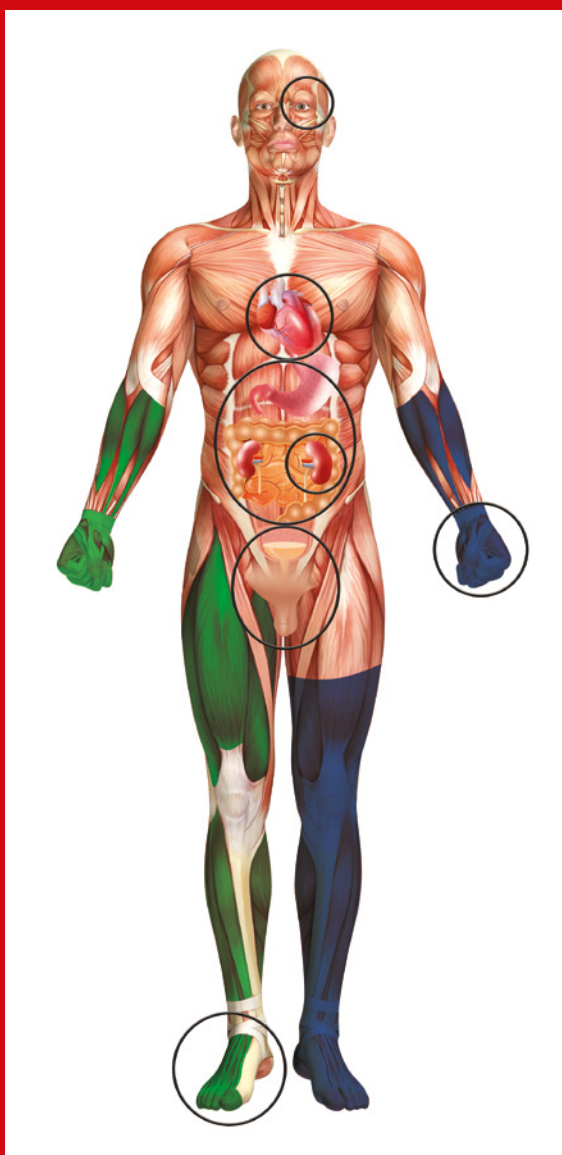


NEUROLOGIES

REVUE PLURIDISCIPLINAIRE EN NEUROLOGIE

AMYLOSE HÉRÉDITAIRE À TRANSTHYRÉTINE (HATTR) REGARDS CROISÉS SUR L'ACTUALITÉ

Coordination : Pr David Adams (Le Kremlin-Bicêtre, APHP)



Les drapeaux rouges de l'amylose héréditaire hATTR

Pr Yann Péréon (Nantes)

Prise en charge multidisciplinaire et suivi des patients

En neurologie : Dr Cécile Cauquil et Dr Céline Labeyrie
(Le Kremlin-Bicêtre)

En cardiologie : Pr Michel Slama et Dr Vincent Algalarrondo (Paris)

En ophtalmologie : Dr Antoine Rousseau (Le Kremlin-Bicêtre)

Actualités thérapeutiques dans la prise en charge de l'amylose hATTR

Pr Andoni Echaniz (Le Kremlin-Bicêtre)

Avec le soutien institutionnel de  Alnylam[®]
PHARMACEUTICALS

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier
 • Rédactrice : Léna Pedon • Secrétaire de rédaction :
 Valérie Bansillon • Directrice des opérations : Gracia Bejjani
 • Assistante de production : Cécile Jeannin • Rédacteur
 graphiste : Zoé Barbanneau • Maquette : Élodie Lecomte
 • Directrice clientèle : Emmanuelle Annasse • Service
 Abonnements : Claire Voncken • Impression : Imprimerie
 de Compiègne, 2 Av Berthelot, ZAC de Mercières BP60524 -
 60205 Compiègne Cedex

▷ RÉDACTEURS EN CHEF

Dr Céline Louapre (Paris)
 Pr Franck Semah (Lille).

▷ COMITÉ DE RÉDACTION

Pr Stéphane Auvin (Paris), Pr Yannick Béjot (Dijon),
 Dr Stéphanie Bombois (Paris), Dr Bertrand Bourre (Rouen),
 Dr Mikael Cohen (Nice), Dr Benjamin Cretin (Strasbourg),
 Pr Emmanuel Flamand-Roze (Paris), Dr Antoine Gueguen
 (Paris), Dr Rebecca Haddad (Paris), Dr Christine Lebrun-
 Fréney (Nice), Pr Florence Le Jeune (Rennes), Dr Christian
 Lucas (Lille), Dr Romain Marignier (Lyon), Pr Christelle
 Monaca Charley (Lille), Dr Alexandre Morin (Paris), Pr Yann
 Péréon (Nantes), Pr Sylvain Rheims (Lyon), Pr Sébastien
 Richard (Nancy), Dr Catherine Thomas-Antérion (Lyon),
 Pr Éric Thouvenot (Nîmes), Pr Ayman Tourbah (Garches),
 Pr Louise Tyvaert (Nancy), Pr Hélène Zéphir (Lille).

▷ COMITÉ D'ORGANISATION DES RENCONTRES DE NEUROLOGIES

Pr Mathieu Anheim (Strasbourg), Pr Yannick Béjot (Dijon),
 Pr Kévin Buffenoir (Nantes), Dr Bernard Croisile (Lyon),
 Dr Thomas de Broucker (Saint-Denis), Pr Emmanuel
 Flamand-Roze (Paris), Dr Marie Girot (Lille), Pr Pierre
 Krolak-Salmon (Lyon), Dr Laurent Laloum (Paris),
 Dr Christine Lebrun-Fréney (Nice), Pr Florence Le Jeune
 (Rennes), Dr Christian Lucas (Lille), Dr Ana Marques
 (Clermont-Ferrand), Dr Caroline Moreau (Lille), Pr Yann
 Péréon (Nantes), Dr Alexia Potet (Reims), Pr Emmanuel
 Raffo, Dr Catherine Thomas-Antérion (Lyon), Pr Eric
 Thouvenot (Nîmes), Pr Louise Tyvaert (Nancy).

▷ COMITÉ DE LECTURE

Dr Caroline Arquizan (Montpellier), Dr Nadine Attal
 (Boulogne), Pr Nadia Bahi-Buisson (Paris), Pr Franck
 Baylé (Paris), Dr Catherine Belin (Bobigny), Dr Florent
 Borgel (Grenoble), Pr Emmanuel Brousolle (Lyon),
 Dr Catherine Chiron (Paris), Pr Christophe Cognard
 (Toulouse), Dr Bernard Croisile (Lyon), Pr Philippe Decq
 (Clichy), Pr Philippe Derambure (Lille), Pr David Devos
 (Lille), Dr Michel Dib (Paris), Dr Valérie Domigo (Paris),
 Dr Thierry Dubard (Reims), Pr Franck Durif (Clermont-
 Ferrand), Dr Marie Girot (Lille), Dr Olivier Gout (Paris),
 Dr Gilles Huberfeld (Paris), Dr Laurent Laloum (Paris), Dr
 Michel Lantéri-Minet (Nice), Dr David Laplaud (Nantes), Pr
 Dominique Mazevet (Paris), Dr Caroline Papeix (Paris), Pr
 Pascale Pradat-Diehl (Paris), Pr Bruno Stankoff (Paris),
 Dr Tatiana Witjas (Marseille), Pr Mathieu Zuber (Paris).

