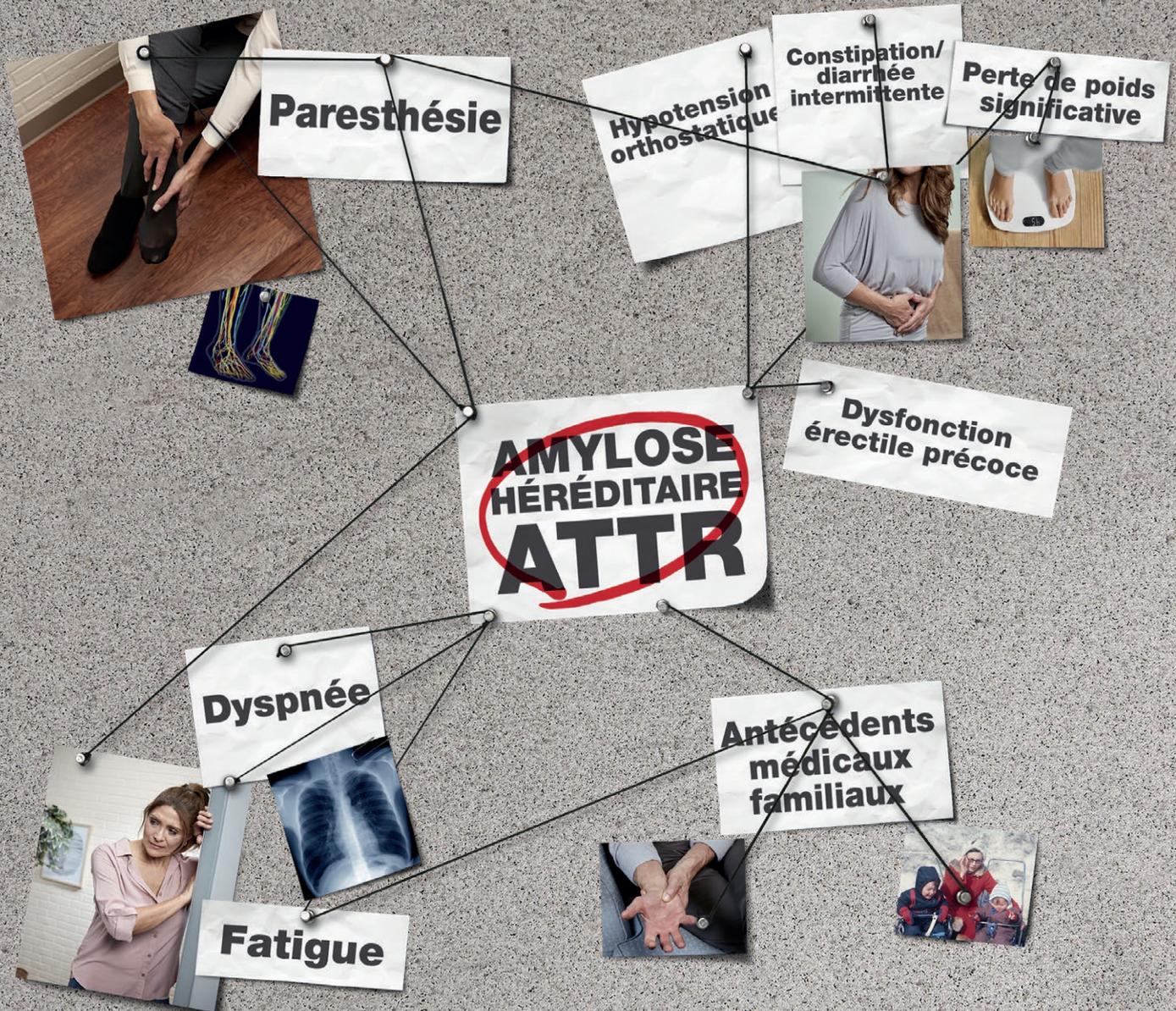




# Existe-t-il un lien entre ces **symptômes** ?



Pour découvrir le lien, vous devez  
rechercher des signes sous-jacents



# Existe-t-il un lien entre ces **symptômes** ?



Pour découvrir le lien, vous devez rechercher des signes sous-jacents

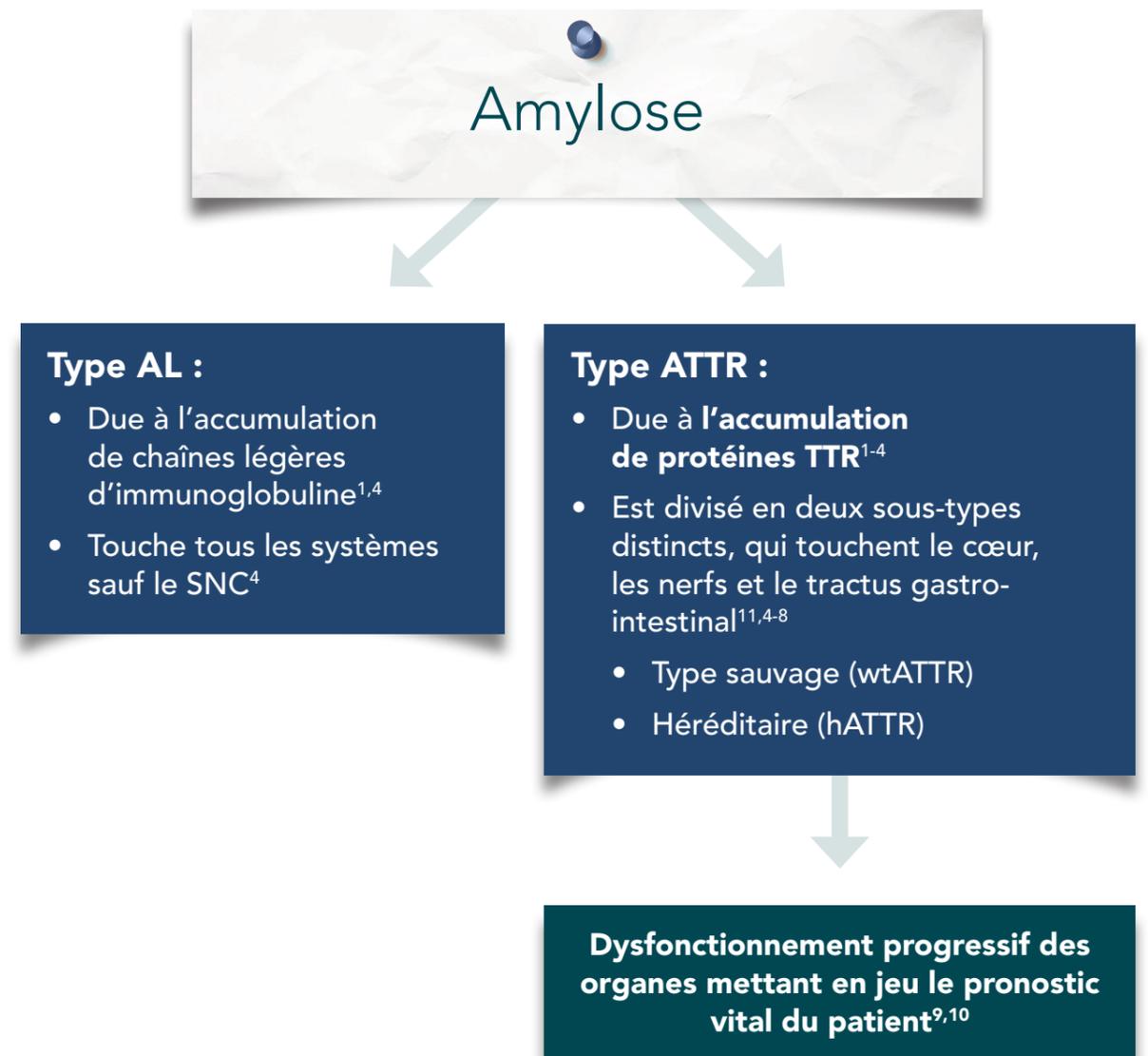
ATTR, amylose TTR ; ECHO, échocardiographie ; NT-proBNP, peptide natriurétique de type B N-terminal ; QRS, complexe onde Q-onde R-onde S ; TTR, transthyrétine



## Amylose : les principaux types

Le terme amylose désigne un groupe hétérogène d'affections provoquées par l'accumulation de dépôts amyloïdes dans les tissus, qui finit par altérer la structure et la fonction des tissus normaux (**Figure 1**)<sup>1-4</sup>

Figure 1. Principaux types de maladies amyloïdes et protéine pathogène correspondante<sup>1-4</sup>



