2021

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

AMYLOSES CARDIAQUES

Filière CARDIOGEN

Centre de référence Amyloses Cardiaques

2020-2021

Thibaud DAMY[1], Olivier LAIREZ[2], Vincent ALGALARRONDO[3], Philippe CHARRON[4]

[1]. Service de Cardiologie et Centre de Référence Amyloses Cardiaques, des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héréditaires et Rares - Filière CARDIOGEN CHU Henri Mondor, Créteil

[2]. Service de cardiologie et Centre de Compétence - Filière CARDIOGEN CHU Rangueil, Toulouse

[3]. Service de cardiologie et Centre de Référence des Neuropathies Périphériques Familiales- Filière FILNEMUS, CHU Bichat, Paris

[4]. Service de génétique et Service cardiologie Centre de Référence des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héréditaires et Rares – Coordonnateur Filière CARDIOGEN, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris

1 Table des matières

1 TABLE DES MATIERES 1

2 LISTE DES PERSONNES AYANT COLLABORE A LA REDACTION DU PNDS « AMYLOSES CARDIAQUES » 4

2.1 COMITE DE RELECTURE 4

2.2 DECLARATIONS D'INTERET 5

3 LISTE DES ABREVIATIONS 6

4 INTRODUCTION 8

4.1 DEFINITION DES CARDIOPATHIES AMYLOÏDES 8

4.2 PREVALENCE DES CARDIOPATHIES AMYLOÏDES 9

4.3 TRAITEMENTS 9

5 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS 11

6 DIAGNOSTIC ET SUIVI DU PATIENT SYMPTOMATIQUE 13

6.1 DIAGNOSTIC 13

6.1.1 Objectif 13

6.1.2 Professionnels impliquées et modalité de coordination 13

6.1.3 Suspicion : circonstances de découvertes 14

6.1.4 Confirmation du diagnostic 15

6.1.5 Recherche étiologique 17

6.1.6 Annonce du diagnostic de l'amylose 20

6.2 ÉVALUATION DE LA SEVERITE DE L'ATTEINTE 21

6.2.1 Deux Scores sont validés pour l'amylose AL (28 et R29) : 21

6.2.2 Score validé pour l'amylose ATTRwt (32) 21

6.2.3 Score validé pour l'amylose ATTRwt et l'amylose ATTRv (34) : 22

6.3 SUIVI DU PATIENT SYMPTOMATIQUE 22

6.3.1 Suivi du patient atteint d'une amylose AL 22

6.3.2 Suivi du patient atteint d'une amylose ATTR 23

7 DIAGNOSTIC ET SUIVI DU PORTEUR ASYMPTOMATIQUE D'UNE MUTATION DE LA TRANSTHYRETINE (ATTRV) 25

7.1 DIAGNOSTIC 25

7.1.1 Objectifs du bilan initial et du suivi du patients asymptomatique 25

7.1.2 Généralités sur le conseil génétique 25

7.1.3 Le conseil génétique de la mutation ATTR Val122Ile (ou p.V142I). 26

7.1.4 Le conseil génétique de la mutation ATTR Val30Met (ou p.V50M). 27

7.2 BILAN INITIAL DU PORTEUR ASYMPTOMATIQUE 27

7.3 SUIVI DU PORTEUR ASYMPTOMATIQUE 29

7.3.1 Délai de suivi du porteur asymptomatique 29

7.3.2 Bilan de suivi du porteur asymptomatique 29

8 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 31

8.1 PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 31

8.2 PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU RYTHME ET DE LA CONDUCTION 32

8.2.1 L'anticoagulation 32

8.2.2 Les traitements anti-arythmiques 33

8.2.3 L'implantation de prothèse 34

8.3 PRISE EN CHARGE DES STENOSES AORTIQUES 35

8.4 THERAPEUTIQUE SPECIFIQUE DES AMYLOSES AL 35

8.4.1 Objectifs du traitement de la gammapathie monoclonale 35

8.4.2 Les stratégies thérapeutiques : 36

8.5 PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE DES AMYLOSES CARDIAQUES ATTR SAUVAGES (ATTRWT) 37

8.5.1 Stabilisateur du tétramère de la transthyrétine 37

8.6 PRISE EN CHARGE DES AMYLOSES CARDIAQUES ATTRV. 38

8.6.1 Stabilisateur du tétramère de la transthyrétine dans l'ATTRv 38

8.6.2 Traitement par Antisens dans l'ATTRv neurologique prédominante. 39

8.7 PRISE EN CHARGE DES ATTEINTES EXTRACARDIAQUES 42

8.8 LE SCHEMA VACCINAL DANS LES AMYLOSES CARDIAQUES 42
8.9 TRANSPLANTATION CARDIAQUE ET/OU COMBINEE 43
8.10 PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE 44
8.10.1 L'infirmier de coordination 44
8.10.2 Coordinatrice du parcours de soin et secrétaire 45
8.10.3 Accompagnement psychologique 45
8.10.4 Éducation thérapeutique 46
8.10.5 Prise en charge diététique 47
8.10.6 Prise en charge médico-sociale 48
9 ROLE DU MEDECIN TRAITANT 48
9.1 CHEZ LES PATIENTS SYMPTOMATIQUES : 48
9.2 CHEZ LES PERSONNES ASYMPTOMATIQUES PORTEUSES D'UNE MUTATION DU GENE DE LA TRANSTHYRETINE : 49
9.3 LE MEDECIN TRAITANT A EN CHARGE LA DEMANDE D'ALD 49
10 SITUATIONS PARTICULIERES 50
10.1 GROSSESSE 50
10.2 STIMULATEUR CARDIAQUE ET VOYAGE / IRM 51
11 ANNEXES 52
11.1 ANNEXE 1 PRESENTATION DES POSSIBLES ATTEINTES CARDIAQUES ET EXTRACARDIAQUES DE L'AMYLOSE 52
11.2 ANNEXE 2 LISTE DES CENTRES SPECIALISES 53
11.3 ANNEXE 3 ATELIER AMYLO-PEP 56
12 REFERENCES 57

2 Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Amyloses cardiaques »

Thibaud DAMY[1], Olivier LAIREZ[2], Vincent ALGALARRONDO[3], Philippe CHARRON[4]

[1]. Service de Cardiologie et Centre de Référence Amyloses Cardiaques, des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héréditaires et Rares - Filière CARDIOGEN CHU Henri Mondor, Créteil

[2]. Service de cardiologie et Centre de Compétence des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héréditaires et Rares - Filière CARDIOGEN CHU Rangueil, Toulouse

[3]. Service de cardiologie et Centre de Référence des Neuropathies Périphériques Familiales-Filière FILNEMUS, CHU Bichat, Paris

[4]. Service de génétique et Service cardiologie Centre de Référence des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héréditaires et Rares – Coordonnateur Filière CARDIOGEN, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris

2.1 Comité de relecture

Dr Christophe Dennebouy, médecin généralise, Le Plessis-Robinson

Dr Jean-Christophe Eicher, Service de Cardiologie, CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, Dijon

Mme Agnès Farrugia, directrice de l'Association Française Contre l'Amylose, Marseille.

Dr Arnaud Jaccard, Service d'hématologie, Centre de Référence des CHU Limoges, France

Dr Pierre Sabouret, Président du CNCF, Paris

Rédacteur et coordinateur : Charles Taieb, EMMA, directeur scientifique

2.2 Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne.

3 Liste des abréviations

AA : Amylose Inflammatoire

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATTR : Amylose à transthyrétine

ATTRv : Amylose à transthyrétine avec variant dite ATTR mutée ou héréditaire

ATTRwt : Amylose à transthyrétine sauvage dite ATTR sénile.

AL : Amylose à chaines légère libre

AC : Amylose Cardiaque

CM : Cardiomyopathie

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CL : chaînes légères

^{99m}Tc-DPD : scintigraphie à l'acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique radiomarqué au technétium 99^{m}

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echocardiographie TransThoracique

HAS : Haute Autorité de Santé

^{99m}Tc-HMDP : scintigraphie à l'hydroxyméthylène diphosphonate radiomarqué au technétium 99^{m}

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MIBG : Métaiodobenzylguanidine

MGUS : Gammapathie monoclonale sans signification clinique

MGCS : Gammapathie monoclonale de signification clinique

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

RAC : Rétrécissement Aortique Calcifié

TAVI : Implantation d'une valve aortique par cathéter (Transcatheter Aortic Valve Implantation)

TTR : Transthyrétine

4 Introduction

4.1 Définition des cardiopathies amyloïdes

Les amyloses constituent un groupe hétérogène de maladies liées à l'accumulation extracellulaire de fibrilles amyloïdes, localisés ou systémiques (1). La localisation et le type de dépôts amyloïdes, ainsi que de la toxicité de précurseurs solubles (par exemple les immunoglobulines) entrainent des manifestations cliniques différentes, et des atteintes d'organes différentes (cœur, rein, système nerveux périphérique, tube digestif…). L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic (2). Deux protéines sont responsables des trois types d'amylose cardiaque les plus fréquentes: les chaînes légères (CL) d'immunoglobuline (Kappa ou Lambda), qui résultent de la production en excès d'une chaine légère d'immunoglobuline due à une gammapathie monoclonale (myélome ou gammapathie), impliquées dans l'amylose AL ; la transthyrétine (TTR) mutée dans laquelle la mutation est responsable d'un mauvais repliement de la protéine, et qui est impliquée dans les amyloses héréditaires (ATTRv) ; et la TTR sauvage impliquée dans les amyloses sauvages anciennement appelées amyloses séniles (ATTRwt), dont le processus physiopathologique n'est pas connu (3) Les amyloses AA sont consécutives à des maladies inflammatoires chroniques. Elles peuvent donner parfois des atteintes cardiaques mimant les amyloses précédentes mais la maladie inflammatoire est souvent au premier plan (ex : fièvre méditerranéenne).

Les amyloses cardiaques figurent dans la classification européenne des cardiomyopathies, dans les catégories cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et cardiomyopathie restrictive (4), selon leur présentation phénotypique principale. En l'absence de traitement et de prise en charge adaptée, le pronostic des amyloses cardiaques est sombre. Le développement récent de traitements spécifiques pour les différents types d'amylose cardiaque impose aujourd'hui de

savoir les reconnaître. Une amylose cardiaque peut être suspectée en cas d'augmentation de l'épaisseur cardiaque et la présence de signe extracardiaques d'amylose (cf tableau) (5)

4.2 Prévalence des cardiopathies amyloïdes

Bien que l'amylose AL ait longtemps été la forme plus fréquente des amyloses cardiaques, la prévalence des formes ATTR a été sous-estimée. En effet, les amyloses héréditaires pourraient représenter à elles seules plus de 5 % des cardiopathies hypertrophiques (6,7). De plus, de récentes études rapportent que les amyloses cardiaques ATTR représenteraient 8% des cardiopathies hypertrophiques (8), 13% des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée (9) et 16% à 22% des sténoses aortiques (10).

Toutefois, les prévalences des AL et ATTRwt sont estimées à 1-5 cas / 10 000 (Orphanet). La prévalence des ATTRv est actuellement inconnue. L'étude ePACT se basant sur une analyse du SDNS a permis d'estimer le nombre d'ATTR-CM en France diagnostiquée entre 2011 à 2017 à 4815 patients. (11)

4.3 Traitements

La prise en charge des CA est multidisciplinaire. Les traitements actuellement disponibles permettent la stabilisation voire la régression de l'amylose (12).

Dans l'amylose ATTR sauvage, à l'heure actuelle une seule classe de traitements (les stabilisateurs du tétramère de la transthyrétine) est disponible dans l'indication cardiologique pour améliorer la survie. Dans le cas de l'amylose ATTR héréditaire plusieurs classes thérapeutiques sont disponibles : stabilisateur du tétramère de la transthyrétine à indication cardiologique (améliore la survie dans la forme cardiaque), et inhibiteurs de la synthèse de la transthyrétine dans l'indication neurologique (améliorent la neuropathie).

Dans l’amylose AL, les traitements sont dirigés contre les cellules B monoclonales (le plus souvent plasmocytaires) produisant les chaînes légères amyloïdogènes, le plus souvent il s’agit de traitements inspirés de celui des myélomes : chimiothérapie, rarement avec autogreffe de cellules souches, immunothérapie, et thérapies ciblées. La transplantation cardiaque seule ou combinée (rein ou foie) peut être réalisée.

5 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une amylose cardiaque. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charges des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin 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 conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas contraire d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les 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. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une amylose cardiaque. Il doit être mis à jour en fonction des nouvelles données validées.

