

## *Les neuropathies amyloïdes familiales à transthyrétine*

### > Perspectives

Quel est l'intérêt d'un dépistage génétique ?

### > Dossier

Quels sont les symptômes typiques de la neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine ?

### > Témoignage

Ma vie avec l'amylose

Réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer



Juin 2014

### Sommaire

- 1 Éditorial**  
Professeur David Adams
- 3 Focus**  
Neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine : Historique
- 14 Enquête**  
Un long parcours vers le diagnostic
- 16 En pratique**  
Maintenir la meilleure qualité de vie possible avec l'amylose
- 17 Pour en savoir plus**  
Liste des organisations de patients et des consultations

**Sous la coordination de**  
David Adams

**Directeur des ventes**  
Claire Ebersold

**Rédactrices de ce numéro**  
Françoise Nourrit-Poirette  
Mariëlle Romet

**Chef de projet**  
Marie Sadoux

**Crédits photographiques**  
© Getty Image, © Fotolia, © BSIP

**Conception graphique**  
Estela Ranchy, Servane Olry

Une collection du département Communication Santé Elsevier Masson

Retrouvez Magpatients sur Internet : [www.magpatients.org](http://www.magpatients.org)

Imprimé en France par TI Median, Les Ulis (91)

Dépôt légal : octobre 2014 - ISSN : 2210-4089

© 2014 Elsevier Masson SAS ; Tous droits réservés.

Publication éditée par la société ELSEVIER MASSON S.A.S.

éditeur de contenus scientifiques et médicaux.

Société par actions simplifiée au capital social de 47.275.384 Euros

Siège social : 62 rue Camille Desmoulins,

92130 Issy-les-Moulineaux – France

RCS Nanterre 542 037 031 – TVA intracommunautaire :

FR01542037031

N° Siren : 542 037 031 – Code APE : 5811 Z

#### Liens d'intérêts :

Pr David Adams : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (ISIS, ALNYLAM) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (ALNYLAM, ISIS) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (PFIZER) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (PFIZER, LFB).

## > Perspectives

Quel est l'intérêt d'un dépistage génétique ?



## > Dossier

Quels sont les symptômes typiques de la neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine ?



## > Témoignage

« Ma vie avec l'amylose »



Le contenu de ce magazine a été développé avec la précieuse collaboration du Professeur P. N. Hawkins, Royaume-Uni et du Dr I. Conceição, Portugal.

## Les neuropathies amyloïdes héréditaires à transthyréline

### Généralités

Les neuropathies amyloïdes familiales à transthyréline (NAF-TTR) sont des maladies rares. Elles sont héréditaires et peuvent être transmises chez 50 % des enfants. Elles concernent l'adulte avec un âge de début très variable : dès 20 ans dans les familles d'origine portugaise jusqu'à parfois 90 ans dans les autres cas. Elles résultent d'une anomalie (mutation) du gène de la transthyréline. En France, la mutation V30M est la plus fréquente (50 % des cas), 35 autres mutations ont été identifiées. La majorité des patients porteurs de l'anomalie génétique déclareront cette maladie.

### Dépôts d'amylose

Les manifestations de cette maladie sont liées à l'accumulation de TTR anormale sous forme de dépôts d'amylose, dans différents organes et tissus. Ces dépôts vont altérer par leur accumulation le fonctionnement de ces organes. Ils sont très fréquents dans i) les nerfs périphériques responsables de la sensibilité et de la motilité des pieds et des mains, ii) les nerfs végétatifs qui contrôlent les systèmes de la tension artérielle, digestif, urinaire, sexuel, iii) le cœur, iv) parfois les reins, v) et les yeux.

### Manifestations

Il s'agit d'une maladie progressive. Les manifestations de début sont très variées : le plus souvent, il s'agit de troubles de la sensibilité des pieds, de troubles digestifs ou d'un amaigrissement involontaire ; plus rarement des troubles sensitifs ou une perte de force dans les mains, des troubles de la marche ou de l'équilibre.

### Diagnostic

Le diagnostic est souvent difficile et retardé de 3 ans. Il est plus rapide chez les patients ayant des antécédents similaires dans la famille. Le diagnostic nécessite d'y penser et de réaliser deux examens complémentaires spécialisés : a) un test génétique après une prise de sang, b) des biopsies de tissu pour caractériser des dépôts d'amylose. En l'absence d'antécédent familial (50 % des cas tardifs), la NAF-TTR est découverte lors du bilan d'une neuropathie périphérique progressive d'origine inconnue sans cause classique (diabète, prise chronique d'alcool, ou de médicaments toxiques), après les examens complémentaires spécialisés.

### Dépistage familial

Le diagnostic précoce des NAF-TTR nécessite un dépistage des porteurs de l'anomalie génétique responsable de la maladie qui constitue un progrès majeur pour les familles. Il est proposé aux sujets adultes dans le cadre d'une consultation génétique. Il permet de détecter très tôt les sujets à risque de développer la maladie, puis de leur proposer un suivi régulier pour débuter un traitement efficace dès le démarrage de la maladie. Un test génétique négatif permet de rassurer définitivement les autres sujets.

**Professeur  
David Adams**

Centre NNERF  
Coordinateur national  
CHU Bicêtre

## Traitements

La prise en charge des patients atteints de NAF-TTR fait appel à plusieurs spécialistes (pluridisciplinaire), neurologue, cardiologue et ophtalmologue de façon systématique et une douzaine d'autres si nécessaire. Le traitement de référence proposé depuis 20 ans est la transplantation hépatique qui permet de remplacer le foie, principale source de production de la transthyrétine (TTR) mutée responsable de l'amylose. Elle s'avère très efficace chez les patients jeunes (âgés de moins de 50 ans) avec mutation V30M à un stade débutant de la maladie. Des médicaments anti-amyloïdes ont été élaborés : un médicament stabilisateur de TTR a reçu l'autorisation de mise sur le marché ; prescrit tôt au stade où les patients peuvent marcher sans aide, il permet de ralentir la neuropathie. D'autres approches sont évaluées dans le cadre d'essais cliniques, comme des thérapies géniques qui empêchent la production de TTR mutée et sauvage (normale) également toxique chez les sujets âgés.

