

# Amylose héréditaire à transthyrétine (Amylose hATTR)

TTR02-FRA-00173 – Décembre 2020

© Tous droits réservés Alnylam France, SAS au capital de 10 000 euros, RCS 818 575 730  
100-102 avenue de Suffren, 75015 Paris, Information Médicale : [medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)

# Amylose héréditaire à Transthyrétine (Amylose hATTR)

*une maladie systémique et évolutive engageant le pronostic vital*

- Généralités sur l'amylose hATTR
- Physiopathologie de l'amylose hATTR
- Signes cliniques de l'amylose hATTR
- Impact de l'amylose hATTR sur la vie des patients
- Diagnostic de l'amylose hATTR:
  - pour un neurologue
  - pour un cardiologue
- Prise en charge de l'amylose hATTR en France
- AInylam

# Généralités sur l'amylose hATTR

*une maladie systémique et évolutive engageant le pronostic vital*

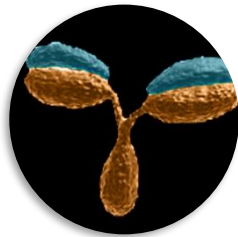


# Définir l'amylose

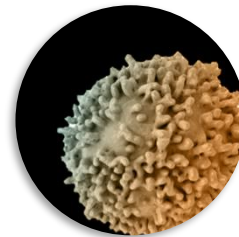
Les amyloses sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par l'accumulation extracellulaire de dépôts amyloïdes insolubles dans les tissus<sup>1,2</sup>

- L'amylose peut être acquise ou héréditaire et systémique ou localisée<sup>3</sup>

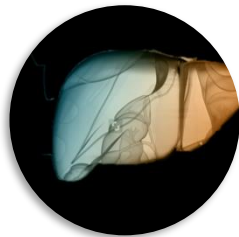
Les types d'amylose systémique les plus courants sont classés par protéines pathogènes<sup>4,5</sup>



**Type AL**  
Chaîne légère  
d'immunoglobuline



**Type AA**  
Protéine  
amyloïde A  
sérique



**Type ATTR**  
TTR (type sauvage et héréditaire)

1. Shin SC, Robinson-Papp J. Mt Sinai J Med 2012;79:733-748; 2. Sipe JD et al. Amyloidosis 2016;23:209-213; 3. Rowczenio DM et al. Hum Mutat 2014;35:E2403-E2412; 4. Hazenberg BPC. Rheum Dis Clin North Am 2013;39:323-345; 5. Damy T et al. J Cardiovasc Transl Res 2015;8:117-127

# Distinction entre l'amylose de type sauvage ATTR et l'amylose héréditaire ATTR

	<b>Amylose de type sauvage ATTR</b>	<b>Amylose héréditaire ATTR</b>
<b>GENETIQUE<sup>1,2</sup></b>	<b>Absence de mutation</b> du gène <i>TTR</i>	<b>Mutations</b> du gène <i>TTR</i>
<b>AGE TYPE DE SURVENUE<sup>2</sup></b>	<b>&gt; 60 ans</b>	<b>Variable</b> en fonction de la mutation
<b>MANIFESTATIONS TYPES<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance <b>cardiaque</b></li> <li>• Troubles de la conduction et fibrillation auriculaire</li> <li>• Sténose aortique dégénérative</li> <li>• Syndrome du canal carpien bilatéral</li> <li>• Sténose spinale lombaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polyneuropathie</b> sensitive, sensitivo-mortice, évolutive, longueur-dépendante</li> <li>• <b>Dysautonomie</b> : hypotension orthostatique, diarrhée, constipation, dysfonction erectile, infections urinaires à répétition</li> <li>• Insuffisance <b>cardiaque</b></li> <li>• Troubles de la conduction</li> <li>• Atteinte oculaire</li> </ul>
<b>ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE POUR LE DIAGNOSTIC<sup>2-5</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test génétique</li> <li>• Biopsies de tissus et d'organes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents familiaux (utiles mais non obligatoires)</li> <li>• Test génétique</li> <li>• Biopsies de tissus et d'organes</li> </ul>