Ce PNDS aborde certains éléments diagnostiques communs à tous les types d'amyloses, mais il ne traite pas de la prise en charge des autres formes d'amylose multi-systémique.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

6 Diagnostic et suivi du patient symptomatique

6.1 Diagnostic

6.1.1 Objectif

L'objectif principal est d'établir le diagnostic d'amylose cardiaque à un stade précoce de la pathologie afin de prendre en charge rapidement le patient sur le plan thérapeutique et d'améliorer ainsi la survie et la qualité de vie (13,14).

En effet, les objectifs de l'évaluation initiale sont de confirmer le diagnostic d'amylose cardiaque, d'évaluer la sévérité et l'avancée de la maladie, et de poser les indications thérapeutiques.

Par ailleurs, un objectif essentiel est d'informer le patient et son entourage sur l'histoire naturelle de la maladie, son extension, sa prise en charge thérapeutique, son mode de transmission, et enfin les recherches en cours.

6.1.2 Professionnels impliquées et modalité de coordination

Du fait de son atteinte multi-systémique, la prise en charge des amyloses cardiaques est multidisciplinaire. Les principaux acteurs sont :les cardiologues, les gériatres, les internistes, les néphrologues, les hématologues, les neurologues, les hépato-gastroentérologues, etc..les biologistes, les anatomopathologistes, les généticiens, les neurophysiologistes, les ORL, les opthalmologues, les médecins nucléaires et les radiologues, les immunobiologistes, les psychologues et l'association de patient, et tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction des organes atteints.

6.1.3 Suspicion : circonstances de découvertes

Les symptômes des amyloses cardiaques sont variés et peu spécifiques, ce qui rend leur diagnostic difficile. Dans le contexte de la maladie, les professionnels de santé doivent prêter attention aux symptômes et atteintes listées dans le tableau 1, afin de rechercher une cardiopathie amyloïde (15). Une augmentation de l'épaisseur myocardique supérieure ou égale à 12mm en association à une ou plusieurs anomalies ci-dessous doit faire suspecter une amylose cardiaque (16).

Symptômes, biomarqueurs et imagerie cardiaque	**Type d'amylose**
Insuffisance cardiaque : dyspnée, décompensation cardiaque, œdème des membres inférieurs, fatigue (EPOF = essoufflement, prise de poids, œdème, fatigue).	AL, ATTRv, ATTRwt
Troubles du rythme : fibrillation atriale, flutter, arythmie ventriculaire, maladie rythmique de l'oreillette, tachycardie jonctionnelle, insuffisance chronotrope (source d'essoufflement à l'effort).	AL, ATTRv, ATTRwt
Microvoltage, absence d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique contrastant avec l'hypertrophie morphologique. Trouble de la conduction : syncope, bloc atrio-ventriculaire (1, 2 et 3), insuffisance chronotrope, bloc de branche, bradycardie et dysfonction sinusale, bloc sino-atrial,	AL, ATTRv, ATTRwt
Augmentation des biomarqueurs cardiaques (NTproBNP et/ou Troponine).	AL, ATTRv, ATTRwt
Echocardiographie transthoracique (d'après modifié): -Epaississement des parois myocardiquesinexpliquée ≥ 12mm avec au moins de signes suivant : -Dysfonction diastolique de grade 2 ou plus -Réduction des vélocités (s ou e) VG en doppler tissulaire (<5cm/s) à l'anneau mitral -Altération de la contractilité longitudinale du ventricule gauche avec altération du strain VG global (valeur absolue <-15% ; avec aspect en cocarde, avec un gradient apex-base).	AL, ATTRv, ATTRwt
Imagerie par résonance magnétique (d'après 17) : -Anomalie morphologique comme à l'échocardiographie, -Rehaussement tardif sous-endocardique ou transmural, voire patchy après injection de gadolinium -Augmentation du T1 natif et du volume extracellulaire de plus de 40%.	AL, ATTRv, ATTRwt
Scintigraphie osseuse : découverte fortuite d'une fixation cardiaque du traceur osseux (99^{m}Tc-DPD ou 99m Tc-HMDP)	AL (10% des cas) ATTRv, ATTRwt
Symptômes extracardiaques	
Atteinte tégumentaire : symptôme du canal carpien, canal lombaire étroit, syndrome Dupuytren, doigt à ressaut, rupture du tendon bicipital, lésions unguéales	ATTRwt >> ATTRv >>AL
Atteinte cutanéo-muqueuse : Macroglossie, ecchymoses périorbitaires, purpura.	AL
Dysphonie, Dysphagie	AL > > ATTRv
Surdité	ATTRwt > ATTRv >AL
Dysautonomie digestive : Vomissements (gastroparésie) Diarrhées Constipation	 AL, ATTRv AL, ATTRv ATTRwt
Dysautonomie vasculaire : hypotension orthostatique, vertige	AL, ATTRv
Atteinte rénale : insuffisance rénale, et syndrome néphrotique	AL
Neuropathie périphérique et sensitive, plus tardivement motrice.	ATTRv, AL

Gammapathie monoclonale avec chaine légère libre (Kappa ou Lambda)	AL ou MGUS

Tableau 1 : Liste non exhaustive des symptômes,biomarqueurs et imageries cardiaques et extracardiaques faisant suspecter une amylose cardiaque d'après Garcia P et al EHJ 2021 (18)

6.1.4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic des amyloses cardiaques se fait selon l'algorithme de Gillmore (19,20) Il comprend des examens biologiques (dosages de biomarqueurs cardiaques et rénaux), des examens d'imagerie (Cf. tableau ci-dessus : échocardiographie trans-thoracique (ETT), imagerie par résonnance magnétique (IRM) cardiaque, scintigraphie osseuse), une recherche de gammapathie (dosage des chaines légères libres, électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires), une mise en évidence de dépôts tissulaires (biopsie extracardiaque en première intention, puis biopsie endomyocardique) par une coloration au Rouge Congo et un immuno- marquage, et une analyse génétique (recherche d'une mutation dans le gène de la *transthyrétine*). Le prélèvement biopsique et son analyse anatomopathologique doit se faire dans un centre ayant l'expérience du diagnostic des amyloses cardiaques afin d'obtenir des prélèvements de qualité (frais et congelé) et des analyses par un anatomopathologiste expérimenté et disposant des protocoles (taille de section, coloration) et anticorps dirigés contre les protéines amyloïdes nécessaires. Une preuve histologique (avec un immunomarquage confirmant l'excès de chaine légère kappa ou lambda) est obligatoire lorsqu'une gammapathie est mise en évidence.

La gammapathie monoclonale est fréquente chez le sujet âgé (21). Elle peut être sans signification clinique et s'appeler Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée (MGUS) ou être responsable d'une pathologie comme l'amylose cardiaque : AL et dans ce cas appelée Gammapathie Monoclonale avec signification clinique (MGCS). Du fait de sa fréquence élevée chez le sujet âgé de 10% à 20% des amyloses cardiaques ATTR sauvages (ATTRwt) ont une MGUS associée. C'est pourquoi une biopsie est requise en cas de

gammapathie à chaîne légère libre pour faire la part entre une amylose AL et une amylose ATTR.

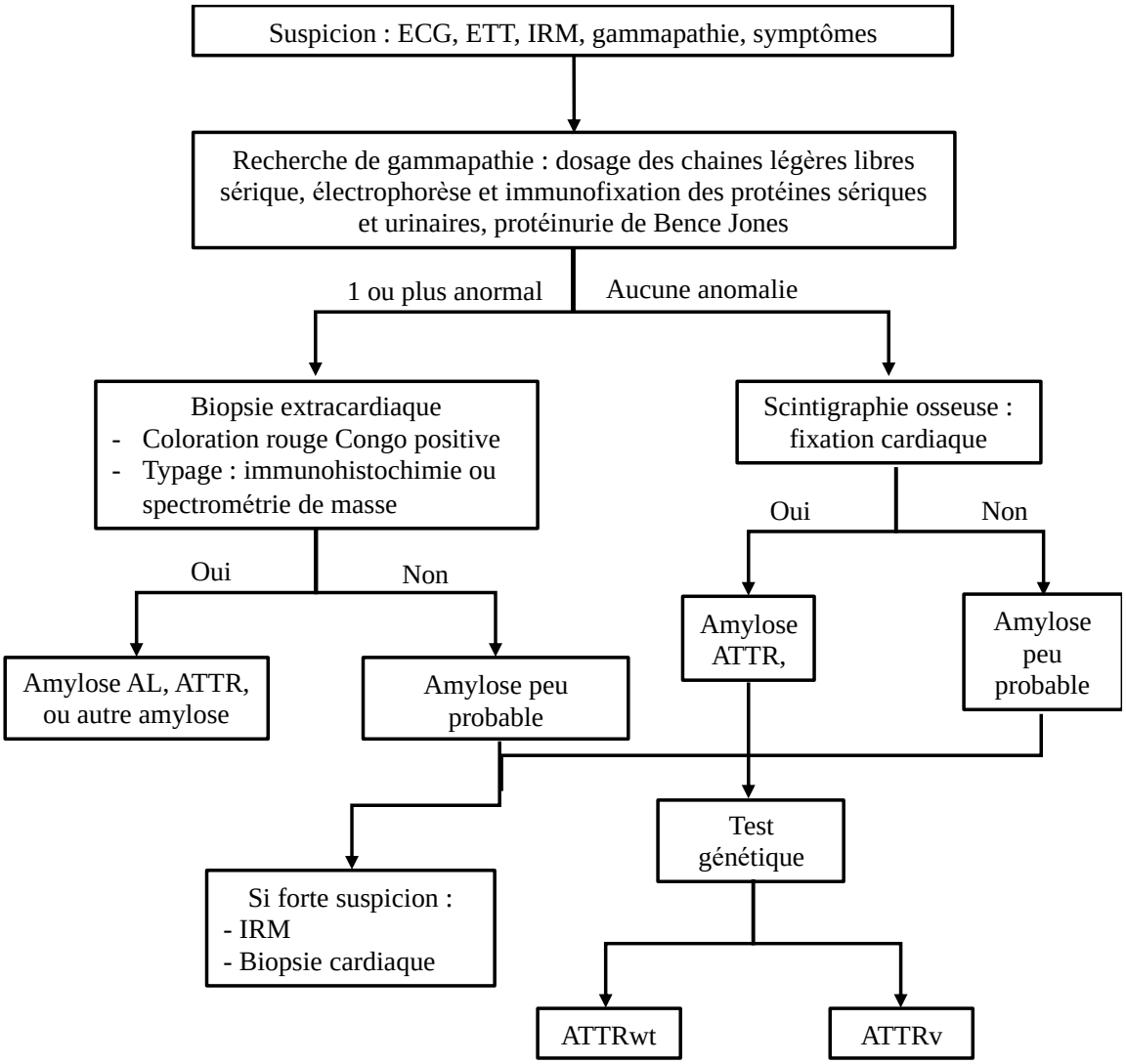


Figure 1 : Algorithme diagnostique pour le diagnostic de l'amylose cardiaque (22, 23)

Il y a donc la possibilité d'avoir recours à des examens non invasifs ou invasifs.

Le tableau ci-dessous résume ces examens (d'après le consensus d'expert de l'ESC, Garcia P et al 24)

Bilan Diagnostic d'amylose cardiaque suivant le consensus d'expert de l'ESC.	
Invasif	**Non invasif (seulement pour les amyloses ATTR)**
Biopsie cardiaque avec présence d'amylose myocardique Ou	Fixation cardiaque de Grade 2 ou 3 à la scintigraphie osseuse ET

Biopsie extracardiaque avec présence d'amylose ET Echocardiographie ou IRM cardiaque avec critères d'amylose cardiaque	Absence de gammapathie (absence d'anomalie à l'EPP, l'immunofixation, dosage de chaine légère libre normale et absence de protéinurie de Bence Jones) ET Anomalie compatible à l'Echocardiographie ou à l'IRM cardiaque avec une amylose cardiaque

Tableau2 : Bilan diagnostic d'amylose cardiaque suivant le consensus d'expert de l'ESC.

6.1.5 Recherche étiologique

6.1.5.1 Recherche de gammapathie et Amylose AL

Le diagnostic de l'amylose cardiaque de type AL est une urgence diagnostic et thérapeutique. Ceci implique que la recherche d'une gammapathie monoclonale à chaine légère libre (kappa ou lambda) est essentielle dans le diagnostic d'une amylose cardiaque.

En présence d'une gammapathie, le diagnostic nécessite une biopsie pour retrouver des dépôts d'amylose, afin de réaliser son typage en immunohistochimie (marquage Kappa ou Lambda).