▷ COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr David Adams, Pr Philippe Azouvi, Pr Jean-Philippe
 Azulay, Dr Gérard Besson, Dr Arnaud Biraben, Pr
 William Camu, Pr Mathieu Ceccaldi, Pr François Chollet,
 Pr Michel Clanet, Pr Philippe Damier, Dr Hubert
 Déchy, Pr Didier Dormont, Pr Gilles Edan, Dr Marie-
 Odile Habert, Dr Lucie Hertz-Panier, Dr Pierre Hinault,
 Dr Gilles Lavernhe, Dr Denis Le Bihan, Pr Olivier Lyon-
 Caen, Pr Jean-Louis Mas, Dr Patrick Metais, Pr Jean-
 Philippe Neau, Pr Jean Pelletier, Dr Danièle Ranoux,
 Pr Jean Régis, Dr Pascal Rémy, Pr Yves Samson, Pr Pierre
 Thomas, Pr Emmanuel Touzé, Pr Pierre Vera, Pr Marc
 Verny, Pr Hervé Vespignani, Dr France Woimant.

Neurologies est une publication

©Expressions Santé SAS

2, rue de la Roquette, Passage du Cheval Blanc,

Cour de Mai 75011 Paris - Tél. : 01 49 29 29 29 -

E-mail : neurologies@expressiongroupe.fr

RCS Paris B 394 829 543

N° de Commission paritaire : 0124T78155

ISSN : 1287-9118

Mensuel : 10 numéros par an / Prix de l'abonnement : 85 €

Les articles de *Neurologies* sont publiés sous la responsabilité
 de leurs auteurs. Toute reproduction, même partielle, sans
 le consentement de l'auteur et de la revue, est illicite et
 constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles
 425 et suivants du code pénal.

L'équipe de rédacteurs scientifiques intégrée à
 la rédaction et la validation systématique par les
 auteurs et le rédacteur en chef garantissent la
 qualité des articles de la revue *Neurologies*.

Neurologies répond aux critères d'exigence de la
 presse :

- Distinction des espaces publicitaires et des
 publi-rédactionnels par rapport aux articles scientifiques.
- Déclaration des liens d'intérêt demandée aux auteurs.
- Membre du SPEPS (Syndicat de la presse et de
 l'édition des professionnels de santé).
- Accréditation par la CPPAP (Commission paritaire
 des publications et agences de presse).

ÉDITORIAL

par Pr David Adams (*Le Kremlin-Bicêtre*)

Les neuropathies amyloïdes familiales à transthyrétine sont les plus graves des neuropathies périphériques héréditaires de l'adulte. Il s'agit de neuropathies évolutives liées à la présence de dépôts amyloïdes endoneuraux associées à une atteinte multisystémique qui aboutissait en l'absence de tout traitement à une dégénérescence de l'ensemble du système nerveux périphérique somatique et autonome et au décès du patient en quelques années.

Elles ont bénéficié de progrès majeurs tant sur les plans diagnostiques, que de la prise en charge globale et thérapeutique au cours des trente dernières années.

Dans cette revue, seront présentés,

- les principaux pièges diagnostiques et drapeaux rouges devant faire évoquer et faciliter ce diagnostic et éviter tout retard thérapeutique,
- la prise en charge optimale multidisciplinaire et le suivi indispensable pour cette affection systémique,
- l'apport spécifique du cardiologue et de l'ophtalmologue dans la prise en charge des patients.

Enfin, seront abordées les nouveautés thérapeutiques permettant enfin à la très grande majorité des patients atteints de cette redoutable maladie d'accéder à un traitement de fonds.

Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nature Reviews Neurology 2019 ; 15 : 387-404.

— LES DRAPEAUX ROUGES P. 3

Yann Péréon (Nantes)

— PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE ET SUIVI DES PATIENTS..... P. 5

En neurologie

Céline Labeyrie, Cécile Cauquil (Le Kremlin-Bicêtre)

En cardiologie

Vincent Algalarrondo, Ludivine Eliahou, Eve Piekarski, François Rouzet, Michel Slama (Paris)

En ophtalmologie

Antoine Rousseau (Le Kremlin-Bicêtre)

— ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES P. 10

Andoni Echaniz-Laguna (Le Kremlin-Bicêtre)



Retrouvez-nous sur
www.neurologies.fr
 Consultez la bibliothèque numérique

Images de couverture : D.R.

LES DRAPEAUX ROUGES DE L'AMYLOSE HATTR



Yann Péréon*

Résumé

L'amylose liée à des mutations sur le gène *TTR* codant la transthyrétine (hATTR) est responsable d'une neuropathie sévère, invalidante, associée à une atteinte multisystémique, cardiaque particulièrement. Sa gravité et les traitements disponibles imposent

une reconnaissance précoce, alors même que son expression clinique neurologique peut être très variable et trompeuse : il importe alors de la rechercher chaque fois que nécessaire et de bien garder en tête les drapeaux rouges qui la font suspecter.

L'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, liée à des mutations sur le gène *TTR*, et systémique, car responsable de dépôts fibrillaires amyloïdes de *TTR* anormale dans différents organes (nerfs, cœur, yeux ou encore reins). Pour le neurologue, l'hATTR se présente typiquement sous la forme d'une neuropathie périphérique, à prédominance axonale sensitive, pouvant s'associer à une atteinte dysautonomique et un canal carpien, généralement rapidement évolutive [1]. Il faut savoir également y penser en cas de neuropathies de présentations différentes et devant une association à une atteinte d'autres organes (Fig. 1), sans antécédents familiaux. Le diagnostic génétique par séquençage du gène *TTR* est maintenant facile en routine et plusieurs centres d'expertise le réalisent en France. La gravité et l'évolutivité de la maladie, et la disponibilité de traitements efficaces imposent son diagnostic rapide.

*CHU de Nantes, Centre de référence maladies neuromusculaires AOC, Nantes, France

■ LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES

L'atteinte neuropathique est, dans la forme portugaise classique de l'affection, celle d'une neuropathie initialement à petites fibres, avec douleurs neuropathiques des pieds, troubles neurovégétatifs (dysfonction sexuelle, hypotension orthostatique, digestifs, etc.) évoluant vers une atteinte des grosses fibres sensitivomotrices responsable notamment de troubles de la marche et pouvant mener en quelques années à une grabatisation du patient [1]. Il a bien été montré que l'hATTR peut dans les formes françaises différer de cette présentation habituelle [2]. La neuropathie est souvent plus globale (atteinte sensitivo-motrice), avec une dysautonomie moins nette au début. Elle peut aussi se présenter sous des formes trompeuses incluant neuropathies non longueur-dépendantes avec début aux membres supérieurs [3], polyradiculonévrite chronique [4], neuropathie sensitive ataxiante, voire même atteinte motrice pure mimant une sclérose latérale amyotrophique (Fig. 2). En France, les formes ataxiantes (26 %) ou débutant aux membres supérieurs (22 %) représentent même

la moitié des cas [2].

