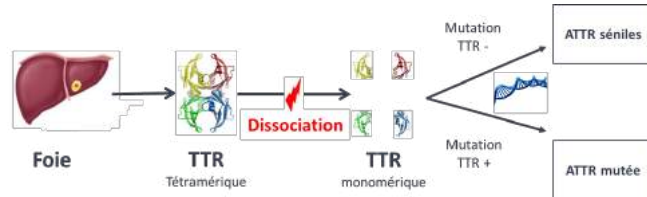
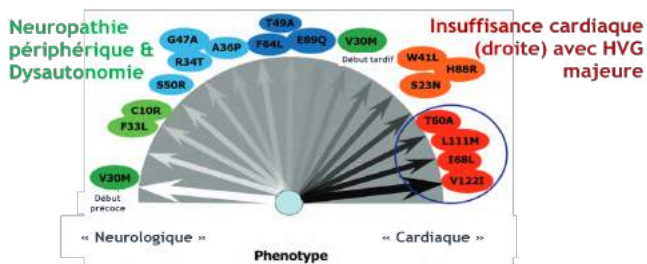


# Physiopathologie et ATTR V30M (p.Val50Met)

Les amyloses cardiaques (AC) sont des maladies rares et souvent mal diagnostiquées. Les causes les plus fréquentes d'AC sont les amyloses à chaîne légère libre (AL) et les amyloses à transthyrétine (ATTR). Ces dernières sont secondaires à des dépôts intra tissulaires de transthyrétine (TTR), une protéine synthétisée par le foie et qui sert, en situation physiologique sous forme tétramérique, au transport des hormones thyroïdiennes et du rétinol. La dissociation du tétramère favorise son agrégation en fibrilles amyloïdes. Ce processus survient dans le vieillissement pathologique (ATTR sauvages ou séniles) ou en cas de mutation génétique dans le gène TTR (ATTR mutées ou héréditaires). La réalisation d'un test génétique TTR doit être systématique dans le bilan étiologique d'une ATTR.



L'ATTR héréditaire est une maladie **autosomique dominante, à pénétrance variable**. Il existe à ce jour, plus de 120 variants pathogènes connus. Certains variants favorisent une neuropathie périphérique quasi exclusive (comme le variant V30M) ou mixte (cardio et neuro) chez les sujets de plus de 50 ans (V30M), d'autres variants favorisent une atteinte cardiologique pure.

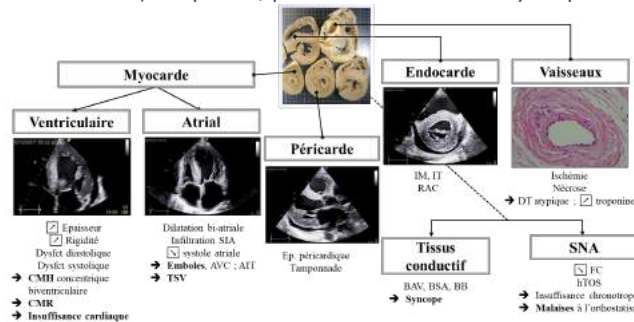


**Prévalence** Le variant p.Val50Met (V30M) est le variant le plus fréquent dans les neuropathies amyloïdes. Il est présent à l'état endémique dans les populations portugaise, japonaise, suédoise et brésilienne mais également dans la population française à l'état sporadique.

# Forme Tardive V30M

Les **formes tardives** (> 50 ans, « late-onset ») sont des cas sporadiques observés dans tout type de population. Ces patients présentent une atteinte cardiaque et une atteinte neurologique.

- Les signes en faveur de cette cardiopathie infiltrative sont :
- Hypertrophie bi ventriculaire, dysfonction diastolique, SGL altéré (avec un gradient base-apex = cocarde).
  - Troubles du rythme atriaux et ventriculaires.
  - Troubles conductifs (bradycardie, BSA, BAV, bloc de branche) fréquents, pouvant favoriser les syncopes.



Les atteintes extracardiaques de l'ATTR V30M sont majoritairement représentées par une neuropathie périphérique principalement sensitive, longueur dépendante. Celle-ci est responsable de douleurs neuropathiques, paresthésies, engourdissements, symptômes dysautonomiques (hypotension orthostatique, trouble érectiles, troubles du transit) et des troubles de la marche, etc. Un syndrome du canal carpien est fréquemment associé. Une atteinte rénale est plus rare.

# Forme Précoce V30M

Les **formes précoces** (20-40 ans, « early-onset ») surviennent généralement en France chez les patients d'origine portugaise. Ils sont souvent diagnostiqués par les neurologues bien en amont du bilan cardiaque.

L'atteinte cardiaque amyloïde initiale est conductive sans anomalie morphologique du myocarde. Ainsi, les patients sont à risque de troubles conductifs permanents ou paroxystiques (bradycardie, BSA, BAV, bloc de branche) et d'insuffisance chronotrope. La scintigraphie osseuse (HDMP ou DPD) ou l'échocardiographie ou l'IRM peuvent être normales sans éliminer le diagnostic d'atteinte cardiaque conductive de l'ATTR V30M.