## Le Centre de Référence Maladies Rares

Le Centre de Référence Neuropathies Amyloïdes Familiales (NNERF) a permis le diagnostic des premiers cas de NAF-TTR en France, la première transplantation hépatique en 1993, la prescription du premier médicament anti-amyloïde en 2009, les doubles transplantations foie-cœur en 2011. Il a été labellisé en 2005 par le Ministère de la Santé et relabellisé en 2011. Il est constitué de 3 sites (Neurologie au CHU Bicêtre, Cardiologie au CHU Bécclère, Transplantation hépatique CHU Paul-Brousse) qui ont plus de 20 ans d'expérience dans le diagnostic et la prise en charge des NAF-TTR. Le Centre NNERF dispose de tous les spécialités requises pour établir le diagnostic, traiter les patients et prendre en charge les familles ; il est impliqué dans tous les essais cliniques internationaux. Il organise des journées annuelles et a créé un site internet (<http://www.nnerf.fr>) pour informer et former des professionnels de santé, les patients et leurs familles à cette maladie.

## Le réseau CORNAMYL

Les cas de NAF-TTR sont répartis sur l'ensemble du territoire français contrairement au Portugal où ils sont regroupés au nord du pays. Le centre NNERF a dû déployer un système de soins et de diagnostic à l'échelon national et a créé un réseau national (CORNAMYL) pour offrir les mêmes chances aux patients avec NAF-TTR quel que soit leur lieu de résidence. Ce réseau collaboratif est constitué de 10 centres interrégionaux de maladies neuromusculaires rares, labellisés par le Ministère de la Santé (Cf Tableau dans la rubrique « Pour en savoir plus »). Chaque centre dispose des spécialistes neurologues, cardiologues et généticiens formés au diagnostic et à la prise en charge des NAF-TTR. Le rôle du Centre de Référence National NNERF est de proposer le traitement anti-amyloïde le plus adapté selon la sévérité de la neuropathie et de la cardiopathie. Ce réseau permet un suivi neurologique et cardiologique de proximité et le dépistage des cas familiaux.

## Les grands progrès pour les NAF-TTR

Le Centre de Référence NNERF a participé aux principales avancées médicales des 30 dernières années. Il poursuit ses efforts en lien avec le réseau CORNAMYL pour faciliter un diagnostic précoce et participe aux essais cliniques pour les médicaments anti-amyloïdes.

**Professeur  
David Adams**

Centre NNERF  
Coordinateur national  
CHU Bicêtre

# Neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine : historique

**> Soixante ans après le premier cas décrit au Portugal, la neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine a été identifiée chez de nombreux autres patients dans le monde entier. Avec l'amélioration des soins médicaux, les médecins des centres spécialisés deviennent plus expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.**

## Des origines au Portugal<sup>1</sup>

La neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine (NAF-TTR) a été initialement décrite dans les années 50 au Portugal chez des patients d'une trentaine d'année. La présentation de la maladie était assez uniforme avec des troubles de la sensibilité débutant aux pieds, s'étendant progressivement aux jambes puis aux mains et suivis de perte de force, d'un amaigrissement et de troubles digestifs.

1. Roberts JR, et al. Transthyretin-Related Amyloidosis. Medscape, Aug 15, 2011: <http://emedicine.medscape.com/article/335301-workup>

La NAF-TTR a été décrite ensuite au Japon et en Suède. La NAF-TTR est une maladie rare (moins d'une personne sur 100 000 au monde<sup>2</sup>), mais est plus fréquente dans certains pays, en raison de la présence dans les familles et les communautés d'une mutation génétique spécifique.

## Aspects génétiques

C'est en 1984 que le Pr Saraiva a identifié l'anomalie génétique responsable de cette maladie, elle concerne le gène de la transthyrétine (ou pré-albumine). En particulier, la mutation génétique « Met30 » a été identifiée chez 1 personne sur 1000 dans le Nord du Portugal. Cette mutation a aussi été décrite dans de nombreux autres pays, notamment dans le nord de la Suède, et au Japon.

## Les cas de neuropathie amyloïde familiale en France

C'est en 1989 que les premiers cas de neuropathies amyloïdes sans histoire

2. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - Décembre 2011 - Number 1: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf), voir page 13 « Familial amyloid polyneuropathy »

familiale ont été décrits (formes sporadiques qui représentent jusqu'à 50 % des cas français).

Au cours des 10 dernières années, on s'est aperçu que cette maladie pouvait provoquer des troubles beaucoup plus variés qu'au Portugal expliquant en grande partie le retard pour en faire le diagnostic.

D'autres mutations sont responsables d'atteintes cardiaques, méningées ou oculaires prédominantes; certaines ne provoquent pas d'amylose.

## Comment fait-on le diagnostic de neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine ?

Les méthodes pour faire le diagnostic de NAF sont assez simples encore faut-il y penser. Un test est fait à partir d'une prise de sang envoyée dans un laboratoire spécialisé en biologie moléculaire. Une 2<sup>e</sup> méthode fait appel à un prélèvement de tissu (biopsie) à la recherche de dépôts d'amylose. Les endroits les plus habituels pour faire cette biopsie sont : la lèvre, le nerf, ou l'estomac. Ces prélèvements de tissu se font sous anesthésie locale et

sont envoyés au laboratoire d'anatomo-pathologie pour rechercher les dépôts d'amylose. Ces dépôts ont une coloration unique en rouge (colorant rouge Congo)

ou bicolore (vert/jaune) en lumière polarisée. Les biopsies nerveuses ne sont réalisées que dans certains centres spécialisés. Les dépôts d'amylose sont parfois très petits et dispersés

et peuvent être ainsi difficiles à trouver. Cela explique aussi pourquoi on peut être amené à refaire certains prélèvements.

