

**Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales et
Autres Neuropathies Périphériques Rares (NNERf)**

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Neuropathie amyloïde familiale**

Texte du PNDS

Table des matières

1	Introduction.....	6
1.1	Définition des neuropathies amyloïdes familiales	6
1.2	Etiologie.....	6
1.3	Prévalence des NAF.....	6
1.4	Formes cliniques	6
1.4.1	NAF à transthyréline	6
1.4.2	NAF à gelsoline	7
1.4.3	Autres NAF.....	7
1.5	Evolution.....	7
1.5.1	L'évolution des NAF à TTR	7
1.5.2	Autres variétés de NAF.....	7
1.6	Traitements	7
2	Objectifs des PNDS	7
3	Diagnostic et suivi du patient symptomatique	7
3.1	Objectifs.....	7
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	7
3.3	Présentation clinique et histoire naturelle de la maladie	8
3.3.1	Formes cliniques	8
3.3.2	Evolution.....	8
3.3.3	Diagnostics différentiels	9
3.4	Diagnostic positif	9
3.4.1	Génétique	9
3.4.2	Histologique	9
3.5	Annonce du diagnostic.....	10
3.6	Evaluation de la sévérité et extension de la maladie, évaluation du pronostic, amylose A-TTR	11
3.6.1	Bilan d'extension, atteinte d'organes.....	11
3.6.2	Facteurs pronostiques.....	12
3.7	Bilan initial du patient symptomatique, amylose A-TTR	13
3.8	Bilan de suivi du patient symptomatique amylose A-TTR (hors traitement)	13
4	Diagnostic et suivi du porteur asymptomatique.....	13
4.1	Conseil génétique.....	13
4.2	Procréation médicale associée.....	13
4.2.1	Diagnostic prénatal	13
4.2.2	Diagnostic pré-implantatoire.....	13
4.3	Modalités de suivi du porteur asymptomatique : bilan initial et de suivi.....	13
4.3.1	Objectifs.....	13
4.3.2	Modalités :	14
5	Prise en charge thérapeutique	14
5.1	Objectifs.....	14
5.2	Traitement anti-amyloïde.....	14
5.2.1	Transplantation hépatique (TH)	14
5.2.2	Traitement pharmacologique	15
5.3	Traitements symptomatiques	16
5.3.1	Douleurs neuropathiques.....	16
5.3.2	Troubles digestifs.....	17
5.3.3	Troubles génito-urinaires	17
5.3.4	Hypotension orthostatique	18
5.3.5	Atteinte cardiaque restrictive	18
5.3.6	Atteinte ophtalmologique.....	18
5.3.7	Troubles trophiques.....	19
5.4	Traitement des insuffisances d'organes	19

5.4.1	Transplantation cardiaque	19
5.4.2	Hémodialyse et transplantation rénale	19
5.5	Dispositifs médicaux.....	19
5.5.1	Stimulation cardiaque à visée prophylactique.....	19
5.5.2	Dispositifs médicaux pour l'atteinte neurologique et végétative	19
5.5.3	Dispositifs médicaux pour la déficience visuelle	20
5.6	Prise en charge paramédicale	20
5.6.1	Kinésithérapie	20
5.6.2	Ergothérapie	20
5.6.3	Diététique et nutrition	20
5.6.4	Psychothérapie	21
5.6.5	Prise en charge médico-sociale	21
5.7	Education thérapeutique et associations de patient.....	21
5.7.1	Programme d'éducation thérapeutique (édAmyl)	21
5.7.2	Recours aux associations de patients	21
5.7.3	Suivi et accompagnement des aidants.....	21
6	Rôle du médecin traitant	21
6.1	Chez les patients symptomatiques :	21
6.2	Chez les personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation du gène de la TTR:	22
7	Situations particulières	22
7.1	Grossesse.....	22
7.1.1	Chez les patientes asymptomatiques	22
7.1.2	Chez les patientes symptomatiques.....	22
7.2	Pace maker et voyage/IRM	22
8	Liste des abréviations.....	23
9	Annexes.....	25
	REFERENCES	43

Synthèse à destination du médecin traitant

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

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

Tableaux qui doivent faire suspecter le diagnostic

- Une polyneuropathie évolutive, sensitive ou sensitivomotrice d'étiologie indéterminée après bilan de première intention
- ou une neuropathie étiquetée neuropathie diabétique, PIDC (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique avec une évolution inattendue par rapport au diagnostic initialement retenu
- a fortiori si :
 - i) présence d'une dysautonomie (troubles érectiles, diarrhée, hypotension orthostatique) sans diabète
 - ii) aggravation rapide du déficit sur quelques mois ou années
 - iii) non seulement chez des sujets jeunes de 30 ans d'origine portugaise avec antécédent familial, mais aussi chez des patients de 50 ans ou plus avec ou sans histoire familiale
 - iv) invalidante avec troubles de la marche en 2-3 ans,
 - v) précédée d'un syndrome du canal carpien bilatéral,
 - vi) associée à un amaigrissement important de 10%,
 - vii) association à une cardiopathie infiltrative ou à des troubles de conduction sévères.

NAF-Agel :

Signes qui doivent faire suspecter le diagnostic

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

Conduite à tenir face à ces signes pour le médecin traitant

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

Prise en charge diagnostique

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

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

Prise en charge thérapeutique

1. Pour les NAF-ATTR :

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

Traitements anti-amyloïdes:

- le tafamidis (seul médicament ayant l'AMM pour l'instant, stabilisateur cinétique de la TTR). Les indications dépendent : du stade de la maladie, de l'âge du patient, de la présence d'atteintes cardiaque ou rénale sévères associées. Le tafamidis est prescrit à 20 mg en 1 prise quotidienne à heure fixe. Il est indiqué en première ligne au stade 1 de la maladie (marche sans aide) chez des patients symptomatiques. La tolérance est bonne, en dehors du risque de majoration de la diarrhée, d'infection urinaire ou de vaginite. Il est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allergie à l'excipient.

- la transplantation hépatique permet de bloquer à 90% la synthèse de transthyrétine mutée. Elle est à réserver aux formes débutantes de la maladie, après échec du tafamidis et pour les génotypes V30M à début précoce. La probabilité de survie à 5 ans après transplantation peut être estimée grâce au calculateur mis en ligne sur le site nnerf.fr (1).
- En cas d'insuffisance cardiaque ou rénale sévère une double transplantation hépato-cardiaque ou hépato rénale peut se discuter.

Traitements symptomatiques

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

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

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

2. Pour les NAF-AGel :

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

Rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient

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

Les “contacts utiles”:

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

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

1 Introduction

1.1 Définition des neuropathies amyloïdes familiales

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

1.2 Etiologie

La maladie est due à des dépôts de substance amyloïde. Ces dépôts amyloïdes sont extracellulaires. Ils ont des propriétés tinctoriales: coloration par le rouge Congo, avec un aspect biréfringent en lumière polarisée. Les protéines fibrillaires amyloïdes ont plusieurs caractéristiques : rigides, non branchées, de 10 nm de diamètre.

L'amylose peut être due à des mutations des gènes de différentes protéines amyloïdogènes, principalement la transthyrétine (ATTR), plus exceptionnellement la gelsoline (Agel), l'apolipoprotéine A1 (AApoAI), la beta2 microglobulinémie (Aβ2M) (2) .

La TTR est principalement fabriquée par le foie, et à moindre degré par les épithéliums pigmentés oculaires et les plexus choroïdes. La TTR est une protéine tétramérique composée de 4 sous-unités identiques ; elle transporte la thyroxine et le complexe retinol binding protein-vitamin A dans le sérum et le LCS (liquide cérébro-spinal). En cas de mutation, le tétramère devient instable et se dissocie en monomères et dimères, qui s'agrègent et constituent la substance amyloïde. La dissociation de la TTR tétramérique et le dépliage partiel du monomère sont requis pour la formation de fibrilles amyloïdes (5). Celle-ci se dépose ensuite dans l'endonevrie, le cœur, le vitré, le rein entraînant ainsi les symptômes cliniques. En 1984, Saraiva et al identifient chez les patients portugais avec NAF une mutation pathogène dans le gène de la transthyrétine, en position 30 (substitution Valine par Methionine) (3).

La Gelsoline est une protéine modulatrice de l'actine. Les fragments de gelsoline isolés dans les formes finlandaises ont une substitution d'acide aminé asparagine remplaçant l'acide aspartique à la position 187 de la Gelsoline. Les mutations D187N ou D187Y compromettent la liaison du Ca²⁺ dans le domaine 2 de la Gelsoline favorisant une conformation dépliée (4).

L'apolipoprotéine A-I (apoA-I) humaine est le composant majeur protéique de la lipoprotéine à haute densité (HDL). Elle transporte l'excès de cholestérol cellulaire du compartiment plasmatique vers le foie. (5,6).

La β-2 microglobuline (β2m) est une protéine de 99 acides aminés, qui agit physiologiquement comme la chaîne légère du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) classe I. Une seule mutation de β2m D76N induit l'accumulation massive du mutant β2m sous forme de dépôts amyloïdes dans les organes cibles (7).

1.3 Prévalence des NAF

La prévalence moyenne mondiale de NAF à TTR est estimée à 1/1.10⁶ dans la population générale (8). Elle peut atteindre 1/1000 dans les zones endémiques que sont le Nord du Portugal, la Suède, certains villages au Japon (8,9). La maladie est ubiquitaire, existe dans de nombreuses autres zones dites non endémiques, dont la France (10), avec plusieurs dizaines de mutations différentes du gène de la TTR décrites (11). La prévalence des autres variétés de NAF est inconnue avec un foyer endémique principal de NAF à gelsoline en Finlande ; seules 2 familles ont été rapportées dans la littérature comme affectées par l'AApoAI et l'Aβ2m respectivement.

1.4 Formes cliniques

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

1.4.1 NAF à transthyrétine

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

1.4.2 NAF à gelsoline

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

1.4.3 Autres NAF

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

1.5 **Evolution**

1.5.1 L'évolution des NAF à TTR

Il s'agit de la neuropathie héréditaire évolutive la plus sévère de l'adulte, avec une survie moyenne après le début des symptômes de 7 à 12 ans, en l'absence de traitement (12). Le pronostic vital est grevé par l'atteinte cardiaque longtemps latente, et le pronostic fonctionnel par l'atteinte neurologique qui évolue rapidement. La sévérité est variable selon l'âge de début et le type de mutation.

1.5.2 Autres variétés de NAF

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

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

1.6 **Traitements**

La prise en charge des NAF est pluridisciplinaire. Les traitements anti-amyloïdes sont disponibles uniquement pour les NAF A-TTR et essentiellement au stade débutant.

2 **Objectifs des PNDS**

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

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

3 **Diagnostic et suivi du patient symptomatique**

Compte tenu de leur rareté et d'une atteinte essentiellement ophtalmologique, les caractéristiques (clinique, diagnostic et suivi) des amyloses héréditaires autres que ATTR (Gelsoline, Beta2microglobuline et Apolipoprotéine) sont résumées à la fin du document (annexe 1)

3.1 **Objectifs**

Les objectifs de l'évaluation initiale sont de :

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

3.2 **Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Le diagnostic, l'évaluation initiale, comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin du centre national de référence ou d'un centre de la filière

FILNEMUS, en lien avec les autres spécialistes (service de cardiologie et d'ophtalmologie en priorité) (liste disponible sur le site du centre de référence : www.nnerf.fr). Annexe 2

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

3.3 *Présentation clinique et histoire naturelle de la maladie*

3.3.1 Formes cliniques

3.3.1.1 Forme à début précoce : patients d'origine portugaise avec histoire familiale

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

- sensitive : paresthésies des membres inférieurs (40%), douleurs neuropathiques (5%), maux perforants plantaires,
- dysautonomique (diarrhée et/ou constipation, (40%), vomissements), impuissance (9%), manifestations d'hypotension (12)
- générale : amaigrissement inexpliqué (inaugural dans 16% des cas)

3.3.1.2 Forme à début tardif

Il s'agit de la majorité des cas en France (75%) ; la déclaration est tardive (après 50 ans) et les antécédents familiaux font défaut (52 à 68 %) (13,14). Le diagnostic est difficile et retardé en moyenne de 3 ans après les premières manifestations, ce qui est très préjudiciable compte tenu de la gravité et du caractère irréversible de la maladie.

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

- le caractère sensitivo-moteur (84% vs 35%) du déficit.
- le caractère plus exceptionnel de la dysautonomie, retrouvée dans 10% à 16% des cas vs 48 à 65% (13,14).
- l'atteinte de toutes les modalités sensitives : proprioceptifs, et thermoalgiques vs. thermoalgiques seuls (70% vs 25%)
- le caractère plus souvent douloureux (46% vs 2%) (13,14).

Des présentations plus atypiques peuvent se voir : neuropathie débutant aux membres supérieurs (15), neuropathie ataxiante (16), exceptionnellement neuropathie motrice (11,17). Les diagnostics différentiels sont alors très nombreux. En France, les formes ataxiantes (26%), ou débutant aux membres supérieurs (22%) représentent la moitié des cas (11).

