

HORIZON hATTR

PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES ATLANTIQUE OCCITANIE CARAÏBES

CHU DE NANTES - HÔPITAL NORD LAËNNEC



Édition réalisée en partenariat avec la filière Filnemus

Filnemus
Filière Neuromusculaire

AMYLOSE hATTR À NANTES :

du **REPÉRAGE** précoce à l'**ACCOMPAGNEMENT**, un parcours à plusieurs entrées.

DÉCOUVRIR

Production et Idée originale RARE à l'écoute

Avec le soutien institutionnel du Laboratoire AstraZeneca

SOMMAIRE

HORIZON hATTR
PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES ATLANTIQUE OCCITANIE CARAÏBES
CHU DE NANTES - HÔPITAL NORD LAËNNEC

01
ÉDITORIAL →



02
NEUROPATHIE AMYLOÏDE hATTR : des premiers signaux d'alerte au suivi des porteurs présymptomatiques →

03
UN SUIVI CARDIOLOGIQUE SYSTÉMATIQUE, quelle que soit la porte d'entrée de l'amylose hATTR →

04
L'ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE DANS L'AMYLOSE hATTR, de la décision du test génétique au suivi des familles →

05
DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE DE L'AMYLOSE hATTR : un cadre strict au service d'une décision libre et éclairée →

06
OUEST ORIGAMY, UN PROGRAMME D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE pour rendre les patients acteurs de leur parcours →

07
POINTS CLÉS À RETENIR →

08
ACTUALITÉS hATTR →

02 - INTERVIEW
NEUROPATHIE AMYLOÏDE hATTR : DES PREMIERS SIGNAUX D'ALERTE AU SUIVI DES PORTEURS PRÉSYMPTOMATIQUES



Dr Armelle Magot
Neurologue

03 - INTERVIEW
UN SUIVI CARDIOLOGIQUE SYSTÉMATIQUE, QUELLE QUE SOIT LA PORTE D'ENTRÉE DE L'AMYLOSE hATTR

Dr Nicolas Piriou
Cardiologue



04 - INTERVIEW
L'ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE DANS L'AMYLOSE hATTR, DE LA DÉCISION DU TEST GÉNÉTIQUE AU SUIVI DES FAMILLES



Mme Nadia Lafaye-Meret
Psychologue

05 - INTERVIEW
DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE DE L'AMYLOSE hATTR : UN CADRE STRICT AU SERVICE D'UNE DÉCISION LIBRE ET ÉCLAIRÉE

Mme Mélanie Winzenried-Serre
Conseillère en génétique



06 - INTERVIEW
OUEST ORIGAMY, UN PROGRAMME D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE POUR RENDRE LES PATIENTS ACTEURS DE LEUR PARCOURS



Mme Céline Chauveau
Infirmière, service de cardiologie

ÉDITO

AMYLOSE hATTR À NANTES : du REPÉRAGE précoce à l'ACCOMPAGNEMENT, un parcours à plusieurs entrées.



Pr Yann Péréon
Neurologue,
coordonnateur du centre de référence des maladies neuromusculaires AOC,
CHU de Nantes

Notre enjeu est désormais d'identifier la maladie le plus tôt possible, puis d'adapter la surveillance, et la prise en charge au moment où elle commence à s'exprimer

Il y a encore une dizaine d'années, le diagnostic d'une neuropathie amyloïde héréditaire était associé à un pronostic particulièrement sévère, avec une évolution progressive susceptible de réduire fortement l'espérance de vie. Aujourd'hui, les objectifs de prise en charge ont profondément changé : ralentir ou stabiliser l'évolution de la maladie et préserver le plus longtemps possible l'autonomie et la qualité de vie des patients. Cette évolution peut sembler désormais bien connue, mais elle reste suffisamment importante pour être rappelée.

Nous avons déjà observé ce changement de perspective dans d'autres maladies neuromusculaires, notamment dans l'amyotrophie spinale[1] : lorsque la prise en charge évolue, les nouvelles générations de médecins finissent par ne plus connaître certaines présentations historiques parmi les plus sévères. L'amylose héréditaire à transthyrétine connaît elle aussi une évolution majeure de sa prise en charge.

À Nantes, les personnes concernées nous parviennent par trois portes d'entrée : la cardiologie, la neurologie et la génétique clinique lorsqu'un apparenté consulte dans le cadre d'un diagnostic présymptomatique. Quelle que soit la porte d'entrée, le parcours articule rapidement les expertises neurologique, cardiologique et, lorsque cela est nécessaire, génétique.[2] Cette organisation n'est pas consignée dans un protocole écrit ; elle s'est construite naturellement, en parfaite entente entre cardiologues et neurologues. Elle s'appuie aussi sur une habitude ancienne : depuis près de trente ans, notre centre de référence neuromusculaire travaille avec la cardiologie pour les patients atteints notamment de myopathie de Duchenne ou de dystrophie myotonique de Steinert. Le programme d'éducation thérapeutique coordonné par Céline Chauveau, auquel participent cardiologues et neurologues, en est une bonne illustration.[3]

Si le cœur et le nerf restent les deux atteintes majeures, le rein, les yeux et le tube digestif comptent aussi. Au fil des années, nous avons identifié dans chacune de ces spécialités des correspondants sensibilisés à l'amylose, vers lesquels nous orientons les patients. Nous ne réunissons pas encore toutes ces expertises en un même lieu et un même temps, comme nous le faisons pour d'autres maladies neuromusculaires : c'est une marge de progression.

