

Amyloïdose héréditaire à transthyréline

Dr JULIEN VIONNET^{a,b}, Pr MANUEL PASCUAL^b, Pr THIERRY KUNTZER^c, Dr PATRICK YERLY^d et Pr DARIUS MORADPOUR^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1434-40

L'amyloïdose héréditaire à transthyréline (ATTR) est une maladie génétique progressive et potentiellement fatale, transmise sur un mode autosomique dominant. Les lésions organiques sont induites par des dépôts tissulaires de fibrilles amyloïdes, consécutifs à une mutation de la transthyréline. L'ATTR cause typiquement une polyneuropathie ainsi qu'une dysautonomie, amenant au décès, en moyenne dix ans après le diagnostic. La transthyréline étant produite surtout par le foie, la transplantation hépatique permet d'arrêter la progression de la maladie dans 70% des cas, à long terme. De nouvelles thérapies modifiant le cours de la maladie, telles que les stabilisateurs de la transthyréline et la thérapie génique, sont disponibles ou en développement clinique, avec des résultats prometteurs.

Transthyretin-related hereditary amyloidosis

Transthyretin-related hereditary amyloidosis (ATTR) is a progressive and potentially lethal genetic disorder, transmitted as an autosomal dominant trait. Tissue injury is induced by amyloid fibrils consisting of mutated transthyretin. The symptomatology and clinical course of ATTR is highly variable but typically causes peripheral polyneuropathy and autonomic dysfunction, leading to death within 10 years. As transthyretin is produced mainly in the liver, liver transplantation was the first successful therapeutic approach. Several disease-modifying treatments, including transthyretin stabilizers and gene therapy, are now available or in clinical development, with promising results.

INTRODUCTION

Les amyloïdoses systémiques représentent un groupe de maladies rares, acquises ou héréditaires, caractérisées par la déposition extracellulaire de matériel fibrillaire. Ce matériel, dit *amyloïde*, provient de différentes protéines, précurseurs de l'amyloïde, s'assemblant en feuillets β -plissés et formant des fibrilles non ramifiées de 10 à 12 μ m de diamètre.¹

Les dépôts d'amyloïde peuvent être dus à une protéine anormale (par exemple, amyloïdoses héréditaires, amyloïdose AL), à l'exposition prolongée à une protéine normale mais produite en quantité excessive (par exemple, amyloïdose AA) et, pour des raisons inconnues, au processus naturel de vieillissement (amyloïdose sénile).²

Les amyloïdoses héréditaires représentent un groupe de maladies multisystémiques transmises de manière autosomique dominante. La plus fréquente d'entre elles, l'amyloïdose héréditaire à transthyréline (ATTR), fait l'objet de cet article. Les lésions organiques y sont la conséquence de la déposition

tissulaire de fibrilles amyloïdes secondaires à une mutation de la transthyréline (TTR). Nous aborderons ainsi l'épidémiologie, les manifestations cliniques, le diagnostic et le pronostic de cette maladie et insisterons sur les récents progrès thérapeutiques effectués dans le domaine.

LA TRANSTHYRÉTINE: DE LA SITUATION PHYSIOLOGIQUE À LA MALADIE

La TTR est une protéine de transport constituée de 127 acides aminés et dont le gène se trouve sur le chromosome 18q12.1. Elle se présente dans le sang et le liquide céphalorachidien sous la forme d'un tétramère et transporte la thyroxine (T₄) et le rétinol (vitamine A). Le site de synthèse principal de la TTR est le foie mais elle est également produite en faible quantité (<5%) par l'épithélium pigmentaire de la rétine et le plexus choroïde.³ La TTR a la capacité intrinsèque de former des agrégats de fibrilles amyloïdes insolubles (**figure 1**), qui peuvent induire une toxicité cellulaire ainsi que des dommages tissulaires.

