



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Caractéristiques ophtalmologiques des patients atteints d'amylose
à transthyrétine et corrélation aux atteintes systémiques**

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2023 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Lydia HAMOUDI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs :

Madame le Docteur Céline TARD

Monsieur le Docteur Adrien MAUDINET

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Thi Ha Chau TRAN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Sigles

AINS	Anti-Inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide RiboNucléique
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ATTR	Amylose à Transthyrétine
BAV	Baisse d'Acuité Visuelle
BNP	<i>B-type Natriuretic Peptide</i>
BHM	Barrière Hémato-Méningée
BHR	Barrière Hémato-Rétinienne
BUT	<i>Break Up Time</i>
CADT	<i>Compound Autonomic Dysfunction Test</i>
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ECG	Électrocardiogramme
ETT	Échographie Trans Thoracique
ENMG	Électroneuromyogramme
EPC	Épithélium Pigmentaire Ciliaire
EPR	Épithélium Pigmentaire Rétinien
FAP	<i>Functional Ambulation Profile</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
FO	Fond d'oeil
GHICL	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
ICG	<i>Indocyanine Green Angiography</i>
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalorachidien
KCS	Kérato-conjonctivite sèche
NAC	<i>National Amyloidosis Centre</i>
NAH	Neuropathie Amyloïde Héritaire
NIS	<i>Neurological Integration System</i>
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New-York Heart Association</i>
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i>
OCT-EDI	<i>Enhanced Depth Imaging - Optical Coherence Tomography</i>
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PND	<i>Peripheral Neuropathy Disability</i>
PP	Paroi postérieure (épaisseur)
SAA	Sérum amyloïde A
SFN-SIQ	Small Fiber Neuropathy - Symptoms Inventory Questionnaire
SIV	Septum inter-ventriculaire (épaisseur)
SLT	<i>Selective laser trabeculoplasty</i>
TH	Transplantation hépatique

Sommaire

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE	1
Avertissement.....	2
Serment d'Hippocrate.....	3
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles.....	4
Sommaire	5
Introduction.....	8
1 Définitions et généralités	8
2 Épidémiologie.....	9
2.1 Amylose à transthyrétine mutée.....	9
2.2 Amylose sauvage.....	9
3 Physiopathologie.....	10
3.1 Synthèse de la transthyrétine.....	10
3.2 Amylose à transthyrétine mutée.....	12
3.3 Amylose sauvage.....	14
4 Caractéristiques cliniques et diagnostiques	14
4.1 Atteintes neurologiques.....	14
4.1.1 Manifestations neurologiques.....	14
4.1.2 Diagnostic neurologique.....	16
4.2 Atteinte cardiaque.....	17
4.2.1 Manifestations cardiaques.....	17
4.2.2 Examens complémentaires.....	17
4.3 Atteinte rénale.....	19
4.4 Atteintes ophtalmologiques.....	19
4.4.1 Atteinte cornéenne.....	19
4.4.2 Atteinte conjonctivale.....	21
4.4.3 Anomalie pupillaire.....	22
4.4.4 Glaucome secondaire.....	23
4.4.5 Atteinte vitréenne.....	25
4.4.6 Atteinte vasculaire et rétinienne.....	27
4.4.7 Atteinte choroïdienne.....	29

5	Diagnostic.....	30
5.1	Diagnostic anatomopathologique.....	30
5.2	Diagnostic immunohistochimique.....	31
5.3	Biologie moléculaire.....	31
6	Pronostic.....	31
7	Traitements.....	32
7.1	Traitements chirurgicaux.....	32
7.2	Traitements médicaux.....	33
7.2.1	Stabilisateur de la protéine tétramère TTR.....	33
7.2.2	Silencage du gène TTR.....	34
7.2.3	Oligonucléotide antisens.....	35
7.2.4	Traitements en développement.....	36
8	Problématique et objectifs de l'étude.....	36
	Matériel et méthodes.....	38
1	Design de l'étude.....	38
1.1	Critères d'inclusion.....	38
1.2	Critères d'exclusion.....	38
1.3	Recueil des données.....	38
2	Patients.....	39
2.1	Évaluation ophtalmologique.....	39
2.1.1	Examen clinique.....	39
2.1.2	Imagerie rétinienne.....	40
2.2	Évaluation neurologique.....	40
2.3	Évaluation cardiologique.....	41
2.4	Évaluation néphrologique.....	41
3	Analyse statistique.....	41
	Résultats.....	43
1	Description démographique et caractéristiques de la population étudiée.....	43
2	Caractéristiques des atteintes systémiques.....	44
2.1	Caractéristiques ophtalmologiques.....	44
2.1.1	A l'examen initial.....	44
2.1.2	Évolution des atteintes choroïdiennes au vert d'indocyanine.....	50
2.2	Caractéristiques des autres atteintes systémiques.....	51
2.2.1	Caractéristiques neurologiques.....	51
2.2.2	Caractéristiques cardiologiques.....	54

2.2.3	Caractéristiques néphrologiques	55
2.3	Corrélation de l'atteinte ophtalmologique aux atteintes systémiques.....	55
2.3.1	Corrélation aux variables neurologiques	55
2.3.2	Corrélation aux variables cardiologiques.....	56
2.3.3	Corrélation à l'atteinte rénale.....	56
2.4	Corrélation de l'atteinte choroïdienne aux atteintes systémiques	56
2.4.1	Corrélation aux variables neurologiques	56
2.4.2	Corrélation aux variables cardiologiques.....	60
2.4.3	Corrélation à l'atteinte rénale.....	60
Discussion	61
1	Relation phénotype/génotype.....	61
1.1	Amylose sauvage	61
1.2	Amylose à transthyrétine mutée.....	62
1.2.1	Mutation Val30Met.....	62
1.2.2	Autres mutations.....	64
2	Corrélation aux atteintes systémiques	65
2.1	Corrélation avec l'atteinte neurologique.....	65
2.2	Corrélation avec les autres atteintes systémiques étudiées	66
3	Points forts et limites	66
Conclusion	68
Liste des tableaux.....		69
Liste des figures		70
Annexe 1 – Small fiber neuropathy – symptômes inventory questionnaire (SFN-SIQ)	72
Annexe 2 – Scores cliniques neurologiques.....		73
Annexe 3 – Score CADT		74
Annexe 4 – Grade de fixation à la scintigraphie osseuse (99mTc-DP) d'après le score de Perugini		75
Annexe 5 – Scores cliniques cardiologiques		76
Annexe 6 – Score N.I.S, exemple de calcul du score		77
Annexe 7 – Échelle Oxford (grade 0 à 5)		78
Références		79

Introduction

1 Définitions et généralités

L'amylose est un groupement de pathologies ayant pour caractéristique commune le dépôt de protéines insolubles dans les tissus. Lorsqu'elles sont mal repliées, ces protéines ont une structure instable, s'agrègent et se déposent sous forme de fibrilles sur les organes et en altèrent progressivement leur fonctionnement. Il existe différents types d'amylose selon le type de protéine précurseur :

- L'amylose AL : elle est liée aux dépôts des chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales. Ces chaînes légères sont produites par des cellules B monoclonales le plus souvent plasmocytaire.
- L'amylose AA : elle est liée aux dépôts de fibrilles de protéine SAA, protéine inflammatoire présente en excès dans le sang lors d'état inflammatoire prolongé. Il s'agit en fait d'une complication rare mais grave des pathologies inflammatoires chroniques. Elle complique le plus souvent les pathologies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie), les infections chroniques (tuberculose, syphilis), les maladies auto-immunes (lupus, connectivites) etc.
- L'amylose à transthyrétine (ATTR) : Rare, elle se caractérise par l'accumulation extracellulaire de dépôts dans les organes d'une protéine insoluble appelée la transthyrétine. Il existe deux types d'amyloses à transthyrétine : celle liée à une mutation de la transthyrétine (TTR) dite « familiale » ou « héréditaire » et celle non mutée dite « sauvage » ou « sénile », que l'on identifie en général chez les sujets de plus de 50 ans.

Dans le cadre de ce travail, nous n'aborderons que le cas de l'amylose à transthyrétine. L'amylose à transthyrétine est liée à un dysfonctionnement de la protéine TTR produite principalement par le foie (95%) ainsi que par les plexus choroïdes et la rétine. Elle permet le transport de la thyroxine et du complexe retino binding protein/vitamine A¹.

La TTR est une protéine tétramérique de 55 Kdaltons dont la structure bêta-plissée de chaque monomère est identique et assure la stabilité de celle-ci.²

Les mutations de la TTR induisent une dégradation de la protéine et l'accumulation de dépôts fibrillaires amyloïdes.² Les agrégats formés provoquent le dysfonctionnement de multiples organes tels que le cerveau, le cœur, l'appareil digestif mais aussi les yeux.

2 Épidémiologie

2.1 Amylose à transthyrétine mutée

Plus d'une centaine de mutations du gène TTR ont été identifiées mais la mutation Val30Met (Méthionine à la place de la Valine en position 30) reste de loin la plus fréquente. Mise en évidence pour la première fois au Portugal par Andrade³, elle est quasiment la seule mutation détectée dans le pays où le foyer le plus important est autour du village de Povoá de Varzim. La prévalence y est de 1/1000, l'âge de début est en moyenne de 33 ans et la pénétrance y est élevée.⁴ On retrouve d'autres foyers de la mutation Val30Met dans le monde notamment au Japon ou en Suède mais la pénétrance y est plus faible.

Elle présente une expression clinique à début précoce neurologique chez les patients d'origine portugaise, tandis que l'expression est plus tardive et mixte à prédominance cardiaque chez les autres populations.

En France, il existe une grande hétérogénéité des mutations avec plus de 29 répertoriées. Val30Met est la mutation la plus fréquente dont les symptômes et l'âge d'apparition semblent plus précoces chez les patients d'origine portugaise (environ 25% des mutés Val30Met). De plus, certaines mutations ont une distribution géographique Nord-Sud : la mutation Tyr77 est largement retrouvée dans le nord de la France tandis que la mutation Phe77 est majoritaire dans le sud.⁵

La mutation prédominante des formes cardiaques, est la mutation Val122Ile (Isoleucine à la place de la Valine en position 122). Celle-ci a une prévalence élevée en Afrique de l'Ouest. En effet, elle est présente chez 3,4% des Afro-Américains et Afro-Caribéens à l'état hétérozygote⁶ : environ 10% des Afro-Américains de plus de 65 ans ayant des signes d'insuffisance cardiaque sont porteurs de la mutation⁶. L'âge de début tardif des symptômes rend le diagnostic clinique difficile à distinguer d'une forme sauvage.

En France, environ 5% des patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique primitive sont porteurs d'une mutation à transthyrétine principalement mutés Val122Ile.

2.2 Amylose sauvage

L'amylose sauvage, autrefois appelé sénile, a été décrite initialement à partir de séries autopsiques où des dépôts fibrillaires intramyocardiques constitués de transthyrétine non mutée étaient retrouvés chez 11 à 25% des patients décédés.⁷ L'amylose sauvage touche majoritairement les hommes et l'origine de l'atteinte préférentielle masculine reste inconnue.⁸ Le diagnostic est rare avant 70 ans.

La prévalence de l'amylose cardiaque dans la population est difficile à évaluer du fait d'une hétérogénéité importante des symptômes que l'on peut rencontrer.

3 Physiopathologie

3.1 Synthèse de la transthyrétine

La transthyrétine permet le transport sous la forme d'un tétramère de la thyroxine (T4) et du rétinol (vitamine A) dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le site de synthèse principal de la transthyrétine est le foie (95%).⁹

Bien qu'en faible quantité, le système nerveux central (plexus choroïdes) et l'œil sont également impliqués¹⁰ dans la sécrétion.

Grâce à sa sécrétion par les plexus choroïdes, la transthyrétine accède ainsi directement à l'endonèvre du fait de la continuité entre espaces sous-arachnoïdiens et endoneuraux (figure 1). Quant à celle sécrétée par le foie, on présume que l'accès se fait par l'endothélium des capillaires endoneuraux.

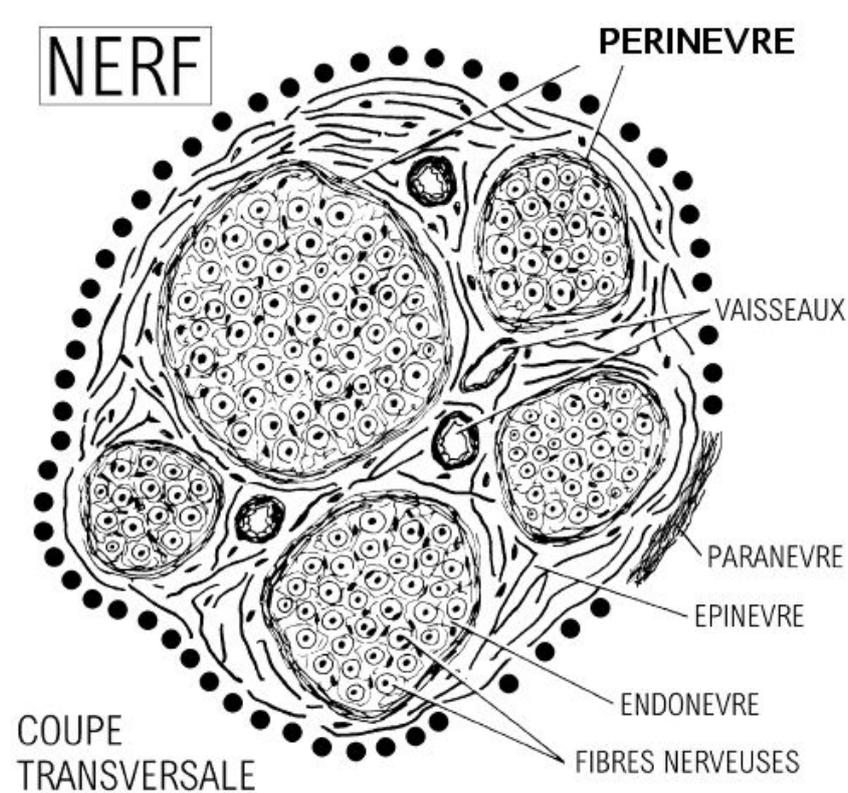


Figure 1 : Schéma d'une coupe transversale des enveloppes d'un nerf périphérique¹¹

La sécrétion par les plexus choroïdes serait en grande partie impliquée dans le processus d'angiopathie cérébrale amyloïde (atteinte leptoméningée). A noter qu'il n'y a pas de dépôts amyloïdes dans le parenchyme cérébral à la différence d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer.

Une étude chez le rat a mis en évidence la présence de TTR par immunohistochimie (figure 2) dans toutes les structures oculaires (cornée, iris, cristallin, humeur aqueuse, rétine) alors que la sécrétion ne s'effectue qu'au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).¹²

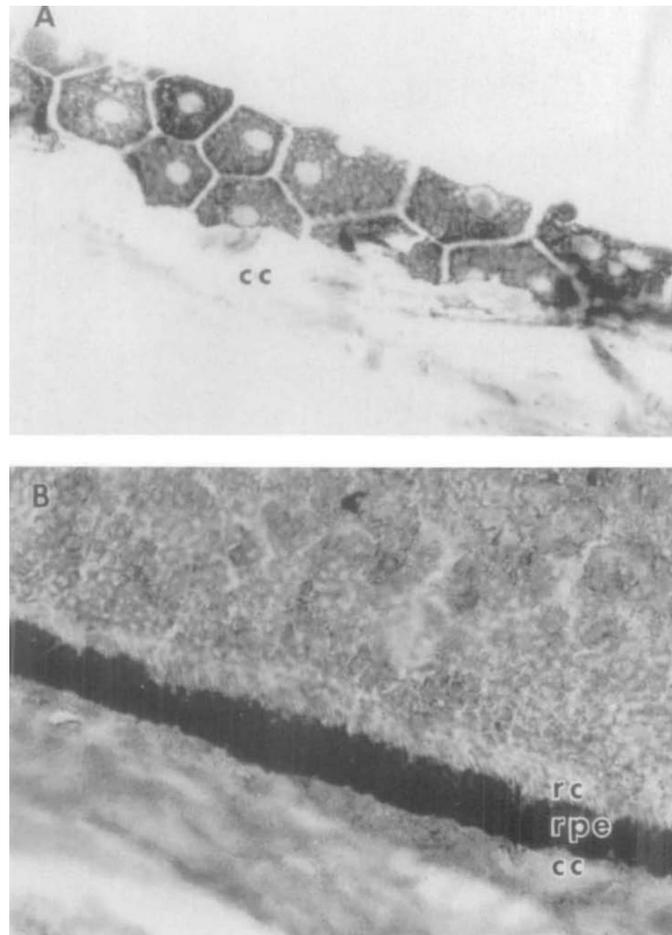


Figure 2. Immunoréactivité de la TTR au niveau de l'EPR du rat. Fig.2A : Coupe congelée tangentielle. On observe une immunoréactivité au sein du cytoplasme de toutes les cellules de l'EPR. Fig. 2B : Fixation au paraformaldéhyde. On note l'immunoréactivité au sein de la couche des photorécepteurs, de la choriocapillaire et de l'EPR.

Une étude sur le lapin suggère quant à elle grâce à la détection par RT-PCR une sécrétion conjointe de TTR au niveau de l'épithélium pigmentaire ciliaire (EPC), environ 1/3, et de l'EPR, environ 2/3,¹³ (figure 3) : en effet, la sécrétion au niveau de l'EPC serait responsable de l'atteinte du segment antérieur (dépôts pupillaire, progression vers un glaucome) et celle de l'EPR des dépôts vitréens.

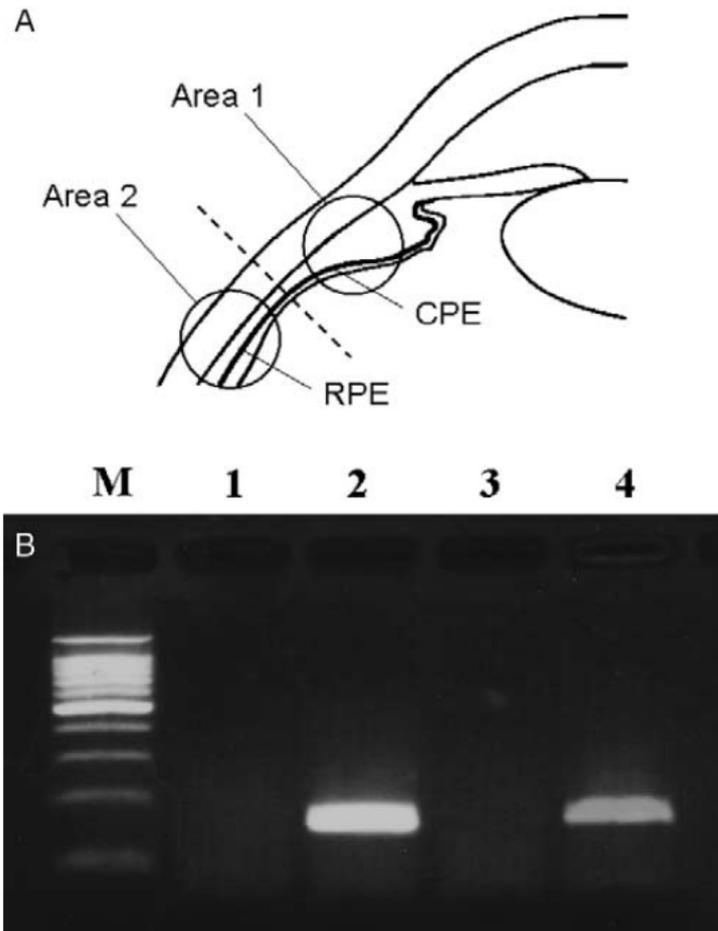


Figure 3¹³. Fig. 3A : Isolation de zones tissulaires spécifiques incluses en paraffine sur les lames chez le lapin. La zone 1 (area 1) et la zone 2 (area 2) comprenaient exclusivement des cellules provenant respectivement de l'EPC et de l'EPR. Fig. 3B : Les zones 1 et 3 sont respectivement les contrôles des cellules de l'EPR et l'EPC saines. Le niveau d'expression dans les cellules de l'EPR (zone 2) était plus élevé que celui dans l'EPC (zone 4) ce qui s'observe par le niveau de fluorescence plus intense dans la zone 2.

3.2 Amylose à transthyrétine mutée

La transthyrétine est constituée de 127 acides aminés et est codée par un gène (18q12) localisé sur le chromosome 18. Cent quarante-six mutations sont à ce jour répertoriées dans la base de données internationales www.amyloidosismutations.com dont 133 sont amyloïdogènes. La transmission de ces mutations est autosomique dominante.

La TTR est composée de 4 sous-unités identiques et solubles (tétramère) dont chaque monomère est organisé en une structure bêta-plissée composée de 8 brins de A à H.

Les brins forment deux feuilletts bêta-antiparallèles : un brin ADGH et un second BCEF (figure 4A). La structure stabilisée de la TTR associe ainsi deux dimères (figure 4B).

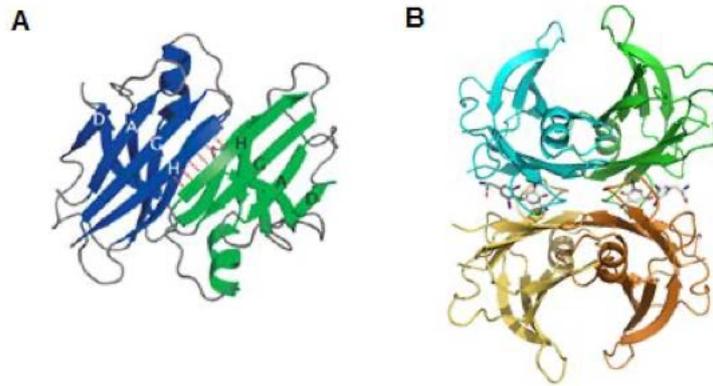


Figure 4. Fig. 4A : Structure aux rayons X d'un monomère composé de huit brins de A à H, Sebastião et al., 2001. Fig. 4B : structure tridimensionnelle du tétramère de la transthyréline, Bezzerá et al., 2020

Les mutations de la TTR tendent à modifier les conformations de la protéine qui déstabilisent le tétramère et conduisent à la formation d'agrégats de fibrilles insolubles. Ces fibrilles s'incorporent et/ou interfèrent avec d'autres précurseurs comme le composant P (protéine sérique de la famille des pentraxines), un agent stimulant l'amyloïdogénèse, l'AEF (Amyloid-Enhancing Factor), et d'autres structures permettant l'interaction avec les glycosaminoglycanes de la matrice extra-cellulaire.

Ainsi, le dépôt amyloïde résulte de la polymérisation entre le précurseur protéique (TTR mutée) avec d'autres précurseurs : c'est l'amyloïdogénèse¹⁴ (figure 5).

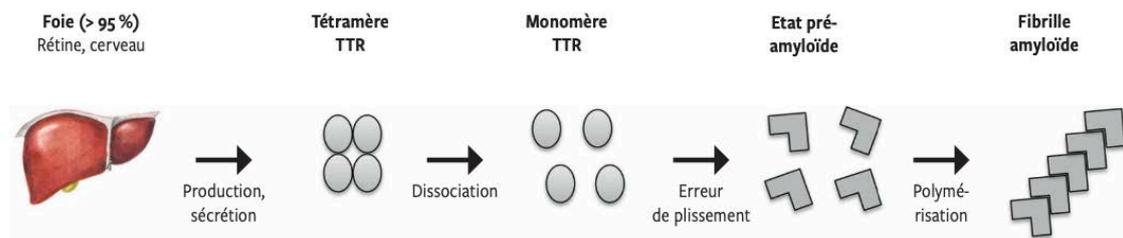


Figure 5 : l'amyloïdogénèse¹⁴

Dans le cas de la mutation Val30Met et dans les formes d'amylose sauvage, certaines études^{15,16} ont mis en évidence deux formes de fibrilles amyloïdes :

- Le type A : les fibrilles sont composées de structure complète ou fragmentée au niveau du C-terminal. L'affinité au Rouge Congo est faible et les dépôts ne sont que faiblement biréfringents.
- Le type B : les fibrilles sont plus courtes, uniquement composées de structure complète. Il existe une forte affinité au Rouge Congo et les dépôts sont fortement biréfringents.

