

**AMYLOSE
ATTR
HÉRÉDITAIRE**

**Fiches mémos
patients et aidants
non-professionnels**

ATTR HÉRÉDITAIRE

FICHE MÉMO

Patients et aidants

Sommaire

Généralités sur l'amylose 3

L'amylose à transthyrétine
héréditaire, h-ATTR 3

Principales
manifestations cliniques 5

Votre prise en charge
de l'amylose 11

Questions
fréquemment posées 21

Le rôle des proches
et des aidants 26

Mes contacts utiles 30

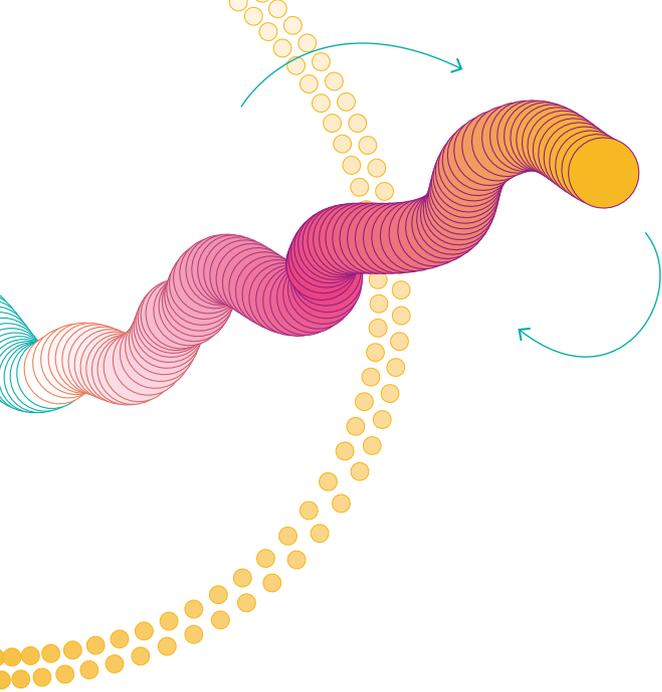


FIG. 1

Les cellules de notre corps fabriquent des protéines, dont la transthyrétine, fabriquée par les cellules du foie.

Généralités sur l'amylose

Tout au long de notre vie, les cellules de notre corps fabriquent des protéines qui, une fois créées, adoptent naturellement une forme particulière (elles se « replient ») pour assurer leur fonction dans l'organisme.

Dans certains cas, le corps produit un excès de protéines anormales, mal repliées. On parle alors de protéines amyloïdes. Celles-ci vont s'accumuler dans l'organisme en fibrilles rigides, puis en plaques amyloïdes. C'est le dépôt de ces plaques dans les différents organes et tissus qui sera responsable de l'amylose.

L'amylose à transthyrétine héréditaire, h-ATTR

Physiopathologie et origine

Dans l'amylose à transthyrétine héréditaire, le gène codant pour la transthyrétine (TTR), protéine qui intervient notamment dans le transport de la vitamine A, est muté. Cette anomalie génétique se transmet de parent à enfant (transmission autosomique dominante, c'est-à-dire un risque sur deux d'être atteint si l'un de nos parents est atteint). La TTR va s'accumuler en fibrilles amyloïdes dans les tissus et principalement dans le système nerveux périphérique mais potentiellement dans tous les organes (cœur, yeux, reins...).

Plusieurs formes cliniques sont décrites suivant le type de mutation sur le gène codant pour la TTR. Les deux formes les plus fréquentes sont la forme neurologique (appelée aussi « neuropathie amyloïde familiale ») et la forme cardiaque familiale ou « amylose cardiaque familiale ». Ces deux formes sont généralement concomitantes et rarement iso-

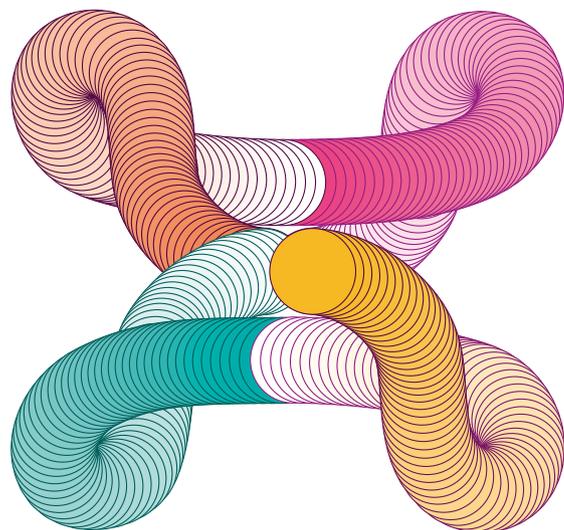


FIG. 2

Une fois fabriquée, la transthyrétine normale se conforme à une structure qui lui permet d'assurer sa fonction dans l'organisme.

lées, c'est pourquoi l'on vous conseillera un suivi cardiologique régulier après le diagnostic de neuropathie amyloïde.

Épidémiologie

Plus de 500 cas ont été diagnostiqués en France répartis dans tous les départements.

Cette maladie concerne l'adulte (après 20 ans). L'âge de début de la maladie est très variable : vers 30 ans chez les patients originaires du Nord du Portugal (où de très nombreuses familles sont atteintes) ou plus tardif (vers 60 ans en moyenne, voire très tardivement jusqu'à 90 ans) pour les sujets d'origine non portugaise.

Principales manifestations cliniques

Nous avons listé ici les différentes atteintes possibles parmi les plus fréquentes. Néanmoins, chaque amylose est individuelle et vous pourrez ne pas présenter toutes ces manifestations, ou en présenter de plus rares. En plus des manifestations cliniques, l'amylose a également un impact important sur la qualité de vie de la personne atteinte et de ses aidants. Vous pouvez également aujourd'hui être porteur du gène muté et ne présenter aucun symptôme.