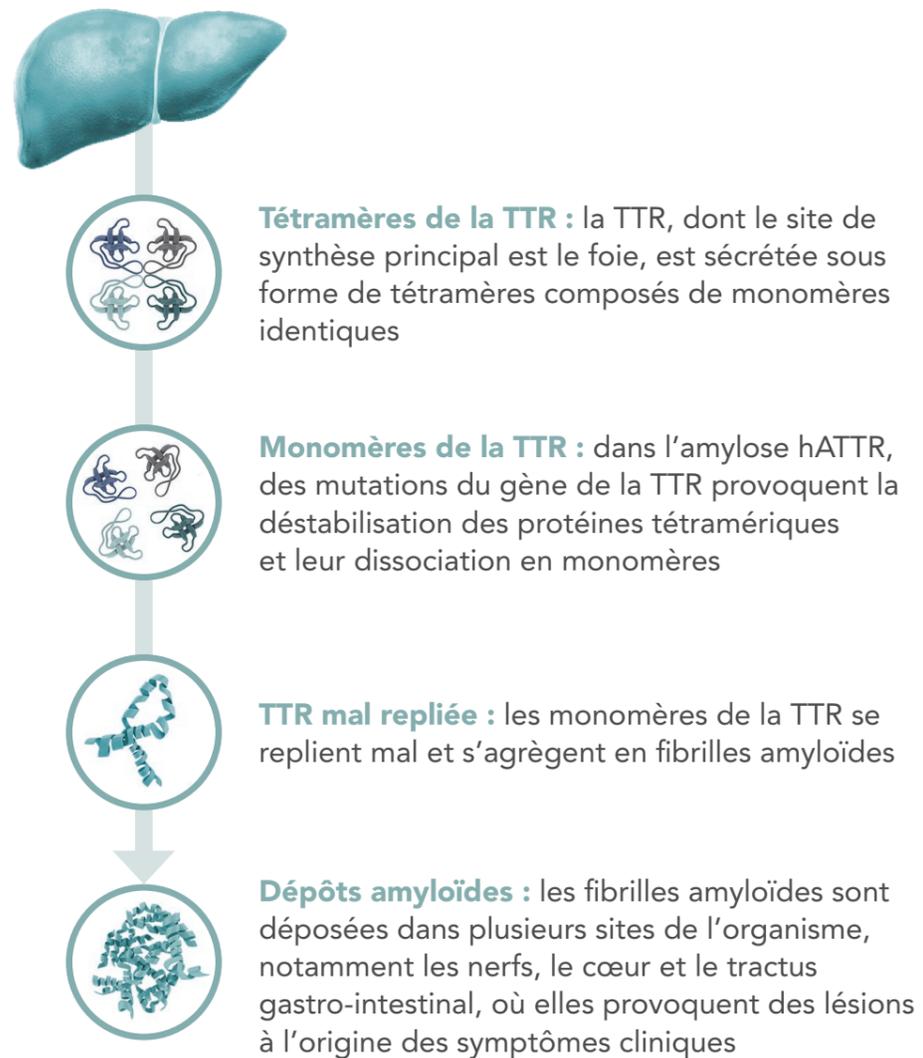
AL, amylose à chaînes légères d'immunoglobuline ; ATTR, amylose TTR ; SNC, système nerveux central ; GI, gastro-intestinal ; hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; TTR, transthyrétine ; wtATTR, amylose ATTR de type sauvage (wtATTR)

## Qu'est-ce que l'amylose héréditaire ATTR ?

L'amylose héréditaire ATTR (amylose hATTR) est une maladie héréditaire autosomique dominante, systémique, évolutive et qui engage le pronostic vital. Elle est provoquée par une mutation du gène de la TTR<sup>3,8,9,11-14</sup>

L'accumulation de TTR entraîne la formation de fibrilles amyloïdes responsables de lésions organiques (**Figure 2**)<sup>5,15</sup>