L'étude de *Ihse et al*¹⁶ a suggéré une corrélation chez les patients mutés Val30Met entre le phénotype et le type de fibrille A/B du patient : l'atteinte est plus tardive avec des atteintes

mixtes (neurologiques et cardiaques principalement) dans le type A tandis que l'atteinte est majoritairement neurologique et précoce dans le type B.

3.3 Amylose sauvage

L'amylose sauvage est une pathologie affectant jusqu'à 25% des personnes de plus de 80 ans avec une nette prédominance masculine. La transthyrétine possède naturellement la capacité à former des fibrilles amyloïdes même en l'absence de mutation. La physiopathologie exacte est mal connue mais il est admis que la transthyrétine se déstabilise tardivement et lentement avec l'âge (d'où le nom d'amylose sénile) formant ces fibrilles insolubles. L'atteinte cardiaque est la plus fréquente dans l'amylose sauvage.

4 Caractéristiques cliniques et diagnostiques

Maladie multi-systémique, l'amylose touche essentiellement les nerfs, le cœur, le rein et l'œil. Selon les mutations, différents phénotypes sont observés. L'amylose sauvage présente quant à elle surtout un phénotype cardiaque.

4.1 Atteintes neurologiques

4.1.1 Manifestations neurologiques

L'amylose à TTR est considérée comme la neuropathie héréditaire évolutive la plus sévère de l'adulte avec une survie moyenne après le début des symptômes de 7 à 12 ans en fonction des traitements.¹⁷

4.1.1.1 Polyneuropathie

Elle est d'abord axonale et se traduit par une anesthésie thermo-algique et/ou une dysautonomie. Les nerfs touchés en premier sont les plus longs à leur extrémité distale (neuropathie longueur-dépendante).

Dans les formes typiques, la neuropathie amyloïde héréditaire (NAH) débute par une dysesthésie des pieds de façon progressive et symétrique « en chaussettes ». Les troubles sensitifs s'étendent ensuite vers la racine des membres inférieurs avant d'atteindre les mains « en gants » et suivent une évolution similaire ascendante.

La force est respectée et les réflexes achilléens sont diminués voir parfois abolis.

C'est à ce stade que peuvent apparaître des troubles trophiques : maux perforants plantaires, ostéoarthropathies nerveuses.

Progressivement, l'atteinte est motrice et commence au niveau des pieds (releveurs des orteils), s'étend aux jambes puis aux régions plus proximales du tronc avant d'atteindre le membre supérieur avec le même schéma d'évolution : début distal et fin proximal.

Elle conduit après quelques années d'évolution à une quadriparésie flasque amyotrophiante.

4.1.1.2 Neuropathie végétative

Des troubles végétatifs compliquent dans 65% des cas le tableau clinique. Les troubles cardiovasculaires se manifestent par une hypotension orthostatique, cause de handicap majeur dans l'amylose. Ils peuvent être pauci-symptomatiques avec une simple sensation de fatigue voir à l'origine de syncopes, rendant invalidant le quotidien des patients. Elle peut être aggravée par l'hypovolémie liée aux épisodes diarrhéiques ou aux vomissements itératifs.

L'atteinte du système nerveux autonome se traduit également par la présence de gastroparésie. Il peut s'agir de ballonnements abdominaux ou d'épigastalgies et dans les stades plus avancés de vomissements incoercibles postprandiaux voir de diarrhées cachectisantes.

S'ajoutent à cela des dysfonctions érectiles, des troubles vésico-sphinctériens (dysurie, rétention urinaire, incontinence) ainsi que des troubles de la sudation (sècheresse cutanée, hypohydrose des membres, hyperhydrose du tronc). Une atteinte des voies nerveuses sympathiques et para-sympathiques pourrait participer aux anomalies pupillaires et iriennes observées.¹⁸

Parfois ces anomalies pupillaires sont associées à une anisocorie³ : du fait de l'infiltration des nerfs ciliaires, la pupille apparaît crénelée, et une diminution du réflexe photomoteur associée à un signe d'Argyll Robertson peuvent s'observer.¹⁹

4.1.1.3 Système nerveux central

A l'inverse, les atteintes du système nerveux central par dépôts amyloïdes leptoméningés sont exceptionnelles. Les manifestations sont variées : accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, hémorragies sous-arachnoïdiennes, hydrocéphalie, ou crises d'épilepsies.^{20,21,22} Elles dépendent de la localisation des dépôts amyloïdes. Les troubles peuvent évoluer au fur et à mesure vers une démence. L'IRM cérébrale a son importance dans ses formes à la recherche de prise de contraste des méninges.

4.1.1.4 Autres manifestations

Le syndrome du canal carpien est fréquent dans l'amylose et peut précéder de quelques années la polyneuropathie. Il est majoritairement bilatéral. Il est parfois inaugural, notamment dans les formes non-Val30Met. En effet, la mutation Tyr114His ne se manifeste que par la présence d'un syndrome du canal carpien sans autre atteinte clinique.¹ A noter qu'il a été

rapporté la présence de dépôts amyloïdes chez des patients opérés d'un canal carpien idiopathique.²³

Dans de rares cas, il a été décrit une atteinte des paires crâniennes bien qu'elle soit souvent le fait d'autres amyloses héréditaires comme l'amylose à gelsoline. Elle est marquée par une dysphonie et une dysphagie.²⁴

4.1.2 Diagnostic neurologique

L'interrogatoire est fondamental à la recherche d'une atteinte des petites fibres. D'autres méthodes d'évaluation spécifiques existent :

- le questionnaire SFN-SIQ (small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire) disponible en annexe 1,
- l'examen de la force de préhension manuelle avec le Jamar,
- une évaluation locomotrice (score PND et FAP - annexe 2),
- une évaluation des réflexes ostéo-tendineux (sous items du score NIS : Neuropathy Impairment Score).

Le score NIS a été conçu afin de standardiser les évaluations des déficiences neurologiques des patients dans les essais cliniques. Il peut être utilisé pour quantifier toute modification de l'activité motrice, sensitive et des réflexes des patients à des sites spécifiques de manière bilatérale et ce, au moment du diagnostic et pendant le traitement. Le score utilisé dans le cadre de notre travail est sur un total de 180 points (annexe 4). Certains utilisent un score NIS sur 304 points comprenant plus de groupements musculaires dans l'évaluation (mNIS+7)²⁵.

L'électroneuromyogramme (ENMG) complète l'évaluation initiale clinique. Aux stades précoces de la maladie, il peut être normal du fait de l'atteinte des petites fibres. Par la suite, une neuropathie axonale des membres inférieurs apparaît. L'allongement de la latence distale des nerfs médians témoigne de la présence d'un syndrome de canal carpien dans la moitié des cas. Les anomalies motrices, plus tardives seront marquées par une diminution des amplitudes motrices d'abord distales puis ascendantes. Dans les formes évoluées, le tableau est celui d'une polyneuropathie axonale sensitivomotrice.

La sévérité des troubles végétatifs s'évalue par la manœuvre de Valsalva, le tilt-test, ainsi que par la prise de la tension artérielle et du pouls en décubitus puis en orthostatisme.

La dysautonomie se dépiste à l'aide du score CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test, annexe 3) et comprend la recherche systématique d'une hypotension orthostatique.

4.2 Atteinte cardiaque

4.2.1 Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque est fréquente et les phénotypes cardiologiques variés : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, troubles de la conduction, cardiomyopathie hypertrophique (liée à l'infiltration des dépôts amyloïdes au niveau des ventricules), rétrécissement aortique.

Les manifestations cardiaques sont liées à l'infiltration de tout ou une partie des structures cardiaques et à une toxicité directe des fibres amyloïdes envers les cardiomyocytes.

Le patient se plaint d'abord de symptômes aspécifiques (dyspnée, fatigue, prise de poids, œdème) rendant le diagnostic d'amylose difficile.

Il s'agit habituellement d'une cardiomyopathie restrictive diastolique évoluant à terme vers une insuffisance cardiaque terminale.

L'examen clinique peut montrer des signes d'insuffisance cardiaque droite non spécifiques à savoir une congestion des œdèmes des membres inférieurs, une hépatomégalie, une turgescence jugulaire, une ascite voir un anasarque.

Souvent lorsque ces symptômes apparaissent, l'infiltration myocardique est déjà importante. L'atteinte cardiaque peut aussi se manifester par des douleurs à type d'angor, des syncopes par trouble conducteur (utilité du pace maker dans ces cas), une fibrillation atriale paroxystique voir d'évènements cardio-emboliques.

La recherche de symptômes extra-cardiaques est une aide au diagnostic : neuropathie périphérique, dysautonomie, syndrome du canal carpien, canal lombaire étroit, maladie de Dupuytren, rupture du tendon bicipitale. La surdité de transmission est également plus fréquemment retrouvée dans l'amylose à TTR mutée qu'en population générale.²⁶

Ces signes peuvent précéder de plusieurs années l'atteinte cardiaque et sont associ es à un risque plus  lev e de présenter une amylose mutée ou sauvage.^{27,28}

4.2.2 Examens complémentaires

Une étude de cohorte²⁹ a permis de montrer que l'anomalie ECG la plus fréquemment retrouvée était la présence d'ondes Q de pseudo-nécrose en dérivations précordiales (territoire septal) dans 63% des cas, une fibrillation atriale dans 55% des cas.

Bien que classiquement décrit comme le signe électrique évocateur d'amylose, un micro-voltage dans les dérivations périphériques (amplitude des QRS < 5 mm dans les dérivations précordiales et < 10 mm dans les dérivations périphériques) n'était retrouv e chez moins d'un tiers des cas.

Des anomalies de la conduction sont identifiées : 31% ont un bloc atrio-ventriculaire, 17% un bloc de branche gauche et 15% un bloc de branche droit.

La discordance entre l'absence d'hypertrophie électrique (faible amplitude des QRS) et la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) à l'échographie est un signe évocateur courant.

L'échocardiographie trans thoracique (ETT) est un examen de première intention. L'épaississement des parois ventriculaires (épaisseur pariétale $\geq 12\text{mm}$) et du septum interventriculaire sont des signes évocateurs d'amylose. On retrouve à l'ETT un aspect hyperéchogène, « granité », « scintillant » ou « brillant » du myocarde. L'association de ces signes à une hypertrophie ventriculaire droite, à un épaississement des valves, et du septum inter atriale suggèrent d'autant plus le diagnostic³⁰. Du fait d'une fonction diastolique anormale débutant par un trouble de la relaxation, l'amylose cardiaque évolue vers une cardiomyopathie restrictive. La fonction systolique reste quant à elle longtemps normale avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée³⁰.

L'IRM a une place importante dans le diagnostic notamment dans la description plus précise de la morphologie, des dimensions et de la fonction systolique. Elle montre une hypertrophie pariétale diffuse, concentrique, parfois asymétrique. Un rehaussement tardif après injection de gadolinium en séquence T1 après annulation du signal du myocarde sain permet de caractériser l'infiltration amyloïde. Typiquement, les rehaussements touchent le septum interventriculaire « en rails », le ventricule gauche mais aussi le droit, le septum inter-atriale, les valves et les oreillettes et témoignent d'une atteinte globale du myocarde. A noter que 4% des patients atteints d'amylose à TTR ne présentent pas d'anomalie à l'IRM.³¹ De ce fait, l'IRM est un examen pertinent mais ne suffit pas à poser avec certitude le diagnostic d'amylose.

La scintigraphie osseuse utilise des radio-isotopes ($^{99\text{m}}\text{Tc-DPD}$ ou $^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$) ayant la particularité de présenter une forte affinité pour la transthyrétine. La fixation au temps précoce et au temps tardif (utilisation du score de Perugini³², annexe 4) permet de renforcer le diagnostic. Toutefois, la scintigraphie ne peut s'analyser sans la recherche d'une gammopathie : la forte fixation au temps tardif associée à une absence de gammopathie monoclonale confirment le diagnostic d'amylose à TTR. Cette dernière ne peut être affirmée sans nécessité de preuve histologique qu'après la réalisation conjointe d'une électrophorèse des protéines sanguines, une immunofixation des protéines sériques, une immunofixation des protéines urinaires (recherche de protéinurie de Bence-Jones) et un dosage des chaînes légères libres sériques et par la suite, d'un génotypage.

Pour finir, au cours de l'amylose, les peptides natriurétiques (BNP et NT-pro-BNP) et la troponine sont souvent élevés. Il existe différents scores pronostics, le score Mayo (annexe 5a)³³ et le score NAC (National Amyloidosis Centre, London – annexe 5b)³⁴, reposant sur ces

biomarqueurs et sur la clairance de créatinine pour le NAC, afin d'évaluer l'atteinte cardiaque et le devenir.

4.3 Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente dans l'amylose AL.

Dans le cas des amyloses à TTR mutée, les patients présentent plus rarement une atteinte rénale, survenant 10 ans après l'atteinte neurologique. Elles s'observent dans une quinzaine de mutations, dont la plus fréquente est Val30Met.³⁵ L'atteinte peut être tubulo-interstielle ou glomérulaire.

La recherche d'une atteinte rénale repose sur une protéinurie sur 24H associée à une électrophorèse des protéines urinaires, d'une mesure du rapport protéinurie/créatinurie, d'une glycosurie, d'une ECBU et d'une mesure de la créatinémie. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est estimé par la formule CKD-Epi.

L'atteinte rénale est cependant souvent surestimée du fait d'une dénutrition associée.

Dans l'amylose à TTR sauvage, l'atteinte est extrêmement rare et est liée le plus souvent à un syndrome cardio-rénal.

4.4 Atteintes ophtalmologiques

Si l'atteinte cardiaque est en majorité décrite dans la littérature, les manifestations oculaires dans l'amylose sauvage sont peu décrites. A l'inverse, les atteintes oculaires liées au phénotype mutée sont largement rapportées.

4.4.1 Atteinte cornéenne

La kérato-conjonctivite sèche (KCS) est une manifestation oculaire retrouvée chez 30 à 60% des patients selon les séries (tableau 1).

Tableau 1 : Présence de KCS selon différentes séries publiées

Publication	Nombre total patients	Présence de KCS (%)
Sandgren et al. ¹⁹	Non communiqué	30 %
Ando et al. ³⁶	37	40,5 % (soit 15 patients)
Kimura et al. ³⁷	49	60 % (soit 30 patients)

En Suède, elle semble être le signe ophtalmologique le plus précoce et le plus fréquent.³⁸ Chez Ando et al, on retrouvait une nette prédominance féminine (10 femmes contre 5 hommes).

Deux phénomènes permettent d'expliquer la diminution de la sécrétion lacrymale : d'une part l'infiltration des glandes lacrymales par les dépôts de fibrilles amyloïdes déjà confirmés histologiquement³⁸ et d'autre part du fait d'une altération du système sensitif parasympathique de la glande lacrymale¹⁸.

Du fait d'une atteinte du nerf ophtalmique (V1), branche du nerf trijumeau, l'innervation cornéenne est compromise dans les neuropathies amyloïdes. Il a été mis en évidence chez les patients présentant un syndrome sec, une diminution du nombre et de la densité des nerfs sensitifs cornéens.³⁹ Ce dysfonctionnement entraîne une hypoesthésie voir une anesthésie cornéenne et peut mener à une kératite neurotrophique. Par conséquent, on peut observer des ulcérations cornéennes (figure 6⁴⁰), voir une perforation cornéenne qui, comme l'a rapporté Dosso et al., peut être bilatérale.⁴¹

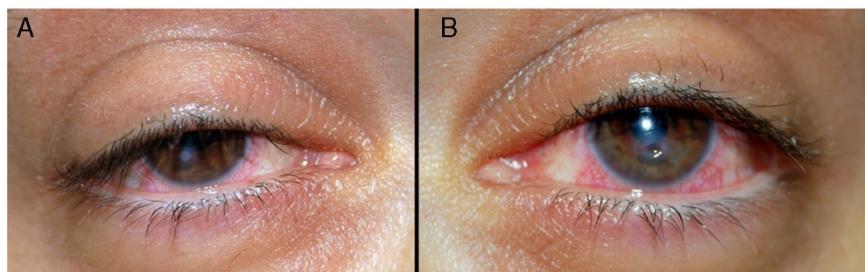


Figure 6 : Ulcères neurotrophiques bilatéraux⁴¹, plus important à gauche (B) qu'à droite (A)

En 2016, Rousseau et al.⁴² a montré une corrélation entre la mesure au microscope confocal de l'épaisseur des fibres sensibles cornéennes in vivo et la sévérité de l'atteinte neurologique quantifiée par les scores PND, FAP, CADT et NIS-LL. Cette étude suggère l'intérêt de la microscopie confocale dans l'étude non invasive de l'atteinte neurologique périphérique.

4.4.1.1 Diagnostic des formes de kératites

L'examen commence par l'analyse de l'épithélium cornéen d'abord sans puis avec colorant. Le Break-Up-Time (BUT) se mesure à l'aide de la fluorescéine. On admet qu'un BUT supérieur à 10 secondes est considéré comme normal, marginal s'il est compris entre 5 et 10 secondes et enfin, un BUT inférieur à 5 secondes indique une sécheresse oculaire.⁴³

Le test de Schirmer permet d'estimer de manière quantitative la sécrétion lacrymale à l'aide d'une bandelette de papier filtre que l'on place au niveau du cul-de-sac conjonctival inférieur. Le test doit durer 5 minutes. Il est admis qu'une valeur inférieure ou égale à 5mm est pathologique, entre 5 et 10mm douteuse et supérieure à 10mm normal.

Plusieurs échelles de coloration de l'épithélium cornéen et conjonctival ont été développées, nous ne parlerons ici que de l'échelle Oxford, largement utilisée en pratique clinique courante.

Le principe est de côter en quantifiant la sévérité de l'atteinte oculaire en 6 stades (grade 0 : pas de prise de fluorescéine ou 1 spot fluo-positif puis gradation croissante de l'atteinte de 1 à 5) comme présenté en annexe 7. A partir du grade 3, on considère que l'atteinte cornéenne est sévère.

Le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) est très apprécié en pratique clinique pour quantifier le retentissement des signes fonctionnels sur la qualité de vie des patients.

La sensibilité cornéenne peut être testée en consultation avec un bout propre de compresse effilée. Dans les centres le possédant, l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet peut être utilisé. Il est rapide et aisé à manipuler.

4.4.1.2 Traitements

Différentes classes de substituts lacrymaux peuvent être utilisées selon les formes de KCS, minimales à sévères. Des bouchons méatiques peuvent être mis en places.

Une étude prospective de Beirão⁴⁴ a montré de bons résultats quant à l'utilisation de la ciclosporine collyre à 0,05% sur une série de 5 patients (10 yeux) mutés Val30Met atteints KCS sévères suivies pendant un an.

4.4.2 Atteinte conjonctivale

Des anomalies microvasculaires conjonctivales peuvent s'observer chez les patients atteints d'amylose à TTR.

Ando et al.⁴⁵ ont été les premiers à décrire ces atteintes chez les patients atteints d'amylose à TTR mutés compliqués de NAH (mutés-symptomatiques) comparativement à des patients mutés-asymptomatiques, à des patients atteints de pandya-autonomies idiopathiques et à des contrôles sains. Des anomalies microvasculaires conjonctivales étaient retrouvées chez 86% des sujets atteints symptomatiques contre 17% dans le groupe contrôle ($p < 0,01$). L'atteinte était bilatérale, punctiforme, en fuseau (figure 7) ou en araignée. Aucun des patients mutés-asymptomatiques ne présentait ce type d'atteinte. Les biopsies effectuées sur les patients mutés-symptomatiques montraient la présence de dépôts amyloïdes périvasculaires conjonctivaux.



Figure 7 : Aspect fusiforme des vaisseaux conjonctivaux d'un patient muté Val30Met et symptomatique⁴⁶

4.4.3 Anomalie pupillaire

Les dépôts amyloïdes peuvent se situer sur la collerette pupillaire et sont comparables à ceux observés dans la pseudo-exfoliation capsulaire. En analyse histopathologique, ils sont retrouvés au niveau de la face antérieure et postérieure de l'iris et du bord pupillaire, aussi au niveau du sphincter et du muscle dilatateur de l'iris.³⁶ Ceux-ci évoluent vers une pupille festonnée (figure 8) encore appelé *clamshell pupill* par les Anglo-Saxons en référence au bord crénelé des coquillages.⁴⁷ Ils seraient prédictifs de l'apparition ultérieure d'un glaucome.³⁷ Dans certains cas, les pupilles sont peu réactives à la lumière, la convergence est médiocre et une anisocorie peut s'observer.¹⁹ Des atteintes sympathique et para-sympathique contribueraient aux anomalies pupillaires et iriennes.¹⁸ En somme, les atteintes pupillaires sont soit liées à des dépôts amyloïdes, soit liées à une neuropathie autonome progressive.

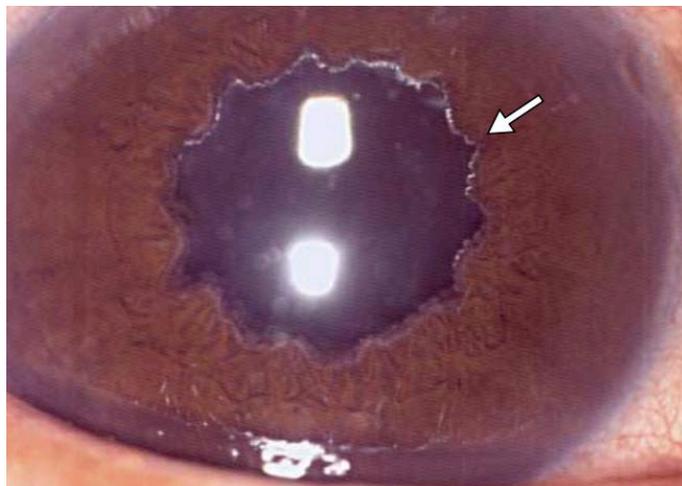


Figure 8 : Pupille festonnée (flèche) ³⁷

4.4.4 Glaucome secondaire

4.4.4.1 Caractéristiques

La physiopathologie du glaucome dans l'amylose à TTR s'explique par deux phénomènes^{48,37} :

- La résistance trabéculaire à l'évacuation de l'humeur aqueuse par l'obstruction du trabéculum causée par les dépôts amyloïdes.
- L'augmentation de la pression veineuse épisclérale par obstacle au drainage aqueux-veineux de l'humeur aqueuse : les vaisseaux conjonctivaux et épiscléraux sont engainés par les dépôts protéiques amyloïdes ce qui participe à l'augmentation de la pression veineuse épisclérale entraînant une élévation de la pression intra-oculaire.

Le glaucome secondaire à l'amylose TTR semble atteindre des patients plus jeunes que le glaucome primitif à angle ouvert. Chez Ando et al.³⁶, la moyenne d'âge de découverte d'un glaucome était de 38 ans tandis que chez Kimura et al.³⁷, elle était de $53,1 \pm 7,9$ ans.

Le glaucome secondaire à l'amylose à transthyrétine présente certaines caractéristiques : on retrouve des dépôts en chambre antérieure proche de ceux que l'on retrouve dans la pseudo-exfoliation capsulaire, sur le bord pupillaire (figure 9), la cristalloïde antérieure (figure 10), et dans l'angle irido-cornéen.

