



AMYLOSE ATTR HÉRÉDITAIRE

**Fiches mémos
professionnels
de santé**

ATTR HÉRÉDITAIRE

FICHE MÉMO

Professionnels
de santé

Sommaire

<u>À retenir</u>	2	<u>Informations à destination du médecin traitant</u>	17
<u>Quels éléments doivent entraîner une prise en charge en urgence ?</u>	3	<u>Informations à destination des aidants professionnels (IDE, Aide à domicile...)</u>	25
<u>Généralités sur l'amylose</u>	5	<u>Informations à destination des kinésithérapeutes</u>	27
<u>L'amylose à transthyrétine héréditaire, h-ATTR</u>	5	<u>Mes contacts utiles</u>	30
<u>Principales manifestations cliniques</u>	9		
<u>Le diagnostic</u>	11		
<u>La prise en charge</u>	11		

À retenir

L'amylose ATTR est une maladie héréditaire multi-systémique entraînant des neuropathies périphériques le plus souvent associées à des cardiopathies. Cette maladie est due à une mutation génétique dans le gène de la transthyrétine (TTR) provoquant une production hépatique de TTR anormale à l'origine de fibrilles amyloïdes qui se déposent dans les tissus (les dépôts amyloïdes). L'existence de traitements de fond qui stabilisent la transthyrétine ou diminuent son expression permettent de ralentir la progression de la maladie.

Quels éléments doivent entraîner une prise en charge en urgence ?

- 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 perte de connaissance ;
- Une baisse de la vision rapide ou douleur oculaire ;
- Une forte fièvre.

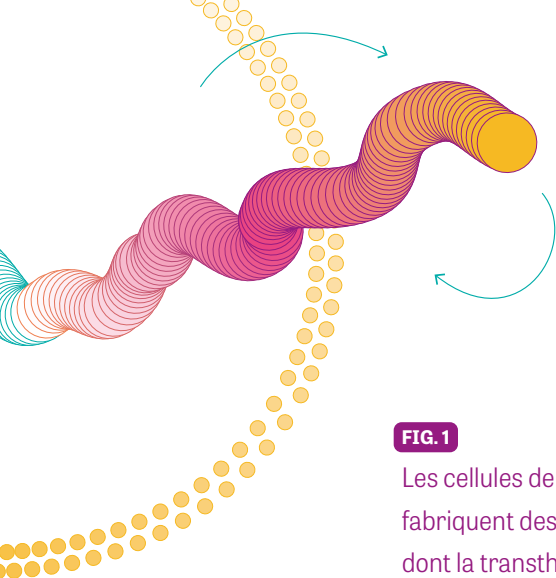


FIG. 1

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

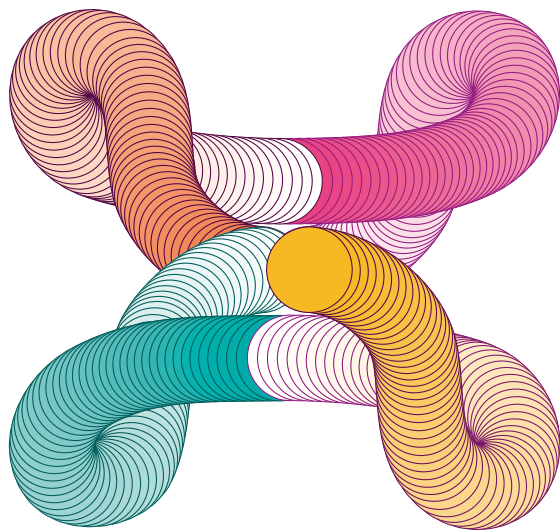


FIG. 2

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

Généralités sur l'amylose

Les amyloses appartiennent au groupe des maladies conformationnelles des protéines. Les protéines impliquées vont acquérir une structure tertiaire instable et polymériser sous forme de fibrilles amyloïdes insolubles dans la substance extracellulaire de différents tissus.

La maladie entraîne généralement une dysfonction des organes atteints et notamment du cœur, foie, rein, peau, ou des nerfs périphériques. La prise en charge sera donc adaptée selon les fonctions et les organes atteints.

Toutes les formes d'amylose sont considérées comme des maladies rares avec moins d'un cas sur 2000 en France. À ce titre, le suivi du patient est assuré par des spécialistes dans les centres de référence et de compétence.

