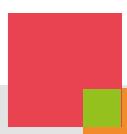


Edition réalisée en partenariat  
avec la filière FILNEMUS



## AMYLOSE hATTR : ACCOMPAGNER LE PRÉSENT, ANTICIPER L'AVENIR

Centre de Référence  
du CHU Bicêtre



# SOMMAIRE



## 01 ÉDITORIAL →



## 03 PRÉCOCITÉ ET PRÉCISION : les nouveaux outils pour mieux diagnostiquer l'hATTR →



## 04 ACCOMPAGNER LES PATIENTS hATTR : un suivi coordonné et une éducation thérapeutique au cœur du parcours →



## 05 UNE COORDINATION CARDIO-NEURO AU LONG COURS pour mieux accompagner les patients hATTR →



## 06 DE LA TRANSPLANTATION À LA THÉRAPIE GÉNIQUE : quand la recherche change le destin des patients hATTR →



## 07 POINTS CLÉS À RETENIR →



## 08 ACTUALITÉS hATTR →

**02 - POINTS DE VUE**  
ANTICIPER POUR MIEUX SOIGNER : LE RÔLE CLÉ DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DANS L'hATTR



Mme Géraldine Nonnez-Jancourt  
Psychologue  
Dr Vianney Poinsignon  
Biogiste moléculaire

**03 - POINTS DE VUE**  
PRÉCOCITÉ ET PRÉCISION : LES NOUVEAUX OUTILS POUR MIEUX DIAGNOSTIQUER L'hATTR



Dr Guillemette Beaudonnet  
Neurophysiologue  
Dr Céline Labeyrie  
Neurologue

**04 - POINTS DE VUE**  
ACCOMPAGNER LES PATIENTS hATTR : UN SUIVI COORDONNÉ ET UNE ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE AU CŒUR DU PARCOURS



Mme Mélanie Gorce  
Coordinatrice de la cellule de programmation et co-responsable de l'unité transversale d'éducation thérapeutique



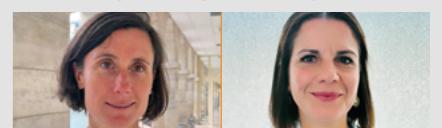
Mme Israe Quennec  
Kinésithérapeute  
Mr Nathan Oslawski  
Kinésithérapeute

**05 - POINTS DE VUE**  
UNE COORDINATION CARDIO-NEURO AU LONG COURS POUR MIEUX ACCOMPAGNER LES PATIENTS hATTR



Pr Vincent Algalarrodo  
Cardiologue  
Mme Alexandra Caby  
Coordinatrice du CRMR CERAMIC

**06 - POINTS DE VUE**  
DE LA TRANSPLANTATION À LA THÉRAPIE GÉNIQUE : QUAND LA RECHERCHE CHANGE LE DESTIN DES PATIENTS hATTR



Dr Cécile Cauquil  
Neurologue  
Mme Yasmine Boubrat  
Coordinatrice de recherche clinique



# ÉDITO

## AMYLOSE hATTR :

accompagner le présent, anticiper l'avenir



**Pr Andoni Echaniz-Laguna**

Neurologue,  
Coordinateur du CRMR CERAMIC

Le Centre de Référence des Neuropathies Rares et Amyloïdes du CHU Bicêtre célèbre cette année vingt années d'existence. Cette étape symbolique rappelle l'importance du chemin parcouru et souligne la force des missions qui structurent son action depuis 2005 : établir un diagnostic précis, assurer une prise en charge multidisciplinaire adaptée et contribuer activement à la recherche clinique. Ces trois piliers, indissociables, dessinent à la fois le présent et l'avenir de la prise en charge de l'amylose à transthyrétine (hATTR ou ATTRv dans la nouvelle nomenclature<sup>1</sup>). Le diagnostic précoce demeure un enjeu essentiel. L'efficacité des traitements

est directement liée à leur instauration rapide. C'est pourquoi le dépistage génétique occupe une place croissante. Identifier les porteurs d'une mutation et agir avant l'apparition des symptômes permet d'améliorer considérablement le pronostic.<sup>2</sup> Dans l'hATTR, chaque diagnostic dépasse la sphère individuelle et concerne bien souvent une famille entière : frères, sœurs, enfants, petits-enfants, oncles ou tantes. Cette dimension familiale constitue un aspect central de la prise en charge.

Sur le plan thérapeutique, les avancées ont été spectaculaires. Après l'ère de la greffe hépatique, l'arsenal s'est élargi aux stabilisateurs, aux silenceurs

de gènes et à de nouvelles stratégies actuellement à l'étude. Certaines visent à inactiver directement le gène responsable dès les premiers stades de la maladie, d'autres reposent sur des anticorps capables d'éliminer les dépôts d'amylose chez les patients diagnostiqués plus tardivement.<sup>3</sup> L'avenir se dessine probablement dans des approches combinées, adaptées à chaque stade d'évolution de la pathologie.