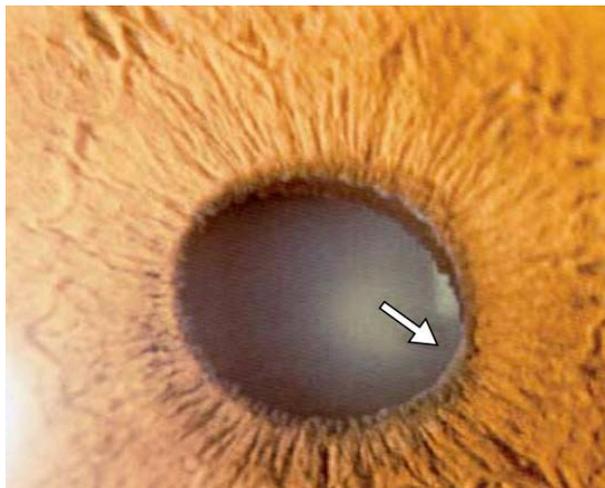


Figure 9 : Dépôts pupillaires (flèche) ³⁷

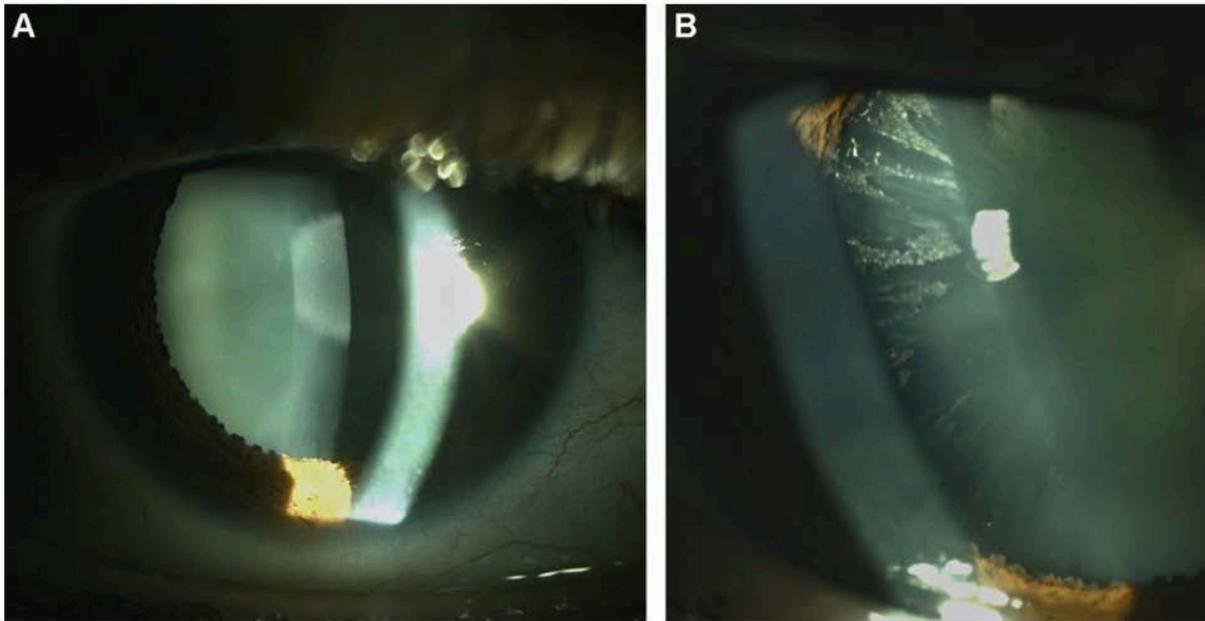


Figure 10 : Dépôts sur la cristalloïde antérieure au centre (A), et en périphérie (B) chez une patiente porteuse de la mutation Val30Met âgée de 54 ans⁹

D'après Kimura et al.³⁷, le glaucome est associé à des dépôts pupillaires et vitréens. En effet, l'apparition de dépôts amyloïdes sur le bord pupillaire serait un bon signe prédictif et précéderait la survenue d'un glaucome de quelques mois ou années. Tous les patients de son étude ayant une pupille festonnée (figure 8) avaient un glaucome. La survenue d'un glaucome se produisait en moyenne 2,5 ans après le début d'apparition des dépôts pupillaires. Bien que la corrélation était statistiquement significative ($p < 0.001$), les cas de dépôts vitréens n'étaient pas toujours suivis de l'apparition d'un glaucome et concernaient 49% des patients glaucomateux. Kimura et al.³⁷ soulignent également qu'il ne semble pas exister d'association entre la présence d'un glaucome et la KCS et les anomalies des vaisseaux de la conjonctive.

Le glaucome de l'amylose à TTR est souvent sévère et asymétrique. Dans la série de Kimura et al., 75% des patients glaucomateux ont bénéficié d'une chirurgie filtrante par trabéculéctomie. Dans celle de Tsukahara et Maho⁴⁹, les 4 patients atteints de glaucome secondaire ont dû être opérés d'une trabéculéctomie.

4.4.4.2 Traitements

Un traitement médical doit être proposé au patient dès que le diagnostic est établi. En première intention, un collyre aux prostaglandines ou bétabloquants peut être instauré.

La trabéculoplastie sélective (SLT) représente une alternative chez les patients dont l'état général ne permet pas une chirurgie, chez lesquels un traitement médical ne suffit pas ou chez qui on souhaite temporiser la chirurgie.

En raison de l'intensité des dépôts dans le trabéculum et de la persistance d'une synthèse locale intra-oculaire de TTR, il a été montré que la trabéculectomie avec utilisation en per-opératoire d'antimétabolite est la chirurgie de choix.³⁷

Les autres techniques chirurgicales (sclérectomie profonde non perforante, implant de drainage, cyclodestruction) pourront être une alternative en cas d'échec mais il n'existe aucune donnée sur l'efficacité de ces techniques opératoires dans le cas de l'amylose à TTR. A noter que la transplantation hépatique n'influence pas l'évolution du glaucome. Kimura et al.³⁷ décrivent l'apparition d'un glaucome chez 3 patients greffés (tous précédaient de dépôts amyloïdes sur le bord pupillaire). Sur une série de 48 suédois mutés Val30Met et ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, Sandgren et al. notaient l'apparition d'un glaucome dans 8% des cas.⁵⁰

4.4.5 Atteinte vitrénne

4.4.5.1 Caractéristiques

C'est en 1953 que pour la première fois est décrit par Kantarjian et al.⁵¹ la présence simultanée d'une polyneuropathie sensitivomotrice et de dépôts vitréens dans le cadre d'une amylose à TTR familiale chez deux sœurs. Les NAH sont les formes d'amylose systémique les plus couramment associées à des dépôts vitréens.¹⁹ Il n'a pas été rapporté de cas de présence de dépôts vitréens chez des patients atteints d'amylose non familiale dans la littérature.

Wong et al.⁵² ont montré l'origine histologique vasculaire des dépôts vitréens : en effet, l'adventice des vaisseaux rétiniens serait en continuité des dépôts amyloïdes vitréens et pourrait correspondre à leurs extensions dans le vitré.

Si l'amylose vitrénne est parfois la manifestation inaugurale de la maladie⁵³, les dépôts apparaissent environ six ans après les premiers symptômes systémiques.⁵⁴ L'atteinte vitrénne a été constatée chez des porteurs de différentes mutations de la transthyréline (Val30Met, Arg34Gly, Tyr114Cys, Thr49Ala et Glu54Lys).⁵⁵

L'âge rapporté d'apparition des dépôts semblent plus tardif chez les suédois (âge moyen 67,8 ans) que les japonais (47,6 ans) mutés Val30Met.⁵⁶ Une différence d'âge similaire a été observée pour le début d'apparition de la polyneuropathie.

La prévalence des dépôts vitréens est de 0 à 30% et augmente avec la durée d'évolution de la maladie.^{36,57}

Les opacités vitréennes peuvent être unilatérales, mais aussi asymétriques. Ils sont de couleur grise, blanchâtre, plutôt punctiformes et pré-rétiniennes, à la surface de la rétine et en regard

des vaisseaux.⁵⁸ Par la suite, les dépôts s'étendent dans tout le vitré, prennent un aspect fibrillaire évocateur de fils de coton ou de laine. C'est à ce moment où le patient pourra venir consulter pour myodésopsies et/ou baisse d'acuité visuelle (BAV).

On peut parfois observer, un maillage linéaire d'opacités attachées à la face postérieure du cristallin que l'on appelle des pseudopodes (*pseudopodia lentis*).⁵⁹ De face, ils auront un aspect de taches blanches rondes (figure 11)⁴⁶. Leur présence est considérée comme pathognomonique de l'amylose vitréenne.

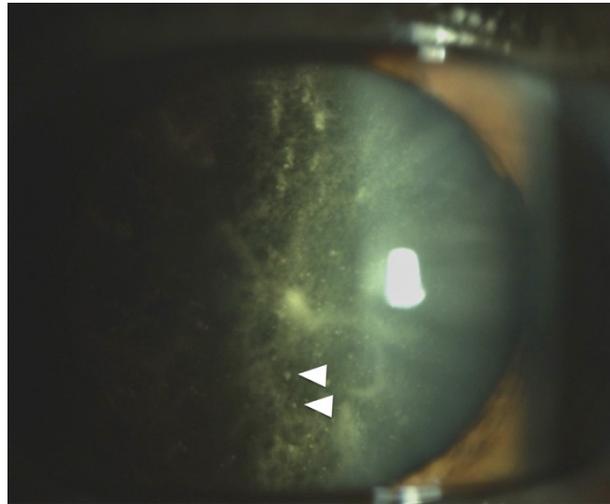


Figure 11⁴⁶ : Dépôts vitréens chez un patient muté Val30Met. Les flèches montrent des pseudopodes vus de face (taches blanches rondes)

Dans certains cas, ils prennent l'aspect d'une pseudo-hyalite. C'est pourquoi, devant la présence d'opacités vitréennes, une infiltration inflammatoire ou lymphomateuse du vitré doivent être avant tout éliminées.²⁰

Koga et al.⁵⁴ ont proposé une classification en trois stades des opacités vitréennes :

- en cas d'atteinte légère, il n'y a pas de BAV et le fond d'œil (FO) est facilement accessible.
- en cas d'atteinte modérée, une BAV est ressentie mais le FO reste accessible.
- en cas d'atteinte sévère, la BAV est importante et le FO est inaccessible.

Par la suite la classification a été modifiée, et correspond à celle utilisée dans le cadre de notre travail (tableau 2).

Tableau 2 : Classification modifiée d'après celle proposée par Koga, PNDS⁶⁰

Stade	Symptômes	Fond d'œil (FO)
0	Pas de dépôts	
1	Myodéopie sans baisse d'acuité visuelle (BAV)	Dépôts vitréens modérés
2	BAV ou flou visuel ou les 2	Dépôts vitréens mais FO toujours visibles
3	BAV ou flou visuel ou les 2	Dépôts vitréens denses rendant difficiles la réalisation du FO
4	Vitrectomie liée à des dépôts vitréens	

L'atteinte vitrénne peut être associée à des signes neurologiques centraux multiples (ataxie, démence, convulsions, hémiparésie, hémiplégié). On parle alors de formes d'amyloses « oculoleptoméningées » dans lesquelles des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, des hydrocéphalies et des atteintes radiculaires ont été rapportés.^{20,21,61,62,63} Le génotype Val30Met semble rarement en cause dans cette forme²² tandis que les mutations Val30Gly^{20,62} et Tyr69His^{61,63} ont récemment été associées. Des atteintes des nerfs oculomoteurs pourraient être constatées dans ces cas d'atteintes oculoleptoméningées.^{20,61,22,64}

4.4.5.2 Traitement

Lorsque la baisse d'acuité visuelle est significative, une vitrectomie peut être proposée, associée ou non à une chirurgie du cristallin. L'association d'une vitrectomie et d'une phacoémulsification semble conseillée, du fait de la récurrence d'amylose vitrénne observée liée aux reliquats de vitré situés sur la face postérieure du cristallin.⁵⁴ En cas de récurrence, un complément de vitrectomie permet en général d'améliorer la vision.

Parfois les dépôts vitréens masquent les lésions ischémiques rétinienne et empêchent un suivi correct de la maladie, une vitrectomie peut alors se discuter. S'il existe des lésions ischémiques antérieurement mises en évidence à l'angiographie à la fluorescéine, elles pourront être traitées en per-opératoire par endolaser.

La transplantation hépatique ne semble pas modifier le risque d'apparition de l'atteinte du vitré. Des dépôts amyloïdes ont été en effet retrouvés dans le vitré après transplantation.⁶⁵

4.4.6 Atteinte vasculaire et rétinienne

4.4.6.1 Caractéristiques

La première description dans la littérature d'atteinte rétinienne dans l'amylose à TTR mutée date de 1955⁶⁶. Falls et al. mettaient en évidence dans une série de 6 patients, la présence de dépôts scintillants, blancs le long et à l'intérieur des artérioles rétinienne mais aussi au niveau

des veines. Ils étaient présents au niveau du pôle postérieur et en périphérie de la rétine. Quelques hémorragies en flammèche, et des nodules cotonneux ont aussi été constatés. Des études s'appuyant sur l'angiographie à la fluorescéine^{67,68} rapportent la présence d'hémorragies, de microanévrismes, de nodules cotonneux, de télangiectasies et d'engainements des vaisseaux. Dernièrement, il a été observé⁶⁹ la présence de lésions endothéliales avec rupture des jonctions serrées endothéliales. Ces lésions pourraient jouer un rôle dans le développement des microanévrismes et d'hémorragies rétinienne. Les études histopathologiques antérieures ont montré la présence de dépôts amyloïdes autour mais aussi à l'intérieur des vaisseaux rétinien chez les patients à TTR mutée (figure 12).⁶⁷

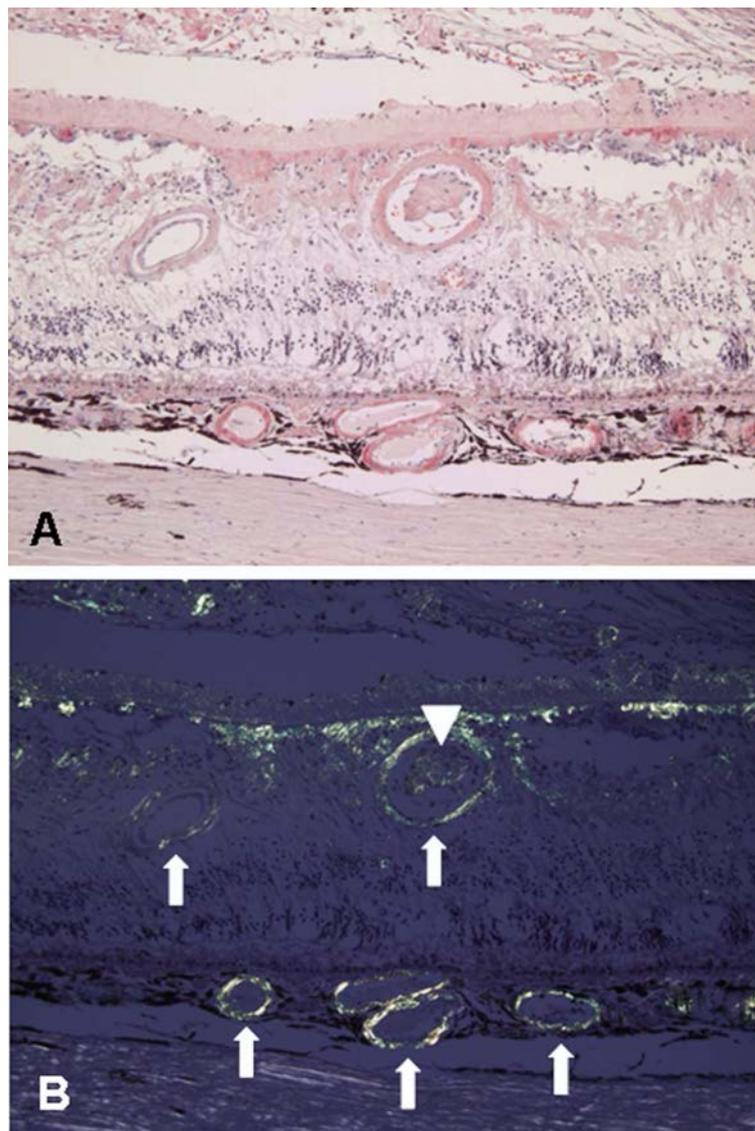


Figure 12. Dépôts observés au Rouge Congo (Fig. 12A) et au Rouge Congo en lumière polarisée (Fig. 12B). Certains vaisseaux présentaient des dépôts à l'intérieur de la lumière du vaisseau (tête de flèche), d'autres au niveau de la paroi externe du vaisseau (flèche). Grossissement x200

4.4.6.2 Traitement

Les zones ischémiques évaluées à l'angiographie à la fluorescéine doivent être traitées par photocoagulation au laser argon.

4.4.7 Atteinte choroïdienne

C'est en 1965 que Paton et Duke⁷⁰ décrivent sur des observations histologiques de patients atteints d'amylose à TTR mutée la présence de dépôts oblitérant parfois complètement des vaisseaux de la choriocapillaire (figure 13). En 2005, l'étude histopathologique de pièces d'énucléation a également confirmé la présence de ces dépôts au niveau de la choriocapillaire.⁶⁷

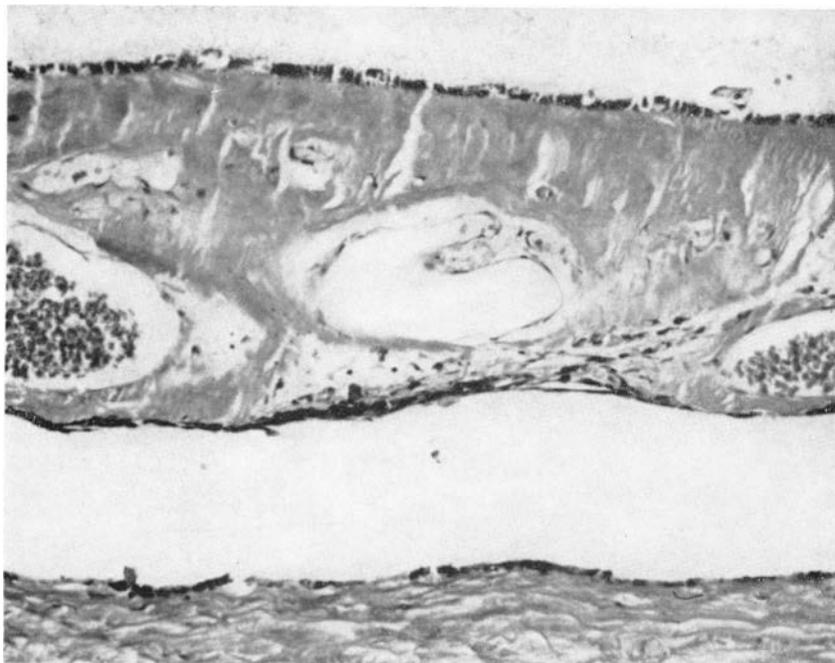


Figure 13 : Dépôts amyloïdes oblitérant la paroi d'un capillaire de la choroïde⁷⁰ (coloration Rouge Congo, grossissement x40)

L'imagerie multimodale, et plus spécifiquement l'angiographie au vert d'indocyanine, a permis de caractériser les atteintes choroïdiennes laissant apparaître au temps tardif des lésions hyperfluorescentes. Cette description a été faite en 2005 par Kawaji et al.⁶⁷ chez des patients atteints d'amylose à TTR mutés Y114C.

Dans l'étude de Rousseau et al.⁷¹ incluant 18 patients, tous présentaient une atteinte choroïdienne dont les caractéristiques ont été classées en 3 types (figure 14) selon l'hyperfluorescence observée à l'ICG :

- Atteinte en feu d'artifice « firework », diffuse (>1000 µm de long) présente chez 50% des patients
- Atteinte focale (entre 200 et 1000 µm) retrouvée chez 27,8% de la cohorte

- Atteinte punctiforme (< 200 µm) chez 22,2% des patients.

Les dépôts choroïdiens visibles à l'ICG et classés en différents types (diffus, focal, multifocal) ont été également décrits chez les patients atteints d'amylose à TTR sauvage par Attia et al.⁷²

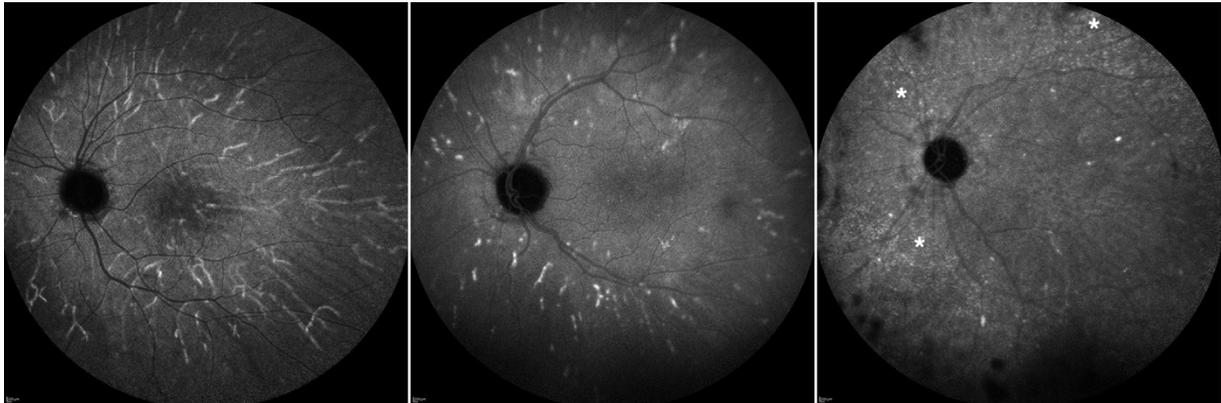


Figure 14⁷¹ : Classification selon l'atteinte à l'ICG des dépôts choroïdiens. De gauche à droite : en « firework », focale et punctiforme. L'astérisque au niveau des points hyperfluorescents correspond à ces lésions non visibles à l'OCT.

5 Diagnostic

Le diagnostic de l'amylose à transthyrétine s'appuie sur la clinique, l'anatomo-pathologie et la biologie moléculaire. La biopsie d'un organe cible permet d'identifier les dépôts amyloïdes par immunohistochimie. Le génotypage de la mutation est rendu possible grâce à la biologie moléculaire qui permet aussi le diagnostic différentiel entre l'amylose à TTR mutée ou sauvage.

5.1 Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic histologique de dépôts amyloïdes reste à ce jour le gold standard. Du fait de la difficulté de pouvoir prélever le tissu pathologique (comme le tissu endomyocardique), des sites de référence pour les pièces de biopsies ont été proposés. Il s'agit de la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), de la biopsie de la graisse abdominale voire une biopsie de la sous-muqueuse rectale. Si les résultats sont négatifs, une biopsie plus invasive est possible.

Les dépôts sont d'abord observés en microscope, en coloration standard éosine-hématoxyline-safran. Le diagnostic est posé par l'identification des dépôts au Rouge Congo selon la technique de Puchtler⁷³ ayant un aspect biréfringent vert-pomme en lumière polarisée. Cette fixation n'est pas suffisante pour identifier sans ambiguïté un dépôt amyloïde, car certains composants fixent également le Rouge Congo, comme le collagène. D'autres

colorants peuvent être utilisés comme la thioflavine T et le cristal violet mais n'ont pas la même spécificité de la coloration au Rouge Congo.

5.2 Diagnostic immunohistochimique

En cas de dépôts amyloïdes, un typage des dépôts doit être réalisé avec un immunomarquage anti-TTR. L'immunohistochimie utilise des anticorps anticomposant P permettant de confirmer la nature amyloïde du dépôt qui a été initialement identifiée par le Rouge Congo. Les anticorps anti-TTR marquent les précurseurs à TTR des dépôts mais ne permettent pas de faire la différence entre une amylose à TTR mutée ou sauvage. L'intérêt de l'immunohistochimie est le diagnostic différentiel avec les autres types d'amylose en utilisant certains anticorps : l'amylose AA (anticorps anti-SAA) et l'amylose AL (anticorps antichaînes légères des immunoglobulines). De plus en plus, l'analyse en protéomique ou spectrométrie de masse est utilisée.⁷⁴

5.3 Biologie moléculaire

L'analyse en biologie moléculaire s'appuie sur le séquençage des 4 exons du gène de la TTR située sur le chromosome 18q. Après consentement du patient, un prélèvement sanguin sur tube EDTA ou salivaire est effectué puis l'ADN y est ensuite extrait.