L'absence d'antécédents familiaux n'élimine pas une hATTR et les patients en France sont souvent diagnostiqués dans un contexte sporadique, l'interrogatoire peut retrouver une atteinte cardiaque restée inexplicée dans la famille.

■ L'ATTEINTE CARDIAQUE

La plus fréquente et la plus grave, elle doit être recherchée et surveillée systématiquement (cf. page 5).

■ L'ATTEINTE RÉNALE

Concernant essentiellement la mutation Val30Met, elle se traduit par une protéinurie, plus rarement par une insuffisance rénale chronique. Il peut également s'agir d'infections urinaires à répétition facilitées par la rétention urinaire.

■ L'ATTEINTE DIGESTIVE

Parfois au premier plan, elle est facilitée par l'atteinte neurovégétative et est marquée par une satiété précoce, avec des troubles du transit (constipation, alternance diarrhée-constipation, diarrhée), plus rarement des vomissements, dans un contexte de perte de poids inexplicée.

■ LES ATTEINTES OCULAIRES

Elles sont fréquentes dans les hATTR par mutation Met30 (cf. page 6).

LA RÉPARTITION DES MUTATIONS

Il existe plus de 100 mutations du gène *TTR*. Chez les patients d'origine portugaise (environ 25 % des cas d'hATTR diagnostiqués en France), la mutation Met30 provoque une neuropathie de début précoce, vers 30 ans, longueur dépendante, avec dysautonomie, associée de troubles conductifs cardiaques, une évolution fatale en une douzaine d'années, dans un contexte familial. Chez les autres patients, la mutation Met30 reste la plus fréquente mais le début est plus tardif, après 50 ans. Les autres mutations ont une expression phénotypique variable, parfois même une distribution régionale. Ainsi, les patients porteurs de mutation Tyr77 présentent un phénotype ataxique et sont principalement retrouvés dans le nord de la France [2]. La présentation pléomorphe de la neuropathie dans l'hATTR, conjuguée à l'existence de nouveaux traitements efficaces rend indispensable sa recherche très précoce dans le bilan étiologique d'une neuropathie.

LES DRAPEAUX ROUGES

Le plus classique dans le domaine neurologique reste l'association d'une neuropathie axonale sensitive motrice à une dysautonomie chez un patient jeune d'origine portugaise. Mais les drapeaux rouges modernes sont l'évolutivité de la neuropathie, chez un sujet âgé, l'apparition précoce de troubles de la marche ou une absence de réponse aux immunoglobulines intraveineuses d'une pseudopolyradiculonévrite, sur le plan général,

un amaigrissement inexplicable sur quelques mois, et bien entendu l'association à une neuropathie d'une atteinte cardiaque. ■

✳ *L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec Akcea, Alnylam et Pfizer.*

Yann Péréon, Centre de référence maladies neuromusculaires AOC, Hôtel-Dieu, F-44093 Nantes cedex, France
Tél : 0240083617 / Fax : 0240083619
Email : Yann.Pereon@univ-nantes.fr

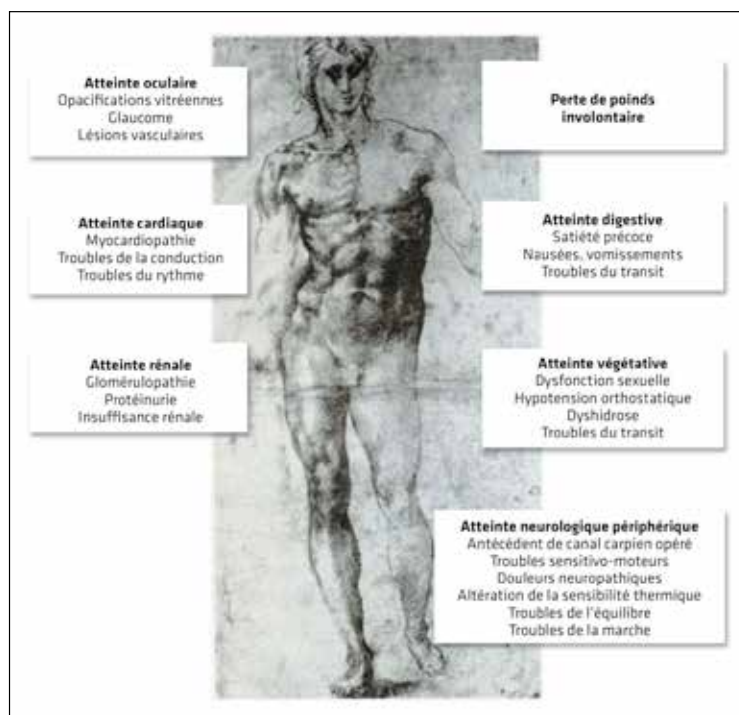


FIGURE 1 - Les manifestations systémiques de l'amylose hATTR.

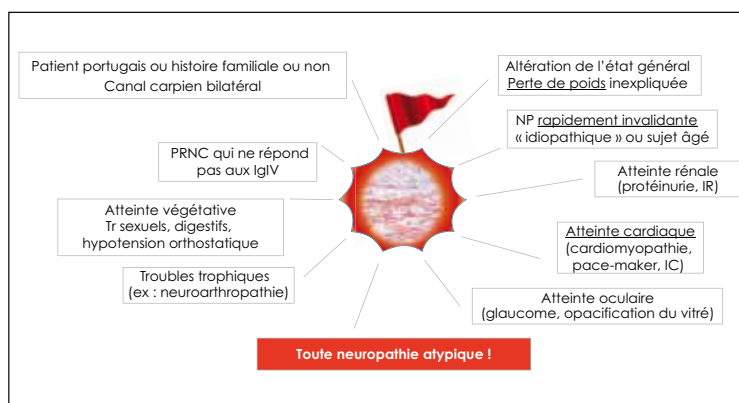


FIGURE 2 - Quand évoquer une amylose hATTR : les drapeaux rouges.
NP : neuropathie, IC : insuffisance cardiaque, IR : insuffisance rénale.

MOTS-CLÉS

Neuropathie amyloïde, Transthyrétine, Amylose héréditaire, Met30



Bibliographie

- Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017 ; 30 : 481-9.
- Adams D, Lozeron P, Théaudin M et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012 ; 19 Suppl 1 : 61-4.
- Théaudin M, Lozeron P, Algalarrondo V et al. Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol* 2019 ; 26 : 497-e36.
- Lozeron P, Mariani LL, Dodet P et al. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2018 ; 91 : e143-e152.