Le défi, désormais, est de ne pas passer à côté de la maladie et d'organiser une prise en charge dès que son expression clinique le justifie. Pour les personnes porteuses d'un variant pathogène que nous connaissons déjà, l'enjeu est d'assurer une surveillance régulière afin de repérer les premiers signes éventuels de la maladie et d'adapter alors leur prise en charge.

Les perspectives de recherche restent nombreuses. Plusieurs approches reposant sur des mécanismes d'action différents se sont déjà succédé dans l'amylose hATTR, et d'autres sont aujourd'hui évaluées, notamment pour agir sur la production de transthyrétine ou sur les dépôts amyloïdes. L'un des enjeux est précisément de disposer, à terme, de stratégies complémentaires, chacune ciblant une étape différente du processus pathologique. D'autres pistes, dont les approches de thérapie génique, font également l'objet de travaux. Cette succession d'innovations, qui ne se substituent pas nécessairement les unes aux autres mais peuvent venir enrichir l'arsenal disponible, élargit progressivement les possibilités de prise en charge.

INTERVIEW/
De la neurologue

NEUROPATHIE AMYLOÏDE hATTR : des premiers signaux d'alerte au suivi des porteurs présymptomatiques

Dans l'amylose héréditaire à transthyrétine, un diagnostic précoce permet d'organiser rapidement une prise en charge adaptée. Le Dr Armelle Magot, neurologue au CHU de Nantes, décrit les portes d'entrée du diagnostic, les explorations neurologiques et la surveillance des porteurs présymptomatiques.



Dr Armelle Magot
Neurologue,
CHU de Nantes

> **Chez les porteurs présymptomatiques, le suivi régulier vise à repérer les premiers signes de la maladie, mais chaque rendez-vous peut aussi raviver l'inquiétude**

Par quelles portes d'entrée les patients vous sont-ils adressés lorsqu'une amylose hATTR est suspectée ?

Dr Magot : Il y en a principalement deux, puisque l'amylose hATTR touche avant tout le système nerveux et le cœur. Côté neurologique, ce sont les neurologues de la région qui nous adressent des patients présentant une neuropathie évolutive. Nous demandons alors rapidement l'analyse du gène TTR, dont le résultat revient généralement en trois à quatre semaines. Si le patient présente déjà une neuropathie compatible et que le diagnostic est confirmé, une prise en charge spécifique peut être mise en place rapidement. Nous avons construit un réseau avec les neurologues du territoire, sensibilisés aux profils évocateurs : neuropathie évolutive, atteinte des petites fibres, dysautonomie, antécédents familiaux.

Et pour les neuropathies peu évolutives, plus difficiles à repérer ?

Dr Magot : C'était notamment l'objet de l'étude PRE-TRANS[4], menée à partir de 2017 en Bretagne et dans les Pays de la Loire : nous avons proposé la recherche d'un variant du gène TTR à des services hospitaliers de proximité chez des patients présentant une neuropathie, qu'elle soit très évolutive ou plus lentement progressive, avec ou sans dysautonomie. Sur 400 patients testés, quatre étaient porteurs d'un variant TTR, dont trois n'avaient pas les drapeaux rouges de l'amylose hATTR, des patients que nous n'aurions pas forcément testés d'emblée. Ces résultats interrogent la place d'une recherche plus systématique des anomalies du gène TTR dans certaines neuropathies d'étiologie indéterminée. Certains laboratoires ont également développé des modalités de prélèvement sur buvard qui peuvent faciliter cette recherche. L'enjeu reste d'arriver suffisamment tôt au diagnostic pour ne pas retarder une prise en charge thérapeutique adaptée.

Et lorsque la suspicion est d'abord cardiologique, comment intervenez-vous ?

Dr Magot : Dans ce cas, les cardiologues nous adressent les patients lorsqu'ils suspectent une amylose devant une cardiomyopathie évocatrice. Ils réalisent de leur côté une analyse génétique, souvent dans le cadre de panels plus larges de gènes impliqués dans les cardiomyopathies, dont les résultats peuvent prendre plusieurs mois. Lorsque la suspicion est forte, nous intervenons parallèlement pour rechercher une atteinte neurologique, même discrète, avec un examen clinique, un électroneuromyogramme (ENMG) et, si besoin, des explorations des petites fibres et de la dysautonomie.

Sur quels examens s'appuie plus précisément l'évaluation neurologique ?

Dr Magot : Nous utilisons des questionnaires évaluant l'atteinte des petites fibres et la dysautonomie, ainsi que des scores fonctionnels comme le R-ODS. L'évaluation repose également sur plusieurs explorations : ENMG, Sudoscan, étude de la variabilité de l'intervalle RR, notamment lors de la respiration profonde ou de la manœuvre de Valsalva, et réponse cutanée sympathique.[2] Lorsque la situation reste incertaine, notamment chez un patient porteur d'un variant TTR avec une atteinte cardiaque mais sans atteinte neurologique évidente, nous pouvons compléter le bilan par une biopsie cutanée[2] ou des glandes salivaires accessoires, moins invasive qu'une biopsie nerveuse. Chez un patient symptomatique porteur d'un variant TTR, la mise en évidence de dépôts amyloïdes contribuera à confirmer l'origine amyloïde de l'atteinte neurologique.

La preuve histologique est-elle toujours indispensable ?

Dr Magot : Dans notre pratique, lorsqu'il n'existe pas d'atteinte cardiaque documentée, nous cherchons à obtenir une preuve histologique des dépôts avant d'envisager le traitement. En revanche, lorsqu'une atteinte cardiaque amyloïde est déjà documentée et que le patient présente des symptômes évocateurs associés à une neuropathie objectivée à l'ENMG, je ne réalise pas nécessairement de biopsie supplémentaire.