Dans le cas où il s'agit d'une amylose avec histoire familiale dont la mutation est déjà connue, la biologie moléculaire permettra de confirmer si le patient est porteur de cette mutation. L'amplification par PCR (polymerase chain reaction) des régions codantes est la technique utilisée. L'enquête familiale doit être systématiquement proposée et peut aboutir à un conseil génétique.

6 Pronostic

Le pronostic des patients à TTR mutée dépend du type de mutation et de l'âge auquel apparaisse le début des symptômes. Les génotypes Ile107Val et Val30Met auraient un début plus tardif par exemple.⁶⁰

L'évaluation cardiaque est primordiale puisqu'elle conditionne le pronostic vital du patient, comme nous l'avons précédemment évoqué.

Certains facteurs sont associés à un moins bon pronostic¹⁷ :

- génotypes Ile107Val et Val30Met avec début clinique tardif
- troubles digestifs précoces et IMC bas

- insuffisance cardiaque ayant nécessité une hospitalisation
- BNP/NT-pro-BNP et troponines augmentés
- scintigraphie osseuse aux bisphosphates positive
- caractère transmural du rehaussement tardif par le gadolinium à l'IRM cardiaque
- présence d'une dysautonomie cardio-vasculaire : hypotension orthostatique et/ou anomalies du test à l'atropine ou de la scintigraphie au MIBG.

7 Traitements

La prise en charge de l'amylose est multidisciplinaire et repose sur l'appréciation conjointe du neurologue, cardiologue, interniste, ophtalmologue, néphrologue, anatomo-pathologiste etc. En France, plusieurs centres bénéficient d'équipes spécialisées dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients : certains de ces centres sont rattachés à une filière nationale de santé maladies rares dont le CHRU de Lille (filière CARDIOGEN, centre expert ATTR).

La prise en charge repose sur un traitement de fond visant à stabiliser la protéine TTR, ou à la rendre silencieuse et un traitement symptomatique selon l'organe atteint (partie développée plus haut).

7.1 Traitements chirurgicaux

Le premier traitement spécifique de la maladie était durant les années 1990 la transplantation hépatique (TH). En stoppant un des sites majeurs de la production de TTR mutée, la TH a permis une amélioration de la morbi-mortalité.

Depuis 1993, date à laquelle a eu lieu la première TH, plus de 2000 patients dans le monde ont bénéficié à ce jour de TH pour l'amylose à TTR mutée (Familial World Transplant Registry, www.fapwtr.org). En cas d'atteinte cardiaque importante, celle-ci peut se combiner à une greffe cardiaque. Une transplantation rénale peut être aussi associée à une TH lorsqu'il existe une atteinte rénale sévère (DFG < 40 mL/min) ou un syndrome néphrotique.

Une étude effectuée dans 19 pays⁷⁵ s'est intéressée aux données de survie post-greffe hépatique chez des patients bien sélectionnés. Ainsi, un bon état nutritionnel, une courte durée de la maladie au moment de la TH et l'apparition précoce de la maladie seraient des facteurs indépendants importants pour la survie. Les patients mutés Val30Met avaient un meilleur pronostic de survie que les non-Val30Met.

La maladie peut cependant progresser après la TH expliquée par les productions persistantes de TTR mutée au niveau des plexus choroïdes et de l'EPR ainsi que la production de TTR « sauvage » amyloïdogène. Celles-ci participent donc aux manifestations ophtalmologiques (apparition de dépôts vitréens, développement d'un glaucome...), neurologiques (majoration de la neuropathie périphérique, apparition de signes neurologiques centraux...), cardiaques (aggravation de troubles conductifs, développement d'une insuffisance cardiaque).⁷⁶

Les patients sont précisément sélectionnés, plutôt jeunes avec une atteinte neurologique peu importante.

Depuis l'essor de traitements pharmacologiques, la TH n'est plus indiquée en première intention. En 2022, la TH concerne uniquement les patients jeunes (<50 ans) mutée Val30Met et dont la durée de l'évolution de la maladie est courte. Dans ces cas, la TH n'est indiquée qu'en cas d'échec d'un traitement per os (Tafamidis, détaillé ci-après) et de progression cliniquement significative de la neuropathie.

Outre cela, Buxhaum et al.⁷⁷ ont identifié une prévalence des atteintes oculaires plus élevées chez les patient transplantés (34%) que chez les patients sous Tafamidis (22%) mais aussi que chez les patients non traités (26%). Cette différence s'observe sur la durée notamment après 5 ans d'évolution de la maladie où la prévalence des atteintes oculaires est significativement plus élevée ($p < 0,0001$) chez les patients transplantés (42%) que chez les patients naïfs de tout traitement (29%). Aucune différence significative n'est observée dans le groupe Tafamidis en fonction de la durée d'évolution. Toutefois, cette étude basée sur une enquête rétrospective est sujette à un certain nombre de biais potentiels.

7.2 Traitements médicaux

Plusieurs traitements pharmacologiques sont à ce jour disponibles dont le but est de ralentir ou de stopper la progression de la maladie en empêchant ou du moins en réduisant la formation des dépôts amyloïdes. Ils diffèrent de par leur mécanisme et le choix du traitement dépendra du phénotype et du stade de la maladie. Leur choix est souvent difficile et une discussion collégiale est recommandée.

7.2.1 Stabilisateur de la protéine tétramère TTR

Ces traitements permettent de stabiliser la conformation tétramérique de la protéine TTR en se fixant sur des sites de liaison pour la thyroxine. Ainsi, ils empêchent l'agrégation et la formation de dépôts. Ils n'ont en revanche pas d'action sur les dépôts amyloïdes déjà présents

dans les tissus. En France, le seul traitement de ce type commercialisé est le tafamidis per os. Le difunisal (AINS) est un médicament ayant montré une réduction de 60% de la progression de la NAF mais il est disponible qu'aux Etats-Unis ainsi que dans certains pays européens (Italie et Suède).⁷⁶

Le tafamidis (VYNDAQEL®) a l'AMM dans des indications précises à savoir :

- Patients adultes avec une polyneuropathie symptomatique de stade 1 du FAP (marche sans aide) à une posologie de 20 mg.
- Patients adultes avec une cardiomyopathie atteinte d'amylose TTR sauvage ou héréditaire à une posologie de 61 mg.

Les études d'efficacité sur la NAF du Tafamidis ont montré qu'un 1/3 des patients étaient répondeurs, 1/3 répondeurs partiels et 1/3 non répondeurs. Les facteurs prédictifs de bonne efficacité sont¹⁷ :

- La mutation Val30Met portugaise
- Le sexe féminin
- Un traitement débuté à un stade précoce de la maladie.

La tolérance est généralement bonne (cas d'intolérance digestive). Le tafamidis est parfois prescrit chez des patients ayant bénéficié d'une TH sans qu'il y ait eu d'études spécifiques sur le sujet. Une étude récente par Monteiro et al. a mis en évidence la présence de Tafamidis dans le liquide céphalo-rachidien et dans le vitré de patient sous Tafamidis à dose journalière de 20mg ce qui signifierait que le traitement passe donc la barrière hémato-méningée (BHM) et hémato-rétinienne (BHR).⁷⁸ Le ratio de la proportion de tétramère de TTR présent sur la concentration de Tafamidis dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) était environ de 2/1 conduisant à une stabilisation modérée de la TTR de ces patients. Cela sous-entend que des doses plus élevées de Tafamidis ou une modification du schéma posologique pourraient augmenter l'exposition au médicament au niveau du LCR et permettre d'éviter les atteintes tardives du système nerveux central. De plus, la concentration de Tafamidis passant par la BHM était plus élevée (125.3 ± 15.2 nM) que celle passant par la BHR (54.2 ± 6.6 nM) suggérant que la BHR est moins perméable que la BHM.

7.2.2 Silençage du gène TTR

La stratégie thérapeutique consiste à inhiber la production hépatique de TTR mutée ou sauvage par un gène silencieux post-transcriptionnel. Pour rappel, l'ADN est transcrit en ARN messager ensuite traduit en protéine. Le gène silencieux se lie à l'ARN messager et empêche la transduction en protéine.

Le patisiran (ONPATTROC ©) est un petit ARN interférent (siRNA : small Interfering RNA) ciblant l'ARN messager du gène TTR. Encapsulé dans des particules lipidiques qui assurent son transport jusqu'au foie, il inhibe la production de protéine TTR mutée ou sauvage au niveau hépatique.

Il a l'AMM chez les patients présentant une polyneuropathie de stade 1 ou 2. Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines. Du fait du risque de réaction liée à la perfusion, les premières injections sont hospitalières et nécessitent une prémédication comprenant corticoïde, paracétamol et antihistaminique anti-H1 et anti-H2.

7.2.3 Oligonucléotide antisens

Les oligonucléotides antisens sont des chaînes de nucléotides conçus pour empêcher la transduction en protéine en se liant à l'ARN. L'inotersen (TEGSEDI©) est un oligonucléotide antisens ciblant l'ARNm TTR. Il se lie à la portion non traduite de l'ARNm TTR, bloque la production en transthyrétiline mutée ou non au niveau hépatique (figure 15). Il a l'AMM chez les patients avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2. Le traitement est administré par voie sous cutanée à la dose fixe de 284 mg toutes les semaines. Une surveillance des plaquettes et du bilan rénal est requise.

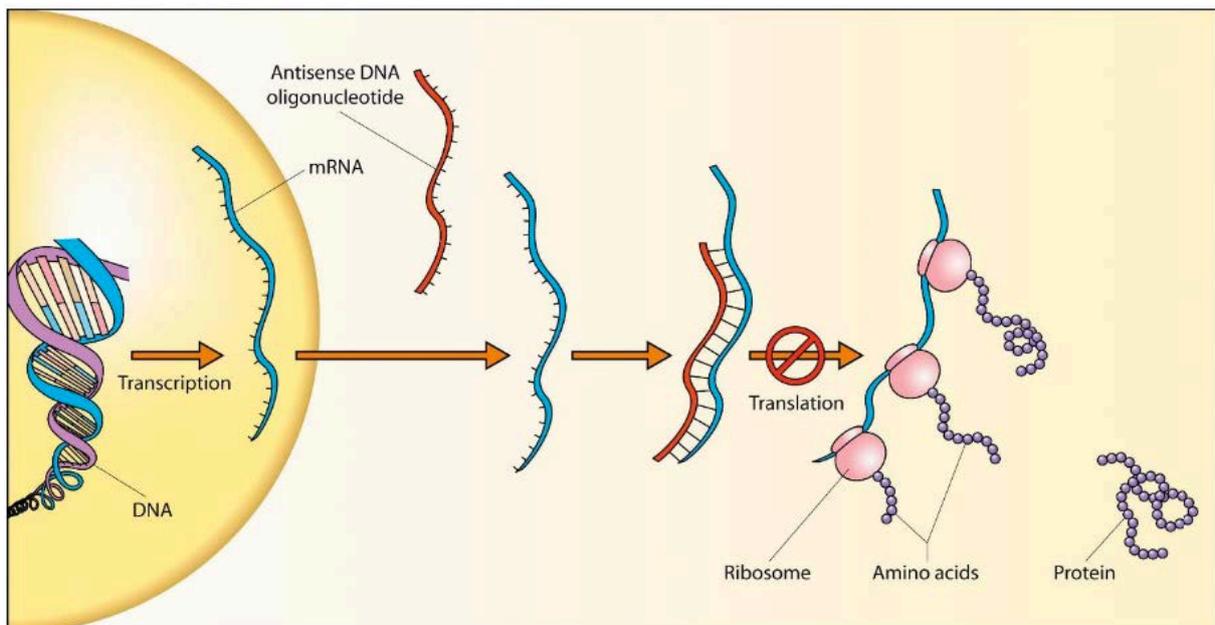


Figure 15 : Oligonucléotide antisens et action⁷⁹

7.2.4 Traitements en développement

De nouvelles cibles thérapeutiques sont en cours d'étude.⁸⁰ Des biomarqueurs de la maladie comme les neurofilaments dans le plasma sont étudiés.⁸¹ La tolcapone, médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, aurait la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'inhiber l'agrégation des protéines TTR au niveau lepto-méningé. Ce traitement prometteur a bénéficié du statut de médicament orphelin par la FDA.^{82, 83}

En novembre 2022, Greig et al. ont fait part de l'utilisation de méganucléases d'édition de gènes dans le traitement de l'amylose à TTR.⁸⁴ Cette édition sur cible génomique a été associée à une diminution de taux sériques de TTR de plus de 95% chez les macaques.

Se pose aussi la question d'un traitement intervenant chez les porteurs asymptomatiques qui pourrait changer le cours de l'histoire de la maladie comme soulevée par Adams et al.¹⁷

8 Problématique et objectifs de l'étude

L'amylose à transthyréline, qu'elle soit mutée ou sauvage est une pathologie rare mais grave. Différents organes peuvent être atteints, y compris l'œil. Les manifestations ophtalmologiques de l'amylose à TTR se localisent au niveau de la conjonctive, de la cornée, de l'angle irido-cornéen, du vitré, de la rétine et enfin de la choroïde.

Bien que décrite à l'angiographie depuis les années 2000, Rousseau et al.⁷¹ ont mis en évidence la présence d'une atteinte choroïdienne chez tous les patients mutés Val30Met de leur cohorte et ont montré que la sévérité de l'atteinte choroïdienne était corrélée à la sévérité des atteintes systémiques. Toujours en renforçant ces hypothèses, Mano et al.⁸⁵ ont noté la correspondance des hyperfluorescences en ICG avec des foyers hyper-réfléctifs en OCT. Ainsi, l'évaluation des caractéristiques choroïdiennes à l'aide de l'imagerie multimodale pourrait servir de biomarqueur de l'atteinte systémique.

Cette thèse vise à décrire les atteintes ophtalmologiques et plus précisément choroïdiennes de patients atteints d'amylose à TTR (sauvage ou mutée) du Nord de la France puis dans un second temps de corréliser ces atteintes aux atteintes systémiques (neurologique, cardiaque et rénale).

L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de cette atteinte en terme de prévalence et en fonction du type d'atteinte.

Dans les objectifs secondaires, on souhaite :

- étudier l'association entre l'atteinte ophtalmologique et l'atteinte systémique (neurologique, cardiaque et rénale).
- étudier l'association entre l'atteinte choroïdienne et l'atteinte systémique (neurologique, cardiaque et rénale).
- mesurer l'évolution de l'atteinte choroïdienne sous traitement au cours du suivi.
- étudier la corrélation phénotype et génotype de l'amylose à TTR dans la forme mutée de l'atteinte choroïdienne.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Cette étude rétrospective descriptive monocentrique inclut 40 patients suivis en ophtalmologie à l'hôpital Saint Vincent de Paul au sein du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL). Ces patients sont tous atteints d'amylose à transthyrétine, qu'elle soit sauvage ou mutée confirmée génétiquement et/ou histologiquement.

L'étude a été validée par le comité interne d'Éthique de la recherche du GHICL et est conforme aux principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains de la Déclaration d'Helsinki. L'accord oral de tous les participants a été recueilli et une lettre d'information accompagnée d'un formulaire d'opposition a été envoyée à chacun.

1.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude présentaient les critères d'inclusion suivants : âge supérieur ou égal à 18 ans, souffrant d'une amylose à TTR familiale ou sauvage confirmée génétiquement et/ou histologiquement pris en charge dans le service d'ophtalmologie du GHICL pour une évaluation de l'atteinte ophtalmologique entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2021 et ayant bénéficié d'un examen neurologique, cardiaque et rénal effectués dans les 6 mois de l'examen ophtalmologique.

1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les patients s'opposant à l'utilisation de ses données à des fins de recherche, ceux atteints d'un autre type d'amylose (AL, AA), ou ceux présentant une pathologie rétinienne pouvant entraver l'interprétation des résultats (rétinopathie diabétique, rétinopathie hypertensive, DMLA, décollement de rétine).

1.3 Recueil des données

Les données neurologiques, cardiologiques et néphrologiques ont été obtenues à partir du dossier médical de chaque patient (courriers médicaux, correspondance entre professionnel

de santé notamment les membres du centre expert Amylose des Hauts de France) et après accord de chaque médecin référent de la spécialité.

Les données ophtalmologiques sont centralisées dans un même logiciel et tous les patients ont bénéficié d'un examen dans le même centre par le même examinateur.

En parallèle des données relatifs à chaque organe étudié, il a été également renseigné dans la base de nos données pour le patient : la date du diagnostic, le type de mutation s'il s'agit d'une forme mutée, le traitement (pharmacologique et/ou greffe hépatique), la date du début des symptômes ainsi que la durée du suivi.

2 Patients

2.1 Évaluation ophtalmologique

2.1.1 Examen clinique

L'évaluation ophtalmologique repose sur un examen ophtalmologique conforme au protocole national de diagnostic et de soin PNDS Neuropathie Amyloïde Familiale comprenant :

- Mesure de l'acuité visuelle (par échelle ETDRS),
- Mesure du tonus oculaire (une hypertonie oculaire est définie par une pression intra-oculaire ou PIO > 21 mmHg),
- Recherche d'une kérato-conjonctivite sèche (fluorescéine / BUT / Schirmer). Dans le cadre de notre travail, un BUT bas sans autre signe associé ne permettait pas de considérer la présence d'une atteinte ophtalmologique. C'est l'association d'une kératite à la fluorescéine associée à un BUT < 5 sec et/ou d'un test Schirmer < 5mm et donc d'un stade de Oxford > 3 qui permettait de conclure à une atteinte ophtalmologique du segment antérieur.
- Recherche de dépôts amyloïdes en chambre antérieure (pupille et capsule antérieure du cristallin). La classification des dépôts pupillaires est comme suit : 0 : pas de dépôt ; 1 : dépôt sur la collerette irienne sans déformation ; 2 : pupille festonnée.
- Fond d'œil dilaté : analyse de l'excavation papillaire, des vaisseaux et du tissu rétinien (présence d'une rétinopathie amyloïde, de drusen...)
- Évaluation des dépôts vitréens (classification modifiée d'après celle proposée par Koga et al. ⁷¹ – tableau 2).

2.1.2 Imagerie rétinienne

Une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (Spectralis – Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Allemagne) est pratiquée après dilatation pupillaire pour évaluer l'atteinte rétinienne et en particulier l'ischémie puis d'évaluer l'atteinte choroïdienne (avec l'accord du patient et après la vérification de la non contre-indication (allergie)). Une double lecture du stade des atteintes choroïdiennes comme proposé par Rousseau et al.⁷¹ a été réalisée spécifiquement pour la recherche par deux ophtalmologues expérimentés du GHICL qu'on nommera observateur 1 et observateur 2. Les atteintes choroïdiennes sont classées en 3 types selon l'hyperfluorescence observée à l'ICG :

- Atteinte punctiforme
- Atteinte focale
- Atteinte en feu d'artifice.

Certains patients ont bénéficié d'une deuxième angiographie au vert d'indocyanine pendant leur suivi et les images ont pu être comparées à celles effectuées initialement.

2.2 Évaluation neurologique

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un examen neurologique réalisé par un neurologue du centre expert ATTR des Hauts de France comprenant :

- L'interrogatoire du patient (symptômes), l'évaluation clinique des paresthésies et des douleurs
- La recherche d'une atteinte des petites fibres quantifiée par le questionnaire SFN-SIQ
- L'examen de la force et testing moteur
- Examen de la sensibilité
- Recherche de réflexes ostéotendineux
- Évaluation locomotrice (score FAP et PND – annexe 3). Nous avons utilisé un score modifié du PND dans cette étude : le score 0 a été créé pour les patients ayant aucun trouble sensitif.

Pour rappel, les scores sont les suivants :

- o Score FAP : 0 : asymptomatique ; 1 : Marche sans aide, neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, neuropathie végétative modérée ; 2 : Nécessité d'une aide à la marche, progression du handicap aux membres

inférieurs, atteinte des membres supérieurs et du tronc ; 3 : Nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

- Score PND : 0 : pas de troubles sensitifs ; 1 : Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée ; 2 : Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide ; 3A ; marche avec une aide ; 3B : marche avec deux aides ; 4 : Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

- Calcul du score NIS – annexe 6 (score sur un total de 180 points comprenant un sous-score moteur des membres supérieurs sur 72, sous-score moteur des membres inférieurs du 64, sous-score des réflexes ostéotendineux sur 20, sous-score de sensibilité sur 32).

Dans le cadre de notre étude, la présence d'une polyneuropathie, d'une neuropathie des petites fibres (thermo-algique) et d'un syndrome du canal carpien étaient indiqués.

2.3 Évaluation cardiologique

L'évaluation cardiologique passe par une évaluation clinique systématique avec calcul du stade NYHA, calcul du FEVG (fraction d'éjection systolique, $N \geq 55\%$), de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire (SIV, norme = $\pm 10 + 3$ m) et de la paroi postérieure (PP, norme 10 ± 3 mm) par échographie trans-thoracique (ETT). Nous avons recueillis le taux de NT-pro-BNP initial de chaque patient ainsi que la présence ou non d'élément en faveur d'une amylose à TTR sur les imageries effectuées (scintigraphie aux bisphosphonates, IRM cardiaque). On rappelle qu'un taux de NT-pro-BNP > 3000 pg/ml permettait de considérer à lui seul une atteinte cardiaque sévère d'après le score Mayo.

2.4 Évaluation néphrologique

La présence ou l'absence d'une insuffisance rénale était indiquée pour chaque patient.

3 Analyse statistique

Le test de Fisher exact pour l'étude du lien respectif de l'atteinte ophtalmologique et de l'atteinte choroïdienne avec les variables qualitatives et le test non-paramétrique de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives ont été utilisés. Une analyse de variance a

été effectuée pour étudier la relation entre de le garde de l'atteinte choroïdienne et les scores neurologiques (test de Scheffe). Une association significative était indiquée par un $p \leq 0,05$.

Résultats

1 Description démographique et caractéristiques de la population étudiée

Quarante patients (79 yeux – un œil a été exclu car un ancien décollement de rétine était présent) ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2021. Le sexe ratio était de 25 hommes pour 15 femmes. L'âge moyen est de $65,8 \pm 16,8$ ans.

Vingt-cinq pourcent des patients étaient atteints d'une amylose à TTR sauvage contre 75% présentant une mutation pour la TTR.

Parmi ceux atteints d'une amylose TTR sauvage, 90% étaient des hommes. La moyenne d'âge des patients atteints d'amylose sauvage était beaucoup plus élevée (82,8 ans) que la moyenne d'âge des amyloses mutées (55,1 ans).

Plus de la moitié (57,1%) des patients mutés Val30Met étaient des femmes. Les mutations étaient majoritairement Val30Met (35%), suivies de S77T (20%) puis Val122Ile (15%). Un patient présentait une mutation E54K et un autre T80A.

Seulement 3 patients n'avaient aucun traitement. Tous les autres avaient un traitement pharmacologique : soit tafamidis (30), soit patisiran (3) ou les deux (4). Deux patients avaient bénéficié d'une greffe hépatique : l'un d'entre eux avait eu une greffe combinée foie-cœur associée à un traitement actuel par tafamidis.