## Test génétique – la clé pour révéler une maladie héréditaire ou évaluer le risque de la développer

### Pourquoi le test génétique peut être important ?<sup>1</sup>

Dans les neuropathies amyloïdes héréditaires (NAH), une erreur s'est glissée dans la séquence d'ADN (mutation) au sein du chromosome 18 conduisant à fabriquer une protéine modifiée : la transthyréline (TTR) mutée qui ne fonctionne pas normalement. Le risque de transmettre cette anomalie aux enfants est de 50 % quel que soient le sexe des enfants et celui des parents

(on parle de transmission autosomique dominante). Les tests génétiques permettant de révéler cette anomalie génétique sont réalisés dans un laboratoire de biologie moléculaire après une prise de sang (principalement à l'hôpital du Kremlin Bicêtre). Dans les familles de patients touchées par l'amylose, il est possible d'identifier des proches, porteurs du gène anormal et donc à risque de développer la maladie. Ce test est uniquement proposé aux adultes (plus de

18 ans), après consultation de conseil génétique. Celle-ci est très utile pour aider les familles à mieux appréhender cette maladie complexe, comprendre les enjeux (risques de transmission, éventuels bénéfices et inconvénients liés au test génétique) pour prendre la décision de faire le test. Ce dépistage constitue un réel progrès pour les familles, permettant de connaître le diagnostic à un stade précoce, là où les traitements peuvent être les plus efficaces.

■ **Il est important de savoir qu'en France la très grande majorité des sujets qui ont hérité d'une mutation du gène de la TTR sont à risque de développer la maladie contrairement à la Suède où ce risque est de 50 % (on parle alors**

**de maladie génétique à pénétrance variable)<sup>2</sup>.**

Les antécédents familiaux apportent des indications sur l'âge probable d'apparition des premiers symptômes de la maladie pour les descendants, avec la possibilité de déclarer

plus tôt la maladie dans la nouvelle génération<sup>3</sup> (on parle d'anticipation). Au sein d'une même famille, les symptômes de début peuvent être différents, d'où l'importance pour les familles de connaître tous les signes possibles de début.

1. Adams D, Théaudin M, Lozeron P. Amylose héréditaire. ©www.amylose.asso.fr 2014 : [http://www.amylose.asso.fr/amylose\\_hereditaire.php](http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php)

2. Hawkins PN, et al. Amyloidosis overview Information for patients, National Amyloidosis Centre, © 1999-2009 UCL: <http://www.ucl.ac.uk/medicine/amyloidosis/nac/overview>

3. Roberts JR, et al. Transthyretin-Related Amyloidosis, Medscape, Aug 15, 2011: <http://emedicine.medscape.com/article/335301-overview#a0104>

# Quel est l'intérêt de faire un test génétique ?

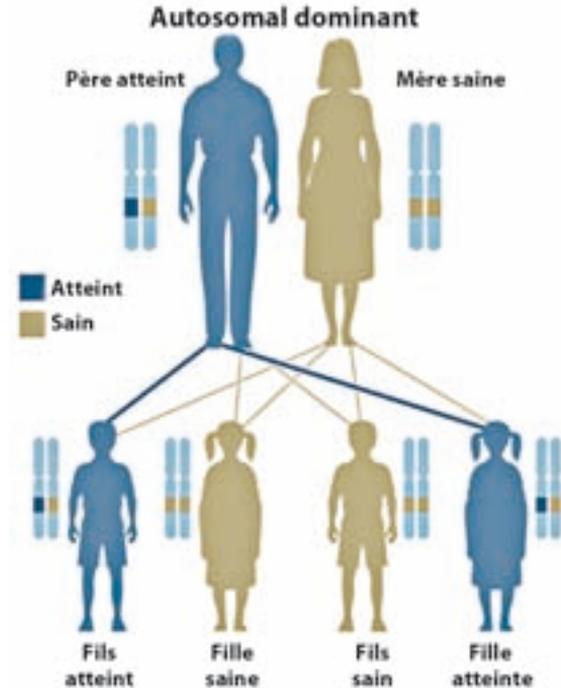
## Que peut vous apprendre un test génétique ?

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles vous pouvez envisager de faire un test génétique, par exemple, si vous :

- Avez un membre de votre famille qui est atteint et vous voulez savoir si vous êtes à risque de développer un jour la maladie
- Avez un projet de grossesse ou vous débutez une grossesse et souhaitez savoir si vous risquez de transmettre l'anomalie génétique à votre enfant
- Vous n'avez pas d'antécédents dans votre famille, mais votre médecin souhaite par un test génétique confirmer ou infirmer cette hypothèse

## Comment savoir si je dois faire un test génétique ? Et quels sont les motifs pour se faire dépister ?

Intervenir avant toute déclaration de la maladie constitue un des grands progrès de la médecine depuis la fin



© March 2012, Genetics Home Reference

du 20<sup>ème</sup> siècle pour éviter le développement d'une maladie grave et proposer un traitement adapté. Se soumettre à un test génétique est une décision individuelle et très personnelle. Pour quiconque envisage de faire un test, un conseil génétique par un

expert est très important : il vous aidera à faire le bon choix pour vous. Voilà quelques-unes des questions qu'il peut être utile de discuter avec un conseiller génétique :

- Qu'est-ce que mes antécédents médicaux familiaux signifient pour



mon propre risque de développer une amylose héréditaire?

- Quels sont mes risques de développer la maladie si le test montre que j'ai le gène muté qui me rend « à risque » ?
- Quel est l'intérêt de savoir que j'ai le gène qui me rend « à risque » de développer l'amylose héréditaire ?
- Y a-t-il des inconvénients liés au test ?
- Quels sont les inconvénients de savoir que je

suis porteur du gène qui me rend « à risque » de développer l'amylose héréditaire?

- Si mes tests montrent que j'ai le gène qui me rend « à risque » d'amylose héréditaire, que dois-je dire à ma famille : doivent-ils tous faire le test ?
- Mes résultats seront-ils confidentiels et non communiqués aux assureurs et aux employeurs ?
- Quels traitements sont

disponibles pour la neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine et quelle est leur efficacité ?

### **Les bénéfices du diagnostic précoce d'amylose héréditaire**

Comme souligné précédemment, entreprendre un test génétique est une décision personnelle. Un des aspects clés de l'amylose à TTR tient au fait que c'est une

maladie progressive, dans laquelle les symptômes s'aggravent si elle n'est pas diagnostiquée et traitée de façon appropriée. Savoir que vous portez le gène muté qui vous rend à risque de développer cette amylose à l'avenir peut être déterminant pour recevoir un diagnostic très précoce et des soins adaptés de la part de votre médecin. Les personnes porteuses d'un gène muté qui augmente le risque de présenter des symptômes de neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine sont suivies de près (généralement une fois par an). Dès que des signes ou symptômes mineurs apparaissent, une action précoce appropriée peut être entreprise par l'équipe médicale.