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE ET SUIVI DES PATIENTS

En neurologie



Céline Labeyrie*, Cécile Cauquil*

L'amylose familiale à TTR (hATTR) est responsable d'une neuropathie progressive invalidante sensitivomotrice et végétative de l'adulte et d'atteintes multiples d'organes nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et coordonnée, pour l'initiation d'un traitement anti-amyloïde adapté et

d'un traitement symptomatique. Le suivi régulier permet l'évaluation de la progression de la maladie, indispensable à l'heure où l'offre des traitements anti-amyloïdes s'élargit, surveille l'apparition des atteintes d'organes et la tolérance des traitements.

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

■ RÉSEAU DE COORDINATION

Afin de permettre la prise en charge et le suivi des patients atteints d'hATTR, le centre de référence (CRM) neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies rares regroupe, outre la neurologie, diverses spécialités d'organe (cardiologie, ophtalmologie, gastroentérologie...), un plateau technique (laboratoire de biologie moléculaire, électrophysiologie, anatomopathologie) pour le diagnostic positif et le bilan initial d'extension, ainsi qu'un centre antidouleur et un service d'hépatologie pour l'éventuelle transplantation hépatique et son suivi.

Pour assurer le suivi des patients à travers le territoire français, le réseau Cornamyl a été développé, reposant sur les centres de référence et de compétence de la filière FILNEMUS (Fig. 1) [1]. Cette organisation ainsi que la rédaction d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) (www.has-sante.fr)

visent à homogénéiser les modalités de prise en charge des patients atteints d'hATTR [2]. Plus récemment, une réunion de concertation pluridisciplinaire par téléconférence est ouverte à tous et permet la discussion diagnostique et/ou thérapeutique de cas à l'échelle nationale. La fiche de RCP et les dates sont disponibles sur le site de FILNEMUS (www.filnemus.fr).

■ MESURES SYMPTOMATIQUES

Un traitement symptomatique spécifique doit être proposé. Il vise à contrôler les douleurs neuropathiques, prévenir les troubles trophiques, réadapter la marche et l'équilibre en cas d'atteinte motrice ou ataxique et contrôler les manifestations dysautonomiques. Le traitement des douleurs neuropathiques repose sur les antalgiques par voie orale qu'il faudra manier avec précaution en raison de la dysautonomie associée ou en administration locale (patch) ainsi que sur les mesures symptomatiques non médicamenteuses [3]. La dysautonomie peut être très invalidante. Les troubles digestifs nécessitent une régularisation du transit. En cas de diarrhée invalidante, le lopéramide pourra être proposé à forte dose (jusqu'à huit

gélules par jour), la somatostatine injectable est une alternative pour les diarrhées réfractaires [2, 4]. Des thérapeutiques peuvent être proposées pour les troubles érectiles par voie générale ou locale. L'hypotension orthostatique, d'apparition tardive, nécessite des mesures non médicamenteuses : hydratation, conseils positionnels et port de bas voire collants de contention, si besoin complétées par l'adjonction de traitement : midodrine, 9-alpha-fludrocortisone [2, 5].

La rééducation fait partie intégrante de la prise en charge des patients, idéalement en coordination entre la ville et l'hôpital [6].

■ ACCOMPAGNEMENT

Le caractère héréditaire et invalidant de l'hATTR est source d'anxiété chez les patients et leurs proches. Un suivi psychologique dédié est proposé au sein du CRM, notamment lors de l'annonce du diagnostic. L'éducation thérapeutique en collaboration active avec l'association de patients Association française contre l'amylose (www.amylose.asso.fr) a toute sa place pour permettre d'améliorer l'adhésion du patient au projet de soin et la connaissance de sa maladie afin d'identifier les situations à risque [7].

*Service de neurologie adulte, Centre de référence Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares NNERf, CHU Kremlin-Bicêtre

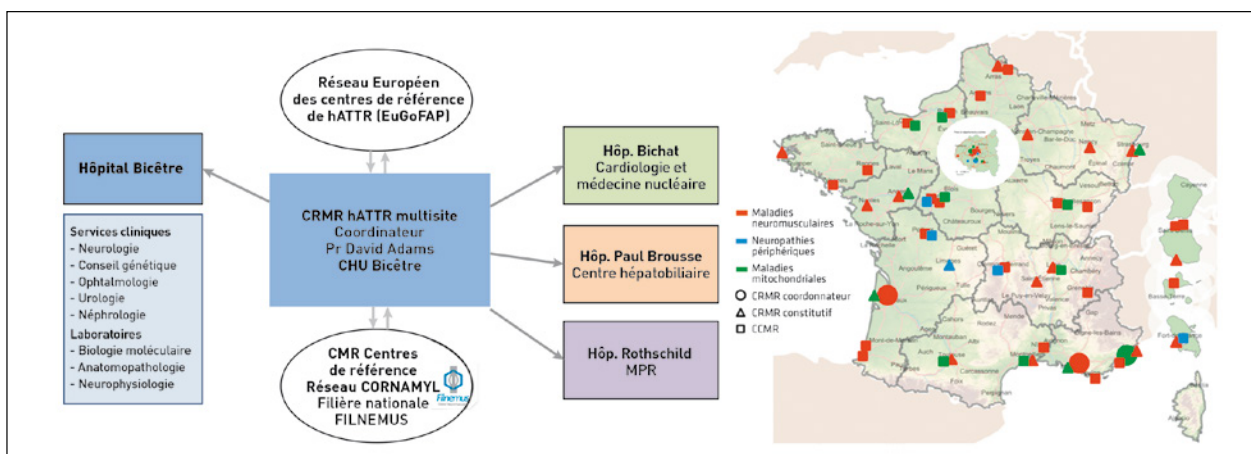


FIGURE 1 - Organisation du réseau CornAmyl et du centre de référence maladie rare neuropathie amyloïde familiale et autres neuropathies rares.

PROGRAMME D'ACCOMPAGNEMENT PATIENT ESCOR-TTR

Le programme d'accompagnement patient ESCOR-TTR a été conçu pour tous les patients hATTR traités. Il vise à améliorer et standardiser le suivi des patients en France. L'évaluation des patients inclus combine les données de l'évaluation clinique en consultation et celles de questionnaires obtenus en ambulatoire accessibles par les médecins sur une plateforme sécurisée.

La mise à disposition d'un numéro vert gratuit auquel répond une infirmière formée, dédiée auprès des patients inclus dans le programme, permet un accompagnement régulier et rapproché du patient.

Yann Péréon

BILAN INITIAL ET SUIVI

Un bilan initial large est systématique chez tout nouveau patient diagnostiqué, qui servira de référence et comprendra la recherche d'atteinte cardiaque (cf [Stama](#)) ou oculaire (cf [Rousseau](#)). Les patients atteints d'hATTR sont suivis régulièrement pour juger de l'évolution de la maladie, la tolérance du traitement et surveiller les atteintes d'organe.