Les atteintes les plus fréquentes

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Les manifestations neurologiques révélatrices sont très variées. Vous pourrez ressentir une perte de la sensibilité (sensation de « fourmillements » dans les pieds), une faiblesse des pieds ou plus rarement des mains pouvant gêner la marche ou vos gestes précis.

FIG. 3

Il arrive que la transthyrétine soit fabriquée avec un défaut dans sa structure.

Fragilisée, la protéine se disloque en 4 molécules.

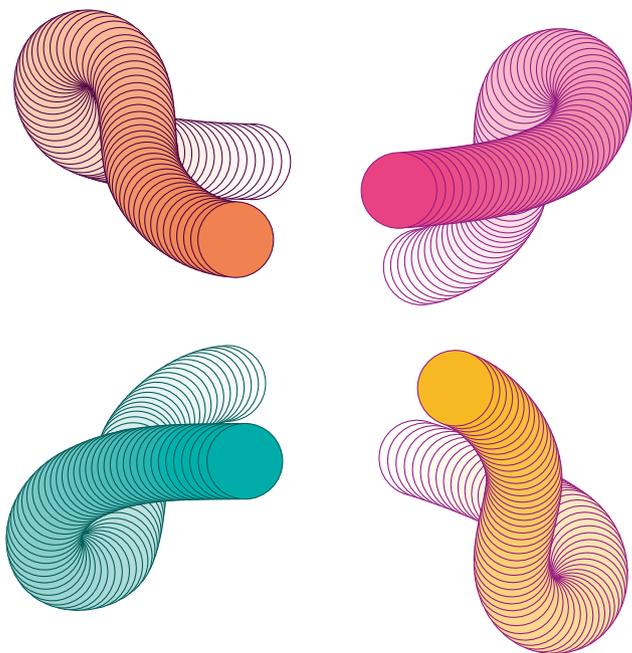
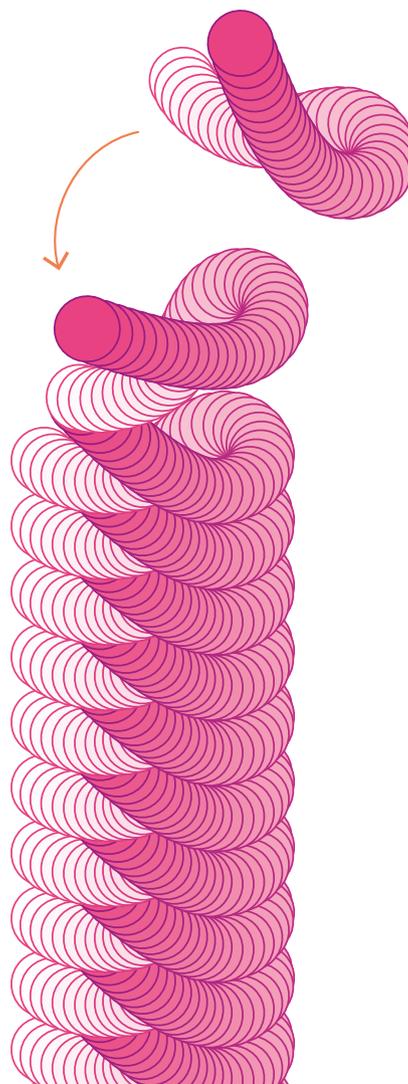


FIG. 4

Ces 4 molécules se collent les unes aux autres pour former les fibrilles amyloïdes responsables de la maladie.