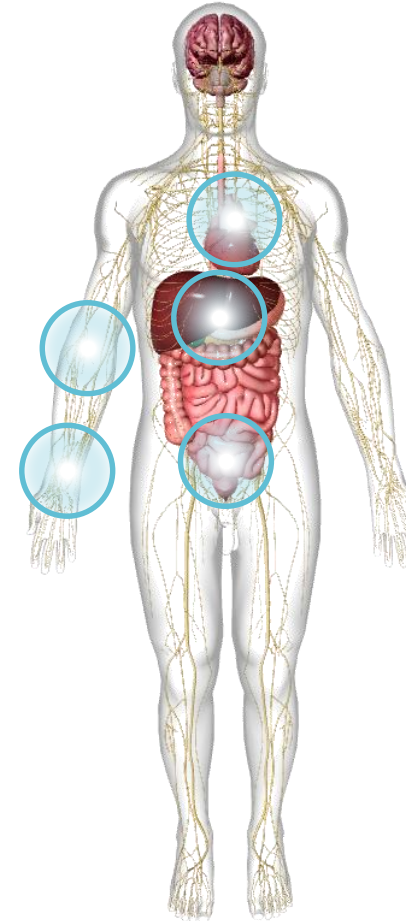
**Il est important de savoir différencier une amylose de type sauvage ATTR d'une amylose héréditaire ATTR afin de déterminer le pronostic, d'effectuer des choix thérapeutiques appropriés<sup>5</sup> et de mettre en place des recommandations de conseil génétique pour les membres de la famille**

1. Mohty D et al. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:528-540; 2. González-López E et al. Rev Esp Cardiol 2017;70:991-1004; 3. Sekijima Y et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194>; 4. Amyloidosis Foundation. <http://www.amyloidosis.org/facts/familial/>; 5. Gertz MA et al. J Am Coll Card 2015;66:2451-2466

# L'amylose hATTR est une maladie hétérogène et systémique

Le tableau clinique et l'apparition des symptômes sont susceptibles de varier d'un patient à l'autre<sup>1-3</sup>

- Plusieurs organes sont touchés, ce qui est à l'origine de la grande diversité des symptômes présentés<sup>1</sup>
- L'âge d'apparition peut également varier selon les patients<sup>2,3</sup>
  - Il dépend du phénotype et du pays d'origine<sup>2</sup>
  - Le décès du patient peut survenir entre 2,5 et 15 ans, en fonction de la mutation et des symptômes à la première consultation<sup>1</sup>



# Physiopathologie de l'amylose hATTR

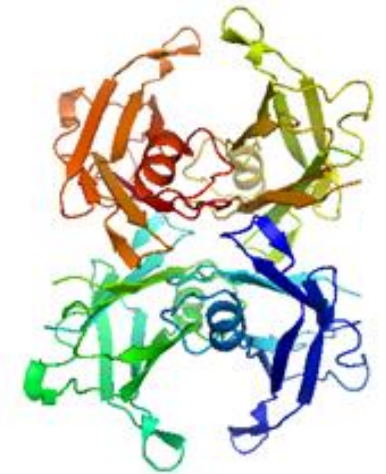
*maladie autosomique dominante, provoquée par une mutation  
du gène TTR*



# Qu'est-ce que la TTR (transthyrétine) ?

## La TTR est une protéine synthétisée essentiellement dans le foie<sup>1,2</sup>

- La TTR est également synthétisée à un moindre degré dans les yeux (épithéliums pigmentés oculaires) et le cerveau (plexus choroïde)<sup>2</sup>
- La TTR se lie et transporte la protéine de liaison au rétinol (vitamine A sérique)<sup>2,3</sup> et une fraction mineure de la thyroxine sérique (T4)<sup>2</sup>
- Le gène de la TTR est situé sur le chromosome 18q<sup>4</sup>

