



Édition réalisée en partenariat
avec la filière Filnemus



 **AMYLOSE hATTR À LYON :**
un parcours coordonné, du
risque génétique au suivi
personnalisé, dès la phase
présymptomatique.

DÉCOUVRIR



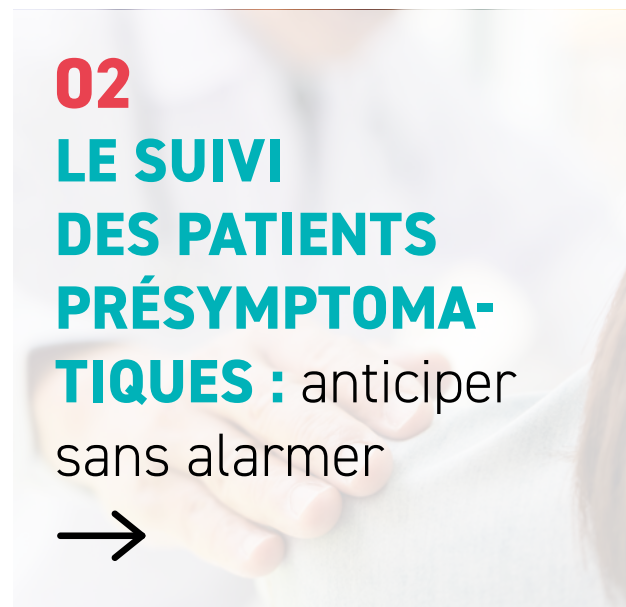
SOMMAIRE



01 ÉDITORIAL →



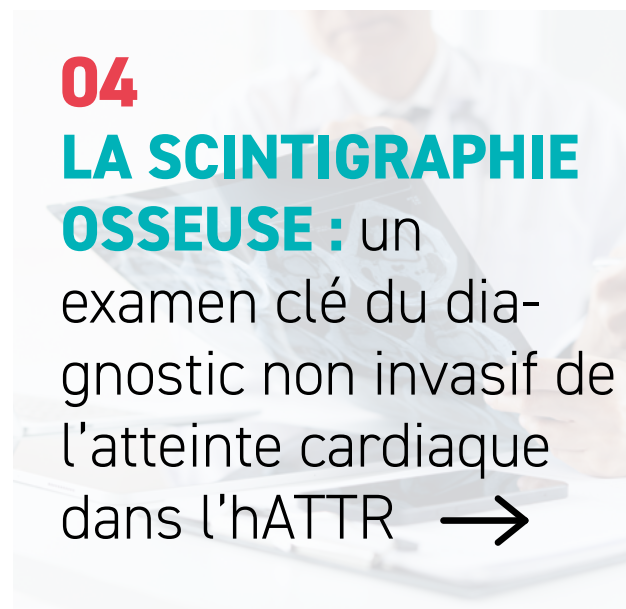
02 LE SUIVI DES PATIENTS PRÉSYMPTOMA- TIQUES : anticiper sans alarmer →



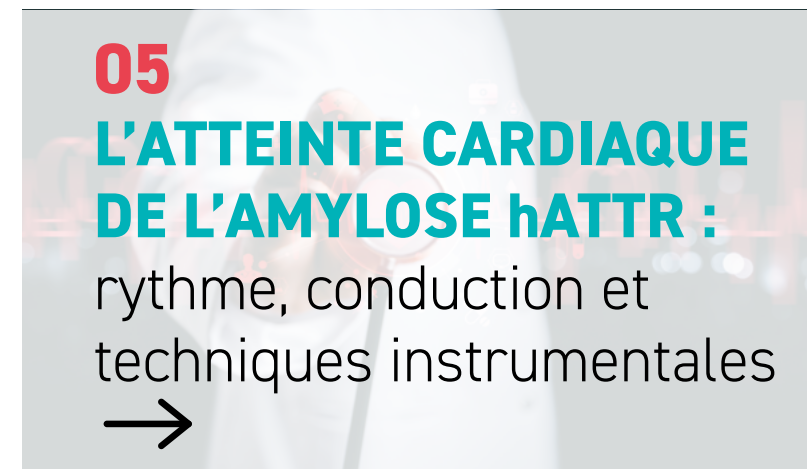
03 LA RÉÉDUCATION DANS LES NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES : du déficit à la participation →



04 LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE : un examen clé du dia- gnostic non invasif de l'atteinte cardiaque dans l'hATTR →



05 L'ATTEINTE CARDIAQUE DE L'AMYLOSE hATTR : rythme, conduction et techniques instrumentales →



06 LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS L'hATTR : du patient diagnostiqué à sa famille →



07 POINTS CLÉS À RETENIR →



08 ACTUALITÉS hATTR →



02 - INTERVIEW

LE SUIVI DES PATIENTS
PRÉSYMPTOMATIQUES : ANTICIPER
SANS ALARMER



Dr Adrien Bohic
Neurologue

03 - INTERVIEW

LA RÉÉDUCATION DANS
LES NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES :
DU DÉFICIT À LA PARTICIPATION



Pr Gilles Rode
Médecin de médecine
physique et de
réadaptation (MPR)

04 - INTERVIEW

LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE,
UN EXAMEN CLÉ DU DIAGNOSTIC NON
INVASIF DE L'ATTEINTE CARDIAQUE
DANS L'hATTR



Dr Caroline
Moreau-Triby
Médecin nucléaire

05 - INTERVIEW

L'ATTEINTE CARDIAQUE DE L'AMYLOSE
hATTR : RYTHME, CONDUCTION ET
TECHNIQUES INSTRUMENTALES



Pr Pierre-Yves
Courand
Cardiologue

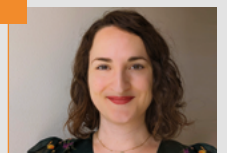
06 - REGARDS CROISÉS

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS L'hATTR :
DU PATIENT DIAGNOSTIQUÉ À SA FAMILLE



Dr Pauline Monin
Généticienne

Mme Amandine Gadier
Conseillère en génétique



ÉDITO

AMYLOSE hATTR : anticiper, diagnostiquer, accompagner



Dr Juliette Svahn

Neurologue, centre de référence
des maladies neuromusculaires,
Hospices Civils de Lyon

Il y a encore peu d'années, apprendre que l'on était porteur d'une mutation du gène TTR associée à l'amylose hATTR, c'était en partie recevoir une information dont il pouvait être difficile de se saisir, en raison des impacts et incertitudes soulevés pour soi et ses apparentés. L'évolution des options thérapeutiques pour cette pathologie et les dynamiques renforcées qui en découlent (association de patients, conseil génétique, filières maladies rares) ont profondément changé la situation pour les patients atteints et les porteurs présymptomatiques. Nous sommes sollicités par des personnes présymptomatiques, parfois par des familles dont un apparenté est suivi dans une autre

région et qui cherchent un relai à Lyon, ou l'inverse. Ce mouvement dit l'essentiel de notre travail aujourd'hui : organiser un réseau accessible et réactif, à l'échelle régionale comme nationale, pour qu'aucun patient ne reste à distance d'un parcours spécialisé.