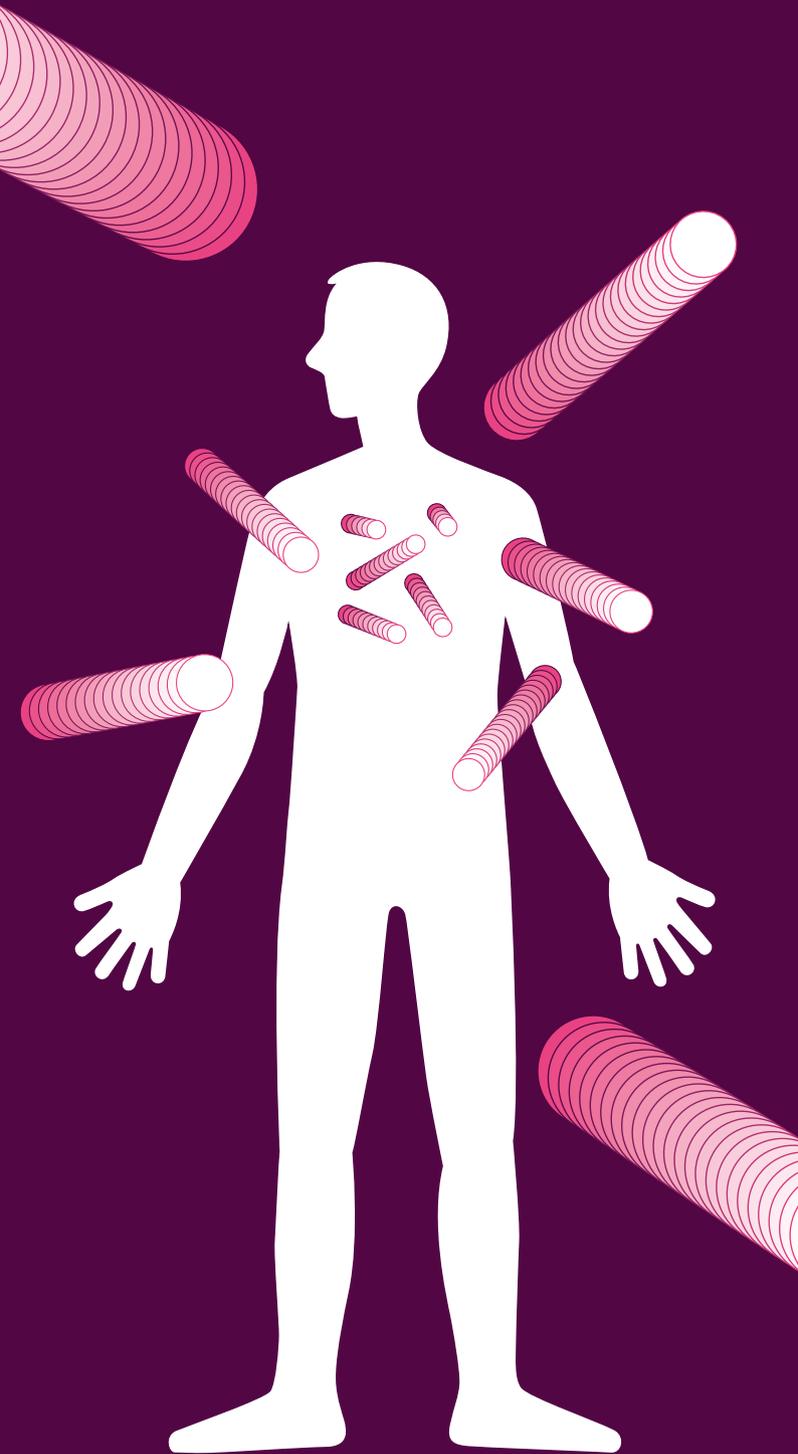


FIG. 5

Les fibrilles amyloïdes se déposent dans les organes et perturbent leur fonctionnement. C'est l'amylose.

D'autres troubles liés à la lésion des nerfs commandant différentes fonctions peuvent également apparaître et incluent : nausées, lenteur de digestion, perte d'appétit, vomissements, diarrhées, constipation, troubles de l'érection, sensations de vertige ou perte de connaissance, gêne pour uriner. Un amaigrissement involontaire et de plus de 5 kg sur six mois est également habituel au début de la maladie.

LES MANIFESTATIONS CARDIOLOGIQUES

Elles sont très fréquentes et peuvent inclure un ralentissement du cœur qui peut nécessiter la pose d'un pacemaker, une infiltration cardiaque par les dépôts d'amylose entraînant une augmentation de l'épaisseur et de la rigidité cardiaque, un essoufflement à l'effort. Ces manifestations sont silencieuses pendant de nombreuses années, et tardives, d'où l'intérêt d'un suivi cardiologique régulier.

LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Elles sont également fréquentes et varient selon les patients. Elles peuvent se manifester par une baisse de l'acuité visuelle et justifier une surveillance régulière par un ophtalmologue.

Les autres atteintes possibles

D'autres organes peuvent également être le lieu de dépôts comme les reins (entraînant une insuffisance rénale ou protéinurie) ou exceptionnellement les méninges (maux de tête et confusion).

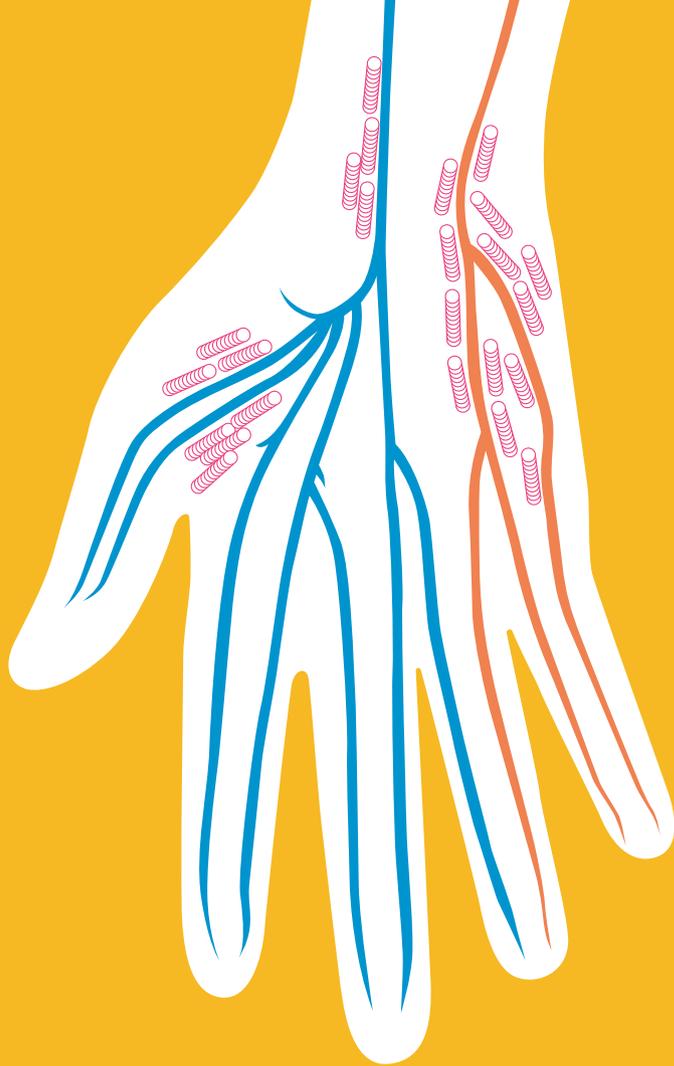


FIG. 6

Les dépôts amyloïdes peuvent se former sur les nerfs périphériques et perturber la sensibilité, l'équilibre et la motricité.