## Quelle est la meilleure démarche pour une personne potentiellement concernée par l'amylose héréditaire à transthyrétine qui envisage un test génétique ?

« En France, cette démarche respecte un protocole strict, encadré par des lois bioéthiques », explique Géraldine Nonnez, psychologue clinicienne à l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre à Paris, centre de référence national pour les neuropathies amyloïdes familiales\*. Ce protocole

permet de s'assurer que les personnes désirant connaître leur statut génétique sont bien préparées et reçoivent une information adéquate et sont capables le « jour J » de rendu de résultat d'être « préparées » à recevoir celui-ci. Il ne s'agit pas d'une prise de sang banale. Il impose un accompagnement psychologique, sous forme d'entretiens, qui « *offre un « espace-temps » d'échange autour de la maladie avant et après les prélèvements sanguins nécessaires au diagnostic. Cet accompagnement psychologique précède toute annonce diagnostique et se déroule sur plusieurs semaines. L'objectif majeur est d'aider la personne à exprimer les motivations de sa démarche, ses préoccupations, ses attentes. Cette annonce n'est pas une démarche anodine : elle engage la responsabilité individuelle et familiale, comme toute maladie génétique* ». La

demande de statut répond à une attente individuelle, ou parfois à celle d'un couple avec un désir d'enfant. La personne souhaite connaître son statut, être informée des risques de transmission et se renseigner sur une éventuelle procréation médicalement assistée (diagnostic prénatal ou pré-implantatoire).

## Le droit de savoir... ou de ne pas savoir

La personne peut à tout moment interrompre cette démarche ou différer l'annonce d'un résultat pour convenances personnelles (examen, fête familiale, vacances...). La demande de statut impose la majorité civile. Cette limite reste établie par les autorités médicales qui précisent qu'il n'y a pas d'intérêt médical à connaître son statut avant puisque la maladie apparaît tardivement. Il s'agit d'une décision qui engage l'avenir, et que seule une personne majeure peut prendre.

## Le protocole de diagnostic de l'amylose comporte 5 étapes :

- Rencontre avec le neurologue qui établit l'arbre généalogique
- Mise en place d'un accompagnement psychologique
- Réalisation de deux prélèvements sanguins
- Annonce des résultats par le médecin (neurologue ou spécialiste de l'amylose à TTR)
- Suivi psychologique : un entretien (ou plus si le patient le souhaite)



« La demande de statut chez un jeune de 18 ans requiert encore plus l'attention de l'équipe médicale », souligne M. Nonnez. « Le psychologue doit évaluer ses motivations et soulever une éventuelle pression familiale, traduisant l'angoisse des parents culpabilisés par le risque de transmission et inquiets pour le devenir de leur enfant. Les résultats génétiques constituent un verdict souvent sans appel, dont les parents ne sont pas coupables, mais dont ils se sentent responsables malgré tout ».

## Et si les résultats montrent la présence d'une mutation ?

Comme en témoigne M. Nonnez, « toute annonce diagnostique représente un moment intense

affectivement ». Lorsqu'une personne apprend qu'elle est porteuse de la mutation, « une confusion de sentiments peut l'envahir, parmi lesquels la révolte (« pourquoi moi, pourquoi ma famille, qu'ai-je fait ? »), le fatalisme (« je vais être comme mon père »), etc ». Une équipe d'experts est là pour répondre à toutes les questions qui peuvent surgir sur la maladie. Le soutien psychologique en particulier peut permettre à la personne qui a reçu le diagnostic d'être accompagnée dans cette étape de vie pour parvenir à dépasser le choc de l'annonce et reprendre en main son destin.

\*Service du Professeur Adams,  
Tel : secrétariat : 01 45 21 31 59 ;  
consultation : 01 45 21 25 02 ;  
fax : 01 45 21 31 49 ;  
Email : crmc.nnerf@bct.aphp.fr

## Être porteur d'une mutation génétique ne signifie pas être malade :

entre le moment où l'on apprend qu'on est porteur et celui où la maladie se déclare, il y a toute une période de vie où l'on est en bonne santé, qui varie selon la mutation dont on est porteur. L'avantage de savoir que l'on est porteur d'une mutation est que des bilans réguliers peuvent être effectués pour déceler des signes précoces de la maladie et qu'un traitement efficace peut être commencé aussi tôt que possible pour freiner la progression des symptômes.

# Quels sont les symptômes typiques de la neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine ?<sup>1</sup>

**> La neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine est une maladie progressive, dans laquelle les symptômes évoluent avec le temps<sup>1</sup>.**

**Les symptômes sensitifs** apparaissent généralement les premiers. Une perte de la sensation de température (froid/chaud) ainsi que des sensations telles que fourmillements, picotements ou engourdissement (paresthésies) ou des sensations de douleur intense (comme une brûlure) sont des symptômes précoces typiques d'amylose héréditaire. Ces troubles commencent dans les extrémités des jambes et remontent pour atteindre le haut des jambes et

les mains. Quelques années après le début des symptômes, d'autres fibres nerveuses sont généralement touchées et provoquent une faiblesse musculaire commençant dans les pieds et pouvant gêner la marche. La perte de la capacité à étirer les pieds et les doigts de pied peut conduire à une démarche avec un pied « tombant » (le pied frappe le sol « en claquant »).

Très tôt dans le développement de la maladie, les patients peuvent connaître une perte de poids involontaire, des épisodes de constipation alternant avec des diarrhées, ou des dysfonctions sexuelles dues à un mauvais fonctionnement du système nerveux. Ces symptômes progressent avec la maladie, avec une sensation de vertige ou de faiblesse en se levant rapidement en raison d'une baisse de tension artérielle. Une faiblesse

et une fonte musculaire accompagnent également la progression de la maladie.

Une **atteinte cardiaque** peut se traduire par des évanouissements ou des palpitations dans les premières années, et plus tard, un épaississement du muscle cardiaque peut entraîner une insuffisance cardiaque marquée par un essoufflement. L'implantation d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) s'avère souvent nécessaire pour éviter des arrêts cardiaques. Certaines mutations de la TTR sont fortement associées à une atteinte cardiaque<sup>2</sup>.