À Lyon, ce réseau est dense. La neurologie, la cardiologie, la médecine nucléaire, l'anatomopathologie et la génétique se répartissent sur plusieurs sites des Hospices Civils, et c'est précisément leur dialogue qui fait la qualité de la prise en charge. Nos dossiers sont partagés et discutés ; nous nous retrouvons chaque semaine en réunion neuromusculaire, chaque mois sur des dossiers régionaux, avec également l'accès à la RCP Amylose na-

tionale de la filière Filnemus. Cette coordination n'a rien d'accessoire : certains patients cumulent par exemple une gammopathie monoclonale et une amylose génétique, et seul un échange permanent entre anatomopathologistes, neurologues et cardiologues permet d'orienter le diagnostic et la prise en charge.

Cette dynamique se prolonge dans la recherche : notre cellule de recherche clinique participe aux registres et aux études qui documentent la maladie¹, et nous avons pris part, côté neurologique, à un essai clinique conduit sur le versant cardiologique. Elle ne s'arrête pas non plus aux portes de l'hôpital : la rééducation, l'insertion socio-professionnelle et le lien avec les associations

de patients font partie intégrante du parcours.

Ce numéro donne la parole à ces équipes. On y suivra le parcours des porteurs présymptomatiques, dont la surveillance vise à repérer le moment où une initiation de traitement devient indiquée. On y verra la place devenue centrale de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic non invasif de l'atteinte cardiaque, et les techniques par lesquelles les cardiologues anticipent les troubles du rythme et de la conduction. On y lira le rôle de la médecine physique et de réadaptation, essentiel dans les neuropathies héréditaires, et plus encore dans celles qui n'ont, à ce jour, aucun traitement spécifique. Et l'on y découvrira le conseil génétique,

ce temps si particulier où l'on s'adresse à des personnes qui ne sont pas malades, mais qui doivent pouvoir décider, à leur rythme, de connaître ou non leur statut.

S'il fallait retenir un message pour les confrères qui ne sont pas spécialistes des maladies neuromusculaires rares, ce serait celui de la vigilance. Un canal carpien bilatéral chez un sujet jeune sans facteurs favorisants, une neuropathie qui progresse, une atteinte cardiaque, une altération de l'état général avec dysautonomie : autant de drapeaux rouges qui doivent faire évoquer une amylose à transthyrétine.² Le test est simple, et même si les formes dites « sporadiques » (absence d'antécédent familial

connu) de neuropathie hATTR sont rares, l'enjeu pour le patient et sa famille est important. Car parfois, derrière un patient, il y a des apparentés qui ignoraient ou qui n'avaient pas compris les manifestations de l'affection et son évolution. Interroger l'histoire familiale, questionner le cœur, les nerfs, la marche : c'est par là que tout commence.



LE SUIVI DES PATIENTS PRÉSYMPTOMATIQUES : anticiper sans alarmer

Porteurs d'une mutation du gène TTR mais sans manifestation clinique, les patients dits présymptomatiques occupent une place singulière dans le parcours de l'amylose hATTR. Ils ne sont pas malades, mais présentent un facteur de risque génétique qui justifie un suivi spécifique, à la fois attentif et mesuré. Le Dr Adrien Bohic, neurologue au centre de référence des maladies neuromusculaires de Lyon, en décrit l'organisation et ce qui en fait toute la délicatesse.

Que recouvre exactement la notion de patient présymptomatique ?

Dr Bohic : Ce sont des personnes porteuses de la mutation, mais qui n'ont aucune plainte en rapport avec la maladie. Le plus souvent, elles arrivent jusqu'à nous parce qu'un proche a été diagnostiqué et en a informé largement sa famille : parents, frères et sœurs, parfois cousins. C'est ce qu'il faut faire. Ces apparentés sont alors orientés vers le service de génétique, avec lequel nous travaillons dans le même hôpital. Le Dr Monin y a mis en place un parcours dédié au dépistage des facteurs de risque génétiques. C'est important, car même si l'amylose se traite aujourd'hui, la décision de se faire dépister a des im-

plications psychologiques et sociétales qu'il faut préparer.

À quel moment intervenez-vous, et que se passe-t-il lors de cette première consultation ?

Dr Bohic : Une fois la mutation confirmée, il est systématiquement proposé à la personne de rencontrer un neurologue, dans le cadre du parcours organisé à Lyon. La consultation sert d'abord à expliquer la maladie et la notion de pénétrance : ce n'est pas du 100 %, cela dépend des variants.^{3,4} J'examine ensuite la personne pour m'assurer qu'elle ne présente aucun signe de maladie, et je lui présente les options de prise en charge aujourd'hui disponibles⁵, ainsi que les perspectives d'évolution du champ

thérapeutique. Au terme de cette consultation, je propose un bilan en hôpital de jour pour explorer les deux organes les plus souvent touchés : les nerfs périphériques et le cœur, en lien avec nos collègues cardiologues.

En quoi consiste ce bilan d'hôpital de jour ?