Votre prise en charge de l'amylose

Professionnels de santé impliqués et fréquence des consultations

La maladie pouvant se manifester sur plusieurs organes, votre prise en charge implique généralement plusieurs professionnels de santé et peut différer selon si vous avez des symptômes, ou si vous êtes porteur du gène muté sans présenter de symptômes.

Dans l'idéal, la coordination de ces médecins doit se faire par votre médecin généraliste au cœur de votre prise en charge et au centre de toutes vos informations de santé. C'est pour faciliter cette coordination et la centralisation des informations sur votre maladie qu'est née l'idée de cet outil, pour vous accompagner dans votre suivi et accompagner votre médecin généraliste.

Comme toute maladie rare, le parcours de soins de l'amylose est spécifique et repose sur des filières spécialisées regroupées en centres de référence et de compétence.

Un suivi très régulier de la maladie par une équipe multidisciplinaire associant neurologue, cardiologue et hépatologue en cas de greffe hépatique, voire d'autres spécialistes selon les cas, est indispensable. Le ou les spécialistes de la maladie (neurologue ou cardiologue) doivent être consultés au moins 2 fois par an et l'ophtalmologue une fois par an. Le suivi est plus rapproché pour certaines formes non stabilisées de la maladie. Les autres spécialistes seront consultés sur demande selon l'avis du spécialiste concerné et suivant les manifestations cliniques.



FIG. 7

Dans un cœur sain, le volume des ventricules permet de faire circuler le volume de sang nécessaire.



FIG. 8

Dans un cœur amyloïde, ce volume est réduit par les dépôts d'amylose dans le muscle cardiaque.

Si vous êtes asymptomatique avec un test génétique positif, le but sera d'identifier au plus tôt l'apparition de la maladie afin de la prendre en charge au plus vite et d'éviter son évolution. Le suivi est coordonné par le spécialiste du centre de référence ou de compétence. Le cardiologue et/ou le neurologue seront également impliqués. Votre fréquence de suivi par les différents professionnels dépendra notamment de votre âge, de l'âge du début de la maladie dans votre famille et est généralement d'une fois par an minimum.

Le traitement

La prise en charge consiste à traiter et soulager les manifestations de la maladie (douleurs, troubles digestifs, troubles érectiles, troubles de la marche, ...) et de contrôler au mieux la progression de la maladie.

Les traitements visent à empêcher la formation de nouveaux dépôts d'amylose en stabilisant la transthyrétine ou en bloquant sa production. Les traitements disponibles à ce jour permettent d'améliorer les symptômes et de ralentir voire de stopper la progression de la maladie.

LA GREFFE DE FOIE

Elle a pour but de remplacer le principal organe producteur de protéine TTR mutée sachant que le foie fonctionne par ailleurs parfaitement bien. La greffe de foie est à ce jour d'indication exceptionnelle grâce aux médicaments anti-amyloïdes.

LES MÉDICAMENTS « ANTI-AMYLOÏDES »

Le tafamidis ou Vyndaqel® est un stabilisateur de la transthyrétine mutée permettant de ralentir la progression de la maladie. C'est une capsule molle qui se prend tous les jours. Il est généralement bien toléré et les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (diarrhées,

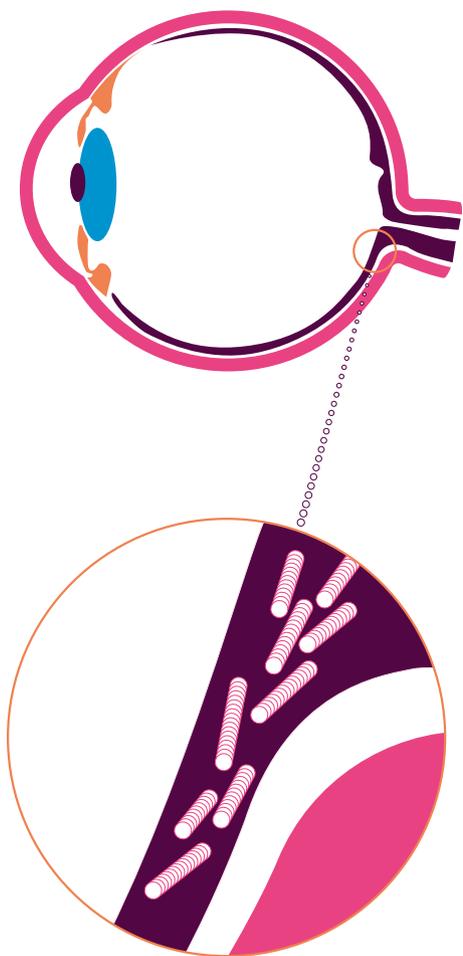


FIG. 9

Des dépôts d'amylose dans l'humeur vitrée peuvent être responsables de troubles de la vision.

infections vaginales ou urinaires) disparaissent dans les premières semaines de traitement. Le tafamidis 20 mg doit être prescrit par un médecin neurologue et le tafamidis 61 mg par un cardiologue connaissant la maladie.

LES MÉDICAMENTS RÉPRIMANT L'EXPRESSION DU GÈNE DE LA TTR

Ils permettent de contrôler et réduire l'expression du gène de la transthyrétine. Ces molécules sont administrées par perfusions ou injections sous-cutanées. Elles vont bloquer la majorité de la production de la transthyrétine mutée et sauvage par les cellules du foie pour limiter la formation de dépôts amyloïdes.