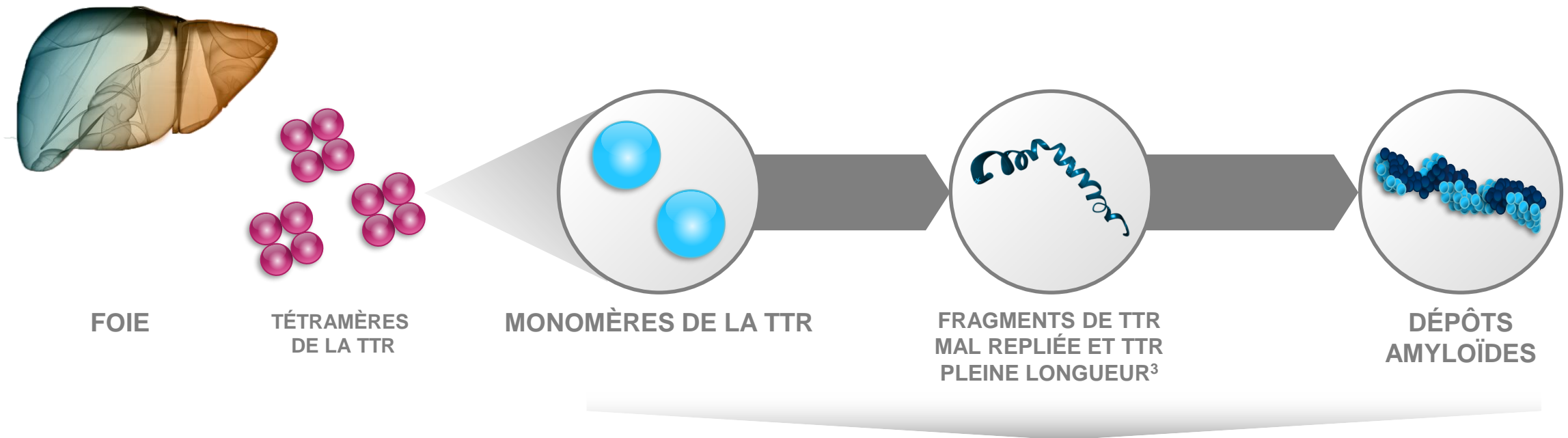


1. Eisele YS et al. Nat Rev Drug Discov 2015;14:759-780; 2. Sekijima Y. J Clin Pharm Ther 2014;39:225-233; 3. Berry DC et al. Mol Cell Biol 2012;32:3851-3859; 4, PNDS Neuropathie amyloïde familiale



# La physiopathologie de l'amylose hATTR est un processus en plusieurs étapes<sup>1,2</sup>

L'amylose héréditaire ATTR est une maladie systémique provoquée par des dépôts de TTR de type sauvage et mutée sous forme de fibrilles amyloïdes dans divers tissus.

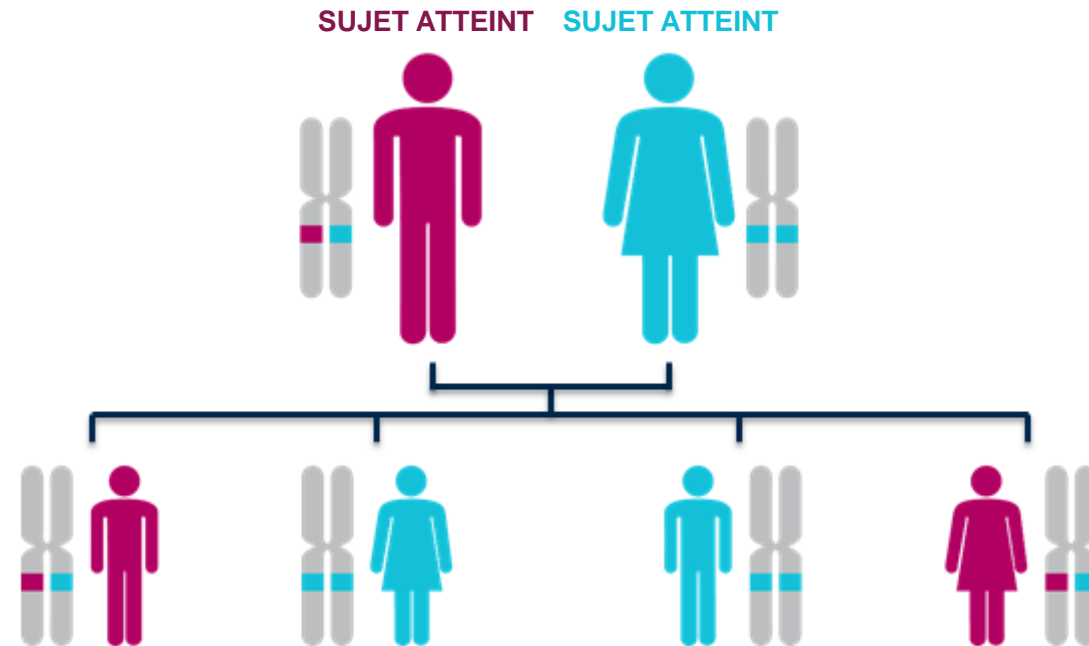


*Les mutations de la TTR entraînent une déstabilisation des tétramères de la TTR, ce qui se traduit par un clivage protéolytique et un mauvais repliement des monomères qui s'assemblent en dépôts amyloïdes*

1. Ruberg FL, Berk JL. Circulation 2012;126:1286-1300; 2. Hawkins PN et al. Ann Med 2015;47:625-638; 3. Ihse E et al. J Pathol 2008;216:253-261