Dr Bohic : Sur le plan biologique, une prise de sang recherche des marqueurs cardiaques (peptide natriurétique et troponine) ainsi qu'un bilan général rénal et hépatique. Nous y intégrons désormais les neurofilaments, marqueurs de souffrance neuronale qui peuvent s'élever avant même l'apparition des symptômes ; ils ne figurent pas encore dans les recommandations officielles, mais cela pourrait évoluer.⁴ Sur le plan neurologique, nous réalisons un électroneuromyogramme des quatre membres, mains comme pieds, et un Sudoscan, un examen indo-

lore disponible dans certains centres, qui donne une indication indirecte sur la fonction des petites fibres nerveuses autonomes, parfois atteintes précocement. Sur le plan cardiaque, une échographie et une scintigraphie osseuse, qui peut mettre en évidence une fixation cardiaque évocatrice d'une atteinte amyloïde.³

À quelle fréquence ce suivi est-il organisé ?

Dr Bohic : Cela s'adapte à chaque situation. Chez des patients jeunes, sans aucun symptôme, on espace volontiers le bilan tous les cinq ans. La surveillance se resserre dans la décennie qui précède l'âge auquel l'apparenté a développé la maladie : si le père a déclaré ses symptômes à 70 ans, on renforce le suivi à partir de 60 ans, tous les douze à dix-huit mois. Les recommandations ne sont pas encore très précises sur ce point ; je pense qu'elles le deviendront. L'essentiel, c'est que ces personnes aient nos coordonnées et n'hésitent pas à nous joindre au moindre doute. Ces personnes ne sont pas malades : elles ont un facteur de risque de développer une maladie. Tout l'enjeu, c'est de ne pas manquer le moment où elle débute.

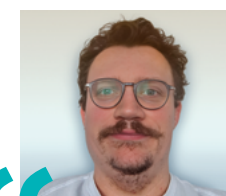
Quels signes d'alerte leur transmettez-vous ?

Dr Bohic : Sans les alarmer au moindre micro-symptôme, les formes les plus classiques débutent par des troubles de la sensibilité, surtout aux pieds : fourmillements, perte de la

sensation du sol, de la chaleur ou de la douleur. Viennent ensuite des difficultés à la marche ou des crampes, mais c'est déjà une forme plus évoluée, et tout l'enjeu est d'éviter d'en arriver là. Il y a aussi les signes du système nerveux autonome : troubles de l'érection, souvent précoces, troubles digestifs inhabituels, chutes de tension au lever. Et sur le plan cardiaque, une fatigue inhabituelle, un essoufflement, des palpitations.^{2,6} Cela fait beaucoup de symptômes que chacun peut éprouver sans être malade, mais nous préférons en dire assez. Les gens n'appellent pas pour rien, et même si c'était le cas, nous sommes là pour ça.

Qu'est-ce qui fait la spécificité d'une relation avec des patients qui ne sont pas malades ?

Dr Bohic : C'est particulier. Je leur explique qu'ils ont un facteur de risque important, mais que certaines personnes de 80 ans portent la même mutation sans avoir jamais développé de symptômes. On cherche à dédramatiser, à ne pas les empêcher de vivre normalement. En même temps, l'amylose est l'une des premières maladies où des options thérapeutiques peuvent aujourd'hui modifier l'évolution de la maladie, avec un intérêt particulier à intervenir précocement lorsque les premiers signes apparaissent. Toute la difficulté, c'est de ne pas manquer le moment où la maladie débute. C'est tout le sens du suivi proposé : il n'est pas forcément rapproché,



Dr Adrien Bohic
Neurologue,
Hospices Civils de Lyon

Ces personnes ne sont pas malades : elles ont un facteur de risque de développer une maladie. Tout l'enjeu, c'est de ne pas manquer le moment où elle débute

mais il doit être continu.

Quels messages souhaitez-vous adresser aux professionnels de santé ?

Dr Bohic : D'abord, ne pas hésiter à adresser les patients au centre expert, le nôtre à Lyon ou un autre devant toute neuropathie, surtout en cas d'histoire familiale atypique. Les choses évoluent vite, en particulier dans l'amylose. Ensuite, garder en tête que des maladies qu'on ne traitait pas il y a dix ans se traitent aujourd'hui : adresser à un centre expert, c'est éviter des pertes de chance. Le patient peut tout à fait être suivi ailleurs ensuite ; ce qui me paraît indispensable, c'est qu'il ait eu au moins un contact avec le centre, qu'il soit entré dans la filière et dispose de nos coordonnées en cas de besoin.



**Pour plus d'informations
sur l'Amylose hATTR**



LA RÉÉDUCATION DANS LES NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES : du déficit à la participation

Longtemps tenue à distance des maladies neuromusculaires, par crainte d'aggraver le déficit, la rééducation s'y est imposée comme un soin à part entière. Le Pr Gilles Rode, médecin de médecine physique et de réadaptation au CHU de Lyon, décrit une approche qui dépasse le seul geste rééducatif : penser la maladie non plus du gène vers la société, mais de la personne et de sa place dans le monde vers le gène. Une grille de lecture utile pour l'ensemble des neuropathies héréditaires, et transposable à l'amylose hATTR lorsqu'elle s'accompagne d'une atteinte neurologique fonctionnelle.

Votre expertise porte largement sur les neuropathies héréditaires et les maladies neuromusculaires. En quoi cette approche peut-elle éclairer la prise en charge en rééducation des patients atteints d'amylose hATTR ?

Pr Rode : Nous suivons beaucoup de maladies neuromusculaires – Charcot-Marie-Tooth, ataxies génétiques, myopathies, mitochondriopathies – et les principes de prise en charge MPR peuvent être rapprochés de ceux utilisés dans les neuropathies héréditaires. Il y a eu un changement majeur dans la perception de

ces maladies : on pensait autrefois qu'il ne fallait surtout pas faire d'activité physique ni de rééducation, de peur d'aggraver le déficit. Il n'en est rien : la rééducation est au contraire un vrai enjeu.

Sur quel cadre conceptuel repose la rééducation neurologique aujourd'hui ?

Pr Rode : Le modèle de référence, c'est la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, la CIF.⁷ Un gène est à l'origine d'une pathologie qui se manifeste par des déficiences motrices, sensitives, végétatives ou locomotrices, comme les déformations du pied. Ces déficiences entraînent des limitations d'activité – marche, préhension, continence, actes de la vie quotidienne, posture – qui débouchent sur ce que l'OMS appelle une restriction de participation, ce qu'on désignait avant par le handicap. L'essentiel est là : le patient, lui, ne raisonne pas du gène vers

la société, mais de la société vers le gène. Sa question, c'est : que puis-je faire pour garder ma place dans ma vie familiale, professionnelle, mes loisirs ? Cette double vision rend indispensable la collaboration des neurologues, généticiens, rééducateurs, ergothérapeutes et acteurs sociaux.