L'amylose à transthyréline héréditaire, h-ATTR

Physiopathologie et origine

L'amylose à transthyréline héréditaire (h-ATTR) est une maladie rare, systémique, évolutive, de transmission autosomique dominante liée à une mutation génétique dans le gène de la transthyréline (TTR). Ainsi, une production hépatique de TTR anormale génère des fibrilles amyloïdes qui se déposent dans les tissus, principalement dans le système nerveux périphérique et végétatif dans l'endonevre mais potentiellement dans tous les organes (cœur, yeux, reins...). Cette maladie ne touche que l'adulte.

Suivant la mutation génétique (plus d'une centaine décrite), l'atteinte peut être prédominante au niveau neurologique (appelée aussi « neuropathie amyloïde familiale » ou NAF) ou

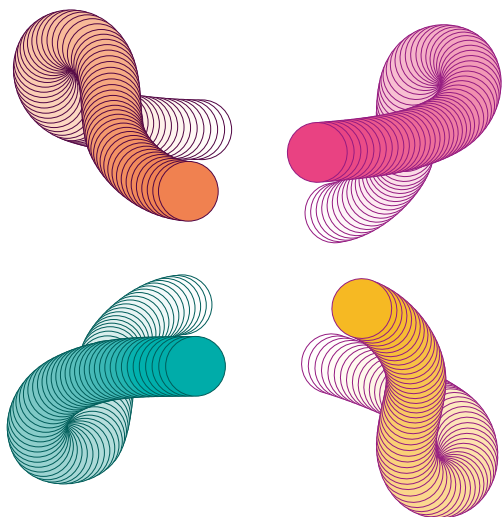


FIG. 3

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

Fragilisée, la protéine se disloque en 4 molécules.

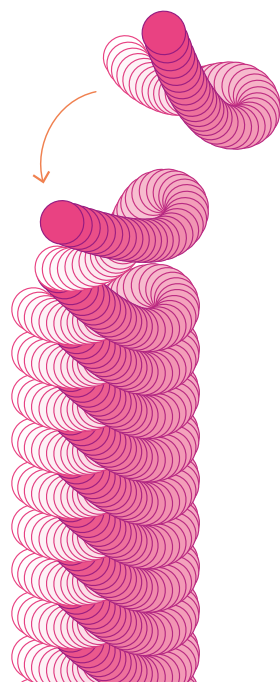


FIG. 4

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

cardiaque (appelée « amylose cardiaque » ou « cardiopathie amyloïde »), bien que ces deux phénotypes soient généralement concomitants. La forme neurologique ou neuropathie amyloïde familiale résulte le plus souvent de la mutation V30M.

Épidémiologie

La prévalence moyenne mondiale de NAF à TTR est estimée à 1/1 000 000 dans la population générale. Elle peut atteindre 1/1000 dans les zones endémiques que sont le Nord du Portugal, la Suède, certains villages au Japon. La maladie est ubiquitaire et existe dans de nombreuses autres zones dites non endémiques dont la France, où plusieurs dizaines de mutations différentes du gène de la TTR ont été décrites et plus de 500 cas ont été diagnostiqués.

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. L'évolution et la sévérité sont variables selon l'âge de début et le type de mutation, les formes à début tardif (>50 ans) étant plus sévères et d'évolution plus rapide.

FIG. 5

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



Principales manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'amylose sont très variées. Néanmoins, dans toutes ses formes, l'amylose a un impact important sur la qualité de vie de la personne atteinte et de ses aidants.

Symptômes de l'amylose h-ATTR

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

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



FIG. 6

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

Le diagnostic

Dans un contexte de neuropathie périphérique évolutive d'étiologie indéterminée ou présentation clinique témoignant d'une autre atteinte d'organe, la confirmation du diagnostic repose sur l'association de 2 tests diagnostiques :

1. La présence d'une mutation amyloïdogène du gène de la transthyrétine ;
2. La découverte de dépôts amyloïdes sur une biopsie tissulaire, immuno-marqués pour la transthyrétine ;

Le médecin traitant, en cas de suspicion de h-ATTR, doit adresser le patient à un neurologue, de préférence dans un centre de référence ou de compétence. L'évolution des symptômes vers des signes d'insuffisance cardiaque ou des malaises doivent également alerter le médecin traitant et entraîner une prise en charge adaptée.