La prise en charge ne peut toutefois se limiter aux traitements de fond. L'hATTR est une maladie systémique, qui altère la qualité de vie par des manifestations diverses : troubles digestifs, hypotension orthostatique, atteintes oculaires

ou sexuelles. Une approche véritablement multidisciplinaire s'impose, mobilisant neurologues, cardiaques, gastroentérologues, psychologues, ophtalmologues et d'autres spécialistes. Cette organisation coordonnée constitue une condition indispensable à l'amélioration du quotidien des patients.<sup>2</sup>

Le centre se distingue également par certaines spécificités fortes. La collaboration étroite avec la Martinique et la Guadeloupe, où la prévalence de la maladie est particulièrement élevée, illustre l'importance du maillage territorial. L'intégration du service de cardiologie de Bichat comme centre constitutif marque par ailleurs une originalité dans

la filière neuromusculaire et témoigne de l'importance du lien neuro-cardiologique dans l'hATTR.

Enfin, la recherche clinique occupe une place centrale. Des essais novateurs évaluent aujourd'hui des stratégies prophylactiques, administrées avant même l'apparition des premiers symptômes. Ces travaux pourraient transformer en profondeur l'histoire naturelle de la maladie.

Un centre de référence agit dans l'immédiat pour répondre aux besoins des pa-

tients, mais il a également la responsabilité de préparer l'avenir. Les traitements de référence actuels sont le résultat d'essais initiés il y a plus de dix ans. De la même manière, les innovations évaluées aujourd'hui deviendront probablement les standards thérapeutiques de demain. C'est dans cette double perspective – soigner le présent et anticiper l'avenir – que se déploie l'engagement quotidien du centre.

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





## ANTICIPER POUR MIEUX SOIGNER : le rôle clé du diagnostic génétique dans l'hATTR

**Le diagnostic présymptomatique génétique de l'amylose à transthyrétine (hATTR) constitue une étape déterminante dans l'accompagnement des patients et de leurs familles. Réalisé au Centre de Référence des Neuropathies Rares et Amyloïdes du CHU Bicêtre, il s'inscrit dans un cadre strict défini par les lois de bioéthique et repose sur une démarche volontaire.**

### *En quoi consiste le diagnostic génétique de l'hATTR ?*

**Mme Nonnez-Jancourt :** C'est une consultation spécifique qui s'adresse uniquement aux personnes majeures ayant des antécédents familiaux. Elle se déroule en plusieurs étapes : un entretien avec le neurologue généticien, la construction d'un arbre généalogique, la signature d'un consentement éclairé et un premier prélèvement sanguin. Une consultation psychologique



**Dr Vianney  
Poinsignon**

Biologiste  
moléculaire

**Le dépistage génétique permet d'agir tôt et de transformer l'avenir des patients et de leurs familles**

obligatoire complète cette première venue. Un second rendez-vous permet un nouvel entretien psychologique et un deuxième prélèvement, afin de confirmer le résultat.<sup>2</sup> Enfin, lors du troisième rendez-vous, le résultat est annoncé en présentiel par le médecin. En cas de positivité, un bilan de référence, le T0, est rapidement mis en place. L'accompagnement psychologique reste obligatoire, il permet d'évaluer les motivations quant à la demande de statut génétique et d'évaluer les ressources internes et externes du consultant ; lors des résultats, la personne peut être accompagnée par un proche.

### *Pourquoi le suivi psychologique est-il indispensable ?*

**Mme Nonnez-Jancourt :** Le dépistage présymptomatique engage toute une famille. Le

psychologue apporte des explications et informations sur la maladie, le mode de transmission et les traitements ; il aide la personne à comprendre les implications pour les proches, à gérer une éventuelle culpabilité et à rester acteur de sa trajectoire de santé. Beaucoup consultent moins pour eux-mêmes que pour leurs enfants. Cette démarche volontaire est aussi un engagement responsable : se faire dépister, c'est aussi transmettre une information essentielle à la parentèle. Comme j'aime le rappeler : « Avoir un gène, ce n'est pas être un gène. » Par ailleurs, les lois de bioéthique rappellent la nécessité d'informer la parentèle lorsqu'une maladie génétique est découverte.

### *Quels sont les apports du laboratoire de génétique ?*

**Dr Poinsignon :** Tous les prélè-

## POINT DE VUE/*De la psychologue*

vements sont analysés par séquençage Sanger, qui couvre l'intégralité du gène TTR. C'est une méthode de référence qui permet de détecter les plus de 120 variants pathogènes déjà décrits. Dans le cadre des études familiales, deux prélèvements indépendants sont systématiquement effectués afin d'éviter toute erreur. Les résultats sont disponibles en trois à quatre semaines. Cette rigueur est indispensable, car il s'agit d'un diagnostic qui engage la vie de plusieurs générations.