**Figure 2.** Étapes associées à la physiopathologie de l'hATTR<sup>5,15</sup>

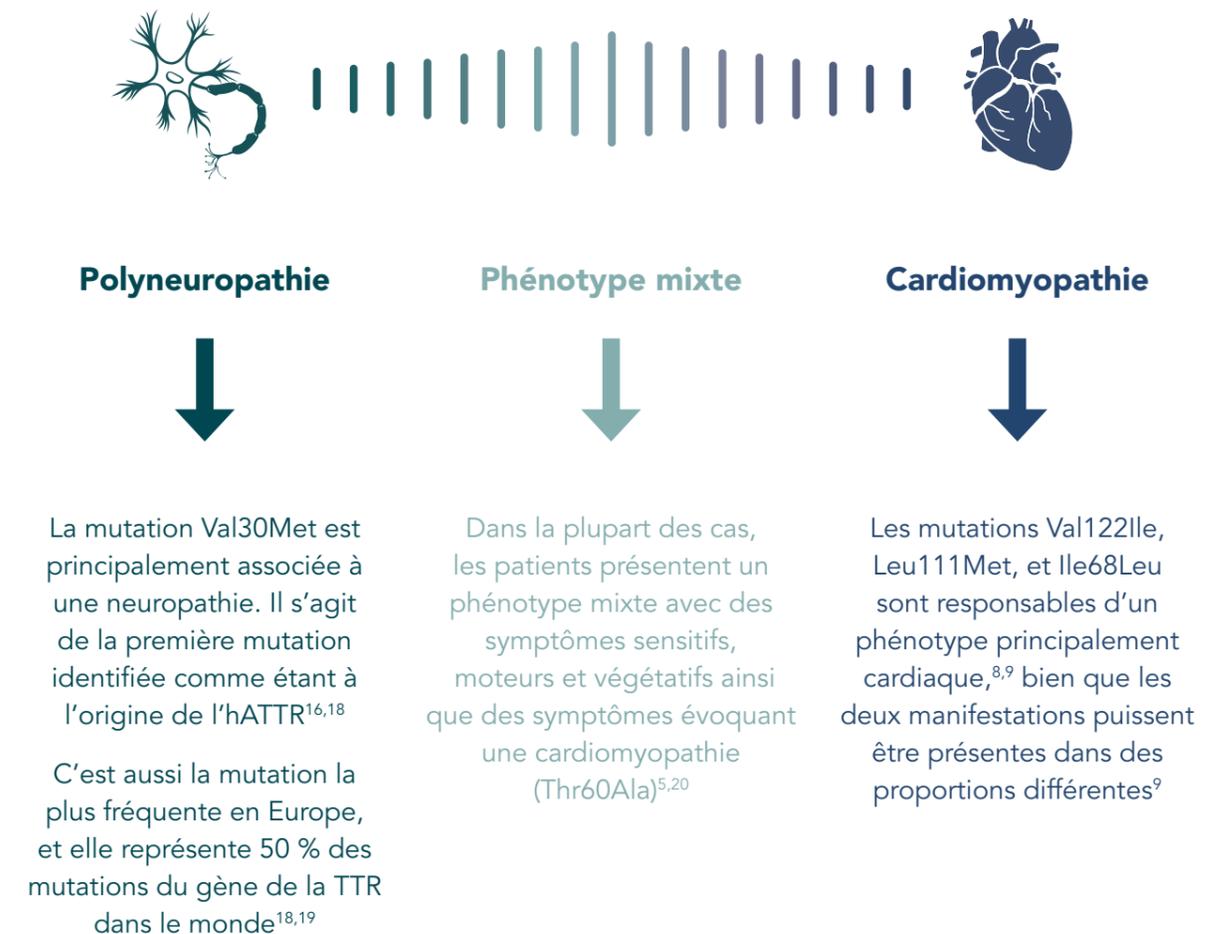


## Amylose héréditaire ATTR : un tableau clinique hétérogène

À ce jour, plus de 120 mutations différentes du gène de la TTR liées à l'hATTR ont été identifiées<sup>16</sup>

En raison de cette diversité des mutations du gène de la TTR, les patients présentent une hétérogénéité phénotypique considérable, allant de l'atteinte neurologique exclusive à un tableau principalement cardiaque (**Figure 3**)<sup>3,5,6,8-11,16-18</sup>

**Figure 3.** Spectre des symptômes de maladie dans l'hATTR<sup>3,5,6,8,9,11</sup>





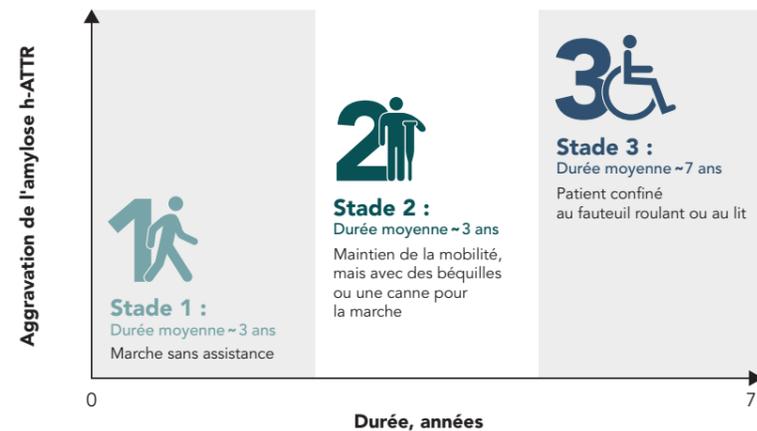
# Amylose héréditaire ATTR : une maladie progressive invalidante

L'hATTR est une maladie invalidante qui atteint les patients sur le plan fonctionnel. Elle se traduit par une diminution de leur qualité de vie et la mise en jeu de leur pronostic vital<sup>5-7,13,15,18,21,22,29-34</sup>

## Handicap de la maladie

- La progression de la maladie au fil du temps entraîne divers symptômes, notamment une détérioration de la motricité et de la mobilité des patients (**Figures 6 et 7**), une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et une augmentation des hospitalisations<sup>5,7,13,18,21,29,30-33</sup>

**Figure 6.** Détérioration progressive des capacités motrices et dégradation de la mobilité des patients (hors mutation V30M précoce patient Portugais)<sup>18,21,29,30,43,44</sup>



**Figure 7.** Diminution de la distance de marche sur 6 minutes<sup>31</sup>



ATTR, amylose TTR ; ATTR, amylose ATTR héréditaire (hATTR) ; TTR, transthyrétine

# Amylose héréditaire ATTR : le poids de la maladie



## Qualité de vie des patients

- L'hATTR est associée à une altération considérable de la qualité de vie, notamment :<sup>5,22,32-34</sup>
  - Diminution de la capacité à accomplir des tâches quotidiennes (autonomie diminuée)<sup>34</sup>
  - Augmentation de la douleur<sup>33</sup>
  - Altération de l'humeur des patients<sup>22,33</sup>
  - Apparition d'une insuffisance cardiaque (essoufflement...)<sup>33</sup>

## Mortalité

- La progression de l'hATTR entraîne finalement le décès du patient<sup>6,7,15</sup>
- Le phénotype de la maladie a une incidence sur les médianes de survie :<sup>35-37</sup>
  - L'amylose hATTR évolue de manière agressive, avec une dégradation rapide de l'état clinique, ayant pour effet une détérioration de la qualité de vie, une perte de fonction et une survie médiane de 4,7 ans à compter du diagnostic, avec une survie réduite (3,4 ans) chez les patients présentant une cardiomyopathie

ATTR, amylose TTR ; amylose hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; TTR, transthyrétine

## Amylose héréditaire ATTR : importance d'un diagnostic précoce

En raison de l'évolution naturelle de la maladie,<sup>10,21,38</sup> un retard de diagnostic des patients atteints d'hATTR est susceptible de compromettre la prise en charge et l'instauration des traitements adaptés (**Figure 8**)<sup>3,6,7,15,19,21,24,38,39</sup>