Comment se construit le projet thérapeutique ?

Pr Rode : Premier principe : il repose sur un diagnostic très précis des différents niveaux d'expression de la maladie. Second, tout aussi déterminant : il se construit avec le patient, sinon il n'a aucun intérêt. Ce que l'on cherche, ce n'est pas à améliorer le gène, même si les progrès scientifiques transforment aujourd'hui certaines maladies neuromusculaires ; c'est à améliorer la situation de la personne. Un patient qui a un déficit moteur doit bénéficier d'un programme de renforcement, global ou ciblé, complété par la rééducation

sensitive et, souvent, la psychomotricité : les amyotrophies altèrent l'image du corps, avec un retentissement réel sur le bien-être.

Quelle place accordez-vous à l'activité physique ?

Pr Rode : Une place centrale.^{3,8} En neurologie, s'il n'y a qu'une chose à retenir, c'est que la marche et l'activité physique sont comme l'insuline pour le diabétique. Un patient capable de marcher deux cents mètres doit pouvoir entretenir cette capacité : maintenir sa performance motrice, limiter le déconditionnement et préserver son adaptation cardiaque et respiratoire à l'effort. Rester assis toute la journée, c'est se désadapter. S'y ajoute la question du poids : le surpoids est une surcharge de travail pour les muscles, tandis que la sédentarité et le retentissement anxiodépressif peuvent favoriser une alimentation déséquilibrée. D'où l'importance de la rencontre avec la diététicienne en hôpital de jour : rien n'est interdit, il s'agit de connaître ses possibilités et ses besoins. Nous apprenons aussi au patient à être son propre évaluateur : les objets connectés, en comptant les pas, donnent un repère objectif, aident à suivre l'activité dans le temps et à tenir un objectif raisonnable avec le kinésithérapeute. Pour ces patients, la marche et l'activité physique, c'est comme l'insuline pour le diabétique : un soin à part entière.

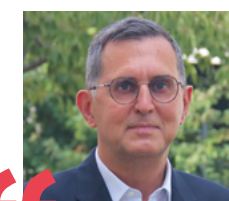
INTERVIEW/ Du médecin MPR

Quelles aides techniques mobilisez-vous pour la marche et la préhension ?

Pr Rode : Pour la marche, il y a les cannes et les bâtons, qui stigmatisent moins, et surtout les orthèses : pour un déficit moteur distal de la cheville, le releveur en carbone facilite la marche en diminuant son coût énergétique. Tout l'enjeu est de l'intégrer au schéma de marche : le cerveau a pris l'habitude de compenser, et un programme en hôpital de jour réautomatise le geste. Pour la préhension, c'est le travail de l'ergothérapie : clavier adapté, ustensiles, vêtements sans petits boutons : tout ce qui préserve l'autonomie.³

Au-delà du fonctionnel, qu'est-ce qui doit guider l'accompagnement ?

Pr Rode : Il faut bien distinguer la santé et le handicap. On peut être en situation de handicap sévère et avoir une excellente santé physique, psychique et sexuelle : ce n'est pas parce qu'un patient est en fauteuil qu'il ne peut pas avoir une vie amoureuse et un projet personnel. La stigmatisation, elle, reste très présente : des patients atteints d'ataxie, à la marche ébrieuse, me disent ne plus oser sortir parce qu'on les a pris pour des personnes ivres. Notre rôle, c'est de permettre au patient de rester autonome tant que c'est possible, puis indépendant et libre de ses choix : aménagement du domicile, domotique, fau-



Pr Gilles Rode
Médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), Hospices Civils de Lyon

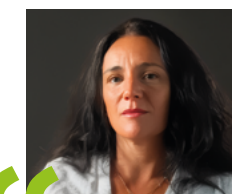
Pour ces patients, la marche et l'activité physique, c'est comme l'insuline pour le diabétique : un soin à part entière

teuils adaptés jusqu'aux commandes au menton dans les formes les plus sévères.

Quel rôle jouent les centres de référence dans ces maladies rares ?

Pr Rode : Ce sont des pathologies très rares. Les patients me disent souvent : « Je n'ai pas trouvé de kinésithérapeute qui connaisse ma maladie. » C'est un vrai problème, et toute la raison d'être des centres de référence. Permettez-moi une analogie : les médecins peuvent proposer du prêt-à-porter ; c'est mieux de faire du sur-mesure, et encore mieux, parfois, de la haute couture. À la demande de patients qui ne trouvaient pas de rééducateur, nous avons bâti un programme dédié aux ataxies génétiques avec deux associations, et nous avons un essai financé par le ministère pour le comparer à la rééducation classique. L'essentiel n'est pas de standardiser, mais de répondre de façon personnalisée avec les généticiens, les neurologues, les chirurgiens orthopédiques, la médecine de ville et la MDPH.³





Dr Caroline Moreau-Triby
Médecin nucléaire,
Hospices Civils de Lyon

Une scintigraphie positive doit toujours conduire à éliminer une amylose AL : c'est une urgence thérapeutique, qui ne doit jamais être confondue avec une amylose ATTR

LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE : un examen clé du diagnostic non invasif de l'atteinte cardiaque dans l'hATTR

Le cœur est, avec les nerfs, l'une des deux grandes cibles de l'amylose hATTR. Pour en détecter l'atteinte, un examen ancien a pris une place nouvelle : la scintigraphie osseuse peut aujourd'hui contribuer à établir, dans certaines situations, le diagnostic non invasif d'une cardiopathie amyloïde ATTR, avec un haut degré de certitude, à condition d'en respecter les règles d'interprétation. Le Dr Caroline Moreau-Triby, médecin nucléaire au CHU de Lyon, en détaille les indications, le déroulé et les limites.

Comment la scintigraphie a-t-elle modifié le diagnostic de l'atteinte cardiaque dans l'amylose hATTR ?