La durée moyenne de suivi des patients était de $5,7 \pm 6$ ans. De plus, la durée moyenne entre le diagnostic (génétique et/ou histologique) et le début des symptômes était de $2,5 \pm 4$ ans. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans la tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée

	Données	
N patients (yeux)	40 (79)	
Age moy ± écart type	65.8 ± 16.8	
Sexe F/H	15 / 25	
Amylose TTR sauvage N (%)	10 (25%)	
Amylose TTR mutée N (%)	<i>E54K</i>	1 (2.5%)
	<i>S77T</i>	8 (20%)
	<i>T80A</i>	1 (2.5%)
	<i>VAL122ILE</i>	6 (15%)
	<i>VAL30MET</i>	14 (35%)
Traitement N (%)	<i>Aucun</i>	3 (7.5%)
	<i>Patisiran</i>	3 (7.5%)
	<i>Tafamidis</i>	30 (75%)
	<i>Bithérapie</i>	4 (10%)
	<i>Greffe hépatique</i>	2 (5%)
Durée suivi (ans) moy ± écart type	5.7 ± 6	
Durée entre début des symptômes et diagnostic (ans) moy ± écart type	2.5 ± 4	

2 Caractéristiques des atteintes systémiques

2.1 Caractéristiques ophtalmologiques

2.1.1 A l'examen initial

Une atteinte ophtalmologique (toutes atteintes confondues) était présente chez 27 des 40 patients soit 67,5% de la cohorte. Soixante-dix pourcent des patients atteints d'amylose sauvage présentaient une atteinte ophtalmologique.

Un seul des patients mutés Val30Met (patient n°14) ne présentait pas d'atteinte ophtalmologique. Il s'agissait d'un patient âgé de 35 ans dont le diagnostic reposait sur un test génétique dit pré-symptomatique (parent atteint) qui ne présentait aucun symptôme systémique.

Pour les mutations S77T et Val122 c'est la majorité des patients qui ne présentaient pas d'atteinte ophtalmologique : respectivement 80% et 85%. La répartition de l'atteinte ophtalmologique en fonction du type d'amylose est disponible dans la tableau 4.

L'acuité visuelle selon l'échelle EDTRS était chiffrée en moyenne à 82.5 ± 12.7 .

2.1.1.1 Atteinte conjonctivale

Neuf patients (18 yeux) présentaient une atteinte conjonctivale bilatérale (atteinte microvasculaire) soit 22,5% dont deux patients Val30Met.

2.1.1.2 Atteinte cornéenne et syndrome sec

Un patient amylose sauvage présentait une kératite neurotrophique sévère unilatérale pré-perforative. Un syndrome sec modéré à sévère (kératite associée à BUT < 5 et/ou Schirmer < 2) était mis en évidence chez trois patients mutés Val30Met dont l'un avait une anesthésie cornéenne compliquée de kératopathie neurotrophique. Le BUT moyen de la cohorte était de 3,5 secondes. Le BUT était inférieur à 10 sec chez tous les patients mutés ou non.

Le calcul du Break-Up-Time a montré une diminution de celui-ci même chez les patients ne présentant pas d'atteinte ophtalmologique associée ; de ce fait il n'y avait pas de différence significative du BUT entre les patients atteints et non atteints.

2.1.1.3 Hypertonie oculaire et glaucome

Aucun des patients inclus ne présentait d'hypertonie oculaire : en moyenne, elle était chiffrée à 14.5 ± 2.5 mmHg (min-max : 9-20) lors de l'examen ophtalmologique initial.

Au cours du suivi, le patient muté E54K (patient n°22) a développé une hypertension stabilisée par une bithérapie hypotonisante. Un glaucome a été constaté également chez le patient n°14 muté Val30Met réfractaire aux traitements hypotonisants pour lequel une trabéculéctomie a été effectuée récemment.

2.1.1.4 Dépôts iriens

Dans environ 20% des cas, on notait la présence de dépôts sur l'iris voire d'une pupille festonnée de manière bilatérale sauf pour deux patients qui présentaient une atteinte unilatérale (un patient amylose sauvage et un muté Val122Ile). Le patient n°14 ayant développé un glaucome présentait des dépôts pupillaires bilatéraux tandis que le patient n°22 n'en avait pas.

2.1.1.5 Dépôts vitréens

Trois patients (6 yeux) présentaient des anomalies du vitré. Il s'agissait de deux patients mutés Val30Met (dépôts de grade 3 aux deux yeux pour l'un, et dépôts de grade 2 à l'œil droit et grade 1 à l'œil gauche pour l'autre) et du patient muté E54K (dépôts de grade 2 à l'œil droit et de grade 3 à l'œil gauche).

Aucun patient amylose sauvage n'avait de dépôts vitréens.

A noter qu'au cours de l'écriture, le patient muté E54K (patient n°22) a bénéficié d'une vitrectomie des deux yeux du fait de dépôts denses ayant diminués considérablement son acuité visuelle.

2.1.1.6 Atteinte rétinienne

Chez 32,4% des patients, on notait une rétinopathie amyloïde (présence de microanévrismes, hémorragies superficielles). Cinq patients soit 12,5% de la cohorte, présentaient des lésions surtout en périphérie rétinienne qui ressemblaient par leur aspect à des drusen. Ces dépôts ont été majoritairement retrouvés chez des patients atteints d'amylose sauvage (3 des 5 patients soit 60%). Un des patients, muté S77T avait seulement 51 ans. Ces dépôts étaient observés à des temps très tardifs au vert d'indocyanine et étaient hyperfluorescents (figure 16). Ces lésions n'étaient pas visibles au fond d'œil.

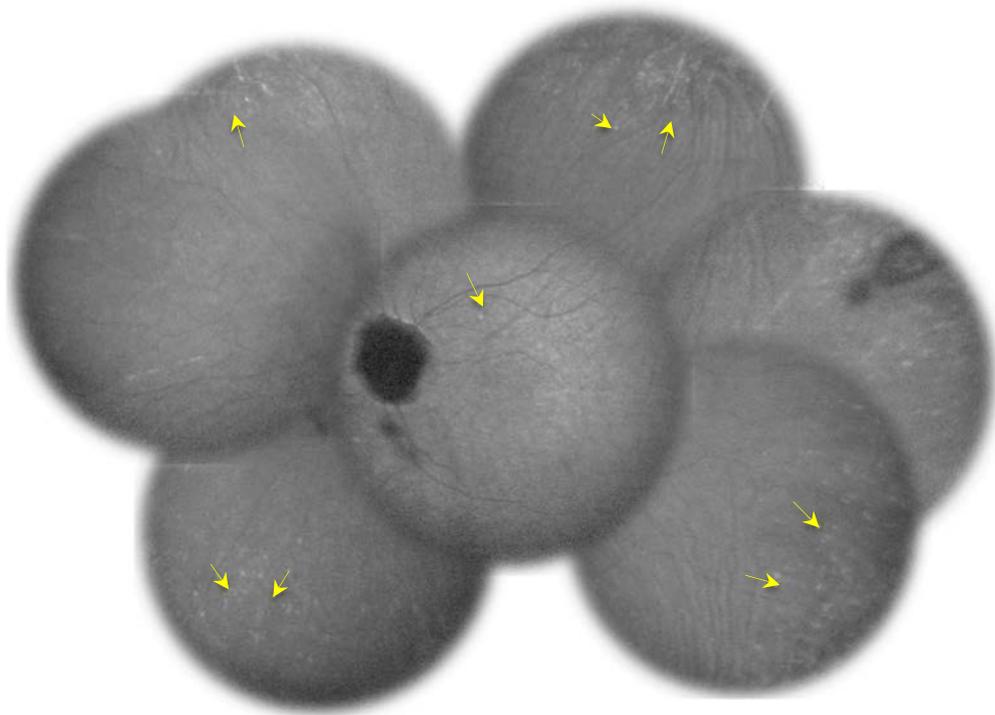


Figure 16 : Angiographie au vert d'indocyanine d'un patient amylose sauvage (patient n°40) au temps très tardif (>50 min). Les flèches montrent les dépôts hyperfluorescents, appelés drusen-like.

2.1.1.7 Atteinte choroïdienne

Les données des angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine sont disponibles pour 36 patients. Il n'y avait pas de différence significative des résultats de l'interprétation des angiographies entre l'observateur 1 et l'observateur 2.

Parmi les 36 patients l'ayant pratiquées, 22 (61,1%) présentaient des anomalies à l'ICG au temps tardif : 12 patients (33,3%) avaient des atteintes punctiformes (figure 17), 6 patients (16,7%) des atteintes focales (figure 20) et 4 (11,1%) des atteintes en feu d'artifice (figure 18, dites en « firework »). Toutes les atteintes étaient bilatérales et symétriques.

Sur les 14 patients atteints d'une amylose à TTR mutée Val30Met, 12 présentaient une atteinte à l'ICG soit presque 86%. A l'inverse, on mettait en évidence une atteinte à l'ICG chez seulement 25% des patients mutés S77T. Les atteintes en feu d'artifice n'ont été mises en évidence que chez des patients porteurs d'une mutation Val30Met ($p=0.039$, test de Fisher exact). Ni les autres mutations TTR ni les amyloses à TTR sauvage ne présentaient ce type d'atteinte. Les atteintes choroïdiennes sont réparties en fonction des mutations dans la tableau 5.

Ces atteintes étaient dans plus de la moitié des cas mixtes c'est à dire localisées au pôle postérieur et en périphérie. A noter que tous les patients avec une rétinopathie amyloïde présentait une atteinte choroïdienne. Des dépôts le long des artères choroïdiennes (figure 18) mais également le long des veines vortiqueuses ont été identifiés (figure 19).

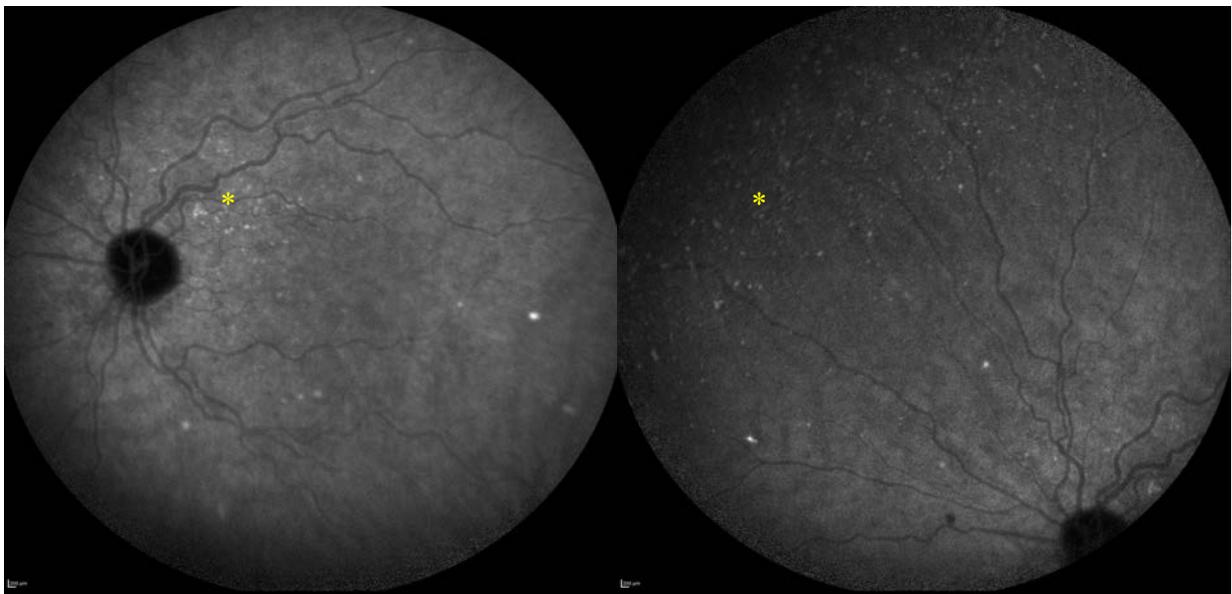


Figure 17 : Atteinte choroïdienne punctiforme (*) d'une patiente mutée Val30Met au vert d'indocyanine

Tableau 4 : Répartition des atteintes ophtalmologiques en fonction du type d'amylose

	Sauvage	Val30Met	Val122Ile	S77T	T80A	E54K
Nb total de patients (%)	10 (25%)	14 (35%)	6 (15%)	8 (20%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)
Nb total yeux (n)	20	27	12	16	2	2
Sex-ratio (H/F)	9/1	6/8	3/3	6/2	1/0	0/1
Age moyen (ans)	82,8	61,4	66,7	56,6	55	36
Atteinte conjonctivale (n)	4 (20%)	4 (0,04%)	4 (33,3%)	2 (12,5%)	2 (100%)	2 (100%)
Dépôts iriens (n)	3 (15%)	8 (29,6%)	5 (41,7%)	0	0	0
Dépôts sur la cristalloïde antérieure (n)	6 (30%)	1 (0,04%)	1 (0,08%)	0	0	0
Dépôts vitréens (n)	0	4 (14,8%)	0	0	0	2 (100%)
Drusen au fond d'œil (n)	6 (30%)	0	2 (16,7%)	2 (12,5%)	0	0
Rétinopathie amyloïde (n)	0 (0%)	10 (37%)	2 (16,7%)	2 (12,5%)	2 (100%)	2 (100%)
Atteinte choroïdienne (n)	10 (50%)	24 (88,9%)	4 (33,3%)	4 (25%)	ND	2 (100%)

Tableau 5 : Répartition des atteintes choroïdiennes en fonction du type d'amylose

		Population totale (patients)	sauvage	VAL30MET	VAL122ILE	S77T	p-valeur
Atteinte choroïdienne (%)		22(61.1%)	5 (55.6%)	12 (85.7%)	2 (50%)	2 (25%)	0,039
Type d'atteinte choroïdienne	1 : atteinte punctiforme	12 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (35.7%)	2 (50%)	2 (25%)	0,11
	2 : atteinte focale	6 (16.7%)	3 (33.3%)	3 (21.4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3 : atteinte en feu d'artifice	4 (11.1%)	0 (0%)	4 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)	

L'atteinte choroïdienne est différente en fonction du type d'amylose mais aussi des types de mutations. La mutation Val30Met semble entraîner plus d'atteintes choroïdiennes (85,7%) que Val122Ile (50%) et que S77T (25%). On note que l'atteinte en feu d'artifice ne s'observe que chez les patients mutés Val30Met.

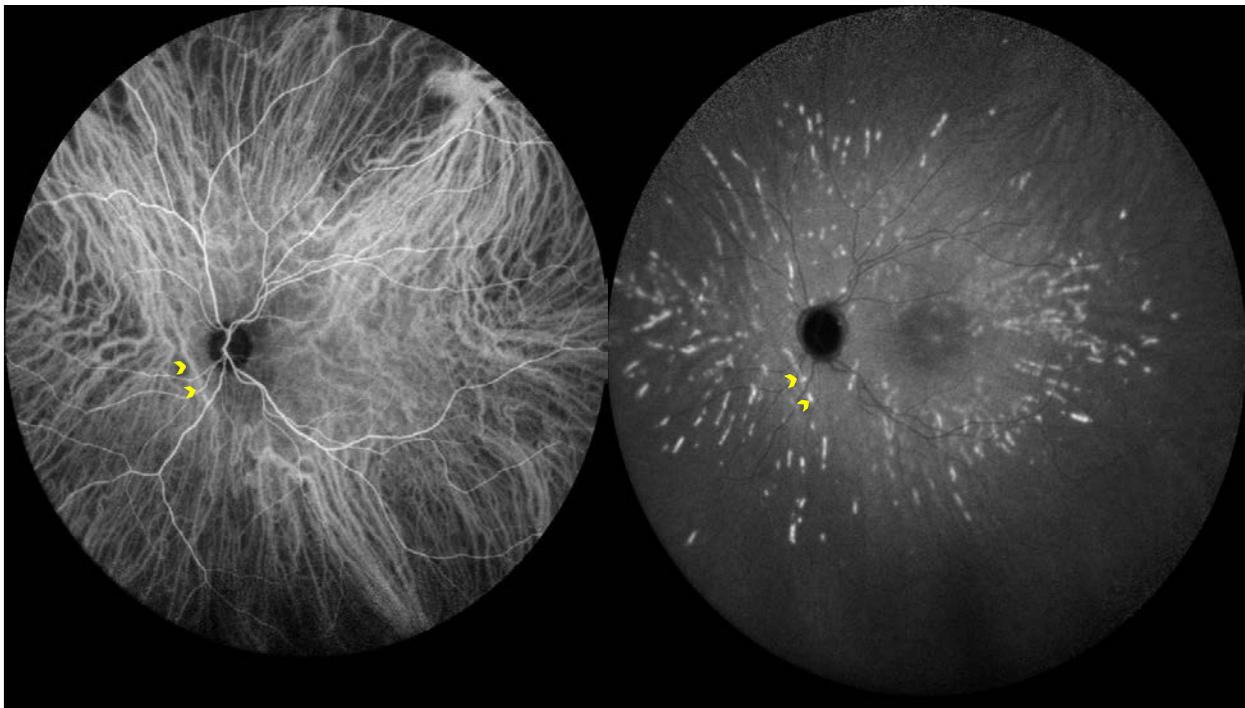


Figure 18 : Atteinte choroïdienne en feu d'artifice visible au grand champ à l'ICG d'un patient muté Val30Met (patient 9). Les têtes de flèches à gauche montrent le long d'une artère choroïdienne au temps précoce et à droite, les dépôts le long de ces artères au temps tardif.

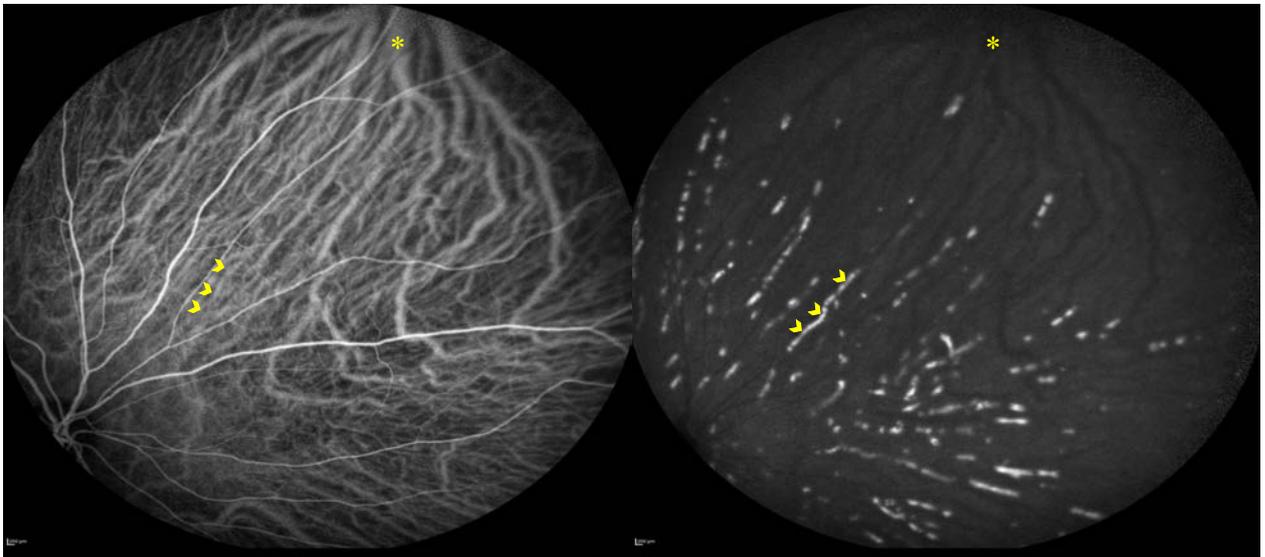


Figure 19 : Atteinte choroïdienne en feu d'artifice en périphérie rétinienne (patient n°6). Les dépôts le long des vaisseaux choroïdiennes sont facilement visualisables. Remarquez en supérieur (*), les veines vortiqueuses sur lesquelles on aperçoit des dépôts tout le long (tête de flèche).

2.1.2 Évolution des atteintes choroïdiennes au vert d'indocyanine

Huit patients ont pu bénéficier d'un deuxième examen au vert d'indocyanine à 2.4 ± 1.9 ans d'intervalle (Médiane : 1.5 ans ; Min-Max : 1 – 7 ans). Tous avaient déjà un traitement pharmacologique : 6 sous tafamidis, 1 sous patisiran et 1 sous bithérapie. Un seul d'entre eux (muté S77T) ne présentait pas d'anomalie lors de la première ICG. Aucune évolution n'a été mise en évidence à l'imagerie multimodale chez ces 8 patients, en particulier le patient S77T n'a pas présenté d'anomalie lors de la 2^{ème} ICG. L'évolution de l'atteinte de chacun de ces patients est présentée ci-dessous (table 6). Sur la figure 20, les dépôts déjà présents n'ont pas évolué deux ans plus tard et il n'a pas été mis en évidence d'autres nouveaux dépôts.

Tableau 6 : Évolution de l'atteinte choroïdienne chez 8 des patients

	Patient 2	Patient 5	Patient 7	Patient 9	Patient 15	Patient 18	Patient 20	Patient 40
Type amylose	Val30Met	Val122Ile	S77T	Val30Met	Val30Met	Sauvage	Sauvage	Sauvage
Traitement	Tafamidis	Tafamidis	Tafamidis	Tafamidis	Tafamidis	Bithérapie	Tafamidis	Patisiran
Intervalle de temps entre les 2 ICG (années)	7	1	3	1	2	1	3	1
Atteinte à l'ICG initiale	Feu d'artifice	Punctiforme	Pas d'atteinte	Feu d'artifice	Focale	Focale	Focale	Punctiforme
Atteinte à la dernière ICG	Feu d'artifice	Punctiforme	Pas d'atteinte	Feu d'artifice	Focale	Focale	Focale	Punctiforme

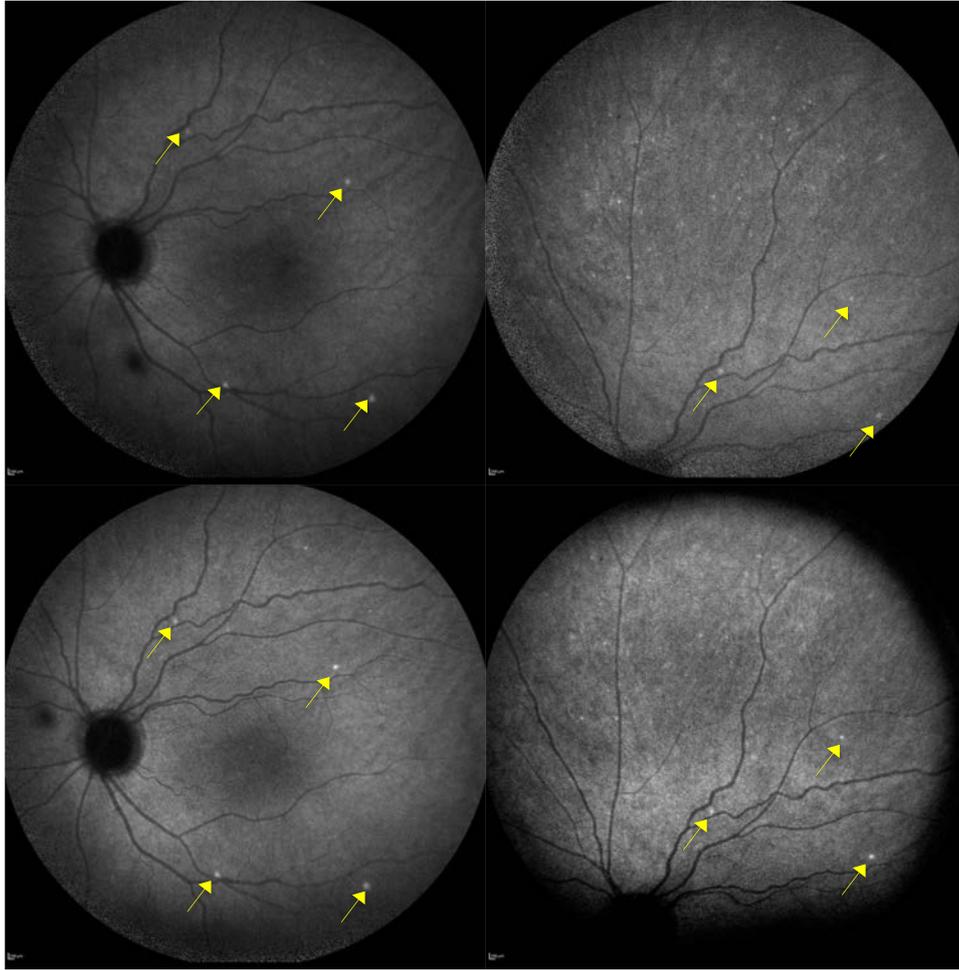


Figure 20 : Évolution de l'atteinte choroïdienne de type focale (flèche) d'un patient muté Val30Met (patient 15). Les iconographies du haut sont celles effectuées en 2019 et celles du bas en 2021. Aucune différence n'a été mise en évidence dans un intervalle de 2 ans entre les examens.