### *Quels sont les bénéfices pour les patients et leurs familles ?*

**Mme Nonnez-Jancourt :** Connaître son statut génétique permet d'organiser un suivi médical précoce et d'instaurer un traitement dès l'apparition des premiers signes.<sup>4</sup> L'amylose familiale se transmet sur un mode autosomique dominant, chaque enfant d'un porteur a un risque sur deux d'hériter de la mutation, d'où l'obligation légale d'informer la parentèle. Le taux de pénétrance bien que très élevé est incomplet ce qui signifie que tout porteur n'exprimera pas obligatoirement la maladie mais pourra transmettre le gène.

Si l'information est difficile à annoncer aux proches éloignés, le médecin peut adresser un courrier de proposition de diagnostic présymp-

tomatique tout en préservant l'anonymat du patient.

### *Comment les patients vivent-ils ce dépistage ?*

**Mme Nonnez-Jancourt :** L'information génétique peut être difficile à porter. Elle confronte chacun à une responsabilité familiale, parfois à un sentiment de culpabilité. Le diagnostic présymptomatique interroge la parentalité et la filiation. L'accompagnement psychologique vise à transformer cette responsabilité en engagement responsable. Connaître son statut ne signifie pas subir un destin génétique, mais anticiper, organiser un suivi et rester acteur de sa santé. Les familles sont aujourd'hui moins marquées par le fatalisme qu'autrefois, car les avancées thérapeutiques ont changé l'histoire naturelle de la maladie. C'est choisir de mettre son énergie au service d'un dépistage afin d'agir sur ce qui est mobilisable, le suivi précoce, et ne plus subir un statut qui pré-déterminerait un avenir.

### *Le diagnostic génétique a-t-il évolué ces dernières années ?*

**Dr Poinsignon :** Oui, très nettement. Entre 2018 et 2023, le nombre de tests réalisés est passé de 2 000 à plus de 4 000 par an. Le taux de positivité reste stable, autour de 7 à 8 %. Cela signifie que nous identifions des personnes qui, auparavant, échappaient au



**Mme Géraldine  
Nonnez-Jancourt**  
Psychologue

**Connaître son statut génétique, ce n'est pas subir un destin, c'est choisir d'anticiper**

dépistage. Cette évolution s'explique par la vigilance accrue des médecins, qui recherchent désormais systématiquement l'hATTR devant certaines neuropathies, mais aussi par le fait que des traitements efficaces existent aujourd'hui.

### *Quel message adresser aux familles concernées ?*

**Mme Nonnez-Jancourt :** L'hATTR n'est plus une fatalité. Les progrès thérapeutiques et la prise en charge multidisciplinaire permettent d'envisager l'avenir avec plus de sérénité. Connaître son statut génétique, c'est se donner les moyens d'agir pour soi et pour ses proches, en restant acteur de son parcours de santé.



## POINT DE VUE/*Du biologiste*



## PRÉCOCITÉ ET PRÉCISION :

### les nouveaux outils pour mieux diagnostiquer l'hATTR

**Le diagnostic de l'amylose à transthyrétine (hATTR) connaît une véritable révolution. Des examens plus précis, moins invasifs et mieux adaptés au suivi permettent aujourd'hui de détecter la maladie plus tôt et d'en surveiller l'évolution. Au Centre de Référence des Neuropathies Rares et Amyloïdes du CHU Bicêtre, la biopsie de peau et l'électrophysiologie occupent une place croissante, tandis que de nouveaux biomarqueurs sanguins émergent.**

#### *Quel est l'intérêt de la biopsie de peau dans l'hATTR ?*

**Dr Labeyrie** : La biopsie de peau est devenue un outil central, notamment quand la neuropathie est le seul signe clinique. Dans ce cas, il faut établir un lien direct entre les symptômes et la mutation amyloïdogène. Un petit prélèvement cutané de 3 mm, réalisé à la cheville, au poignet et à la cuisse, permet de rechercher à la fois la présence de dépôts amyloïdes et la dénervation des petites fibres ner-

veuses.<sup>4</sup> Cette double analyse est déterminante pour poser un diagnostic complet et décider rapidement de l'instauration d'un traitement.

#### *Pourquoi privilégier cette technique par rapport aux autres biopsies ?*

**Dr Beaudonnet** : Les biopsies de graisse sous-ombilicale ou des glandes salivaires accessoires peuvent laisser des séquelles locales et ne sont pas facilement répétables. La biopsie de nerf, historiquement pratiquée, est trop invasive et n'est quasiment plus utilisée dans cette indication. À l'inverse, la biopsie de peau est simple, bien tolérée et peut être répétée si nécessaire. Elle apporte une double information – dépôts et dénervation – et augmente sa sensibilité quand on multiplie les sites de prélèvement, no-

tamment au poignet. Cela en fait un outil de suivi précieux et peu contraignant pour les patients.