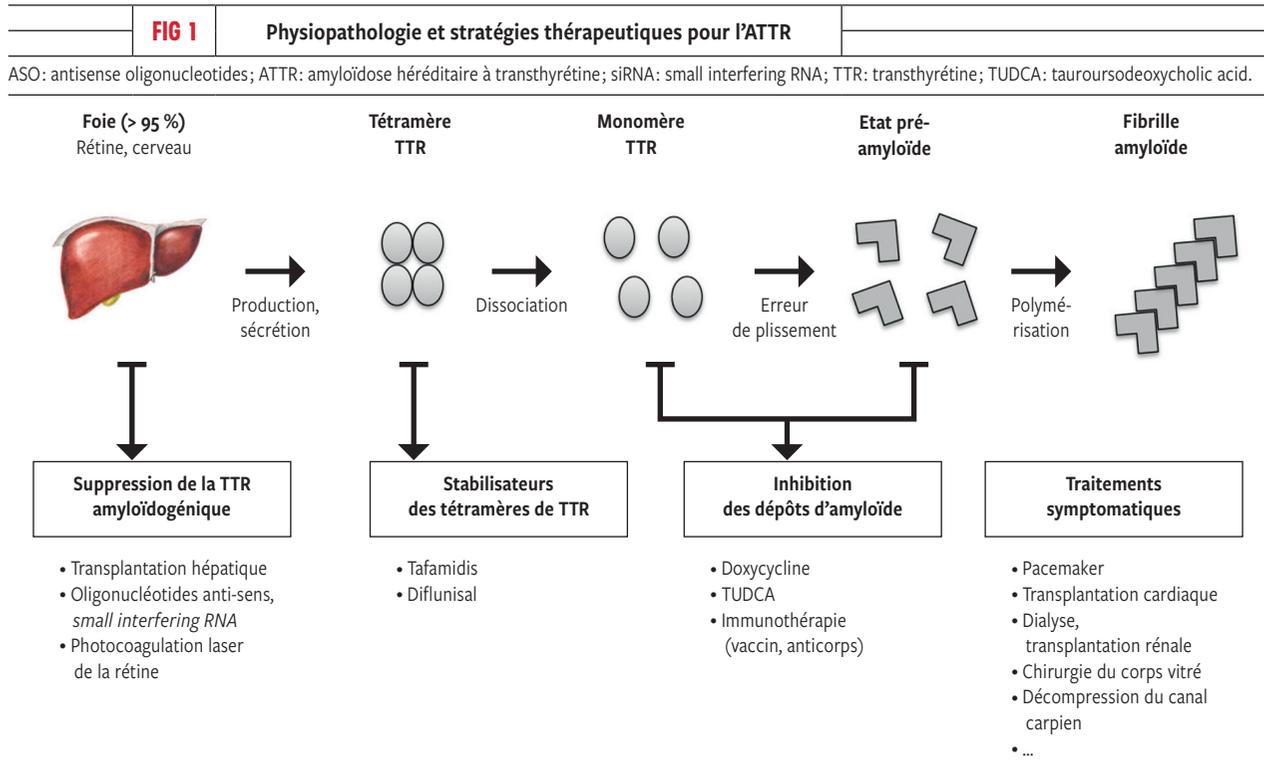
Plus de 130 mutations ponctuelles dans le gène de la TTR sont connues.⁴ La plupart d'entre elles sont amyloïdogéniques, augmentant la probabilité d'une conformation défectueuse de la TTR en feuillets β -plissés, avec une déstabilisation consécutive du tétramère. Un processus intracellulaire complexe aboutit au relargage de monomères qui subissent une auto-agrégation dans l'espace extracellulaire. Il s'ensuit la formation d'oligomères solubles non fibrillaires et de protofibrilles qui s'assemblent finalement en fibrilles amyloïdes insolubles.⁵ Ces protéines amyloïdes se déposent dans le système nerveux périphérique et autonome (SNA), le cœur, le tractus gastro-intestinal et les reins. La TTR étant également produite par la rétine et le plexus choroïde, les protéines anormales peuvent se déposer au niveau du corps vitré et des leptoméniges.

HISTORIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

L'ATTR a été reconnue par Andrade au Portugal en 1952,⁶ puis au Japon en 1968⁷ et en Suède en 1976.⁸ La mutation V30M (substitution de la valine en position 30 par une méthionine) est décrite et le gène de la TTR séquencé en 1985. En 1990, la transplantation hépatique (TH) est proposée comme approche thérapeutique.⁹ Depuis 2007, plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

La mutation V30M est la plus répandue dans le monde. Il s'agit pratiquement de la seule variante rencontrée au Portugal, au Brésil et en Suède, où la maladie est endémique avec une prévalence de 1:538 dans le Nord du Portugal¹⁰ et de 1,5% dans le Nord de la Suède.¹¹ Cette mutation induit des manifestations neurologiques prépondérantes. Ainsi, l'ATTR avec substitution V30M est souvent appelée «neuropathie amyloïde familiale»

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, ^b Centre de transplantation d'organes, ^c Service de neurologie et ^d Service de cardiologie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne
julien.vionnet@chuv.ch | manuel.pascual@chuv.ch | thierry.kuntzer@chuv.ch
patrick.yerly@chuv.ch | darius.moradpour@chuv.ch



(Adaptée de réf.¹⁹).

ou « amyloïdose portugaise ». En France, en Allemagne et au Japon, environ 30 autres différentes mutations du gène de la TTR sont décrites.¹² Aux Etats-Unis, la mutation la plus fréquente est la V122I (substitution de la valine en position 122 par une isoleucine).¹ Cette mutation est notamment associée à une cardiomyopathie hypertrophique et restrictive.

Les facteurs influençant le phénotype et l'âge du début des manifestations cliniques des porteurs V30M ne sont pas connus. L'étude de différentes populations a révélé une variabilité de la pénétrance de la mutation: à 80 ans, la pénétrance est de 85% au Portugal, au Brésil et en France et de 69% en Suède; à 50 ans, la pénétrance est de 60% au Portugal et entre 10 et 20% dans les familles françaises et suédoises.^{12,13} En Suisse romande, la communauté portugaise est relativement importante. Selon nos informations, une trentaine de familles porteuses ont été identifiées.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le mode de présentation est varié. L'ATTR V30M est associée à une neuropathie et à une dysautonomie qui évoluent en parallèle ou en mode dissocié, avec ou sans atteinte d'autres organes, notamment cardiaque (tableau 1). Les manifestations neurologiques centrales sont exceptionnelles malgré la déposition d'amyloïde au niveau leptoméningé.¹⁴

Au Portugal, dans les régions endémiques, les patients présentent classiquement une *forme précoce* de la neuropathie et de la dysautonomie avec une détérioration rapide, alors que dans les régions non endémiques, les patients présentent une *forme tardive*, de progression lente et souvent avec une at-

teinte cardiaque.¹⁵ Les formes tardives apparaissent selon un mode semblant sporadique.

Neuropathies périphériques

Les premiers symptômes apparaissent à l'âge adulte, en moyenne à l'âge de 35 ans au Portugal et plus tard en Suède, au Japon et en France. Il s'agit d'une neuropathie des petites fibres nerveuses, associant des difficultés à la reconnaissance de la douleur et de la chaleur et des paresthésies à type de brûlures. L'examen clinique à ce stade est fruste, avec des réflexes et une force musculaire conservés, sans autre déficit sensitif. La détection précoce des symptômes est cruciale car les nouveaux traitements, discutés plus loin, doivent être considérés à ce stade. En quelques mois, la perte de sensibilité s'étend à la partie proximale des membres inférieurs, avec des déficits moteurs et une altération des sensibilités fines, en lien avec l'atteinte des fibres nerveuses de plus gros calibre. La marche devient difficile, avec perte d'équilibre et steppage.

TABLEAU 1 Manifestations cliniques cardinales de l'ATTR

ATTR: amyloïdose héréditaire à transthyréline; BAV: bloc atrioventriculaire.