2.2 Caractéristiques des autres atteintes systémiques

2.2.1 Caractéristiques neurologiques

Quatre-vingt quinze pourcent des inclus (38 patients) présentaient une atteinte neurologique qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique (mise en évidence aux examens complémentaires, type ENMG). La durée moyenne du suivi neurologique des patients était de 5.7 ± 6 ans.

2.2.1.1 Atteinte neurologique et type d'amylose

Tous les patients atteints d'amylose sauvage avaient un déficit neurologique tout comme les patients mutés Val122Ile. Les patients avec des atteintes neurologiques les plus sévères étaient majoritairement des amylose sauvages (80% de ces amyloses nécessitaient une aide à la marche), et des mutés Val30Met (42,8% de ces amyloses).

A noter qu'un seul patient muté S77T était en fauteuil roulant. Les mutés Val122Ile semblaient avoir des atteintes neurologiques moins sévères.

2.2.1.2 Données cliniques

Plus de la moitié d'entre eux (52,5%) avait une polyneuropathie longueur-dépendante, 24 patients (60%) présentaient un trouble de la sensibilité thermo-algique et 28 (70%) avaient un syndrome du canal carpien bilatéral. Seulement 25% des mutés S77T présentaient une polyneuropathie longueur-dépendante contre 70% des sauvages et 57% des mutés Val30Met. Tous les patients sauvages avaient une atteinte du canal carpien.

La répartition des atteintes neurologiques en fonction du type d'amylose est présentée dans la tableau 7.

2.2.1.3 Scores PND et FAP

Parmi les 40 patients étudiés, 14 patients étaient asymptomatiques soit 35% (score 0 du FAP), 7 patients ne présentaient aucun trouble sensitif soit 17,5% (que l'on a nommé score 0 du PND), 10 patients avaient une nécessité d'au moins une aide à la marche soit 25% (score 3A et 3B du PND) et 5 étaient en fauteuil roulant soit 12,5% (score 4 du PND et score 3 du FAP).

2.2.1.4 Questionnaire SFN-SIQ

Le SFN-SIQ initiale (c'est à dire lors du diagnostic) était à 11.9/45 pour un SFN-SIQ finale (dernière valeur disponible lors du recueil de données) plus bas à 10.3/45 (p -val = 0.245 - Test de Wilcoxon).

2.2.1.5 Score NIS

Le score moyen NIS des patients était de 29.2 ± 26.9 sur 180 (min-max : 0-114). Celui-ci était en moyenne de 33.4 ± 30.1 sur 180 chez les patients présentant simultanément des atteintes neurologique et ophtalmologique ($p=0,24$).

Tableau 7 : Caractéristiques neurologiques en fonction du type d'amylose

		Données disponibles	Sauvage	Val30Met	Val122Ile	S77T	T80A	E54K
Patients atteints n (%)		40	10 (100%)	13 (92,8%)	6 (100%)	7 (87,5%)	1 (100%)	1 (100%)
FAP	0	40	1 (10%)	6 (42,8%)	2 (33,3%)	5 (62,5%)		
	1		1 (10%)	2 (14,3%)	4 (66,7%)	1 (12,5%)	1	1
	2		7 (70%)	3 (21,4%)	0	0		
	3		1 (10%)	3 (21,4%)	0	1 (12,5%)		
PND	0	40	0	2 (14,3%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)		
	1		1 (10%)	4 (28,6%)	2 (33,3%)	4 (50%)	1	
	2		1 (10%)	2 (14,3%)	2 (33,3%)	0		1
	3A		6 (60%)	1 (7,1%)	0	0		
	3B		1 (10%)	2 (14,3%)	0	0		
	4		1 (10%)	3 (21,4%)	0	1 (12,5%)		
Présence d'une polyneuropathie (n)		40	7 (70%)	8 (57,1%)	3 (50%)	2 (25%)	0	1
Présence d'une neuropathie des petites fibres (n)		40	4 (40%)	10 (71,4%)	3 (50%)	5 (62,5%)	1	1
Présence d'un syndrome du canal carpien (n)		40	10 (100%)	8 (57,1%)	5 (83,3%)	4 (50%)	1	0

Score FAP

0 : asymptomatique ; 1 : Marche sans aide, neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, neuropathie végétative modérée ; 2 : Nécessité d'une aide à la marche, progression du handicap aux membres inférieurs, atteinte des membres supérieurs et du tronc ; 3 : Nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

Score PND

0 : pas de troubles sensitifs ; 1 : Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée ; 2 : Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide ; 3A : marche avec une aide ; 3B : marche avec deux aides ; 4 : Patient confiné au fauteuil roulant ou alité.

2.2.2 Caractéristiques cardiologiques

L'atteinte cardiologique concernait 28 patients sur les 40 de la cohorte soit 70%. Tous les patients atteints d'amylose sauvage avaient une atteinte cardiaque associée, comme c'était le cas pour l'atteinte neurologique. La majorité des mutés Val122Ile avaient une atteinte cardiaque (66,7%), 57,1% pour la mutation Val30Met, et 50% pour la mutation S77T.

2.2.2.1 Classification NYHA

Quasi la moitié de notre cohorte était asymptomatique (48,7%) sans limitation d'activité physique de la vie courante (NYHA 1). Quatorze (35,9%) présentaient une limitation légère des activités quotidiennes (NYHA 2), 4 (10,3%) une limitation marquée (NYHA 3) et 2 (5,1%) étaient symptomatiques au moindre effort (NYHA 4).

Le NYHA moyen des amylose sauvages était de 2,4 tandis qu'il était de 1,5 en moyenne pour les amyloses à TTR mutée.

2.2.2.2 Données échographiques

Le FEVG médian était de 65% (50-65). La moitié des patients était symptomatique (NYHA \geq 2). A l'échographie trans-thoracique, 42,5% (17 patients) avaient un épaississement des parois ventriculaires (hypertrophie ventriculaire gauche majoritairement), 65% (23 patients) présentaient une épaisseur du septum inter-ventriculaire supérieure à 13 mm et 60% (18 patients) une épaisseur de la paroi postérieure supérieure à 13 mm. Les données sont présentées dans le tableau 8.

Le FEVG moyen des amyloses sauvages était de 47,8% et celui des amyloses à TTR mutée de 61,9%. L'épaisseur du septum inter-ventriculaire était plus élevée en moyenne chez les sauvages (20,3 mm) que chez les mutés (14,3 mm). De même la paroi postérieure est plus élevée en moyenne chez les sauvages (15,1 mm) que les mutés (12,4 mm).

2.2.2.3 Données biologiques

D'après le score Mayo, 4 patients présentaient une atteinte cardiaque sévère initiale (NT-proBNP > 3000 pg/mL) : un sauvage, un Val30Met, et deux S77T.

2.2.2.4 Autres imageries

Vingt patients ont bénéficié d'une IRM cardiaque. Chez 13 d'entre eux (65%) un rehaussement tardif du T1 a été mise en évidence : 5 étaient des amyloses sauvages, 5 des mutés Val30Met, 2 mutés S77T et un muté Val122Ile.

Dix-huit patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse. Elle montrait une hyperfixation cardiaque (score Perugini > 2) pour 13 d'entre eux dont 5 amyloses sauvages, 3 mutés Val30Met, 2 mutés Val122Ile et 2 mutés S77T.

Au total, 27 patients (70%) présentaient des atteintes caractéristiques d'amylose à l'imagerie.

Tableau 8 : Caractéristiques cardiologiques des patients

		Données disponibles	Med [Q1-Q3]	Min - Max
Données échographiques	FEVG (%)	31	65 [50 ; 65]	25 - 70
	SIV (mm)	35	16 [12.5 ; 19.5]	8 - 23
	PP (mm)	30	14.5 [10.2 ; 15.8]	7 - 19
Donnée biologique	NT-proBNP (pg/mL)	28	766 [71.2 ; 2236]	8 - 7960

FEVG : fraction d'éjection systolique, N ≥ 55%

SIV : épaisseur du septum inter-ventriculaire, norme = ± 10 + 3 mm

PP : épaisseur de la paroi postérieure norme 10 ± 3 mm)

2.2.3 Caractéristiques néphrologiques

Parmi les 40 patients inclus, 3 présentaient une insuffisance rénale (tous stades confondues) soit 7,7% des patients.

2.3 Corrélation de l'atteinte ophtalmologique aux atteintes systémiques

2.3.1 Corrélation aux variables neurologiques

2.3.1.1 Scores PND et FAP

On met en évidence une association significative de l'atteinte ophtalmologique (toutes confondues) avec le score PND (p=0,005) ainsi qu'une tendance d'association (p =0.083) avec le score FAP.

De plus, il existe une corrélation entre le score de gravité PND chez les patients présentant une atteinte neurologique et ophtalmologique simultanément (p=0,005).

2.3.1.2 Questionnaire SFN-SIQ

La présence d'une atteinte oculaire n'est pas corrélée à la valeur du SFN-SIQ initiale (p=0,57) ni de la dernière valeur disponible (p=0,25).

2.3.1.3 Score NIS

Il n'existe pas de corrélation entre l'atteinte ophtalmologique et le score NIS (p=0,24).

2.3.1.4 Données cliniques

Il n'y a pas d'association significative avec les autres variables neurologiques étudiées à savoir la présence d'une polyneuropathie ($p=0,12$), d'une neuropathie des petites fibres ($p=0,37$) et d'un syndrome du canal carpien ($p=0,72$).

2.3.2 Corrélation aux variables cardiologiques

On ne met pas en évidence au risque de 5%, d'association significative entre l'atteinte ophtalmologique et les variables cardiologiques. Il n'y avait en effet pas de corrélation entre l'atteinte ophtalmologique et l'épaisseur du septum inter-ventriculaire ($p=0,18$) ou de la paroi postérieure ($p=0,42$).

2.3.3 Corrélation à l'atteinte rénale

L'atteinte ophtalmologique n'est pas non plus associée à la présence d'une insuffisance rénale ($p=1$).

2.4 Corrélation de l'atteinte choroïdienne aux atteintes systémiques

2.4.1 Corrélation aux variables neurologiques

2.4.1.1 Corrélation entre la présence de l'atteinte choroïdienne et l'atteinte neurologique (tableau 9)

2.4.1.1.1 Scores FAP et PND

En moyenne, les patients avec atteinte choroïdienne présentaient un score plus élevé que les patients sans atteinte (1,5 contre 0,65 pour le score FAP et 2,45 contre 1,07 pour le score PND).

Nous mettons en évidence des associations significatives entre l'atteinte choroïdienne et les scores FAP ($p=0,057$), et PND ($p=0,0034$). Les scores étaient statistiquement plus élevées lorsqu'une atteinte choroïdienne était présente.

2.4.1.1.2 Questionnaire SFN-SIQ

Il n'y avait pas de corrélation entre l'atteinte choroïdienne et le questionnaire SFN-SIQ initialement rempli par les patients ($p=0,21$). Une association significative a été mise en évidence entre l'atteinte choroïdienne et la dernière valeur du questionnaire SFN-SIQ disponible ($p=0,02$). Les symptômes neurologiques étaient plus fréquents lorsqu'une atteinte

choroïdienne était présente : la valeur moyenne était de 13.2/45 chez les patients avec choroïdopathie tandis qu'elle était de 7.2/45 chez les patients sans choroïdopathie.

2.4.1.1.3 Score NIS

Une association significative a été constatée entre le score NIS et l'atteinte choroïdienne ($p=0.046$) dans le sens où le score NIS semble significativement plus élevé chez les patients avec une atteinte choroïdienne (NIS moyen = 36) par rapport aux patients sans atteinte (NIS moyen = 20.1).

2.4.1.1.4 Données cliniques

Il existe une association significative avec la présence d'une polyneuropathie ($p=0.048$). Aucune corrélation entre l'atteinte choroïdienne et la présence d'une neuropathie des petites fibres ($p=0,64$) et du syndrome du canal carpien ($p=0,73$) n'a été mise en évidence.

2.4.1.2 *Corrélation entre le degré d'atteinte choroïdienne et l'atteinte neurologique*

2.4.1.2.1 Scores FAP et PND

Une association significative s'observait entre les différents types d'atteintes choroïdiennes et le score FAP ($p=0,017$), et le score PND ($p=0,0036$). En effet, plus l'atteinte choroïdienne était diffuse et plus le score moyen était élevé.

Pour le FAP, le score moyen était de 1,16 lorsque l'atteinte était punctiforme, 1,8 lorsqu'elle était focale et 2 lorsqu'elle était diffuse.

Pour le PND, le score moyen était de 1,7 lorsque l'atteinte était punctiforme, 2,6 lorsqu'elle était focale et 2,7 lorsqu'elle était diffuse.

2.4.1.2.2 Questionnaire SFN-SIQ

Nous avons montré une corrélation entre la dernière valeur disponible du questionnaire SFN-SIQ et le degré d'atteinte ($p=0,02$), présentée dans la figure 21. Ainsi, plus l'atteinte à l'ICG était diffuse, plus les symptômes neurologiques de ces patients étaient fréquents.

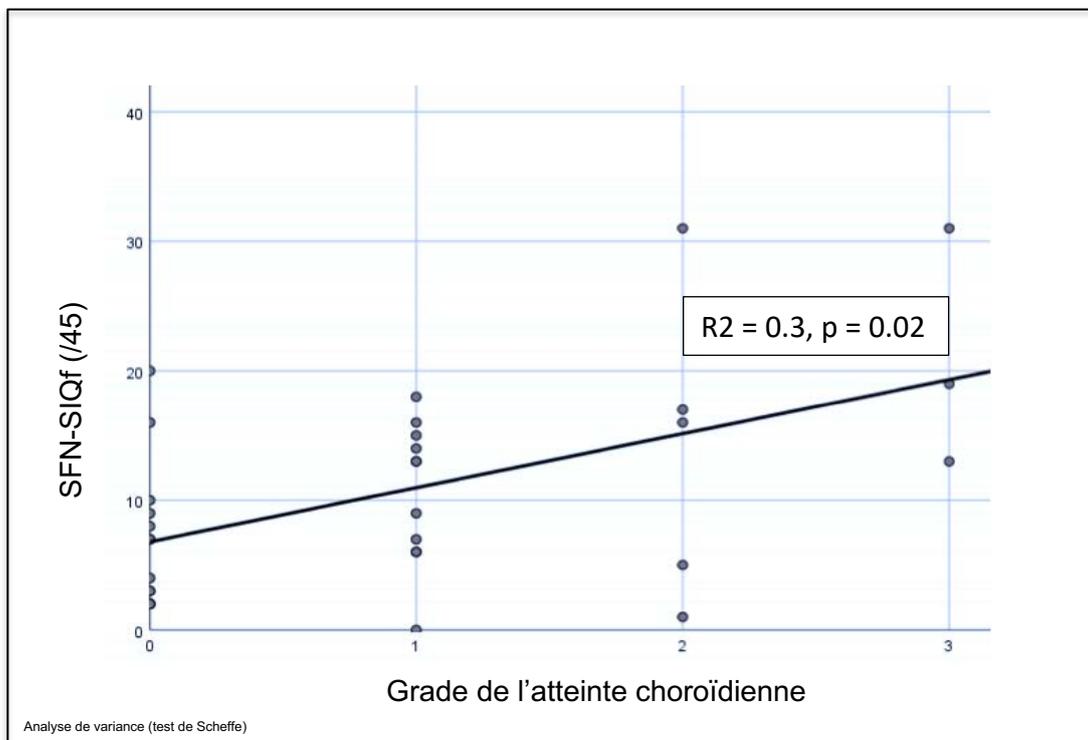


Figure 21 : Grade de l'atteinte choroïdienne à l'ICG en fonction du dernier score SFN-SIQ disponible (SFN-SIQf, /45)
0 = Pas d'atteinte choroïdienne ; 1 = atteinte punctiforme ; 2 = atteinte focale ; 3 = atteinte en feu d'artifice

2.4.1.2.3 Score NIS

Nous avons aussi montré que le score NIS était statistiquement plus élevé chez les patients avec une atteinte plus sévère à l'angiographie au vert d'indocyanine ($p=0,02$) : plus le grade d'atteinte choroïdienne est élevé et plus le score NIS est sévère (figure 22).

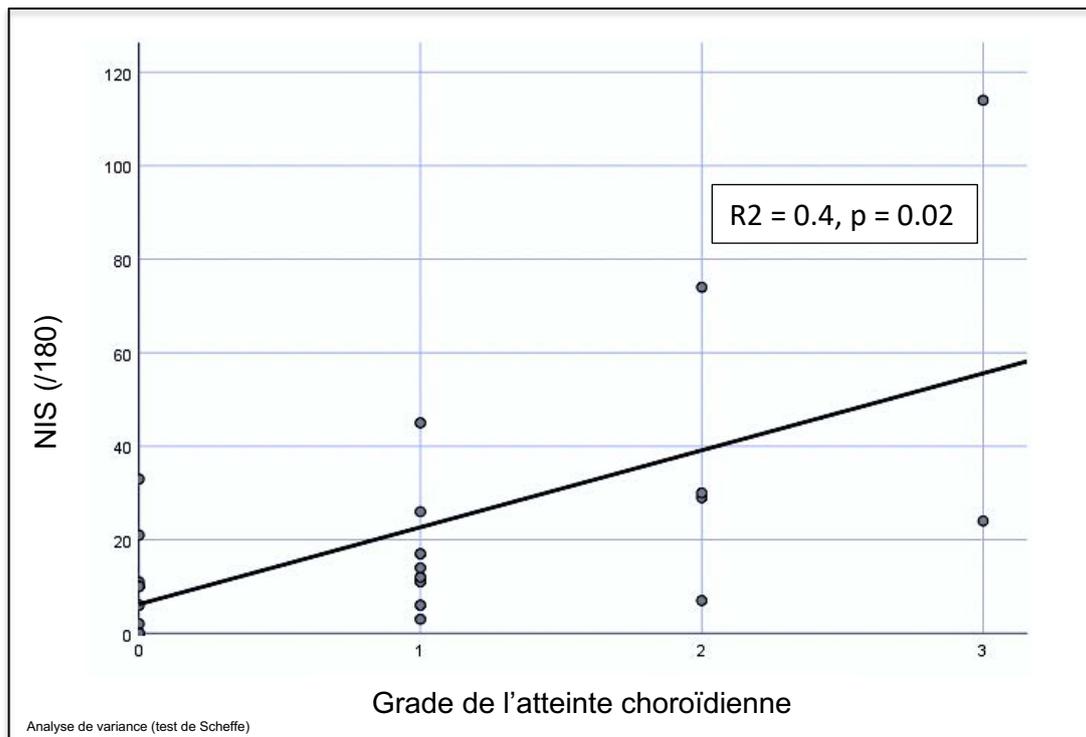


Figure 22 : Corrélation entre le grade de l'atteinte choroïdienne et le score NIS (p=0,02)
 0 = Pas d'atteinte choroïdienne ; 1 = atteinte punctiforme ; 2 = atteinte focale ; 3 = atteinte en feu d'artifice

2.4.1.2.4 Données cliniques

Plus l'atteinte choroïdienne est diffuse et plus la polyneuropathie est sévère (p=0.049).

Aucune corrélation entre le degré d'atteinte choroïdienne et la présence d'une neuropathie des petites fibres (p=0,59) et du syndrome du canal carpien (p=0,32) n'a été mise en évidence.

Tableau 9 : Corrélation entre le type d'atteinte choroïdienne et les paramètres neurologiques

		Population totale	Atteinte choroïdienne				p-valeur
			Pas d'atteinte	Punctiforme	Focale	Feu d'artifice	
FAP	0	14 (35%)	9 (64.3%)	3 (25%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0,017
	1	11 (27.5%)	2 (14.3%)	6 (50%)	0 (0%)	1 (25%)	
	2	10 (25%)	2 (14.3%)	1 (8.3%)	4 (66.7%)	2 (50%)	
	3	5 (12.5%)	1 (7.1%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25%)	
PND	0	7 (17.5%)	6 (42.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,0036
	1	12 (30%)	5 (35.7%)	4 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0%)	
	2	6 (15%)	0 (0%)	5 (41.7%)	0 (0%)	1 (25%)	
	3A	7 (17.5%)	1 (7.1%)	1 (8.3%)	3 (50%)	1 (25%)	
	3B	3 (7.5%)	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (25%)	
	4	5 (12.5%)	1 (7.1%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25%)	
SFN-SIQf (moy ± écart type)		10.3 ± 7.9	7.2 ± 5.6	10.6 ± 5.4	14 ± 11.7	21 ± 9.2	0,02
NIS (moy ± écart type)		29.2 ± 26.9	20.1 ± 23.5	25.7 ± 23.5	40.3 ± 25.5	60.6 ± 39.8	0,02
Polyneuropathie (n)		21 (52.5%)	4 (28.6%)	8 (66.7%)	3 (50%)	4 (100%)	0,049
Neuropathie des petites fibres (n)		24 (60%)	7 (50%)	9 (75%)	3 (50%)	2 (50%)	0,59
Syndrome du canal carpien (n)		28 (70%)	10 (71.4%)	8 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (25%)	0,32

Score FAP

0 : asymptomatique ; 1 : Marche sans aide, neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, neuropathie végétative modérée ; 2 : Nécessité d'une aide à la marche, progression du handicap aux membres inférieurs, atteinte des membres supérieurs et du tronc ; 3 : Nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

Score PND

0 : pas de troubles sensitifs ; 1 : Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée ; 2 : Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide ; 3A ; marche avec une aide ; 3B : marche avec deux aides ; 4 : Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

SFN-SIQf

Dernière valeur disponible du questionnaire SFN-SIQ (small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire) – sur 45 points

NIS

Score sur un total de 180 points comprenant un sous-score moteur des membres supérieurs sur 72, sous-score moteur des membres inférieurs du 64, sous-score des réflexes ostéotendineux sur 20, sous-score de sensibilité sur 32

2.4.2 Corrélation aux variables cardiologiques

D'autre part, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre l'atteinte choroïdienne et les paramètres échographiques étudiés (p-valeur non significatifs pour le FEVG, SIV, PP), ainsi que pour les données biologiques (NT-proBNP, p=0,93) et pour le NYHA (p=0,51). Aucune corrélation n'a été trouvée entre le degré d'atteinte choroïdienne et les variables cardiologiques étudiés.

2.4.3 Corrélation à l'atteinte rénale

Il n'y avait pas non plus d'association significative entre l'atteinte choroïdienne et la présence d'une atteinte rénale (p=1).

Discussion

Au vu d'une synthèse locale de TTR, les manifestations ophtalmologiques des patients atteints ne sont pas rares. Dans notre cohorte, nous avons observé des atteintes ophtalmologiques chez 27 patients (67,5%). L'atteinte la plus constatée était l'atteinte choroïdienne (61,1%), et ce, quel que soit le type d'amylose à transthyrétine étudiée.