La prise en charge

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.

La prise en charge est multidisciplinaire incluant systématiquement neurologues, cardiologues et ophtalmologues, qui doivent être consultés au moins 1 à 2 fois par an. Selon les atteintes, d'autres spécialistes des traitements anti-douleur, urologues, gastroentérologues, néphrologues ou rééducateurs pourront être consultés.

Dans l'idéal, la coordination de ces médecins doit se faire par le médecin généraliste au centre de toutes les informations de santé du patient. C'est pour faciliter cette coordination et la centralisation des informations sur la maladie qu'est née l'idée de cet outil.



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.

La prise en charge va impliquer :

- Un traitement anti-amyloïde ;
- Un traitement symptomatique des conséquences de la maladie (neuropathie sensitivo-motrice et végétative, atteinte cardiaque, oculaire...) ;
- Un traitement des atteintes terminales d'organe avec notamment une transplantation hépatique pour les formes précoces ;
- Un conseil génétique.

Les traitements anti-amyloïdes

Le tafamidis est un traitement qui permet de stabiliser la cinétique de la TTR. La transplantation hépatique, elle, permet de bloquer à 90% la synthèse de la transthyrétine mutée. Les indications dépendent : du stade de la maladie, de l'âge du patient, de la présence d'atteintes cardiaque ou rénale sévères associées.

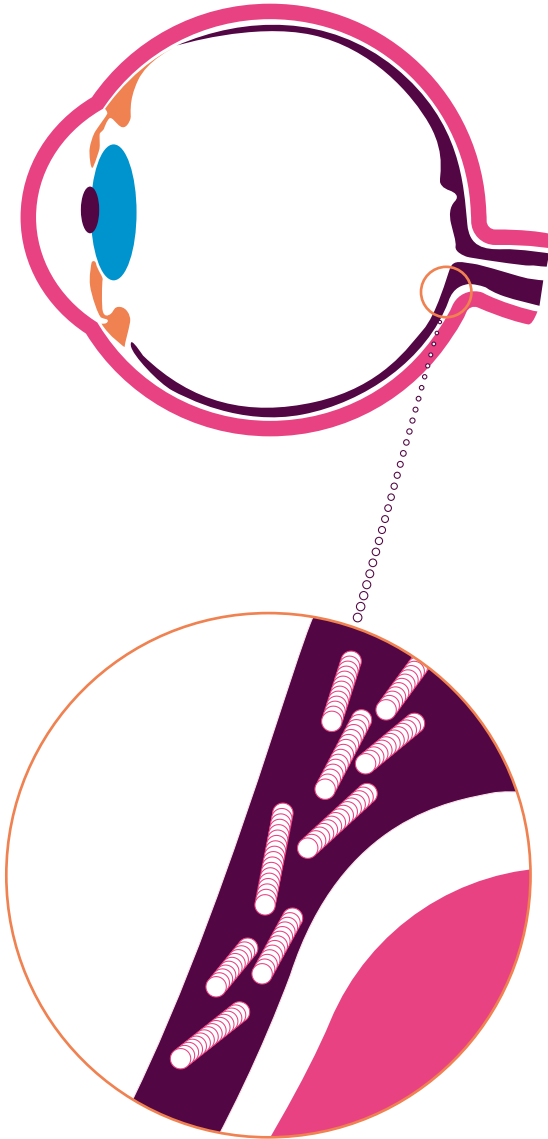
Le tafamidis (Vyndaqel®) est prescrit jusqu'à 61 mg en 1 prise quotidienne à heure fixe. Il est indiqué en première ligne au stade 1 de la maladie (marche sans aide) chez des patients symptomatiques. La tolérance est bonne, en dehors du risque de majoration de la diarrhée, d'infection urinaire ou de vaginite. Il est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allergie à l'excipient.

Les médicaments réprimant l'expression du gène de la TTR :

Ils permettent de contrôler et réduire l'expression du gène de la transthyrétine et sont administrés par injections intra-veineuses ou sous-cutanées répétées. Ils vont bloquer la

FIG. 9

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



majorité de la production de la transthyrétine mutée et sauvage par les cellules du foie.