Comment suivez-vous les porteurs présymptomatiques ?

Dr Magot : Ils nous sont adressés par les généticiens, le plus souvent dans le cadre d'une enquête familiale. Chaque enfant d'un patient porteur d'un variant pathogène du gène TTR a un risque de 50 % d'avoir hérité de ce variant. Le diagnostic présymptomatique est réalisé en génétique, avec une information préalable, un temps de réflexion et un accompagnement psychologique.

Lorsque la personne est porteuse, je la vois pour un bilan neurologique initial, comprenant un ENMG, même en l'absence de symptômes, afin de disposer d'un état de référence et de rechercher d'éventuelles anomalies infracliniques. Une biopsie cutanée peut être proposée dans certaines situations, notamment lorsqu'il existe des plaintes évocatrices d'une atteinte des petites fibres malgré des explorations fonctionnelles normales. Le rythme du suivi dépend ensuite notamment de l'âge d'apparition de la maladie dans la famille. Avant la période considérée comme la plus à risque, et en l'absence de symptômes, la surveillance peut être espacée tous les deux ou trois ans. À partir d'environ dix ans avant l'âge de début observé chez le parent atteint, elle devient généralement annuelle.[5]

Comment s'organise la coordination avec la cardiologie ?

Dr Magot : Nous n'avons pas de staff commun, notamment parce que nous travaillons sur des sites différents, mais les échanges avec l'équipe de cardiologie sont très fluides. Le Dr Nicolas Piriou est notre principal référent : lorsqu'il voit un patient avec une amylose confirmée ou suspectée, il nous l'adresse pour une évaluation neurologique ; inversement, nous lui adressons les patients qui n'ont pas encore bénéficié d'un bilan cardiologique. Nous partageons également le programme d'éducation thérapeutique coordonné par Céline Chauveau, auquel neurologues et cardiologues participent ensemble.[3]

Quels signaux d'alerte les non-spécialistes ne doivent-ils pas manquer ?

Dr Magot : Les principaux drapeaux rouges en faveur d'une neuropathie amyloïde sont les antécédents familiaux de neuropathie ou d'amylose, une dysautonomie, un syndrome du canal carpien, mais aussi certaines atteintes associées, notamment cardiaques, rénales ou ophtalmologiques. Une neuropathie évoquant une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique mais répondant mal au traitement doit également conduire à reconsidérer le diagnostic.[6] Devant une neuropathie évolutive ou avec des drapeaux rouges, il ne faut pas hésiter à adresser le patient à un centre de référence. Il faut également penser à l'information familiale : les apparentés à risque doivent pouvoir accéder à une consultation de génétique et décider, s'ils le souhaitent, de réaliser un test génétique présymptomatique. Lorsqu'une personne choisit de ne pas réaliser le test, tout symptôme d'alerte doit conduire à réévaluer la situation.

INTERVIEW/
Du cardiologue

UN SUIVI CARDIOLOGIQUE SYSTÉMATIQUE, quelle que soit la porte d'entrée de l'amylose hATTR

Même lorsque l'amylose héréditaire à transthyrétine se révèle par une neuropathie, l'atteinte cardiaque reste un élément majeur du pronostic. Le Dr Nicolas Piriou, cardiologue au CHU de Nantes, détaille le bilan et le suivi cardiologiques, et rappelle aux cardiologues l'étape à ne jamais omettre : l'analyse génétique.



Dr Nicolas Piriou
Cardiologue,
CHU de Nantes

« Une fois l'amylose TTR diagnostiquée, quel que soit l'âge, il ne faut jamais oublier l'analyse génétique : elle est essentielle pour le patient comme pour sa famille »

Pourquoi un suivi cardiologique systématique, y compris lorsque la maladie se révèle sur le versant neurologique ?

Dr Piriou : Parce que l'atteinte cardiaque est un élément majeur du pronostic, quelle que soit la présentation initiale.[2] Les patients diagnostiqués sur une forme neurologique sont souvent bien plus jeunes, et peuvent eux aussi développer une atteinte cardiaque symptomatique. D'où l'importance d'identifier précocement une éventuelle atteinte cardiaque afin d'adapter la surveillance et la prise en charge.[7] Ces atteintes ne sont d'ailleurs pas tout à fait celles des amyloses TTR sauvages, qui se manifestent surtout par une cardiopathie hypertrophique et une insuffisance cardiaque. Dans les formes héréditaires à prédominance neurologique, la dysautonomie peut s'accompagner de troubles de conduction de haut grade, avec un besoin de stimulateur cardiaque souvent plus précoce.



Sur quoi repose le bilan cardiologique initial ?

Dr Piriou : Nous commençons par une consultation avec électrocardiogramme et échographie. Je complète systématiquement ce bilan par une scintigraphie osseuse, qui occupe une place importante dans l'évaluation d'une éventuelle atteinte cardiaque amyloïde.[7] Dans les formes héréditaires, j'associe également une IRM cardiaque dès le bilan initial. C'est une pratique que nous utilisons à Nantes pour disposer d'un examen de référence et d'une modalité complémentaire de suivi, notamment lorsque la scintigraphie ne met pas en évidence d'anomalie. Lorsqu'une atteinte cardiaque est documentée, nous renforçons ensuite la surveillance rythmique, avec un Holter ECG et, dans certaines situations, un Holter implantable, afin de rechercher des troubles du rythme ou de la conduction parfois asymptomatiques.

À quel rythme ce suivi est-il organisé ?