En cas de doute diagnostic à l'immunohistochimie, des techniques d'analyse tissulaire peuvent être nécessaires par spectrométrie de masse afin de déterminer la nature protéique de la fibrille amyloïde ou par immuno-microscopie électronique.

Ce qui permet de mettre en place une prise en charge thérapeutique rapide et spécifique au type d'amylose (AL ou ATTR ou autre).

6.1.5.2 Détermination de la forme sauvage ATTRwt

Le diagnostic d'amylose cardiaque ATTRwt repose sur la visualisation de dépôts d'amylose TTR dans le myocarde et l'absence de mutation dans le gène TTR. (cf ci-dessous). Cela sous tend que le test génétique TTR doit être réalisé quelque soit l'âge du patient puisque les amyloses cardiaques ATTR surviennent plus fréquemment chez les sujets de plus de 50 ans.

Le diagnostic peut-être réalisé également par une scintigraphie osseuse retrouvant une fixation cardiaque en l'absence de gammapathie monoclonale. Dans ce contexte précis, la preuve

histologique n'est pas obligatoire. Le tableau ci-dessous présente les situations de faux positif ou de faux négatif de la fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse.

	Situation	Comment suspecter et confirmer le diagnostic ?
Faux Positif	AL amyloidosis Traitement par hydroxychloroquine AApoAI ou AApoAII ApoAIV Aβ2M amyloidosis Fixation en rapport avec le passage dans le sang (dans le VG) et pas dans la paroi myocardique.	Présence d'une Gammapathie Histoire et confirmation histologique Insuffisance Rénale + Test génétique Insuffisance rénale + Confirmation histologique Dialyse au long cours+ Confirmation histologique Utiliser l'image scanographique associée à la scintigraphie pour visualiser le site cardiaque de la fixation (intra myocardique ou intra cavitaire)
Faux Négatif	Mutation ATTR Phe65Leu p.(Phe84leu), ATTR Ser77Tyr p.(Ser97)Tyr Amylose TTR au début Acquisition des images trop tardives Acquisition trop précoce Foie domino	Présence d'une neuropathie, Histoire familiale = Réaliser le test génétique Revoir le protocole scintigraphique Histoire du patient ayant été transplanté avec un foie d'un patient avec amylose ATTRv

Tableau 3 : Situations fixation cardiaque faussement positive ou faussement négative de la scintigraphie osseuse modifié d'après le consensus d'expert de l'ESC

En cas de fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse et présence d'une gammapathie monoclonale, il est nécessaire d'obtenir une preuve histologique de l'amylose et de son type. Une biopsie extracardiaque doit être réalisée. Si celle si ne permet pas le diagnostic de l'amylose ou son typage, il faut réaliser une biopsie cardiaque ou d'un autre organe présentant des signes d'infiltration amyloïde. (25)

6.1.5.3 Détermination de la forme héréditaire ATTRv

Afin de déterminer le caractère héréditaire ou non de l'ATTR, il est nécessaire de réaliser une analyse génétique (recherche d'une mutation par séquençage du gène de la transthyrétine, situé sur le chromosome 18q).

Les ATTRv avec cardiomyopathies sont fréquemment diagnostiquées à un âge élevé (supérieur à 60 ans) (26). Il n'y a donc pas de limite supérieure d'âge à réaliser le test génétique.

Il existe plus de 120 de mutations pathogènes pouvant être retrouvées (27). Ce sont des mutations faux-sens, entraînant une mauvaise conformation de la protéine transthyrétine. Une base de données présente la liste de ces mutations : http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php.

La mutation pathogène ATTRVal122Ile p.(Val142Ile) est la mutation la plus fréquente en France. Cette mutation est présente chez 3,6% des sujets d'origine africaine, afro-américaine ou antillaise et sa pénétrance est inconnue. Par ailleurs, la mutation ATTRVal30Met (ou p.V50M) est la deuxième mutation la plus fréquente et est responsable de phénotype mixtes cardiaques et neurologiques. Dans cette dernière mutation, les patients portugais présentent une forme à phénotype neurologique survenant entre 20 et 50 ans (Cf. PNDS neurologique).

Certains variants génétiques sont non-pathogènes et considérés comme des polymorphismes comme par exemple le variant ATTR Gly6Ser (Gly26Ser) qui est présent chez 15% des sujets. Il existe également des variants protecteurs tels que le variant ATTR Thr119Met.

Il est très important de préciser quelle est la mutation impliquée chez un patient ATTRv puisque de cette mutation dépend l'âge d'apparition de la maladie, le type de symptôme, le pronostic et le traitement.

6.1.5.4 Modalités pratiques du test génétique :

6.1.5.4.1 Le diagnostic moléculaire :

- Nécessite un consentement éclairé et signé préalable.
- Prélèvement de sang sur tube EDTA (10ml) généralement.
- Extraction de l'ADN à partir de sang périphérique (possible sur un autre tissu). Le prélèvement peut être expédié au laboratoire de biologie moléculaire à température ambiante dans les 24-48h.

6.1.5.4.2 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 de la transthyrétine
- En cas d'absence de mutation, le diagnostic d'amylose cardiaque ATTRv est écarté.

6.1.6 Annonce du diagnostic de l'amylose

L'annonce du diagnostic doit comporter celle de la maladie, de ses conséquences, du pronostic et du traitement. L'information du patient est indispensable et permet une meilleure adhésion pour la prise en charge, elle pourra se compléter par des séances d'éducation thérapeutique. 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 entrainer 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.

6.1.6.1 Annonce diagnostique dans l'amylose AL :

Dans le cas spécifique de l'amylose cardiaque AL, l'annonce du diagnostic, du pronostic et de la prise en charge cardiologique doit se faire par le cardiologue. Lors de cette annonce, il est conseillé d'aborder les causes et les conséquences de la maladie, (insuffisance cardiaque…et les risques de mort subite suivant les types d'amylose) et l'importance de la prise en charge cardiologique.

L'annonce du traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie doit être faite par l'hématologue. Celui-ci précisera au patient la mise en place d'une prise en charge thérapeutique par chimiothérapie et établira un calendrier des chimiothérapies.

6.1.6.2 Annonce diagnostique dans les amyloses à transthyrétine

Pour les amyloses à transthyrétine, il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie chronique et, dans le cas des amyloses à transthyrétine héréditaires, de l'origine génétique et de la nécessité de proposer un conseil génétique aux parents, frères, sœurs et enfants. C'est une consultation dédiée dans un temps spécifique.

6.2 Évaluation de la sévérité de l'atteinte

Actuellement, il existe plusieurs scores pour évaluer la sévérité de l'atteinte cardiaque et le pronostic. Ces scores reposent sur les biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine) et dépendent du type d'amylose.

6.2.1 Deux Scores sont validés pour l'amylose AL (28 et R29) :

MAYO 2004 (30)	cTnT≥0.035 µg/l ou HS-cTnT ≥50 ng/l	NTproBNP ≥332 pg/ml BNP > 81 pg/ml	HR pour le décès (95%CI)
I	0	0	Référence
II	1 des 2		2.5 (1.9-3.5)
III	1	1	6.7 (5.0-9.1)
EUROPEAN 2015 (31)	**cTNT ≥0.035 µg/l ou TNT-hs ≥ 50 ng/l**	**NTproBNP ≥332 pg/ml ou BNP > 81 pg/ml**	**HR pour le décès (95%CI)**
I	0	0	Référence
II	1 des 2		2.6 (1.9-3.5)
III-a	1	1	4.9 (3.6-6.8)
III-b	1	NTproBNP >8500 pg/ml BNP >700pg/ml	11.1 (8.1-15.4)

Tableau 4 : Score de la MAYO et EUROPEAN pour l'amylose AL

6.2.2 Score validé pour l'amylose ATTRwt (32)

Score MAYO ATTRwt (33)	cTnT >0.05 HS-cTnT ≥65 ng/l	NT-proBNP > 3000pg/ml	HR pour le décès (95%CI)

I	0	0	Référence
II	1 des 2		1.4 (0.8 – 2.6)
III	1	1	3.6 (2.0 – 6.4)

Tableau 5 : Score de la MAYO pour l'amylose ATTRwt

6.2.3 Score validé pour l'amylose ATTRwt et l'amylose ATTRv (34) :

Score NAC (34)	eGFR <45 mL/min/1.73m²	NT-proBNP > 3000pg/ml	HR pour le décès (95%CI)
I	0	0	Référence
II	1 des 2		2.1 (1.5-2.8)
III	1	1	3.8 (2.7-5.3)

Tableau 6 : Score du NAC (Gillmore) et du CHU Mondor.

6.3 Suivi du patient symptomatique

6.3.1 Suivi du patient atteint d'une amylose AL

Pour les patients les plus graves (Score IIIAet IIIB, cf ci-dessus score européen), deux périodes particulièrement à risque d'événement peuvent être distinguées : Le premier mois de traitement : une surveillance cardiologique étroite est recommandée afin de dépister et traiter des décompensations cardiaques, des troubles conductifs et rythmiques pour permettre la réalisation de la chimiothérapie en sécurité. Du premier mois au troisième mois, le suivi cardiologique doit être adapté à chaque patient en fonction de tolérance observée lors du premier mois.

Le suivi cardiologique est réalisé par l'examen clinique et le dosage des biomarqueurs cardiaques NT-proBNP et troponine, l'électrocardiogramme et l'échocardiographie afin d'objectiver la réponse d'organe. L'examen clinique, le dosage des biomarqueurs et l'ECG sont réalisés mensuellement. L'échocardiographie peut être réalisée à 3 mois et 1 an et autant que besoin en cas d'aggravation de la symptomatologie.

La réponse au traitement hématologique est évaluée par la régression des chaines légères libres qui doivent être dosées tous les mois, voir plus souvent pour les patients les plus graves chez qui une réponse rapide est indispensable

Il est impératif de suivre l'évolution des chaines légères libres sériques sur le long terme, même après une réponse hématologique complète, afin de détecter précocement une rechute.

Dans le cas d'amylose cardiaque, le dosage des chaines légères libres et les biomarqueurs cardiaques (NTproBNP et Troponine) doivent être réalisés tous les mois afin de suivre la réponse d'organe.

De plus, un suivi pluridisciplinaire peut être nécessaire afin de prendre en charge les différents symptômes extracardiaques, en fonction de leur apparition (néphrologique, neurologique, hépatogastroentérologique…etc).

6.3.2 Suivi du patient atteint d'une amylose ATTR

Les patients atteints d'une amylose cardiaque ATTR sont suivis au minimum tous les 6 mois en consultation spécialisée, avec évaluation de l'évolution des biomarqueurs cardiaques. Une échographie cardiaque et un holter-ECG sont recommandés tous les ans.

De plus, un suivi pluridisciplinaire peut être nécessaire, pour prendre en charge les différents symptômes extracardiaques, en fonction de leur apparition. Le médecin du centre de référence peut aider à la coordination des différents acteurs spécialisés dans l'amylose en lien avec le médecin traitant et le cardiologue traitant mais également avec tous les professionnels qui vont être impliqués dans la prise en charge du patient (rhumatologue, neurologue, opthalmologue, néphrologue, gériatre…etc). Une évaluation gériatrique est fréquemment nécessaire dans les types ATTRwt pour évaluer la fragilité et adapter la prise en charge afin de maintenir l'autonomie et la qualité de vie (52).

7 Diagnostic et suivi du porteur asymptomatique d'une mutation de la transthyrétine (ATTRv)

Cette partie est développée uniquement pour les patients porteurs d'une mutation amyloïdogène dans le gène de la transthyrétine, il s'agit fréquemment de cas apparentés à un patient diagnostiqué avec une amylose héréditaire..

7.1 Diagnostic

7.1.1 Objectifs du bilan initial et du suivi du patients asymptomatique

L'objectif principal du suivi est d'identifier et ce de façon précoce le début de la maladie afin d'initier un traitement spécifique. Le porteur doit être informé des symptômes évocateurs de la pathologie débutante.

Dans le cadre du diagnostic des ATTRv, le réseau européen des amyloses héréditaires ATTR (ATTReuNET) a préconisé de faire une évaluation en 5 temps lors du suivi des porteurs asymptomatiques : anamnèse/examen clinique, évaluation cardiaque, évaluation neurologique (sensitivo-motrices), dysautonomie, et fonction rénale. L'âge de diagnostic et la fréquence de suivi sont à adaptés en fonction de la mutation et de l'histoire médicale du patient.