#### *Quels sont les développements récents autour de la biopsie de peau ?*

**Dr Labeyrie** : L'analyse reste chronophage, notamment pour le comptage des petites fibres. Nous travaillons avec une start-up pour développer un algorithme d'intelligence artificielle capable d'automatiser cette lecture. L'objectif est de rendre l'examen plus accessible et moins dépendant du temps médical. Par ailleurs, un axe de recherche vise à quantifier la « charge amyloïde » présente dans la peau. Pouvoir mesurer précisément la quantité de dépôts permettrait d'évaluer l'efficacité des traitements de façon objective et d'adapter le suivi



**Dr Céline  
Labeyrie**  
Neurologue

**Diagnostiquer tôt,  
pour traiter tôt  
et réévaluer tôt**

## POINT DE VUE/ De la neurologue

## POINT DE VUE/ De la neurophysiologue

au fil du temps.

#### *Quelle est la place de l'électrophysiologie dans le diagnostic ?*

**Dr Beaudonnet** : L'électroneuromyogramme (ENMG) reste l'examen de référence pour analyser les grosses fibres nerveuses. Mais il est souvent trop tardif pour détecter les premiers signes, alors que les traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont instaurés tôt. C'est pourquoi nous complétons l'ENMG par des tests fonctionnels ciblant les petites fibres : le réflexe cutanéo-sympathique, la variation de fréquence cardiaque ou le SudoScan.<sup>2</sup> Ces explorations permettent de mieux repérer le moment où un porteur asymptomatique bascule dans la maladie.

#### *L'échographie de nerf est-elle un outil d'avenir ?*

**Dr Beaudonnet** : Le paradigme a complètement changé. Autrefois, poser un diagnostic d'hATTR revenait surtout à constater une maladie potentiellement grave, sans réelle perspective thérapeutique. Aujourd'hui, diagnostiquer tôt, c'est offrir une vraie chance aux patients. Nous entrons dans une ère de médecine de précision où chaque outil – biopsie, électrophysiologie, échographie, biomarqueurs – contribue à débuter puis

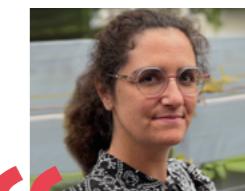
tients, notamment en cas de dysautonomie.

#### *Quels biomarqueurs sanguins pourraient compléter ces outils ?*

**Dr Labeyrie** : Nous espérons disposer prochainement du dosage des neurofilaments à chaîne légère, déjà utilisés dans la sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies neurologiques. Ces biomarqueurs reflètent la perte axonale et pourraient indiquer quand un porteur asymptomatique bascule vers la maladie. Ils pourraient aussi permettre de monitorer la réponse aux traitements, en parallèle des données issues des biopsies et des examens fonctionnels.

#### *En quoi ces évolutions changent-elles la pratique clinique ?*

**Dr Beaudonnet** : Le paradigme a complètement changé. Autrefois, poser un diagnostic d'hATTR revenait surtout à constater une maladie potentiellement grave, sans réelle perspective thérapeutique. Aujourd'hui, diagnostiquer tôt, c'est offrir une vraie chance aux patients. Nous entrons dans une ère de médecine de précision où chaque outil – biopsie, électrophysiologie, échographie, biomarqueurs – contribue à débuter puis

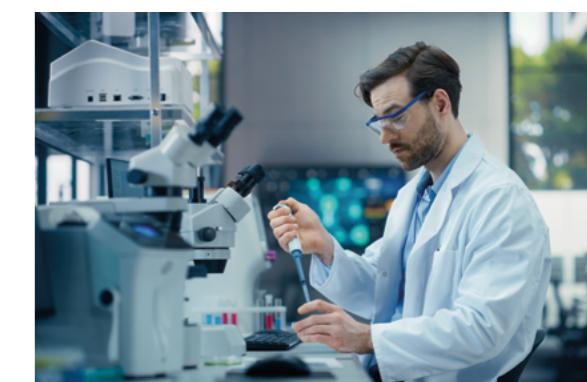


**Dr Guillemette  
Beaudonnet**  
Neurophysiologue

**Le paradigme a changé : diagnostiquer l'hATTR, ce n'est plus constater une fatalité, c'est offrir une chance d'agir**

éventuellement adapter le traitement selon des critères individualisés.

**Dr Labeyrie** : J'aime résumer cet enjeu par une phrase : « Diagnostiquer tôt, pour traiter tôt et réévaluer tôt. » La précocité et la précision guident désormais toute notre démarche, au bénéfice direct des patients.





# ACCOMPAGNER LES PATIENTS hATTR :

## un suivi coordonné et une éducation thérapeutique au cœur du parcours

**Au Centre de Référence des Neuropathies Rares et Amyloïdes (CERAMIC), l'accompagnement des patients atteints d'amylose à transthyrétine (hATTR) repose sur une organisation précise et sur un programme d'éducation thérapeutique structuré. Objectif : coordonner un suivi personnalisé, favoriser l'autonomie et aider les patients à mieux vivre avec la maladie.**

### Comment s'organise la coordination du suivi des patients ?

**Mme Gorce** : Une cellule dédiée gère les hospitalisations de jour (HDJ) et de semaine (HDS). Sur prescription des neurologues, nous regroupons l'ensemble des examens nécessaires - électromyogrammes, imageries spécialisées, biopsies, bilans kiné et ergo - sur une seule venue. L'hôpital de jour dure une journée ; l'hôpital de semaine, trois à cinq jours, est privilégié pour l'initiation d'un traitement ou



Mr Nathan  
Oslawski

Kinésithérapeute

**Les échanges entre patients sont une vraie richesse : les plus anciens transmettent leurs astuces aux plus jeunes et redonnent espoir**

pour des bilans complexes. L'idée est d'éviter des allers-retours multiples, surtout pour les patients venant de loin. Nous validons les dates avec eux afin d'adapter au mieux le calendrier à leurs contraintes.