La présentation peut aussi être digestive (alternance de diarrhée-constipation, une diarrhée, une constipation, ou plus rarement des vomissements, persistants et parfois associés à une perte de poids (12)) ou ophtalmologique, l'atteinte vitréenne pouvant être inaugurale. Enfin, la maladie peut se révéler par des manifestations cardiaques : troubles conductifs, pseudo-hypertrophie à l'échocardiographie et insuffisance cardiaque. L'existence d'une neuropathie cardiaque, souvent très précoce, avec dénervation sympathique et/ou parasympathique a été récemment mise en évidence, elle a surtout une valeur pronostique. Les troubles conductifs peuvent être symptomatiques (syncope) et conduire à l'implantation d'un stimulateur cardiaque (18,19).

3.3.2 Evolution

L'évolution est marquée par une extension progressive des pertes de sensibilité, de façon longueur-dépendante, puis l'apparition de troubles moteurs distaux aux membres inférieurs avec steppage, responsable de troubles locomoteurs aboutissant au recours à une aide à la marche en 5 ans puis un état terminal grabataire en 10 ans.

Dans les formes à début précoce (<50 ans), le décès survient après 12 ans en moyenne (12) . L'évolution est plus rapide pour les formes tardives V30M, ou les autres mutations avec un âge de début > 50 ans, avec un recours à une canne en 3 ans et un décès en 7 ans (20,21).

Les troubles conductifs cardiaques sont fréquents et évolutifs, aboutissant à des blocs auriculo-ventriculaires (BAV) complets nécessitant l'implantation de stimulateurs cardiaques (22) et des troubles du rythme aux deux étages (19). La NAF est une cause de cardiopathie infiltrative sans hypertrophie électrique ni hypertension artérielle associée. A un stade plus avancé et pour les formes tardives, la NAF peut entraîner une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection

préservée (23–25), puis évoluer vers une insuffisance cardiaque réfractaire terminale avec diminution de la fraction d'éjection.

Sur le plan ophtalmologique, l'ATTR est la seule amylose systémique pouvant s'accompagner d'une atteinte vitréenne (26). La prévalence des dépôts amyloïdes vitréens est de 0 à plus de 30 % et augmente avec la durée d'évolution de la maladie (27,28). Une atteinte rénale peut s'observer avec une quinzaine de mutations de la TTR, dont la plus fréquente Val30Met (29). Dans ce cas, la microalbuminurie précède de 5 ans l'insuffisance rénale.

3.3.3 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont multiples, d'autant plus nombreux que les antécédents familiaux manquent. Ils dépendent du mode de présentation clinique. Le contexte, l'évolution inhabituelle ou la non réponse au traitement seront autant d'éléments qui devront remettre en cause le diagnostic évoqué.

Les diagnostics différentiels principaux sont repris dans le tableau en annexe 3.

3.4 *Diagnostic positif*

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

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

3.4.1 Génétique

L'analyse en biologie moléculaire se fait par séquençage du gène de la TTR situé sur le chromosome 18q. La mutation Val30Met (p.Val50Met), est la plus fréquente en France. Mais plus de 100 mutations amyloïdogènes sont décrites à ce jour, distribuées le long du gène (10). Ce sont toutes des mutations faux-sens, entraînant une mauvaise conformation de la protéine TTR. Une base de données (<http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>) reprend et met à jour l'ensemble des mutations décrites dans le monde et permet de décrire les polymorphismes génétiques.

La mutation Val30Met (p.Val50Met), est la plus fréquente des mutations amyloïdogènes en France (2/3 des cas) suivies par les mutations de la Serine 77 (Ser77Tyr (p.Ser97Tyr) et Ser77Phe (p.Ser97Phe), Ile107Val (p.Ile127Val) (21).

Il faut bien noter que certaines variations d'acides aminés ne sont pas pathogènes.

Modalités pratiques

Le diagnostic moléculaire :

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

L'analyse moléculaire :

- doit se faire dans un laboratoire habilité.
- le résultat est transmis au prescripteur qui rend le diagnostic au patient.
- comporte le séquençage des 4 exons codant le gène *TTR*

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

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

La stratégie du diagnostic génétique est résumée en annexe 4.

3.4.2 Histologique

La mise en évidence histologique de dépôts amyloïdes est essentielle pour le diagnostic d'amylose, et représentait le

gold standard pour le diagnostic positif de cette maladie jusqu'à tout récemment (30,31). Le prélèvement doit être de quantité suffisante pour réaliser les différentes techniques requises.

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

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

- La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA).
- La biopsie de la graisse abdominale,
- La biopsie nerveuse a longtemps été utile pour le diagnostic de neuropathie amyloïde (32,33), permettant d'identifier les lésions spécifiques pathogènes, à savoir l'amylose dans l'endonevre, dans le cadre de neuropathies progressives sévères idiopathiques de présentation « sporadique ». Sa sensibilité est estimée à 80% dans des laboratoires spécialisés passant à 93% après relecture (34). Elle n'est aujourd'hui proposée qu'en 2ème intention, en cas de négativité des premiers prélèvements (BGSA), sauf s'il existe une présentation atypique (début au membre supérieur, atteinte motrice prédominante).
- La biopsie rénale n'est effectuée que s'il existe un doute diagnostique ou lors de l'existence d'une symptomatologie rénale, à savoir une protéinurie supérieure à 0,5g/j et ou lorsqu'il existe une atteinte rénale organique significative (eDFG <6ml/min). Les lésions histologiques ont une valeur pronostique de l'évolution de l'atteinte rénale

Comment optimiser la détection de dépôts amyloïdes ?

- Un matériel tissulaire suffisant : nombre de glandes salivaires suffisant (minimum 3), prévoir un fragment pour congélation, voire pour étude en microscopie électronique en plus du fragment formolé.
- Un examen attentif au microscope pour repérer les dépôts
- Une coloration au rouge Congo, l'examen au microscope à polarisation et l'immunomarquage anti-TTR.
- Des coupes sérieées complémentaires si l'étude des premières coupes s'avère négative
- Garder à l'esprit qu'une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic et doit amener à renouveler les prélèvements, sur éventuellement d'autres sites, de préférence « symptomatiques » (rein, tube digestif, cœur). Les biopsies gastriques permettent parfois d'identifier des dépôts amyloïdes chez des patients ayant des troubles digestifs hauts ou un amaigrissement (35); les dépôts sont situés le plus souvent dans la musculaire muqueuse autour des vaisseaux.

Comment préciser la nature biochimique des dépôts ?

- En cas de dépôts amyloïdes, un typage des dépôts doit être réalisé avec un immunomarquage anti-TTR, et immunofluorescence anti-chaînes légères Kappa et/ou lambda.
- Il peut exister des marquages non spécifiques avec des co-marquages TTR-chaînes légères Kappa et/ou lambda (36).
- En cas d'impossibilité de typer l'amylose, l'analyse en protéomique/spectrométrie de masse des dépôts amyloïdes (37) peut s'avérer nécessaire. Cette dernière est d'accès plus difficile mais augmente la rentabilité diagnostique (38,39).

3.5 Annonce du diagnostic

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie chronique grave et celle de l'origine génétique. C'est une consultation dédiée dans un temps spécifique. Dans le cadre du droit à l'information (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique), le médecin délivrera une information lisible et adaptée à la personne.

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

L'information du patient est indispensable et permet une meilleure adhésion pour la prise en charge, elle peut se compléter par des séances d'éducation thérapeutique.

3.6 Evaluation de la sévérité et extension de la maladie, évaluation du pronostic, amylose A-TTR

L'évaluation clinique et les explorations complémentaires seront adaptées aux différents stades évolutifs de la maladie et à même de dépister la dénervation et/ou les atteintes d'organe. Ces explorations sont résumées dans le tableau en annexe 5.

3.6.1 Bilan d'extension, atteinte d'organes

3.6.1.1 Evaluation neurologique

L'exploration neurologique comprendra, outre un interrogatoire avec recherche d'une atteinte des petites fibres par le questionnaire SFN-SIQ (small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire) en annexe 6, l'examen de la force, les différentes modalités sensitives (en insistant sur la sensibilité thermique pour les petites fibres), les réflexes ostéo-tendineux (sous items du score NIS (Neuropathy Impairment Score) (40)) (annexe 7), la force de préhension manuelle avec le Jamar, une évaluation locomotrice (score PND et FAP (annexe 8)) (41). La dysautonomie devra être dépistée à l'aide du score CADT comprenant une recherche systématique d'hypotension orthostatique (Compound Autonomic Dysfunction Test) (annexe 9).

L'électroneuromyogramme complètera l'évaluation clinique à la recherche d'une neuropathie sensitivomotrice, il explorera les 4 membres. Des tests neurophysiologiques sont également utiles à l'évaluation de la neuropathie autonome : la réponse cutanée sympathique et la variabilité de l'espace R-R à l'ECG par exemple (42). D'autres techniques existent pour explorer les petites fibres mais ne sont pas disponibles dans tous les centres : la biopsie cutanée par punch, le sudoscan, les potentiels évoqués laser ou le thermothest.

3.6.1.2 Evaluation cardiaque

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

L'évaluation cardiaque doit permettre de :

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

Cette évaluation sera faite au mieux dans un centre de référence / compétence connaissant la maladie et disposant d'un plateau d'imagerie et d'explorations cardiaques complet. Si le diagnostic final d'amylose cardiaque reste en théorie histologique, il existe un consensus pour poser le diagnostic positif d'amylose cardiaque quand il existe à la fois une amylose systémique (preuve génétique et histologique) et des signes concordants aux examens cardiaques non invasifs, en particulier l'échocardiographie et la scintigraphie aux biphosphonates (l'existence d'une fixation cardiaque de ce traceur est pathognomonique d'une amylose cardiaque). Les explorations disponibles et leur intérêt respectif figurent en annexe 10.

3.6.1.3 Evaluation digestive

L'atteinte digestive qui survient chez plus de la moitié des malades, peut être séparée en deux composantes, respectivement haute et basse (43). Le score CADT (annexe 9) permet d'en quantifier le degré de sévérité. La perte de poids est à quantifier en kilogrammes et à rapporter au poids de référence pour le calcul d'un pourcentage; elle est souvent importante et rapide et survient très précocement chez les sujets jeunes, et plus tardivement dans les formes françaises.

Il est recommandé de calculer l'indice de masse corporelle (IMC): poids/taille² et surtout l'IMC modifié (mBMI) : [poids corporel (kg)/taille² (m)] x albumine sérique (44). Ce score permet de ne pas prendre en compte les éventuels œdèmes dans le calcul.

3.6.1.4 Evaluation ophtalmologique

Les atteintes ophtalmologiques de l'amylose à TTR sont nombreuses (45), certaines mettant en jeu le pronostic visuel des patients. Elles sont très bien connues pour le génotype Val30Met. Il semble exister des corrélations génotype-phénotype oculaires (46). Par ordre de fréquence on retiendra la kérato-conjonctivite sèche, les dépôts vitréens, le glaucome secondaire et l'angiopathie rétinienne. Une évaluation ophtalmologique standardisée est recommandée.

L'examen clinique ophtalmologique comprend :

- Mesure de l'acuité visuelle corrigée de loin et de près
- Evaluation de la sécheresse oculaire
 - Test à la fluorescéine avec cotation de la coloration conjonctivo-cornéenne selon le score d'Oxford; mesure du temps de rupture du film lacrymal ;
 - Test de Schirmer I (sans anesthésie préalable)
- Mesure du tonus oculaire
- Evaluation des dépôts amyloïdes dans le segment antérieur
 - Classification des dépôts pupillaires comme suit : (0) pas de dépôt ; (1) dépôts sur la collerette irienne sans déformation ; (2) pupille festonnée.
 - Si possible, la pupille est photographiée pour avoir un document de référence.
- Examen de l'angle irido-cornéen par gonioscopie
 - Classification de l'ouverture de l'angle (selon Shaffer) et de la pigmentation de l'angle selon Scheie.
 - La pupille est ensuite dilatée à l'aide de collyre au tropicamide.
- Evaluation des dépôts capsulaires antérieurs, une fois la pupille dilatée
 - Dépôts amyloïdes sur la capsule antérieure centrale et/ ou périphérique.
- Evaluation des dépôts vitréens (classification modifiée d'après celle de Koga et al (47) annexe 11.
- Analyse des autres éléments du fond d'œil
 - Excavation papillaire
 - Vaisseaux rétinien (engainements vasculaires, hémorragies rétinien, zones ischémiques)

3.6.1.5 Evaluation rénale

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours des amyloses. Elles se manifestent le plus souvent par une atteinte glomérulaire. Cependant, dans la NAF, d'autres lésions peuvent être présentes voire isolées telles que des atteintes vasculaires ou tubulo-interstitielles. La fonction rénale est souvent surestimée en raison d'une dénutrition.

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

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

3.6.2 Facteurs pronostiques

Certains facteurs sont associés à un pronostic péjoratif :

3.6.2.1 Pronostic vital

- Les génotypes Val107 et Met30 à début tardif (20,48)
- L'apparition précoce de troubles digestifs et un IMC modifié (mBMI) bas (44)
- Facteurs cardiaques de pronostic : l'insuffisance cardiaque clinique ayant nécessité une hospitalisation, l'élévation des biomarqueurs BNP ou NT-pro BNP et troponine (49–52), la positivité de la scintigraphie aux biphosphonates, le caractère transmural du rehaussement tardif par le gadolinium en IRM cardiaque, ainsi que la présence d'une dysautonomie cardio-vasculaire (hypotension orthostatique et/ou anomalies du test à l'atropine ou de la scintigraphie à la MIBG). Un score de pronostic après transplantation hépatique (2), reposant sur des données neurologiques et cardiologiques est disponible à l'adresse suivante : <http://www.nnerf.fr/attrtransplantscore/>

3.6.2.2 Pronostic neurologique

Certains génotypes (V30M tardif, Val107) sont associés à une atteinte plus précoce de la locomotion (20,41,52).