# Prise en charge cardiologique V30M

## Pour les formes tardives d'ATTR V30M

### La prise en charge étiologique :

En cas d'atteinte cardiaque infiltrative symptomatique, le seul traitement ayant prouvé son efficacité sur la survie est le Tafamidis (Vyndaqel), un stabilisateur du tétramère.

### La prise en charge cardiologique non spécifique :

Les **bétabloquants** et la **digoxine** sont **contre-indiqués** car ils risquent d'aggraver les symptômes d'insuffisance cardiaque et les troubles de conduction.

Les traitements hypotenseurs (IEC, inhibiteurs calciques) peuvent majorer les symptômes de dysautonomie.

Certaines **questions spécifiques** doivent être posées :

- l'introduction d'un traitement anticoagulant doit être discutée en cas de profil mitral restrictif. Les troubles du rythme atriaux doivent être dépistés par des HolterECG réguliers

- **l'implantation d'un PM** sera indiquée en cas de trouble conductif de haut degré, trouble conductif de bas degré (BAV 1, BAV 2 Mobitz 1, BBDc, BBGc), apparition ou aggravation de troubles conductifs lors du suivi, incompétence chronotrope à l'effort. **CRT** à discuter si BBG > 130 ms, BBD > 150 ms, incompétence chronotrope ou BAV très long

- **l'implantation d'un DAI** est discutée en prévention primaire si FEVG < 35% et espérance de vie > 1 an ou si FEVG > 35% et critères de gravité (troponine ou NT-proBNP élevés, altération sévère du SGL, histoire de syncope inexpliquée, épisodes de TVNS...) et espérance de vie > 1 an

## Pour les formes précoces d'ATTR V30M

### La prise en charge étiologique :

Le traitement est celui de la neuropathie amyloïde : stabilisateur du tétramère (Tafamidis) ou ARN interférents (Patisiran) ou antioligonucléotide (Inotersen).

### La prise en charge cardiologique non spécifique :

Le **principal risque est conductif**, ainsi :

- Les **bétabloquants** et la **digoxine** sont **contre-indiqués** car ils risquent d'aggraver les troubles de conduction.

- **l'implantation d'un PM** sera indiquée en cas de trouble conductif de haut degré, trouble conductif de bas degré (BAV 1, BAV 2 Mobitz 1, BBDc, BBGc), apparition ou

aggravation de troubles conductifs lors du suivi, incompetence chronotrope à l'effort.

La réalisation de tests d'efforts permet de dépister l'insuffisance chronotrope, source de dyspnée.

Par ailleurs : les traitements hypotenseurs (IEC, inhibiteurs calciques) peuvent majorer les symptômes de dysautonomie ; le dépistage des troubles du rythme atriaux doit être réalisé par des Holter-ECG réguliers pour introduire un traitement anticoagulant.

## Conseil génétique

En cas de découverte chez un cas index d'une ATTR héréditaire V30M, celui-ci est informé de la nécessité d'informer ses apparentés au premier degré du caractère génétique de sa cardiomyopathie. Les résultats du test génétique doivent être remis en main propre au patient.

Les apparentés au premier degré peuvent bénéficier d'un diagnostic pré-symptomatique. Ce parcours en plusieurs étapes (cf. triptyque conseil génétique) permettra à l'apparenté de savoir s'il est porteur sain du variant pathogène. Si tel est le cas, il bénéficiera d'une surveillance rapprochée afin de dépister la maladie et initier un traitement spécifique à un stade précoce.

### **Le conseil génétique dans l'ATTRv V30M**

L'âge auquel sera proposé le conseil génétique dans l'ATTRv dépend de l'âge d'apparition de la maladie et l'origine géographique du cas index.

En cas de forme précoce (early-onset) dans une famille habituellement d'origine portugaise, le conseil génétique sera proposé dès la majorité (sujet asymptomatique) car la maladie se déclare chez les sujets jeunes sous forme d'une neuropathie. Le conseil génétique est alors fait avec un.e conseiller.ère génétique, un.e neurologue, et un.e psychologue.

En cas de forme tardive (late-onset) dans une famille en général non portugaise, la maladie se déclare plutôt vers 70 ans sous forme cardiaque et neurologique. Nous recommandons le conseil génétique plus tardivement en fonction de l'âge d'apparition chez l'ascendant. Généralement vers 40-50 ans.

Tampon du Centre :

Votre médecin responsable :

Téléphone du centre

Document rédigé par le Dr OGHINA et le Dr CHALARD

Pour plus d'informations, consultez notre site web  
[www.reseau-amylose.org](http://www.reseau-amylose.org)

Ou notre chaine Youtube :  
« [réseau amylose](#) »

# Amylose héréditaire cardiologique Val30Met

*Ce que doit savoir le cardiologue*



## Nos objectifs

Favoriser la prise en charge rapide

Evaluer le patient dans son ensemble

Informer

Améliorer la qualité de vie

Faire avancer la recherche