Le patisiran (Onpattro®) s'administre en perfusion toutes les trois semaines à l'hôpital ou à domicile avec une pré-médication anti-allergique une heure avant ; les effets indésirables potentiels sont ceux liés à la perfusion (douleurs abdominales transitoires...), ou des œdèmes des pieds ne justifiant pas de surveillance biologique particulière. L'inotersen (Tegsedi®) s'administre toutes les semaines en sous-cutané. Les effets indésirables sont le risque de chutes de plaquettes (justifiant des prises de sang toutes les deux semaines) et la fonction rénale.

LES TRAITEMENTS DE DEMAIN

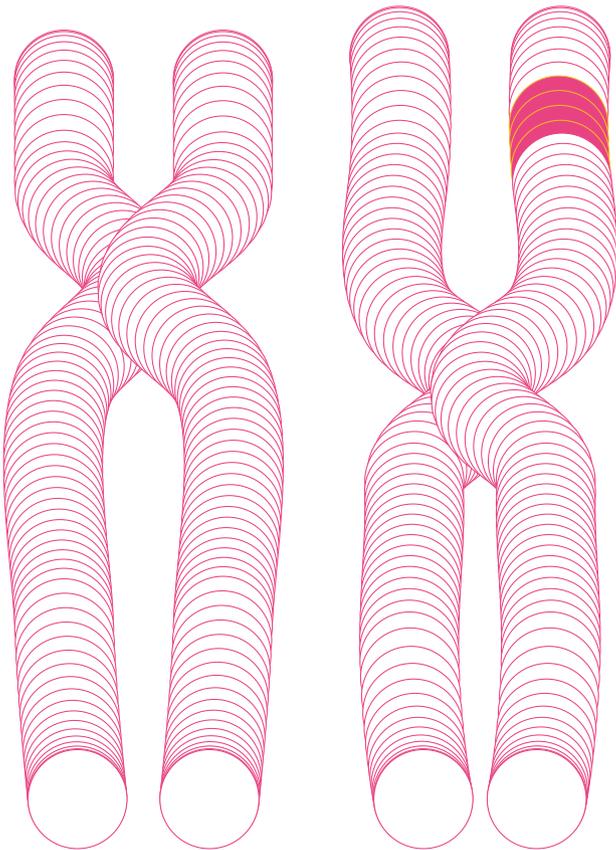
La recherche évolue et de nouveaux essais cliniques sont en cours dans l'amylose h-ATTR. Pour en savoir plus, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin spécialiste.

TRAITEMENT DES SYMPTÔMES

En parallèle, des traitements peuvent vous être prescrits pour diminuer vos symptômes. Il s'agit par exemple des médicaments pour soulager les douleurs d'origine nerveuses, les troubles digestifs, les troubles sexuels, urinaires, proposer une rééducation, etc.

FIG. 10

Dans l'amylose héréditaire à transthyrétine, le défaut de structure de la protéine est provoqué par une anomalie dans le gène qui code la fabrication de la transthyrétine.



Examens de suivi

Il n'y a pas de recommandations d'experts concernant les examens de suivi à réaliser, toutefois le centre national de référence recommande de faire environ 2 fois par an les examens suivants :

- NFS plaquettes ;
- Albuminémie ;
- Un suivi de l'atteinte cardiaque :
BNP / NT-pro-BNP, troponine.

Il paraît également utile de faire, au moins une fois par an, un contrôle de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire) et une recherche de protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie), a fortiori après 40 ans, et même après transplantation hépatique. D'autres examens de suivi peuvent également être nécessaires en fonction de vos atteintes (oculaires, ...).

Le rôle du médecin généraliste ou traitant

Le médecin généraliste ou traitant reste votre médecin de proximité : une consultation tous les trimestres est recommandée. Vous trouverez ci-dessous des exemples de missions que votre médecin traitant peut être amené à effectuer :

- La prise en charge de vos affections autres que l'amylose (maladies saisonnières, vaccination...) ;
- La détection des événements et des complications qui peuvent survenir au cours de votre maladie (exemple : dépression, dénutrition, plaies cutanées) ;

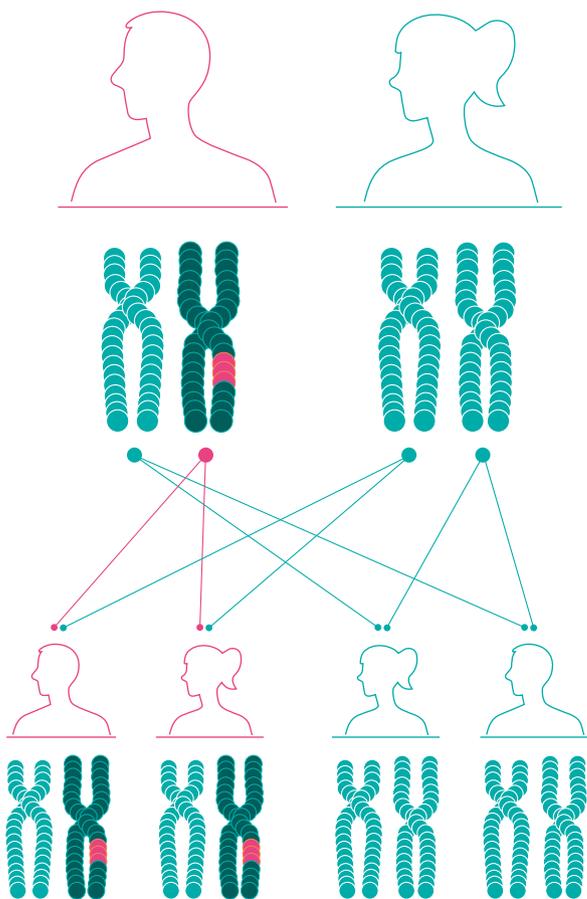


FIG. 11

La maladie est dite héréditaire «autosomique dominante», ce qui signifie qu'il existe un risque de 50% pour que le patient transmette la maladie à ses descendants, quel que soit leur sexe.