Dr Piriou : Tout dépend du bilan initial, qui peut être normal. Pour une forme neurologique à début précoce, diagnostiquée vers 30 ou 40 ans, un contrôle tous les un à deux ans peut être envisagé. Pour les formes à révélation plus tardive, le bilan est annuel : électrocardiogramme, échographie, volontiers un Holter. L'imagerie avancée, scintigraphie et éventuellement IRM, est répétée tous les trois à cinq ans. En revanche, si une atteinte cardiaque est présente dès le premier bilan, le suivi devient au moins annuel, voire davantage rapproché selon le risque d'évolution de l'atteinte cardiaque.

Quel est l'impact de votre évaluation sur la stratégie thérapeutique ?

Dr Piriou : Les patients qui nous arrivent par la neurologie bénéficient souvent déjà d'un traitement visant à réduire la production de transthyrétine. Dans ce contexte, mon évaluation a surtout un impact sur la surveillance : si une atteinte cardiaque est objectivée dès le premier bilan, le suivi devient au moins annuel, voire plus rapproché selon son évolution. Elle peut aussi conduire à réévaluer la stratégie thérapeutique dans le cadre d'une concertation spécialisée.

Par ailleurs, de nouvelles approches visant les dépôts amyloïdes sont actuellement évaluées dans des essais cliniques, notamment en cardiologie. Chez certains patients, la mise en évidence d'une atteinte cardiaque peut également conduire, dans certaines situations, à discuter l'accès à un essai clinique.

Et lorsque la porte d'entrée est cardiaque ?

Dr Piriou : L'analyse génétique est alors systématique afin de distinguer une forme héréditaire d'une forme sauvage. Lorsqu'un variant pathogène du gène TTR est identifié, nous adressons le patient au centre de référence neuromusculaire afin de rechercher une éventuelle atteinte neurologique, même discrète.

Cette évaluation croisée est importante, car elle permet de caractériser plus précisément le phénotype du patient et d'adapter de façon coordonnée la surveillance et la prise en charge. Les évolutions récentes des options thérapeutiques renforcent encore l'intérêt de cette approche conjointe entre cardiologie et neurologie.

Comment s'organise la coordination entre les équipes ?

Dr Piriou : Le premier contact se fait de médecin à médecin, par mail ou par téléphone. Nous sommes deux centres de référence, avec une structure administrative dédiée qui facilite la programmation des parcours.

Quel message souhaitez-vous adresser aux cardiologues non experts ?

Dr Piriou : Depuis cinq ou six ans, les cardiologues de la région ont bien intégré la démarche diagnostique de l'amylose cardiaque : scintigraphie, bilan biologique pour écarter une amylose AL… Le message à renouveler, c'est de ne pas s'arrêter avant la dernière étape : l'analyse génétique, quel que soit l'âge. Nous diagnostiquons régulièrement des formes héréditaires chez des patients âgés. L'identification d'un variant pathogène du gène TTR conduit à élargir l'évaluation au-delà du cœur et à proposer une information génétique à la famille. Plus largement, il faut garder en tête les deux principales portes d'entrée de la maladie et évaluer les patients sur les versants neurologique et cardiologique. Les recherches actuelles explorent aussi de nouvelles approches visant les dépôts amyloïdes. Cette évolution renforce encore l'intérêt d'une prise en charge coordonnée entre les deux spécialités et, lorsque cela est pertinent, d'une discussion sur l'accès à un essai clinique.

Pour plus d'informations sur l'Amylose hATTR

L'ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE DANS L'AMYLOSE hATTR, de la décision du test génétique au suivi des familles

Dans l'amylose héréditaire à transthyrétine, l'information génétique touche l'individu autant que sa famille. Psychologue clinicienne dans les services de neurologie (Maladies Neuromusculaires : MNM) et de génétique médicale du CHU de Nantes, Mme Nadia Lafaye-Meret décrit un accompagnement qui a profondément évolué avec les possibilités actuelles de dépistage génétique, de surveillance et de prise en charge.

Vous exercez à la fois en neurologie et en génétique médicale. Comment s'organise cette double présence ?

Mme Lafaye-Meret : Je travaille depuis 22 ans au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires (MNM) rares, dans le service du Pr Yann Péréon. Je participe notamment aux consultations multidisciplinaires et propose des suivis psychologiques aux patients, venus spontanément ou adressés par les neurologues. Le suivi de patients atteints de maladies neuromusculaires d'origine génétique m'a amenée à m'interroger sur le dépistage présymptomatique : quelle liberté de choix laisse-t-on aux apparentés qui souhaitent, ou non, connaître leur statut génétique ? Depuis 16 ans, je travaille également en génétique médicale, notamment avec le Pr Sandra Mercier. Ces consultations en duo avec des généticiens ou des conseillères en génétique permettent d'informer sur la maladie, sa transmission et sa prise en charge, mais aussi de proposer un soutien psychologique adapté à chaque situation.

Quel est votre rôle avant la réalisation du test ?