Le suivi, en général tous les 6 mois, comporte (A) un interrogatoire, et (B) un examen physique : le premier servant à rechercher des signes fonctionnels récents et/ou aggravés, le second à les mesurer. (A) Nous nous servirons à l'interrogatoire de scores spécifiques : pour les petites fibres (questionnaire SFN-SIQ [*small fiber impairment*]), la dysautonomie (CADT) et la locomotion (PND). (B) L'examen comportera la mesure du score NIS (sensitif distal, testing

moteur et ROT), la force de préhension (JAMAR®), la recherche d'hypotension orthostatique, l'évaluation de la marche et éventuellement de la fonction sudorale (Sudoscan®). Un ENMG est préconisé tous les ans. Le détail des évaluations initiales et de suivi est disponible dans les recommandations nationales et européennes [2, 8].

DÉPISTAGE PRÉSYMPTOMATIQUE

Un dépistage des apparentés est proposé, dans le cadre d'une consultation génétique dédiée en plusieurs étapes, encadré par les lois de bioéthiques révisées [9, 10]. Les apparentés, porteurs d'une mutation pathogène sont évalués lors d'un bilan initial, puis suivis régulièrement afin de diagnostiquer au plus tôt une maladie débutante. Les modalités et la

fréquence du suivi seront adaptées au génotype et à l'âge de début dans la famille [2, 8].

Correspondance

78 rue du General Leclerc,
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex
@ : celine.labeyrie@aphp.fr ;
cecile.cauquil@aphp.fr

* Cécile Cauquil déclare avoir des liens d'intérêt avec Akcea, Alnylam et Pfizer. Céline Labeyrie déclare avoir des liens d'intérêt avec Alnylam et Pfizer.

MOTS-CLÉS

Prise en charge multidisciplinaire, Accompagnement, Suivi



Bibliographie

- Adams D, Lozeron P, Theaudin M et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2012 ; 19 Suppl 1 : 61 4.
- Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). *Neuropathie amyloïde familiale*.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 162 73.
- Collins M, Pellat A, Antoni G et al. Somatostatin analogues for refractory diarrhoea in familial amyloid polyneuropathy. *PLoS One* 2018 ; 13.
- Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 451 8.
- Tomás MT, Santa-Clara H, Bruno PM et al. The impact of exercise training on liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. *Transplantation*. 2013 ; 95 : 372 7.
- Theaudin M, Cauquil C, Antonini T et al. Familial amyloid polyneuropathy: elaboration of a therapeutic patient education programme, «EdAmyl». *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2014 ; 21 : 225 30.
- Adams D, Dühr OB, Hund E et al. First European consensus diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Cur Opin Neurol* 2016 ; 29 Suppl 1 : S14-26.
- Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.
- Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE ET SUIVI DES PATIENTS

En cardiologie



Vincent Algalarrondo^{1, 2, 6}, Ludivine Eliahou^{1, 6}, Eve Piekarski³, François Rouzet^{2, 3}, Michel S. Slama^{1, 5, 6}

L'amylose héréditaire par mutation de la transthyrétine est une maladie systémique, avec une grande variabilité d'expression phénotypique dépendant du type de mutation. L'atteinte neurologique a été longtemps la seule identifiée. **Les atteintes cardiaques, survenant en règle après 50 ans, sont fréquentes, mais sous-diagnostiquées car longtemps latentes et parfois masquées par la neuropathie.** Les formes mixtes, cardiaques et neurologiques, ou multisystémiques, sont en fait majoritaires pour peu qu'on les recherche. Les amyloses cardiaques héréditaires associent de manière variable dénervation cardiaque, cardiopathie infiltrative et troubles conductifs et rythmiques (Tab. 1).

DÉNERVATION CARDIAQUE

La **dénervation cardiaque**, atteinte la plus précoce, est due à une atteinte présynaptique des systèmes sympathiques et parasympathiques. Elle est évaluée par la recherche d'une hypotension orthostatique, la caractérisation du baroréflexe et la variabilité sinusale sur un Holter-ECG. Plus spécifiquement, on

TABLEAU 1 - SIGNES D'APPEL ÉVOQUATEURS D'AMYLOSE CARDIAQUE CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE POLYNEUROPATHIE AMYLOÏDE.

- Histoire d'atteinte cardiaque familiale ; pacemaker chez un des parents à un âge inhabituellement jeune
- Symptômes «cardiaques» : malaises, syncopes, dyspnée d'effort
- Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée
- ECG de surface anormal
- Élévation des biomarqueurs (NT-proBNP, troponine)
- L'absence de ces éléments n'exclut en rien une cardiopathie amyloïde au stade présymptomatique : dans tous les cas, un bilan cardiaque par imagerie multimodalité est indispensable.

pourra utiliser la scintigraphie cardiaque à la MIBG pour le système sympathique et une simple injection d'atropine pour le système parasympathique. Parmi 215 transplantés hépatiques pour neuropathie amyloïde, 97 % avaient au moins un test anormal [1]. Cette dysautonomie cardiaque apparaît avant la cardiopathie infiltrative [2], et a une valeur pronostique majeure. L'effet des traitements sur la dysautonomie est quasi nul à court terme, et les études à long terme font défaut.

ATTEINTES CARDIAQUES INFILTRATIVES

Dans deux études récentes (APOLLO et NEURO TTR) incluant des patients atteints de polyneuropathie, **les atteintes cardiaques infiltratives**, définies comme une augmentation de l'épaisseur myocardique ≥ 12 mm, étaient présentes chez plus de 50 % des patients, soulignant la fréquence des formes mixtes.

Le diagnostic peut être retardé, notamment quand la limitation physique due à la neuropathie masque l'existence d'une dyspnée d'effort. Les biomarqueurs tels que **le NT-proBNP** (reflet de l'insuffisance cardiaque) et **la troponine** (reflet d'une souffrance myocardique) et **l'association à une atteinte rénale** permettent de grader la sévérité de l'atteinte cardiaque [3]. Le diagnostic repose **sur l'imagerie non invasive multimodalité** (Fig. 1). L'échocardiographie montre un aspect infiltré et épaissi du myocarde et des valves, des anomalies de la déformation myocardique prédominant à la base du ventricule gauche, malgré une fraction d'éjection préservée, et des anomalies de la relaxation. L'IRM retrouve un rehaussement tardif après injection de gadolinium, et une augmentation du temps de relaxation du myocarde et du volume extracellulaire. Le diagnostic sera confirmé par **la scintigraphie « osseuse » aux diphosphonates (DPD)** : la visualisa-

1. AP-HP, Service de Cardiologie, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris
 2. Université de Paris, Faculté de médecine, Paris
 3. AP-HP, Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris
 4. AP-HP, Service de Neurologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
 5. Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre
 6. Centre de référence national des neuropathies amyloïdes familiales