7.1.2 Généralités sur le conseil génétique

En application de la règlementation en vigueur, la réalisation d'un test génétique chez un apparenté s'insère dans une démarche appelée "conseil génétique" (article l 1131-1-2 du code de la santé publique). Le conseil génétique est encadré par les lois de bioéthique révisées 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 (généticien, psychologue, clinicien

spécialisé dans l'amylose (cardiologue ou neurologue). L'intérêt du conseil génétique est de dépister la mutation chez les apparentés afin de pouvoir suivre les porteurs asymptomatiques et d'identifier immédiatement le début de la maladie. Cela permettra de débuter le traitement et ce le plus rapidement possible. Les sujets sains ayant un lien de parenté avec un porteur d'une mutation doivent contacter un centre proposant le conseil génétique.

Dans l'amylose cardiaque, le conseil génétique est proposé uniquement à des sujets majeurs (>18 ans) et souvent entre 40 et 50 ans. Toutefois, l'âge d'apparition des premiers symptômes varient d'une mutation à une autre (35), le conseil génétique peut-être réalisé à un âge plus ou moins avancé chez l'adulte et à minima 10 ans avant l'âge de survenue du plus jeune au sein de la famille.

Les informations délivrées pendant le conseil génétique doivent être adaptées à chaque type de mutations puisque l'âge du début de la maladie, le phénotype et le pronostic dépendent de la mutation.

Pour la plupart des mutations donnant une amylose cardiaque comme principale atteinte, la maladie débute après 50 ans avec une moyenne d'âge à 72 ans en France. Toutefois, il existe quelques mutations à début précoce au Danemark : ATTR Leu111Met p.(Leu131Met) (36) ou en Roumanie ATTR Glu54Gln p.(Glu74Gln) (37)

L'enquête familiale doit être systématiquement proposée. L'arrêté du 27 mai 2013 et le décret n°2013-527 du 20 juin 2013 fixent les conditions de transmission de l'information aux apparentés. (38)

7.1.3 Le conseil génétique de la mutation ATTR Val122Ile (ou p.V142I).

Pour la mutation ATTR Val122Ile p.(Val1142Ile), le conseil génétique est recommandé avant 50 ans afin d'effectuer un premier bilan cardiologique chez les patients porteurs vers 50 ans.

7.1.4 Le conseil génétique de la mutation ATTR Val30Met (ou p.V50M).

Pour la mutation ATTR Val30Met p.(Val50Met) dans une famille d'origine portugaise, le conseil génétique est recommandé dès la majorité (sujet asymptomatique) car la maladie se déclare chez les sujets jeunes sous forme d'une neuropathie.

Pour la même mutation ATTR Val30Met p.(Val50Met) dans une famille d'origine non portugaise, la maladie se déclare plutôt vers 70 ans sous forme cardiaque et neurologique (39).

7.2 Bilan initial du porteur asymptomatique

Chez un porteur asymptomatique, (35) l'âge du premier bilan dépend de la mutation (cf. ci-dessus) et de l'origine ethnique Le type de bilan dépend également de la mutation (cardiologique, neurologique ou mixte).

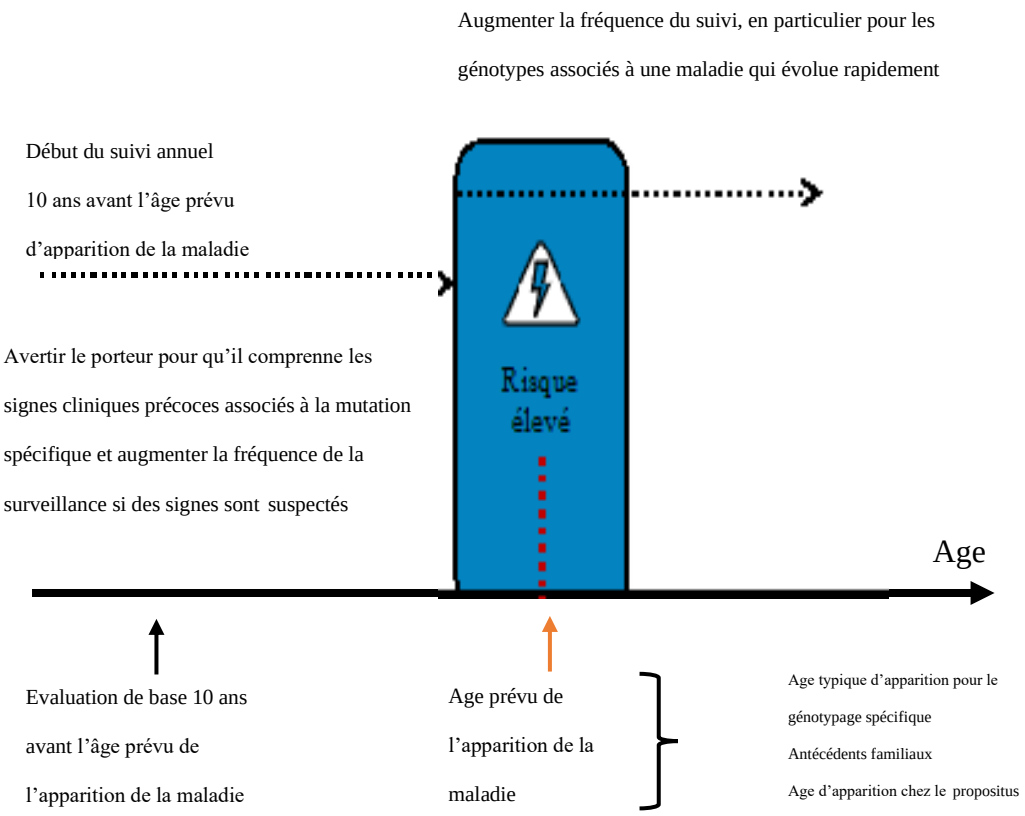


Figure 2 : Etablir le suivi et la fréquence (traduit de Conceição I, et al. Amyloid. 2019;26:3-9)

Le bilan cardiologique initial comporte : un électrocardiogramme, une échocardiographie, une IRM cardiaque, une scintigraphie osseuse, un bilan biologique complet avec NT-proBNP et troponine. L'augmentation de la troponine peut-être un premier signe biologique de l'infiltration amyloïde cardiaque d'où l'intérêt de sa mesure.

Le bilan neurologique comporte la recherche de symptômes neurologique en rapport avec une neuropathie périphérique sensitivomotrice, un électromyogramme, sudoscan (anomalies des petites fibres) (53).

La recherche d'une dysautonomie vasculaire souvent précoce : recherche d'une hypotension orthostatique et selon les centres scintigraphie à la MIBG, le test à l'atropine, et l'analyse de la variabilité sinusale (54).

Le bilan multidisciplinaire doit être adapté en fonction de la mutation et des symptômes du patients (gastroentérologique, néphrologique, opthalmologique, ORL).

7.3 Suivi du porteur asymptomatique

Dans le cas où le bilan initial est normal, le patient est considéré comme porteur asymptomatique.

Le suivi (délai et bilan) du porteur asymptomatique dépend de sa mutation et de l'âge du patient. Ce bilan et suivi doit être fait par un centre spécialisé dans l'amylose.

7.3.1 Délai de suivi du porteur asymptomatique

Le patient sera revu environ tous les 2 à 3 ans avant d'atteindre l'âge prévu des premiers symptômes en fonction de la mutation. Une fois l'âge atteint, un suivi annuel est préférable

7.3.2 Bilan de suivi du porteur asymptomatique

Le bilan de suivi sera adapté à la mutation ATTR causale en fonction de son phénotype et en fonction d'éventuels symptômes développés par le porteur. Il y a plus de 120 mutations identifiées dans le gène TTR.

Pour une mutation à tropisme cardiologique (ex : ATTRVal122Ile p.(Val142Ile)), ce bilan consistera en une consultation cardiologique, un électrocardiogramme, une échocardiographie (avec mesure du strain) et un bilan biologique comportant un NT-proBNP et une troponine.

Au moindre doute ou anomalie suggestive d'un début d'amylose, une scintigraphie osseuse devra être réalisée qui pourra être complétée par une IRM. Une biopsie cutanée ou des glandes salivaires peuvent être réalisées pour confirmer le début de la maladie si les examens d'imagerie sont évocateurs d'amylose.

Pour les mutations à tropisme neurologique (ex : ATTR Val30Met p.(Val50Met)) : (39) ou pour les mutations mixte (neurologique ou cardiologique) (ex : ATTR Ser77Tyr p.(Ser97Tyr) ou ATTR Ile107Val p.(Ile127Val)) : une consultation cardiologique et neurologique sont proposées. Le bilan cardiologique comporte l'ECG, l'échocardiographie et les biomarqueurs NTproBNP et troponine. En cas de suspicion d'atteinte cardiaque le bilan est complété par une IRM Cardiaque et une scintigraphie osseuse dont l'interprétation dépendra du type de mutation. C'est à dire que l'absence de fixation cardiaque du traceur osseux peut ne pas éliminer l'infiltration amyloïde cardiaque (cf Tableau). Le reste du bilan est adapté en fonction de la mutation et des symptômes du patients (gastroentérologique, néphrologique, opthalmologique, ORL). Une biopsie cutanée ou des glandes salivaires peuvent être réalisées pour identifier les dépôts amyloïdes.

8 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge cardiologique comporte le traitement de l'insuffisance cardiaque adaptée à la pathologie et le traitement spécifique du type d'amylose. Il faut associer les traitements des atteintes extracardiaques.

8.1 Prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Actuellement, la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose vise à diminuer la rétention hydro-sodée. Le traitement des amyloses cardiaques symptomatiques comporte des diurétiques, souvent un diurétique de l'anse utilisé en association ou non avec un antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes.

Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque avec des bêtabloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine peuvent entraîner une hypotension et une fatigue chez les patients atteints d'amylose cardiaque, limitant ainsi leur tolérance. En revanche, chez certains patients hypertendus, ils peuvent s'avérer bien tolérés et efficaces. Un scénario courant, qui devrait accroître la suspicion clinique d'amylose cardiaque, est l'apparition d'une hypotension profonde et d'une fatigue après l'initiation des bêtabloquants ou bien l'intolérance tensionnelle à des traitements antihypertenseurs prescrits de longue date.

Chez les patients atteints d'amylose cardiaque, l'adaptation du volume d'éjection étant limité par le remplissage, le débit cardiaque dépend essentiellement de la fréquence cardiaque et de la contractilité, expliquant la mauvaise tolérance des bêtabloquants qui interfèrent avec cette adaptation.

Les bêtabloquants à faible dose peuvent être tolérés chez certains patients et peuvent être utilisés avec prudence pour le contrôle de la fréquence cardiaque dans le contexte des

arythmies supra-ventriculaires difficiles à ralentir. Un bêtabloquant à haute dose bien toléré suggère que l'amylose cardiaque n'est pas présente ou n'est pas cliniquement importante. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine aggravent l'hypotension orthostatique due à la dysautonomie survient souvent dans l'amylose (55).

8.2 Prise en charge des troubles du rythme et de la conduction

8.2.1 L'anticoagulation

Le risque élevé continu d'événements thromboemboliques chez les patients atteints d'une amylose cardiaque justifie de discuter pour chaque patient des bénéfices (prévention de la thrombose) et des risques hémorragiques (atteinte cutanée importante ou gastrique) d'une anticoagulation à dose efficace. Il est nécessaire de demander un avis au centre expert le plus proche.

Un travail récent associe la survenue d'AVC ischémique et de FA chez des sujets porteurs de la mutation ATTR Val122Ile (p.Val142Ile) indépendamment de la survenue de l'amylose cardiaque (40).

Les risques d'hémorragies cérébrale et digestive sont présents principalement chez les patients atteints d'amylose ATTRv Val30Met (p.Val50Met) ayant bénéficié d'une greffe hépatique (41,42). Dans ces deux articles, est suspecté la production au niveau méningée de transthyrétine entrainant des dépôts amyloïdes se compliquant parfois d'hémorragies intracérébrales (étude rétrospective chez 48 patients mutés ATTR Val30Met (p.Val50Met) transplantés hépatiques ayant par les suites présentés pour 10 d'entre eux des déficits neurologiques, dont 3 d'entre eux sur hémorragie cérébrale). Il n'existe pas à notre connaissance d'article relatant les mêmes risques chez les patients sans greffe hépatique.