Dr Moreau-Triby : La scintigraphie osseuse est un examen ancien utilisé pour l'exploration fonctionnelle du squelette pour des indications principalement orthopédiques et oncologiques. Le mécanisme est encore inconnu, mais le radiotraceur osseux se fixe de façon anormale sur les dépôts amyloïdes myocardiques en cas d'atteinte cardiaque de l'amylose hATTR.⁹ Depuis quelques années, le nombre de demandes d'examens dans cette indication a considérablement augmenté, porté par une meilleure connaissance de la maladie, la sensibilisation des cardiologues et surtout l'évolution des options de prise en charge. L'excellente sensibilité et spécificité de l'examen, y compris à des stades précoces de la maladie, permet le plus souvent d'établir le diagnostic et d'éviter de recourir à la biop-

sie myocardique.

A quel moment intervenez-vous, et qu'apporte la scintigraphie osseuse ?

Dr Moreau-Triby : La scintigraphie osseuse avec recherche d'amylose cardiaque est le plus souvent indiquée dans le cadre du dépistage devant une suspicion : épaississement des parois ventriculaires, signes d'infiltration myocardique, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, ou syndrome du canal carpien avec des signes cardiaques discrets. Depuis que les options de prise en charge ont évolué, l'intérêt de poser ce diagnostic s'est renforcé pour le patient, et parfois pour sa famille lorsqu'une forme héréditaire est suspectée ou confirmée. Une scintigraphie positive oriente fortement vers une amylose à transthyrétine, à condition d'avoir éliminé une amylose AL par un bilan immunologique, de prise en charge différente et urgente. L'analyse génétique du gène TTR distingue

ensuite la forme héréditaire, l'hATTR, de la forme dite sauvage.

Concrètement, comment se déroule l'examen pour le patient ?

Dr Moreau-Triby : On injecte au patient, par voie veineuse, un radiopharmaceutique utilisé pour les scintigraphies osseuses : en France, le 99mTc-DPD ou le 99mTc-HMDP, des diphosphonates marqués au Technétium 99m.⁹ L'examen est généralement très bien toléré ; les effets secondaires sont exceptionnels et la dose de radioactivité utilisée est négligeable ou très faible dans les conditions habituelles de la médecine nucléaire. Les images sont réalisées entre une et trois heures après l'injection selon le protocole du service. On effectue d'abord un balayage du corps entier d'une vingtaine de minutes (images planaires en deux dimensions), complété le plus souvent par une tomographie couplée à un scanner

INTERVIEW/ De la médecin nucléaire

centrée sur le cœur. Cette acquisition en trois dimensions, qui ajoute une dizaine de minutes d'examen, permet de mieux localiser la fixation, de la distinguer d'une activité vasculaire résiduelle et d'améliorer la fiabilité de l'interprétation.

Comment est interprété l'examen, et quels sont les principales limites et les pièges diagnostiques ?

Dr Moreau-Triby : Nous disposons de critères d'interprétation bien définis (score de Perugini) et l'examen est rendu positif si la fixation est supérieure ou égale à la fixation osseuse costale. En l'absence d'amylose AL, après exclusion par le cardiologue d'une gammopathie monoclonale, le diagnostic d'amylose TTR est retenu de façon quasi-certaine, les faux positifs étant exceptionnels (hydroxychloroquine, quelques cardiomyopathies...)⁹ Dans les formes très précoces, la fixation peut être localisée à la base du cœur ou au septum et est alors moins visible sur les images planaires. La tomographie couplée au scanner aide à la localiser et à la distinguer d'une activité vasculaire. À l'inverse, une scintigraphie négative n'exclut pas totalement une atteinte cardiaque ATTR, notamment dans certaines formes héréditaires à expression d'abord neurologique. Dans ces situations, l'examen peut ne pas encore objectiver de fixation myocardique franche. D'autres examens peuvent alors être discutés, comme la scintigraphie MIBG, qui explore la dénervation cardiaque, celle-ci

pouvant précéder les signes d'infiltration. Les situations les plus délicates sont les fixations faibles ou douteuses (inférieures à la fixation costale), pour lesquelles une biopsie myocardique peut rester nécessaire afin de discriminer les différents types d'amylose. Une fixation anormale extracardiaque comme hépatique, pulmonaire ou des tissus mous peut également aider à orienter le diagnostic. Une scintigraphie positive doit toujours conduire à éliminer une amylose AL : c'est une urgence thérapeutique, qui ne doit jamais être confondue avec une amylose ATTR.

La scintigraphie peut-elle servir d'outil de suivi ?

Dr Moreau-Triby : En pratique courante, non : la scintigraphie reste un outil diagnostique.⁹ Des études évaluent son intérêt pour suivre l'évolution de la maladie ou l'effet des traitements, en quantifiant la fixation myocardique et sa valeur pronostique. Mais cela suppose des méthodes de quantification validées, reproductibles et applicables en routine. C'est un champ de recherche prometteur, pas encore une utilisation standardisée.

Quelles sont les perspectives de recherche, et quelle place pour l'intelligence artificielle ?

Dr Moreau-Triby : Des traceurs TEP ciblant directement les dépôts amyloïdes sont en cours d'évaluation, certains issus de ceux utilisés dans la maladie d'Alzheimer. Ils pourraient être utiles dans les situations complexes : scintigraphie négative ou douteuse alors que la suspicion persiste et, parfois, pour

éviter une biopsie. La TEP au 18F-Florbetaben corps entier pourrait aussi être utile pour le suivi non invasif de la charge corporelle globale en dépôts amyloïdes sous traitements spécifiques (chimiothérapies pour les formes AL et traitements spécifiques actuellement à l'essai pour les formes ATTR).¹⁰ Un tel suivi est encore impossible aujourd'hui. En routine, nous nous appuyons sur l'évaluation visuelle (score de Perugini) et pour la majorité des examens l'interprétation est rapide et assez facile. L'intelligence artificielle pourrait plutôt aider à analyser de très grands volumes d'examens dans des études rétrospectives multicentriques ; mais pour le diagnostic individuel, et notamment les cas litigieux, elle n'a pas de place établie à ce jour.



L'ATTEINTE CARDIAQUE DE L'AMYLOSE hATTR : rythme, conduction et techniques instrumentales

Dans l'amylose hATTR, le cœur est souvent en première ligne, parfois même la porte d'entrée du diagnostic. Troubles du rythme, troubles de la conduction, infiltration du muscle cardiaque : l'atteinte appelle une stratégie où l'on cherche à anticiper plutôt qu'à subir, depuis la surveillance des anomalies électriques jusqu'aux dispositifs implantables ou aux gestes de rythmologie lorsqu'ils sont indiqués. Le Pr Pierre-Yves Courand, cardiologue au CHU de Lyon, en décrit les signaux d'alerte, les techniques instrumentales et les conditions d'une prise en charge experte.