3.6.2.3 Pronostic visuel

L'existence de dépôts amyloïdes sur le bord pupillaire et/ou d'un bord pupillaire "festonné" est un très bon signe prédictif de glaucome amyloïde et pourrait le précéder de plusieurs mois voire années (53).

3.7 Bilan initial du patient symptomatique, amylose A-TTR

Le bilan initial du patient symptomatique comportera plusieurs explorations et se fera en concertation avec les différents professionnels impliqués. Il servira de référence pour le suivi. Un exemple de bilan standard est proposé en annexe 12.

3.8 Bilan de suivi du patient symptomatique amylose A-TTR (hors traitement)

Le bilan de suivi sera dans la mesure du possible standardisé, adapté selon la mutation, le phénotype clinique et le traitement reçu. Il pourra s'enrichir en fonction des plaintes du patient. Un exemple est proposé dans le tableau en annexe 12.

4 Diagnostic et suivi du porteur asymptomatique

4.1 Conseil génétique

Le conseil génétique est encadré par les lois de bioéthique révisées (54,55), et consiste à dépister les porteurs au sein de la famille d'un patient porteur d'une anomalie génétique. Il est ouvert à tout sujet majeur qui le demande de manière individuelle et volontaire. Il s'agit d'une consultation pluridisciplinaire, spécialisée.

Dans l'A-TTR, le dépistage est conseillé en raison de la gravité et de la disponibilité de traitements efficaces au début de la maladie, ainsi que du fait des implications pour la descendance, ce qui peut justifier de procédures de procréation médicalement assistée (cf ci-dessous). Le mode de transmission est autosomique dominant avec une pénétrance forte, allant de 73 % chez les patients d'origine française de génotype V30M, à 95% pour les non V30M et 91% chez les patients d'origine portugaise (56–58). La distribution du risque est différente selon l'âge et les populations (françaises et portugaises). Jusqu'à l'âge de 50 ans, le risque de maladie reste faible dans la population française (18%) mais augmente considérablement jusqu'à l'âge de 80 ans pour atteindre 86% à 80 ans. Pour la population portugaise, la pénétrance est de 26% à 30 ans pour atteindre 80% à 50 ans. Un exemple de parcours patient est proposé en annexe 13.

L'enquête familiale doit être systématiquement proposée. L'arrêté du 27 mai 2013 et le décret n°2013-527 du 20 juin 2013 (59,60) fixent les conditions de transmission de l'information aux apparentés. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027592025>

4.2 Procréation médicale associée

4.2.1 Diagnostic prénatal

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

4.2.2 Diagnostic pré-implantatoire

Dans cette pathologie grave à transmission autosomique dominante, le recours au DPI est validé. La grossesse se fait dans le cadre d'une fécondation in vitro. Des cellules sont prélevées sur l'embryon à 3 jours de développement (blastomère). Un (ou deux) embryon(s) ne présentant pas l'allèle muté est (sont) réimplanté(s). La probabilité d'obtenir une grossesse après transfert est d'environ 30%.

4.3 Modalités de suivi du porteur asymptomatique : bilan initial et de suivi

4.3.1 Objectifs

L'objectif principal du suivi est d'identifier au plus tôt le début de la maladie pour pouvoir initier un traitement anti-amyloïde. Le porteur doit être bien informé des symptômes évocateurs d'une maladie débutante. Le diagnostic de début de maladie doit s'accompagner de la mise en évidence de dépôts amyloïdes à la biopsie, qui est un prérequis pour l'initiation d'un traitement de fond.

Le réseau européen des amyloses héréditaires à TTR (ATTReUNET) a préconisé de faire une évaluation en 5 temps lors du suivi des porteurs asymptomatiques: anamnèse/examen clinique, fonctions sensitivo-motrices, dysautonomie, évaluation cardiaque et fonction rénale (61). Il est également suggéré d'éviter les tests invasifs, et de limiter le nombre d'évaluations réalisées chaque année. La fréquence du suivi sera adaptée à l'âge du patient, au type de mutation et à l'âge de début dans la famille, au sexe du parent porteur (phénomène d'anticipation en cas de transmission par la mère). Le rythme des évaluations sera renforcé (annuel) à partir de 10 ans avant l'âge de début des symptômes du cas

index. Dans les familles portugaises Met30 précoces, le suivi rapproché sera donc initié plus tôt (dans la 3ème décennie) que dans les autres formes (Met30 tardives et autres mutations).

4.3.2 Modalités :

Après un bilan initial, un suivi régulier, dont le rythme sera adapté aux recommandations ci-dessus, sera proposé. Un exemple est proposé en annexe 12. Les biopsies ne sont pas recommandées en routine pour la surveillance mais restent indispensables pour la confirmation du début de la maladie. D'après le réseau ATTreUNET (62), on considère que la maladie a débuté si :

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

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont

- de proposer, dans la mesure du possible, un traitement anti-amyloïde,
- d'initier, si besoin, des traitements symptomatiques des atteintes d'organe
- de prévenir et traiter les défaillances d'organe

Elle doit prendre en compte, outre la sévérité de la neuropathie, les manifestations extra neurologiques, la tolérance des traitements, les risques thérapeutiques, l'impact social et professionnel de la maladie et les attentes du patient. Dans tous les cas, la prise en charge sera multidisciplinaire et en coordination avec les centres d'expertise. Le médecin généraliste, les paramédicaux (infirmier(ère)s, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététicien(ne)s, podologues orthésistes), les psychologues et assistants sociaux participent également à la prise en charge.

Une proposition d'algorithme figure en annexe 14.

Enfin, il est recommandé que les patients atteints de NAF soient détenteurs d'une carte indiquant leur maladie, les traitements reçus (dont le pace maker) et les médecins référents à joindre si besoin, carte disponible dans le centre national CRMR et les centres référents de la filière FILNEMUS) (annexe 15).

5.2 Traitement anti-amyloïde

5.2.1 Transplantation hépatique (TH)

5.2.1.1 Modalités

Il s'agit d'une transplantation hépatique (TH) orthotopique cadavérique, exceptionnellement avec donneur vivant. La TH permet de supprimer la principale source de TTR mutée. Les premières TH pour la NAF ont été faites en 1993. Depuis, plus de 2000 patients ont été transplantés dans le monde pour une NAF (Familial World Transplant Registry, www.fapwtr.org). Grâce à l'analyse de ce registre, on connaît maintenant le bénéfice de ce traitement et les facteurs pronostiques associés à la TH (22). La TH doit être effectuée dans un centre de transplantation connaissant la pathologie compte-tenu des comorbidités et avec un suivi pluridisciplinaire annuel. Une transplantation rénale peut y être associée lorsqu'il existe une atteinte rénale sévère (DFG<40ml/min ou en cas de syndrome néphrotique) : greffe combinée Rein-Foie.

5.2.1.2 Limites

La maladie peut progresser au décours de la TH car celle-ci n'empêche pas la production de TTR mutée dans l'œil et dans le cerveau et la production de TTR « sauvage » amyloïdogène chez les sujets Val30Met âgés et non Val30Met. Ces productions de TTR sont sources de manifestations ophtalmologiques, neurologiques périphériques et centrales et cardiaques qui peuvent survenir après TH (63)

- Apparition de dépôts amyloïdes du vitré, en chambre antérieure et survenue de glaucome (64)
- Majoration de la neuropathie (65)
- Aggravation des troubles conductifs cardiaques(66), avec 25% des patients développant des troubles conductifs graves conduisant à l'implantation d'un pace maker dans un délai médian post TH de 11 ans (67).
- Aggravation de la cardiomyopathie (66) avec 29% des patients développant une insuffisance cardiaque au décours de la TH (68).
- Manifestations neurologiques centrales en rapport avec une angiopathie méningée plus de 10 ans après TH (63)

5.2.1.3 Contre-indications

Il existe d'une part des contre-indications générales à la transplantation hépatique : âge >70 ans, comorbidités telles que cancer, situation psychosociale instable, affection respiratoire ou neurologique avancée ou infections établies non curables (69).

D'autre part, il existe des contre-indications (ou non-indications) spécifiques à la population des NAF-TTR. Cinq facteurs péjoratifs de survie après TH ont été identifiés à partir d'une cohorte mono-centrique de 215 patients suivis sur une période de 18 ans, avec l'étude de 53 facteurs de base (1):

- locomotion (stade de la neuropathie périphérique: marche avec aide, score PND>2),
- dysautonomie (hypotension orthostatique)
- atteinte cardiaque :
 - dyspnée à l'effort (NYHA>I)
 - élargissement du complexe QRS à l'ECG >120ms,
 - épaisseur du septum inter-ventriculaire à l'échographie cardiaque.

Il existe un calculateur permet d'estimer la survie à 5 ans : <http://asso.orpha.net/CRMRNERF/cgi-bin/attrtransplantscore/> (1) . Un score de mortalité >50% à 5 ans devra faire considérer une alternative thérapeutique (double greffe foie-cœur, inclusion dans un protocole d'essai clinique).

5.2.1.4 Place de la TH :

La TH demeure une excellente option thérapeutique pour les jeunes patients (<50 ans) avec mutation Val30Met de la TTR et une courte durée d'évolution de leur maladie. Elle ne doit s'inscrire qu'en 2ème intention, après échec d'un traitement oral par Vyndaqel® (en cas d'une progression cliniquement significative de la neuropathie), d'où l'intérêt d'un monitoring strict des patients sous Vyndaqel® pour éviter de retarder la TH et accroître le risque de mortalité pour chaque année d'attente du greffon. Les jeunes patients Val30Met en attente de TH ont une augmentation de presque 20% par année d'attente du risque de mortalité post TH.

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

5.2.1.5 Surveillance

Le suivi des patients transplantés hépatiques comporte, en plus de la surveillance neurologique, cardiologique et ophtalmologique, des consultations avec le médecin hépatologue pour l'adaptation du traitement immunosuppresseur et la surveillance du greffon. La fréquence et les modalités du suivi sont alors définies par le médecin du centre de transplantation. Le rythme des consultations est rapproché la première année, tous les six mois par la suite.

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

5.2.2 Traitement pharmacologique

5.2.2.1 Stabilisateurs du tétramère de la TTR

Il s'agit de molécules se fixant sur des sites de liaison de la protéine TTR, permettant de stabiliser la conformation tétramérique et ainsi de prévenir l'agrégation oligomérique et la formation de dépôts (70,71).

5.2.2.1.1 *Tafamidis*

Indication

Le tafamidis (VYNDAQEL®) a l'AMM dans le traitement de l'amylose à transthyréline chez les patients adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, pour retarder le déficit neurologique périphérique (72).

Le patient doit être symptomatique, porteur d'une mutation amyloïdogène du gène de la transthyréline, présenter des dépôts amyloïdes sur une biopsie tissulaire. La posologie est de 20 mg de Vyndaqel®, par voie orale en une prise journalière, à la même heure.

Profil de tolérance

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

La tolérance est généralement bonne. Il a été noté dans le groupe recevant le tafamidis, de manière plus fréquente que dans le groupe placebo, des diarrhées, des infections urinaires, des vaginites (72). L'intolérance digestive survient le plus souvent dès les premières semaines. Si elle est sévère (diarrhée motrice pluriquotidienne) et a fortiori s'accompagnant d'épisodes d'incontinence anale, il est recommandé d'interrompre le médicament 15 jours et éventuellement le reprendre ensuite. L'arrêt définitif du médicament est souhaitable en cas de réapparition de ces troubles digestifs.

Efficacité, limites

Les études initiales ont été réalisées dans une population de patients Met30 à début précoce (72,73). Chez les patients Val30Met à début tardif ou avec une forme avancée, la progression du handicap (scores fonctionnels) concerne 55% des patients sous traitement, avec parfois une aggravation de la dysautonomie (74). Chez les patients non Met30, une étude de phase 2 a montré une aggravation clinique à un an (75). L'efficacité du Tafamidis dans les amyloses à atteinte cardiaque exclusive ou prédominante est en cours d'évaluation dans un essai contre placebo (étude ATTR-ACT B3461028 ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01994889).

Surveillance

Le tafamidis doit être prescrit par un médecin ayant une connaissance de la maladie et peut être renouvelé après une visite de contrôle tous les 6 mois et un suivi biologique (NFS plaquettes, albuminémie, BNP / NT-pro-BNP, troponine, transaminase, GGT, PAL, CPK, albumine, TSH) tous les 3 mois. La tolérance du tafamidis est généralement bonne. Toutefois, certains patients peuvent présenter une diarrhée importante, il faut alors suspendre le tafamidis pour vérifier sa responsabilité. Le patient doit être prévenu du risque d'infection urinaire qui conduirait à traiter l'infection urinaire et suspendre le tafamidis temporairement.