Chez certains patients atteints d'amylose AL qui ont une atteinte vasculaire prédominante cliniquement repérable par les atteintes cutanéo-muqueuses (purpura, infiltration gastriques) le risque de saignement local peut-être trop important (43). Il dépend de la taille des lésions et des antécédents hémorragiques cutanés ou digestifs. Le facteur X doit être dosé dans le bilan initial d'une amylose AL. Ce facteur est diminué dans 43% des cas et peut entrainer un sur risque hémorragique (44)

<table>
<tr><th></th><th>Risques Thrombotiques</th><th>Risques Hémorragiquse</th></tr>
<tr><td>AL</td><td rowspan="3">-Profil transmitral restrictif
-Onde E unique avec onde A absente sur le flux transmitral
-Hyperexcitabilité atriale ou fibrillation atriale
-Dysfonction VG</td><td>-Lésions cutanées ou muqueuses importantes
-Déficit en facteur X</td></tr>
<tr><td>ATTRwt</td><td></td></tr>
<tr><td>ATTRv</td><td>-Lésions digestives avec antécédents de saignement.
-Mutation ATTR Val30Met p.(Val50Met) avec antécédent de greffe hépatique</td></tr>
</table>

Tableau 7 : Anomalies associées au risque thrombotique ouhémorragique dans les amyloses cardiaques

8.2.2 Les traitements anti-arythmiques

Les arythmies auriculaires sont courantes dans l'amylose cardiaque et le contrôle de la fréquence peut s'avérer difficile. Les inhibiteurs calciques sont en général mal tolérés par les patients atteints d'amylose cardiaque. Ces médicaments se complexent avec des fibrilles amyloïdes, conduisant à une toxicité, pouvant entrainer une aggravation de l'insuffisance cardiaque (45). De manière similaire, la digoxine peut être mal tolérée et son administration nécessite une adaptation des posologies à la fonction rénale et un contrôle régulier de la digoxinémie (56). L'amiodarone est le plus souvent administrée et relativement bien tolérée, dans le cadre de troubles du rythme soit pour maintenir le rythme sinusal, soit pour ralentir la fréquence cardiaque (55).

8.2.3 L’implantation de prothèse

Il n'existe pas de préconisations spécifiques pour l’implantation de pace maker (PM) ou de défibrillateurs (DAI).

Le PM peut être utile chez certains patients symptomatiques avec une incompétence chronotrope marquée et prouvée.

Le PM peut être utile en prévention primaire de troubles conductifs évolutifs (62). Le processus pathologique est évolutif et dynamique. Il faut donc réévaluer constamment le risque de trouble de la conduction (BAV3, BSA) et surveiller les espaces PR et QRS et leur allongement en sachant que la survenue d’un trouble conductif (BAV3, BSA) aboutissant à une fréquence cardiaque très basse peut être fatal ou entrainer un choc cardiogénique dans une amylose cardiaque sévère par chute du débit cardiaque. La conduction doit être surveillée par holte-rECG et dans certains cas par une exploration électrophysiologique endocavitaire.

La resynchronisation doit être envisagée en cas d’altération de la FEVG (≤35%) associée à un bloc de branche large ou à un risque de stimulation permanente afin d’éviter une désynchronisation (63). La resynchronisation peut être discutée en cas de FEVG préservée d’autant s’il y a un risque de stimulation permanente (64).

La mort subite est fréquente à la phase initiale de la prise en charge des amyloses AL. Dans plusieurs cohortes de patients implantés avec un DAI, le taux de thérapies appropriées apparaît élevé chez les patients atteints d'amylose cardiaque AL sans pour autant qu’il y ait une certitude sur l’amélioration du pronostic à long terme (46).

8.3 Prise en charge des sténoses aortiques

16% des rétrécissements aortiques (RAC) bénéficiant d'un TAVI ont une amylose ATTRwt. L'association sténose aortique et amylose cardiaque confère un plus mauvais pronostic d'autant plus si la sténose a un bas débit et un bas gradient (47)

La réalisation d'un TAVI améliore le pronostic des patients combinant les deux pathologies. (48). La présence d'une amylose ATTRwt en cas de RAC ne doit pas faire contre-indiquer la réalisation d'un TAVI (48).

La scintigraphie au diphosphonate (traceur osseux) est l'examen à utiliser en première intention pour rechercher les ATTRwt chez les patients porteurs de RAC (55). Cet examen doit être réalisé en même temps que les tests à la recherche d'une gammapathie.

8.4 Thérapeutique spécifique des amyloses AL

8.4.1 Objectifs du traitement de la gammapathie monoclonale

Les traitements spécifiques de l'amylose AL visent à normaliser le taux de chaines légères pathologiques, en éliminant le clone plasmocytaire ou lymphocytaire qui les produit en excès.

Les traitements spécifiques mis en place dans l'amylose AL sont ceux ayant démontré une efficacité dans le myélome ou dans les lymphomes et leucémies lymphoïdes chroniques, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.

Le choix du traitement de première ligne se fait en fonction de la sévérité des atteintes d'organe, en particulier de l'atteinte cardiaque, de l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale et de la nature de la prolifération B. L'efficacité du traitement est évaluée à partir de l'évolution du taux de chaines légères libres sériques, qui permettra d'adapter le traitement. En effet, la réponse hématologique doit être évaluée à chaque cycle et le

traitement modifié après un ou deux cycles en fonction de la gravité de l'atteinte cardiaque si une très bonne réponse hématologique partielle n'est pas obtenue. Le traitement doit comporter six cycles en cas de réponse complète ou au moins deux cycles après la meilleure réponse, sans dépasser neuf cycles pour éviter les myélodysplasies secondaires. (cf PNDS Amylose AL).

8.4.2 Les stratégies thérapeutiques :

La prise en charge spécifique de l'amylose AL est réalisée par les hématologues, et sous surveillance cardiologique, en cas d'atteinte cardiaque. La mise en place des thérapeutiques doit se faire rapidement et de façon maximale.

Le traitement des amyloses cardiaques AL peut associer une immunothérapie (Daratumumab) et une chimiothérapie (inhibiteur du protéasome, agent alkylant et immuno-modulateur). Du fait de la toxicité potentielle des molécules utilisées sur le cœur, une surveillance cardiologique est nécessaire, notamment avec un suivi du NT-proBNP et de la troponine. L'administration et la dose de dexaméthasone doit être adaptée à la sévérité de l'atteinte cardiaque (49).

Le révlimid et les autres IMIDs (pomalidomide et thalidomide) peuvent entraîner des majorations du dosage de NTproBNP sans insuffisance cardiaque clinique (c.àd. sans signe congestif). Le mécanisme d'élévation du NTproBNP n'est pas compris et si cette augmentation est isolée sans signe d'insuffisance cardiaque clinique révlimid traitement ne doit pas faire majorer le traitement diurétique sans évaluation de la congestion (clinique et échocardiographique).

8.5 Prise en charge spécifique des amyloses cardiaques ATTR sauvages (ATTRwt)

8.5.1 Stabilisateur du tétramère de la transthyrétine

Le VYNDAQEL® (Tafamidis) est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine (TTR). Il se lie à la TTR sur ses sites de liaison de la thyroxine et inhibe ainsi la dissociation du tétramère. (50)

En 2020, la commission de transparence de l'HAS a considéré que le service médical rendu par VYNDAQEL (tafamidis) est important et qu'il apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans l'indication de l'amylose cardiaque à transthyrétine sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie par la démonstration dans une étude clinique de bonne qualité méthodologique (phase III, randomisée en double-aveugle) de la supériorité du tafamidis (20 mg et 80 mg) par rapport au placebo, chez les patients ayant une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie en termes de : mortalité toutes causes confondues à 30 mois avec un HR = 0,70 IC95 % [0,51 ;0,96] p=0,0259 et fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois RR = 0,68 IC95 % [0,56 ;0,81], de test de marche de 6 min et de qualité de vie évaluée par le questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie (critères de jugement secondaires hiérarchisés), d'un profil de tolérance satisfaisant du tafamidis, et du besoin médical majeur dans cette maladie grave.

Vyndaqel (Tafamidis) est le traitement de 1ère intention de l'amylose à transthyrétine ATTRwt ou ATTRv avec cardiomyopathie (57). Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication.

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients ayant une amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM). En cas de suspicion chez des patients

présentant des antécédents médicaux spécifiques ou des signes d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie, le diagnostic étiologique doit être posé par un médecin connaissant bien la prise en charge de l'amylose ou de la cardiomyopathie. Avant de débuter le traitement par Tafamidis, l'ATTR-CM devra être confirmée, avec exclusion de l'amylose AL à l'aide des outils appropriés cités ci-dessus (57). A l'heure actuelle, la posologie recommandée est de 61 mg de Tafamidis (soit 1cp/jour), administré par voie orale en une prise journalière et ce dans le cadre de l'AMM de Mai 2021.

8.6 Prise en charge des amyloses cardiaques ATTRv.

Pour les patients ayant une ATTRv avec une forme cardiaque prédominante le VYNDAQEL est recommandé. Des essais thérapeutiques dans les amyloses TTR cardiaques sont en cours pour évaluer l'effet du Patisiran et l'Inotersen et le Vutrisiran sur la réduction des événements cardiaques.

Pour les patients ayant une ATTRv mixte, c.àd. une atteinte cardiaque et une atteinte neurologique les stratégies thérapeutique d'utilisation conjointe ou séquentielle des différents traitements existants VYNDAQEL(Tafamidis) 61 mg, ONPATTRO (Patisiran) ou TEGSEDI (Inotersen) peuvent se discuter. Ces prises en charge complexes nécessitent une discussion collégiale pluridisciplinaire dans un centre expert pour évaluer le bénéfice cardiaque et neurologique en cas d'initiation ou de remplacement d'un des deux médicaments. Il n'y a pas de donnée disponible pour leur combinaison.

8.6.1 Stabilisateur du tétramère de la transthyrétine dans l'ATTRv

VYNDAQEL (Tafamidis) est un traitement de 1ère intention de l'amylose à transthyrétine ATTRv avec cardiomyopathie (58) pour diminuer les événements cardiaques (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et mortalité globale) et réduire l'altération de la qualité de vie (cf

chapitre 8.5.1) (57 ; 59). Le bénéfice du tafamidis est similaire dans les ATTRv avec cardiomyopathie et les ATTRwt (59).

8.6.2 Traitement par Antisens dans l'ATTRv neurologique prédominante.

8.6.2.1 Patisiran

Le Patisiran est un petit ARN interférent (pARNi) ciblant spécifiquement le gène *TTR*, formulé en nanoparticules lipidiques hépatotropes (LNP pour hepatotropic lipid nanoparticle) pour une administration intraveineuse (IV) (60). Le Patisiran (ALN-TTR02 ; patisiran-LNP) est conçu pour réduire sensiblement la production hépatique de TTR. Il utilise le mécanisme des ARN interférents (ARNi) pour dégrader de façon sélective l'ARN messager (ARNm) des TTR et ainsi réduire l'expression de la protéine correspondante (61).

Depuis 2019, la commission de transparence de l'HAS a attribué un avis favorable à l'inscription du Patisiran sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service rendu modéré (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyrétine héréditaire chez les patients ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 du fait de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec stabilisation ou amélioration de celle-ci à 18 mois, de son efficacité démontrée sur la qualité de vie, de son profil de tolérance acceptable à 18 mois, marqué essentiellement par la survenue de réactions liées à la perfusion.

La posologie recommandée de Patisiran est de 300 mg par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines avec une prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Patisiran. Les

patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration de Patisiran afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

•Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)

•Paracétamol oral (500 mg)

•Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent)

•Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)

Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale. Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives de patisiran, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes. Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP.

Des recommandations sur la posologie sont disponibles dans le cadre des amyloses ATTRv présentant une polyneuropathie (HAS).

Un essai clinique de phase III multicentrique est en cours dans les amyloses cardiaques à transthyrétine ATTRwt et ATTRv à forme cardiaque prédominante, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du Patisiran par rapport à un traitement placebo pour ces patients sur la base des résultats cardiaques exploratoires de l'étude APOLLO-B, *ALN-TTR02-011* (NCT03997383)

8.6.2.2 Inotersen dans l'ATTRv à forme neurologique prédominante

TEGSEDI (Inotersen) est un oligonucléotide antisens, dont le mécanisme d'action repose sur sa liaison au brin d'ARN codant la transthyrétine et qui bloquerait ainsi la synthèse de la protéine anormale et donc éviterait la formation de nouveaux dépôts d'amylose.