Dans la forme hATTR, quelle place occupe l'atteinte cardiaque, et quels signaux doivent alerter le cardiologue ?

Pr Courand : Cela dépend du phénotype. Selon les variants de l'amylose mutée à transthyrétine, l'expression peut être presque exclusivement neurologique, presque exclusivement cardiologique, ou mixte. La porte d'entrée du cardiologue varie donc : sur une expression cardiaque pure, il est parfois le médecin de première ligne et pose lui-même le diagnostic d'amylose à transthyrétine, le génotypage confirmant ensuite une forme mutée, l'hATTR, ou une forme sauvage (wtATTR). Les signes d'appel sont d'abord ceux de l'insuffisance cardiaque : une dyspnée, fréquente en début de maladie, pouvant évoluer vers un essoufflement au moindre effort, des œdèmes, une congestion pulmonaire, signes d'une décompensation déjà avancée. Il faut aus-

si penser aux palpitations, qui peuvent traduire un trouble du rythme, aux malaises liés soit à une arythmie rapide, soit à un ralentissement du cœur par troubles de conduction, et à une fatigue, peu spécifique mais qui peut masquer une cardiopathie. Lorsque l'entrée est neurologique, le neurologue sollicite presque toujours le cardiologue pour une évaluation de base, modulée selon que le variant est réputé atteindre ou non le cœur.

Quels examens conduisez-vous, et qu'est-ce qui module la surveillance ?

Pr Courand : L'atteinte la plus spécifique, c'est la fixation du cœur à la scintigraphie osseuse⁹ surtout aux stades les plus typiques, dits 2 et 3 de la classification de Perugini. Elle signe la présence de la maladie au niveau cardiaque ; reste à écarter le principal diagnostic différentiel, l'amylose à chaînes légères (AL), d'origine hématologique, par

l'électrophorèse des protéines sériques, les chaînes légères libres et la protéinurie de Bence-Jones. Si ce bilan est normal, l'atteinte est bien liée à l'amylose à transthyrétine : la scintigraphie est la pierre angulaire du diagnostic non invasif pour le cardiologue. L'échographie quantifie ensuite la fonction du cœur : une hypertrophie ventriculaire gauche traduisant l'infiltration amyloïde, une perte de la relaxation diastolique, une élévation des pressions intracardiales et une dilatation des oreillettes, autant d'éléments qui nourrissent l'insuffisance cardiaque et favorisent les anomalies du rythme. L'électrocardiogramme et le Holter ECG complètent la recherche de troubles du rythme et de conduction. L'ECG, accessible à un non-cardiologue, est précieux : anormal chez un patient ayant une atteinte neurologique, il accélère le bilan.³ Un ECG et deux biomarqueurs

simples, le NT-proBNP et la troponine, s'ils sont anormaux, suffisent à un non-cardiologue pour suspecter une atteinte cardiaque et adresser le patient.

Face aux troubles de la conduction, quelles stratégies d'intervention ?

Pr Courand : Dans l'amylose, on cherche à prévenir, car la maladie est évolutive³ : quand des dégâts électriques sont visibles, le risque de progression demeure malgré les traitements visant à ralentir ou stabiliser l'évolution de la maladie. Sur le versant de la conduction, le cœur peut se ralentir au point de provoquer des pauses de plusieurs secondes et des malaises. On propose alors un stimulateur cardiaque, un pacemaker³, de façon prophylactique ou en urgence devant des anomalies très graves, pour prévenir cette défaillance.

Et face aux troubles du rythme ?

Pr Courand : À l'inverse, l'amylose peut infiltrer les ventricules comme les oreillettes. Ces dépôts favorisent des remaniements du tissu cardiaque, notamment des zones de fibrose, qui peuvent être à l'origine d'arythmies rapides : lorsqu'elles sont très rapides, elles peuvent provoquer des malaises ; lorsqu'elles le sont un peu moins, elles peuvent décompenser un cœur qui n'a plus le temps de se remplir correctement. Leur prise en charge exige une vraie expertise, car certains traitements antiarythmiques ou ralentis-

seurs usuels peuvent être mal tolérés ou contre-indiqués chez ces patients. Outre les médicaments, certaines interventions peuvent être discutées. L'ablation endocavitaire, notamment dans la fibrillation atriale, vise à réduire la charge rythmique et à maintenir un rythme cardiaque aussi stable que possible lorsque le profil du patient s'y prête. Devant certaines tachycardies ventriculaires, un défibrillateur implantable peut également être envisagé au cas par cas : proche du pacemaker dans son principe d'implantation, il peut interrompre certaines arythmies ventriculaires par stimulation rapide ou par choc électrique interne. L'amylose restant une maladie rare, nous ne disposons pas des grands essais disponibles dans d'autres cardiopathies : les indications reposent donc sur l'expérience des centres experts et sur une décision partagée entre le médecin référent, le rythmologue et le patient, après information sur les bénéfices attendus et les risques de chaque intervention.

Quels messages clés pour les professionnels non spécialistes ?

Pr Courand : Le dépistage a beaucoup progressé : le nombre de diagnostics d'atteinte cardiaque a été multiplié par trois à quatre en France au cours des dix dernières années, le diagnostic non invasif par scintigraphie devenant accessible en ville.



Pr Pierre-Yves Courand
Cardiologue,
Hospices Civils de Lyon

Un ECG et deux biomarqueurs simples, le NT-proBNP et la troponine, s'ils sont anormaux, suffisent à un non-cardiologue pour suspecter une atteinte cardiaque et adresser le patient

Encore faut-il y penser devant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'échographie, ou des points d'appel systémiques : neuropathie périphérique, canal carpien, doigts à ressaut, canal lombaire étroit. Pour le non-cardiologue sans imagerie, deux outils simples orientent : un ECG, qui peut montrer des blocs de branche ou atrio-ventriculaires ou une fibrillation auriculaire, et deux biomarqueurs disponibles partout, le NT-proBNP et la troponine, souvent anormaux quand le cœur est infiltré. Une fois le diagnostic évoqué, l'essentiel est de référer vers un centre réunissant toutes les compétences : génétique, médecine nucléaire, neurologie, parfois néphrologie ou hématologie, gériatrie, sans oublier les anatomopathologistes pour les biopsies. La pluridisciplinarité est vraiment le maître mot.



LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS L'hATTR : du patient diagnostiqué à sa famille

Une fois le diagnostic d'amylose hATTR posé chez un patient, une autre consultation s'ouvre, d'une nature très particulière : celle où l'on s'adresse à des apparentés qui ne sont pas malades, mais qui peuvent être porteurs d'un risque génétique. Test présymptomatique, transmission, projet parental, droit de ne pas savoir : le conseil génétique avance avec prudence, écoute et pédagogie. Le Dr Pauline Monin, généticienne, et Mme Amandine Gadier, conseillère en génétique au CHU de Lyon, en exposent les principes à deux voix.

Dans l'amylose hATTR, quel est le rôle de la consultation de génétique dans le parcours des familles ?

Dr Monin : À Lyon, notre unité de neurogénétique intervient peu dans le diagnostic du cas index ; celui-ci est posé par le neurologue ou le cardiologue. C'est ensuite que nous recevons le patient pour le conseil génétique : reprendre les éléments du diagnostic et identifier les apparentés à risque qui pourraient bénéficier d'un test, s'ils le souhaitent.

Mme Gadier : Nous discutons aussi des risques pour la descendance du cas index.



Dr Pauline Monin
Généticienne,
Hospices Civils
de Lyon

Être porteur ne veut pas dire être malade même si, dans cette maladie, la pénétrance reste élevée

Nous voyons ensuite les apparentés, souvent asymptomatiques, pour organiser un test présymptomatique.

Comment se déroule le test présymptomatique, et en combien de temps ?

Dr Monin : Nous avons mis en place un protocole pour les apparentés : enfants, frères et sœurs, ou apparentés plus éloignés. Nous proposons de les recevoir même s'ils ne souhaitent pas être testés, simplement pour expliquer la maladie et leurs risques. S'ils veulent le test, on leur laisse quelques jours ou semaines de réflexion ; ils sont aussi reçus par notre psychologue. S'ils maintiennent leur demande, nous prescrivons l'analyse génétique et organisons le prélèvement sanguin, puis nous les revoyons pour leur rendre le résultat, en binôme avec la psychologue.¹¹

Mme Gadier : Nous recevons les patients assez vite, en deux à trois semaines, pour la première consultation. L'analyse

génétique prend ensuite deux à trois mois selon les laboratoires. Les apparentés porteurs sont réadressés au neurologue et au cardiologue pour un bilan de base et un suivi, même très espacé au début : l'idée est de détecter assez tôt les premiers signes pour permettre une prise en charge adaptée, dans un contexte où les options thérapeutiques ont évolué ces dernières années.

C'est une consultation très particulière, avec des personnes qui ne sont pas malades. Comment prenez-vous en compte ce cadre ?

Mme Gadier : Il y a, en simplifiant, deux types de profil. Certains arrivent très informés, par leur parent atteint par exemple : ils savent qu'ils ont un risque de 50 % d'être porteurs, ont vu la maladie s'exprimer, et savent déjà qu'ils veulent le test. Avec eux, le risque est qu'ils s'identifient au parent porteur, alors que la maladie peut s'exprimer différemment, à un autre âge ; on

REGARD/ De la conseillère en génétique

met donc l'accent sur cette variabilité. D'autres arrivent sans aucune information, et nous reprenons tout depuis le début : gènes, mutations, transmission autosomique dominante, signes, variabilité familiale, antécédents, arbre généalogique. Quel que soit le profil, nous expliquons surtout la particularité de ce diagnostic présymptomatique : la génétique répond par oui ou non à la question du portage de la mutation familiale, sans préciser l'âge d'apparition des signes ni les signes eux-mêmes. Et il n'y a aucune obligation : on peut s'en tenir à une surveillance, faire le test plus tard ou jamais ; venir et même faire la prise de sang n'engage pas à recevoir le résultat.

Dr Monin : Tout l'enjeu est de les accompagner pour accueillir leur résultat, quel qu'il soit, surtout s'il est défavorable. Être porteur ne veut pas dire être malade même si, dans cette maladie, la pénétrance reste élevée.

Comment s'articulent vos rôles, généticienne et conseillère en génétique ?

Dr Monin : Schématiquement, le généticien clinicien s'occupe du patient et la conseillère en génétique des apparentés, mais c'est très simplifié. Pour l'amylose, notre équipe intervient surtout pour le conseil génétique, pas pour la prise en charge du malade ; ce sont donc surtout les conseillères qui voient ces familles. Le conseiller en génétique, formé au sein d'un master professionnalisant, exerce sous la

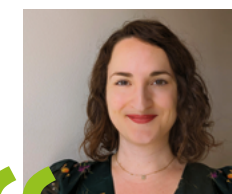
responsabilité d'un généticien, qui est médecin : nous fonctionnons en binôme.

Mme Gadier : Nous ne faisons pas de suivi : une fois un apparenté porteur dépisté, nous l'orientons vers les spécialistes. En revanche, nous pouvons le revoir des années plus tard, lors de consultations dédiées, pour un projet parental par exemple.

Quelles préoccupations reviennent le plus souvent ?

Mme Gadier : Beaucoup de préoccupations concernent la descendance. Certains patients, parfaitement asymptomatiques, nous disent ne pas vouloir savoir pour eux, mais vouloir préciser le risque pour leurs enfants ; notre rôle est de redonner du sens à leur démarche, car le résultat les concerne d'abord eux-mêmes. Reviennent aussi les questions sur la recherche et les traitements, que nous renvoyons plutôt vers le neurologue ou le cardiologue.

Dr Monin : On ne peut pas proposer de test présymptomatique à un mineur en l'absence de bénéfice médical immédiat : si l'on diagnostique un adulte ayant des enfants de moins de 18 ans, on ne peut pas les tester, même avec un risque sur deux chacun. Le diagnostic prénatal ou préimplantatoire est techniquement possible, mais l'indication doit être discutée dans un cadre spécialisé, notamment avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, au regard du caractère grave et incurable de l'affection et de la situation du



Mme Amandine Gadier
Conseillère en
génétique, Hospices
Civils de Lyon

On n'est pas là seulement pour donner de l'information, mais aussi pour en recueillir

couple.³ Les sollicitations sont rares : les diagnostics sont posés chez des adultes ayant souvent achevé leurs projets parentaux, mais cela évoluera sans doute.