Mme Lafaye-Meret : Mon rôle est d'amener la personne à une réflexion complète et un vrai choix éclairé. Ces consultations se font aussi bien dans un service que dans l'autre. Pour les personnes asymptomatiques, nous proposons un délai de réflexion avant de décider de réaliser l'étude génétique. Je peux alors les revoir seule pour reprendre leurs interrogations et évaluer leurs motivations, par exemple lorsqu'un parent souhaite faire le test pour sa descendance ou qu'un jeune adulte se sent influencé par les attentes familiales. Il est nécessaire de rappeler l'importance de se réapproprier cette démarche pour assumer pleinement le rendu de résultat par la suite. Dans cet espace le psychologue rend visible ce qu'il y a d'humain en chacun de nous comme nos vulnérabilités, fragilités, contradictions et attentes… mais on met aussi en lumière les nombreuses forces que l'on possède qui sont autant de ressources sur lesquelles compter. L'enjeu est aussi d'anticiper les conséquences possibles du résultat dans les différents domaines de la vie – familiale, affective, sociale ou professionnelle – et l'information qui devra être transmise aux apparentés. La démarche peut toujours être suspendue ou abandonnée : renoncer au test peut être un choix et non un refus de savoir. En cas d'hésitation, il est important de se donner du temps. Chaque réaction est unique et dépend de l'histoire de chacun. Selon l'âge de la personne, les priorités, les incidences diffèrent.

Êtes-vous également présente au moment du résultat ?

Mme Lafaye-Meret : Dans la mesure du possible, car quel que soit le résultat, il a une incidence. Un résultat positif demeure toujours une épreuve : on vous annonce que vous êtes susceptible de développer une pathologie et d'avoir transmis le gène à votre descendance. Un suivi médical va s'enclencher et, conformément à la loi de bioéthique, se pose le devoir d'informer ses apparentés.[2] Un résultat négatif peut créer une dissonance dans la fratrie, ou renforcer une place que l'on vous avait assignée. Certaines personnes peuvent éprouver une forme de culpabilité ou de décalage lorsqu'un frère et/ou une sœur sont porteurs et qu'elles ne le sont pas et inversement. Il demeure nécessaire de rappeler que c'est le hasard de la vie, et de redéfinir le sens d'avoir réalisé ce test : tout d'abord, être acteur de son devenir, en étant volontaire dans son parcours de santé et ensuite se responsabiliser en connaissant son statut pour proposer une prévention encore plus précoce pour sa filiation et ses apparentés.

L'arrivée des traitements a-t-elle changé la manière dont l'annonce est vécue ?

Mme Lafaye-Meret : Énormément. À l'époque, l'annonce de cette maladie rare était un véritable choc, et notre rôle était d'aider les familles à surmonter « cet ébranlement » pour retrouver leurs propres ressources : avancer et composer avec l'évolution de la maladie. Aujourd'hui, les possibilités de dépistage et de surveillance modifient la manière dont l'annonce est vécue. Désormais une personne sait qu'elle pourra être suivie régulièrement et qu'un traitement pourra être discuté dès l'apparition des premiers signes. Le diagnostic dans l'hATTR devient une prévision d'un futur prometteur, d'envisager l'avenir plus sereinement avec des perspectives, des projets à plus longs termes. Récemment, lors d'un rendu de résultat, un père atteint et traité est venu accompagner sa fille, proche de la quarantaine, qui s'est révélée porteuse. Lui était très affecté, notamment par un sentiment de culpabilité ; elle a accueilli la nouvelle de façon moins tragique. Son père, qui présente notamment des douleurs et des difficultés à la marche, constitue sa référence de la maladie. Elle sait désormais qu'elle bénéficiera d'une surveillance régulière et qu'une prise en charge pourra être discutée dès l'apparition des premiers signes retrouvés à l'EMG. L'avenir n'est donc plus envisagé uniquement sous l'angle de la fatalité ou de l'impuissance.

Que se passe-t-il pour ceux qui ne veulent pas savoir ?

Mme Lafaye-Meret : Ils ne viennent généralement pas en consultation. Selon leur histoire personnelle, leur éducation, leur rapport à la santé, leur religion et de « la boite à outils psychique dont ils disposent à ce moment-là », ces personnes peuvent préférer ne pas savoir, être dans le déni et composer avec le destin. C'est un choix à respecter. D'où l'importance que l'information circule dans les familles, de libérer la parole, de lever le voile des non-dits : en cas de symptôme évocateur, ces personnes doivent savoir vers quel interlocuteur se tourner, que ce soit le généticien ou le neurologue. Plus la maladie, sa transmission et les possibilités de prise en charge seront bien comprises et repérées, plus on préservera la liberté de choix de chacun, d'agir, d'anticiper.

INTERVIEW/ De la psychologue



Mme Nadia Lafaye-Meret
Psychologue, CHU de Nantes

> **L'enjeu est que l'information génétique ne soit pas vécue comme une destinée, mais comme une donnée avec laquelle la personne peut faire des choix**

Comment votre accompagnement s'articule-t-il avec celui des autres professionnels, et quelles ressources peuvent prendre le relais si besoin ?

Mme Lafaye-Meret : Les neurologues, les généticiens et les conseillères en génétique m'orientent les patients ou les personnes asymptomatiques dès qu'un besoin apparaît ou une demande est formulée. Des suivis psychologiques peuvent s'inscrire dans la durée, notamment parce que ces maladies restent rares et parfois mal connues en dehors des centres experts. Lorsque cela est possible et souhaité, le suivi peut ensuite se poursuivre à l'extérieur de l'hôpital, même si les demandes restent peu nombreuses à ce jour. Les patients et leurs proches peuvent rentrer en contact avec des associations de patients très actives. Cette double présence en génétique et en neurologie (MNM) donne de la souplesse, facilite la communication, le parcours et la continuité de la prise en charge des patients et des personnes asymptomatiques. On m'a rencontrée dans un service, on me retrouve dans l'autre.

DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMATIQUE DE L'AMYLOSE hATTR : un cadre strict au service d'une décision libre et éclairée

L'amylose hATTR se transmet sur un mode autosomique dominant : le variant familial peut être transmis à la génération suivante avec un risque sur deux quel que soit le sexe. Mme Mélanie Winzenried-Serre, conseillère en génétique au CHU de Nantes, décrit le cadre du diagnostic présymptomatique et l'accompagnement de ceux qui hésitent à savoir.