En cas de progression cliniquement significative de la maladie, l'arrêt du tafamidis est indiqué et un changement de traitement doit être proposé : transplantation hépatique ou participation à un essai clinique. On retiendra comme progression significative :

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

Avis de la commission de transparence :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/vyndaqel_11042012_synthese_ct11936.pdf

AMM européenne

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

5.2.2.1.2 Diflunisal

Le diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Une étude randomisée contre placebo multicentrique a été réalisée pour évaluer l'efficacité du Diflunisal dans la NAF-TTR sur 24 mois (76) chez des patients d'âge divers et avec différentes mutations TTR. Cette étude a montré une réduction de 60% de la progression du score NIS+7 dans le groupe diflunisal, de même pour le score NIS à 2 ans, avec une interruption du traitement chez 52% des patients (42% groupe diflunisal et 61% groupe placebo). La progression de la maladie et la transplantation orthotopique étaient les 2 principales raisons pour l'abandon ou la sortie d'étude, la tolérance ayant été bonne.

Actuellement, ce médicament n'est pas disponible en France mais disponible hors label aux Etats-Unis ainsi que dans certains pays européens tels que l'Italie et la Suède.

5.2.2.2 « Genetic silencing »

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

5.3 Traitements symptomatiques

5.3.1 Douleurs neuropathiques

Le traitement repose sur les recommandations du NeuPSIG (77). Il existe ainsi des recommandations pour l'utilisation

- en première ligne de traitement, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, de la prégabaline, et de la gabapentine.
- en seconde ligne, des patchs de lidocaïne, ou de capsaïcine à forte concentration et du tramadol

- en 3ème ligne, des opiacés forts et la toxine botulique A. Les agents topiques tels que la toxine botulique A sont recommandés pour les douleurs neuropathiques périphériques uniquement.

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

5.3.2 Troubles digestifs

5.3.2.1 Troubles digestifs hauts

En l'absence de recommandations spécifiques à l'amylose, le traitement sera celui de la gastroparésie d'autre cause. Les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas validées mais consistent en : l'éviction du tabac, de l'alcool et des boissons gazeuses, la limitation des repas gras et riches en fibres peu digestibles, et le fractionnement des repas (78). En cas d'échec, on proposera : le métoclopramide (10mg x 3 par jour) (79), et la domperidone (10mg x 3/j) (80). En deuxième intention l'érythromycine (250mg x3/jour), peut être utilisée, plutôt par voie intraveineuse pour les exacerbations, et par voie orale en traitement chronique, en se méfiant des risques cardiaques et d'interaction médicamenteuse.

5.3.2.2 Troubles digestifs bas

En l'absence de recommandations spécifiques à l'amylose, on proposera des mesures hygiéno-diététiques simples, comme la consommation d'un régime riche en fibres (81), pouvant améliorer la constipation, en particulier la consommation de pruneaux (82). Les laxatifs osmotiques à base de polyéthylène glycol (PEG) peuvent être utilisés pour traiter la constipation (83). L'alternance de diarrhée et de constipation peut être traitée par des laxatifs de lest à base d'ispaghul, en visant la régularisation du transit.

Enfin la diarrhée réfractaire peut être traitée par l'administration de loperamide jusqu'à 8 gélules par jour ou en forme buvable, à plus petite dose. En cas d'échec, on peut proposer un traitement par analogue de la somatostatine (84).

5.3.3 Troubles génito-urinaires

5.3.3.1 Troubles urinaires

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

5.3.3.2 Insuffisance rénale

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

Les apports calciques et en vitamine D3 seront adaptés au dosage plasmatique (tous les 3 à 6 mois).

Lorsqu'il existe une protéinurie, qui est un facteur de risque en soi d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur de l'angiotensine 2 pourra être tenté avec prudence, en commençant par la dose la plus faible en l'absence d'hypotension (pression artérielle supérieure à 125/80mmHg) et/ou s'il existe une hypotension orthostatique peu sévère, si elle est au préalable contrôlée.

5.3.3.3 Troubles sexuels

Ils concernent aussi bien la femme (85) que l'homme. Chez la femme, les symptômes principaux sont une diminution du désir, de l'excitation, une dysorgasmie, une sécheresse génitale. Aucune série n'est rapportée sur les traitements envisageables chez ces patientes, mais un traitement lubrifiant local en cas de sécheresse peut être proposé et un avis gynécologique est certainement approprié. Pour les hommes souffrant d'impuissance, les traitements médicamenteux oraux, à la demande, tels que le Sildénafil et le Tadalafil peuvent être prescrits, en l'absence de contre-indication

cardiologique. Les injections intra-caverneuses de prostaglandines sont aussi envisageables (dans l'expérience du centre, ces injections sont les plus efficaces).

5.3.4 Hypotension orthostatique

Un traitement est indiqué en cas d'hypotension symptomatique. On débutera par des mesures hygiéno-diététiques : éradication des facteurs aggravants (traitement antihypertenseur, anémie, déshydratation), éducation du patient en lui apprenant (i) à se lever progressivement, (ii) à éviter les repas trop abondants et riches, (iii) à éviter les ambiances trop chaudes (entraînant une vasodilatation périphérique), (iv) à augmenter ses apports en sel journalier (si possible) (86), puis mesures non médicamenteuses tel que le port de bas ou collants de contention.

En cas d'échec, on proposera la prescription de midodrine (Gutron® 2.5 mg), jusqu'à 12 cps/jour dans certains cas selon l'efficacité. Le principal effet secondaire est une hypertension artérielle de décubitus, justifiant de ne pas prendre de comprimés moins de 4h avant le coucher (87–89). Si échec, on pourra également proposer la 9 α fludrocortisone, en commençant par 25 μ g par jour, en surveillant la tension artérielle (risque d'hypertension), le poids, la kaliémie, la natrémie. Son utilisation doit être prudente chez les patients à risque cardiovasculaire, et le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement en raison du risque d'insuffisance surrénalienne (86).

5.3.5 Atteinte cardiaque restrictive

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

Plusieurs classes médicamenteuses utilisées dans le traitement de l'IC systolique classique sont déconseillées dans la prise en charge des patients atteints d'amylose cardiaque : les digitaliques, les bêtabloquants, les anticalciques bradycardisants et les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (sauf en cas d'hypertension artérielle ou de protéinurie si la pression artérielle est supérieure à 125/80mmHg). Les trois premiers sont classiquement mal tolérés sur le plan hémodynamique (la bradycardie étant particulièrement délétère chez ces patients) tandis que les derniers aggravent les symptômes engendrés par l'hypotension orthostatique.

5.3.6 Atteinte ophtalmologique

5.3.6.1 Kératoconjonctivite

La sécheresse oculaire sera traitée par substituts lacrymaux. En cas d'échec, le collyre à la ciclosporine 0,05% (90) ou les bouchons méatiques pourront être proposés, voire le collyre au sérum autologue en cas d'ulcères cornéens.

5.3.6.2 Glaucome:

Le traitement médical doit être instauré précocement. Il peut constituer en des collyres bêtabloquants, sous surveillance du rythme cardiaque, ou des collyres aux prostaglandines.

La trabéculoplastie sélective au laser peut parfois permettre de temporiser une chirurgie filtrante. – Le traitement chirurgical n'a pas fait l'objet d'études spécifiques dans l'amylose A-TTR.

- La trabéculéctomie avec utilisation peropératoire d'antimétabolites est considérée comme l'option chirurgicale de choix en première intention (53).
- Les autres techniques pourront être proposées en cas d'échec (sclérectomie profonde non perforante (SPNP) (53,91), implants de drainage type tube ou valve (92) ou procédures de cyclodestruction (53,92)).

5.3.6.3 Amylose vitréenne :

En cas de baisse d'acuité visuelle, une vitrectomie sous anesthésie locale peut être proposée, associée à une ablation du cristallin en cas de cataracte. En cas de lésions ischémiques objectivées, une photocoagulation rétinienne par endolaser peut compléter le geste.

5.3.6.4 Angiopathie rétinienne:

Les zones ischémiques, dont l'extension a été évaluée par l'angiographie à la fluorescéine, doivent être traitées par photocoagulation au laser argon (93)

5.3.7 Troubles trophiques

Afin de prévenir la survenue de plaies cutanées, il faut éduquer le patient aux situations à risque et proposer un chaussage adapté, éventuellement à l'aide d'un programme d'éducation thérapeutique (94). L'éducation au risque de brûlure indolente est également importante (prise de douche, source de chaleur au domicile (cuisine)).

En cas d'ostéo-arthropathie nerveuse des membres inférieurs, le traitement repose sur la décharge complète ou partielle grâce à des chaussures de décharge, des traitements anti ostéoclastiques, voire orthopédiques (95).

5.4 Traitement des insuffisances d'organes

5.4.1 Transplantation cardiaque

La présence d'une cardiopathie avancée doit faire discuter la réalisation d'une double transplantation hépatique et cardiaque. Cette thérapeutique n'est proposée que dans de rares situations (moins d'une soixantaine de cas depuis les années 90 dans le monde). Le pronostic de ces doubles greffes est semblable à ceux des greffes cardiaques isolées. L'indication dépendra de l'âge (contre-indiquée au-delà de 60 ans), des comorbidités et de la gravité de la neuropathie associée, et ne repose pas sur les critères habituels de transplantation cardiaque (FEVG longtemps conservée). Elle peut être réalisée dans le même temps que la TH.

5.4.2 Hémodialyse et transplantation rénale

En cas d'insuffisance rénale terminale, et d'absence d'obstacle sur les voies urinaires, on proposera une épuration extra-rénale selon les modalités habituelles. Les deux techniques peuvent être proposées (Hémodialyse ou Dialyse Péritonéale). Cependant, la dialyse péritonéale ne pourra pas être proposée en cas de dénutrition ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$). La transplantation simultanée foie-rein peut être recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. Elle ne pourra être envisagée qu'après un bilan général complet et en particulier cardio-vasculaire.

5.5 Dispositifs médicaux

5.5.1 Stimulation cardiaque à visée prophylactique

Les troubles conductifs et rythmiques sont une complication fréquente des NAF (19).

5.5.1.1 Pace maker

Indication : apparition ou aggravation de troubles conductifs intra-cardiaques. Outre les classiques indications d'appareillage pour les BAV de haut degré, on retiendra comme indication d'appareillage les blocs infra hissiens du premier degré significatifs (intervalle His-Ventricule (HV) supérieur ou égal à 70ms).

Dans une étude rétrospective du centre NNERF portant sur 262 patients avec NAF il a été démontré que 25% des patients implantés sur la base de troubles conductifs infra-nodaux (intervalle HV $\geq 70\text{ms}$) ou de l'association de troubles conductifs nodaux et infra-nodaux devenaient dépendants de leur stimulateur (19,96–100).

Le stimulateur implanté sera dans le meilleurs des cas un stimulateur double chambre avec algorithme de préservation de la conduction atrio-ventriculaire intrinsèque pour éviter la stimulation superflue. Il devra intégrer des algorithmes d'asservissement en cas d'insuffisance chronotrope associée. L'implantation sera réalisée de manière classique, avec un suivi en consultation spécialisée deux fois par an.

5.5.1.2 Défibrillateur

L'implantation prophylactique de défibrillateur a été soulevée (100–102) pour plusieurs types d'amylose (ATTR et AL) mais aucune recommandation spécifique ne peut pour l'instant être faite sur ce point précis. Il est nécessaire d'implanter les patients avec des systèmes IRM-compatibles (63). Le suivi des patients implantés sera ensuite standard et se superposera à celui spécifique de l'amylose.

Après une transplantation hépatique, l'implantation d'un PM est nécessaire chez 20% des patients en post TH dans un délai de 0 à 14 ans après TH (102) voire 20 ans dans l'expérience du centre NNERF. L'implantation d'un défibrillateur est exceptionnelle (3% en post TH (103) et se discute au cas par cas.

5.5.2 Dispositifs médicaux pour l'atteinte neurologique et végétative

5.5.2.1 Déficience sensitivomotrice, réduction d'indépendance

Un appareillage adapté doit se discuter dès que nécessaire : orthèses de repos et de fonction. Dès que des troubles de déambulation apparaissent, seront proposées des aides techniques (cannes, béquilles, déambulateur de préférence à roulettes (rollator)). La prescription d'un fauteuil roulant (si besoin électrique) ne doit pas être limitée aux patients ne

marchant plus, mais envisagée comme une aide à la gestion de la fatigue et au maintien d'une insertion sociale ou professionnelle.

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

- fauteuil de douche, rehausseur de WC, couverts adaptés, etc.
- dès qu'il existe une incapacité fonctionnelle, ou si une aide humaine, technique ou des soins infirmiers sont nécessaires, peuvent être proposés : lève-personne, matériel d'aide aux transferts, lit médicalisé.
- pour améliorer le confort et prévenir les escarres : coussins ou matelas d'aide à la prévention des escarres, coussins de positionnement.
- l'aménagement du logement pour faciliter l'accessibilité aux sanitaires (douche, barre de redressement...), élargissement de pas de porte (pour faciliter le passage d'un fauteuil roulant)
- demande d'attribution d'un logement social dans un immeuble avec ascenseur en cas de troubles de la marche avec aide

5.5.2.2 Dysautonomie à expression intestinale ou urinaire

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

Sur le plan urinaire, en cas de :

- troubles rétentionnels, les patients pourront avoir besoin de sondes urinaires (pour auto/hétérosondages) voire de sonde à demeure chez certains patients dépendants.
- d'incontinence urinaire, des protections pour adultes seront prescrites.