Troubles sensitivomoteurs	Troubles du système nerveux autonome	Troubles cardiaques
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de sensibilité • Douleurs • Paresthésies • Faiblesse musculaire • Troubles de la sensibilité à la chaleur 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension orthostatique • Perte de poids • Alternance diarrhées-constipation • Dysfonction érectile 	<ul style="list-style-type: none"> • Arythmies • Blocs de conduction intracardiaques (BAV, bloc de branche) • Insuffisance cardiaque

(Adapté de réf.³¹).

La marche sans aide devient finalement impossible. Le patient peut subir des traumatismes non douloureux et développer des ulcères plantaires et une arthropathie.

Un syndrome du tunnel carpien est fréquent et souvent précoce. La conjonction d'un syndrome du tunnel carpien et d'une neuropathie sans cause apparente doit suggérer une amyloïdose.

Dysautonomie

Elle survient au stade précoce de la maladie, avec une dysfonction érectile ou une hypotension orthostatique. La constipation, avec ou sans diarrhées postprandiales, une gastroparésie et une perte de poids progressive en sont les manifestations principales. La dysurie et la rétention urinaire interviennent plus tardivement.^{1,15}

Manifestations cardiaques

La prévalence des lésions cardiaques varie fortement selon le type de mutations de la TTR, de moins de 10% pour la mutation V30M à presque 100% pour V122I.¹⁶ Le diagnostic est souvent posé tardivement, sauf en cas de screening familial spécifiquement dédié. Cliniquement, l'ATTR cardiaque se présente le plus souvent comme une insuffisance cardiaque lentement progressive. Plus rarement, la maladie peut se manifester par des lipothymies, une syncope ou une mort subite, associées surtout à des troubles de conduction atrioventriculaire.

Autres manifestations

L'atteinte oculaire est décrite dans environ 10% des cas, avec notamment des anomalies du corps vitré et une obstruction trabéculaire pouvant entraîner un glaucome chronique à angle fermé.^{1,15}

L'atteinte rénale avec syndrome néphrotique et insuffisance rénale progressive est retrouvée chez environ un tiers des patients au Portugal mais chez seulement 6% des patients dans les zones non endémiques.^{1,15}

DIAGNOSTIC ET STAGING

L'étape diagnostique la plus importante est celle d'évoquer l'ATTR (**tableau 2**).¹⁷ Ceci est relativement évident lors

TABLEAU 2	Quand faut-il penser à l'ATTR?
------------------	---------------------------------------

ATTR: amyloïdose héréditaire à transthyrétine; CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; IVIG: intravenous immunoglobulins; ENMG: électroneuromyogramme

- Polyneuropathie axonale progressive d'origine indéterminée
- Anamnèse familiale positive pour une polyneuropathie ou un syndrome du tunnel carpien
- Diagnostic de CIDP ne répondant pas aux IVIG ou à la plasmaphérese
- Douleurs neuropathiques ou atteinte du système nerveux autonome d'origine indéterminée
- Cardiomyopathie avec épaississement du septum sans maladie coronarienne ou sans hypertension artérielle

Cave: un âge avancé, une anamnèse familiale négative et une atteinte démyélinisante à l'ENMG ne permettent pas d'exclure le diagnostic d'ATTR.

(Adapté de réf.¹⁷).

d'anamnèse familiale d'ATTR et de symptômes neurologiques évocateurs. Toutefois, dans les cas sporadiques, le délai diagnostique est de quatre ans en moyenne. Le diagnostic différentiel de l'ATTR comprend notamment la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante (CIDP), l'amyloïdose AL, le diabète sucré et la polyneuropathie alcoolique.¹⁸

Il est actuellement aisé de rechercher directement la mutation de la TTR, comme il s'agit d'un gène de petite taille.¹⁹ En raison de la sévérité du diagnostic, une biopsie tissulaire est cependant toujours requise. Une biopsie de la graisse abdominale, des glandes salivaires accessoires ou des organes atteints avec une coloration au rouge Congo révèle classiquement des fibrilles amyloïdes biréfringentes jaune-vert sous une lumière polarisée. La nature de la protéine précurseur des fibrilles amyloïdes peut être identifiée par des anticorps spécifiques ou par une analyse en spectrométrie de masse.