Le patisiran (Onpattro®) est indiqué aux stades 1 ou 2 de polyneuropathie. Il s'administre en perfusion toutes les trois semaines à l'hôpital ou à domicile avec une pré-médication anti-allergique une heure avant ; les seuls effets indésirables potentiels sont les réactions liées à la perfusion (douleurs abdominales transitoires, œdèmes des pieds, ...); ne justifiant pas de surveillance biologique particulière.

L'inotersen (Tegsedi®) est également indiqué aux stades 1 ou 2 de polyneuropathie. Il 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 l'altération de la fonction rénale.

Les traitements symptomatiques

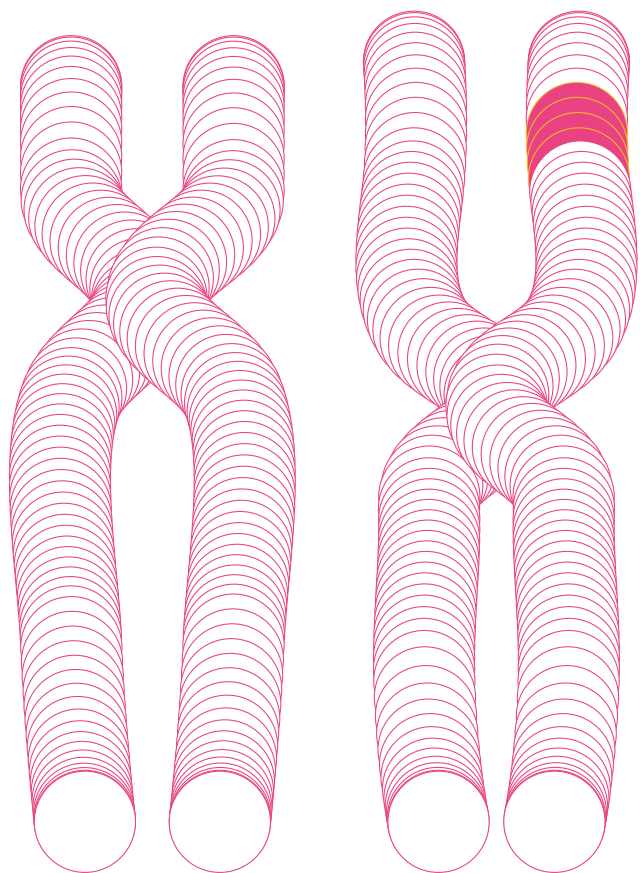
Ils seront adaptés au cas par cas en prenant garde aux effets indésirables des médicaments (ex : hypotenseurs à éviter si dysautonomie – tels que bêtabloquants y compris en collyre, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques). Les traitements antibiotiques sans prélèvement sont à éviter. N'hésitez pas à vous référer aux RCP des médicaments anti-amyloïdes lors de la prescription d'un médicament d'importance majeure, destiné en priorité aux apparentés de 1er degré.

Autres traitements ou actes

La transplantation hépatique est à réserver aux formes débutantes de la maladie, après échec du tafamidis et pour les génotypes V30M à début précoce. En cas d'insuffisance cardiaque ou rénale sévère une double transplantation hépato-cardiaque ou hépato-rénale peut se discuter.

FIG. 10

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



Par ailleurs, la recherche évolue et de nouveaux essais cliniques sont en cours dans l'amylose h-ATTR.

Informations à destination du médecin traitant

Un rôle de proximité pour la bonne prise en charge des maladies rares

Du fait de votre rôle de médecin de proximité, vous êtes un acteur clé de la bonne prise en charge de la maladie rare de votre patient. Vous trouverez ci-dessous des exemples de missions que vous pourrez être amené à effectuer :

- Maintenir une consultation trimestrielle avec votre patient pour le suivi de son amylose si possible ;
- Continuer d'assurer la prise en charge du patient dans toutes les situations non liées à l'amylose ;
- Détecter les événements et prévenir les complications survenant au cours de la maladie (ex : dépression, dénutrition, plaies cutanées) ;
- Initier et coordonner le soin à domicile (nutrition, préservation de l'autonomie, soins infirmiers) ;
- Participer à la prise en charge psychologique ;
- Prévenir et accompagner les situations de handicap et les démarches administratives liées à l'ALD ;
- Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de votre patient ;

