesse ou allaitement
- Protéinurie avec RPC > 113mg/mmol ou 1g/g
- Insuffisance rénale DFG < 45ml/min
- Insuffisance hépatique sévère

Injection hebdomadaire de 284mg d'Inotersen par voie sous cutanée (seringue pré-remplie), première administration hospitalière, les suivantes au domicile (IDEL, patient ou aidant). Varier les sites d'injection. Possibilité d'ajouter traitement symptomatique en cas de réaction liée à l'injection. Surveillance des plaquettes tous les 15 jours, à adapter en fonction des résultats, fonction rénale tous les 3 mois. Validation médicale de l'administration selon résultat du taux de plaquettes.

Supplémentation vitamine A au long cours.

Tableau 1. Recommandations pour le contrôle des taux de plaquettes et le traitement par l'Inotersen

Taux de plaquettes (x 10 ⁹ /L)	Fréquence des contrôles	Posologie
> 100	Toutes les 2 semaines	Poursuivre l'administration une fois par semaine.
≥ 75 à < 100	Chaque semaine	La fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.
< 75	Deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75 puis contrôle une fois par semaine.	L'administration doit être suspendue jusqu'à ce que 3 valeurs successives soient > 100. À la reprise du traitement, la fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.
< 50	Deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75 puis contrôle une fois par semaine. Envisager des contrôles plus fréquents en cas de présence de facteurs de risque de saignements supplémentaires.	L'administration doit être suspendue jusqu'à ce que 3 valeurs successives soient > 100. À la reprise du traitement, la fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines. Envisager une corticothérapie en cas de présence de facteurs de risque de saignements supplémentaires.
< 25	Une fois par jour jusqu'à ce que deux valeurs successives soient supérieures à 25. Puis contrôle deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75. Puis contrôle une fois par semaine jusqu'à la stabilisation.	Le traitement doit être arrêté. Corticoïdes recommandés.

Ordonnance type Inotersen

1. Médicament

TEGSEDI 284 mg 1 injection sous cutanée par semaine.

Injection conditionnée par le taux de plaquettes.

2. IDE

Faire réaliser par IDE au domicile injection sous cutanée une fois par semaine le jeudi de TEGSEDI 284mg. En variant les sites d'injection.

Produit à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant l'injection.

Education du patient.

3. Biologie

Faire réaliser par IDE au domicile si besoin

- NFS plaquettes tous les 15 jours, idéalement le lundi

Si les plaquettes sont < 100 000 prévenir le service : XXX

Si les plaquettes sont entre 75 000 et 100 000 contrôler les plaquettes toutes les semaines

Si les plaquettes sont < 75 000 contrôler les plaquettes 2 fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives > 75 000 puis contrôle hebdomadaire

Si les plaquettes sont < 25 000 contrôle chaque jour jusqu'à 2 valeurs successives > 25 000

Ou si saignement anormal

- Créatinine avec calcul DFG et ratio protéinurie/ créatinémie en mg/mmol, tous les 3 mois

4. Vitamine A

Vitamine A 313 : 1 capsule molle toutes les semaines

ou

Alvityl 1 cp par jour

Annexe 7. Score NIS (Neuropathy Impairment Score).

Sensibilité : XXX/32

TOTAL = moteur MS/72 + moteur MI/64 + ROT/20 + sensibilité/30 = XXX/180

	Droite								Gauche							
MRC	5	4+	4	4-	3	2	1	0	5	4+	4	4-	3	2	1	0
NIS	0	1	2	3	3.2 5	3.5	3.7 5	4	0	1	2	3	3.2 5	3.5	3.7 5	4
Deltoïde																
Biceps																
Triceps																
Lg supinateur																
Extenseur poignet																
Fléchisseur poignet																
Extenseur doigts																
Fléchisseur doigts																
CAP																
Psoas																
Grand fessier																
Ischio-jambier																
Quadriceps																
Jambier antérieur																
Triceps sural																
Releveur gros orteil																
Extenseur gros orteil																

	Droite			Gauche		
ROT	Présent 0	Diminué 1	Aboli 2	Présent 0	Diminué 1	Aboli 2
Tricipital						
Bicipital						
Stylo radial						
Rotulien						
Achilléen						

	Droite			Gauche		
Sensibilité	Normal 0	Diminué 1	Absent 2	Normal 0	Diminué 1	Absent 2
Tact index						
Pique index						
Pallesthésie index						
Sens de position index						
Tact hallux						

Piqure hallux						
Pallesthésie hallux						
Sens de position hallux						

Annexe 8. Score R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*).