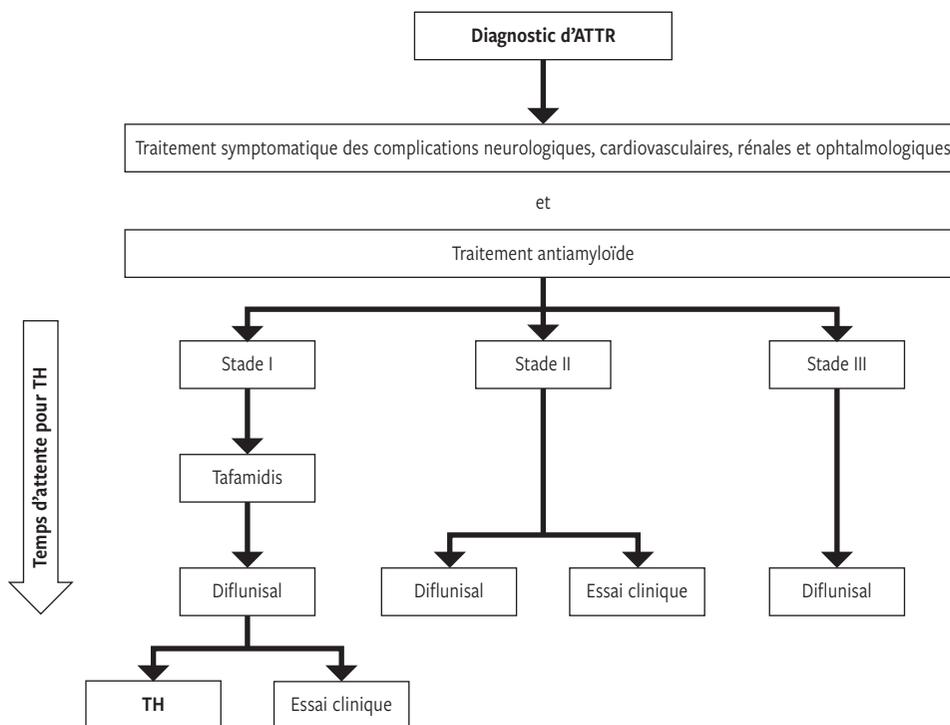
Un interrogatoire rigoureux à la recherche d'une dysautonomie et un examen clinique approfondi, notamment neurologique et cardiovasculaire, sont des éléments-clés du bilan d'extension de la maladie. Selon les manifestations cliniques, les examens neurologiques seront complétés par un électroneuromyogramme et par des investigations du SNA (test d'orthostatisme, test de la réponse sympathique cutanée, étude de la variabilité du rythme cardiaque en hyperventilation, etc.).

L'évaluation cardiologique est essentielle car l'atteinte cardiaque liée à l'ATTR conditionne le pronostic de la maladie. L'ECG peut révéler des signes typiques, mais peu sensibles de cardiopathie infiltrative. L'échocardiographie révèle classiquement un tableau de cardiopathie hypertrophique. La réalisation d'une imagerie de «déformation longitudinale» ou «strain imaging» montre un aspect typique d'épargne de la pointe du ventricule gauche, qui semble être un signe sensible et spécifique de l'amyloïdose cardiaque.²⁰ L'IRM cardiaque avec injection de gadolinium demeure la modalité d'imagerie la mieux validée à ce jour pour dépister l'amyloïdose. Cet examen révèle typiquement un rehaussement tardif sous-endocardique global ne respectant pas les territoires coronariens, pattern virtuellement pathognomonique de l'amyloïdose.²¹ L'IRM permet en outre de dépister la maladie avant même la survenue d'une hypertrophie et de quantifier les dépôts de substance amyloïde par des séquences de cartographie T1, ce qui pourrait permettre en retour de quantifier la réponse à un éventuel traitement stabilisateur ou inhibiteur de la TTR.²²⁻²⁴ Finalement, un regain d'intérêt s'est dernièrement manifesté pour la scintigraphie au ^{99m}Tc-DPD (acide diphosphono-propano-dicarboxylique), utilisée surtout pour l'imagerie osseuse. Cette substance se fixe dans les dépôts d'amyloïde ATTR cardiaque avec une haute affinité et on estime que cette scintigraphie est positive chez tous les patients avec une ATTR cliniquement significative, aux dépens toutefois de la spécificité.²⁵⁻²⁷ Enfin, un enregistrement ECG sur 24 heures doit être discuté.