- L'initiation via la prescription de votre soin à domicile (nutrition, rééducation par les kinésithérapeutes et préservation de l'autonomie, soins infirmiers...);
- La prévention et l'accompagnement dans les situations de handicap et des démarches administratives (ALD);
- La participation à votre prise en charge psychologique;
- Le maintien des connaissances des principaux traitements et modalités du suivi de votre amylose;
- Qu'il/elle contacte le centre de référence ou de compétence en cas de problème aigu ou pour toute information concernant vos modalités de prise en charge;
- Aide à l'identification d'autres spécialistes nécessaires à votre prise en charge (dermatologue, diététicien, podologue, kinésithérapeute...);
- Qu'il/elle centralise toutes les informations liées à votre prise en charge de l'amylose (comptes rendus, examens...).
- L'aide à l'information de vos proches sur l'intérêt du dépistage pré-symptomatique.

Votre médecin généraliste peut par exemple être consulté pour vos symptômes d'infections urinaires, ainsi que pour vos douleurs liées à la perte de sensibilité. Il pourra vous prescrire des traitements symptomatiques ou des séances de kinésithérapie.

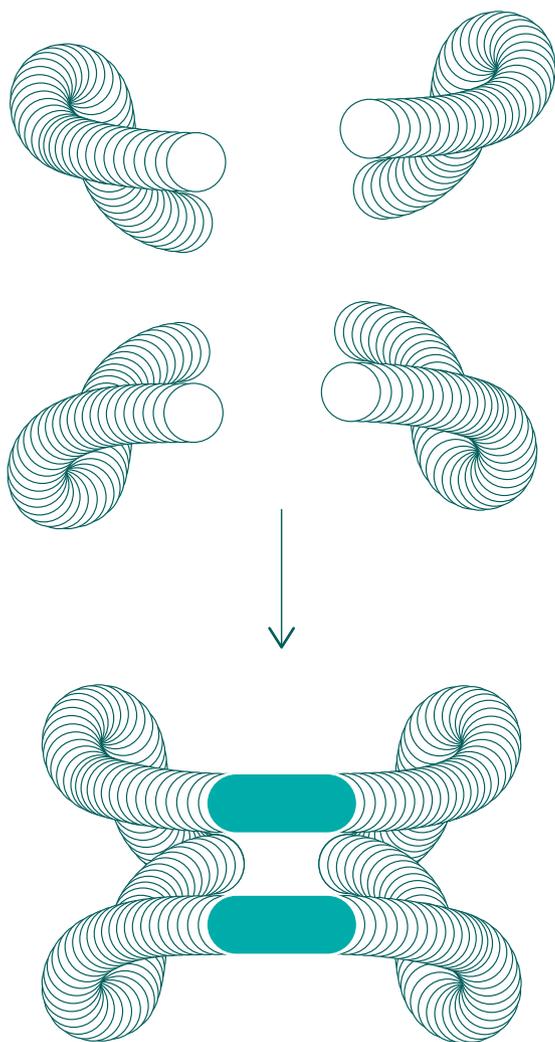


FIG. 12

Le tafamidis est un traitement contre l'amylose.
 Il agit comme un stabilisateur de la transthyrétine.
 Il crée des liaisons qui stabilisent la structure de la protéine
 et diminue ainsi la formation des dépôts d'amylose.

Questions fréquemment posées

Évolution de la maladie et pronostic ?

Sans traitement, la maladie évolue inexorablement vers l'aggravation des déficits sensitifs et moteurs (responsables de troubles de la marche et/ou de l'équilibre), des troubles végétatifs, et souvent une atteinte cardiaque, responsables de handicaps.

Quels sont les signes à connaître qui nécessitent de consulter en urgence ?

Les symptômes aigus suivants peuvent amener à consulter aux urgences :

- Les chutes liées à la perte d'équilibre ;
- Les blessures ou les plaies dues à la perte de sensibilité ;
- Les problèmes cardiaques (essoufflement ou gêne respiratoire, trouble du rythme) ;
- Les malaises ou pertes de connaissance ;
- Une baisse de la vision rapide ou douleur oculaire ;
- Une forte fièvre.

Y-a-t-il un risque de transmission génétique de l'amylose héréditaire à transthyrétine à mes proches ?

La transmission génétique de l'amylose à TTR est dite « autosomique dominante », ce qui signifie que vos enfants ou vos frères et sœurs ont chacun un risque de 50% d'être porteurs de la mutation familiale, c'est pourquoi il est très

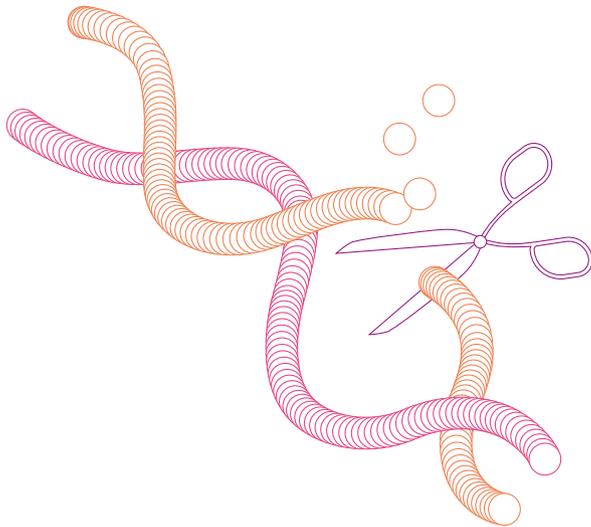


FIG. 14

Des traitements novateurs, réprimant l'expression du gène défectueux qui fabrique la transthyrétine, permettent de bloquer la production de la protéine.

important d'informer votre famille en cas de test positif pour qu'elle puisse consulter et faire un test génétique. En cas de positivité cela permettra de surveiller le patient et diagnostiquer la maladie dès l'apparition des premiers signes et de prescrire un traitement adapté avec les meilleures chances de succès.