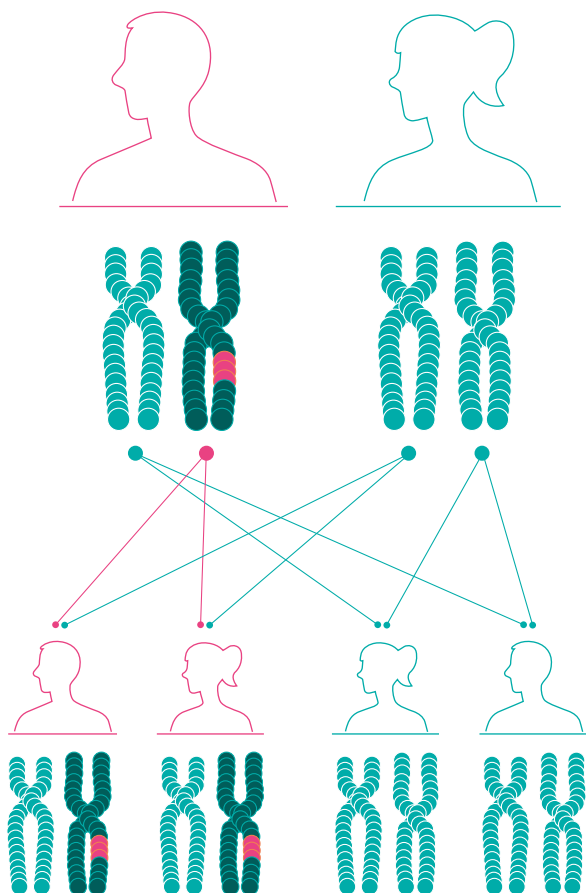


FIG. 11

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.

- Contacter le centre de référence ou de compétence en cas de problème aigu (décompensation et troubles du rythme, syncope, insuffisance rénale, infections...) ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge ;
- Aider le patient à identifier les spécialistes nécessaires à sa prise en charge ;
- Centraliser et limiter la perte d'informations dans la prise en charge par les différents professionnels de santé.

Pour vous aider dans ce rôle, n'hésitez pas à contacter directement l'équipe du centre de référence ou de compétence impliqué.

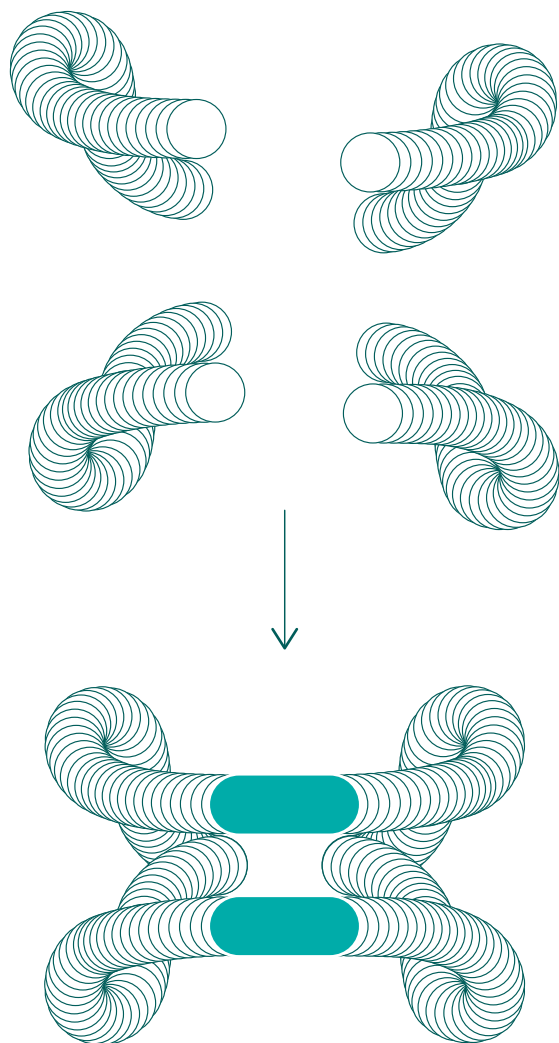


FIG. 12

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.