Nes et al., 2011

	Impossible	Difficile	Facile
Lire un journal ou un livre	0	1	2
Manger	0	1	2
Se laver les dents	0	1	2
Se laver le haut du corps	0	1	2
S'asseoir sur les toilettes	0	1	2
Faire un sandwich	0	1	2
S'habiller le haut du corps	0	1	2
Se laver le bas du corps	0	1	2
Déplacer une chaise	0	1	2
Tourner la clef dans la serrure	0	1	2
Aller chez le médecin	0	1	2
Prendre une douche	0	1	2
Faire la vaisselle	0	1	2
Faire les courses	0	1	2
Attraper un objet	0	1	2
Se pencher ramasser un objet	0	1	2
Monter une volée de marche	0	1	2
Prendre les transports en commun	0	1	2
Marcher en évitant les obstacles	0	1	2
Marcher à l'extérieur moins d'un kilomètre	0	1	2
Transporter un objet lourd	0	1	2
Danser	0	1	2
Se tenir debout longtemps	0	1	2
Courir	0	1	2
Total			

Annexe 9. Questionnaire SFN-SIQ (*small fiber neuropathy-symptoms inventory questionnaire*).

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

Dépistage positif si score $\geq 2/15$; score sur 45 introduit la notion de fréquence des symptômes.

Annexe 10. Scores PND, FAP & NYHA.

a. 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 1 aide
IIIb	Marche avec 2 aides
IV	Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

b. Score FAP (Familial Amyloid Neuropathy)

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

c. Classification NYHA (New York Heart Association)

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 11. Score CADT (*Compound Autonomic Dysfunction Test*)

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

Atteinte/ grade selon fréquence	4	3	2	1	0
Hypotension orthostatique	Non	Asymptomatique	Lipothymies	Syncopes	Grabataire
Digestifs hauts : nausées invalidantes, vomissements	Non	Nausées, plainte digestive vague	Vomissement <1/semaine	Vomissement >1/semaine	Quotidien
Digestifs bas : diarrhée	Non	Constipation/ diarrhée 1/mois	Alternance, diarrhée <1semaine	Alternance, diarrhée ≥1/semaine	Diarrhée >1/J
Troubles mictionnels	Non	Dysurie	Dysurie + fuite	Sondage intermittent	Sonde à demeure
Troubles de l'érection	Non	Trouble érectile	impuissance		
Total					

Annexe 12. Bilan & suivi de la NAH-TTR.

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

Références

1. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15:387-404.
2. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:11-21.
3. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:22-31.
4. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol* 2021; 20:49-59.
5. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42:1554-1568.
6. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133:2404-12.
7. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, et al. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Can J Neurol Sci* 2022; 49:7-18.
8. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, et al. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J Neurol* 2021; 268:3610-3625
9. Nakov R, Suhr OB, Ianiro G, et al. Recommendations for the diagnosis and management of transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33:613-622.
10. Sousa L, Coelho T, Taipa R. CNS Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurology* 2021; 97:1111-1119.
11. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; jnnp-2021-327909.
12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007-1016.
13. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021; 23:277-285.
14. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, et al. Prediction

- of long-term survival after liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2154-2156.
15. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, et al. Cardiac Dysautonomia Predicts Long-Term Survival in Hereditary Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9:1432-1441.
 16. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9:1069-75.
 17. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am J Transplant* 2022 Feb 25. doi: 10.1111/ajt.17009.
 18. Ticau S, Sridharan GV, Tsour S, et al. Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Neurology* 2021; 96:e412-e422.
 19. Luigetti M, Antonini G, Di Paolantonio A, et al. Real-life experience with inotersen in hereditary transthyretin amyloidosis with late-onset phenotype: Data from an early-access program in Italy. *Eur J Neurol* 2022 Mar 15. doi: 10.1111/ene.15325.
 20. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation* 2015; 99:1847-54.
 21. Kakihara S, Hirano T, Imai A, et al. Baerveldt glaucoma drainage implant surgery for secondary glaucoma in patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2020; 64:533-538.
 22. Marta A, Vieira R, Figueiredo A, et al. Ahmed valve for secondary glaucoma in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Eye (Lond)* 2022; 36:111-118.
 23. Thiagadorupan P, Barreau E, Gendron G, et al. Specific postoperative complications of vitrectomy in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Ophthalmol* 2021; 11206721211006569.
 24. Rousseau A, Terrada C, Touhami S, et al. Angiographic Signatures of the Predominant Form of Familial Transthyretin Amyloidosis (Val30Met Mutation). *Am J Ophthalmol* 2018; 192:169-177.
 25. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385:493-502.
 26. Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, et al. Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2021 Oct 20; 151:w30053.
 27. Moisset X, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020. PMID: 32276788.