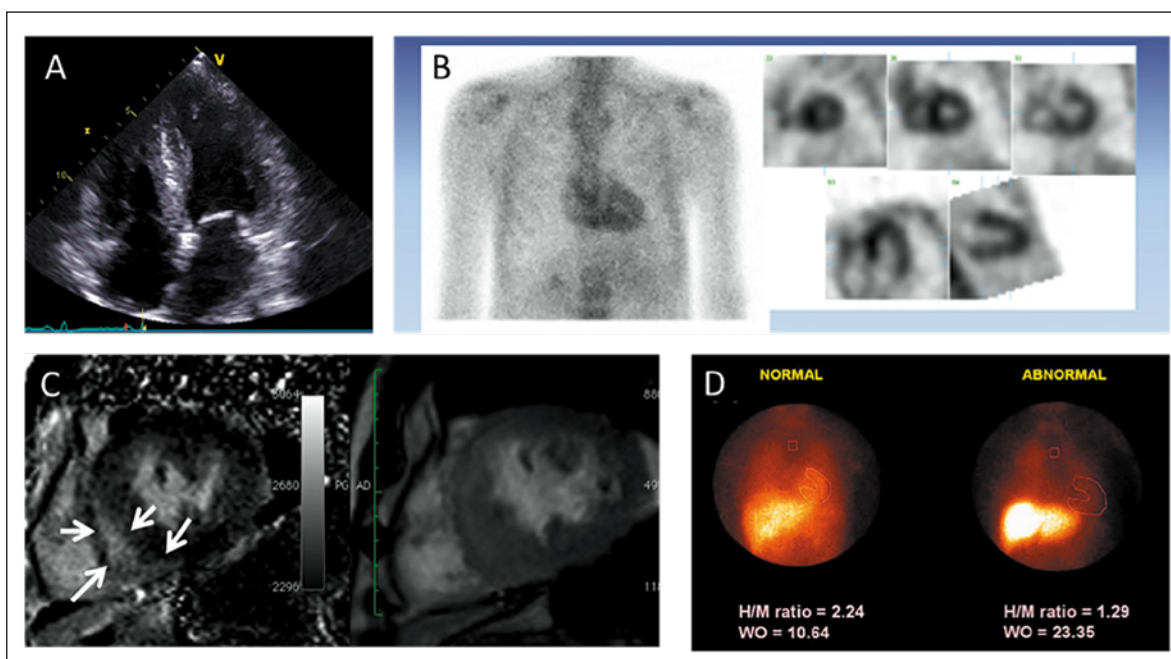


FIGURE 1 - Imagerie multimodalité dans l'amylose cardiaque. A. échocardiographie retrouvant un aspect épais, infiltré et brillant du myocarde ; B. scintigraphie cardiaque au DPD montrant une fixation anormale du traceur dans l'aire cardiaque ; C. IRM cardiaque retrouvant une prise de contraste nodulaire (flèches) ; D. scintigraphie cardiaque au MIBG montrant sur l'examen anormal de droite une disparition de la fixation du traceur dans l'aire cardiaque

tion du cœur, jamais observée chez les sujets normaux, est très spécifique de l'amylose cardiaque à TTR [4]. Après l'apparition des premiers signes cliniques d'insuffisance cardiaque, l'espérance de vie est de 5 ans. Une étude récente a démontré l'efficacité du tafamidis pour réduire la mortalité et les réhospitalisations dans une population de 441 patients comprenant 24 % d'amyloses par mutation de la TTR [5]. Des résultats préliminaires encourageants sont aussi rapportés avec le patisirane [6].

LES TROUBLES CONDUCTIFS ET RYTHMIQUES

Ils sont suspectés devant la survenue de malaises ou de syncopes (attention aux associations trompeuses avec une hypotension orthostatique), mais aussi chez des patients asymptomatiques, devant des anomalies de l'ECG (allongement de l'espace PR, rotation axiale, bloc de branche). Ils

peuvent relever d'enregistrements électrocardiographiques endocavitaires et, si besoin, de l'implantation d'un pacemaker : au cours de leur évolution, un tiers des patients présentera une indication de stimulateur cardiaque [7]. On note un risque élevé de fibrillation atriale, thrombogène, du fait de l'existence d'une insuffisance cardiaque, justifiant d'un traitement anticoagulant. Les arythmies ventriculaires sont plus rares et leur valeur pronostique discutable, ce qui rend les indications de défibrillateur rares et débattues.

Au total, la fréquence et la gravité des atteintes cardiaques, leur caractère latent et asymptomatique ainsi que la fréquence des formes mixtes justifient un bilan cardiaque systématique complet chez tout patient diagnostiqué comme atteint de neuropathie amyloïde à TTR. La mise en évidence d'une amylose cardiaque pourra conforter un diagnostic étiologique de neuropathie

amyloïde incertain et sera un élément déterminant du pronostic et de la décision thérapeutique. ■

✘ Vincent Algalarrondo et Michel Slama déclarent avoir des liens d'intérêt avec Alnylam et Pfizer.

MOTS-CLÉS

Dénervation cardiaque, Cardiopathie, Troubles conductifs, Troubles du rythme



Bibliographie

- 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 : 1432-41.
- Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by Diphosphonates scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 ; 45 : 1108-18.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 2799-2806.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016 ; 133 : 2404-12.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1007-16.
- Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of the APOLLO Study. *Circulation* 2019 ; 139 : 431-43.
- Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012 ; 9 : 1069-75.

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE ET SUIVI DES PATIENTS

En ophtalmologie



Antoine Rousseau*

L'hATTR est associée à des atteintes ophtalmologiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic visuel. En effet, les épithéliums pigmentés de la rétine et du corps ciliaire synthétisent la transthyrétine (TTR) mutée qui se dépose dans les tissus oculaires. Par conséquent, les traitements systémiques, dont la pénétration oculaire est nulle ou très limitée, sont sans effet sur ces manifestations.

Les dépôts vitréens touchent un tiers des patients au cours de la maladie. Ils sont associés à de nombreuses mutations amyloïdogènes de la TTR. Les patients se plaignent initialement de myodésopsies (corps flottants), puis d'une baisse visuelle pouvant être très profonde. Le seul traitement est la vitrectomie chirurgicale, qui peut dans ce contexte aggraver ou déclencher un glaucome amyloïde.

* Service d'ophtalmologie, CHU de Bicêtre

Le glaucome secondaire (amyloïde) est la plus sévère des atteintes. Il est lié à une obstruction du trabéculum par les dépôts qui empêchent la résorption de l'humeur aqueuse. L'augmentation de la pression intraoculaire est asymptomatique, de même que la dégradation du champ visuel. En l'absence de traitement, le glaucome amyloïde évolue vers une cécité complète et irréversible. Il touche environ un quart des patients Val30Met. Les traitements comportent les collyres antiglaucomateux, les lasers et la chirurgie filtrante.

L'angiopathie amyloïde est une atteinte occlusive des capillaires rétinien pouvant se compliquer de néovascularisation pré-rétinienne et de glaucome néovasculaire. Elle est diagnostiquée au fond d'œil (hémorragies rétinien) et à l'angiographie à la fluorescéine. Le traitement repose principalement sur la photocoagulation au laser des zones ischémiques.