# Génétique de l'amylose hATTR

L'amylose héréditaire ATTR est une maladie autosomique dominante<sup>1</sup>



**Lorsqu'un parent est porteur d'une mutation autosomique dominante, tous les enfants ont 50% de risques d'hériter de cette mutation<sup>1,2</sup>**

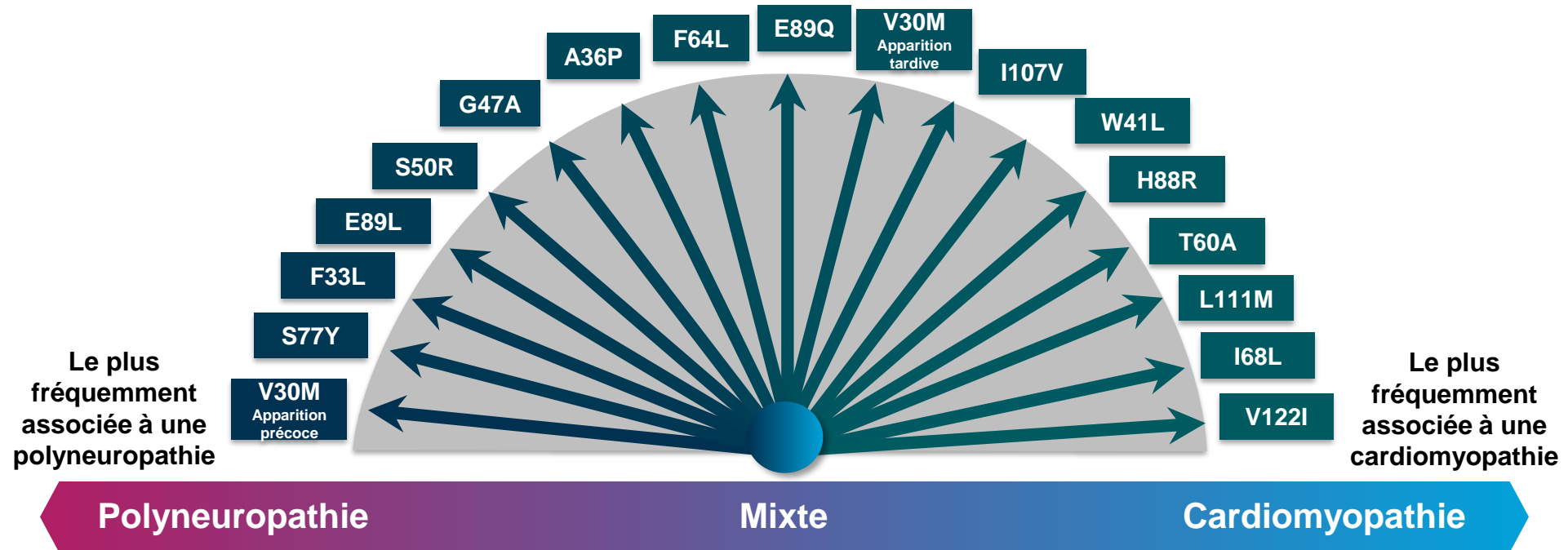
*Les maladies autosomiques dominantes se caractérisent souvent par une pénétrance réduite et une expressivité variable<sup>3</sup>*

1. Sekijima Y et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194>;
2. U.S. National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002049.htm>;
3. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/penetranceexpressivity>

# Les symptômes de l'amylose hATTR peuvent varier en fonction de la mutation *TTR*

## Association génotype-phénotype dans l'amylose héréditaire ATTR <sup>1,2</sup>

- Il existe > 120 mutations *TTR* susceptibles d'être à l'origine d'une amylose ATTR héréditaire<sup>3</sup>



**Les manifestations cliniques peuvent varier chez les patients porteurs de la même mutation génétique<sup>1</sup>**

Figure reproduite d'après Rapezzi C et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype : an Italian perspective. Eur Heart J 2013;34(7):520-528, by permission of Oxford University Press

1. Rapezzi C et al. Eur Heart J 2013;34:520-528; 2. Semigran MJ. J Am Coll Cardiol 2016;68:173-175; 3. Sekijima Y. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1036-1043

1. Rapezzi C et al. Eur Heart J 2013;34:520-528; 2. Semigran MJ. J Am Coll Cardiol 2016;68:173-175; 3. Sekijima Y. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1036-1043

# L'amylose hATTR se manifeste sous la forme d'un continuum pathologique

Dans le continuum pathologique de l'amylose ATTR héréditaire<sup>1,2</sup> :

## Polyneuropathie

Certains patients présentent principalement des symptômes de polyneuropathie, historiquement connus sous le nom de **polyneuropathie amyloïde familiale**