Depuis 2019, la commission de transparence de l'HAS a attribué un avis favorable à l'inscription de l'Inotersen sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service rendu mineur(ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyrétine héréditaire à transthyrétine chez les patients ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec une moindre dégradation de celle-ci par rapport au placebo à 66 semaines, de son impact démontré sur la qualité de vie, mais au regard de son profil de tolérance (un risque de thrombopénies pouvant être graves voire fatales (1 décès dans l'étude clinique), dont le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué. un risque de glomérulonéphrite nécessitant une surveillance de la fonction rénale).

La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie.

Ce traitement est considéré pour un traitement de deuxième intention chez les patients ne pouvant pas recevoir ONPATTRO (Patisiran). La posologie recommandée est de 284 mg d'Inotersen en injection sous-cutanée. Les injections doivent être réalisées une fois par semaine. Pour assurer la régularité du traitement, les patients doivent être informés qu'ils recevront l'injection le même jour chaque semaine. Concernant les amyloses à transthyrétine avec cardiomyopathie, l'Inotersen fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un protocole thérapeutique de phase III (protocole ION-682884-CS2).

8.7 Prise en charge des atteintes extracardiaques.

La prise en charge des atteintes extracardiaques dépend du type d'amylose, et diffère selon les patients. Selon les cas, il peut être nécessaire de demander l'avis des professionnels suivants en plus de l'avis cardiologique:

AL	**ATTRv neuro ou mixte**	**ATTRv cardiomyopathie**	**ATTRwt**
Cardiologue Hématologue Néphrologue Gastroentérologue Hépathologue Neurologue Douleur	Cardiologue Neurologue Ophtalmologue Généticien Douleur Gastroentérologue Hépatologue	Cardiologue Généticien Neurologue ORL Rhumatologue	Cardiologue Gériatre Rhumatologue ORL Neurologue Douleur Gastroentérologue
Diététicien Psychologue Kinésithérapeute Assistante sociale	Diététicien Psychologue Kinésithérapeute Ergothérapeute Assistante sociale	Diététicien Psychologue Kinésithérapeute Assistante sociale	Diététicien Psychologue Kinésithérapeute Assistante sociale

Tableau 8 : Professionnels à impliquer dans la prise en charge des patients avec AC en fonction de son type.

Pour une prise en charge optimale, il est également nécessaire de ne pas négliger les troubles du transit, la neuropathie, l'hypotension orthostatique.

8.8 Le schéma vaccinal dans les amyloses cardiaques.

Le tableau ci-dessous indique le schéma vaccinal mis en place au sein du Réseau Amylose Mondor (Centre de référence des amyloses cardiaques) afin de prévenir les infections virales et bactériennes chez ces patients fragiles à risque infectieux.

	Protocole de Vaccination des patients atteints d'une Amylose Cardiaque mis en place au sein du Réseau Amylose Mondor	
Nom de virus/ Type d'amylose	**Amylose AL**	**Amylose ATTR héréditaire ou sauvage**
COVID19	-ARN 3 doses A faire sous chimiothérapie (la vaccination ne doit pas retarder la chimiothérapie). -Rappel en fonction des évolutions sanitaires.	-ARN 2 doses -Pas d'interaction avec les traitements de l'amylose (Tafamidis, Patisiran…). -Rappel en fonction des évolutions sanitaires.
Pneumocoque	-Une dose de vaccin conjugué 13-valent. -Suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent deux mois après. -Pas de rappel en fin de chimio -A 5 ans un rappel avec vaccin non conjugué 23-valent.	-Une dose de vaccin conjugué 13-valent. -Suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent deux mois après. -A 5 ans un rappel avec vaccin non conjugué 23-valent.
Grippe	-Faire le vaccin grippal à l'automne et en période épidémique » même sous chimiothérapie	-Faire le vaccin grippal à l'automne et en période épidémique ».
Haemophilus Influenzae B (HIB)	-Le vaccin HIB protège que contre la souche capsulée B et pas celles, nombreuses, non capsulée responsables de pneumopathie. Pas de vaccination recommandée	
Diphtérie / Tetanos Poliomélite (DTP)	-Si vaccination non à jour : Faire un rappel DTP en fin de chimio, càd si le patient ne l'a pas reçu depuis >10 ans.	-Si vaccination non à jour : Faire un rappel DTP
HBV	-Pas nécessaire. -Seulement si patient a risque HBV : voyage en zone a risque HBV, rapports sexuels a risque, transplanté hépatique,	
ET SI PLUSIEURS VACCINS A FAIRE	-Grippe, Pneumo et HBV peuvent être faits en même temps comme la grande majorité des vaccins (càd le même jour à des endroits différents, bras, cuisse, ventre), sauf le Covid: pour l'instant, pas de feu vert aux co-vaccinations, mais il faut garder minimum 2 semaines d'intervalle. -Priorité en ce moment au covid, a mon avis, les autres à la limite soit en cours de chimio soit en fin de traitement.	
VACCINER LES PROCHES	-Important : le "cocooning", vacciner les proches contre la COVID19 et la Grippe+++ comme pour tous les immunodéprimés	

Tableau 9 : Protocole de Vaccination utilisé au réseau amylose mondor.(Centre de référence des amyloses cardiaques, chu Henri Mondor).

8.9 Transplantation cardiaque et/ou combinée

La transplantation cardiaque (combinée au rein ou au foie) peut être proposée aux patients atteints d'amylose AL ou d'amylose ATTRv (combinée avec le foie). La greffe et son type doivent être discutés dans un centre expert dans les amyloses cardiaques.

Les facteurs de mauvais pronostic d'une transplantation cardiaque sont : une atteinte multi-organe, une dysautonomie vasculaire sévère, un déficit sensitivomoteur important, une dénutrition, une infiltration digestive importante (risque d'hémorragie).
Les patients avec amylose AL au stade d'insuffisance cardiaque réfractaire doivent être évalués dans des centres spécialisés ayant la double expertise (amylose et transplantation).
Les patients atteints d'ATTRwt sont souvent trop âgés pour bénéficier d'une transplantation cardiaque. Quelle que soit la situation du patient, l'indication à la transplantation cardiaque doit être discutée de façon pluridisciplinaire.

8.10 Prise en charge paramédicale

Suivant l'étude menée par l'Association française contre l'amylose, les amyloses représentent un véritable fardeau pour les patients. En effet, 74% des patients interrogés se disent inquiets, et 57% découragés (51). De plus, 49% d'entre eux pensent que leur état perturbe actuellement leurs relations avec leur famille, d'où l'importance d'orienter les patients et leur famille/aidants vers une prise en charge paramédicale.

8.10.1 L'infirmier de coordination

Dans le cadre d'une maladie multi systémique comme l'amylose, le rôle de l'infirmier coordinateur au sein de l'équipe pluridisciplinaire est central. Il participe à l'information du patient et de ses proches, à la prévention des rechutes et coordonne le parcours du patient en lien avec l'équipe multidisciplinaire. En fonction de leurs plaintes, troubles et symptômes, l'infirmier de coordination met les patients en contact avec les professionnels médicaux et/ou paramédicaux, adaptés à leurs besoins (médecins, psychologue, assistante sociale, diététicienne…). L'infirmier coordinateur accompagne les patients durant leur prise en charge, il les soutient ainsi que leurs proches (entretien de suivi d'annonce, suivi en

hospitalisation complète, hôpital de jour…). Il organise le suivi du parcours patient, et selon des critères établis, il réalise une surveillance spécifique des patients les plus sévères (évolution clinique, biologique et plus généralement de leur état de santé).

8.10.2 Coordinatrice du parcours de soin et secrétaire

Le rôle de la secrétaire et de la coordinatrice du parcours de soin est de favoriser la prise en charge rapide de ces patients avec un accueil téléphonique adapté et une adresse mail dédiée qui permet la transmission des dossiers médicaux et les demandes d'avis des professionnels de santé. Au vu de ces documents, le médecin référent déterminera le degré d'urgence, et les examens complémentaires à prévoir. Une consultation longue spécialisée amylose ou une hospitalisation sera alors organisée par la coordinatrice amylose. La coordinatrice a pour mission d'informer les patients sur l'organisation du bilan amylose (en hospitalisation ou en consultation longue) et de veiller à la programmation du bilan en fonction de l'urgence, de la disponibilité des examens et des contraintes personnelles des patients. Elle facilite les démarches administratives liées au transport et accueille les patients à leur arrivée en hospitalisation. Elle détaille les examens, présente le service et les ateliers d'éducation thérapeutique. Elle reste avec la secrétaire l'interface privilégiée des patients avec l'équipe soignante ou paramédicale.

8.10.3 Accompagnement psychologique

Il est important de prendre en charge les conséquences psychologiques de l'amylose.
L'intervention d'un psychologue est souhaitable, pour le patient comme pour sa famille, dès le début de la prise en charge et plus particulièrement au temps de l'annonce du diagnosticet au cours de l'évolution de sa maladie et de sa prise en charge (mise en place ou arrêt des thérapeutiques, hospitalisations longues, rechutes et épisodes aigus...).

Dans le cadre de l'amylose héréditaire, la participation du psychologue au diagnostic pré-symptomatique est recommandée. L'Agence de la Biomédecine et la Haute Autorité de Santé soulignent que le recours à un accompagnement psychologique devrait pouvoir être envisagé dans tous les cas. En effet, le diagnostic pré-symptomatique de l'amylose peut être envisagé comme un temps de vulnérabilité où le risque d'être porteur d'un gène responsable de l'amylose introduit une incertitude susceptible d'avoir un impact tant sur l'histoire de la personne que sur sa vie future.

Le psychologue effectue un travail de liaison autour du patient et de sa famille avec l'équipe de coordination, l'assistante sociale, les médecins, infirmières, aides-soignants… En collaboration avec l'équipe médicale, il participe à l'élaboration des demandes d'évaluation et de prise en charge psychiatrique.

8.10.4 Éducation thérapeutique

L'objectif d'un programme d'éducation thérapeutique est d'aider le patient et ses proches à mieux comprendre la maladie et le traitement, de coopérer avec les soignants, de vivre le plus sainement possible et de maintenir ou améliorer sa qualité de vie (OMS).

Afin d'améliorer la compréhension de la pathologie auprès des patients et leur qualité de vie, deux programmes ont à ce jour été mis en place : un programme d'éducation thérapeutique (ETP) mis en place à l'hôpital Henri Mondor par le Centre de Référence des Amyloses Cardiaques (programme AmyloPEP) et un autre programme par l'association contre l'amylose (programme ORIGAMY),

Le programme AmyloPEP, propose des ateliers d'éducation thérapeutique destinés aux patients atteints d'amylose ainsi qu'à leur famille et leurs aidants, quel que soit le type d'amylose (AL, ATTRv, ATTRwt). Les ateliers collectifs Amylo-PEP, Amyloidosis Patient

Education Program ont été accrédités par l'ARS et ont débuté en 2017. Ils visent à diminuer l'impact de la maladie sur la qualité de vie et celle des familles et des aidants ainsi qu'à une amélioration ou au maintien de votre autonomie.

Le programme Origamy est le fruit d'une collaboration entre l'Association française contre l'Amylose et un groupe de travail pluridisciplinaire composé des centres de références des différentes formes d'amyloses ainsi que des coordinateurs des centre de Toulouse, Nantes et d'AmyloPEP (Créteil). Ce programme Orygami est dédié à toutes les formes d'amyloses et s'articule autour de 3 ateliers socles : 1/Mieux comprendre l'amylose ; 2/Les traitements médicamenteux ; 3/ Le suivi, s'organiser pour ses examens, bilans et ses consultations

L'objectif du programme Origamy est de : 1/Intégrer les projets des centres en réponse à l'appel d'offre de la DGOS ; 2/Proposer à tous les centres un programme cadre (déroulé d'ateliers et outils) ; 3/Proposer des ateliers en présentiel et/ou à distance ; 4/Aider à la mise en place par des formations, de l'accompagnement à l'ingénierie de projet et au dépôt ARS ; 5/Augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un programme

Ce programme et le matériel permettant d'animer ses ateliers est à disposition de tous les centres qui souhaitent en faire bénéficier leurs patients. Les centres qui le souhaitent peuvent le déposer auprès de leur ARS.

8.10.5 Prise en charge diététique

Les patients souffrent souvent de symptômes ORL et digestifs entrainant une perte de poids importante. La dénutrition altère la qualité et le pronostic. Maintenir un bon état nutritionnel est donc indispensable.

8.10.6 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, et notamment faire le lien avec les instances administratives dont la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), conseiller pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé.

L'assistant(e) social(e) a également pour mission d'aider les patients à avoir accès aux soins (notamment en ouvrant les droits auprès de la sécurité sociale), d'orienter en structure sanitaire ou médico-sociale), aider et organiser le retour à domicile. Il/elle intervient sur les problématiques sociales en lien avec la maladie.