1 Relation phénotype/génotype

1.1 Amylose sauvage

Dix patients (25%) étaient des amyloses à transthyrétine sauvage âgés en moyenne de 82,8 ans. Ils étaient plus âgés que les autres types d'amylose à TTR étudiés et 90% étaient des hommes, ce qui concorde aux données disponibles dans la littérature.⁸

Une étude récente de la Mayo Clinic⁸⁶ remet cependant en cause ce précept : 18% de leur cohorte étaient des individus de moins de 70 ans dont le plus jeune était âgé de 47 ans. Un sous-diagnostic chez les femmes était évident : 9% seulement sont diagnostiquées de leur vivant tandis que ce chiffre s'élève à 31% en post-mortem. De plus, l'âge d'apparition de la maladie chez les femmes semblent plus tardifs que chez les hommes. En somme, cela atteste d'un sous-diagnostic global de la maladie.

Les dépôts drusen-like ont été principalement retrouvés chez les patients atteints d'amylose sauvage. Ces dépôts sont surtout situés en périphérie rétinienne et sont hyperfluorescents aux temps très tardifs. Il a été montré⁸⁷ que des constituants similaires protéiques et lipidiques des drusen sont retrouvés dans d'autres pathologies à dépôts telles les pathologies amyloïdes. C'est le cas du composant P.⁸⁸ L'ICG se lie facilement aux lipoprotéines ce qui explique qu'elle peut colorer certains drusen, et ici, ces dépôts. Roybal et al.⁸⁹ suggérait que l'accumulation des dépôts choroïdiens serait responsable de désordre de l'EPR qui entraînerait une accumulation de drusen chez les patients atteints d'amylose. Il est probable que les amyloses sauvages soient plus sujettes au développement de drusen que les patients indemnes du même âge du fait de leur âge plus avancé.

Les formes sauvages n'avaient aucun dépôt vitréen et aucune atteinte rétinienne. Il n'existe pas de cas décrit dans la littérature de dépôts vitréens ou d'atteinte rétinienne chez les

amyloses sauvages. En dehors des atteintes oculaires, le tableau clinique de ces patients était marqué par l'atteinte cardiaque qui était plus sévère.

1.2 Amylose à transthyrétine mutée

1.2.1 Mutation Val30Met

Parmi les mutés, la majorité de nos patients inclus avaient la mutation Val30Met (46,7% des mutés).

1.2.1.1 Atteinte cornéenne et syndrome sec

Tous ces patients dont les données étaient disponibles présentaient un BUT diminué (<10 sec), un test de Schirmer pathologique ou un score Oxford > 2. Beirão et al.⁹⁰ ont d'ailleurs montré que les premières manifestations oculaires observées chez les patients portugais mutés Val30Met étaient la diminution du BUT et une altération du test de Schirmer.

Des dépôts pupillaires étaient constatés chez 4 patients soit 29,6% : une étude sur 513 patients portugais mutés Val30Met⁹⁰ retrouvait une prévalence similaire (27,9%).

1.2.1.2 Dépôts vitréens

Seul 2 patients avaient des dépôts vitréens (14,8%). Dans l'étude de Koga et al.⁵⁴, 24% des mutés Val30Met présentaient des dépôts vitréens tandis que tous les patients mutés Thy114Cys avaient une atteinte vitréenne. Il existe aussi probablement une différence de prévalence selon la région géographique étudiée : tous les patients d'une cohorte suédoise homozygote pour la mutation Val30Met⁹¹ présentaient des dépôts vitréens alors que chez les portugais, la prévalence était de 17,4% parmi les 513 patients étudiés⁹⁰. Le statut homozygote n'était pas précisé dans la cohorte portugaise.

1.2.1.3 Glaucome

Un seul patient Val30met a développé un glaucome (<1%). La fréquence du glaucome varie entre 5 à 27% selon les études^{36,37,49}. La première étude disponible rapportait 27% de glaucome sur une série de 15 patients mutés Val30Met⁴⁹. La seule étude prospective effectuée par Ando et al.³⁶ chez 35 patients mutés Val30Met retrouvait une incidence de 5,4% de glaucome suivis entre un et 12 ans. L'étude de Kimura et al.³⁷, la plus récente disponible, est une étude rétrospective portant sur 49 patients suivis entre 1987 et 2002, atteints d'amylose à TTR mutée (84% mutés Val30Met, 13% Tyr114Cys, 2% Ser50Ile, et 1 patient hétérozygote Val30Met + Arg104His). L'incidence globale du glaucome dans la cohorte était de 24%. L'incidence du glaucome secondaire était plus faible chez les patients mutés

Val30Met (17%) que les autres mutations (57%, avec 3 cas mutés Tyr114Cys et un cas muté Ser50Ile).

1.2.1.4 Rétinopathie amyloïde

Nous avons constaté une rétinopathie amyloïde dans 37% des cas. Beirão et al.⁹⁰ n'avaient observé que 4% de rétinopathie amyloïde chez leur 513 patients. Nos données pour la mutation Val30Met sont superposables à ceux observés au Japon par Kakihara et al.⁹² (37,5%).

Récemment, une étude française⁷¹ a détecté la présence de rétinopathie amyloïde chez 24 yeux de 13 patients, soit 92%.

La rétinopathie amyloïde n'est pas spécifique de la mutation Val30Met et a déjà été décrite chez les patients mutés Y114C⁶⁷, R34K^{93,94}, E54G⁹⁵, A36P⁹⁶, S77Y⁹⁴.

1.2.1.5 Atteinte choroïdienne

Douze des 14 patients (85,7%) mutés Val30Met présentaient une atteinte choroïdienne à l'ICG. Rousseau et al.⁷¹ avaient trouvé une atteinte choroïdienne chez tous les patients Val30Met inclus. Chez Kakihara et al.⁹², 90,2% de patients de leur cohorte présentent des atteintes choroïdiennes. Dans la cohorte de Mano et al.⁸⁵, tous les patients présentaient une atteinte choroïdienne mais le type d'amylose était différent (7 amylose à TTR sur les 11 patients inclus). Le tableau 10 reprend les récentes études et leur prévalence d'atteinte choroïdienne.

Tableau 10 : Prévalence de l'atteinte choroïdienne des études récentes

Publication	Nombre de patients	Nombres d'yeux (n)	Type amylose	Présence de choroïdopathie amyloïde n (%)
Kawaji et al. (2005)	3	6	Y114C	6 (100%)
Attia et al. (2012)	7	14	Primaire et secondaire	14 (100%)
Rousseau et al. (2018)	18	36	Val30Met	36 (100%)
Mano et al. (2021)	11	22	Sauvage, Phe33Ile, AL, Glu54Gly, Pro64Ser, Val30Met, Asp18Glu, AA	20 (91%)
Kakihara et al. (2022)	51	102	Val30Met	92 (90,2%)
Notre série (2023)	40	89	Val30Met, Val122Ile, S77T, E54K, T80A, sauvage	25 (60%)

Seul le génotype Val30Met était associé à la forme d'atteinte choroïdienne en feu d'artifice dans notre série. Cependant, dans l'étude de Mano et al.⁸⁵, ce type d'atteinte aurait été observé chez un patient muté Pro64Ser. Des études ultérieures sur l'angiographie au vert d'indocyanine seraient nécessaires pour corroborer l'hypothèse que d'autres types de mutations puissent être impliquées dans des atteintes choroïdiennes diffuses. Les premières

publications au sujet de la localisation des dépôts ont suggéré des anomalies le long des veines choroïdiennes^{67,97}. Rousseau et al.⁷¹, ont rapporté la localisation au pourtour des veines choroïdiennes ces dépôts observés. En superposant l'aspect de la vascularisation choroïdienne comme auparavant décrite par Hayreh⁹⁸, ils⁷¹ observaient des lésions hyperfluorescentes à l'ICG le long de la circulation artérielle choroïdienne et des artères ciliaires postérieures. En superposant à différents temps d'acquisition les images au vert d'indocyanine, nous avons mis en évidence des dépôts amyloïdes le long des artères mais aussi nous avons observé certains dépôts le long des veines choroïdiennes. Les données autopsiques datant de 1971⁹⁹ sur un œil d'un patient décédé atteint d'amylose à TTR retrouvait des dépôts dans les parois des artères et des veines choroïdiennes. De futures études histopathologiques pourraient permettre de s'en assurer.

Aucune évolution des lésions à l'ICG n'a été constatée lors de la deuxième angiographie, et ce, quel que soit le type d'amylose. Plusieurs facteurs pourraient expliquer la stabilité des lésions : d'une part, le traitement médical aurait pu contribuer à la stabilisation des dépôts, d'autre part, la moyenne de suivi étant courte, il est probable que l'évolutivité de ces lésions se constate sur des périodes plus longues de suivi. Néanmoins, la patiente n°2, mutée Val30Met, a pratiqué 3 angiographies au vert d'indocyanine entre 2012 et 2019, ne retrouvant aucune évolution.

Pour la mutation Val30Met, la présence d'une atteinte ophtalmologique semble être liée à la durée de la maladie mais pas à la gravité : le seul patient de moins de 40 ans n'avait aucune atteinte ophtalmologique, tandis qu'une patiente de 49 ans (n°10) présentait une kératopathie cornéenne sévère associée à une atteinte choroïdienne en feu d'artifice tandis qu'un patient de 70 ans avait une atteinte choroïdienne silencieuse de type punctiforme.

1.2.2 Autres mutations

1.2.2.1 Mutation S77T

Vingt pourcent des patients inclus sont mutés S77T. On rappelle qu'en France, cette mutation est majoritairement retrouvée dans le Nord.⁵ Aucun ne présentait de dépôt irien, ni de dépôt sur la cristalloïde antérieure et ni de dépôt vitréen. Seulement 2 de ces patients présentaient une atteinte choroïdienne. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude décrivant les atteintes des patients mutés S77T. D'après nos observations, on peut supposer que la mutation S77T présente des atteintes ophtalmologiques pauci-symptomatiques et donc silencieuses.

1.2.2.2 Mutation E54K

La patiente mutée E54K (patiente n°22) était âgée de 36 ans. Le tableau clinique que présentait la patiente était sévère. Elle présentait une atteinte conjonctivale, un glaucome sous bithérapie hypotonisante, des dépôts vitréens denses ayant nécessité une vitrectomie bilatérale, une rétinopathie amyloïde bilatérale avec engainement vasculaire périphérique ainsi qu'une atteinte choroïdienne bilatérale punctiforme. Elle était peu symptomatique d'un point de vue neurologique (score NIS : 17/180), asymptomatique sur le plan cardiaque (NYHA 1) et ne présentait pas d'atteinte rénale.

Imasawa et al.¹⁰⁰ ont observé une famille présentant la mutation E54K (aussi appelée Glu54Lys). Comme dans le cas de notre patiente, l'âge d'apparition des symptômes était très précoce par rapport à la mutation la plus fréquente Val30Met. Dans leur article, une jeune femme japonaise de 35 ans présentait des dépôts vitréens denses sans atteinte neurologique symptomatique. Son frère, ayant la même mutation avait quant à lui des atteintes neurologiques sévères ayant entraîné un décès à l'âge de 33 ans. Son examen ophtalmologique avant sa mort montrait des dépôts blancs vitréens.

2 Corrélation aux atteintes systémiques

2.1 Corrélation avec l'atteinte neurologique

Notre étude montre une corrélation significative entre l'atteinte ophtalmologique et le score de sévérité neurologique PND : au plus l'atteinte ophtalmologique est sévère, au plus les atteintes neurologiques le sont aussi.

Notre étude montre aussi une association significative entre la gradation des atteintes choroïdiennes et le stade de sévérité neurologique.

Les scores PND, FAP, SNF-SIQf et NIS sont significativement plus élevés chez les patients avec des atteintes choroïdiennes plus diffuses à l'ICG que ceux avec des atteintes focales ou punctiformes. Ces données vont dans le sens des travaux antérieurs. En effet, Rousseau et al.⁷¹ ont montré une association significative entre sévérité de l'atteinte neurologique (score PND) et l'atteinte diffuse choroïdienne à l'ICG comparativement à l'atteinte focale ou punctiforme.

Dans le prolongement, Mano et al.⁸⁵ ont mis en évidence une correspondance à l'OCT-EDI des atteintes hyperfluorescentes à l'ICG. Des grades OCT de 1 à 3 en miroir de ceux à l'ICG ont été décrits. Leur analyse a montré une corrélation statistiquement significative entre le degré d'atteinte choroïdienne constaté à l'ICG et à l'OCT-EDI et le score de gravité systémique. Le score de gravité systémique utilisé incluait une évaluation de différents

organes (cœur, foie, rein, appareil digestif, déficit neurologique) en fonction de leur atteinte (score sur 15 points).

Récemment, des résultats similaires ont été décrits chez une cohorte de patients japonais mutés Val30Met.⁹² En utilisant le même score de gravité systémique que Mano et al., ils ont montré une association statistiquement significative entre le grade de sévérité choroïdien et le score de gravité systémique mais aussi entre la rétinopathie amyloïde et le score de gravité systémique.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui souligne une association significative entre le score NIS et l'atteinte choroïdienne. Le NIS est en effet un des scores les plus robustes en neurologie pour estimer la gravité des atteintes.

2.2 Corrélation avec les autres atteintes systémiques étudiées

Nous pensons que l'évaluation distincte de chaque organe et plus précisément, l'évaluation des différents paramètres pouvant être altérés dans chaque organe semblent plus proche de la réalité. De ce fait, une éventuelle corrélation avec l'atteinte ophtalmologique aurait plus de sens en pratique clinique.

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre l'atteinte ophtalmologique et les paramètres cardiaques et entre l'atteinte choroïdienne et les paramètres cardiaques (id. pour l'atteinte néphrologique). Le fait de considérer l'atteinte cardiaque et néphrologique comme facteurs indépendants de l'atteinte ophtalmologique s'oppose au score systémique de Mano et al.⁸⁵, repris par Kakiyama et al.⁹² Leur score ne permettait pas de séparer chaque atteinte indépendamment des autres. L'impact de chaque atteinte aurait pu être sur ou sous-estimé.

Une étude récente¹⁰¹ a montré à l'aide de l'utilisation de l'optique adaptative couplée à un logiciel dédié (*Dynamic Retinal Vessel Analyzer*), une altération de la fonction microvasculaire rétinienne chez les patients atteints d'amylose à TTR compliquée d'une atteinte cardiaque. Les paramètres mesurés semblent significativement diminués chez ces patients comparativement aux patients sains. Des comparaisons avec des patients atteints d'amylose à TTR sans atteinte cardiaque et des patients indemnes d'amylose avec les mêmes comorbidités cardiovasculaires seraient nécessaires pour attribuer spécifiquement les atteintes microvasculaires rétiniennes à l'amylose ou à la cardiopathie.

3 Points forts et limites

Un des points forts de notre étude est d'abord le travail multidisciplinaire grâce à la collaboration entre ophtalmologue, neurologue, cardiologue et néphrologue mais aussi, la

contribution de l'interniste, et l'anatomopathologiste dans le centre expert amylose à TTR des Hauts de France. La mise en commun des données a facilité le recueil de celles-ci et a permis de diminuer les biais méthodologiques.

L'amylose étant une maladie rare, le nombre de patient inclus (40 patients) participe également à la force de notre travail. Certaines mutations (E54K et T80A) ne sont représentées respectivement que par un patient mais la rareté de celles-ci rendent leur description clinique intéressante.

L'interprétation des angiographies (à la fluorescéine et au vert d'indocyanine) s'est effectuée en double lecture, par deux ophtalmologues expérimentés et a permis de limiter les biais d'interprétation.

Un autre avantage est de montrer l'indépendance entre l'atteinte cardiaque et la gradation de l'atteinte choroïdienne (id. atteinte néphrologique) par rapport à la corrélation existante entre l'atteinte neurologique et l'atteinte choroïdienne.

Cette étude présente quelques limites.

Malgré la rareté de la maladie, le faible nombre de patients inclus aurait pu contribuer à masquer diverses tendances d'associations entre les variables. Certaines mutations (E54K et T80A) ne sont représentées respectivement que par un patient ce qui diminue la puissance de notre étude.

Notre prévalence d'atteinte choroïdienne était plus faible que les études antérieures ce qui pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des types d'amylose à transthyrétine inclus.

Toutefois, la prévalence des atteintes choroïdiennes de nos patients mutés Val30Met (85,7%) concorde avec la plupart des études ne comprenant que cette mutation (tableau 10).

La période d'évaluation entre deux angiographies ICG était en moyenne courte, des suivis plus longs avec plus de patients pourraient permettre de mettre en évidence des évolutions à l'ICG, ou à l'inverse de montrer une stabilité des lésions observées, probablement du fait des traitements.

Conclusion

La majorité des patients atteints d'amylose à transthyrétine présentent une atteinte neurologique, cardiaque et à moindre mesure rénale. Peu étudiée, l'atteinte ophtalmologique représente aussi une grande partie des atteintes systémiques observées.

Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, l'atteinte oculaire devient un nouvel enjeu dans le pronostic fonctionnel. L'atteinte ophtalmologique touche toutes les structures de l'œil. Plusieurs phénotypes sont décrits et leur gravité dépend de la mutation.

Le système de gradation proposé par Rousseau et al.⁷¹ a servi à renforcer la corrélation entre l'atteinte neurologique et ophtalmologique.

La recherche d'une atteinte choroïdienne au vert d'indocyanine devient incontournable et semble se justifier dans l'évaluation initiale ophtalmologique notamment chez les patients pauci-symptomatiques sur le plan systémique. Dès le diagnostic d'amylose à TTR, l'ICG pourrait servir de biomarqueur pronostic prédictif de l'évolution systémique.

Grâce à l'imagerie multimodale, des études prospectives pourront permettre de confirmer nos analyses.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Présence de KCS selon différentes séries publiées.....	19
Tableau 2 : Classification modifiée d'après celle proposée par Koga, PNDS ⁶⁰	27
Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée	44
Tableau 4 : Répartition des atteintes ophtalmologiques en fonction du type d'amylose	48
Tableau 5 : Répartition des atteintes choroïdiennes en fonction du type d'amylose.	49
Tableau 6 : Évolution de l'atteinte choroïdienne chez 8 des patients.....	50
Tableau 7 : Caractéristiques neurologiques en fonction du type d'amylose.....	53
Tableau 8 : Caractéristiques cardiologiques des patients	55
Tableau 9 : Corrélation entre le type d'atteinte choroïdienne et les paramètres neurologiques	60
Tableau 10 : Prévalence de l'atteinte choroïdienne des études récentes	63

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'une coupe transversale des enveloppes d'un nerf périphérique ¹¹	10
Figure 2. Immunoréactivité de la TTR au niveau de l'EPR du rat. Fig.2A : Coupe congelée tangentielle. On observe une immunoréactivité au sein du cytoplasme de toutes les cellules de l'EPR. Fig. 2B : Fixation au paraformaldéhyde. On note l'immunoréactivité au sein de la couche des photorécepteurs, de la choriocapillaire et de l'EPR.....	11
Figure 3 ¹³ . Fig. 3A : Isolation de zones tissulaires spécifiques incluses en paraffine sur les lames chez le lapin. La zone 1 (area 1) et la zone 2 (area 2) comprenaient exclusivement des cellules provenant respectivement de l'EPC et de l'EPR. Fig. 3B : Les zones 1 et 3 sont respectivement les contrôles des cellules de l'EPR et l'EPC saines. Le niveau d'expression dans les cellules de l'EPR (zone 2) était plus élevé que celui dans l'EPC (zone 4) ce qui s'observe par le niveau de fluorescence plus intense dans la zone 2.	12
Figure 4. Fig. 4A : Structure aux rayons X d'un monomère composé de huit brins de A à H, Sebastião et al., 2001. Fig. 4B : structure tridimensionnelle du tétramère de la transthyréine, Bezzerà et al., 2020.....	13
Figure 5 : l'amyloïdogénèse ¹⁴	13
Figure 6 : Ulcères neurotrophiques bilatéraux ⁴¹ , plus important à gauche (B) qu'à droite (A).....	20
Figure 7 : Aspect fusiforme des vaisseaux conjonctivaux d'un patient muté Val30Met et symptomatique ⁴⁶	22
Figure 8 : Pupille festonnée (flèche) ³⁷	22
Figure 9 : Dépôts pupillaires (flèche) ³⁷	23
Figure 10 : Dépôts sur la cristalloïde antérieure au centre (A), et en périphérie (B) chez une patiente porteuse de la mutation Val30Met âgée de 54 ans ⁹	24
Figure 11 ⁴⁶ : Dépôts vitréens chez un patient muté Val30Met. Les flèches montrent des pseudopodes vus de face (taches blanches rondes)	26
Figure 12. Dépôts observés au Rouge Congo (Fig. 12A) et au Rouge congo en lumière polarisée (Fig. 12B). Certains vaisseaux présentaient des dépôts à l'intérieur de la lumière du vaisseau (tête de flèche), d'autres au niveau de la paroi externe du vaisseau (flèche). Grossissement x200.....	28
Figure 13 : Dépôts amyloïdes oblitérant la paroi d'un capillaire de la choroïde ⁷⁰ (coloration Rouge Congo, grossissement x40)	29
Figure 14 ⁷¹ : Classification selon l'atteinte à l'ICG des dépôts choroïdiens. De gauche à droite : en « firework », focale et punctiforme. L'astérisque au niveau des points hyperfluorescents correspond à ces lésions non visibles à l'OCT. 30	

Figure 15 : Oligonucléotide antisens et action ⁷⁹	35
Figure 16 : Angiographie au vert d'indocyanine d'un patient amylose sauvage (patient n°40) au temps très tardif (>50 min). Les flèches montrent les dépôts hyperfluorescents, appelés drusen-like.	46
Figure 17 : Atteinte choroïdienne punctiforme (*) d'une patiente mutée Val30Met au vert d'indocyanine	47
Figure 18 : Atteinte choroïdienne en feu d'artifice visible au grand champ à l'ICG d'un patient muté Val30Met (patient 9). Les têtes de flèches à gauche montrent le long d'une artère choroïdienne au temps précoce et à droite, les dépôts le long de ces artères au temps tardif.	49
Figure 19 : Atteinte choroïdienne en feu d'artifice en périphérie rétinienne (patient n°6). Les dépôts le long des vaisseaux choroïdiennes sont facilement visualisables. Remarquez en supérieur (*), les veines vortiqueuses sur lesquelles on aperçoit des dépôts tout le long (tête de flèche).....	50
Figure 20 : Évolution de l'atteinte choroïdienne de type focale (flèche) d'un patient muté Val30Met (patient 15). Les iconographies du haut sont celles effectuées en 2019 et celles du bas en 2021. Aucune différence n'a été mise en évidence dans un intervalle de 2 ans entre les examens.	51
Figure 21 : Grade de l'atteinte choroïdienne à l'ICG en fonction du dernier score SFN-SIQ disponible (SFN-SIQf, /45)	58
Figure 22 : Corrélation entre le grade de l'atteinte choroïdienne et le score NIS (p=0,02)	59

Annexe 1 – Small fiber neuropathy – symptomes inventory questionnaire (SFN-SIQ)

	Jamais (0)	Parfois (1)	Souvent (2)	Toujours (3)
Paresthésies				
Douleurs neuropathiques / brulures				
Allodynie				
Diminution de perception de température				
Diminution de perception de douleur				
Syndrome sec				
Troubles d'accomodation				
Dishydrose				
Flush facial				
Palpitations				
Plaintes en orthostatisme				
Troubles urinaires				
Impuissance				
Diarrhée/constipation				
Gastroparésie ± vomissements				
Score (Dépistage / 15 Suivi / 45)				

Dépistage positif si score $\geq 2/15$, score sur 45 introduit la notion de fréquence des symptômes.