## Mixte

Dans de nombreux cas, les patients présentent un phénotype mixte qui comprend des symptômes neuropathiques (sensitifs, moteurs, végétatifs) et de cardiomyopathie<sup>1</sup>

## Cardiomyopathie

Certains patients présentent principalement des symptômes de cardiomyopathie, historiquement connus sous le nom de **cardiomyopathie amyloïde familiale**

# Une forme à début tardif plus sévère et majoritaire en France (75% des malades)<sup>1</sup>

Il existe 2 formes cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes <sup>1</sup>

	Début Précoce	Début Tardif
<b>% DES PATIENTS EN FRANCE<sup>1</sup></b>	25%	75%
<b>AGE TYPE DE SURVENUE<sup>1</sup></b>	Vers 30 ans	Après 50 ans
<b>MUTATION<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>V30M</li> <li>Concerne les patients d'origine portugaise avec une histoire familiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>V30M tardif et non-V30M</li> <li>Marquée par la rareté d'histoire familiale similaire, sa sévérité et son évolution rapide : en 3 ans le patient ne peut se déplacer qu'à l'aide d'une canne.</li> </ul>
<b>MORTALITÉ<sup>1-5</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Décès après 12 ans en moyenne<sup>1,5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Décès après 7 ans en moyenne<sup>1</sup></li> </ul>

- La présence d'atteinte cardiaque au diagnostic est associée à un faible taux de survie en médiane: 3,4 ans versus 7 ans sans atteinte cardiaque <sup>2,3,4</sup>

# L'amylose hATTR

touche environ 50 000 patients dans le monde<sup>1,2</sup>



Historiquement, la prévalence a été décrite en fonction du phénotype prédominant

Amylose héréditaire ATTR  
principalement accompagnée  
d'une **polyneuropathie**

10 000

Amylose héréditaire ATTR  
principalement accompagnée  
d'une **cardiomyopathie**

40 000

L'incidence mondiale des amyloses héréditaires ATTR pourrait être supérieure aux prévisions initiales en raison de la présence de symptômes non spécifiques susceptibles d'induire un diagnostic erroné et un sous-diagnostic<sup>2</sup>

# Signes cliniques de l'amylose hATTR

*Identifier le lien entre les symptômes permet d'éviter l'errance  
diagnostic*



# L'amylose hATTR est une maladie systémique engageant le pronostic vital



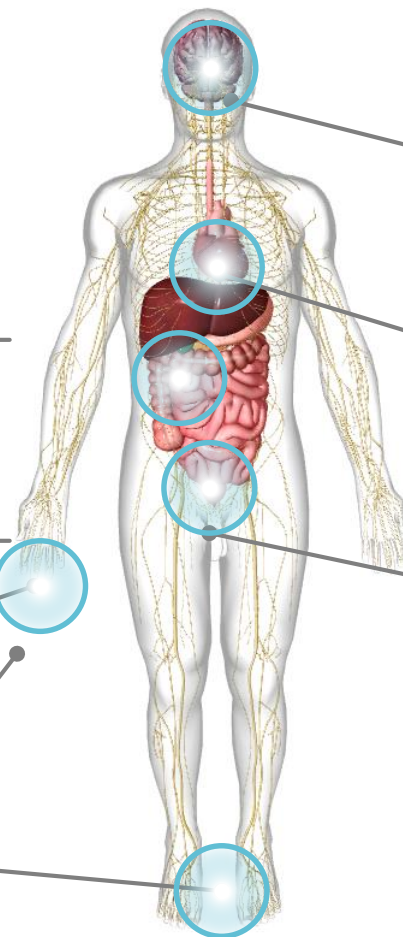
- Hypotension orthostatique
- Infections urinaires
- Dysfonctionnements sexuels
- Anomalies de la sudation

- Nausées et vomissements
- Satiété précoce
- Diarrhée
- Constipation sévère
- Alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation
- Amaigrissement involontaire

- Syndrome du canal carpien bilatéral

- Altération des sensations et/ou de la motilité au niveau des bras, des mains, des jambes et des pieds

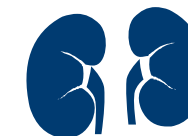
- Neuropathie sensitivo-motrice périphérique
- Faiblesse
- Douleur



- Glaucome
- Opacification du vitré
- Anomalies des vaisseaux conjonctivaux
- Anomalies papillaires

- Blocs de conduction
- Cardiomyopathie
- Arythmie
- Régurgitation légère

- Protéinurie
- Insuffisance rénale





# Présentation clinique de l'amylose hATTR avec polyneuropathie

Tableau clinique des patients atteints d'amylose héréditaire ATTR avec polyneuropathie :