9 Rôle du médecin traitant

Le médecin traitant travaille en collaboration avec les médecins spécialistes référents, et a un rôle important dans la prise en charge et le suivi des patients atteints d'amylose cardiaque.

9.1 Chez les patients symptomatiques :

- Contribuer au maintien des activités physiques, personnelles et professionnelles.
- Détecter les évènements et complications pouvant survenir au cours de la maladie : EPOF (essoufflement, prise de poids, œdèmes et fatigue, arythmies, dépression, dénutrition et symptômes digestifs, atteintes tégumentaires (canal carpien, canal lombaire…), symptômes cutanés.

- 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 en rapport avec l'amylose ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge de son patient pour l'amylose.

9.2 Chez les personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation du gène de la transthyrétine :

- Surveiller l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs de début de maladie (amaigrissement inexpliqué, dénutrition et symptômes digestifs, atteintes tégumentaires (canal carpien, canal lombaire...)) pour adresser le patient au plus vite au centre de référence.
- Informer les autres membres de la famille sur l'intérêt du conseil génétique et sa modalité de réalisation (uniquement sur le volontariat, adresser le patient à un centre de référence ou un centre de génétique reconnu).

9.3 Le médecin traitant à en charge la demande d'ALD

La demande d'ALD est effectuée par le médecin traitant. Il n'y a pas d'ALD spécifique pour toutes les amyloses cardiaques. Sur le formulaire CERFA de demande d'ALD le médecin traitant doit indiquer la maladie et a plusieurs possibilités pour le remplir dans ce contexte d'amylose:

1/ Affections de longue durée sur liste

2/ Affections hors liste (appelée ALD31) ou polypathologie invalidante (ALD32) : cas beaucoup moins fréquent pour les amyloses) : groupe hétérogène de pathologies qui ont toutes pour critères d'accord la nécessité d'un critère de chronicité, d'un critère de sévérité, la notion d'un panier de soins coûteux.

Le panier de soins est considéré particulièrement coûteux s'il comporte au moins trois éléments parmi les cinq mentionnés ci-dessous, dont obligatoirement le traitement médicamenteux ou l'appareillage : traitement médicamenteux régulier ou appareillage régulier ; hospitalisation ; actes techniques médicaux répétés ; actes biologiques répétés ; soins paramédicaux répétés.

Le protocole de soin est étudié par le médecin-conseil de l'Assurance maladie qui donne, ou non, son accord pour la prise en charge intégrale d'une partie ou de la totalité des soins et des traitements réalisés dans le cadre d'une ALD. Il en indique la durée de la prise en charge ALD

Ainsi, pour faciliter l'analyse du médecin conseil, il faut faire apparaître dans le protocole de soins les éléments thérapeutiques (traitement de fond, traitement spécifique couteux de l'amylose, pose de pacemaker...), ainsi que les éléments de surveillance clinique (MG, cardiologue…) et paraclinique (biologie, examens cardiologiques…).

10 Situations particulières

10.1 Grossesse

Dans le cas de toutes les amyloses cardiaques, il est nécessaire d'avoir un avis cardiologique avant de procréer. Certains traitements cardiologiques sont tératogènes. La sévérité de l'atteinte cardiaque peut nécessiter une surveillance cardiaque accrue ou même contre-indiquer la grossesse.

Si le patient reçoit un traitement spécifique pour son amylose (AL ou ATTR), il faut demander l'avis du centre de référence. Certains traitements sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement.

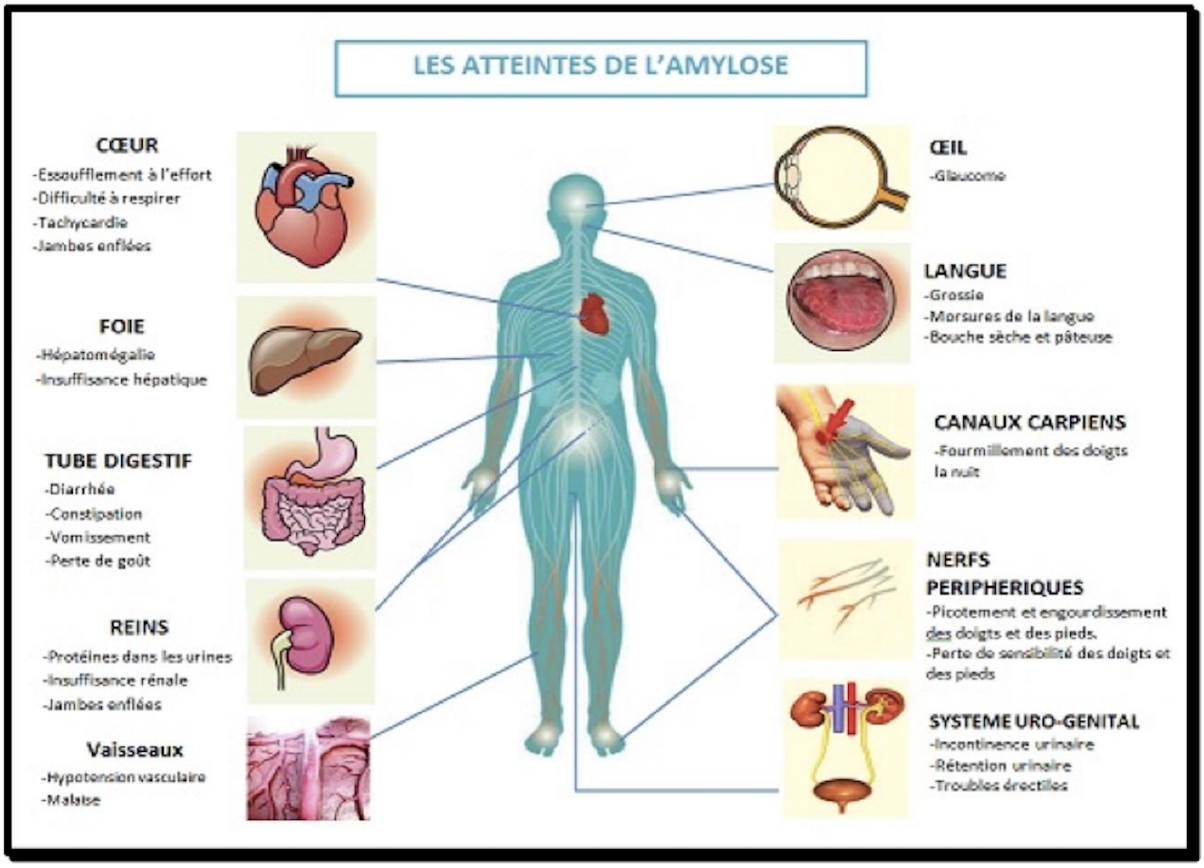
10.2 Stimulateur cardiaque et voyage / IRM

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 boitier 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 l'ayant implanté 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.

11 Annexes

11.1 Annexe 1 Présentation des possibles atteintes cardiaques et extracardiaques de l'amylose



11.2 Annexe 2 Liste des centres spécialisés

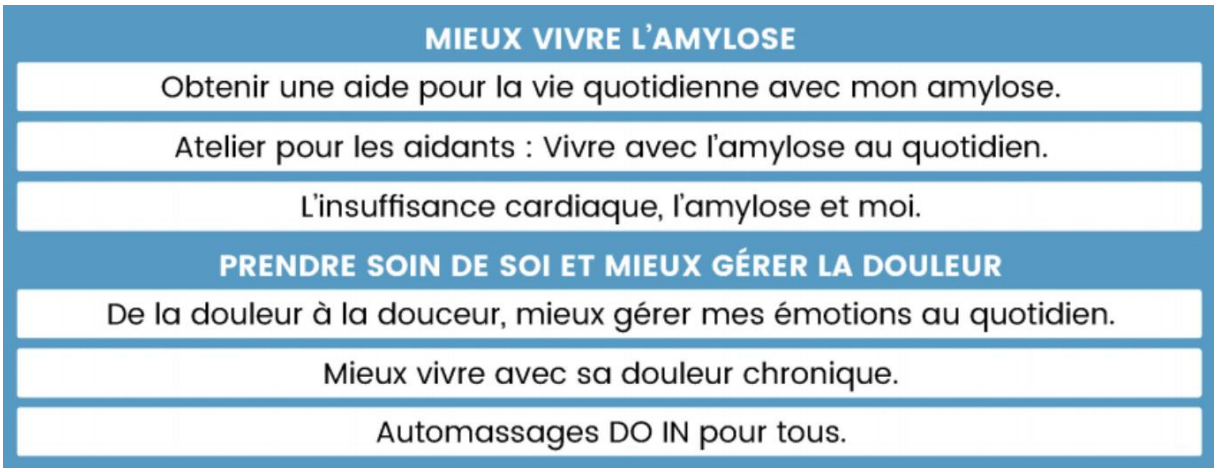
https://www.filiere-cardiogen.fr/public/qui-sommes-nous/organisation/

https://www.reseau-amylose.org/soins/reseau-amylose-national/

Filière Cardiogen			
Région	Hôpital	Responsable	Type d'Amylose
Ile de France	CHU Henri Mondor	Pr Thibaud DAMY	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
	CHU HEGP	Pr Albert HAGEGE	Amyloses : TTR sénile et AL.
	CHU Pitié-Salpêtrière	Dr Lise LEGRAND	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres
Auvergne Rhônes Alpes	CHRU LYON – Hôpital Louis Pradel	Dr Laurent SEBBAG Dr Antoine JOBBE-DUVAL Dr Elisabeth HUGGON-VALLET	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
	CHRU GRENOBLE	Dr Muriel SALVAT	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Bourgogne Franche Comté	CHRU DIJON	Dr Jean-Christophe EICHER	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Bretagne	CHRU RENNES	Pr Erwan DONAL	Amyloses : TTR sénile, TTR Héréditaire, AL.
Centre Val de Loire			
DOM/TOM	CHU de MARTINIQUE Guadeloupe	Dr Jocelyn INAMO	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire et AL.
Grand-EST	CHRU NANCY	Dr Olivier HUTTIN	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
	CHU STRASBOURG	Pr Gérald ROUL Dr Jean-Jacques VON HUNOLSTEIN	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Haut de France	CHRU LILLE	Amyloses : Dr Louis TERRIOU Amyloses cardiaques : Pr Nicolas LAMBLIN	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Normandie	CHRU CAEN	Dr Damien LEGALLOIS	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
	CHU ROUEN	Pr Fabrice BAUER	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Nouvelle Aquitaine	CHRU BORDEAUX	Pr Patricia REANT	Amyloses : TTR sénile, TTR
Occitanie	CHRU TOULOUSE	Pr Olivier LAIREZ	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
	CHRU Arnaud de Villeneuve MONTPELLIER	Pr François ROUBILLE	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Provence Alpes Côte d'Azur – Corse	CHRU MARSEILLE	Pr Gilbert HABIB	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Pays de la Loire	CHRU NANTES	Pr Jean-Noël TROCHU	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.
Filière FILNEMUS			
de France	CHU Bichat PARIS	Pr Vincent ALGALARRONDO	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.