Plusieurs méthodes de classification de la progression de la maladie ont été proposées. Les stades de Coutinho et coll., facilement applicables en pratique quotidienne, sont exposés dans le **tableau 3**.²⁸

FIG 2 Proposition de prise en charge des patients avec ATTR

Le tafamidis est approuvé en Europe mais n'est pas disponible en Suisse. Le diflunisal n'est pas un traitement approuvé et n'est pas disponible en Suisse. ATTR: amyloïdose héréditaire à transthyrétine; TH: transplantation hépatique.



(Adaptée de réf.³⁵).

TABLEAU 3 Stades cliniques de l'ATTR selon Coutinho et coll.

ATTR: amyloïdose héréditaire à transthyrétine.

Stade 0	Asymptomatique
Stade I	Pas d'atteinte lors de la marche; neuropathie légère motrice, sensitive et autonome des membres inférieurs
Stade II	Marche nécessitant une assistance; neuropathie modérée en progression vers les membres inférieurs, les membres supérieurs et le tronc
Stade III	Chaise roulante ou alitement; neuropathie sévère, autonome et sensitive des 4 membres

(Adapté de réf.³¹).

TRAITEMENT

Le traitement de l'ATTR est complexe et nécessite une approche multidisciplinaire. La place des traitements symptomatiques est majeure, afin de permettre de garantir la meilleure qualité de vie possible. Ils comportent des traitements de la neuropathie périphérique sensitivomotrice (antalgie, mesures de prévention et de soins des troubles trophiques, physiothérapie), la correction des manifestations végétatives (digestives, génito-urinaires, hypotension orthostatique), et le traitement des troubles ophtalmologiques et cardiaques éventuels. La **figure 1** montre les sites d'action des différents traitements qui seront discutés ci-après.¹⁹ La TH reste le traitement de choix depuis les années 1990.²⁹ Récemment, de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses sont disponibles ou sur le point d'entrer en pratique clinique.

Transplantation hépatique

Selon le Familial Amyloid Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR),³⁰ créé en 1995, plus de 2090 patients avec ATTR ont été transplantés du foie, dont 50% environ au Portugal. Au Centre universitaire romand de transplantation (CURT), 17 TH pour ATTR ont été effectuées. La probabilité estimée de survie à dix ans pour les patients avec substitution V30M recevant une TH est d'environ 100%, comparée à 56% pour les patients non transplantés. Les résultats de survie pour la TH chez les patients avec une substitution non V30M sont inférieurs et s'élèvent à environ 60% à cinq ans.

L'effet de la TH sur l'amélioration des symptômes neurologiques préexistants est modeste. Malgré la disparition de la protéine anormale, les dépôts déjà présents dans les tissus demeurent, avec de faibles chances de récupération. De plus, après la TH, la dysautonomie semble persister et la cardiomyopathie progresser, notamment chez les patients avec une substitution non V30M et chez les patients plus âgés.

Les greffes combinées sont communes chez les patients présentant une ATTR avec atteinte cardiaque (greffe foie-cœur) ou rénale (greffe foie-rein) avancée.