# Le tableau clinique peut différer selon que l'amylose hATTR avec polyneuropathie est d'apparition précoce ou tardive

## APPARITION PRÉCOCE



### SYMPTÔMES VÉGÉTATIFS<sup>1-4</sup>

- Hypotension orthostatique
- Infections urinaires
- Dysfonctionnements sexuels
- Anomalies de la sudation



### SYMPTÔMES GI<sup>1,2</sup>

- Nausées et vomissements
- Satiété précoce
- Diarrhée
- Constipation sévère
- Alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation
- Amaigrissement inexplicable



### SYMPTÔMES SENSITIFS<sup>1-4</sup>

- Perte de sensibilité superficielle et douleur
- Paresthésie

## APPARITION TARDIVE



### SYMPTÔMES SENSITIVO-MOTEURS<sup>1-6</sup>

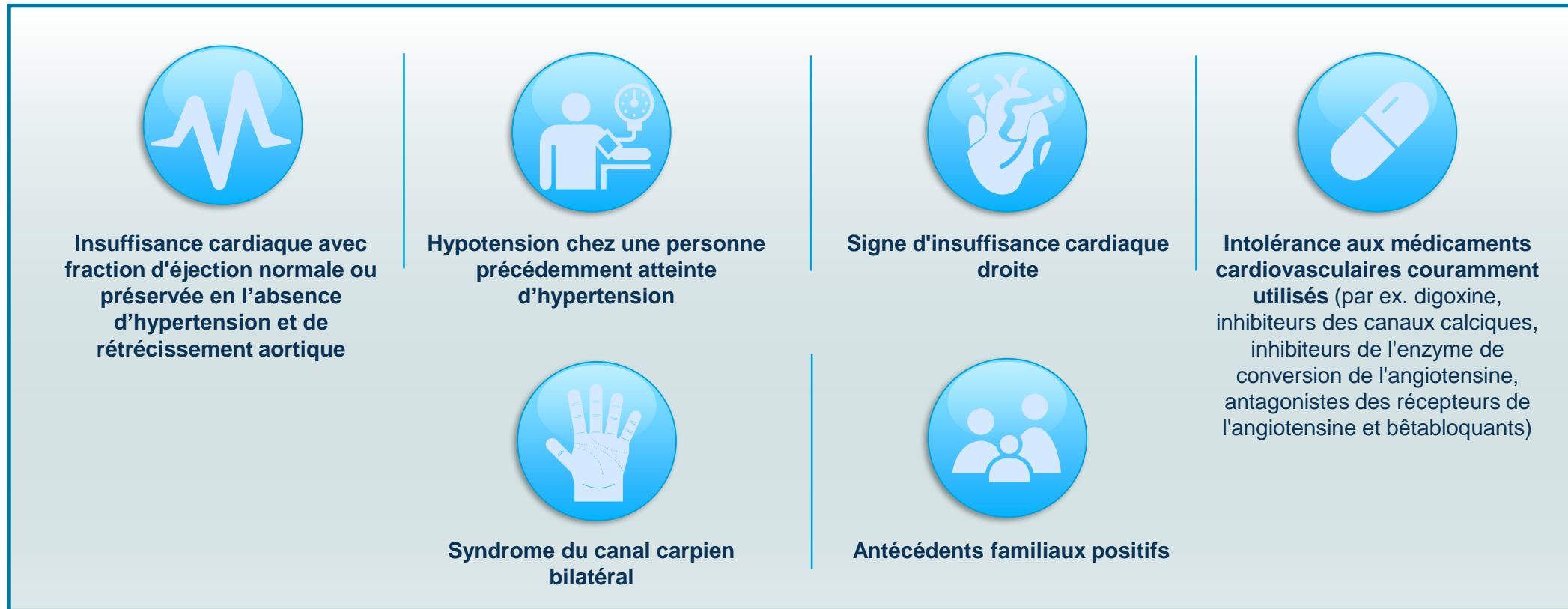
- Altération de la sensibilité superficielle et profonde
- Neuropathie sensitivo-motrice périphérique
- Douleur
- Faiblesse
- Syndrome du canal carpien bilatéral



1. Conceição I et al. J Peripher Nerv Syst 2016;21:5-9; 2. Koike H et al. Arch Neurol 2002;59:1771-1776; 3. Koike H et al. Neurology 2004;63:129-138; 4. Conceição I, De Carvalho M. Muscle Nerve 2007;35:116-118; 5. Sobue G et al. Amyloid 2003;10(Suppl 1):32-38; 6. Samões R et al. Amyloid 2017;24:73-77