### Quels sont les examens les plus fréquents lors de ces hospitalisations ?

**Mme Gorce** : Les plus demandés sont les électromyogrammes et les IRM médullaires, parfois des IRM plexiques ciblées sur les nerfs. Nous réalisons aussi

des bilans de kinésithérapie et d'ergothérapie, ainsi que des biopsies (cutanées, muscles, nerfs). Dans certains cas, des consultations spécialisées (ophtalmologie, ORL, cardiologie) sont intégrées. Cette organisation permet une prise en charge globale et rapide.<sup>2</sup>

### Quel rôle jouent les bilans

### kinésithérapiques ?

**Mme Isaure Quennec** : À chaque venue, nous réalisons un point précis sur l'évolution motrice, sensitive et fonctionnelle (marche, équilibre, activités de la vie quotidienne). Nous utilisons des tests reproducibles comme le TDM6 pour la marche ou les monofilaments de Semmes-Weinstein pour la sensibilité superficielle. L'objectif est de suivre l'évolution de façon standardisée dans le temps.

**M. Nathan Oslawski** : Ces bilans nous permettent ensuite d'adapter nos recommandations : proposer un centre de rééducation, prescrire de la kinésithérapie à domicile ou orienter vers des aides techniques (canne, déambulateur). Au début, nous sommes dans une logique de rééducation pour améliorer l'état clinique

## POINT DE VUE/ De la coordinatrice

du patient ou a minima ralentir la progression. Avec l'évolution, nous passons davantage à une logique de réadaptation, pour améliorer le quotidien malgré les déficits.

### Comment accompagnez-vous les patients sur le plan psychologique ?

**Mme Quennec** : Nous devons souvent un point de repère : les patients savent qu'ils nous retrouvent à chaque bilan, ce qui les rassure et les motive à poursuivre leurs exercices.

**M. Oslawski** : Beaucoup vivent des douleurs chroniques et des difficultés sociales. Prendre le temps de les écouter fait partie intégrante de notre mission. Parfois, une simple discussion suffit à « rebooster » un patient.

### En quoi consiste le programme d'éducation thérapeutique (ETP) ?

**Mme Gorce** : Nous avons développé un programme spécifique nommé EDAMYL<sup>5</sup>, composé de six ateliers : connaissance de la maladie, traitements, suivi des rendez-vous et des symptômes, rééducation, ergothérapie et accompagnement psychologique. Chaque cycle dure environ six mois, avec quatre à cinq patients, à raison d'un atelier par mois. Les patients apprécient cet espace d'échange où ils peuvent poser des ques-

tions qu'ils n'osent pas toujours formuler en consultation médicale.

### Et du côté des kinésithérapeutes, comment se déroulent vos ateliers d'ETP ?

**Mme Quennec** : Nous animons des ateliers réunissant environ quatre patients. Ils partagent leurs astuces pour compenser leurs déficits, qu'il s'agisse de sensibilité, de motricité ou d'activités de la vie quotidienne.

**M. Oslawski** : C'est une vraie richesse : les patients les plus anciens transmettent leurs conseils aux plus jeunes. Cela redonne confiance et espoir. Nous-mêmes, nous réutilisons parfois ces « trucs et astuces » pour en faire bénéficier d'autres patients.

### Quels outils concrets mettez-vous à disposition des patients ?

**Mme Quennec** : Nous diffusons un livret d'auto-rééducation sensitive et motrice, avec des exercices illustrés pour les membres supérieurs et inférieurs. Les patients peuvent le partager avec leur kinésithérapeute de ville, ce qui permet de prolonger la rééducation de manière adaptée.

**M. Oslawski** : Un compte-rendu global de leur hospitalisation leur est transmis avec notamment le bilan kiné, qu'ils peuvent partager avec leur ré-



**Mme Mélanie Gorce**  
Coordinatrice de la cellule de programmation et co-responsable de l'unité transversale d'éducation thérapeutique

**Redonner confiance aux patients, c'est aussi leur montrer qu'ils peuvent agir, même face à une maladie chronique**

éditeur de ville.

### Quel rôle jouent les associations de patients dans cet accompagnement ?

**M. Oslawski** : Elles sont essentielles. Nous orientons souvent les patients vers l'AFCA<sup>6</sup> ou CMT-France<sup>7</sup>, qui proposent des ressources fiables et des groupes de parole.