**Figure 8.** Avantages du diagnostic précoce de l'hATTR<sup>3,6,7,9,15,19,21,22,24,38,39</sup>

Facilite l'instauration d'un traitement approprié afin de ralentir ou de prévenir la progression de la maladie<sup>3,6,7,15,19,21,24,38</sup>

### AVANTAGES DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Contribue à optimiser la prise en charge des patients<sup>15,19,21,22,38</sup>

Facilite l'identification des membres de la famille  
Risque importante de développer la maladie  
Importance du conseil génétique<sup>6,9,19, 45</sup>



## Amylose héréditaire ATTR : signes neurologiques évocateurs pour un diagnostic plus précoce

La connaissance des principaux symptômes cliniques (signes évocateurs) est importante pour établir un diagnostic précoce (**Figure 9**)<sup>10</sup>

Une approche multidisciplinaire est optimale dans la prise en charge de l'hATTR. Il est important de prendre en compte à la fois les signes évocateurs neurologiques (**Figure 9**) et cardiaques (**Figure 11**) de la maladie<sup>2,10,24</sup>

**Figure 9.** hATTR avec polyneuropathie prédominante<sup>10</sup>

### Neuropathie sensitivo-motrice progressive associée à au moins 1 des critères ci-dessous :



#### Dysautonomie

- Dysfonctionnement érectile
- Hypotension orthostatique
- Trouble gastro intestinal (diarrhée, constipation ou alternance diarrhée/constipation)



#### Antécédents familiaux d'amylose héréditaire



#### Trouble de la marche



#### Manifestations cardiovasculaires (par ex. trouble conducteur, arythmie ou cardiomyopathie)



#### Amaigrissement inexpliqué



#### Opacités vitréennes



#### Syndrome du canal carpien bilatéral



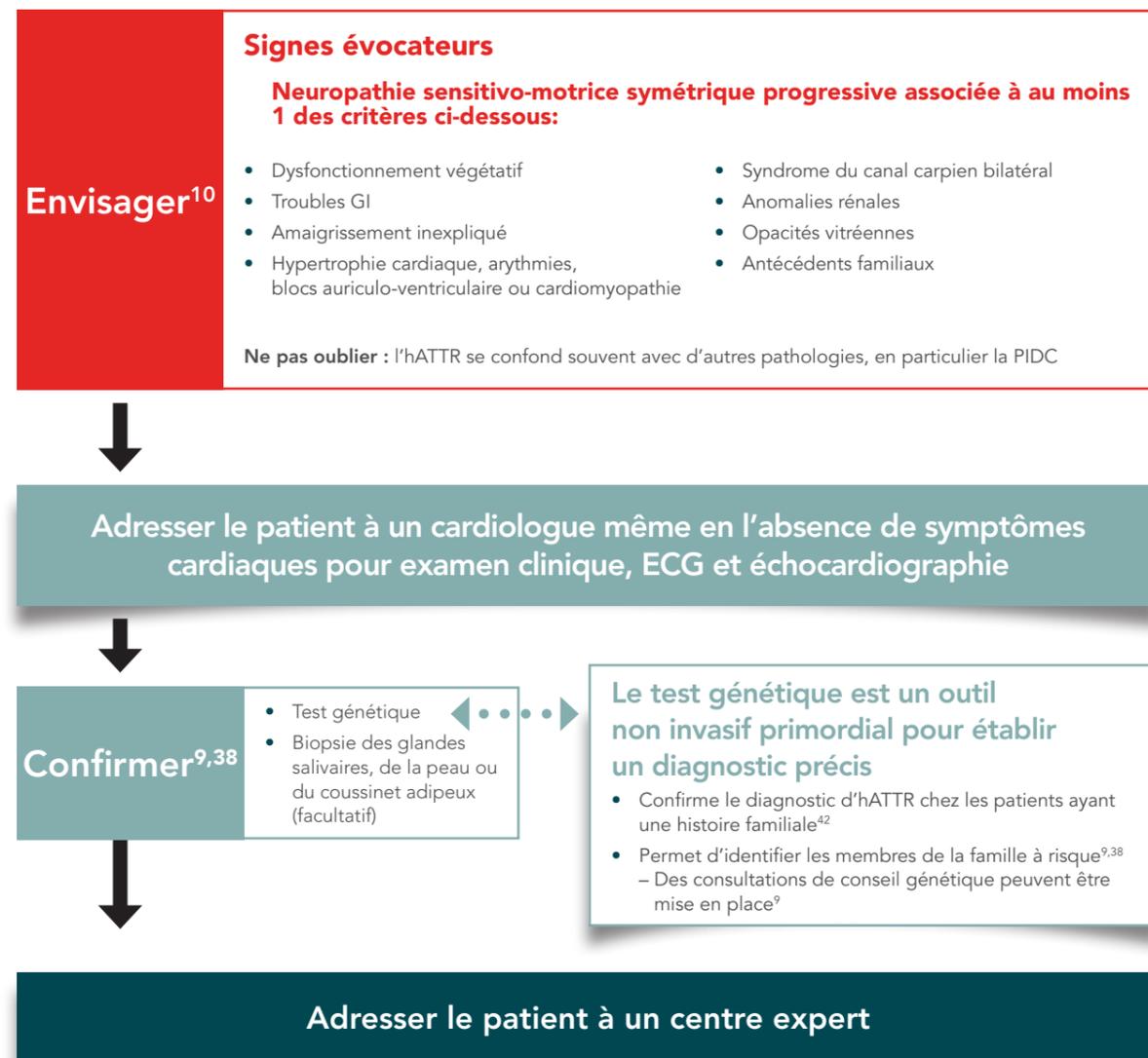
#### Néphropathie (par ex. protéinurie ou insuffisance rénale)