À quel moment intervenez-vous dans le parcours des familles concernées par l'amylose hATTR ?

Mme Winzenried-Serre : Nous intervenons en consultation d'information : nous expliquons les signes de la maladie et la prise en soin actuelle avec des traitements innovants maintenant disponibles, son mode de transmission, les conséquences et les limites de l'analyse génétique, afin de permettre une décision libre et éclairée. Il y a deux grandes indications. La première concerne des patients chez qui une amylose a déjà été diagnostiquée, à qui l'on propose une analyse du gène TTR pour rechercher un variant pathogène. La seconde concerne des personnes sans symptôme : c'est le diagnostic présymptomatique.

Comment se déroule ce diagnostic présymptomatique ?

Mme Winzenried-Serre : Il est strictement encadré par les lois de bioéthique, réservé aux personnes majeures, et réalisé au sein d'une équipe pluridisciplinaire.[2] Nous recevons les personnes en consultation, accompagnées d'un ou d'une psychologue, pour leur expliquer la transmission de la maladie, ainsi que les conséquences potentielles de connaître ou non son statut génétique. Si, à l'issue de cette consultation et d'un temps de réflexion adapté au contexte, la personne souhaite réaliser l'analyse génétique présymptomatique, un prélèvement sanguin est programmé. Nous les revoyons quelques mois plus tard pour leur rendre le résultat, en général avec le médecin généticien et la psychologue.

Une fois un variant identifié chez un patient, comment l'information est-elle transmise aux apparentés ?

Mme Winzenried-Serre : Lors de la consultation de rendu, nous expliquons au patient qu'il a une obligation d'information envers sa parentèle, et nous lui remettons des lettres d'information à transmettre à sa famille. Nous lui demandons où vivent ses apparentés afin de lui communiquer les coordonnées des centres de génétique les plus proches de chez eux, ainsi que celles de l'association de patients. Nous pouvons ensuite recevoir d'autres membres de la famille selon le même parcours. Lorsque le variant familial est identifié chez un apparenté, celui-ci est orienté vers un suivi spécialisé adapté à sa situation. S'il n'est pas porteur du variant familial recherché, ce suivi spécifique n'est pas nécessaire.

Quels freins peuvent compliquer cette transmission ?

Mme Winzenried-Serre : Les patients nous parlent d'abord du poids émotionnel de l'annonce, et souvent de culpabilité. Les relations familiales entrent aussi en jeu : conflits, éloignement géographique, perte de contact. Il y a enfin la complexité de l'information elle-même. Nous essayons de la rendre le plus accessible possible, mais la relayer n'est jamais simple : c'est l'intérêt des lettres d'information. Certains se heurtent aussi à des proches qui ne voient pas l'intérêt de l'étude génétique parce qu'ils se sentent en bonne santé, et ne perçoivent pas encore l'intérêt de la prévention par une surveillance spécialisée en l'absence de symptômes.

Comment accompagnez-vous les personnes qui hésitent entre savoir, ne pas savoir ou différer leur décision ?

Mme Winzenried-Serre : Nous leur apportons une information claire sur les conséquences et les limites de l'étude génétique. Nous leur rappelons qu'elles ont le droit de ne pas savoir : l'étude génétique n'est pas une obligation, et la refuser ne les privera pas d'un suivi si un besoin apparaît. Elles peuvent aussi différer leur décision et prendre un temps de réflexion. Un entretien individuel avec la psychologue peut aussi être proposé.[2] Enfin, comme nous ne sommes pas des spécialistes d'organe, nous pouvons suggérer de rencontrer un spécialiste de l'amylose pour mieux comprendre la maladie et les traitements disponibles avant de se décider.

Vers qui orientez-vous les personnes porteuses du variant familial ?

Mme Winzenried-Serre : Systématiquement vers les deux services : la neurologie, auprès du Pr Yann Péréon, au centre de référence des maladies neuromusculaires rares AOC, et la cardiologie, auprès du Dr Nicolas Piriou, au Centre de référence des cardiomyopathies. Nous faisons nous-mêmes les demandes de rendez-vous. Le type de variant peut aussi guider ce suivi. Certains sont plutôt associés à une atteinte cardiaque, d'autres à une atteinte neurologique ou mixte. Nous interrogeons les laboratoires spécialisés pour mieux documenter le profil associé au variant et adapter la surveillance.

Quel message souhaitez-vous adresser aux professionnels de santé non spécialistes ?

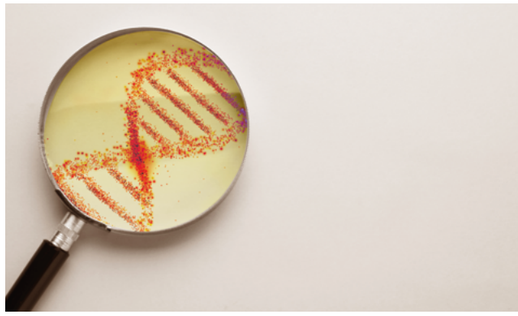
Mme Winzenried-Serre : L'essentiel est de savoir identifier une famille concernée par l'amylose héréditaire et d'avoir conscience qu'il est possible d'adresser ses membres en consultation de génétique. Lorsqu'un variant familial est identifié, les apparentés qui souhaitent connaître leur statut peuvent bénéficier d'un accompagnement adapté et, s'ils en sont porteurs, d'une surveillance spécialisée permettant de repérer l'éventuelle apparition de signes de la maladie et de proposer un traitement précocement. Il faut également garder en tête le mode de transmission autosomique dominant avec le risque de transmission de 50 % à chaque génération. Lorsqu'un patient est identifié, la question de l'information familiale est donc essentielle. Pour s'orienter, les professionnels de santé disposent du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) consacré à la neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine, disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé, avec une synthèse destinée au médecin traitant.

