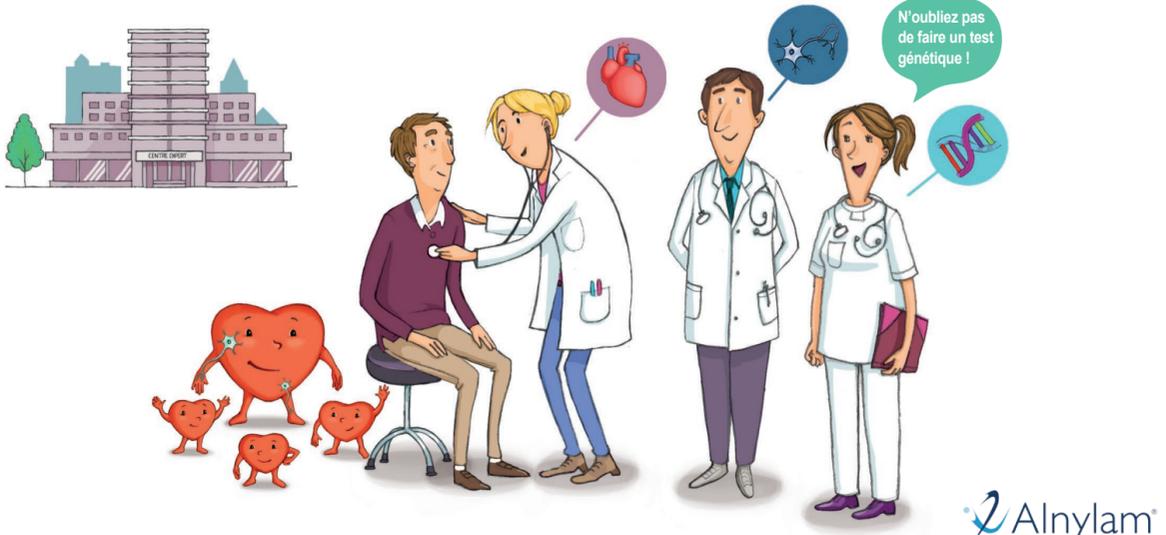


La collaboration neuro/cardio au cœur de la prise en charge des patients ATTRv



Alnylam
PHARMACEUTICALS

Les amyloses

- Les amyloses constituent un groupe hétérogène de maladies liées à l'accumulation extra cellulaire de fibrilles amyloïdes localisées ou systémiques
- La localisation et le type de dépôt amyloïdes ainsi que la toxicité des précurseurs solubles entraînent des manifestations cliniques différentes et des atteintes d'organes différentes. **L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic.**

Amyloses cardiaques : comment les différencier ?

Les amyloses cardiaques sont des **cardiomyopathies hypertrophiques (CMH)** caractérisées par une **accumulation de fibrilles amyloïdes** dans le cœur.¹ Les **cardiomyopathies amyloïdes** sont responsables d'un épaississement du myocarde pouvant se compliquer par l'apparition d'une **insuffisance cardiaque** et de **troubles de la conduction**.

Les amyloses sont certainement **plus fréquentes** qu'on ne le pense car **sous diagnostiquées**, les signes cliniques pouvant évoquer d'autres cardiomyopathies.



2 protéines sont responsables de 3 types d'amyloses cardiaques :

- Les chaînes légères impliquées dans amylose AL
- La transthyrétine mutée ATTRv ou sauvage impliquées dans les amyloses sauvages

QUAND PENSER AUX AMYLOSES CARDIAQUES ?²



- Devant toute cardiomyopathie hypertrophique
- Devant une insuffisance cardiaque à FEVG* préservée
- Devant une insuffisance cardiaque à FEVG* altérée avec hypertrophie myocardique
- Devant toute hypertrophie myocardique symptomatique
- Devant une HVG avec BSA3 ou BAV2-3 ou FA ou flutter
- Devant un RAC avec HVG ou bas débit, bas gradient

* FEVG = Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche / HVG = Hypertrophie Ventriculaire Gauche / BSA3 = Bloc Sinuso-Atrial du 3^{ème} degré / BAV2-3 = Bloc Auriculo-Ventriculaire de type 2 ou 3 / FA = Fibrillation Auriculaire / RAC = Rétrécissement Aortique Calcifié.