Le concept de «transplantation domino» est intéressant dans le cadre de la pénurie chronique d'organes. Comme il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire, le foie d'un patient ATTR peut être greffé chez un autre receveur bien sélectionné, en attente d'une greffe hépatique pour une autre indication et chez qui les schémas d'allocation d'organes cadavériques ne permettent

pas de transplantation dans des délais raisonnables. Dans ces cas, l'amyloïdose systémique de novo a été décrite chez les receveurs d'une «transplantation *domino*» et doit être dépistée.

En résumé, la TH représente un traitement efficace dans 70-80% des cas pour arrêter la déposition anormale de la protéine mutée. Toutefois, les atteintes préexistantes à la greffe restent inchangées ou continuent à progresser. La sélection et l'identification précoce des patients (principalement stade I selon Coutinho et coll.) sont ainsi cruciales pour obtenir de bons résultats. Il convient ainsi d'adresser rapidement ces patients pour une évaluation spécialisée par un centre de transplantation.

Stabilisateurs de la transthyrétine

Le *tafamidis* (Vyndaqel) a récemment été approuvé par l'European Medical Authority (EMA) pour le traitement des stades précoces de l'ATTR (stade I).³¹ Cette molécule se lie aux sites de liaison de la thyroxine de la TTR, permet de stabiliser le tétramère de TTR et entrave ainsi la formation de composants amyloïdogéniques. Une récente étude de phase II/III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contre placebo, a montré un bénéfice sur les symptômes neurologiques, la qualité de vie et l'état nutritionnel des patients avec substitution V30M sur une période d'observation de 18 mois.³² Le traitement a été approuvé pour toutes les mutations de la TTR. En 2016, il n'est pas commercialisé en Suisse mais est disponible.

Le *diflunisal* (Dolobid) est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont la propriété est de stabiliser les tétramères de TTR en se fixant également aux sites de liaison de la thyroxine. Dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle et contre placebo, 130 patients avec atteinte neurologique périphérique et autonome ont montré une réduction significative de la progression de l'atteinte neurologique et une qualité de vie stabilisée.³³ Non approuvé, ce traitement pourrait également devenir une alternative thérapeutique efficace et bien tolérée. Il n'est pas disponible en Suisse.

Inhibiteurs de la déposition d'amyloïde

Une étude préliminaire open-label de phase II incluant vingt patients a montré la stabilité de l'atteinte neurologique et cardiaque au terme de douze mois de traitement par doxycycline et acide tauroursodésoxycholique.³⁴ Ce traitement n'est pas disponible en Suisse.

Traitements abaissant la TTR en cours d'investigations

ISIS-TTR_{Rx} est un inhibiteur oligonucléotidique anti-sens de la TTR, administré par voie sous-cutanée. Il se lie à la portion humaine non traduite de l'ARN messager de la TTR et implique une dégradation de celui-ci. Cette approche interrompt ainsi la traduction de la TTR *wild-type* et mutée. Toutes les données rapportées actuellement font références à des études sur des volontaires sains chez qui il existe une diminution d'environ 80% des taux plasmatiques de TTR après 4 semaines de traitement. Un essai clinique de phase II/III est en cours chez des patients avec ATTR (NCT01737398).^{35,36}

Le *patisiran* (ALN-TTR02) et le *revusiran* (ALN-TTRsc) représentent deux *small interfering RNA* (siRNA), spécifiques à

la TTR et encapsulés dans une nanoparticule lipidique (administration intraveineuse ou sous-cutanée, respectivement). Ils interagissent avec la TTR *wild-type* et mutée, en se liant à une séquence conservée de leur ARN messager commun. Dans une récente étude de phase I, la sécurité et l'efficacité du traitement de patisiran ont été testées chez 32 patients et 17 volontaires sains. Une diminution rapide des taux de TTR, comparée au placebo, a été mise en évidence.³⁷ Le traitement était dans l'ensemble bien toléré, en dehors de réactions perfusionnelles légères à modérées. Une étude de phase III randomisée, en double aveugle et contre placebo, est actuellement en cours (NCT01960348, étude APOLLO). Dans ces différentes études, les patients inclus pouvaient déjà être au bénéfice d'un traitement de *tafamidis* ou *diflunisal*.