# Présentation clinique de l'amylose hATTR avec cardiomyopathie

Tableau clinique type des patients atteints d'amylose héréditaire ATTR avec cardiomyopathie :



# Amylose hATTR avec cardiomyopathie : symptômes initiaux courants



## SIGNES ET SYMPTÔMES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE<sup>1</sup>

les signes et symptômes de l'insuffisance  
cardiaque liés à la cardiomyopathie sont :

- Essoufflement
- Œdème
- Fatigue
- Étourdissement
- Douleurs thoraciques



- Arythmies<sup>2</sup>
- Troubles de la conduction<sup>2</sup>



- Syndrome du canal carpien bilatéral<sup>3</sup>

1. National Institutes of Health. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/cardiomyopathy>;

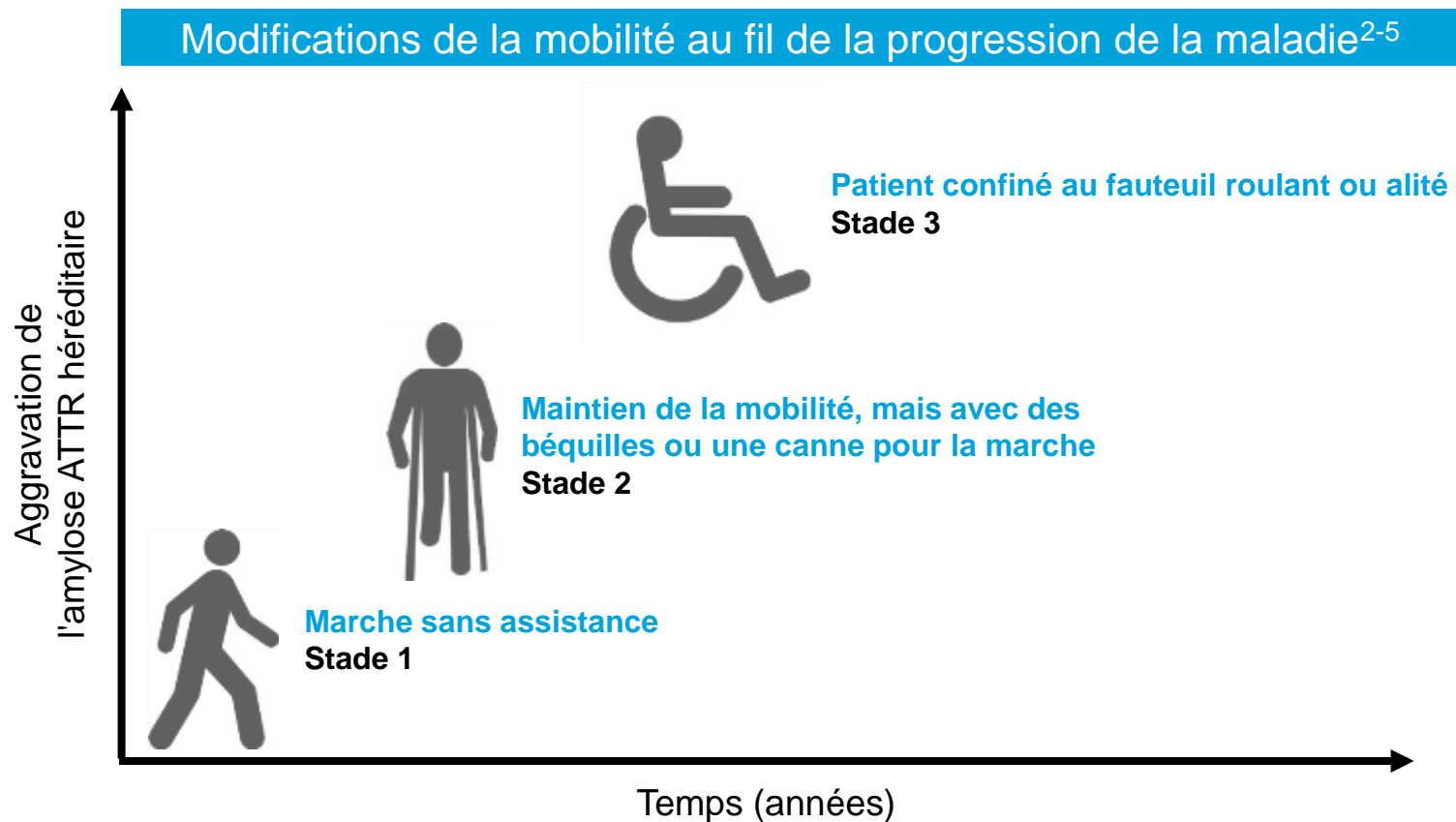
2. Coelho T et al. Curr Med Res Opin 2013;29:63-76; 3. Longhi S et al. Eur J Heart 2014;35(Abstract Suppl):1085, abs P6149