L'**atteinte rénale** n'est pas fréquente et si elle se déclare, c'est habituellement tard dans le développement de la maladie. Elle peut conduire à une insuffisance rénale

1. Adams D, Théaudin M, Lozeron P. Amylose héréditaire. © www.amylose.asso.fr 2014 : [http://www.amylose.asso.fr/amylose\\_hereditaire.php](http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php)

2. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-97.

nécessitant une dialyse. Des **troubles de la vision** dus à une atteinte des yeux peuvent survenir dans les étapes tardives de la maladie ou plus tôt, dans le cas de certaines mutations rares.

Si elle n'est pas traitée, cette maladie conduit à une aggravation des symptômes et peut provoquer le décès, c'est pourquoi un traitement précoce, supervisé par un médecin spécialiste avec une expérience de l'amylose, est important et peut faire une véritable différence pour les personnes atteintes de cette maladie. De nombreuses choses peuvent être mises en place pour aider à ralentir la progression des symptômes et aussi pour préserver la qualité de vie des personnes concernées.

## Quels sont les traitements ?<sup>3</sup>

La meilleure prise en charge pour les personnes atteintes d'amylose à TTR est apportée par une équipe multidisciplinaire, incluant un neurologue, un cardiologue, et un gastro-entérologue ou d'autres spécialistes<sup>3</sup>. Quand la maladie s'est déclarée, les patients sont généralement

suisés tous les 6 à 12 mois pour en évaluer la progression. Selon la nature de ses symptômes, une personne peut avoir besoin de consulter différents spécialistes.

## La « greffe » de foie ou transplantation hépatique

Jusqu'à récemment, la « greffe » de foie ou transplantation hépatique était la seule option thérapeutique chez ces patients<sup>4,5</sup> et en décembre 2009, près de 1800 greffes avaient été pratiquées dans le monde<sup>6</sup> : la moitié au Portugal, 10 % en France au centre chirurgical de référence Hépatobiliaire de Paul Brousse<sup>7</sup>.

La transplantation hépatique peut améliorer la survie et la qualité de vie si elle est réalisée à un stade précoce de l'évolution de la maladie<sup>8</sup>. En effet, cette procédure peut retarder

voire arrêter la progression des symptômes, mais elle ne peut pas réparer les dommages des nerfs ni du système nerveux<sup>1</sup>. C'est pourquoi elle est principalement envisagée chez les patients aux stades précoces de la maladie. Les résultats sont meilleurs chez les patients porteurs d'une mutation V30M<sup>2</sup> et chez les personnes plus jeunes, ainsi que chez les personnes ayant des symptômes moins avancés et en bonne forme générale<sup>9</sup>. Cependant, il peut ne pas être possible de réaliser cette greffe chez certains patients, en raison de la sévérité de leur maladie, de leur âge, d'autres maladies associées ou de leur état général.

La transplantation hépatique est une procédure chirurgicale lourde, qui nécessite d'être réalisée en coordination avec un centre spécialisé, expert dans la prise en charge des patients atteints de neuropathie amyloïde familiale. Des effets secondaires peuvent apparaître liés à la prise au long cours (à vie) de médicaments anti-rejets. En cas de transplantation hépatique, l'équipe qui a réalisé la greffe assure un suivi rapproché. Un soutien psychologique, une assistance sociale, de la kinésithérapie ainsi que

3. Hawkins PN, et al. Amyloidosis overview Information for patients, National Amyloidosis Centre © 1999-2009 UCL: <http://www.ucl.ac.uk/medicine/amyloidosis/nac/overview>

4. Sousa A, et al. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet* 1995;60:512-21.

5. Adams D, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1495-504.

6. Sousa A, et al Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Hum Hered* 1993;43:288-94.

7. Wilczek HE, et al. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011;18(Suppl 1):188-190.

8. Koike H, et al. Diagnosis of familial amyloid polyneuropathy: wide ranged clinicopathological features. *Expert Opin Med Diagn* 2010;4:323-31.

9. Benson MD, et al. Transthyretin Amyloidosis. *Amyloid* 1996;3:44-56.



**(jaune) :**  
*paresthésie  
(perte de la  
sensibilité),  
faiblesse  
musculaire,  
douleur*

**(orange) :**  
*avec au moins  
un des signes  
suivants :  
vertiges en  
se levant,  
dysfonction  
sexuelle,  
alternance de  
constipation et  
de diarrhée et  
perte de poids*



des conseils pour améliorer la vie quotidienne peuvent également être offerts.

## Nouveaux traitements pharmacologiques

Depuis quelques années, des efforts importants ont été fournis par les laboratoires pharmaceutiques pour élaborer et mettre au point des médicaments pour lutter contre l'amylose héréditaire<sup>10,11</sup>. Ceci était nécessaire dans la mesure où la greffe hépatique n'est pas possible chez tous les patients (sujets de plus de

70 ans, contre-indication générale à celle-ci : antécédent de cancer récent, neuropathie trop sévère). Un médicament spécifique pour le traitement de la neuropathie amyloïde familiale a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament pour les patients atteints de cette maladie en Europe. Il agit comme stabilisateur de la

transthyréine (mutée et non mutée) pour qu'elle ne se dépose pas dans les tissus. La recherche se poursuit pour essayer de développer de nouveaux médicaments. Ainsi, différents essais cliniques sont en cours<sup>12</sup>, pour tester notamment des thérapies géniques bloquant la production de TTR.

**Important :**  
**Rappelez-vous que vous n'êtes pas seul face à la maladie et que les experts médicaux de l'équipe multidisciplinaire sont une des meilleures sources de soutien et d'aide pour vous et votre famille.**

10. Ando YL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584981/>.

11. Adams D, et al. FAP neuropathy and emerging treatments. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14:435.

12. Liste des essais cliniques en cours disponible sur le site Orphanet : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials\\_ClinicalTrials\\_Simple.php?lng=FR&lnkId=20307&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=FR&lnkId=20307&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu).

# « Ma vie avec l'amylose »

## Quand et comment avez-vous appris votre diagnostic ?

Mon père a été diagnostiqué en 1992-93 après une longue errance diagnostique : on pensait qu'il était en dépression depuis sa retraite, on l'incitait à « se bouger »... Lorsque nous avons appris que sa maladie était génétique, je n'ai d'abord pas voulu me faire dépister. J'ai appris en 1999 que j'étais « porteuse », mais j'ai un peu « oublié », tant que j'allais bien. En 2003-2004, j'ai commencé à avoir des douleurs dans les mains et les jambes et à être très fatiguée. Certains jours, j'avais l'impression de porter des bottes de plomb. Un électromyogramme a confirmé en mars 2005 que j'avais les premiers signes de la maladie : j'avais alors 57 ans.