Les différents types d'amyloses cardiaques^{3,4}

Types d'amylose	Caractéristiques	Dépôts	Sources	Organes principalement atteints	Âge au diagnostic
Amylose à chaînes légères AL		Chaînes légères (Kappa ou Lambda)	MoeLle osseuse	Cœur, rein, foie, système nerveux...	Âge médian au diagnostic de 67 ans
Amylose à transthyrétine	Héréditaire hATTR ou ATTRv (variant)	Transthyrétine mutée	Foie	Système nerveux périphérique et autonome, cœur	25% des patients : début précoce de la maladie (30 ans) 75% des patients : début tardif (après 50 ans)
	« Sénile » wtTTR	Transthyrétine non mutée	Foie	Cœur	Patient âgé : âge moyen au diagnostic de 78 ans

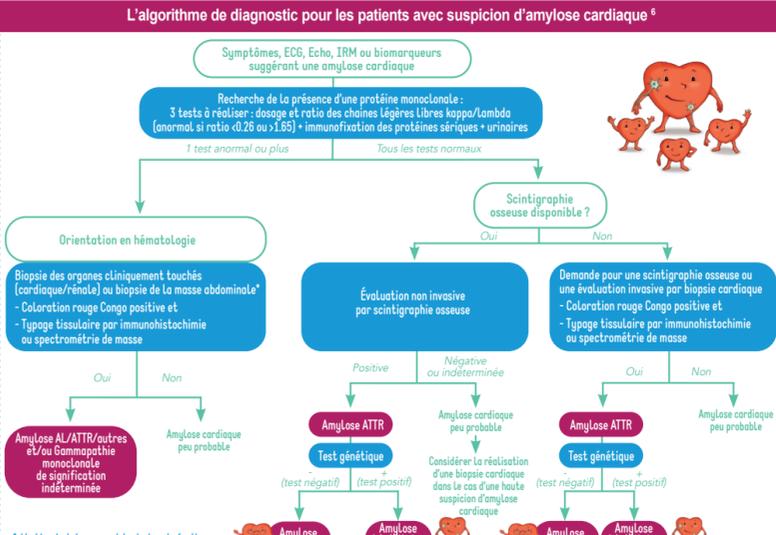
Amyloses cardiaques : quelle démarche diagnostique ?

Il est essentiel d'établir un **diagnostic d'amylose** et de déterminer le type d'amylose afin d'instaurer une **prise en charge adaptée**.

Les examens et explorations pour poser le diagnostic⁵

- INTERROGATOIRE**
- BIOMARQUEURS**
 - Élévation de la troponine et du NT-proBNP
- ÉLECTROCARDIOGRAMME**
 - Microvoltage
 - Pseudo-onde Q
 - Troubles de la conduction atrio-ventriculaire
- ÉCHOGRAPHIE**
 - Hypertrophie VG concentrique > asymétrique
 - Altération du strain VG (basal > apical)
 - Épaississement des valves (mitrale et tricuspide)
 - Épanchement péricardique
 - Hypertrophie VD (> 5 mm)
- SCINTIGRAPHIE OSSEUSE**
 - Fixation cardiaque du traceur 99mTc-DPD, 99mTc-HMDP ou 99mTc-PYP de scintigraphie osseuse
- IRM CARDIAQUE**
 - Anomalies morphologiques myocardiques décrites ci-dessus
 - Septum interventriculaire épais
 - Rehaussement tardif diffus après injection de gadolinium (VG, VD, OG, OD)

L'algorithme de diagnostic pour les patients avec suspicion d'amylose cardiaque⁶



Le cas spécifique de l'ATTRv : connaître les signes et les symptômes pour proposer un dépistage

- La prévalence de l'amylose cardiaque à transthyrétine est difficile à évaluer, notamment en raison :
 - de la diversité des symptômes qui sont variés et peu spécifiques, ce qui rend leur diagnostic difficile ;
 - de l'impossibilité de faire la différence entre une forme « sauvage » et une forme « mutée » en l'absence de test génétique.

Néanmoins les amyloses héréditaires pourraient représenter à elles seules plus de 5 % des cardiopathies hypertrophiques.

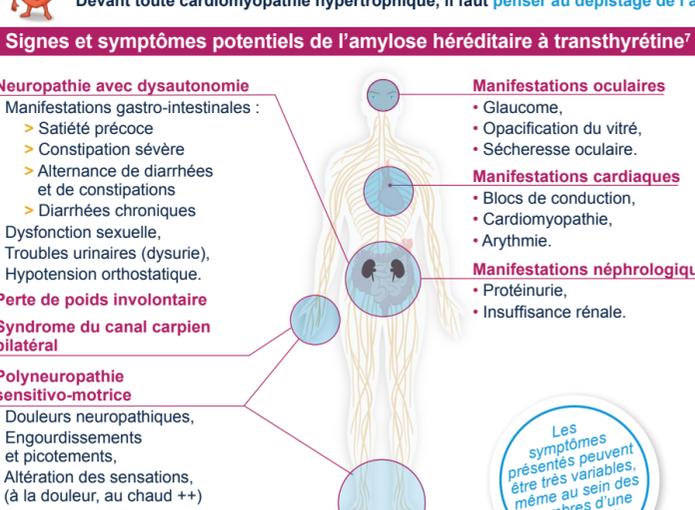
L'amylose à transthyrétine héréditaire est une forme d'amylose dans laquelle le gène codant pour la transthyrétine (TTR), protéine qui intervient notamment dans le transport de la vitamine A, est muté. La TTR va alors s'accumuler en fibrilles amyloïdes dans les tissus et principalement dans le système nerveux périphérique mais potentiellement dans tous les organes (cœur, yeux, reins...).