HORS FILIERE			
Région	Hôpital	Responsable	Type d'Amylose
Ile de France	CHU Avicennes Bobigny	Dr Sonia MSADEK	**Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire et AL.**
	CHU Lariboisière Paris	Dr Damien LOGEART	**Amyloses : TTR sénile et AL.**
	Centre Cardiologique du Nord Saint Denis	Dr Diane BODEZ	**Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL (suivi uniquement).**
	CHU Bicêtre Le Kremlin-Bicetre	Dr Emmanuelle BERTHELOT	**Amyloses : TTR sénile et AL.**
	CHU Cochin Paris	Pr Karim WAHBI	**Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.**
Auvergne Rhônes Alpes	CHU St Joseph St Luc Lyon	Dr Lisa GREEN	**Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire, AL et autres.**
	CH Métropole Savoie Chambery	Pr Vincent DESCOTES GENON	**Amyloses : TTR sénile et AL.**
	Groupe Hospitalier Mutualiste Grenoble	Dr Damien GUIJARRO	**Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire et AL.**
Bourgogne Franche Comté	CHRU Besançon	Pr Marie-France SERONDE	Amyloses : TTR sénile TTR héréditaire, AL et autres.
	CH William Morey Chalons-Sur-Saone	Dr Patrick BUTTARD	Amyloses : TTR sénile et AL.
Bretagne			
Centre Val de Loire			
DOM/TOM			
Grand-Est	GHRMSA Mulhouse	Dr David KENIZOUD	Amyloses : TTR sénile, TTR héréditaire et AL.
	CHU de Haguenau	Dr Charlotte DAGRENAT FAVREAU	Amyloses : TTR sénile TTR héréditaire, AL et autres.
Haut de France			
Normandie			
Nouvelle Aquitaine	ELSAN – Groupe Polyclinique	Dr Barnabas GELLEN	Amyloses : TTR sénile, TTR
Occitanie			

11.3 Annexe 3 Atelier Amylo-PEP



12 Références

1
Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003 Aug 7;349(6):583-96. doi: 10.1056/NEJMra023144. PMID: 12904524.
2
Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, Hittinger L, Dupuis J, Frenkel V, Rigaud C, Plante-Bordeneuve V, Bodez D, Mohty D. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid. 2016 Sep;23(3):194-202. doi: 10.1080/13506129.2016.1221815. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27647161.
3
Eicher JC, Audia S, Damy T. L'amylose cardiaque à transthyrétine [Transthyretin cardiac amyloidosis]. Rev Med Interne. 2020 Oct;41(10):673-683. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.07.002. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32826087.
4
Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008 Jan;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342. Epub 2007 Oct 4. PMID: 17916581.
5
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
6
Akinboboye O, Shah K, Warner AL, Damy T, Taylor HA, Gollob J, Powell C, Karsten V, Vest J, Maurer MS. DISCOVERY: prevalence of transthyretin (*TTR*) mutations in a US-centric patient population suspected of having cardiac amyloidosis. Amyloid. 2020 Dec;27(4):223-230. doi: 10.1080/13506129.2020.1764928. Epub 2020 May 26. PMID: 32456532.
7
Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, Guellich A, Rappeneau S, Gueffet JP, Logeart D, Planté-Bordeneuve V, Bouvaist H, Huttin O, Mulak G, Dubois-Randé JL, Goossens M, Canoui-Poitrine F, Buxbaum JN. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J. 2016 Jun 14;37(23):1826-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv583. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537620.
8
Beneyto M, Cariou E, Brunel J, Scripcariu A, Delasnerie H, Brun S, Lavie-Badie Y, Dupin Deguine D, Galinier M, Carrié D, Lairez O. Tip of the iceberg: a tertiary care centre retrospective study of left ventricular hypertrophy aetiologies. Open Heart. 2021 Jan;8(1):e001462. doi: 10.1136/openhrt-2020-001462. PMID: 33441470; PMCID: PMC7812093.

9
Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Méjean S, Huart A, Roussel M, Petermann A, Roncalli J, Carrié D, Rousseau H, Berry I, Chauveau D, Galinier M, Lairez O. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2016 Sep;32(9):1403-1413. doi: 10.1007/s10554-016-0915-z. Epub 2016 May 30. PMID: 27240600.
10
Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, Gallet R, Teiger E, Côté N, Clavel MA, Tournoux F, Pibarot P, Damy T. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 26;74(21):2638-2651. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056. PMID: 31753206.
11
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202012/vyndaqel_17112020_avis_economique.pdf
12
Diagnosis and **treatment** of cardiac **amyloidosis**. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, **Merlini G**, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A.Eur J Heart Fail. 2021 Apr 7. doi: 10.1002/ejhf.2140. Online ahead of print.PMID: 33826207
13
Diagnosis and treatment of cardiac **amyloidosis**: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, **Damy T**, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A.Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.PMID: 338
14
Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin **amyloidosis** for the general practitioner.
Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, Comenzo RL, **Damy T**, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Gillmore JD, Grogan M, Hawkins PN, Lousada I, Kristen AV, Ruberg FL, Suhr OB, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Quarta CC, Rapezzi C, Witteles R, Merlini G.BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198. doi: 10.1186/s12875-020-01252-4.PMID: 32967612
15
Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin **amyloidosis** for the general practitioner.
Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, Comenzo RL, **Damy T**, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Gillmore JD, Grogan M, Hawkins PN, Lousada I, Kristen AV, Ruberg FL, Suhr OB, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Quarta CC, Rapezzi C, Witteles R, Merlini G.BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198. doi: 10.1186/s12875-020-01252-4.PMID: 32967612
16
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J.

2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
17
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
18
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
19
Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404-12. doi:
20
Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27143678.
21
Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ 3rd. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006 Mar 30;354(13):1362-9. doi: 10.1056/NEJMoa054494. PMID: 16571879.
22
Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27143678.
23

Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Grogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019 Sep;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31480867; PMCID: PMC6736650.
24
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. PMID: 33825853; PMCID: PMC8060056.
25
Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27143678.
26
Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. Eur Heart J. 2013 Feb;34(7):520-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs123. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22745357
27
http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php
28
Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029. PMID: 15365071.
29
Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, Basset M, Hawkins P, Merlini G, Wechalekar AD. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015 Jul 30;126(5):612-5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302. Epub 2015 May 18. PMID: 25987656.
30
Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary

systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029. PMID: 15365071.
31
Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, Basset M, Hawkins P, Merlini G, Wechalekar AD. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015 Jul 30;126(5):612-5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302. Epub 2015 May 18. PMID: 25987656.
32
Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, Miller WL, Maleszewski JJ, Dispenzieri A. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 6;68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2017 Jun 13;69(23):2882. PMID: 27585505.
33
Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, Miller WL, Maleszewski JJ, Dispenzieri A. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 6;68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2017 Jun 13;69(23):2882. PMID: 27585505.
34
Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezk T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins PN. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018 Aug 7;39(30):2799-2806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589. PMID: 29048471.
35
Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, Sadeh M, Sarafov S, Tournev I, Ueda M. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. Amyloid. 2019 Mar;26(1):3-9. doi: 10.1080/13506129.2018.1556156. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30793974.
36
Nordvåg BY, Husby G, Ranløv I, el-Gewely MR. Molecular diagnosis of the transthyretin (TTR) Met111 mutation in familial amyloid cardiomyopathy of Danish origin. Hum Genet. 1992 Jun;89(4):459-61. doi: 10.1007/BF00194324. PMID: 1618497.
37
Jercan A, Ene A, Jurcut R, Draghici M, Badelita S, Dragomir M, Dobrea C, Popescu M, Jardan D, Stoica E, Iacob S, Codita I, Stan C, Coriu D. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan 30;15(1):34. doi: 10.1186/s13023-020-1309-9. PMID: 32000831; PMCID: PMC6993313.
38
https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027592025
39
https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2760530
40

Selvaraj S, Claggett B, Minamisawa M, Windham BG, Chen LY, Inciardi RM, Buxbaum JN, Mosley TH, Shah AM, Solomon SD. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke With the Amyloidogenic V122I Transthyretin Variant Among Black Americans. J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 6;78(1):89-91.
41
Dardiotis E, Andreou S, Aloizou AM, Panayiotou E, Siokas V, Ioannou MN, Vounou E, Christodoulou K, Tanteles GA, Michaelides D, Kyriakides T. The frequency of central nervous system complications in the Cypriot cohort of ATTRV30M neuropathy transplanted patients. Neurol Sci. 2020 May;41(5):1163-1170. doi: 10.1007/s10072-019-04176-9. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897943.
42
Salvi F, Pastorelli F, Plasmati R, Morelli C, Rapezzi C, Bianchi A, Mascalchi M. Brain Microbleeds 12 Years after Orthotopic Liver Transplantation in Val30Met Amyloidosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Jun;24(6):e149-51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.015. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25802113.
43
Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, Stockschlaeder M, Scharf RE. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. Am J Kidney Dis. 2006 Jun;47(6):947-55. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.036. PMID: 16731289.
44
Abdallah N, Muchtar E, Dispenzieri A, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, Hayman SR, Kourelis T, Kapoor P, Go RS, Warsame R, Leung N, Rajkumar SV, Kyle RA, Pruthi RK, Gertz MA, Kumar SK. Coagulation Abnormalities in Light Chain Amyloidosis. Mayo Clin Proc. 2021 Feb;96(2):377-387. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.061. PMID: 33549257.
45
Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. Chest. 1993 Aug;104(2):618-20. doi: 10.1378/chest.104.2.618. PMID: 8339658.
46
Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, Extramiana F, Marijon E, Elbaz N, Selhane D, Dubois-Rande JL, Teiger E, Plante-Bordeneuve V, Damy T, Lellouche N. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. Int J Cardiol. 2016 Nov 1;222:562-568. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27513652.
47
Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, Milleron O, Attias D, Dubois-Randé JL, Mohty D, Audureau E, Teiger E, Rosso J, Monin JL, Damy T. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? Eur Heart J. 2016 Dec 14;37(47):3525-3531. doi: 10.1093/eurheartj/ehw033. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26908951.
48
Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, Wollenweber T, Ahmed N, Thornton GD, Kelion AD, Sabharwal N, Newton JD, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Fontana M, Hawkins PN, Pugliese F, Menezes LJ, Moon JC, Mascherbauer J, Treibel TA. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 19;77(2):128-139. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.006. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181246; PMCID: PMC7805267.
49

Le Bras F, Molinier-Frenkel V, Guellich A, Dupuis J, Belhadj K, Guendouz S, Ayad K, Colombat M, Benhaiem N, Tissot CM, Hulin A, Jaccard A, Damy T. Sequential cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone unmasks the harmful cardiac effect of dexamethasone in primary light-chain cardiac amyloidosis. Eur J Cancer. 2017 May;76:183-187. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.004. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28334621.
50
https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT18579_VYNDAQEL_PIC_INS_AvisDef_CT18579
51
Impact de l'amylose au quotidien, Projet initié par l'association française contre l'amylose
52
Frailty in Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: The Tip of the Iceberg.
Broussier A, David JP, Kharoubi M, Oghina S, Segaux L, Teiger E, Laurent M, Fromentin I, Bastuji-Garin S, Damy T.J Clin Med. 2021 Jul 31;10(15):3415. doi: 10.3390/jcm10153415.PMID: 34362197.
53
Prevalence and prognostic value of autonomic neuropathy assessed by Sudoscan® in transthyretin wild-type cardiac amyloidosis.
Kharoubi M, Roche F, Bézard M, Hupin D, Silva S, Oghina S, Chalard C, Zaroui A, Galat A, Guendouz S, Canoui-Poitrine F, Hittinger L, Teiger E, Lefaucheur JP, Damy T.ESC Heart Fail. 2021 Apr;8(2):1656-1665. doi: 10.1002/ehf2.13131. Epub 2020 Dec 22.PMID: 33354901.
54
Piekarski, E., Chequer, R., Algalarrondo, V. et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45, 1108–1118 (2018).
55
2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group.Eur Heart J. 2021 Aug 27:ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Online ahead of print.PMID: 34447992.
56
Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, Hanna M. Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis. Am J Cardiol. 2020 Oct 15;133:134-138. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.034. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32800294.
57
Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.
Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A.Eur Heart J. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.PMID: 33825853.
58

Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, Boman K, Gundapaneni B, Patterson TA, Schwartz JH, Sultan MB, Maurer MS. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. JACC Heart Fail. 2021 Feb;9(2):115-123. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.011. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309574.
59
Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT.
Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, Boman K, Gundapaneni B, Patterson TA, Schwartz JH, Sultan MB, Maurer MS.JACC Heart Fail. 2021 Feb;9(2):115-123. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.011. Epub 2020 Dec 9.PMID: 33309574.
60
Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, Jayaraman M, Rajeev KG, Cantley WL, Dorkin JR, Butler JS, Qin L, Racie T, Sprague A, Fava E, Zeigerer A, Hope MJ, Zerial M, Sah DW, Fitzgerald K, Tracy MA, Manoharan M, Koteliansky V, Fougerolles Ad, Maier MA. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 2010 Jul;18(7):1357-64. doi: 10.1038/mt.2010.85. Epub 2010 May 11. PMID: 20461061; PMCID: PMC2911264.
61
Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006 Dec;2(12):711-9. doi: 10.1038/nchembio839. PMID: 17108989; PMCID: PMC7097247.
62
Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, Planté V, Le Guludec D, Samuel D, Adams D, Slama MS. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. Heart Rhythm. 2012 Jul;9(7):1069-75. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.02.033. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22387306.
63
Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Kanj M, Saliba WI, Jaber WA. Cardiac Resynchronization Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. J Am Heart Assoc. 2020 Jul 21;9(14):e017335. doi: 10.1161/JAHA.120.017335. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633203; PMCID: PMC7660724.
64
Aouate D, Menet A, Bellevre D, Damy T, Marechaux S. Deleterious effect of right ventricular pacing in patients with cardiac transthyretin amyloidosis: potential clinical benefit of cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Case Rep. 2020 May 1;4(3):1-5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa088. PMID: 32617488; PMCID: PMC7319833.