## Comment avez-vous alors envisagé l'avenir ?

Je savais qu'une greffe de foie était possible et je voulais tenter ma chance, même si j'avais une mutation rare et un léger souffle au cœur. Je me suis lancée à corps perdu dans cette épreuve que je voulais passer au plus vite.

## L'amylose a-t-elle changé vos relations avec votre entourage ?

Lorsque la maladie s'est déclarée, mes collègues ont vu que je n'allais pas bien. Dans ma famille, je n'en avais pas parlé qu'à mes filles, je ne

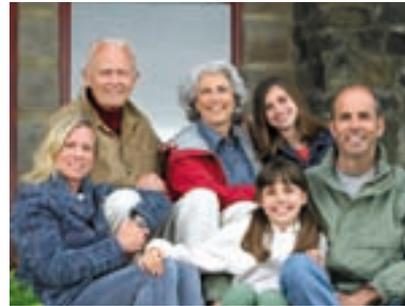
voulais pas en parler à mes parents pour ne pas rendre la maladie de mon père plus pesante. Je voulais aussi rester concentrée sur mon objectif : être greffée. Lors de l'annonce d'un diagnostic de maladie grave ou rare, on a l'impression que le monde s'arrête. En fait, on est toujours la même personne et les amis sont ceux qu'on avait « avant ». La vie continue, pour tout le monde. En 2006, après plusieurs mois d'attente pendant lesquels la greffe pouvait être imminente, le téléphone a finalement sonné un samedi soir, je devais venir tout de suite...

## Comment votre maladie affecte-t-elle votre qualité de vie ?

Les premiers temps après la greffe, j'étais très diminuée et j'ai préféré aller en maison de repos pour ne pas imposer mon état à mon entourage. J'ai repris le travail en mi-temps thérapeutique. À présent, la greffe m'a permis de retrouver un meilleur usage de mes jambes et de prendre de la distance avec mon amylose, j'en profite !

## Que faites-vous pour mieux vivre au quotidien ?

Bouger le plus possible, voyager, pratiquer du qi-gong\*, m'investir dans l'Association Française contre l'Amylose et suivre l'actualité médico-sociale grâce à Alliance maladies rares, être



attentive aux personnes qui m'ont accompagnée dans ce drôle de voyage, vivre le plus normalement possible...

## Comment pourrait-on améliorer la prise en charge médicale ?

Ce serait notamment par une meilleure coordination entre les différents spécialistes, des salles d'attente où il soit possible d'avoir un peu d'intimité... Ce compagnonnage avec les hôpitaux qui fait partie de notre quotidien reste difficile. La maladie est déjà envahissante, alors, même s'il y a de quoi « ressasser », je ne veux pas lui donner toute la place. En comprenant mieux le fonctionnement de l'hôpital, les contraintes des médecins, cela aide à ne pas se sentir personnellement blessé par les imperfections du système hospitalier. Nous bénéficions d'une médecine de pointe et il y a toujours des améliorations possibles, notamment avec les projets d'éducation thérapeutique.

\*gymnastique douce



## Un long parcours vers le diagnostic

**> Pour les patients atteints d'amylose héréditaire, le chemin vers un diagnostic précis est souvent long, car les symptômes peuvent être confondus avec ceux de maladies plus courantes : cela dépend de plusieurs**

**facteurs, comme les antécédents familiaux, la nature et la sévérité des symptômes.**

### **Retard diagnostique**

Le retard dans le diagnostic de neuropathie amyloïde héréditaire varie de 2 à 4 ans selon les cas. Il y a plusieurs raisons à cela : a) le fait que la maladie soit rare, b) plusieurs

manifestations possibles de début de la maladie ne sont pas spécifiques à celle-ci, conduisant les médecins à rechercher au préalable d'autres affections plus fréquentes, c) les antécédents familiaux manquent dans 50 % des cas lorsque la maladie se déclare tardivement (âge de plus de 50 ans), d) le visage de la maladie apparaît plus divers que l'on supposait. Une des raisons du retard

au diagnostic tient au fait que les premiers symptômes n'incitent pas nécessairement les patients à consulter immédiatement leur médecin.

- Des symptômes sensitifs, comme un fourmillement ou une perte de sensibilité ou des douleurs dans les pieds ou les extrémités des jambes sont les signes d'apparition les plus fréquents, présents chez environ 50 % des personnes qui développent une neuropathie amyloïde familiale à transthyréline. Ces patients sont secondairement dirigés vers un neurologue devant la persistance des troubles et un bilan de polyneuropathie sera fait.
  - Des symptômes végétatifs, comme des troubles digestifs (constipation récente, alternance d'épisodes de constipation et de diarrhée), ou des troubles de l'érection sont également possibles (30% des formes touchant les patients jeunes). Lorsque c'est le cas, ils peuvent amener les patients à consulter un gastro-entérologue ou un urologue et réaliser des examens complémentaires (avec une suspicion de syndrome de colon irritable, par exemple).
- Dans d'autres cas il s'agit d'un amaigrissement important involontaire, parfois associé à une perte sévère

de l'appétit qui poussera le médecin traitant à suspecter une maladie générale grave tel qu'un cancer ou une maladie inflammatoire.

En raison de sa rareté, la neuropathie amyloïde familiale à transthyréline n'est pas souvent envisagée par les médecins comme un diagnostic possible. Par conséquent, les patients subissent au préalable de nombreux examens (prise de sang) et parfois des tests douloureux pour rechercher une palette de diagnostics plus courants. Lorsque d'autres diagnostics sont évoqués, des traitements d'épreuve sont alors proposés.