Enfin, certains anticorps monoclonaux, dirigés contre certains composants de fibrilles amyloïdes (par exemple, serum amyloid P ou SAP), sont en cours d'évaluation (études de phase I).³⁵ La combinaison de ces différentes stratégies thérapeutiques sera testée dans les années à venir, dans l'espoir d'obtenir des effets additifs ou synergiques. Sur la base des traitements actuels, un algorithme de prise en charge est proposé dans la **figure 2**.

CONCLUSION

L'ATTR est une maladie génétique multisystémique, dont le diagnostic ne doit pas être retardé, sous peine d'une progression irréversible des atteintes organiques, en particulier du système nerveux périphérique et autonome ainsi que du système cardiovasculaire. Du fait d'une communauté portugaise importante en Suisse et notamment en Suisse romande, le diagnostic d'ATTR doit être connu et évoqué en fonction de la présentation clinique. La TH, chez des patients bien sélectionnés, montre des résultats satisfaisants et améliore la survie des patients. De nouvelles attitudes thérapeutiques prometteuses sont en cours d'évaluation et font de l'ATTR un domaine en plein essor.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (ATTR) est une maladie multisystémique autosomique dominante grevée d'un pronostic sombre
- Les manifestations cliniques principales sont la polyneuropathie axonale et la cardiomyopathie mais l'ATTR peut également toucher le système gastro-intestinal, les yeux et, dans les stades tardifs, les reins
- Les formes précoces et tardives se distinguent par leurs symptômes et leur pénétrance génétique
- L'étape diagnostique la plus importante est d'évoquer le diagnostic d'ATTR; la biopsie et la génétique moléculaire confirment le diagnostic
- Les traitements actuels sont la transplantation hépatique et le tafamidis (stabilisateur de la TTR); de nouvelles options thérapeutiques prometteuses sont en cours d'étude

- 1 ** Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086-97.
- 2 *Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2015; epub ahead of print.
- 3 Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2451-66.
- 4 <http://amyloidosismutations> (accessed 07.07.2016).
- 5 Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
- 6 Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75: 408-27.
- 7 Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 1968;18: 593-602.
- 8 Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand (Suppl.)* 1976;590:1-64.
- 9 Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Genet* 1991;40:242-6.
- 10 Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy-type I in Povoado Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet* 1995;60: 512-21.
- 11 Holmgren G, Costa PM, Andersson C, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: Discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994;31:351-4.
- 12 Plante-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: Carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet* 2003;40:e120.
- 13 Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, et al. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 2008;15:181-6.
- 14 Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:159-67.
- 15 * Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2014;261:1227-33.
- 16 Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: Where are we today? *J Intern Med* 2015;278:126-44.
- 17 Hund E. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervenarzt* 2014;85:1291-7.
- 18 * Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
- 19 * Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014;3:19.
- 20 Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8.
- 21 Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111: 186-93.
- 22 Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannypersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:488-97.
- 23 Fontana M, Bannypersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:157-65.
- 24 Sado DM, Flett AS, Bannypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart* 2012; 98:1436-41.
- 25 Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL, et al. High 99mTc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. *Amyloid* 2013;20:48-51.
- 26 Hutt DF, Quigley AM, Page J, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1289-98.
- 27 Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis: A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79:319-28.
- 28 Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Costa PP, de Freitas F, editors *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica;1980:88-98.
- 29 Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges. *Liver Transpl* 2015;21:282-92.
- 30 www.fapwtr.org (accessed 07.07.2016).
- 31 ** Barreiros AP, Otto G, Kahlen B, Teufel A, Galle PR. Familial amyloidosis: Great progress for an orphan disease. *J Hepatol* 2015;62:483-5.
- 32 Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79: 785-92.
- 33 Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-67.
- 34 Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: A phase II study. *Amyloid* 2012;19 (Suppl. 1):34-6.
- 35 ** Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med* 2015;47:625-38.
- 36 Adams D, Cauquil C, Theaudin M, et al. Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1437-51.
- 37 Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819-29.

*à lire
**à lire absolument