Quelles sont, selon vous, les clés d'un accompagnement réussi ?

Mme Gadier : Prendre le temps : les consultations de conseil génétique sont des consultations longues, d'une heure, où l'on discute beaucoup. On n'est pas là seulement pour donner de l'information, mais aussi pour en recueillir : la première partie de la consultation sert à écouter le vécu familial, la représentation de la maladie. Cela conditionne nos mots et notre façon de présenter l'analyse. Le côté pédagogique compte beaucoup, nous utilisons régulièrement des schémas, des métaphores.

Dr Monin : Un dernier point : leur indiquer des ressources comme l'association de patients AFCA, très active, les cartes d'urgence disponibles pour les patients concernés. Et pourquoi pas, à terme, intégrer une partie conseil génétique dans les programmes d'éducation thérapeutique, pour réexpliquer régulièrement ces notions.

REGARD/De la généticienne

POINTS CLÉS À RETENIR :

1/ Repérer les apparentés à risque sans les médicaliser trop tôt.

Les porteurs présymptomatiques d'une mutation du gène TTR ne sont pas malades, mais relèvent d'un suivi spécifique. L'enjeu est d'expliquer la pénétrance, d'organiser une surveillance adaptée à l'âge et au variant, et de ne pas manquer les premiers signes neurologiques ou cardiaques.

2/ Faire du conseil génétique un temps d'accompagnement.

Le test présymptomatique ne se résume pas à une analyse biologique. Il suppose une information claire, un temps de réflexion, un accompagnement psychologique et le respect du droit de ne pas savoir. Être porteur signifie avoir un risque, sans prédire l'âge ni les modalités d'expression de la maladie.

3/ Penser au cœur, même devant une entrée neurologique.

Dyspnée, fatigue, palpitations, malaise, hypertrophie ventriculaire gauche, canal carpien ou neuropathie périphérique doivent faire évoquer une amylose à transthyrétine. ECG, NT-proBNP et troponine peuvent orienter rapidement vers une évaluation cardiologique spécialisée.

4/ Sécuriser le diagnostic d'atteinte cardiaque.

La scintigraphie osseuse est devenue un examen clé du diagnostic non invasif de l'amylose cardiaque ATTR. Une fixation myocardique évocatrice doit toutefois toujours conduire à éliminer une amylose AL, dont la prise en charge est différente et urgente.

5/ Accompagner la fonction et la participation.

La prise en charge ne s'arrête pas au diagnostic. Rééducation, activité physique adaptée, orthèses, ergothérapie et accompagnement social visent à préserver l'autonomie, limiter le déconditionnement et permettre au patient de maintenir sa place dans sa vie familiale, professionnelle et sociale.

RÉFÉRENCES :

1. Filnemus - Registre National Français Amylose TTR : https://www.filnemus.fr/la-recherche/annuaire-des-bases-de-donnees-et-registres/registre-national-francais-amylose-ttr?utm_source=filnemus&utm_medium=article&utm_campaign=registre-national-francais-amylose-ttr
2. Nicole Zaki et al. Amyloïdose héréditaire à transthyrétine accompagnée d'un syndrome du canal carpien. *CMAJ*. 2024 Apr 15;196(14):E501-E505.
3. PNDS - Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine (NAH-TTR) - Juillet 2022. <https://www.has-sante.fr/>
4. Antonia S. Carroll et al. Serum neurofilament light chain in hereditary transthyretin amyloidosis : validation in real-life practice, *Amyloid*, (2024) 31:2, 95-104.
5. Réseau Amylose - Les traitements des amyloses cardiaques à transthyrétine (ATTR) : <https://reseau-amylose.org/jesuissoinant/les-traitements-des-atteintes-cardiaques-des-amyloses-attr-transthyretine/>
6. Orphanet - Amylose ATTR héréditaire : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/271861>
7. Organisation mondiale de la Santé - ICF/CIF : <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
8. AFM-Téléthon - Activité physique dans les maladies neuromusculaires - Juillet 2024.
9. Cardiogen - La « scintigraphie osseuse » dans l'amylose cardiaque.
10. Dario Genovesi et al. [18F]-Florbetaben PET/CT for Differential Diagnosis Among Cardiac Immunoglobulin Light Chain, Transthyretin Amyloidosis, and Mimicking Conditions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):246-255.
11. Réseau Amylose - Aspects génétiques : <https://reseau-amylose.org/jesuissoinant/aspects-genetiques/>

ACTUALITÉS hATTR

- **17 septembre 2026** : Journée Neuropathies Périphériques à la Maison Internationale de la Cité Universitaire.
- **9 et 10 octobre 2026** : Les RenconTTR de l'amylose organisées par AstraZeneca au Novotel Vaugirard à Paris.
- **15 décembre 2026** : Congrès Francophone Multidisciplinaire de l'Amylose à la Maison de la Chimie à Paris.

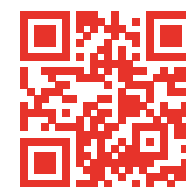


Prix des Caducées dans la catégorie «Parcours Patient»

Une revue conçue par RARE à l'écoute, premier média d'influence 100 % maladies rares, **RARE à l'écoute** crée des formats engagés pour mieux faire connaître les parcours de soins, favoriser le diagnostic précoce et valoriser les initiatives des centres experts.

Les **Revue Horizon** sont réalisées en partenariat avec les filières de santé maladies rares et les centres experts hospitaliers concernés.

Plus d'infos et versions digitales sur www.rarealecoute.com



Centre de référence des maladies neuromusculaires de l'adulte :

**Service de Neurologie
Troubles du mouvement et
pathologies neuromusculaires
Hospices Civils de Lyon
Hôpital Pierre Wertheimer**

59 Boulevard Pinel, 69500 Bron
Tél. 04 72 35 72 18



**HORIZON
hATTR N°4
Bientôt
disponible sur
RARE à l'écoute**