INTERVIEW/
De la conseillère en génétique



Mme Mélanie Winzenried-Serre
Conseillère en génétique, CHU de Nantes

> **Faire l'étude génétique n'est pas une obligation. On a le droit de ne pas savoir, ou de prendre le temps, sans perdre l'accès à une prise en soin si un besoin médical apparaît**



OUEST ORIGAMY, UN PROGRAMME D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE pour rendre les patients acteurs de leur parcours

Comprendre une maladie rare, repérer ses symptômes, organiser un suivi partagé entre neurologue et cardiologue : c'est ce que propose le programme d'éducation thérapeutique Ouest Origamy.[3] Mme Céline Chauveau, infirmière en cardiologie au CHU de Nantes, qui le coordonne, en décrit le fonctionnement.

Comment est né ce programme d'éducation thérapeutique consacré à l'amylose ?

Mme Chauveau : Je suis infirmière en cardiologie depuis plus de vingt ans, et notre équipe porte depuis près de quinze ans un programme d'éducation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. Compte tenu de cette expérience en éducation thérapeutique du patient (ETP), il était cohérent que nous nous investissions également dans l'amylose. Nous sommes allés à la rencontre des équipes parisiennes de Bicêtre et d'Henri-Mondor qui avaient déjà développé des programmes d'ETP dans l'amylose, et nous avons organisé un focus group avec des patients pour cerner leurs attentes. Le programme a été construit en partenariat avec les équipes de neurologie et de cardiologie, et mis en place en 2021.



Quels sont les principaux besoins des patients auxquels il répond ?

Mme Chauveau : D'abord un besoin de compréhension : c'est une maladie rare, que leurs médecins traitants connaissent souvent peu. Ils veulent aussi rencontrer d'autres malades. Et la question qui revenait le plus dans le focus group était très concrète : puis-je continuer à bouger, garder une activité physique, ou dois-je tout arrêter ? Au même moment, l'Association française contre l'amylose (AFCA) avait formalisé, avec des patients et des médecins experts, une mallette d'éducation thérapeutique baptisée Origamy, pour diffuser l'ETP sur tout le territoire.[8] Nous avons été un des premiers centres à en bénéficier. Elle propose trois séances : mieux connaître l'amylose, mieux comprendre son traitement, planifier son parcours et son suivi. Cette dernière est essentielle : la prise en charge étant pluridisciplinaire, les patients deviennent le pivot de leur suivi. En réponse au focus group, nous avons ajouté une quatrième séance consacrée à l'activité physique et à l'auto-rééducation, notamment en lien avec les atteintes neurologiques périphériques de la forme héréditaire. Comme notre centre draine tout l'Ouest, nous l'avons appelé Ouest Origamy.[3]

À quel moment du parcours le programme est-il proposé, et à qui ?

Mme Chauveau : Aujourd'hui, assez systématiquement au moment du diagnostic de la maladie. Il s'adresse à la fois aux patients atteints d'une forme héréditaire, surtout suivis en neurologie, et à ceux atteints d'une forme sauvage, plutôt adressés en cardiologie. La forme héréditaire, beaucoup plus rare, est moins représentée dans les groupes. Nous réunissons sept ou huit patients par cycle, trois cycles par an. Un conjoint ou un aidant peut les accompagner, car la maladie pèse aussi sur la vie à la maison. Depuis cinq ans, la typologie des groupes a changé avec le dépistage systématique : les patients que nous accueillons arrivent souvent à un stade moins avancé de leur maladie.

Quelles compétences cherchez-vous à développer chez les patients ?

Mme Chauveau : Avant tout, les rendre acteurs dans le repérage de leurs symptômes et de l'évolution de leur maladie, et dans leurs choix d'hygiène de vie : nous abordons par exemple l'alimentation pauvre en sel. Une meilleure compréhension de la maladie et de sa prise en charge peut également favoriser l'adhésion au parcours de soins et aux traitements prescrits. Les patients sont par ailleurs très demandeurs d'actualité sur les traitements et les études en cours, ce qui nous a conduits à organiser des journées d'information avec l'AFCA.

Quelle place est faite aux échanges entre patients ?

Mme Chauveau : Une place importante. Nous ouvrons les séances par un moment d'accueil autour d'un café, et nous avons ajouté au conducteur initial un temps de présentation : chacun apprécie de savoir où en sont les autres. Les pauses prolongent les échanges. Au fil des séances, une vraie dynamique s'installe. Il n'est pas rare qu'au téléphone, un patient me demande des nouvelles d'un autre participant.

Vous avez également expérimenté l'e-ETP. Qu'en retenez-vous ?

Mme Chauveau : Nous avons mené un premier cycle entièrement à distance. Ce format peut faciliter l'accès aux patients atteints de forme héréditaire, moins nombreux et souvent éloignés. L'expérience, exigeante en préparation, a été positive et nous souhaitons la renouveler.

Quels bénéfices observez-vous à l'issue du programme ?