Peut-on être porteur du gène de l'amylose héréditaire à transthyrétine sans être atteint de la maladie ?

La grande majorité des patients sont à risque de développer la maladie parfois très tardivement après 70 ans. Il est essentiel pour tous les porteurs du gène d'effectuer un suivi régulier auprès d'un centre compétent. En effet, l'installation de la maladie est insidieuse, difficile à dater très précisément. Les troubles de la maladie étant généralement irréversibles et les traitements anti-amyloïdes plus efficaces s'ils sont administrés à un stade précoce, votre suivi régulier chez les médecins spécialistes dès votre test génétique positif est ainsi primordial.

Puis-je continuer à pratiquer une activité physique ?

Selon votre état de santé, votre médecin pourra vous conseiller sur la pratique ou non d'activités physiques. Le sport en fait partie mais aussi le bricolage, le jardinage, la marche qui sont également des activités physiques favorisant votre bien-être général.

Pour un grand nombre de patients atteints de neuropathies, un accompagnement par un kinésithérapeute est nécessaire pour conserver une mobilité ou une finesse de mouvements, travailler sur l'équilibre, maintenir une activité musculaire, atténuer fatigabilité et crampes, favoriser bien être et autonomie ...

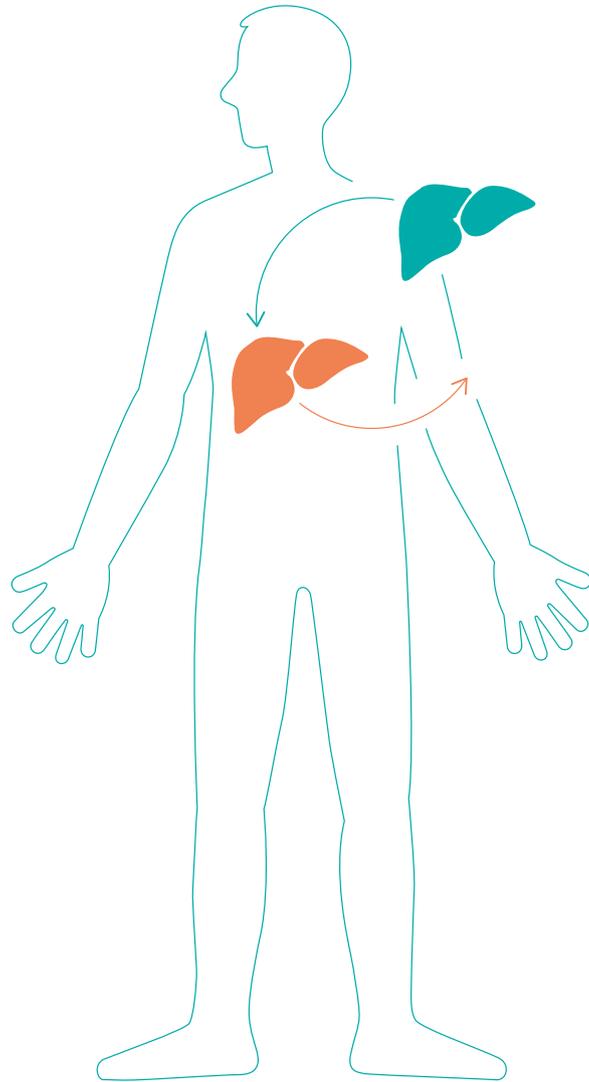


FIG. 13

Dans certains cas, la greffe du foie permet de stopper la production de transthyrétine mutée et d'arrêter la progression de la maladie.

N'hésitez pas à évoquer ce sujet avec votre médecin généraliste pour qu'il vous prescrive des séances.

Grossesse et amylose ?

Chez les patients asymptomatiques, la grossesse se déroule normalement et aucune mesure particulière n'est à envisager.

Chez les patientes symptomatiques transplantées, le traitement devra être adapté aux contre-indications liées à la grossesse et à l'allaitement.

Quelles précautions prendre avec un pacemaker ?

Chez certains patients atteints d'amylose, l'évolution de l'atteinte cardiaque peut nécessiter la mise en place d'un pacemaker. Si c'est votre cas, gardez toujours sur vous la carte de porteur de pacemaker délivrée après votre intervention. Elle contient toutes les indications nécessaires en cas d'urgence et atteste qu'un stimulateur est implanté (ce qui est par exemple utile à l'aéroport lors des contrôles de sécurité).

En raison des champs électriques et magnétiques générés par ce dispositif et en fonction du modèle de votre pacemaker, vous pourrez être amenés à prendre des précautions au quotidien pour éviter les interférences avec d'autres appareils. En voici quelques-unes conseillées par l'assurance maladie :

- Évitez de passer à proximité des détecteurs magnétiques des aéroports et passez rapidement les portiques antivols des magasins ;
- Demandez à être fouillé à la main dans les aéroports et si un bâton magnétique de détection est utilisé,

il doit être passé rapidement et être maintenu à distance du stimulateur ;

- Maintenez votre téléphone cellulaire à 15 cm de votre stimulateur et utilisez un kit piéton pour votre téléphone portable ;
- À la maison, les appareils électroménagers peuvent être utilisés sans problème, sauf les plaques à induction pour lesquelles il est préférable de maintenir une distance (environ 1 mètre) ;

Les examens par IRM qui utilisent des ondes électromagnétiques sont totalement contre-indiqués sauf avis contraire de votre médecin.