## Amylose héréditaire ATTR : diagnostic

Le diagnostic d'hATTR commence par l'anamnèse du patient, un examen neurologique et/ou cardiaque et se termine par un examen histopathologique puis une analyse génétique pour confirmer le diagnostic (Figure 10)<sup>9,21,38,40,41</sup>

Figure 10. hATTR avec polyneuropathie prédominante



ATTR, amylose TTR ; PIDC, polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; GI, gastro-intestinal ; hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; TTR, transthyréline



## Amylose héréditaire ATTR : signes d'alarme cardiaques pour un diagnostic précoce

**La connaissance des principaux signes cliniques est importante pour établir un diagnostic précoce (Figure 11)<sup>2</sup>**



Une approche multidisciplinaire est nécessaire dans la prise en charge de l'hATTR. Il est important de prendre en compte à la fois les symptômes évocateurs neurologiques (Figure 9) et cardiaques (Figure 11) de la maladie<sup>2,10,24</sup>

Figure 11. hATTR avec cardiomyopathie prédominante<sup>2</sup>



- **Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (sans hypertension)**
- **Hypotension chez une personne précédemment atteinte d'hypertension**
- **Signe d'insuffisance cardiaque droite**
- **Intolérance aux médicaments cardiovasculaires couramment utilisés**
- **Syndrome du canal carpien bilatéral**



- **ECG :** microvoltage, pseudo-ondes Q
- **ECHO :** septum interventriculaire épais, myocarde réfringent (aspect "tacheté"), ralentissement des vitesses myocardiques en Doppler tissulaire, diminution de la contractilité ou du taux de déformation
- **IRM :** rehaussement tardif du gadolinium sous-endocardique/transmurale
- **Scintigraphie :** fixation cardiaque du traceur <sup>99m</sup>Tc-DPD de scintigraphie osseuse



- **Atteinte sensitive, dysfonctionnement végétatif**

ATTR, amylose TTR ; RMC, résonance magnétique cardiaque ; ECG, électrocardiogramme ; ECHO, échocardiogramme ; hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; QRS, complexe onde Q-onde R-onde S ; <sup>99m</sup>Tc-DPD, acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique (DPD) de technétium (<sup>99m</sup>Tc) ; <sup>99m</sup>Tc-PYP, pyrophosphate de technétium (<sup>99m</sup>Tc) ; TTR, transthyréline