Mme Chauveau : Les patients nous disent souvent repartir rassurés : ils ont mieux compris la maladie et les possibilités de prise en charge, ils ont pu échanger avec d'autres personnes concernées et identifier des leviers sur lesquels ils peuvent agir eux-mêmes, notamment l'activité physique. À la question finale de notre questionnaire, "Conseilleriez-vous ce cycle à une autre personne atteinte d'amylose ?", la réponse est oui à 100 %. Ils sont aussi plus à l'aise avec leurs soignants : ils nomment mieux les choses, et les questions qu'ils posent ensuite sont souvent très pertinentes.

Quelles sont vos perspectives ?

Mme Chauveau : Nous aimerions simplement pouvoir proposer plus de cycles. Avec l'amélioration du repérage, nous percevons une augmentation des demandes notamment pour l'amylose TTR sauvage. Or l'organisation de ces cycles est très chronophage, car nous assurons l'ensemble du parcours, de la prise de contact à l'animation des séances. Ce travail est malgré tout très valorisant : au fil des séances, une relation soignant-soigné différente se construit, plus propice aux échanges et à une meilleure compréhension des attentes des patients.

INTERVIEW/ De l'infirmière



Mme Céline Chauveau
Infirmière, service de cardiologie, CHU de Nantes

> **Les patients arrivent souvent inquiets face à une maladie qu'ils connaissent mal. Ils repartent rassurés, avec la conviction d'avoir eux-mêmes des moyens d'agir**

HORIZON hATTR
PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES ATLANTIQUE OCCITANIE CARAÏBES
CHU DE NANTES - HÔPITAL NORD LAËNNEC

POINTS CLÉS À RETENIR :

1/ Penser à l'amylose hATTR devant des tableaux neurologiques ou cardiaques évocateurs.
Neuropathie évolutive, atteinte des petites fibres, dysautonomie, syndrome du canal carpien, antécédents familiaux ou cardiomyopathie doivent faire évoquer le diagnostic. L'enjeu est d'identifier la maladie suffisamment tôt pour organiser une prise en charge adaptée et ne pas retarder le suivi spécialisé.

2/ Croiser systématiquement les regards neurologique et cardiologique.
Quelle que soit la porte d'entrée, l'évaluation doit rechercher les différentes expressions de la maladie. Une atteinte cardiaque peut apparaître chez un patient initialement suivi pour une forme neurologique ; inversement, une présentation cardiaque doit conduire à rechercher une atteinte neurologique, même discrète.

3/ Ne pas oublier l'analyse génétique et l'information familiale.
L'identification d'un variant pathogène du gène TTR permet de distinguer une forme héréditaire d'une forme sauvage et ouvre la possibilité d'informer les apparentés. Le diagnostic présymptomatique est strictement encadré, repose sur une information préalable et respecte le droit de chacun à savoir, différer ou ne pas savoir.

4/ Chez les porteurs présymptomatiques, la surveillance vise à repérer les premiers signes de la maladie.
Le suivi neurologique et cardiologique est adapté au profil du variant, à l'histoire familiale et à l'âge attendu d'apparition des symptômes. Cette anticipation s'accompagne d'un soutien psychologique, car le résultat génétique peut avoir des répercussions familiales, affectives, sociales et professionnelles.

5/ L'éducation thérapeutique aide les patients à devenir acteurs de leur parcours.
Comprendre la maladie, mieux repérer ses symptômes, connaître son traitement, organiser le suivi entre spécialistes et maintenir une activité physique adaptée sont au cœur du programme Ouest Origamy, qui associe neurologie et cardiologie et favorise également les échanges entre patients.

RÉFÉRENCES :

1. Antonaci L et *al.* New therapies for spinal muscular atrophy: where we stand and what is next. *Eur J Pediatr.* 2023;182:2935-2942.
2. PNDS - Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyrétine (NAH-TTR) - Juillet 2022. https://www.has-sante.fr/
3. Filière Filnemus - ETP OUEST ORIGAMY : https://www.filnemus.fr/carte-interactive/rechercher-une-formation/formation/ETP%200UEST%200RIGAMY-454
4. Magot A et *al.* Etiologic Diagnosis of Neuropathies Based on First-Line Screening of TTR Gene Mutations. *J Peripher Nerv Syst.* 2025;30(3):e70043.
5. Ueda M et *al.* Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies. *J Neurol Sci.* 2020;414:116813.
6. Karam C et *al.* Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve.* 2024;69(3):273-287.
7. Garcia-Pavia P et *al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-1568.
8. AFCA - Notre programme de « formation » à l'Amylose : https://amylose.asso.fr/programme-de-formation-amylose/

ACTUALITÉS hATTR

- **15 décembre 2026 :** Congrès Francophone Multidisciplinaire de l'Amylose à la Maison de la Chimie à Paris.
- **29 & 30 janvier 2027 :** Journées de la Société Francophone du Nerf Périphérique au Beffroi de Montrouge.

Prix des Caducées *dans la catégorie* ***«Parcours Patient»***

Une revue conçue par RARE à l'écoute, premier média d'influence 100 % maladies rares, **RARE à l'écoute** crée des formats engagés pour mieux faire connaître les parcours de soins, favoriser le diagnostic précoce et valoriser les initiatives des centres experts.
Les **Revues Horizon** sont réalisées en partenariat avec les filières de santé maladies rares et les centres experts hospitaliers concernés.
Plus d'infos et versions digitales sur www.rarealecoute.com

Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbes (AOC)

CHU de Nantes - Hôtel-Dieu
Explorations fonctionnelles
Rez-de-chaussée haut aile Ouest
1 place Alexis-Ricordeau,
44000 Nantes
Tél. : 02 40 08 37 71



HORIZON hATTR **N°1 à 3**
disponibles sur RARE à l'écoute