La maladie entraîne ainsi généralement une dysfonction des organes atteints et notamment du cœur et des nerfs périphériques.

La prise en charge devra donc être multidisciplinaire et sera adaptée selon les fonctions et les organes atteints.

Devant toute cardiomyopathie hypertrophique, il faut penser au dépistage de l'amylose héréditaire à transthyrétine.

Signes et symptômes potentiels de l'amylose héréditaire à transthyrétine⁷



Les symptômes présentés peuvent être très variables, même au sein des membres d'une même famille

Le dépistage, une étape essentielle⁸

Le **dépistage précoce** de l'amylose héréditaire à transthyrétine est important pour le patient puisqu'une **prise en charge adaptée**, pourra alors lui être proposée. L'amylose héréditaire à transthyrétine étant une maladie autosomique dominante, le dépistage des **apparentés** du malade devra également être proposé, à partir de leur majorité.

Le dépistage, une démarche simple

- ✓ 1 prescription du test de dépistage
- ✓ 1 consentement éclairé du patient
- ✓ 1 prélèvement sanguin ou salivaire* (tube EDTA)
- ✓ 1 résultat donné par un centre habilité



Pour connaître la liste des centres habilités à réaliser les tests de dépistage, rendez vous sur le site orphane⁹ : <https://www.orphane.net>

* Le résultat de la prise de sang pourra être confirmé par une biopsie des glandes salivaires à la recherche de dépôts amyloïdes

L'ATTRv : la nécessité d'une prise en charge adaptée par une équipe pluridisciplinaire

Les signes et symptômes de l'amylose héréditaire à transthyrétine sont très divers. La prise en charge des patients doit donc être **globale** et reposer sur une **coopération pluridisciplinaire** entre différents spécialistes (**neurologues, cardiologues, ophtalmologistes...**) et équipes paramédicales. L'association française contre l'amylose peut également être un soutien pour vos patients.⁸

Une équipe pluridisciplinaire...

Au minimum, l'équipe multidisciplinaire doit être composée :¹⁰



Et les autres spécialistes doivent être consultés si besoin :¹⁰



...pour une prise en charge globale avec :

- Traitement spécifique de l'amylose ATTRv** (ARNi, ASO ou stabilisateur du tétramère)
- Traitements symptomatiques des atteintes** cardiovasculaires, digestives, sexuelles, hypotension orthostatique, oculaires...
- Conseil génétique** pour le dépistage des membres de la famille d'un malade
- Soutien par l'association de patients** (Association Française contre l'Amylose)

Certains médicaments couramment utilisés sont délétères pour les patients atteints d'ATTRv : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine et bêta-bloquants.¹

Points clés

L'amylose à transthyrétine héréditaire ou ATTRv est une forme d'amylose dans laquelle le gène codant pour la transthyrétine (TTR), est muté. La TTR va alors s'accumuler en fibrilles amyloïdes dans les tissus et principalement dans le système nerveux périphérique mais potentiellement dans tous les organes (cœur, yeux, reins...).

1 Diagnostiquer le plus tôt possible l'ATTRv : Pensez au test génétique !

L'objectif principal est de réaliser un **test génétique pour l'ATTRv** devant tout patient présentant une **cardiomyopathie liée à la transthyrétine**. En effet, il faut établir rapidement le diagnostic précis afin de **traiter de façon précoce** le patient avec une **thérapie adaptée** pour améliorer sa survie et sa qualité de vie.

2 Une prise en charge complète pour l'amylose ATTRv

Du fait de son atteinte systémique, la prise en charge doit être **multidisciplinaire**. En particulier **les patients atteints d'une forme cardiaque d'ATTRv** doivent être **également suivis par un neurologue, un généticien et un ophtalmologue**.



En pratique, quand faut-il demander une évaluation de son patient ATTR-CM par le neurologue ?

Si votre patient présente une atteinte **sensitive** (faiblesse musculaire, altération sensation douloureuse ou de température), une **atteinte motrice** (difficulté à la marche) ou une **dysautonomie** (hypotension orthostatique, diarrhée, constipation, dysfonction érectile) ; il est nécessaire d'évaluer la fonction neurologique de ce dernier à travers un examen clinique et pourra confirmer la forme héréditaire de l'amylose à TTR et permettra aux apparentés de se faire dépister et d'identifier leur risque de développer la maladie, garantissant un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée.



Rendez-vous sur : <https://attrvoirplusclair.fr/>