Les symptômes nécessitant une conduite à tenir particulière :

**En cas de syncope ou de malaise avec perte
de connaissance ou de troubles cardiaques**

CONDUITE À TENIR :

- Vérifier si le patient est porteur d'un pace maker
- Faire rapidement un ECG pour rechercher un trouble de la conduction cardiaque
- Hospitaliser le patient (médecine ou cardiologie)
- Rechercher des signes et causes de déshydratation ayant pu aggraver une hypotension orthostatique

**En cas de fièvre chez un patient transplanté
hépatique (immunodéprimé)**

CONDUITE À TENIR :

- Rechercher des signes de sepsis grave (hypotension, marbrures), hospitalisation en service de réanimation ;
- Contrôler la formule sanguine (lympho/leucopénie) ;
- Rechercher rapidement le foyer infectieux (cutané, urinaire, infection de stimulateur cardiaque) ;
- Traiter efficacement et rapidement l'infection après recherche du germe responsable.

Ne jamais arrêter le traitement antirejet !

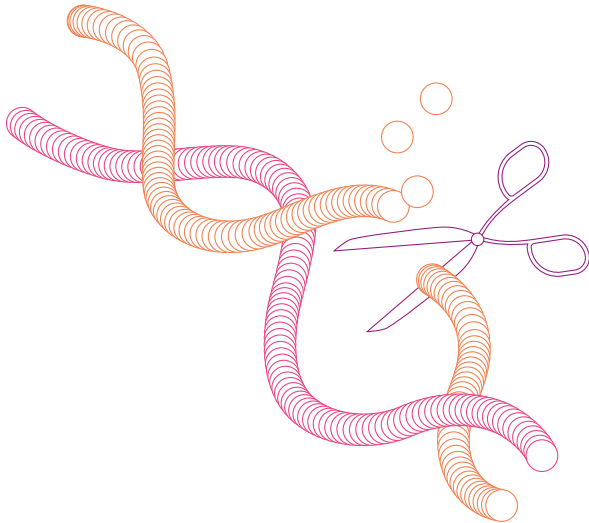


FIG. 14

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

En cas de déshydratation, risque de mauvaise tolérance hémodynamique rapide, surtout si atteinte cardiaque amyloïde sous-jacente (insuffisance cardiaque restrictive) ou hypotension orthostatique symptomatique antérieure

CONDUITE À TENIR :

- Rechercher un contexte favorisant : fièvre, diarrhées, vomissements ;
- Vérifier équilibre hydroélectrique sanguin ;
- Réhydratation par voie parentérale ;
- Rééquilibration hydroélectrolytique ;
- Si mauvaise tolérance : hospitalisation ;

En cas de baisse de la vision rapide ou douleur oculaire

CONDUITE À TENIR :

- Orienter vers une consultation en ophtalmologie.

Les ALD possibles pour l'amylose

L'amylose fait partie des maladies nécessitant la mise en place d'une demande d'ALD pour la prise en charge intégrale d'une partie ou de la totalité des soins et des traitements réalisés dans le cadre de l'ALD. Chaque demande doit bien faire apparaître dans le protocole de soins les éléments thérapeutiques ainsi que les éléments de surveillance clinique et paraclinique.

Il n'y a pas d'ALD spécifique pour toutes les amyloses. Les demandes d'ALD dans la liste (30 affections) ou hors liste (31

et 32) seront revues par le médecin conseil du service médical rattaché à la CPAM qui choisira l'ALD qui correspond le mieux au patient concerné.

Les principales demandes d'ALD pour les patients atteints d'amylose peuvent être :

- Pour les amyloses héréditaires ATTR :
ALD hors liste n°31 ;
- Pour les patients avec une atteinte cardiaque importante comme l'insuffisance cardiaque :
ALD liste n°5 ;
- Pour les patients atteints d'une amylose de type AL :
ALD liste n°30 ;
- Pour les patients avec une amylose AA :
ALD liste n°32 ;
- Pour les patients avec une atteinte neurologique importante :
ALD liste n°9.

Informations à destination des aidants professionnels (IDE, Aide à domicile...)

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

Si la fatigue est commune à toutes les formes d'amylose, l'amylose h-ATTR peut entraîner des symptômes spécifiques suivant les organes atteints comme des vertiges orthostatiques (baisse de la tension au changement de position), des diarrhées, des œdèmes, un amaigrissement et un essoufflement 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 des troubles de l'équilibre qui peuvent provoquer des chutes nécessitant parfois l'aide d'un tiers.