Annexe 2 – Scores cliniques neurologiques

Stade	Description
I	Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
II	Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
IIIa	Marche avec une aide
IIIb	Marche avec deux aides
IV	Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

Annexe 2a : Score PND (Peripheral Neuropathy Disability)

Stade	Description
0	Asymptomatique
1	Marche sans aide, neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, neuropathie végétative modérée
2	Nécessité d'une aide à la marche, progression du handicap aux membres inférieurs, atteinte des membres supérieurs et du tronc
3	Nécessité d'un fauteuil roulant, confinement au lit, neuropathie sévère des 4 membres, atteinte végétative sévère

Annexe 2b : Score FAP

Annexe 3 – Score CADT

Atteinte/ grade selon fréquence	4	3	2	1	0	Score
Hypotension orthostatique	Non	Asymptomatique	Lipothymies	Syncopes	Grabataire	
Digestifs hauts : nausées invalidantes, vomissement	Non	Nausées, plainte digestive vague	Vomissement <1/s	Vomissement >1/s	>1/j	
Digestifs bas : diarrhée	Non	Constipation/ diarrhée 1/m	Alternance, diarrhée <1s	Alternance, diarrhée ≥1/semaine	Diarrhée >1/J	
Troubles mictionnels	Non	Dysurie	Dysurie + fuite	Sondage intermittent	Sonde à demeure	
Troubles de l'érection	Non	Trouble érectile	impuissance			

Total :

Maximum 16 pour les femmes

Maximum 18 pour les hommes

Annexe 4 – Grade de fixation à la scintigraphie osseuse (99mTc-DP) d'après le score de Perugini

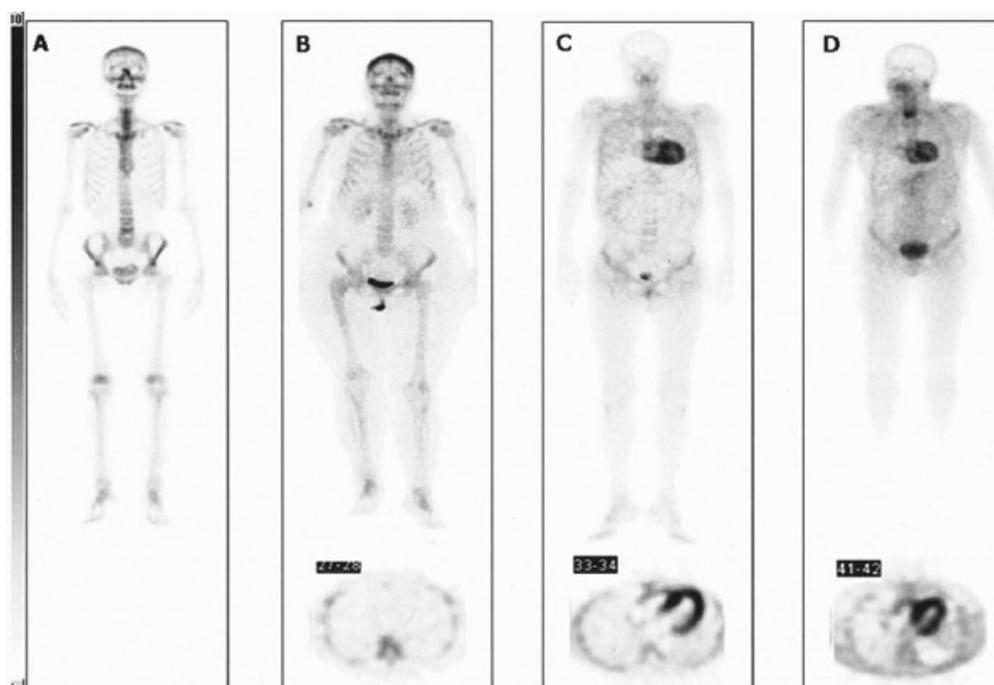


Figure A : sujet sain, pas de fixation cardiaque : score 0 de Perugini

Figure B : discrète fixation cardiaque, moins marquée que celle de l'os ne permettant pas de conclure au type d'amylose (ici le patient est en fait atteint d'amylose AL) : score 1 de Perugini

Figure C/D : fixation cardiaque respectivement modérée et intense avec discrète fixation de l'os (ici, absence de gammopathie associée, amylose à TTR confirmée) : score 2 et 3 de Perugini

Annexe 5 – Scores cliniques cardiologiques

Score Mayo	Marqueurs
I	cTnT (troponine cardiaque) < 0.05 ou HS-cTnt (troponine hypersensible) ≤ 65 ng/L ET NT-proBNP > 300 pg/mL
II	cTnT > 0.05 ou HS-cTnt ≥ 65 ng/L OU NT-proBNP > 300 pg/mL
III	cTnT > 0.05 ou HS-cTnt (≥ 65 ng/L) ET NT-proBNP > 300 pg/mL

Annexe 6a : score validé dans l'amylose à TTR sauvage : score Mayo³³

Score NAC	Marqueurs
I	DFG > 45 ml/min/kg ET NT-proBNP < 3000 pg/mL
II	DFG < 45 ml/min/kg ET NT-proBNP < 3000 pg/mL
III	DGF < 45 ml/min/kg ET NT-proBNP > 3000 pg/mL

Annexe 5b score validé dans l'amylose à TTR sauvage et mutée : score NAC³⁴

Annexe 6 – Score N.I.S, exemple de calcul du score

SCORE N.I.S. du 26/12/2022 de Exemple annexe : 98.5/180

A/ SOUS-SCORE MOTEUR SIMPLIFIÉ DE NIS
DES MEMBRES SUPÉRIEURS : 48 / 72

Score MRC ou le score NIS*	Droit		Gauche	
	NIS	MRC	NIS	MRC
Deltoïde	3	4-	3	4-
Biceps brachial	2	4	2	4
Long supinateur	2	4	2	4
Triceps brachial	2	4	2	4
Palmaires	3	4-	3	4-
Extenseurs du poignet	3,5	2	3,5	2
Extenseurs des doigts	3,5	2	3,5	2
Flexion doigts	3	4-	3	4-
Abducteur pouce	2	4	2	4

B/ SOUS-SCORE MOTEUR SIMPLIFIÉ DE NIS
DES MEMBRES INFÉRIEURS : 42.5 / 64

Score MRC ou le score NIS*	Droit		Gauche	
	NIS	MRC	NIS	MRC
Psoas	2	4	2	4
Grand fessier	3	4-	3	4-
Ischio-jambiers	2	4	2	4
Quadriceps	1	4	2	4
Jambier antérieur	2	4	2	4
Triceps sural	3,5	2	3,5	2
Releveur gros orteil	3,75	1	3,75	1
Flexion gros orteil	3,5	2	3,5	2

C/ SOUS-SCORE DES RÉFLEXES : 2 / 20

	Droit	Gauche
Rotulien	1	0
Achilléen	1	0
Bicipital	0	0
Tricipital	0	0
Stylo-radial	0	0

D/ SOUS-SCORE DE SENSIBILITÉ : 6 / 32

TACT ÉPICRITIQUE

0 : Normal, 1 : Diminué, 2 : Absent

SENSIBILITÉ ALGIQUE

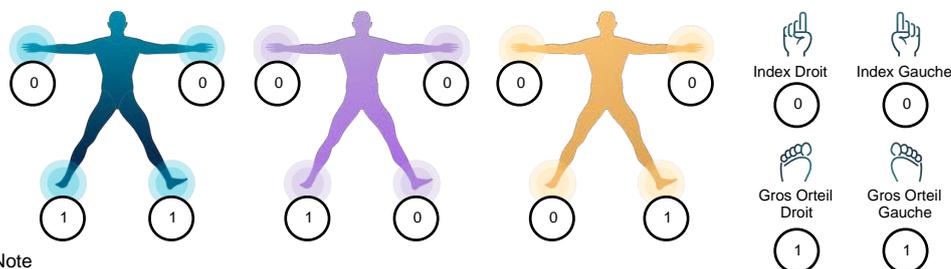
Test pouvant être réalisé à l'aide d'un Medipin ou Neuropen 0 : Normale, 1 : Hypoesthésie, 2 : Anesthésie

PALLESTHÉSIE

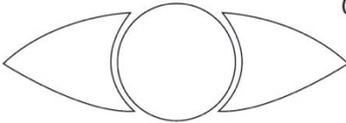
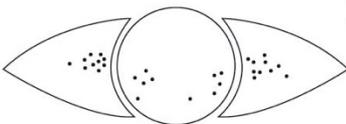
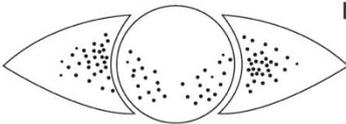
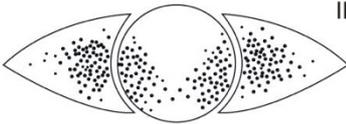
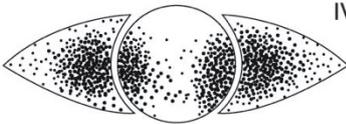
0 : Normale, 1 : Diminuée, 2 : Absente

ARTHROKINÉSIE

0 : Normale, 1 : Diminuée, 2 : Absente



Annexe 7 – Échelle Oxford (grade 0 à 5)

Panel	Staining pattern	Grade	Criteria
A		0	Equal to or less than panel A
B		I	Equal to or less than panel B, greater than A
C		II	Equal to or less than panel C, greater than B
D		III	Equal to or less than panel D, greater than C
E		IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E		V	Greater than panel E

Références

1. Magy-Bertrand N. Les amyloses à transthyrétine. *Rev Médecine Interne* 2007;28:306–13.
2. Planté-Bordeneuve V. Neuropathies amyloïdes familiales : diagnostic et prise en charge. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:1138–46.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain J Neurol* 1952;75:408–27.
4. Mariani L, Lozeron P, Théaudin M, et al. Genotype–phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 2015;78:901–16.
5. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012;19:61–4.
6. Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet Med* 2017;19:733–42.
7. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. *Am J Med* 1983;75:618–23.
8. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000098.
9. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2451–66.
10. Munar-Qués M, Salvá-Ladaria L, Mulet-perera P, et al. Vitreous amyloidosis after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: Ocular synthesis of mutant transthyretin. *Amyloid* 2000;7:266–9.
11. HISTOLOGIE GENERALE Docteur Patrick Philip Professeur Daniel Balas.
12. Dwork AJ. Distribution of Transthyretin in the Rat Eye. 31:8.
13. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, et al. Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium. *Exp Eye Res* 2005;81:306–12.
14. Vionnet J. et al. Amyloïdose héréditaire à transthyrétine. *Rev Médicale Suisse* <https://doi.org/Rev Med Suisse> 2016 ; 12 : 1434-40.
15. Bergström J, Gustavsson Å, Hellman U, et al. Amyloid deposits in transthyretin-derived amyloidosis: cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. *J Pathol* 2005;206:224–32.
16. Ihse E, Ybo A, Suhr O, et al. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol* 2008;216:253–61.
17. Adams D, Koike H, Slama M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:387–404.
18. Okajima T, Nagata J, Hatamoto K, et al. Pharmacological studies of the pupils in familial amyloid polyneuropathy. *Ann Neurol* 1978;4:80–4.
19. Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol* 1995;40:173–96.
20. Roe RH, Fisher Y, Eagle RC, et al. Oculoleptomeningeal Amyloidosis in a Patient with a TTR Val30Gly Mutation in the Transthyretin Gene. *Ophthalmology*

2007;114:e33–7.

21. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005;65:1051–6.
22. Herrick MK, DeBruyne K, Horoupian DS, et al. Massive leptomeningeal amyloidosis associated with a Val30Met transthyretin gene. *Neurology* 1996;47:988–92.
23. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011;42:1785–91.
24. Planté-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:708–14.
25. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci* 2019;405:116424.
26. Bartier S, Bodez D, Kharoubi M, et al. Association between hearing loss and hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid* 2019;26:234–42.
27. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:1826–34.
28. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, 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;42:1554–68.
29. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895–904.
30. Eicher JC, Audia S, Damy T. L'amylose cardiaque à transthyréline. *Rev Médecine Interne* 2020;41:673–83.
31. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466–77.
32. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–84.
33. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014–20.
34. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–806.
35. Lobato L, Rocha A. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1337–46.
36. Ando E, Ando Y, Okamura R, et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *Br J Ophthalmol* 1997;81:295–8.
37. Kimura A. Secondary Glaucoma in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Arch Ophthalmol* 2003;121:351.
38. Sandgren O, Eriksson A. Lacrimal dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), Swedish type familial amyloid polyneuropathy and other transthyretin related disorder. [https://doi.org/1990:329–333](https://doi.org/1990:329-333).
39. Labbé A, Alalwani H, Van Went C, et al. The Relationship between Subbasal

- Nerve Morphology and Corneal Sensation in Ocular Surface Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2012;53:4926.
40. de Carvalho Mendes Castenheira AM, Pujol Vives P, Asaad Ammaar M. Queratopatia neurotrófica corneal bilateral en paciente con amiloidosis familiar bilateral. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2017;92:447–50.
 41. Dosso AA, Rungger-Brändle E. Bilateral corneal perforation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:273–7.
 42. Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, et al. Potential Role of In Vivo Confocal Microscopy for Imaging Corneal Nerves in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:983.
 43. Vidas Pauk S. Noninvasive Tear Film Break-Up Time Assessment Using Handheld Lipid Layer Examination Instrument. *Acta Clin Croat* <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.09>.
 44. Beirão JM, Matos ME, Beirão IB, et al. Topical Cyclosporine for Severe Dry Eye Disease in Liver-Transplanted Portuguese Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ATTRV30M). *Eur J Ophthalmol* 2013;23:156–63.
 45. Ando E, Ando Y, Maruoka S, et al. Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy, type I. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:1–5.
 46. Rousseau A, Kaswin G, Adams D, et al. Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyréline. *J Fr Ophthalmol* 2013;36:779–88.
 47. Rubinow A, Cohen AS. Scalloped pupils in familial amyloid polyneuropathy. *Arthritis Rheum* 1986;29:445–7.
 48. Nelson GA, Edward DP, Wilensky JT. Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:1363–6.
 49. Tsukahara S, Matsuo T. Secondary Glaucoma Accompanied with Primary Familial Amyloidosis. *Ophthalmologica* 1977;175:250–62.
 50. Sandgren O, Kjellgren D, Suhr OB. Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2008;86:520–4.
 51. Kantarjian AD, DeJong RN. Familial Primary Amyloidosis with Nervous System Involvement. *Neurology* 1953;3:399–399.
 52. Wong VG, McFarlin DE. Primary Familial Amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 1967;78:208–13.
 53. Kawaji T, Ando Y, Ando E, et al. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2004;11:257–9.
 54. Koga T, Ando E, Hirata A, et al. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:188–93.
 55. Minnella AM, Rissotto R, Antoniazzi E, et al. Ocular Involvement in Hereditary Amyloidosis. *Genes* 2021;12:955.
 56. Kawaji T, Ando Y, Ando E, et al. Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas. *Amyloid* 2010;17:105–8.
 57. Hara R. Impact of Liver Transplantation on Transthyretin-Related Ocular Amyloidosis in Japanese Patients. *Arch Ophthalmol* 2010;128:206.
 58. Savage DJ. Amyloidosis of the Vitreous: Fluorescein Angiographic Findings and Association With Neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1776.
 59. Hitchings RA, Tripathi RC. Vitreous opacities in primary amyloid disease. A clinical, histochemical, and ultrastructural report. *Br J Ophthalmol* 1976;60:41–54.
 60. Dr Marie Théaudin, Centre de référence des Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies rares (CHU Bicêtre),. Centre de Référence des

Neuropathies Amyloïdes Familiales et Autres Neuropathies Périphériques Rares (NNERf) Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale Texte du PNDS.

61. Schweitzer K, Ehmann D, García R, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in 3 individuals with the transthyretin variant Tyr69His. *Can J Ophthalmol* 2009;44:317–9.
62. Dowell JD, Fleck JD, Vakili ST, et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis associated with primary angiitis of the CNS. *Neurology* 2007;68:77–8.
63. Blevins G, Macaulay R, Harder S, et al. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. *Neurology* 2003;60:1625–30.
64. Nakagawa K, Sheikh SI, Snuderl M, et al. A new Thr49Pro transthyretin gene mutation associated with leptomeningeal amyloidosis. *J Neurol Sci* 2008;272:186–90.
65. Haraoka K, Ando Y, Ando E, et al. Presence of variant transthyretin in aqueous humor of a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2002;9:247–51.
66. Falls HF, Jackson J, Carey JH, et al. Ocular Manifestations of Hereditary Primary Systemic Amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 1955;54:660–4.
67. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, et al. Ocular Amyloid Angiopathy Associated with Familial Amyloidotic Polyneuropathy Caused by Amyloidogenic Transthyretin Y114C. *Ophthalmology* 2005;112:2212.e1-2212.e8.
68. Noble KG. Bilateral multifocal retinal arteriolar sheathing as the only ocular finding in hereditary amyloidosis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:111–3.
69. Koike H, Ikeda S, Takahashi M, et al. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2016;87:2220–9.
70. Duke JR, Paton D. Primary familial amyloidosis: ocular manifestations with histopathologic observations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1965;63:146–67.
71. Rousseau A, Terrada C, Touhami S, et al. Angiographic Signatures of the Predominant Form of Familial Transthyretin Amyloidosis (Val30Met Mutation). *Am J Ophthalmol* 2018;192:169–77.
72. Attia S, Kahloun R, Mbarek S, et al. Indocyanine green angiography findings in patients with nonfamilial amyloidosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;2:199–203.
73. Puchtler H, Sweat F, Levine M. ON THE BINDING OF CONGO RED BY AMYLOID. *J Histochem Cytochem* 1962;10:355–64.
74. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry–based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114:4957–9.
75. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation* 2015;99:1847–54.
76. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:668–78.
77. Buxbaum JN, Brannagan T, Buades-Reinés J, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid* 2019;26:10–4.
78. Monteiro C, Martins da Silva A, Ferreira N, et al. Cerebrospinal fluid and vitreous body exposure to orally administered tafamidis in hereditary ATTRV30M (p.TTRV50M) amyloidosis patients. *Amyloid* 2018;25:120–8.
79. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, et al. Long-term efficacy and safety of

- inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol* 2022;269:6416–27.
80. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:493–502.
81. Ticau S, Sridharan GV, Tsour S, et al. Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Neurology* 2021;96:e412–22.
82. Reig N, Ventura S, Salvadó M, et al. SOM0226, a repositioned compound for the treatment of TTR amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:P9, 1750-1172-10-S1-P9.
83. Pinheiro F, Varejão N, Esperante S, et al. Tolcapone, a potent aggregation inhibitor for the treatment of familial leptomeningeal amyloidosis. *FEBS J* 2021;288:310–24.
84. Greig JA, Breton C, Ashley SN, et al. Treating Transthyretin Amyloidosis via Adeno-Associated Virus Vector Delivery of Meganucleases. *Hum Gene Ther* 2022;33:1174–86.
85. Mano F, Dispenzieri A, Kusaka S, et al. ASSOCIATION BETWEEN CHOROIDAL CHARACTERISTICS AND SYSTEMIC SEVERITY IN AMYLOIDOSIS. *Retina* 2021;41:1037–46.
86. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014–20.
87. Isas JM, Luibl V, Johnson LV, et al. Soluble and mature amyloid fibrils in drusen deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1304–10.
88. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2000;14:835–46.
89. Roybal CN, Sanfilippo CJ, Nazari H, et al. MULTIMODAL IMAGING OF THE RETINA AND CHOROID IN SYSTEMIC AMYLOIDOSIS. *Retin Cases Brief Rep* 2015;9:339–46.
90. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, et al. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid* 2015;22:117–22.
91. Holmgren G. Impact of homozygosity for an amyloidogenic transthyretin mutation on phenotype and long term outcome. *J Med Genet* 2005;42:953–6.
92. Kakihara S, Hirano T, Kitahara J, et al. Ocular angiographic features in Japanese patients with Val30Met hereditary transthyretin amyloidosis. *Retina* 2021;Publish Ahead of Print.
93. Levy J, Hawkins PN, Rowczenio D, et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with the novel transthyretin variant Arg34Gly. *Amyloid* 2012;19:201–3.
94. Rousseau A, Barreau E, Meney J, et al. Ocular manifestations of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:O19.
95. O’Hearn TM, Fawzi A, He S, et al. Early onset vitreous amyloidosis in familial amyloidotic polyneuropathy with a transthyretin Glu54Gly mutation is associated with elevated vitreous VEGF. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1607–9.
96. Zou X, Dong F, Zhang S, et al. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res* 2013;110:44–9.
97. Kojima A. Choroidal Vascular Lesions Identified by ICG Angiography in a

- Case of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:97–101.
98. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye* 1990;4:273–89.
99. Ts'o MOM, Bettman JW. Occlusion of Choriocapillaris in Primary Nonfamilial Amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 1971;86:281–6.
100. Imasawa M, Toda Y, Sakurada Y, et al. Vitreous opacities in a case of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a transthyretin Lys 54: *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2004. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:635–6.
101. Zampiccoli E, Barthelmes J, Kreysing L, et al. Eyes on amyloidosis: microvascular retinal dysfunction in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail* 2022;9:1186–94.
102. Oxford panel for grading of corneal and conjunctival staining - American Academy of ophthalmology.

AUTEURE : Nom : HAMOUDI Prénom : Lydia

Date de Soutenance : 28/04/2023

Titre de la Thèse : Caractéristiques ophtalmologiques des patients atteints d'amylose à transthyrétine et corrélation aux atteintes systémiques

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + FST ou option : Ophtalmologie

Mots-clés : Amylose à transthyrétine – manifestations oculaires - atteinte systémique - angiographie au vert d'indocyanine

Résumé :

Contexte : L'amylose à transthyrétine (ATTR) est une maladie caractérisée par la présence de dépôts tissulaires de fibrilles amyloïdes pouvant entraîner le dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes. Parmi les manifestations oculaires, on peut citer la kératoconjonctivite, le glaucome secondaire, les dépôts vitréens et les choroïdopathies amyloïdes. Le but de notre étude est de décrire les atteintes ophtalmologiques de 40 patients atteints d'ATTR mutée ou sauvage, de décrire l'évolution à 2 ans des dépôts choroïdiens au vert d'indocyanine puis de corréler ces atteintes aux atteintes systémiques.

Matériel et Méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement 79 yeux de 40 patients ayant reçu un examen ophtalmologique complet incluant une angiographie à la fluorescéine et à l'ICG entre 2018 et 2021. Une évaluation neurologique (score PND, FAP, NIS), cardiaque et rénale étaient systématiquement réalisées.

Résultats : 25 hommes et 15 femmes âgés en moyenne de $65,8 \pm 16,8$ ans ont été inclus. 75% présentaient une ATTR mutée, majoritairement en position Val30Met (35%). 22,5% avaient une atteinte conjonctivale. Aucun patient était hypertense. On notait dans 20% des cas des dépôts iriens, 32,4% des cas une rétinopathie amyloïde, et 61,1% présentaient des dépôts à l'ICG. Seuls les patients Val30Met présentaient des atteintes en feu d'artifice à l'ICG. Il n'y avait pas d'évolution des atteintes choroïdiennes à 2 ans. 95% présentaient une atteinte neurologique, 70% une atteinte cardiaque et 7,7% une atteinte rénale. On mettait en évidence une association significative de l'atteinte ophtalmologique (toutes confondues) avec la variable PND ($p=0,005$) et une association significative entre l'atteinte choroïdienne et les score FAP ($p=0.057$), et PND ($p=0.0034$). Nous avons aussi montré que le score NIS était statistiquement plus élevé chez les patients avec une atteinte plus sévère à l'angiographie au vert d'indocyanine ($p=0,02$). Pas de relation significative n'a été mise en évidence entre les atteintes ophtalmologiques et les manifestations cardiaques et rénales.

Conclusion : Grâce à un examen ophtalmologique précoce dans le suivi des patients atteints d'ATTR, l'évaluation des caractéristiques oculaires, et notamment l'atteinte choroïdienne à l'aide de l'imagerie multimodale pourrait servir de biomarqueur systémique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Labalette

Asseseurs : Madame le Docteur Tard
Monsieur le Docteur Maudinet

Directeur : Madame le Docteur Tran