La sécheresse oculaire est très fréquente chez les patients hATTR. Heureusement, les substituts lacrymaux permettent le plus souvent de soulager les patients.

L'ensemble de ces atteintes impose un dépistage et un suivi ophtalmologique chez tous les patients hATTR. Il est réalisé de façon systématique au centre de référence national : l'examen comporte une mesure de l'acuité visuelle, un examen en lampe à fente, une mesure de la pression intraoculaire et la réalisation d'un fond d'œil après dilatation pupillaire. ■

* L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

MOTS-CLÉS

Dépôts vitréens, Glaucome secondaire, Sécheresse oculaire



Pour en savoir plus :

1) Plan national de Diagnostic et de Soins de l'amylose à transthyrétine : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pnds_-_neuropathie_amyloide_familiale_-_argumentaire.pdf

2) Rousseau A, Kaswin G, Adams D et al. Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyrétine. J Fr Ophtalmol 2013 ; 36 : 779-88.

ASSOCIATION FRANÇAISE CONTRE L'AMYLOSE

« Soutenir les patients et porter leur voix »

Créée en 1994 pour lutter contre les neuropathies amyloïdes familiales (hATTR-PN), l'association a par la suite élargi son objet à toutes les formes d'amyloses.

Elle compte actuellement 500 membres et 1 400 abonnés facebook. Pour faire face à cette pathologie grave, invalidante et rare, elle soutient les patients grâce à ces actions :

- Information et orientation : 180 appels/an, supports de vulgarisation, réunions patients/médecins, site web, réseaux sociaux, journaux, témoignages, etc. ;
- lien entre les patients : réseau de bénévoles volontaires ;
- écoute téléphonique gratuite d'une psychologue pour les patients

et les aidants.

Elle œuvre également auprès de tous les acteurs (centres experts, industriels, autorités de santé, institutions sociales, etc.) pour accélérer le diagnostic, encourager la recherche, améliorer le parcours de soins et la prise en charge sociale, et développer un accès rapide et égalitaire aux traitements.

Elle délivre trois prix annuels : recherche 20 000 €, amélioration parcours de soin 15 000 € et formation 15 000€.

+ Pour plus de détails, contacter l'association.

www.amylose.asso.fr - www.facebook.com/AssociationAmylose/

Tél : 04.91.81.17.16

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'AMYLOSE hATTR

par **Andoni Echaniz-Laguna (Hôpital Bicêtre)**

01

Avant de discuter des différents traitements de la neuropathie amyloïde familiale à transthyréine (NAF-TTR), il est important de rappeler que les patients sont classés en différents stades cliniques qui détermineront leur prise en charge. En effet, la prise en charge sera différente entre un patient en début de maladie, peu symptomatique, et un malade à un stade avancé qui a perdu la marche.

02

Le traitement « historique » de la NAF-TTR est la transplantation hépatique (TH), réalisée dans cette indication depuis 30 ans. La TH est particulièrement efficace chez le sujet jeune, peu symptomatique, avec la mutation Val30Met, puisqu'elle permet 85 % de survie à 15 ans post-greffe (Ericzon BG et al. Transplantation 2015). Il s'agit néanmoins d'une procédure lourde, accompagnée d'une mortalité péri-opératoire significative et qui n'empêche pas la sécrétion de protéine TTR dans l'œil et le cerveau. En cas de cardiomyopathie ou de néphropathie sévère, une double greffe foie-cœur ou foie-rein peut être conseillée. Elle n'est jamais proposée en première intention et ne s'adresse plus qu'à moins de 10 % des patients.

03

Quand le gène *TTR* est muté, la forme tétramérique de la protéine TTR circulante se dissocie en monomères pro-amyloïdogènes. Le tafamidis est un stabilisateur de la forme tétramérique de la protéine TTR circulante qui bloque ce processus de dissociation en monomères pro-amyloïdogènes. Commercialisé en 2012, le tafamidis est indiqué chez les patients au stade 1 de la maladie.

Neuropathies amyloïdes familiales à la transthyréine (NAF-TTR) : classification du stade clinique des patients

Score FAP (Functional ambulation profile)*	Score PND (Peripheral neuropathy disability)
Stade 0 : patient asymptomatique, mutation sur le gène <i>TTR</i> & dépôts amyloïdes	I Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
Stade 1 : le patient marche de manière autonome	II Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
Stade 2 : le patient marche, mais avec une aide (cane par exemple)	IIIa Marche avec une aide
Stade 3 : le patient est en chaise roulante ou grabataire	IIIb Marche avec deux aides
	IV Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

*Coutinho P et al. Neurology 1980 ; Suhr O et al. J Intern Med 1994

Transplantation hépatique : indications, mécanismes d'action, efficacité et tolérance

- Élimine la synthèse hépatique de protéine TTR mutée
- Mortalité péri-opératoire de 5-15 %
- Maladie continue à évoluer dans SNC et œil (production locale de protéine TTR) et souvent dans nerf périphérique et cœur chez sujets âgés > 50 ans (par accumulation de TTR sauvage) → échec chez sujet âgé
- **Facteurs de mauvais pronostic** : neuropathie évoluée, dysautonomie, âge > 50 ans, mutation autre que Val30Met, durée d'évolution > 3 ans, perte de poids importante, cardiopathie significative

Tafamidis : mécanismes d'action et indications

- **Tafamidis** : Vyndaqel® 20 mg, capsule molle
- Commercialisé en France depuis 2012
- Stabilisateur spécifique de la transthyréine circulante
- **Indication**

Traitement de la NAF-TTR chez patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 (marche sans aide) pour retarder le déficit neurologique périphérique

04

Depuis l'étude princeps publiée en 2012, plusieurs études ont montré que le tafamidis ralentissait l'évolution de la NAF-TTR de manière significative. Néanmoins, cette efficacité est variable d'un patient à l'autre et l'âge du patient et le type de mutation TTR modulent la réponse au traitement. Le tafamidis est prescrit à la dose de 1 capsule molle de 20 mg par jour, avec habituellement une bonne tolérance malgré l'apparition quelques fois de diarrhées.

05

Le patisiran est un traitement innovant qui consiste en un ARN double-brin formulé en nanoparticules lipidiques qui cible spécifiquement l'ARN messager (ARNm) du gène *TTR* dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Il délivre spécifiquement le pARNi aux hépatocytes (principale source de protéine TTR dans la circulation).

L'ARNm ciblé est dégradé, provoquant le blocage de la production de protéine TTR (TTR tant mutée que sauvage) et réalisant l'équivalent d'un « *gene silencing* ». Le patisiran est indiqué dans la NAF-TTR de stade 1 et 2 en première intention.

06

L'étude princeps évaluant l'efficacité du patisiran dans la NAF-TTR a montré qu'une injection IV toutes les 3 semaines permettait une amélioration significative des symptômes neurologiques et de la qualité de vie dans le groupe traité par patisiran en comparaison avec le placebo. En pratique, le traitement est administré après prémédication (pour éviter le risque allergique) et une supplémentation en vitamine A est nécessaire. En effet, la protéine TTR est le transporteur sérique de la vitamine A et sa quasi-disparition entraîne un risque théorique de carence vitaminique.