5.5.3 Dispositifs médicaux pour la déficience visuelle

L'impact de la déficience visuelle est d'autant plus important chez ces patients souvent poly-handicapés et que l'atteinte visuelle est bilatérale et sévère.

La prise en charge du handicap visuel passe par l'aménagement du domicile, éventuellement aidée par un ergothérapeute, la prescription de dispositifs d'aide pour les déplacements à l'extérieur (cane blanche), la mise en relation avec des instituts spécialisés dans l'aide aux adultes atteints de déficiences visuelles.

5.6 *Prise en charge paramédicale*

5.6.1 Kinésithérapie

Une étude a démontré un bénéfice de l'activité physique sur la masse musculaire, la force musculaire et la capacité de marche (104). Il est recommandé que la kinésithérapie soit débutée dès l'apparition d'une gêne fonctionnelle à la marche. La prise en charge doit pouvoir être réalisée à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé, en fonction de la situation particulière de chaque patient. Elle doit être poursuivie au long cours. L'éducation thérapeutique à l'auto-rééducation a une place importante (105). L'activité physique et l'entraînement à l'effort peuvent être proposés à tous les patients, à adapter au cas par cas.

5.6.2 Ergothérapie

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

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

5.6.3 Diététique et nutrition

En cas de dénutrition, confirmée par la chute de l'albumine et la préalbumine, des apports hyperprotéiques peuvent être prescrits. En cas d'échec et de dénutrition sévère (mBMI<600), il peut se discuter une nutrition parentérale. Les patients ayant des troubles du transit (constipation et/ou diarrhée) peuvent bénéficier de conseils alimentaires par une diététicienne, visant à adapter les apports aux problèmes de transit tout en gardant une alimentation équilibrée afin d'éviter la survenue de carences.

5.6.4 Psychothérapie

Un soutien psychologique peut être proposé sous forme d'entretiens individuels, de groupe de paroles ou d'ateliers d'éducation thérapeutique. L'objectif de la prise en charge sera de :

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

5.6.5 Prise en charge médico-sociale

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

- les démarches administratives,
- le lien avec les instances administratives dont la MDPH
- l'orientation professionnelle chez les patients en activité,
- l'information sur la législation en rapport avec le handicap et les possibilités d'aides à domicile (humaine et matérielle aménagement)
- les conseils pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé.

5.7 Education thérapeutique et associations de patient

5.7.1 Programme d'éducation thérapeutique (édAmyl)

Un programme d'éducation thérapeutique (édAmyl) a été développé par le centre de référence national (105) à l'intention des personnes atteintes de NAF (symptomatiques et asymptomatiques). Après un diagnostic éducatif en entretien individuel et deux ateliers collectifs portant sur la maladie et les traitements, le patient pourra participer aux autres ateliers collectifs « à la carte », qui portent sur la transplantation hépatique, l'auto-rééducation, le maintien de l'indépendance et de la vie socio-professionnelle et la gestion de l'anxiété. Une évaluation individuelle finale validera les acquis.

Ce programme mis en place au CHU Bicêtre doit à l'avenir être diffusé aux autres centres du réseau.

5.7.2 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence d'une association de patients : association française contre l'amylose (http://www.amylose.asso.fr/amylose_al.php). Cette association contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les aidants et les soignants, en diffusant des documents tels que le livret d'auto-rééducation émis par le CRMR. Cette association représente toutes les formes d'amylose (AL, AA...). Elle publie un bulletin annuel d'information des patients et familles.

5.7.3 Suivi et accompagnement des aidants

Conjointement au suivi très encadré du patient, il est important de garder une vision élargie du contexte de vie à moyen et long terme pour la famille et plus spécifiquement pour les aidants. Les aidants doivent être informés des associations et réseaux de patients. Dans des situations d'aggravation médicale, une hospitalisation pourra être proposée pour régler les problèmes médicaux ; des séjours de répit pour l'aidant pourront si besoin être proposés.

L'organisation du quotidien doit être évaluée, des conseils sur les aides de proximité (associations...), sur la participation à des groupes de parole seront donnés. Tout aidant sait l'endurance nécessaire dans un accompagnement long et éprouvant (risque d'épuisement moral et de fatigue physique...). Toute aide et écoute active, éducation thérapeutique sont donc favorables et à envisager.

6 Rôle du médecin traitant

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

6.1 Chez les patients symptomatiques :

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

- Participer à l'accompagnement psychologique.
- Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient.
- Contacter le centre de référence où est suivi son patient en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge de son patient. (Coordonnées sur la carte patient Neuropathies Amyloïdes Familiales et sur courriers du centre).
- Aider à l'information des apparentés sur l'intérêt du dépistage des asymptomatiques.

6.2 Chez les personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation du gène de la TTR:

Surveiller l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs de début de maladie (amaigrissement inexpliqué, troubles sensitifs distaux, troubles de l'érection, lipothymies en orthostatisme, dyspnée d'effort, limitation activités physiques...) pour adresser le patient au plus vite au centre de référence.

7 Situations particulières

7.1 Grossesse

7.1.1 Chez les patientes asymptomatiques

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

7.1.2 Chez les patientes symptomatiques

Il n'y a pas de données dans la littérature suggérant un effet bénéfique ou néfaste de la grossesse sur les symptômes liés à la NAF. Une information préalable aura été donnée lors de la consultation génétique quant au DPN.

7.1.2.1 Chez les patientes transplantées hépatiques et/ou rénales

Il est nécessaire de prendre en compte les effets potentiellement tératogènes des traitements immunosuppresseurs en cas de projet de grossesse (106). Toutefois, comme pour toute greffe d'organe, la grossesse est possible après transplantation, sous réserve d'un suivi adapté. Le traitement devra être adapté aux contre-indications liées à la grossesse et à l'allaitement (107).

7.1.2.2 Chez les patientes traitées par Tafamidis (Vyndaqel®)

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

7.2 Pace maker et voyage/IRM

La plupart des stimulateurs implantés sont maintenant compatibles avec la réalisation d'une IRM 1.5T (nouvelle génération de pace-makers). Par ailleurs la société européenne de Cardiologie a édité des recommandations et une procédure pour réaliser une IRM aux patients qui ne seraient pas implantés par un système IRM compatible (108).

La réalisation d'une IRM doit donc être possible pour la grande majorité des patients et se fera au mieux sous la responsabilité de l'équipe cardiologique ayant implanté le stimulateur.

En cas de voyage en avion, les portiques de sécurité peuvent parfois sonner à cause du boîtier métallique du stimulateur et dérégler temporairement celui-ci. Il est recommandé de préciser au personnel de sécurité que la personne est porteuse d'un stimulateur, et de présenter la carte européenne de porteur d'un stimulateur qui est remise par le centre implanteur à chaque patient. En cas d'utilisation d'un détecteur de métaux portatif, il faut préciser au personnel de sécurité qu'il doit éviter de passer l'appareil en regard du stimulateur.

8 Liste des abréviations

A β 2M/ β 2M : (Amylose à) β 2Microglobuline

AGel/Gel : (Amylose à) Gelsoline

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AApoAI /APOA1 : (Amylose à) Apolipoprotéine A1

ARNi : ARN interférents

ATTR/TTR : (Amylose à) Transthyréline

AV : Acuité Visuelle

BAV : Bloc Atrio-Ventriculaire

BGSA: Biopsie de Glandes Salivaires Accessoires

BNP ou NT-pro BNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide

CANOMAD: Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, Monoclonal IgM protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies

CADT: Compound Autonomic Dysfunction Test

CC : Code Civil

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRMR : Centre Référent Maladie Rare

CSP : Code de Santé Publique

DPI : Diagnostic Pré Implantatoire

DPN: Diagnostic PréNatal

EFNS/PNS: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society

ENMG : Electro-Neuro-Myogramme

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

HGVS: Human Genome Variation Society

HO: Hypotension Orthostatique

HV : intervalle His-Ventricule

IC : Insuffisance Cardiaque

IgIV : Immunoglobulines Intra-Veineuses

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

KCS : Kérato-Conjonctivite Sèche

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MAG : Myelin-Associate Glycoprotein

mBMI : modified Body Mass Index

MDPH : Maison départementale des Personnes Handicapées

MIBG : MetaIodoBenzylGuanidine

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MPR : Médecine Physique et Réadaptation

MRC : Medical Research Council

NAF : Neuropathie Amyloïde Familiale

NIS: Neuropathy Impairment Score. UL: Upper Limb; LL: Lower Limb

NGS: Next-Generation Sequencing

NYHA: New York Heart Association

OAN: Ostéo-arthropathies nerveuses

OAS : Oligonucléotides AntiSens

PIDC: Polyradiculopathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique

PMA: Procréation Médicalement Assistée

PND: Peripheral Neuropathy Disability

SANDO: Sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis

SCC : Syndrome du Canal Carpien

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

SPNP : Sclérectomie Profonde Non Perforante

TH: Transplantation Hépatique

9 Annexes

Liste des annexes

1. Caractéristiques des amyloses autres que TTR (gelsoline et Beta2 microglobuline)
2. Centres de compétences
3. Diagnostics différentiels
4. Stratégie pour les examens génétiques
5. Histoire naturelle de l'amylose A-TTR, dépistage et suivi de l'amylose A-TTR, place des explorations cliniques et paracliniques.
6. SFN SIQ
7. NIS
8. Scores cliniques : Stades PND et FAP, NHYA
9. CADT
10. Evaluation cardiologique
11. Classification des dépôts du vitré et atteintes oculaires cécitantes
12. Bilan initial et suivi des patients et porteurs asymptomatiques
13. Conseil génétique : parcours patient
14. Algorithme pour le traitement anti-amyloïde
15. Carte patient
16. Liste des participants

Annexe 1. Amyloses autres que TTR

Protéine mutée	Gène	Age moyen début (ans)	Manifestations cliniques	Examens préconisés	Traitement
Gelsoline	D187N ou D187Y AD	20-30 œil 30-40 nerfs crâniens	- dystrophie cornéenne, - atteinte de nerfs crâniens, - polyneuropathie sensitive, - cutis laxa	acuité visuelle, tonus oculaire, lampe à fente, test à la fluorescéine, test de Schirmer, mesure de la sensibilité cornéenne, fond d'œil, examen statique et dynamique des paupières. Peut être complété par : OCT, champ visuel, microscopie confocale in vitro	- Prise en charge sècheresse - Prévention kératopathie - Photokératectomie thérapeutique mais risque de récurrence de dépôts. - Greffe de cornée si opacités cornéennes avancées mais pronostic réservé compte tenu des atteintes adjacentes (neurotrophique, palpébrales, glaucome...)
β2 micro globuline (7)	Asp76Asn AD	50	- Troubles digestifs sévères (diarrhée), - syndrome sec, - hypotension orthostatique, +/- neuropathie périphérique		Prise en charge symptomatique Cf paragraphe 5.3.6
A1 apolipo protéine (109)	≈20 mutations AD	20 à 60	Très variable : bénin (cutané à atteinte polyviscérale) Lésions cutanées jaunâtres sur dépôts amyloïdes dermiques, raucité de la voix, atteintes rénale, cardiaque, hépatique, ulcère peptique		Prise en charge symptomatique
AL	NA	Après 50	Très variable, lésions rénales, cardiaques, cutanées, digestives Atteinte osseuse	Electrophorèse des protéines urinaires et plasmatiques, Immunoelectrophorèse sanguine et urinaire, Freelite, Bence Jones	Chimiothérapie (stéroïdes, melphalan, inhibiteur du protéasome) Greffe de moelle