**Mme Quennec** : Ces associations complètent le travail mené à l'hôpital en permettant aux patients de rencontrer d'autres personnes concernées et de bénéficier d'un soutien collectif.



**Mme Isaure Quennec**  
Kinésithérapeute

**Nos bilans réguliers ne sont pas seulement des mesures, ils sont un repère qui rassure et motive les patients**

## POINT DE VUE/De la kinésithérapeute



## POINT DE VUE/Du cardiologue



**Pr Vincent Algalarrondo**  
Cardiologue

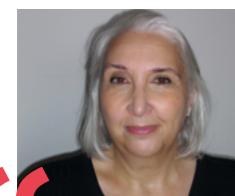
**Diagnostiquer tôt, traiter tôt et tenir la distance avec ces patients que nous suivons parfois toute leur vie**

## UNE COORDINATION CARDIO-NEURO AU LONG COURS pour mieux accompagner les patients hATTR

Au Centre de Référence des Neuropathies Rares et Amyloïdes (CERAMIC), la prise en charge des patients atteints d'amylose à transthyrétine (hATTR) repose sur une collaboration unique entre neurologues et cardiologues. Un suivi étroit, coordonné depuis plus de vingt ans, qui répond à un enjeu majeur : détecter la maladie tôt, stabiliser les patients et les accompagner parfois tout au long de leur vie.

**Comment cette collaboration entre neurologues et cardiologues s'est-elle construite ?**

**Pr Algalarrondo :** Elle remonte aux années 1990, au moment des premières greffes hépatiques pour l'hATTR. Les équipes de David Adams et de Michel Slama ont travaillé ensemble sur les évaluations pré- et postopératoires, car les patients présentaient déjà des complications cardiaques. Progressivement, nous avons compris que ces patients développaient des atteintes



**Mme Alexandra Caby**  
Coordonnatrice du CRMR CERAMIC

**La force du suivi repose sur la disponibilité et la réactivité : les patients ne doivent jamais se sentir seuls face à la maladie**

cardiaques très spécifiques, nécessitant une expertise dédiée. Depuis, cette coopération s'est renforcée et constitue aujourd'hui un modèle hospitalo-universitaire.

**Quel est le rôle de la coordination dans ce suivi ?**

**Mme Caby :** Je fais le lien entre les patients, les neurologues et les cardiologues. Je reçois les demandes, j'organise les bilans et je veille à ce que les informations circulent entre les deux sites. Mon rôle est d'éviter toute rupture de suivi. Cette continuité est essentielle car certains patients sont suivis depuis plus de vingt ans. Le dossier médical partagé, Orbis, facilite aussi le travail : toutes les données sont accessibles simultanément à Bicêtre et à Bichat.

**Comment est organisée la surveillance cardiaque ?**

**Pr Algalarrondo :** Elle dépend du stade de la maladie<sup>2</sup> :

- Chez les porteurs asymptomatiques, un bilan de référence est réalisé pour détecter d'éventuelles atteintes silencieuses. Le suivi est ensuite adapté en fonction de l'âge de début des symptômes dans la famille : tous les deux ans, puis chaque année dans la décennie à risque.
- Chez les patients symptomatiques, un suivi annuel vérifie la stabilité sous traitement.
- Chez les patients plus graves, la stratégie est discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale pour ajuster les traitements et prendre en charge

les complications, la principale cause de mortalité restant les atteintes cardiaques.

**Les patients sont-ils parfois réticents à être suivis aussi tôt ?**

**Pr Algalarrondo :** Globalement, non. Ceux qui consultent comprennent l'intérêt d'un suivi précoce, car les traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont initiés tôt. Les réticences concernent davantage le dépistage familial : certains apparentés refusent de connaître leur statut génétique, malgré un risque de 50 %. Mais les familles ayant vécu des formes sévères sont souvent très motivées. L'histoire familiale joue donc un rôle déterminant dans l'adhésion au suivi.

**Quels défis pose l'accompagnement sur plusieurs décennies ?**

**Mme Caby :** La flexibilité est essentielle. Beaucoup de patients viennent de loin : nous essayons de regrouper les examens en hospitalisation de jour pour éviter des déplacements multiples. Il faut aussi tenir compte de leur vécu familial et de leur ressenti. Être disponible et réactive est indispensable pour que les

patients ne se sentent jamais seuls face à la maladie. Mon rôle est aussi de rediriger rapidement vers les bons interlocuteurs en cas de difficulté.

**Comment la recherche cardiaque transforme-t-elle la prise en charge ?**

**Pr Algalarrondo :** C'est un domaine en pleine effervescence. L'arsenal thérapeutique s'élargit rapidement : stabilisateurs, silenceurs de gènes, anticorps anti-TTR, oligonucléotides antisens, et même thérapie génique CRISPR-Cas9<sup>3</sup>. Chaque année, de nouveaux essais de phase III apportent des résultats encourageants. Cela ouvre la voie à des stratégies personnalisées, adaptées à chaque patient, car tous ne répondent pas aux mêmes traitements. L'espérance de vie des patients hATTR héréditaires a déjà plus que doublé en vingt ans : d'une dizaine d'années après le diagnostic à plus de vingt aujourd'hui.