Le retard diagnostique est plus important en France que dans les régions où la maladie est moins rare (régions endémiques, où les familles et les communautés ont l'expérience de la maladie). Dans ces régions en effet, les patients et les médecins sont plus sensibilisés à la possibilité d'une amylose héréditaire du fait entre autre de la présence d'antécédents similaires chez un des parents ou dans la fratrie. Une plus grande sensibilisation des médecins à cette maladie rare et aux tests diagnostiques, la confirmant ou l'écartant définitivement, permettra d'accélérer le diagnostic. Le test génétique des membres de la famille des

personnes diagnostiquées avec une amylose à TTR peut être un facteur significatif. Il évite notamment le retard diagnostique en identifiant les porteurs de la mutation bien avant l'âge de déclaration de la maladie. Ces personnes peuvent ensuite être suivies régulièrement par des médecins experts et, si des symptômes apparaissent, un programme de diagnostic et de soin peut être mis en place rapidement. Un programme de formation et de sensibilisation de ces sujets à la nécessité d'un suivi régulier en centre de référence et aux manifestations les plus fréquentes qui doivent alerter, a été élaboré (éducation thérapeutique).





# Maintenir la meilleure qualité de vie possible avec l'amylose

**Une fois l'amylose déclarée, les personnes concernées témoignent qu'envisager la vie quotidienne sous un nouvel angle aide à réduire l'impact de la maladie et à préserver une certaine qualité de vie.**

- Sur le plan professionnel, des conditions de travail aménagées (mi-temps thérapeutique, travail à domicile, aménagements du poste de travail...) peuvent vous aider à conserver une vie professionnelle satisfaisante et active.
- Pratiquer une activité physique adaptée, comme le Chi-Kung (Qi-Gong)\* ou la sophrologie\*\*, peut vous aider à vous relaxer et à vous réapproprier votre corps.
- Informez votre entourage proche sur la maladie pour les aider à comprendre votre situation. N'hésitez pas à dialoguer avec vos proches. Ils peuvent se sentir démunis ou impuissants, d'autant plus qu'il s'agit d'une maladie génétique, qui affecte toute une famille, soit directement, soit indirectement : certains membres sont touchés, d'autres non, mais tous sont concernés. Ensemble, il est souvent moins douloureux d'avancer malgré la maladie : votre entourage est votre allié contre la maladie.
- Développez au maximum votre réseau social : sollicitez des amis pour des sorties, pour le quotidien. S'ils peuvent vous aider, l'idéal est qu'ils fassent des choses avec vous.
- En cas de besoin, des professionnels de santé spécialisés peuvent vous apporter leur soutien : psychologues, nutritionniste. Les services de conseil génétique jouent un rôle clé pour soutenir non seulement le patient lui-même, mais aussi sa famille et les porteurs potentiels de la maladie.
- Vous pouvez aussi entrer en contact avec d'autres personnes atteintes d'amylose par le biais des associations de patients : échanger son expérience permet de se sentir moins seul.

*D'après un entretien avec Géraldine Nonnez, psychologue clinicienne à Kremlin-Bicêtre, Centre de référence sur l'amylose, Paris.*

\*Chi-Kung (Qi-Gong) : gymnastique traditionnelle chinoise associant mouvements lents, exercices de respiration et concentration.

\*\*Sophrologie : une méthode de développement personnel conçue pour réduire le stress et promouvoir un bien-être mental et physique.

# Liste des organisations de patients et des consultations

## > LISTE DES ORGANISATIONS DE PATIENTS :

### ▪ Association Française contre l'Amylose

BP 200 000,  
13796 Aix-en-Provence  
cedex 3  
Tél : 04 42 94 90 86  
[www.amylose.asso.fr/](http://www.amylose.asso.fr/)

### ▪ Association Amylose Infos

43 Allée des Sapins  
78980 Mondreville  
Tél : 01 30 42 58 74  
[www.amylose.net/index.php?ctrl=1](http://www.amylose.net/index.php?ctrl=1)

### ▪ Leyla

Parc activillage des Fontaines  
38926 Crolles cedex  
[www.leyla-asso.com/fr\\_association.php](http://www.leyla-asso.com/fr_association.php)

## > CONSULTATIONS

### ▪ Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales (Prof. D. Adams)

Hôpital Bicêtre, AP-HP  
Service de neurologie  
78, rue du Général Leclerc  
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex  
Tél : 01 45 21 25 02  
[david.adams@bct.aphp.fr](mailto:david.adams@bct.aphp.fr)  
[crmr.nnerf@bct.aphp.fr](mailto:crmr.nnerf@bct.aphp.fr)  
<http://offredesoins.aphp.fr/neuropathies-amyloides-familiales/>  
<http://asso.orpha.net/CRMNERF/cgi-bin/>

Il existe en région des consultations spécialisées

(centres de compétence) dont vous pouvez trouver les coordonnées sur le site Orphanet.

▪ **Orphanet** est le portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins, en libre accès pour tous publics. Il offre des informations sur les consultations expertes, les laboratoires de diagnostic, les projets de recherche en cours, les essais cliniques, les registres, réseaux, plateformes technologiques et associations de malades dans 40 pays européens. Pour s'informer sur l'amylose, entrer « neuropathie TTR » dans le moteur de recherche simple du site [www.orpha.net](http://www.orpha.net).

▪ **Eurordis** est une « alliance » non gouvernementale, qui fédère plus de 510 associations de patients atteints de maladies rares dans plus de 48 pays.

[www.eurordis.org/](http://www.eurordis.org/)  
Elle encourage le développement de services, comme des centres de repos et de vacances pour les patients et leurs familles, des lignes d'écoute téléphoniques...  
[http://rapsodyonline.eurordis.org/dev\\_rapsody/map/index/](http://rapsodyonline.eurordis.org/dev_rapsody/map/index/)

### ▪ Le réseau CORNAMYL

C'est un réseau coordonné de professionnels de santé, pour la prise en charge de NAF sur le territoire français. Ils font partie de centre de référence labellisés par le ministère de la Santé pour les neuropathies ou maladies neuromusculaires rares avec une formation spécifique pour le NAF. Ce réseau comporte 10 centres répartis sur la France métropolitaine et les DOM-TOM. Ils sont à même de faire le diagnostic, le dépistage génétique et le suivi régulier de proximité. Le choix du traitement initial au moment du diagnostic se fait en étroite collaboration avec le centre de référence NNERF.

[www.nnerf.fr](http://www.nnerf.fr)

## > POUR LES PATIENTS CONCERNES PAR UNE GREFFE DE FOIE

Pour des informations et des témoignages, vous pouvez prendre contact avec l'association Transhepate, qui travaille avec un réseau d'associations régionales.  
6 rue de l'Aubrac, 75012 Paris  
Tél : 01 40 19 07 60  
[transhepate@aol.com](mailto:transhepate@aol.com)  
[www.transhepate.org/](http://www.transhepate.org/)



Nous remercions l'**Association Française contre l'Amylose** pour sa participation à la réalisation de la version française de ce magazine.

