

Synthèse à destination du médecin traitant

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Neuropathie amyloïde familiale

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Définition	3
2. NAF-ATTR.....	3
2.1 Tableaux qui doivent faire suspecter le diagnostic	3
3. NAF-Agel.....	3
3.1 Signes qui doivent faire suspecter le diagnostic	3
3.2 Conduite à tenir face à ces signes pour le médecin traitant	4
4. Prise en charge diagnostique.....	4
5. Prise en charge thérapeutique	4
5.1 Pour les NAF-ATTR	4
5.2 Traitements anti-amyloïdes:	4
5.3 Traitements symptomatiques	4
5.4 Pour les NAF-AGel :	5
6. Rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient.....	5
7. Les contacts utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1. 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.

2. 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.

2.1 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 :
 - présence d'une dysautonomie (troubles érectiles, diarrhée, hypotension orthostatique) sans diabète
 - aggravation rapide du déficit sur quelques mois ou années
 - 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
 - invalidante avec troubles de la marche en 2-3 ans,
 - précédée d'un syndrome du canal carpien bilatéral,
 - associée à un amaigrissement important de 10%,
 - association à une cardiopathie infiltrative ou à des troubles de conduction sévères.

3. NAF-Agel

3.1 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.

3.2 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).

4. 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, β 2M.

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

5. Prise en charge thérapeutique

5.1 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.

5.2 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.

5.3 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 1er degré.

5.4 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.

6. Rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient

- Détecter les évènements 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
- Contacter 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.

7. Les contacts utiles

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

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