**Qu'est-ce qui rend l'organisation du CERAMIC spécifique par rapport à d'autres centres ?**

**Pr Algalarrondo :** Trois éléments : l'expertise génétique intégrée au suivi, l'existence d'un binôme cardio-neuro unique, et la capacité à « te-

nir la distance » avec les patients. Contrairement aux centres cardiaques qui prennent surtout en charge l'amylose sénile, nous suivons des patients jeunes, parfois diagnostiqués à 30 ou 40 ans, sur plusieurs décennies. Cette continuité est un défi, mais elle change profondément la trajectoire des patients et de leurs familles.

## POINT DE VUE/De la coordinatrice





## DE LA TRANSPLANTATION À LA THÉRAPIE GÉNIQUE : quand la recherche change le destin des patients hATTR

**En une dizaine d'années, la prise en charge de l'amylose à transthyrétine (hATTR) a radicalement évolué. Autrefois sans solution thérapeutique, cette maladie longtemps mortelle est désormais stabilisée dans de nombreux cas. Les innovations en cours, de la thérapie génique aux traitements préventifs, laissent entrevoir un avenir où la maladie pourrait être retardée, voire évitée.**

### Quelles ont été les principales avancées thérapeutiques ?

**Dr Cauquil :** Pendant longtemps, la seule option était la transplantation hépatique. L'arrivée des stabilisateurs de la transthyrétine en 2012 a marqué un tournant, permettant de ralentir la progression chez certains patients. Puis sont venus les traitements par ARN interférents et oligonucléotides antisens, qui bloquent la production de la protéine anormale responsa-

sable de la formation des dépôts amyloïdes.<sup>3-4</sup> Nous avons observé des stabilisations et des améliorations sur certaines fonctions. Ces traitements, initialement contraignants avec des hospitalisations fréquentes, se sont ensuite simplifiés grâce à de nouvelles galéniques, notamment les injections sous-cutanées espacées et mieux tolérées.

### Quel rôle a joué le centre de Bicêtre dans ces avancées ?

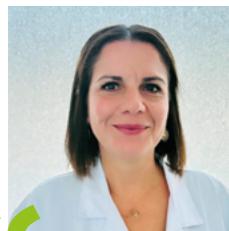
**Mme Boubrit :** Notre centre est impliqué depuis plus de dix ans et a participé à toutes les étapes : preuves de concept, études de phase II et III, études d'extension. Nos travaux ont contribué directement à l'obtention d'autorisations de mise sur le marché pour plusieurs traitements innovants. Ce sont des es-

sais lourds – hospitalisations longues, visites rapprochées, évaluations parfois réalisées en doublon pour s'assurer de leur reproductibilité – mais les patients ont répondu présents.

**Dr Cauquil :** Leur engagement a été déterminant. Beaucoup le faisaient pour leur famille : « Je le fais pour mes enfants » revenait souvent. Dans une maladie héréditaire, cette dimension altruiste a joué un rôle majeur.

### Pourquoi les patients s'impliquent-ils autant dans la recherche clinique ?

**Dr Cauquil :** Au départ, c'était souvent leur seule chance d'accéder à un traitement. Mais au-delà, il y a un véritable altruisme. Certains participent à des études alors qu'ils sont déjà stabilisés, uniquement pour faire progres-



**Mme Yasmine Boubrit**  
Coordinatrice de recherche clinique

**Participer aux essais, c'est contribuer à changer le destin des patients hATTR, aujourd'hui et pour les générations futures**

## POINT DE VUE/De la coordinatrice

## POINT DE VUE/De la neurologue

ser la recherche et aider les générations futures. Sans eux, aucune de ces avancées n'aurait été possible.

**Mme Boubrit :** Les protocoles sont très exigeants, parfois jusqu'à une semaine d'hospitalisation continue et des suivis sur plusieurs années. Toutefois, il y a beaucoup de motivation chez les patients qui ont envie de faire avancer la recherche, si ce n'est pour eux, au moins pour leurs enfants. Les patients créent avec nous un lien fort, presque familial. Cet esprit de confiance est une clé de la réussite.

### Quelles sont les innovations les plus prometteuses aujourd'hui ?

**Mme Boubrit :** Nous sommes le seul centre français à participer à l'un des premiers essais mondiaux de thérapie génique basé sur la technologie CRISPR-Cas9. L'objectif est inédit : une seule injection pour inactiver définitivement le gène TTR.<sup>4</sup> C'est la première fois que cette technologie est testée en France, avec un suivi prévu sur 15 ans pour évaluer la sécurité et la durabilité des résultats.