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; NA non applicable

Annexe 2 : Centres de référence et de compétence, réseau Cornamyl

Réseau CORNAMYL	adresse	Coordinateurs	Neurologues	Téléphone secrétariat	Cardiologues	Généticiens
PARIS Ile de France : CHU Bicêtre Hôpital Béclère Hôpital Paul Brousse	CHU BICETRE CRMR Sce Neurologie 78 rue du Gal Leclerc 94275 le Kremlin Bicêtre Cdx	PR ADAMS David david.adams@bct.aphp.fr	Dr ADAMS David Dr CAUQUIL Cécile Dr LABEYRIE Céline prenom.nom@aphp.fr	Sec coordinatrice Tél 01 45 21 31 59 fax 01 45 21 31 49 nathalie.marchal@aphp.fr	Pr Michel SLAMA Dr DINANIAN et ALGALARRONDO prenom.nom@aphp.fr Tél 01 45 37 46 42 FAX 01 45 37 46 72	Pr Judith MELKI génétiq tel 01 45 21 78 54 judith.melki@aphp.fr
ALSACE	CHU Hôpital HAUTEPIERRE Sce neuro 91 Ave Molière - 67098 STRASBOURG Cdx	Pr TRANCHANT Ch. christine.tranchant@chru-strasbourg.fr	Dr Andoni ECHANIZ-LAGUNA	Tel 03 88 12 85 59	Dr Hélène KREMER helene.kremer@chru-strasbourg.fr	
AQUITAINE Bordeaux	Hôpital Pellegrin Sce Neuro Place Amélie Raba Léon 33074 Bordeaux Cdx	Dr SOLE Guilhem guilhem.sole@chu-u-bordeaux.fr Tél Poste 76 046	Dr SOLE Guilhem guilhem.sole@chu-u-bordeaux.fr Tél Poste 76 046	Tel 05 57 82 13 80 Fax 05 57 82 13 81	Dr Patricia REANT	Dr SOLE Mme ZORDAN Conseillère génétiq
LIMOUSIN	CHU DUPUYTREN 2 avenue Martin Luther king 87042 LIMOGES CEDEX	Pr VALLAT Jean- Michel jean-michel.vallat@unilim.fr	Pr VALLAT Jean- Michel Pr MAGGY Laurent laurent.magy@unilim.fr	Tél 0555056561 Fax 0555056567	Pr Dania MOHTY daniamohty@chulimoges.fr	
MARSEILLE	CHU LA TIMONE Sce neurologie 264 rue St Pierre 13385 Marseille Cdx	Pr ATTARIAN Sharam sharam.attarian@ap-hm.fr	Dr DELMONT Emilien Dr VERSHUREN Annie	Tél 04 91 38 65 79 fax 04 91 38 49 46	Pr HABIB	
PAYS DE LOIRE	CHU Hôtel DIEU Labo Explo Fonc Neuro 44093 NANTES Cedex	Pr PEREON Yann Yann.Pereon@univ-nantes.fr	Dr MUSSINI Jean- Marie Dr MAGOT Armelle	02 40 08 36 17	Dr Jean Noël TROCHU jeannoel.trochu@chu-nantes.fr	
NORD	CHU de LILLE Pierre Swynghdauw Rue André Verhaegue 59037 Lille Cedex	Pr THEVENON André andre.thevenon@chru-lille.fr	Pr P. VERMERSCH DR C. TARD (Neurologues, R. Salendro) Dr E. HACHULLA (Méd Int)	Swynghdauw 0320445808 Salendro 03 20 44 57 65 Fax 03 20 44 44 84	Pr Nicolas LAMBLIN Dr Pascal DEGROTTE	Dr MANOUVRIER Dr MOEMAN Sce Génétique
NICE	GH archet 1 Sce Neuro 151 route St Antoine de Ginestière 06200 NICE	Pr DESNUELLE Claude desnuelle.c@chu-nice.fr	Dr DESNUELLE PR SACCONI Sabrina Tél 04 92 03 57 57	Tél 04 92 03 55 05	Dr Fabien SQUARA	
ST ETIENNE	Hôpital Nord Sce neurologie Bd A. Raymond 42055 ST ETIENNE cdx 2	Pr ANTOINE Jean-Christophe jchristophe.antoine@chu-st-etienne.fr	Pr ANTOINE Jean Christophe	Tél 04 77 12 78 05	Pr Antoine DACOSTA	

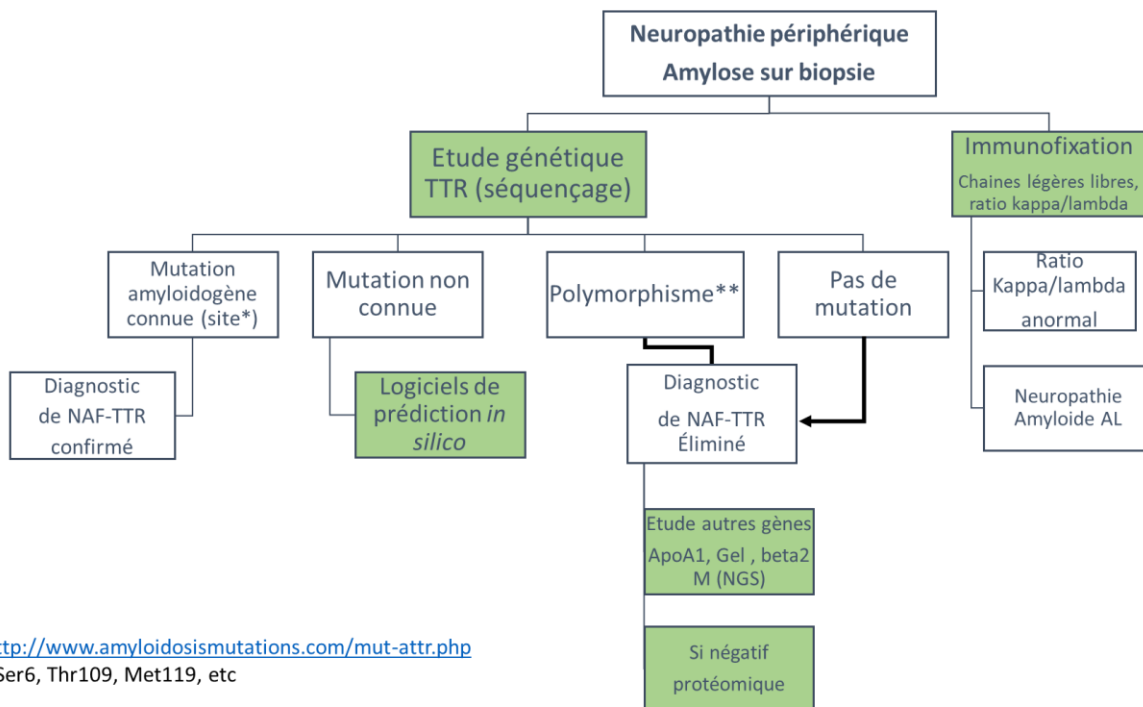
LYON	Hôpital de la croix rousse Neurologie 103 grande rue de la croix rousse 69004 LYON cedex	Pr ANTOINE	Dr PETIOT Philippe philippe.petiot@chu-lyon.fr Dr VIAL Christophe christophe.vial@chu-lyon.fr	Tél 0472357164 Fax 0472357939	Dr DURAND de GEVIGNEY guy.durand-de-gevigney@chu-lyon.fr Pr CHEVALIER philippe.chevalier@chu-lyon.fr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

Annexe 3 : Diagnostics différentiels

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

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

Annexe 4 : Stratégie pour examen génétique



*: <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

** : Ser6, Thr109, Met119, etc

Annexe 5 : Histoire naturelle de l'amylose A-TTR et place des explorations complémentaires

	Dénervation, atteinte des petites fibres	Dépôt tissulaire avec atteinte d'organe	Défaillance d'organe
Nerf périphérique	Dysautonomie, atteinte de la sensibilité thermo algique	Neuropathie sensitivo-motrice, troubles de la locomotion	Troubles trophiques, perte d'autonomie
Cœur	Dénervation, troubles du rythme	Myocardiopathie, troubles du rythme	Insuffisance cardiaque, troubles du rythme
Œil	Perte en fibres cornéennes, kérato-conjonctivite	Dépôt vitréens, angiopathie rétinienne	Glaucome, baisse d'acuité visuelle
Gastro-entérologie	Perte de poids, dysautonomie à expression gastro-intestinale		Cachexie, incontinence fécale
Rein		Micro-albuminurie, Albuminurie Atteinte glomérulaire, vasculaire et interstitielle	Insuffisance rénale
Génito-urinaire	Troubles érectiles Dysurie	Neuropathie sensitivo-motrice	Incontinence urinaire Rétention urinaire

Dépistage et suivi de l'amylose A-TTR, place des explorations cliniques et paracliniques.

	Examens de dépistage et suivi dénévation, atteinte précoce	Examens de dépistage et de suivi des atteintes d'organe
Nerf périphérique	Questionnaire SFN-SIQ Chaud-froid CADT Tests végétatifs (sudscan, RR, thermotest, RCS...)	NIS Score de locomotion : PNDS, FAP JAMAR ENMG
Cœur	CADT Holter ECG et tensionnel (variabilité) Scintigraphie MIBG, test à l'atropine	NYHA ECG, ETT, IRM cardiaque BNP, troponine Scintigraphie biphosphonates
Œil	IVCM Schirmer, LAF	AV, LAF, FO Tonus oculaire et champ visuel
Gastro-entérologie	Poids, CADT BMI, mBMI (albuminémie x BMI)	Poids, CADT, BMI et mBMI Scintigraphie de vidange gastrique
Rein		Micro-albuminurie, Protéinurie, DFG
Génito-urinaire	CADT +/- cystomanométrie, débimétrie	Echographie vesico-rénale, débimétrie

CADT Compound Autonomic Dysfunction Test, NIS Neuropathy Impairment Score, PND Peripheral Neuropathy Disability, ENMG électroneuromyogramme, ETT échographie trans-thoracique, IVCM in vivo confocale microscopy, LAF lampe à fente, FO fond d'oeil, BMI body mass index (= indice de masse corporelle), mBMI modified BMI, DFG débit de filtration glomérulaire

Annexe 6 : Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ)

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

D'après Lauria (110), dépistage positif si score $\geq 2/15$, score sur 45 introduit la notion de fréquence des symptômes.

Annexe 7 : Score de NIS et conversion NIS/MRC

Sous-score moteur

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

Sous Total :/64

Sous-score de réflexes

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

Sous Total :/8

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

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

Sous Total :/16

SCORE TOTAL :/88

Annexe 8 : Scores cliniques

a. Score PND (Peripheral Neuropathy Disability)

Stade	Description
I	Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
II	Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
IIIa	Marche avec une aide
IIIb	Marche avec deux aides
IV	patient confiné au fauteuil roulant ou alité

b. Score FAP

Stade	Description
0	Asymptomatique
1	marche sans aide, neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, neuropathie végétative modérée
2	nécessité d'une aide à la marche, progression du handicap aux MI, atteinte des MS et du tronc
3	nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

c. Classification NYHA

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

Annexe 9 : Score CADT. Score maximum (normal) : 16 chez les femmes ; 20 chez les hommes.

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

Annexe 10 : Evaluation cardiologique initiale

Examen	Signe		But recherché	Référence
		Diagnostic	Pronostic	
Clinique	NYHA > I		+	(1)
	Hypotension orthostatique		+	
ECG	Microvoltage Pseudo Onde Q	+		(111)
	Troubles conductifs		Recherche de complications	
Biomarqueurs cardiaques	Elévation du BNP / troponine		+	(112–114)
Echocardiographie	« hypertrophie »	+	+	(111)
	Aspect infiltré des parois cardiaques, valves, épanchement péricardique	+		
	Altération du strain longitudinal basal	+		(115–117)
	Elévation des pressions de remplissage		Recherche de complications	
IRM cardiaque	Rehaussement tardif après injection de gadolinium	+	+	(118)
	Anomalie du temps d'inversion en T1			
Dénervation cardiaque	Hypotension orthostatique Test à l'atropine		+	(119–121)
	Scintigraphie à la MIBG	+	+	
Scintigraphie aux biphosphonates	Présence d'une fixation cardiaque du traceur	+++	+	(122–124)

Annexe 11 : Classification clinique de l'atteinte vitrénne.

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

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

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

Annexe 12 : bilan et suivi proposé pour NAF TTR

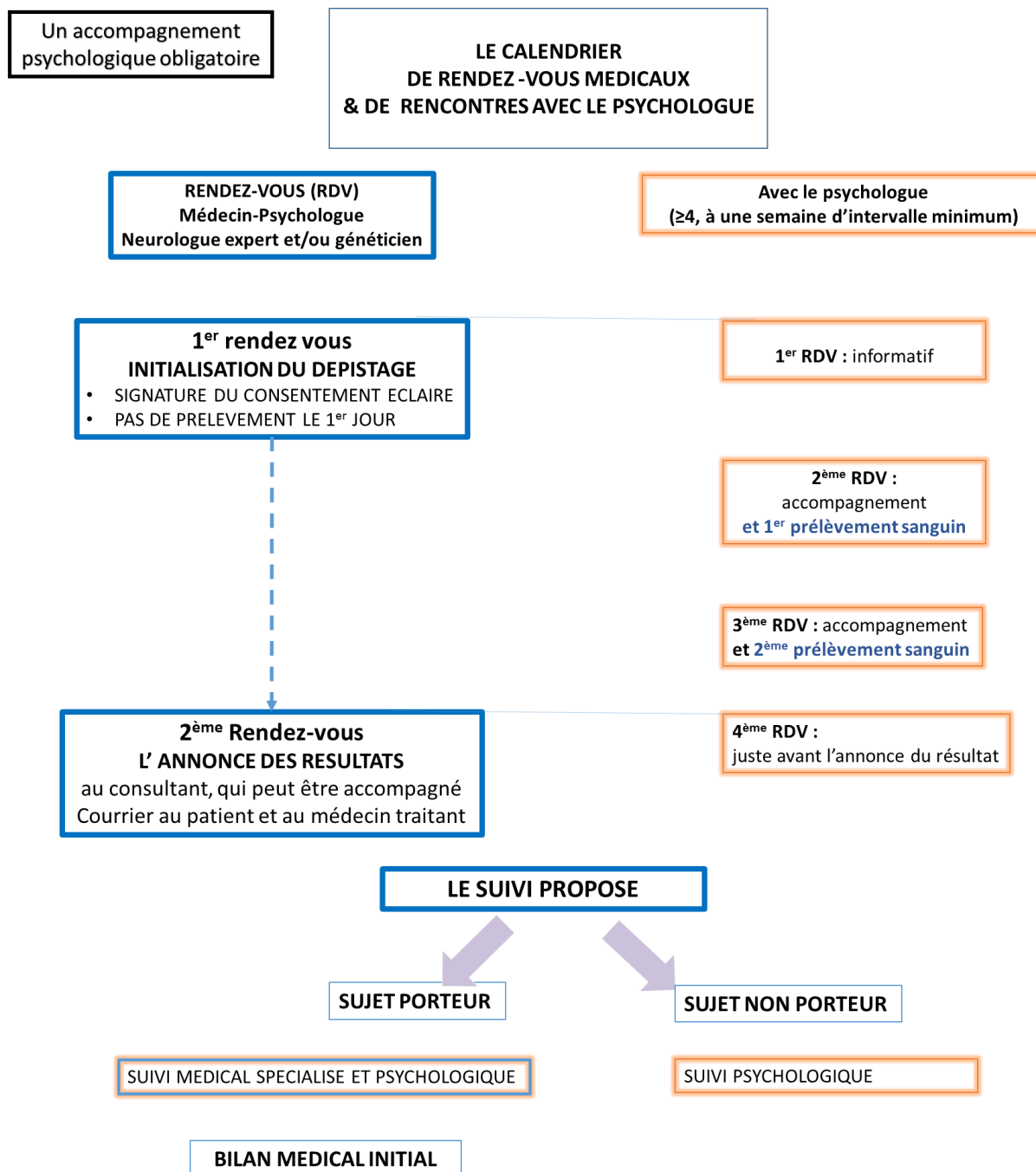
	Explorations	NAF symptomatique			Porteur asymptomatique	
		<i>Initial</i>	<i>/6 mois</i>	<i>/an</i>	<i>Initial</i>	<i>Suivi</i>
	<i>Poids, BMI</i>	X	X		X	X
<i>Evaluation neurologique</i>	<i>Questionnaires : CADT, SFN-SIQ</i>	X	X		X	X
	<i>Ex clinique : NIS, chaud-froid, Hypotension, Jamar</i>	X	X		X	X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