N'hésitez pas à en discuter avec vos médecins cardiologues.

Le rôle des proches et des aidants

Si aujourd'hui la plupart des patients conservent leur autonomie, un peu moins d'un tiers des patients a besoin quotidiennement d'un aidant, professionnel ou non. Ce soutien est rendu nécessaire lorsque la fatigue est trop intense ou que la gestion du quotidien devient difficile à assumer.

L'amylose h-ATTR s'accompagne de symptômes spécifiques suivant les organes atteints comme des vertiges orthostatiques (baisse de la tension au changement de position), des diarrhées, des œdèmes, un amaigrissement, des essoufflements en cas d'atteinte cardiaque. L'atteinte du système nerveux se caractérise par des fourmillements, une perte de sensibilité au chaud et au froid et des douleurs qui peuvent s'accompagner de petites blessures au quotidien ou qui peuvent provoquer des chutes nécessitant parfois l'aide

d'un tiers. La fatigabilité à la marche et les pertes d'équilibre peuvent justifier une canne.

Dans beaucoup de cas, il existe également une perte de goût qui induit un manque d'appétit.

À l'ensemble de ces difficultés peuvent s'ajouter les effets secondaires des traitements et l'impact psychologique. Les interrogations, l'inquiétude de l'avenir, le sentiment d'injustice (pourquoi moi ?), la perte d'autonomie et le sentiment de peser sur les autres sont lourds à porter. Chacun réagit différemment. Pour certains ces tensions peuvent s'exprimer par des bouffées de colère ou d'agressivité, pour d'autres par le mutisme et la résignation, la morosité... Selon le stade et la nature de la maladie, selon l'état d'esprit du malade, les situations auxquelles vous aurez à faire face sont donc diverses.

Vous trouverez ci-dessous plusieurs exemples de tâches dans lesquelles vous pouvez être impliqués :

1. Aide et participation aux tâches du quotidien

Cette participation est non obligatoire et doit être consentie. Des aidants professionnels peuvent être sollicités pour y participer partiellement ou intégralement. Elle peut prendre différentes formes : aide aux courses, aux repas, aux tâches ménagères, à la toilette, accompagnement aux RDV...

N'hésitez pas à utiliser ce carnet et sa section « note » à la fin pour faire remonter des informations aux professionnels de santé ou aidants professionnels impliqués dans la prise en charge.

2. Relation avec le corps médical

Participez activement à la prise en charge du malade, construisez une compréhension mutuelle et affirmez votre présence auprès des personnels soignants.

N'hésitez pas à participer à la mise à jour de ce carnet avec le consentement de la personne malade (informations personnelles, médicales, administratives et juridiques...).

3. Décisions thérapeutiques

Lorsque que le patient n'est pas apte à s'exprimer, la personne de confiance doit être consultée. À défaut, ce peut être un membre de la famille ou un proche. Votre rôle est uniquement d'exprimer un avis au nom du patient. La décision appartient ensuite au médecin

4. Démarches administratives

Il s'agit par exemple des demandes d'aides financières, de prise en charge auprès de la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées). Il existe des structures pouvant vous aider dans ces démarches telles que le CLIC (Centre Local d'Information et de Coordination) ou le CCAS (Centre Communal d'Action Sociale) avec lesquelles le médecin généraliste peut vous mettre en relation.

Contrairement à l'aidant professionnel, l'aidant proche travaille en général en complément des tâches effectuées par le professionnel. Son intervention peut également être quotidienne ou espacée.

Quelques conseils pour vous accompagner dans ce rôle d'aidant non-professionnel :

- Conserver du temps pour vous ;
- Ne pas se substituer aux paramédicaux ;
- Préserver les relations sociales ;
- Préserver la vie la plus normale possible pour l'aidé ;
- Mobiliser l'entourage ;
- Veiller à votre propre santé ;
- Droit au répit.

En raison de la transmission héréditaire de l'amylose h-ATTR, les proches du patient peuvent bénéficier d'un conseil génétique, qui s'adresse aux malades mais aussi à leurs apparentés. En effet, la transmission génétique de l'amylose est « autosomique dominante ». Ceci implique que les enfants ou les frères et sœurs d'une personne porteuse du gène (malade ou pas) ont un risque de 50% d'être porteurs de la mutation familiale. Il est important de connaître son statut génétique afin d'avoir une prise en charge adaptée, la plus précoce possible.

Mes contacts utiles



L'Association Française Contre l'Amylose contribue à une meilleure prise en charge de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les aidants et les soignants, et en diffusant des documents clés.

N'hésitez pas à visiter le site internet ou la page Facebook de l'association et à vous inscrire à des séances d'éducation thérapeutique ou à des groupes de discussions. L'association a également « des écoutants », patients formés à l'écoute pour échanger avec d'autres patients. Une assistante sociale et une psychologue peuvent également vous accompagner sur des situations particulières.

Association Française Contre l'Amylose

04.91.81.17.16

contact@amylose.asso.fr

66 rue St Jacques,

13006 Marseille

www.amylose.asso.fr

Toutes les informations de ce carnet sont issues de la collaboration de l'Association Française Contre l'Amylose, de patients et de médecins experts de l'amylose.

Les médecins contributeurs :

- Pr. ADAMS David ;
- Dr. CAUQUIL Cécile ;
- Pr. PEREON Yann.

Ce projet a été réalisé avec le soutien institutionnel de :

- Alnylam ;
- Biobridge ;
- Janssen ;
- Pfizer ;
- Sobi.