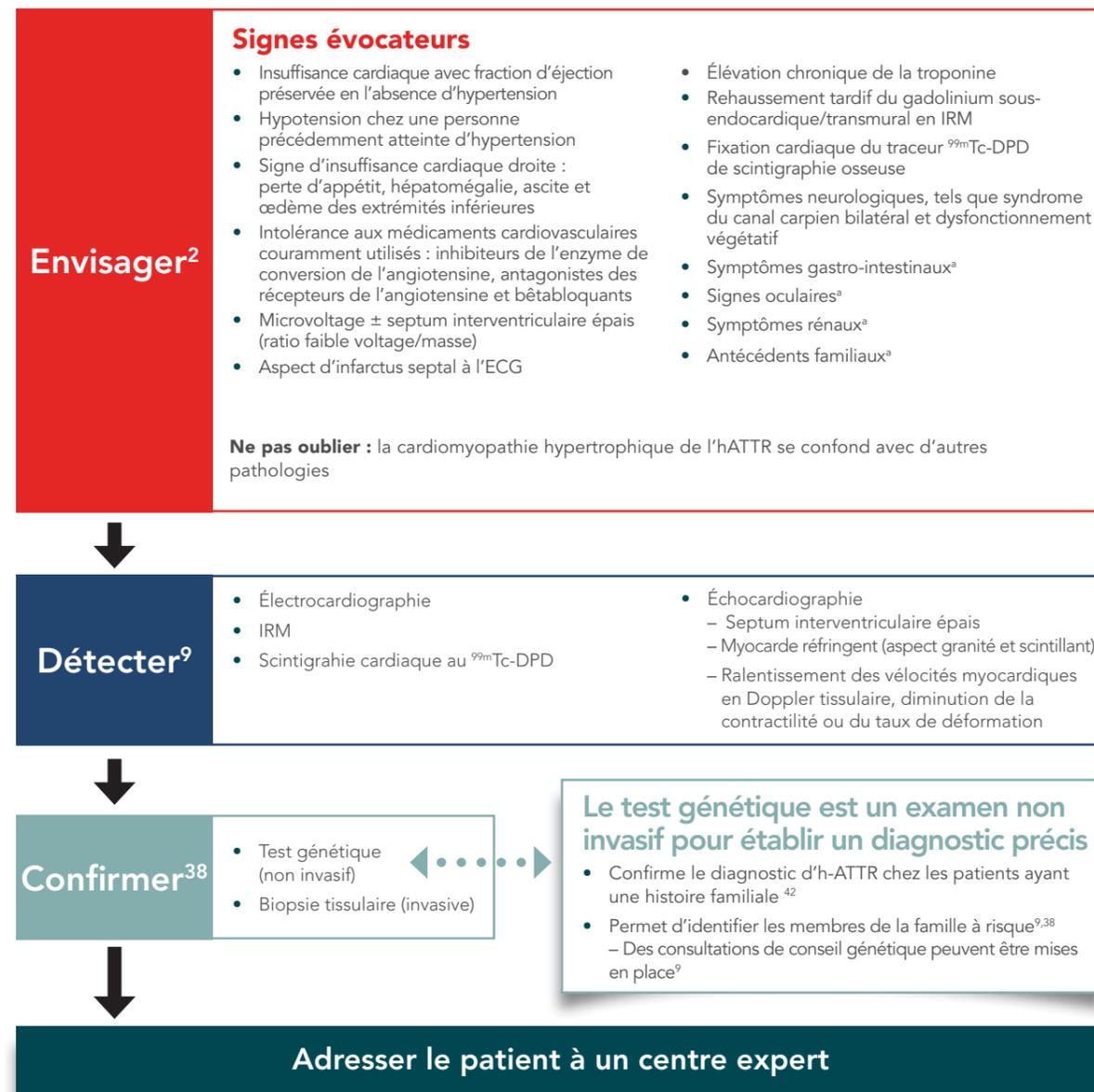


## Amylose héréditaire ATTR : diagnostic

Une suspicion d'hATTR doit être confirmée rapidement avec l'aide des examens complémentaires<sup>9,21,38,40,41</sup>

Le diagnostic d'hATTR commence par l'anamnèse du patient, un examen neurologique et/ou cardiaque et se termine par un examen histopathologique puis une analyse génétique pour confirmer le diagnostic (**Figure 12**)<sup>9,21,38,40,41</sup>

**Figure 12.** hATTR avec cardiomyopathie prédominante



ATTR, amylose TTR ; PIDC, polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; GI, gastro-intestinal ; hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; TTR, transthyréline

## Amylose héréditaire ATTR : une approche multidisciplinaire

L'hATTR est une maladie systémique dont la prise en charge requiert une approche multidisciplinaire<sup>21</sup>

Le centre de référence des Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF) peut vous aider dans votre démarche diagnostic et dans la prise en charge des patient h-ATTR

Centre de référence NNERF:  
CHU Bicêtre – APHP  
Service de neurologie  
Coordinateur : Pr David Adams

Des centres de proximité peuvent également vous aider dans la prise en charge de l'hATTR (coordonnées disponibles sur le site Orphanet)

### Pour de plus amples informations

- **Orphanet** : Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
- **Association de patient** : Association Française contre l'Amylose [www.amylose.asso.fr](http://www.amylose.asso.fr)
- **Site Internet** : [www.hattramyloidosis.com/fr](http://www.hattramyloidosis.com/fr)

<sup>9</sup>Orphanet a été créé en France en 1997 afin de rassembler les rares connaissances disponibles sur les maladies rares et d'améliorer le diagnostic, les soins et le traitement des patients atteints de maladies rares. Orphanet n'est pas affiliée ni financée par Alnylam Pharmaceuticals  
ATTR, amylose TTR ; hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; TTR, transthyréline

# Amylose héréditaire ATTR

## une maladie héréditaire, systémique, évolutive, engageant le pronostic vital

- L'hATTR est une maladie héréditaire, systémique et évolutive mettant en jeu le pronostic vital. Un dysfonctionnement progressif des organes peut entraîner le décès du patient<sup>3,5-9,11-15,18,22,29,30</sup>
- L'hATTR est provoquée par une mutation du gène de la TTR aboutissant à l'accumulation de dépôts amyloïdes dans plusieurs organes, notamment le cœur, les nerfs et le tractus gastro-intestinal<sup>3,8,9,11-14</sup>
- La diversité des mutations du gène de la TTR est à l'origine de l'hétérogénéité des symptômes. Le phénotype varie d'une atteinte neurologique exclusive, mixte ou cardiaque<sup>3,5,6,8,9,11</sup>
- Les manifestations cliniques hétérogènes peuvent entraîner des erreurs et retarder le diagnostic de la maladie<sup>3,5,21,22,24</sup>
- Une connaissance des principaux signes cliniques (signes évocateurs) et une approche multidisciplinaire sont importantes pour établir un diagnostic précoce et permettre une prise en charge optimale de l'hATTR<sup>2,10,24</sup>
- L'analyse génétique confirme un diagnostic d'hATTR et détermine la mutation pathologique<sup>9,21,38,40,41</sup>