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

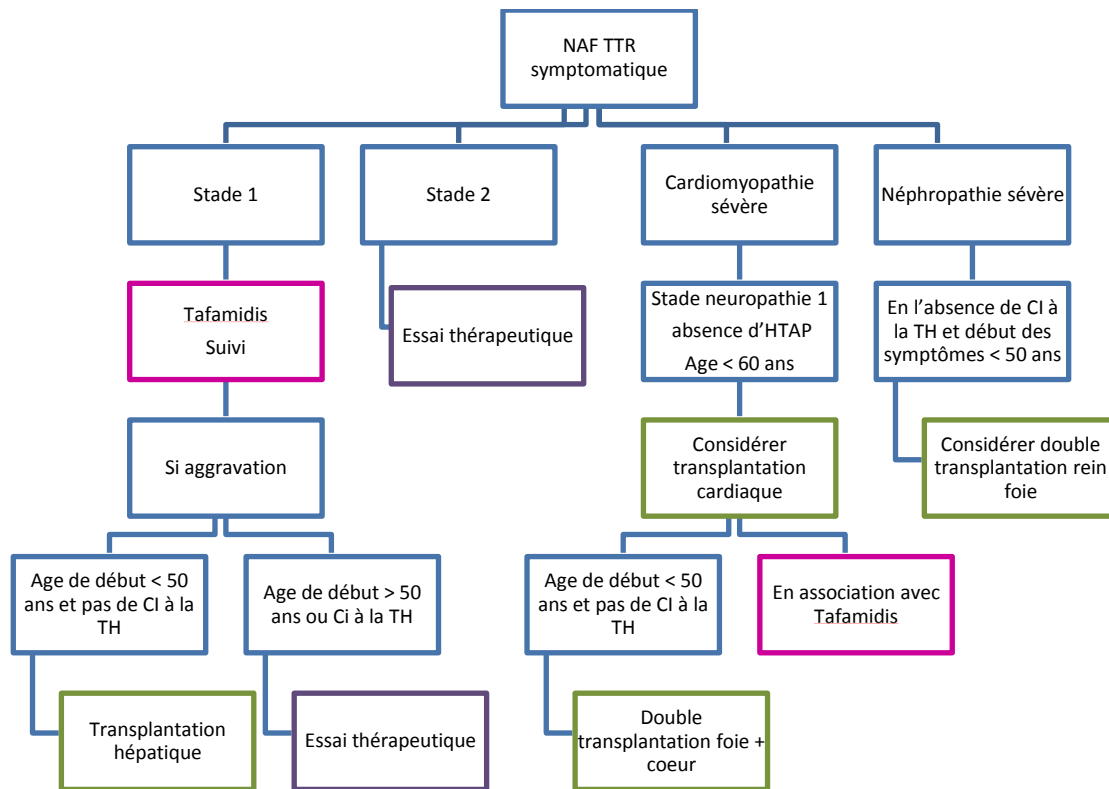
L'évaluation des patients pourra se faire au moins ponctuellement en centre de référence, notamment pour la réalisation d'explorations cardiaques complexes et/ ou invasives.

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

Annexe 13 : Conseil génétique, recommandations pratiques (d'après lois de bioéthique)





Annexe 14 : Algorithme traitement



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

Annexe 15: Carte patient NAF

<p>Informations médicales personnelles (Personalized medical information)</p> <p>1- La maladie (Disease) : Date du diagnostic (Date of diagnosis) : / / Mutation du gène TTR :</p> <p>Antécédents en rapport avec la maladie (Disease history)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pace maker (PM) posé le / / à Type PM : • Transplantation (entourez le) / / - Hépatique - Hépatique et cardiaque - Hépatique et rénale • Atteinte neuropathique depuis / / suivi à Neuropathie sensitive non oui Neuropathie sensitive et motrice non oui • Dysautonomie depuis / / Hypotension orthostatique symptomatique non oui Gastroparésie non oui Diarrhées / Constipation non oui <p>2- Le traitement médical</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis (Vyndaqel) depuis le / / • Guttin : dose depuis le / / • Fluidrocorone : dose depuis le / / • Anti-rejet : (entourer le ou les médicaments) corticoides : immunosuppresseur Progyl-Advisagril Celcopil Néora depuis le / / Antalgiques dose depuis le / / Anti-émétique dose depuis le / / Lasix dose depuis le / / Autre : 	<p>Informations médicales personnelles (Personalized medical information)</p> <p>3 - Les autres antécédents et mentions utiles en cas d'urgence</p> <p>Interventions chirurgicales non oui</p> <p>Précisez :</p> <p>Autres antécédents, précisez :</p> <p>Autres mentions et précautions utiles en cas d'urgence :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte : (Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card)</p> </div>	<p>En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge de la maladie (Physicians in charge of treatment of the cardholder)</p> <p>1. Neurologue Nom : Service : @mail : Téléphone :</p> <p>2. Cardiologue Nom : Service : @mail : Téléphone :</p> <p>3. Hépatologue assurant le suivi de greffe hépatique Nom : Service : @mail : Téléphone :</p> <p>4. Néphrologue (si insuffisance rénale) Nom : Service : @mail : Téléphone :</p> <p>5. Médecin traitant Nom : Service : @mail : Téléphone :</p> <p>6. Autre Professionnel De Santé Et Prestataire De Service Nom : Service : @mail : Téléphone :</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">CARTE DE SOINS ET D'URGENCE Emergency Healthcare Card</p> <div style="background-color: #800080; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Neuropathie Amyloïde Familiale (NAF)</p> </div> <p style="text-align: center;">Centre de Référence Maladies Rares (CRM/R) Neuropathies Amyloïdes Familiales et autres Neuropathies Périphériques Rares</p> <p style="text-align: center;">cmr.nnerf@bct.aphp.fr • Tél : 01 45 21 31 59 www.nnerf.fr</p> <p style="font-size: small;">Carte remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire. Document confidentiel, soumis au secret médical. Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.</p> <p style="font-size: small;">Action financée par l'Association Française contre l'Amylose</p> <p style="text-align: center;"></p>
--	--	--	--

<p>Informations sur la maladie</p> <p>EPIDEMIOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections rares mais très graves de transmission héréditaire • Secondaires à la présence de dépôts de substance amyloïde dans les nerfs périphériques, mais aussi cardiaque. • Dues le plus souvent à une mutation du gène de la transthyrétine (TTR), ou la gelsoline ou l'apolipoprotéine AI. • En France réparties sur tout le territoire; très grande hétérogénéité génétique avec plus de 35 mutations distinctes. • Très longtemps considérée comme une maladie irrémédiablement mortelle, la NAF à TTR a vu son pronostic modifié par la transplantation hépatique. • Le Vyndaqel® est un médicament qui permet de ralentir la maladie à un stade I (marche sans cane) <p>MANIFESTATIONS CLINIQUES</p> <table border="1" style="width: 100%; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th>Atteinte</th> <th>Retentissement</th> <th>Début</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuropathie sensitive</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Contexte rhumatologique</td> <td>Douleurs rhumatismales</td> <td>Précoce</td> </tr> <tr> <td>Membres</td> <td>Troubles locomoteurs</td> <td>2-4 ans</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Perte de la course, réduction du périmètre de marche</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Martèlement avec aide (cane, fauteuil roulant)</td> <td>5-10 ans</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Perte de la fonction gestuelle</td> <td>tarif</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie végétative</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cardiovasculaire</td> <td>Malaise, fatigue, syncope au lever, à la station debout prolongée</td> <td>Variable</td> </tr> <tr> <td>Gastro intestinale</td> <td>Constipation, alternance diarrhées-constipation</td> <td>Précoce</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Diarrhée unilatérale ou pluriquadrante</td> <td>tarif</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Diarrhées, crises de vomissement</td> <td>Variable</td> </tr> <tr> <td>Génite sphinctérienne</td> <td>Impuissance</td> <td>Précoce</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dysurie, rétention d'urine, incontinence</td> <td>tarif</td> </tr> <tr> <td>Cardiaque</td> <td>Syncope, mort subite</td> <td>Variable</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Insuffisance cardiaque</td> <td>tarif</td> </tr> </tbody> </table>	Atteinte	Retentissement	Début	Neuropathie sensitive			Contexte rhumatologique	Douleurs rhumatismales	Précoce	Membres	Troubles locomoteurs	2-4 ans		Perte de la course, réduction du périmètre de marche			Martèlement avec aide (cane, fauteuil roulant)	5-10 ans		Perte de la fonction gestuelle	tarif	Neuropathie végétative			Cardiovasculaire	Malaise, fatigue, syncope au lever, à la station debout prolongée	Variable	Gastro intestinale	Constipation, alternance diarrhées-constipation	Précoce		Diarrhée unilatérale ou pluriquadrante	tarif		Diarrhées, crises de vomissement	Variable	Génite sphinctérienne	Impuissance	Précoce		Dysurie, rétention d'urine, incontinence	tarif	Cardiaque	Syncope, mort subite	Variable		Insuffisance cardiaque	tarif	<p>Informations sur la maladie</p> <p>Maladie grave, évolutive, invalidante. Atteinte cardiaque très fréquente qui justifie un suivi cardiolgique régulier (au moins annuel) et souvent la pose d'un pace maker. Atteinte au rein dans 10% des cas.</p> <p>Transplantation hépatique au cours des neuropathies amyloïdes familiales Le principe de la transplantation hépatique (TH) repose sur le fait que le foie représente la principale source de TTR systémique et de variant TTR amyloïdogène. En réduisant la synthèse de cette variante de TTR, on peut réduire la production de nouveaux dépôts tissulaires d'amylose et la progression de la maladie ainsi que les handicaps induits. Les autres sources de TTR sont les plexus choroïdiens et la rétine.</p> <p>Effets de la TH sur la neuropathie et la survie (données 2012) NAF de variant TTR Met 30 : La transplantation hépatique permet de doubler la médiane de survie de 10,8 à 21 ans dans notre expérience pour les sujets jeunes (<50 ans). Elle permet de stopper la neuropathie dans 70% des cas; NAF de variants non TTRMet30 : Médiane de survie moins bonne après transplantation hépatique. Un épaississement myocardique progressif sur les échographies en post-greffe a été observé, le développement d'une insuffisance cardiaque congestive est possible.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Suivi médical : La maladie une fois déclarée nécessite un suivi au moins annuel par plusieurs spécialistes (neurologue, cardiologue, hépatologue, néphrologue).</p> </div>	<p>Recommandations en cas d'urgence</p> <p>1 - En cas de syncope ou de malaise avec perte de connaissance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifier si le patient est porteur d'un pace maker • Faire rapidement un électrocardiogramme pour rechercher un trouble de la conduction cardiaque • Hospitaliser le patient (médecine ou cardiologie) • Rechercher des signes et causes de déshydratation ayant pu aggraver une hypotension orthostatique <p>2 - En cas de fièvre</p> <p>a) patient transplanté hépatique (immunodéprimé)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Traiter efficacement et rapidement l'infection après recherche de germe responsable • Ne jamais arrêter le traitement anti-rejet++ <p>b) patient non transplanté hépatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de recommandation particulière • Si patient sous Tafamidis, signaler l'épisode infectieux au neurologue référent (pharmacovigilance) <p>3 - En cas de déshydratation Contexte favorisant: fièvre, diarrhées, vomissements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque de mauvaise tolérance hémodynamique rapide, surtout si : - Atteinte cardiaque amyloïde sous-jacente (insuffisance cardiaque restrictive) - Hypotension orthostatique symptomatique antérieure • CAT: Si mauvaise tolérance, hospitalisation - Vérifier l'équilibre hydroélectrolytique sanguin - Rehydratation par voie parentérale - Rééquilibration hydro-électrolytique 	<p>Titulaire de la carte (Cardholder)</p> <p>Nom : Prénoms : Né(e) le : Adresse :</p> <p>Téléphone : Date :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Signature titulaire</p> </div> <p>U En cas d'urgence contacter (People to contact in case of emergency)</p> <p>1. Nom : Prénom : Téléphone : Adresse :</p> <p>2. Nom : Prénom : Téléphone : Adresse :</p> <p>3. Nom : Prénom : Téléphone : Adresse :</p>
Atteinte	Retentissement	Début																																																	
Neuropathie sensitive																																																			
Contexte rhumatologique	Douleurs rhumatismales	Précoce																																																	
Membres	Troubles locomoteurs	2-4 ans																																																	
	Perte de la course, réduction du périmètre de marche																																																		
	Martèlement avec aide (cane, fauteuil roulant)	5-10 ans																																																	
	Perte de la fonction gestuelle	tarif																																																	
Neuropathie végétative																																																			
Cardiovasculaire	Malaise, fatigue, syncope au lever, à la station debout prolongée	Variable																																																	
Gastro intestinale	Constipation, alternance diarrhées-constipation	Précoce																																																	
	Diarrhée unilatérale ou pluriquadrante	tarif																																																	
	Diarrhées, crises de vomissement	Variable																																																	
Génite sphinctérienne	Impuissance	Précoce																																																	
	Dysurie, rétention d'urine, incontinence	tarif																																																	
Cardiaque	Syncope, mort subite	Variable																																																	
	Insuffisance cardiaque	tarif																																																	