Tafamidis : efficacité et tolérance

- Étude de phase III publiée en 2012 (Coelho T et al. Neurology 2012)
- Patients inclus étaient jeunes (moyenne d'âge : 39 ans), porteurs de la mutation portugaise *TTR Val30Met*, stade débutant de la maladie (stade 1)
- **Traitement par tafamidis à la dose de 20 mg/j** : ralentissement évolution de la maladie de manière significative par rapport au groupe traité par placebo
- Confirmation que le tafamidis ralentissait l'évolution de la maladie, avec une efficacité variable en fonction de la mutation et de l'âge du patient (Lozeron P et al. Eur J Neurol 2013 ; Ando K et al. Development 2016 ; Cortese M et al. Ann Neurol 2016)
- **Très bonne tolérance du traitement**, même si description de troubles digestifs (diarrhées) et d'infections urinaires
- CI chez la femme enceinte

Patisiran : mécanismes d'action et indications

- **Patisiran** : Onpattro®, 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
- Cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement dans la région 3' non traduite de tous les ARNm mutants et de type sauvage de la TTR
- Interférence ARN (ARNi) : dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie → diminution du taux sérique de protéine TTR
- Indication
Traitement de la NAF-TTR chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 (95 % des patients)

la Commission considère qu'ONPATTRO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

la spécialité ONPATTRO (patisiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Patisiran : efficacité et tolérance

- Étude de phase III publiée en 2018 (Adams et al. New Engl J Med 2018)
- 225 patients inclus, moyenne d'âge 62 ans, 39 mutations TTR différentes, 75 % avaient des difficultés à la marche et 56 % une atteinte cardiaque
- **Amélioration significative des symptômes neurologiques (score mNIS+7, critère principal) et de la qualité de vie (Norfolk QOL-DN, critère secondaire) par rapport au groupe traité par placebo**
- **Amélioration de 4 paramètres en 18 mois par rapport au score de base chez plus de 50 % des patients mNIS+7, QOL, vitesse de marche, score végétatif COMPASS 31**
- 1 injection IV/3 semaines
 - prémédication par corticoïdes, antihistaminiques et analgésiques
 - supplémentation en vitamine A nécessaire pendant la durée du traitement
- Contre-indiqué chez la femme enceinte
 - risque possible de tératogénéité dû à des taux de vitamine A non équilibrés
- Tolérance : risque essentiellement de réaction à la perfusion

07

L'inotersen est un traitement innovant qui consiste en un oligonucléotide antisens (ASO), inhibiteur de la production de TTR humaine, qui se lie sélectivement à l'ARNm de la TTR dans le noyau des cellules et provoque sa dégradation. Il s'agit, comme pour le patisiran, d'une technique de répression génique qui empêche la synthèse de la protéine TTR dans le foie, même si sa distribution est ubiquitaire et pas uniquement hépatique (moelle osseuse, reins...). L'inotersen est indiqué dans les NAF-TTR de stade 1, après échec des autres traitements disponibles, mais également dans les NAF-TTR de stade 2.

08

L'étude princeps évaluant l'efficacité de l'inotersen dans la NAF-TTR a montré qu'une injection SC toutes les semaines permettait une amélioration significative des symptômes neurologiques et de la qualité de vie dans le groupe traité par inotersen en comparaison avec le placebo, mais sans amélioration à 15 mois par rapport au score initial. Comme avec le patisiran, une supplémentation en vitamine A est nécessaire. Des glomérulonéphrites et des thrombopénies ont été décrites sous inotersen, rendant nécessaire une surveillance de la fonction rénale tous les 3 mois et des plaquettes tous les 15 jours pendant la durée du traitement.

09

L'algorithme de prise en charge des patients NAF-TTR s'est profondément modifié depuis l'apparition du patisiran et de l'inotersen, et il évoluera encore dans les années à venir à mesure que la tolérance et l'efficacité au long cours des nouveaux traitements se préciseront. Au stade 1 de la maladie, le tafamidis, le patisiran et l'inotersen sont des options possibles. Au stade 2, le patisiran et l'inotersen doivent être considérés. La greffe hépatique doit être discutée au cas par cas (en seconde ligne, uniquement au stade I), mais il est probable que ses indications diminuent fortement.

* L'auteur déclare recevoir ou avoir reçu ponctuellement des rémunérations des laboratoires Biogen, CSL-Behring, Genzyme, Grifols, LFB, Santhera, Alnylam, Pfizer, Akcea (conférences, réunions de formation, rédaction d'articles de formation médicale continue ou activités de conseil).

Inotersen : mécanismes d'action et indications

- **Inotersen** : Tegsedî® 284 mg sol injectable en seringue pré-remplie sous-cutanée/sem
- Dégradation de l'ARNm TTR par liaison sélective de l'inotersen à l'ARN messenger (ARNm) de la TTR mutante et sauvage
- Empêche la synthèse de la TTR dans le foie → diminutions significatives des taux de protéine TTR sécrétée par le foie dans la circulation
- **Indication**

Traitement des polyneuropathies de stade 1 et de stade 2 (patients adultes)

La Commission considère que TEGSEDI (inotersen) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO) des patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 dans l'amylose héréditaire à transthyréline.

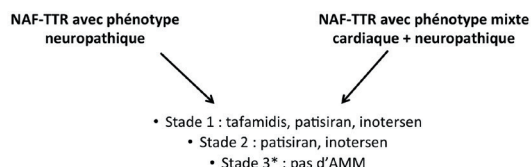
La Commission considère que TEGSEDI est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Inotersen : efficacité et tolérance

- Étude de phase III publiée en 2018 (Benson et al. New Engl J Med 2018)
- Patients inclus : moyenne d'âge 59 ans, 50 % mutation Val30Met, 33 % difficultés à la marche
- **Amélioration significative des symptômes neurologiques (score mNIS+7, critère principal) et de la qualité de vie (Norfolk QOL-DN, co-critère principal) par rapport au groupe traité par placebo, mais pas à 15 mois par rapport au score initial**
- Injection SC hebdomadaire
 - surveillance toutes les 2 semaines de la fonction rénale et des plaquettes (risque de glomérulonéphrite et thrombopénie)
 - supplémentation en vitamine A est nécessaire pendant la durée du traitement
- **Contre-indications** : numération plaquettaire < 100 x 10⁹/l avant l'initiation du traitement ; altération de la fonction rénale ; altération de la fonction hépatique ; grossesse
- Tolérance : risque de thrombocytopénie grave, de glomérulonéphrite

Algorithme de traitement de la NAF-TTR en 2019



Et la transplantation hépatique ? À discuter en cas d'échec d'un traitement médicamenteux de 1^{re} ligne chez des patients atteints de ATTR-PN de variant V30M jeune (< 50 ans) et stade 1

*Représente 5 % des cas