**Dr Cauquil :** Les premiers résultats sont encourageants, avec une stabilisation de la protéine transthyrétine. C'est une perspective incroyable : traiter la maladie en « one shot », et évi-

ter toute nouvelle production de protéine pathologique.

### Y a-t-il aussi des approches préventives en développement ?

**Mme Boubrit :** Oui, une étude internationale teste un traitement stabilisateur chez des porteurs asymptomatiques. L'essai dure sept ans et notre centre prévoit d'inclure 50 patients. L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité du traitement pour prévenir les symptômes cardiaques et neurologiques

**Dr Cauquil :** C'est une innovation de concept. Jusqu'à présent, on ne traite pas les porteurs asymptomatiques.

**Mme Boubrit :** L'étude repose sur une sélection fine des patients selon le PADO (predicted age of disease onset), pour inclure ceux qui sont proches de la décennie à risque. Convaincre ces porteurs reste un défi : accepter un traitement préventif, ou son comparateur qui est un placebo, est une démarche difficile.

### Quels défis restent à relever pour la recherche clinique ?

**Dr Cauquil :** Les protocoles sont de plus en plus complexes, avec de nombreuses évaluations neurologiques, cardiaques et biologiques. Cela demande une coordination millimétrée. Notre équipe de recherche clinique joue un



**Dr Cécile Cauquil**  
Neurologue

**Passer d'une maladie mortelle à une maladie stabilisée, c'est une révolution que nous avons vécue avec les patients**

rôle essentiel pour organiser les parcours, fluidifier les échanges entre promoteurs, pharmaciens et médecins, et s'assurer que toutes les étapes se déroulent sans accroc.

**Dr Cauquil :** Nous sommes une véritable passerelle entre tous les acteurs. C'est un travail très exigeant, mais aussi une fierté : participer à ces essais, c'est contribuer à changer le destin des patients hATTR.





## POINTS CLÉS À RETENIR :

### 1/ Un centre pionnier et structurant :

Fort de 20 ans d'expérience, le CRMR CERAMIC articule son action autour de trois piliers indissociables : un diagnostic précoce, une prise en charge multidisciplinaire et une recherche clinique de haut niveau, avec une attention particulière aux formes familiales et aux territoires ultramarins.

### 2/ Des outils diagnostiques innovants et intégrés :

Biopsie de peau, électrophysiologie, biomarqueurs, intelligence artificielle... le diagnostic s'appuie désormais sur une palette d'examens complémentaires, peu invasifs, adaptés au suivi longitudinal, et pensés dans une logique de médecine de précision.

### 3/ Une recherche clinique engagée et visionnaire :

Du développement des silenceurs de gènes à la thérapie génique CRISPR, le centre est un acteur-clé des essais thérapeutiques, y compris préventifs. Cet engagement transforme le pronostic de la maladie et redonne espoir aux familles.

### 4/ Un accompagnement humain et personnalisé :

Le suivi repose sur une coordination étroite, des bilans fonctionnels réguliers, un programme d'éducation thérapeutique (EDAMYL) et un soutien psychologique intégré. L'objectif : renforcer l'autonomie et la confiance des patients.

### 5/ Une coordination cardio-neurologique exemplaire :

Le binôme Bicêtre-Bichat incarne une coopération durable entre neurologues et cardiologues, adaptée aux formes héréditaires précoces comme aux suivis sur plusieurs décennies.

## RÉFÉRENCES :

1. Joel N et al. Nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee, *Amyloid*, 31:4, 249-256.
2. PNDS - Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine (NAH-TTR) : <https://www.has-sante.fr/>
3. Adams D and al. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2023 Nov;22(11):1061-1074.
4. Adams D. Transthyretin amyloid polyneuropathy: From diagnosis to treatment. *Bull Acad Natl Med* 207 (2023) 583–593.
5. Hôpital Bicêtre - L'Education Thérapeutique du Patient (ETP) : <https://hopital-bicetre.aphp.fr/education-therapeutique-du-patient/#1695996177608-e1a87e92-fb48>
6. Association Française Contre l'Amylose (AFCA) : <https://amylose.asso.fr/>
7. L'Association CMT-France : <https://cmt-france.org/>

## ACTUALITÉS hATTR

- **11 & 12 décembre 2025 : Journées de la filière Filnemus à la Cité Universitaire - Fondation Biermans Lapôtre à Paris.**
- **17 décembre 2025 : 4<sup>ème</sup> Congrès Francophone Multidisciplinaire de l'Amylose à La Cité Universitaire - Fondation Biermans Lapôtre à Paris.**

**Pour plus d'informations sur RARE à l'écoute, société d'édition numérique**

Contact : Virginie DRUENNE,  
ambassadrice de RARE à l'écoute  
E-mail: virginie@rarealecoute.com  
Tél.: 06 22 09 49 19



  
**Prix Bronze**  
dans la catégorie  
**«Parcours Patient»**  
lors de la **35<sup>ème</sup> Nuit des Caducées 2025**



**HORIZON hATTR N°2**  
Bientôt disponible sur  
**RARE à l'écoute**