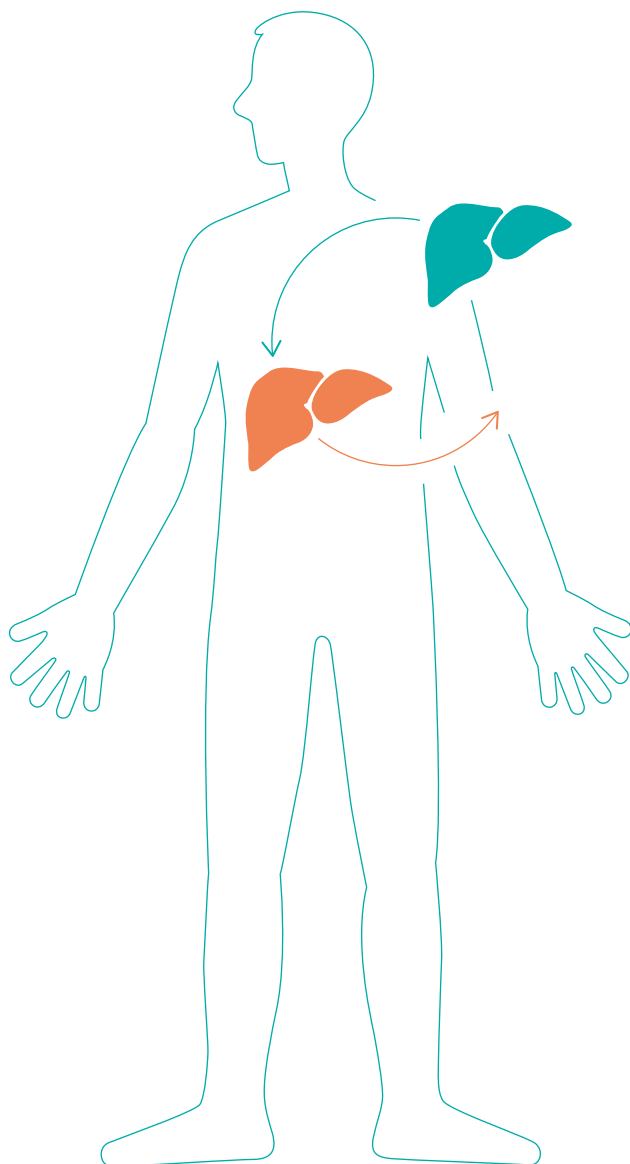
La fatigabilité à la marche et les pertes d'équilibre peuvent justifier une canne.

Dans certains 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 s'expriment par des bouffées de colère ou d'agressivité, pour d'autres par le mutisme et la résignation, la morosité...

FIG. 13

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



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.

Informations à destination des kinésithérapeutes

Suivant les organes atteints et le type d'amylose, une rééducation peut être nécessaire afin de favoriser le bien-être et l'indépendance des patients. Le concept d'auto-rééducation a également été développé dans certaines formes d'amylose.

Le rôle de la rééducation dans l'amylose ATTR-h

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

Exemples d'exercice à réaliser lors des consultations

La kinésithérapie a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient. Les exercices réalisés en cabinet sont variés et dépendent des symptômes du patient.

Le déficit moteur peut être soulagé en proposant différents exercices de renforcement musculaire pour lutter contre la perte musculaire.

La limitation de l'amplitude articulaire sera traitée par étirement, assouplissement, des muscles et articulations touchés.

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont soulagés en s'entraînant à marcher, avec plus ou moins des exercices de proprioception (exercices d'équilibre sur des supports instables, sur un pied, les yeux fermés pour s'entraîner...).

Exemples d'exercice en auto-rééducation à proposer

- Membres supérieurs ;
- Auto-massage des mains ;
- Limitation de la douleur et stimulation de la sensibilité : utilisation de différentes textures (linge, papier, plastique) ;
- Étirements musculaires ;
- Entretien musculaire des mains ;
- Membres inférieurs ;

- Auto-massage des pieds ;
- Stimulation de la sensibilité et perception des pieds.

Tous ces exercices sont expliqués dans le livret d'auto-rééducation de l'Association Française Contre l'Amylose et peuvent être modulés par votre kinésithérapeute.

Exemples d'activité physique légère

- Marche ;
- Marche nordique ;
- Renforcement musculaire.

Mes contacts utiles

Les médecins impliqués dans la prise en charge du patient :

Médecin du centre de référence ou compétence :

Médecin traitant :



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. 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 accompagner les patients.

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.