# Réseau Cornamyl national de prise en charge des neuropathies amyloïdes familiales

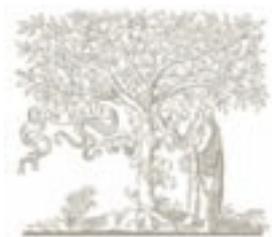
Centres Référénts	Adresse	Coordinateurs	Neurologues	Téléphone secrétariat
<b>PARIS - ÎLE DE FRANCE</b>				
CENTRE NNERF Coordinateur national CHU Bicêtre Hôpital Bécclère Hôpital Paul Brousse	CHU BICETRE Service de Neurologie 78 rue du G <sup>al</sup> Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex <a href="mailto:cmr.nnerf@bct.aphp.fr">cmr.nnerf@bct.aphp.fr</a>	PR ADAMS David <a href="mailto:david.adams@bct.aphp.fr">david.adams@bct.aphp.fr</a>	Pr ADAMS David Dr CAUQUIL Cécile Dr THEAUDIN Marie	Secrétaire coordinatrice 01 45 21 31 59 fax 31 49
<b>NORD</b>	CHU DE LILLE Pierre Swynghdauw Rue André Verhaegue 59037 Lille cedex	Pr THEVENON André <a href="mailto:andre.thevenon@chru-lille.fr">andre.thevenon@chru-lille.fr</a>	Dr A. LACOUR (Neurologue) Pr E. HACHULLA (Médecine Interne)	03 20 44 58 28
<b>PAYS DE LOIRE</b>	CHU HÔTEL DIEU Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques 44093 Nantes cedex	Pr PEREON Yann <a href="mailto:yann.pereon@nantes.inserm.fr">yann.pereon@nantes.inserm.fr</a>	Dr MUSSINI Jean-Marie Dr MAGOT Armelle	02 40 08 36 17
<b>ALSACE</b>	CHU HÔPITAL HAUTEPIERRE Service de Neurologie 78 rue du G <sup>al</sup> Le 91 Avenue Molière 67098 Strasbourg cedex	Pr TRANCHANT Christine <a href="mailto:christine.tranchant@chru-strasbourg.fr">christine.tranchant@chru-strasbourg.fr</a>	Dr Andoni ECHANIZ-LAGUNA	03 88 12 85 59 fax 83 20
<b>AQUITAINE</b> Bordeaux	HÔPITAL HAUT-LEVÊQUE Service de Neurologie Avenue Magellan 33604 Pessac cedex	Pr FERRER Xavier <a href="mailto:xavier.ferrer@chu-bordeaux.fr">xavier.ferrer@chu-bordeaux.fr</a>	Dr SOLE Guilhem <a href="mailto:guilhem.sole@chu-bordeaux.fr">guilhem.sole@chu-bordeaux.fr</a> Tél Poste 76 046	05 57 65 61 19 fax 66 09
<b>LIMOUSIN</b>	CHU DUPUYTREN 2 Avenue Martin Luther King 87042 Limoges cedex	Pr VALLAT Jean-Michel <a href="mailto:jean-michel.vallat@unilim.fr">jean-michel.vallat@unilim.fr</a>	Pr VALLAT Jean-Michel Pr MAGY Laurent	05 55 05 86 74 fax 65 67

Centres Référénts	Adresse	Coordinateurs	Neurologues	Téléphone secrétariat
<b>RHÔNES ALPES</b>				
Lyon	HÔPITAL DE LA CROIX ROUSSE Service de Neurologie 103 Grande rue de la Croix Rousse 69004 Lyon cedex	Pr ANTOINE Jean-Christophe <a href="mailto:j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr">j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr</a>	Dr PETIOT Philippe <a href="mailto:philippe.petiot@chu-lyon.fr">philippe.petiot@chu-lyon.fr</a> Dr VIAL	04 72 07 18 66 Fax 18 67
Grenoble	CENTRE HOSPITALIER LA TRONCHE Fédération de neurologie BP 217 38043 Grenoble	Pr ANTOINE Jean-Christophe <a href="mailto:j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr">j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr</a>	Dr LAGRANGE Emeline	04 76 76 61 61 Fax 56 31
Saint-Étienne	Hôpital Nord Service de Neurologie Bd A. Raymond 42055 St Étienne cedex 2	Pr ANTOINE Jean-Christophe <a href="mailto:j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr">j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr</a>	Pr ANTOINE Jean Christophe	04 77 12 78 05 fax 05 43
<b>PROVENCE - ALPES CÔTE D'AZUR</b>				
Nice	GH ARCHET 1 Service de Neurologie 151 Route St Antoine de Ginestière 06200 Nice	Pr DESNUELLE Claude <a href="mailto:desnuelle.c@chu-nice.fr">desnuelle.c@chu-nice.fr</a>	Dr C. DESNUELLE Dr E. DELMONT	04 92 03 55 05 Fax 58 92
Marseille	CHU LA TIMONE Service de Neurologie 264 rue St Pierre 13385 Marseille cedex	Pr POUGET Jean <a href="mailto:jean.pouget@ap-hm.fr">jean.pouget@ap-hm.fr</a>	Dr FRANQUES Jérôme	04 91 38 65 79 fax 04 91 38 49 46
<b>DÉPARTEMENTS D'OUTRE-MER</b>				
<b>MARTINIQUE</b> Fort de France	CHU ZODA QUITMAN BP 632 97261 Service de Neurologie Fort de France cedex	Dr BELLANCE Rémi	Dr SIGNATE Aïssatou	05 96 55 22 61
<b>ÎLE DE LA RÉUNION</b> Saint Pierre	CH Sud Réunion St Pierre - BP 350 97448 Saint Pierre cedex	Dr MIGNARD Claude <a href="mailto:claude.mignard@chr-reunion.fr">claude.mignard@chr-reunion.fr</a>	Dr MIGNARD Claude	02 62 35 94 45

# Répartition géographique du réseau Cornamyl







ELSEVIER  
MASSON

**Au cœur de l'information santé**

**Retrouvez Magpatients sur Internet :**  
[www.magpatients.org/brochure/fr-naf.html](http://www.magpatients.org/brochure/fr-naf.html)