Annexe 16: Liste des participants à l'élaboration du PNDS

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Clovis ADAM, Anatomopathologie, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Vincent ALGALARRONDO, Cardiologie, Clamart
- D^r Michael COLLINS, Hépato-gastroentérologie, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Antoine ROUSSEAU, Ophtalmologie, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Marie THEAUDIN, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre
- P^r David ADAMS, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre
- P^r Anne GUIOCHON-MANTEL, Génétique, Le Kremlin Bicêtre
- Mme Géraldine NONNEZ, psychologue clinicienne, Le Kremlin Bicêtre

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Cécile CAUQUIL, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre (coordonnatrice)
- D^r Teresa ANTONINI, Hépatologie, Villejuif
- D^r Emmanuel BARREAU, Ophtalmologie, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Emilien DELMONT, Neurologie, Marseille
- D^r Ludivine ELIAHOU, Cardiologie, Clamart
- D^r Céline LABEYRIE, Neurologie, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Rissane OURABAH, Médecine générale, Chatillon
- D^r Emmanuelle SALORT-CAMPANA, Neurologie, Marseille
- Dr Frédéric TALLIER, Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie, Paris
- D^r Anne VITAL, Anatomopathologie, Bordeaux
- D^r Teresa COELHO, Neurologie, Porto, Portugal
- P^r Franck CARBONNEL, Hépato-gastroentérologie, Le Kremlin Bicêtre
- P^r Antoine DURRBACH, Néphrologie, Le Kremlin Bicêtre
- P^r Gilles GRATEAU, Médecine interne, Paris
- P^r Laurent MAGY, Neurologie, Limoges
- P^r Michel SLAMA, Cardiologie, Clamart
- Mr Jérôme CARREY, assistant social, Le Kremlin Bicêtre
- Mme Mireille CLEMENT, association de patients, Paris
- Mme Agnès MORIER, masseur kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre

Déclarations d'intérêt

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

REFERENCES

1. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of long-term survival after liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2154-6.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2012;19(4):167-70.
3. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest*. 1984;74(1):104-19.
4. Solomon JP, Page LJ, Balch WE, Kelly JW. Gelsolin Amyloidosis: Genetics, Biochemistry, Pathology and Possible Strategies for Therapeutic Intervention. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012;47(3):282-96.
5. Nichols WC, Gregg RE, Brewer HB, Benson MD. A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomics*. 1990;8(2):318-23.
6. Van Allen MW, Frohlich JA, Davis JR. Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer. *Neurology*. 1969;19(1):10-25.
7. Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, Mangione PP, Dogan A, Nedelec B, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β 2-microglobulin. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2276-83.
8. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):133-40.
9. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet*. 1995;60(6):512-21.
10. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S3-13.
11. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2012;19 Suppl 1:61-4.
12. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: Review of 483 cases. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Excerpta Medica. Glenner GG, Costa PP, editors; 1980. p. 88-98.
13. Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116-8.
14. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1771-6.
15. Theaudin M, Yalo B, Mincheva Z, Cauquil C, Lozeron P, Lacroix C, et al. Multifocal Neuropathy with Upper Limb Onset as a Frequent Phenotype in Familial Amyloid Polyneuropathy in France (P05.065). *Neurology*. 2013;80(Meeting Abstracts 1):P05.065.

16. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin J-J, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *J Neurol*. 2013;260(12):3093-108.
17. Lozeron P, Lacroix C, Theaudin M, Richer A, Gugenheim M, Adams D, et al. An amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome revealing an amyloid polyneuropathy associated with a novel transthyretin mutation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2013;20(3):188-92.
18. Eriksson P, Karp K, Bjerle P, Olofsson BO. Disturbances of cardiac rhythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J*. 1984;51(6):658-62.
19. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2012;9(7):1069-75.
20. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):152-8.
21. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in france. *Ann Neurol*. 2015;78(6):901-16
22. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
23. Hattori T, Takei Y, Koyama J, Nakazato M, Ikeda S. Clinical and pathological studies of cardiac amyloidosis in transthyretin type familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2003;10(4):229-39.
24. Aoki K, Koike R, Yuasa T, Ikeda S, Tsuji S. [A sporadic case of late onset familial amyloidotic polyneuropathy preceded by cardiac involvement]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1993;33(8):905-8.
25. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1826-34.
26. Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol*. 1995;40(3):173-96.
27. Hara R, Kawaji T, Ando E, Ohya Y, Ando Y, Tanihara H. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2010;128(2):206-10.
28. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(4):295-8.
29. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012;7(8):1337-46.
30. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8.
31. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015;168(2):207-18.

32. Said G, Plante-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci.* 15 2009;284(1-2):149-54.
33. Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, Brechenmacher C, Ferrer X, Lagueny A. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst.* 2004;9(4):232-41.
34. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2011;18(2):53-62.
35. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol.* 2015;46(4):491-8.
36. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1786-91.
37. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica.* 2014;99(7):1239-47.
38. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J.* 2015;8(6):665-72.
39. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol.* 2015;68(4):314-7.
40. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41 Suppl 1:8-13.
41. Mariani LL, Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in france. *Ann Neurol.* 2015;78(6):901-16
42. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci.* 2014;344(1-2):121-8.
43. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:61.
44. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med.* 1994;235(5):479-85.
45. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, Beirão I, Costa P, Torres P. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2015;22(2):117-22.
46. Rousseau A, Barreau E, Meney J, Mincheva Z, Cauquil C, Théaudin M, et al. Ocular manifestations of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(Suppl 1):O19.
47. Koga T, Ando E, Hirata A, Fukushima M, Kimura A, Ando Y, et al. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(2):188-93.

48. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C, Beaudonnet G, Algalarrondo V, Théaudin M. TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for familial amyloidotic polyneuropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(6):791-802.
49. Kristen AV, Scherer K, Buss S, aus dem Siepen F, Haufe S, Bauer R, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):502-10.
50. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):617-24.
51. Damy T, Deux J-F, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2013;20(4):212-20.
52. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
53. Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2003;121(3):351-6.
54. Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.
55. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
56. Hellman U, Alarcon F, Lundgren H-E, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2008;15(3):181-6.
57. Saporta M a. C, Zaros C, Cruz MW, André C, Misrahi M, Bonaïti-Pellié C, et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):337-41.
58. Planté-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet*. 2003;40(11):e120.
59. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale | Legifrance [Internet]. [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/jo/texte>
60. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
61. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S27-35.
62. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S27-35.
63. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):159-67.

64. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, Matos E, Beirão I, Pinho-Costa P, et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2015;22(1):31-5.
65. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 2010;75(4):324-7.
66. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2007;14(4):277-82.
67. Okamoto S, Hörnsten R, Obayashi K, Wijayatunga P, Suhr OB. Continuous development of arrhythmia is observed in Swedish transplant patients with familial amyloidotic polyneuropathy (amyloidogenic transthyretin Val30Met variant). *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2011;17(2):122-8.
68. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2011;18(4):200-5.
69. McCaughan GW. Trekking new ground: overcoming medical and social impediments for extended criteria liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2012;18 Suppl 2:S39-46.
70. Purkey HE, Dorrell MI, Kelly JW. Evaluating the binding selectivity of transthyretin amyloid fibril inhibitors in blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5566-71.
71. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.
72. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
73. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802-14.
74. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1539-45.
75. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011-20.
76. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67.
77. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
78. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622.
79. McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, Behar J, Rhodes JB, Salen G, et al. A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*. 1983;6(5):463-7.

80. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6(7):726-33.
81. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):718-27.
82. Lever E, Cole J, Scott SM, Emery PW, Whelan K. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(7):750-8.
83. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1508-15.
84. Szilagyi A, Shrier I. Systematic review: the use of somatostatin or octreotide in refractory diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(12):1889-97.
85. Oliveira-e-Silva T, Campos Pinheiro L, Rocha Mendes J, Barroso E, Monteiro Pereira N. Peripheral polyneuropathy and female sexual dysfunction--familial amyloidotic polyneuropathy as an example besides diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2013;10(2):430-8.
86. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol.* 2008;7(5):451-8.
87. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med.* 1993;95(1):38-48.
88. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA.* 1997;277(13):1046-51.
89. Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf
90. Beirão JM, Matos ME, Beirão IB, Costa PP, Torres PA. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M). *Eur J Ophthalmol.* avr 2013;23(2):156-63.
91. Latasiewicz M, Millá E, Giralt J, Molina JJ, Matas J. Nonpenetrating deep sclerectomy as an effective treatment of glaucoma related to familial amyloid polyneuropathy. *J Glaucoma.* 2015;24(5):e80-83.
92. Kawaji T, Inoue T, Hara R, Eiki D, Ando Y, Tanihara H. Long-term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *PloS One.* 2014;9(5).
93. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, et al. Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. *Ophthalmology.* 2005;112(12):2212.
94. Monami M, Zannoni S, Gaias M, Nreu B, Marchionni N, Mannucci E. Effects of a Short Educational Program for the Prevention of Foot Ulcers in High-Risk Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:615680.
95. Molines L, Darmon P, Raccach D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab.* 2010;36(4):251-5.

96. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S14-26.
97. Pinney JH. Amyloidosis: Incidence, Prognosis, Investigation and Management [Internet] [Doctoral]. UCL (University College London); 2013. Disponible sur: <http://discovery.ucl.ac.uk/1420494/>
98. Finsterer J, Stöllberger C, Maeztu C. Sudden cardiac death in neuromuscular disorders. *Int J Cardiol*. 2016;203:508-15.
99. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-66.
100. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-38.
101. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):793-8.
102. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack F-U, et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2008;5(2):235-40.
103. Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today*. 2011;41(9):1211-8.
104. Tomás MT, Santa-Clara H, Bruno PM, Monteiro E, Carrolo M, Barroso E, et al. The impact of exercise training on liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. *Transplantation*. 2013;95(2):372-7.
105. Théaudin M, Cauquil C, Antonini T, Algalarrondo V, Labeyrie C, Aycaguer S, et al. Familial amyloid polyneuropathy: elaboration of a therapeutic patient education programme, « EdAmyl ». *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2014;21(4):225-30.
106. Holmgren G, Lundgren H-E, Suhr OB. Successful pregnancies and fatherhood in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP Val30Met) patients with liver transplantation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2004;11(2):125-9.
107. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T. Glaucoma medication during pregnancy and nursing. *Bull Société Belge Ophtalmol*. 2010;(314):33-6.
108. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.
109. Rowczenio D, Dogan A, Theis JD, Vrana JA, Lachmann HJ, Wechalekar AD, et al. Amyloidogenicity and clinical phenotype associated with five novel mutations in apolipoprotein A-I. *Am J Pathol*. 2011;179(4):1978-87.
110. Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(5):542-9.
111. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Ducot B, Lozeron P, Chemla D, et al. Prediction of Long-Term Survival After Liver Transplantation for Familial Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2154-6.

112. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):617-24.
113. Damy T, Deux J-F, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2013;20(4):212-20.
114. Kristen AV, Scherer K, Buss S, aus dem Siepen F, Haufe S, Bauer R, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):502-10.
115. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9.
116. Suhr OB, Lindqvist P, Olofsson B-O, Waldenström A, Backman C. Myocardial hypertrophy and function are related to age at onset in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2006;13(3):154-9.
117. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Ventricular Wall Thickening by Two-Dimensional Strain Imaging Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):411-5.
118. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
119. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, Tamas C, Dinanian S, Plante-Bordeneuve V, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloid polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4):229-38.
120. Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(4):416-24.
121. Delahaye N, Le Guludec D, Dinanian S, Delforge J, Slama MS, Sarda L, et al. Myocardial muscarinic receptor upregulation and normal response to isoproterenol in denervated hearts by familial amyloid polyneuropathy. *Circulation*. 2001;104(24):2911-6.
122. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 20 sept 2005;46(6):1076-84.
123. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):659-70.
124. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):470-8.