### Références

1. Liu PP, Smyth D. *Circulation*. 2016;133(3):245-247; 2. Dharmarajan K, Maurer MS. *Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):765-774;
3. Adams D, et al. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(5):564-572; 4. Shin SC, Robinson-Papp J. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(6):733-748;
5. Hawkins PN, et al. *Ann Med*. 2015;47(8):625-638; 6. Dzungu JN, et al. *Heart*. 2012;98(21):1546-1554; 7. Ruberg FL, et al. *Am Heart J*. 2012;164(2):222-228; 8. Rapezzi C, et al. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-528; 9. Ando Y, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31;
10. Conceição I, et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21(1):5-9; 11. Maurer MS, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172;
12. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):50-57; 13. Adams D, et al. *Neurology*. 2015;85(8):675-682; 14. Coelho T, et al. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76; 15. Ruberg FL, Berk JL. *Circulation*. 2012;126(10):1286-1300; 16. Sekijima Y. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):1036-1043;
17. Hellman U, et al. *Amyloid*. 2008;15(3):181-186; 18. Parman Y, et al. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S3-S13;
19. Planté-Bordeneuve V, et al. *Neurology*. 2007;69(7):693-698; 20. Carr AS, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(6):620-627;
21. Adams D, et al. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S14-S26; 22. Gertz MA. *Am J Manag Care*. 2017;23(7 Suppl):S107-S112;
23. Lalande S, Johnson BD. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(7):503-513; 24. Adams D, et al. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(3):435;
25. Linart A. The heart in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006: Chapter 20; 26. Szigeti K, Lupski JR. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(6):703-710;
27. Zeng L, et al. *J Pain Res*. 2017;10:219-228; 28. Hovaguimian A, Gibbons CH. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):193-200;
29. Hund E. *Appl Clin Genet*. 2012;5:37-41; 30. Adams D. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(2):129-139; 31. Gilmore JD, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(Suppl 1):O10; 32. Stewart M, et al. Characterizing disease burden in an ultra-rare disease in the U.S.: transthyretin (TTR) amyloidosis patients and caregivers. Presented at ISPOR 16th Annual European Congress, 4-6 November 2013, Dublin, Ireland. Abstract PSY49;
33. Stewart M, et al. Evaluating the quality of life and burden of illness in an ultra-rare disease in the U.S.: transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) patients & caregivers. Presented at IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP), 10-13 November 2013, Rio de Janeiro, Brazil. Abstract E16; 34. Pruppers MHJ, et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(3):319-327; 35. Swiecicki PL, et al. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131; 36. Sattianayagam AJ, et al. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1120-1127; 37. Gertz MA, et al. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(5):428-440;
38. Obici L, et al. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S27-S35; 39. Planté-Bordeneuve V, et al. *J Neurol*. 2017;264(2):268-276; 40. Patel KS, Hawkins PN. *J Intern Med*. 2015;278(2):126-144; 41. Gilmore JD, et al. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412; 42. Schmidt HH, et al. *Muscle Nerve*. 2016;54(3):353-360
43. Koike et al., *JNNP* 2012; 44. Mariani et al, *Ann Neurol* 2015; 45. HAS PNDS Neuropathies amyloïdes familiales

ATTR, amylose TTR ; hATTR, amylose héréditaire ATTR (hATTR) ; TTR, transthyréine

© Tous droits réservés Alnylam France, SAS au capital de 10 000 €, RCS 818 575 730.

100-102 avenue de Suffren, 75015 Paris, Information Médicale : medinfo@alnylam.com - TTR02-FRA-00153 - Décembre 2020

Alnylam France SAS, et les autres entités de Alnylam, agissant en tant que responsables de traitement, traiteront de manière indépendante vos données à caractère personnel pour répondre à leurs besoins professionnels légitimes, pour remplir leurs obligations contractuelles ainsi que pour se conformer à leurs obligations légales et réglementaires (par exemple aux fins de divulgation de transparence). À cet égard, Alnylam transférera vos données personnelles à des tiers prestataires de services, agissant en tant que responsables du traitement de données pour le compte d'Alnylam, ainsi qu'à tout organisme réglementaire ou gouvernemental et à toute autorité compétente habilitée à les recevoir. Ces tiers ou destinataires seront situés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, Alnylam mettra en place les garanties appropriées pour assurer la pertinence et la sécurité du traitement de vos données à caractère personnel. Vous avez le droit d'accéder, de compléter ou de rectifier les informations qui vous concernent en envoyant une demande par courrier électronique à [EUdataprivacy@alnylam.com](mailto:EUdataprivacy@alnylam.com). Vous pouvez également, sous certaines conditions, vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel - sauf lorsque ces données sont utilisées dans le cadre des obligations d'Alnylam en matière de transparence telles que prévues à l'article L.1453-1 du code de la santé publique -, ou demander l'effacement ou la portabilité de vos données. Pour plus d'informations sur les pratiques d'Alnylam en matière de confidentialité, veuillez lire notre politique de confidentialité figurant sur notre site Internet <https://www.alnylam.com/alnylam-france/>

 Alnylam®  
PHARMACEUTICALS