# Impact de l'amylose hATTR sur la vie des patients



# Le poids de la maladie augmente au fur et à mesure de la progression des symptômes de la polyneuropathie

L'amylose héréditaire ATTR avec polyneuropathie survient à l'âge adulte<sup>1</sup>

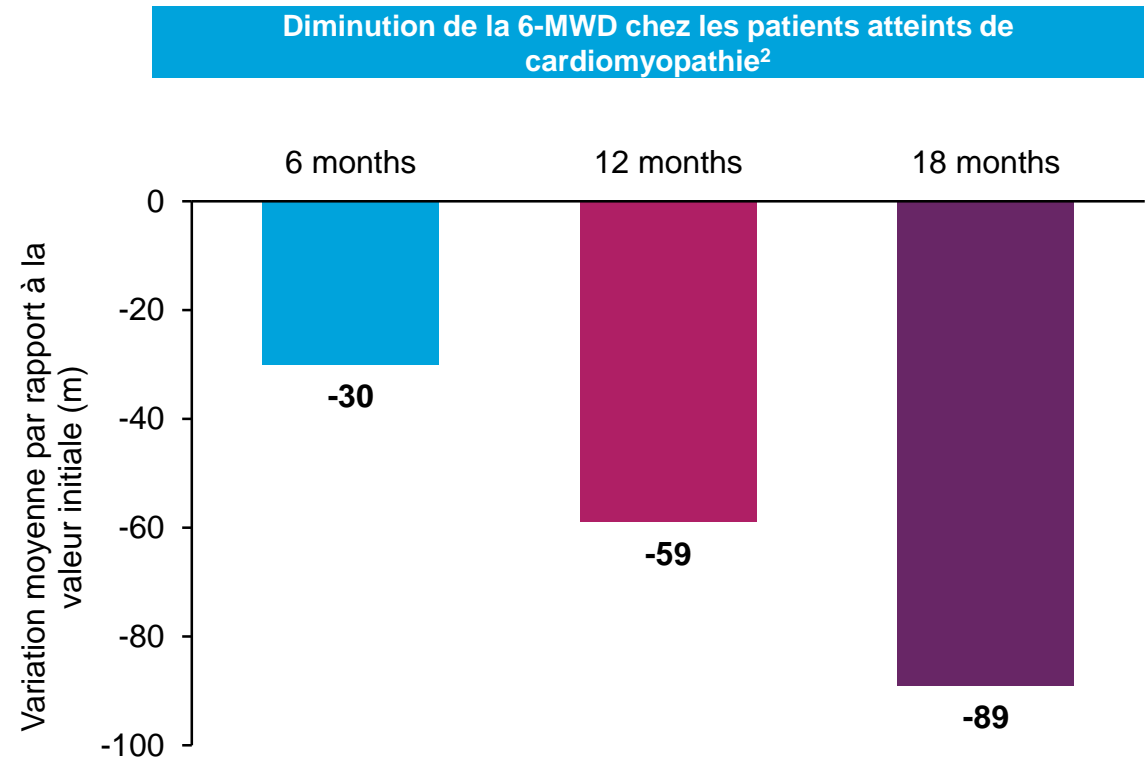


1. Hanna M. Curr Heart Fail Rep 2014;11:50-57; 2. Hund E. Appl Clin Genet 2012;5:37-41; 3. Parman Y et al. Curr Opin Neurol 2016;29(Suppl 1):S3-S13; 4. Adams D et al. Curr Opin Neurol 2016;29(Suppl 1):S14-S26; 5. Adams D. Ther Adv Neurol Disord 2013;6:129-139

# L'amylose hATTR avec cardiomyopathie progresse rapidement

La progression de la maladie au fil du temps se traduit par :

- une diminution de la distance de marche sur 6 minutes (6-MWD)<sup>1,2</sup>
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite<sup>1</sup>
- une augmentation de l'incidence des hospitalisations d'origine cardiaque<sup>1</sup>



1. Ruberg FL et al. Am Heart J 2012;164:222-228.e1; 2. Gilmore JD et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10(Suppl 1):O10

# L'amylose hATTR affecte la capacité des patients à effectuer des tâches quotidiennes

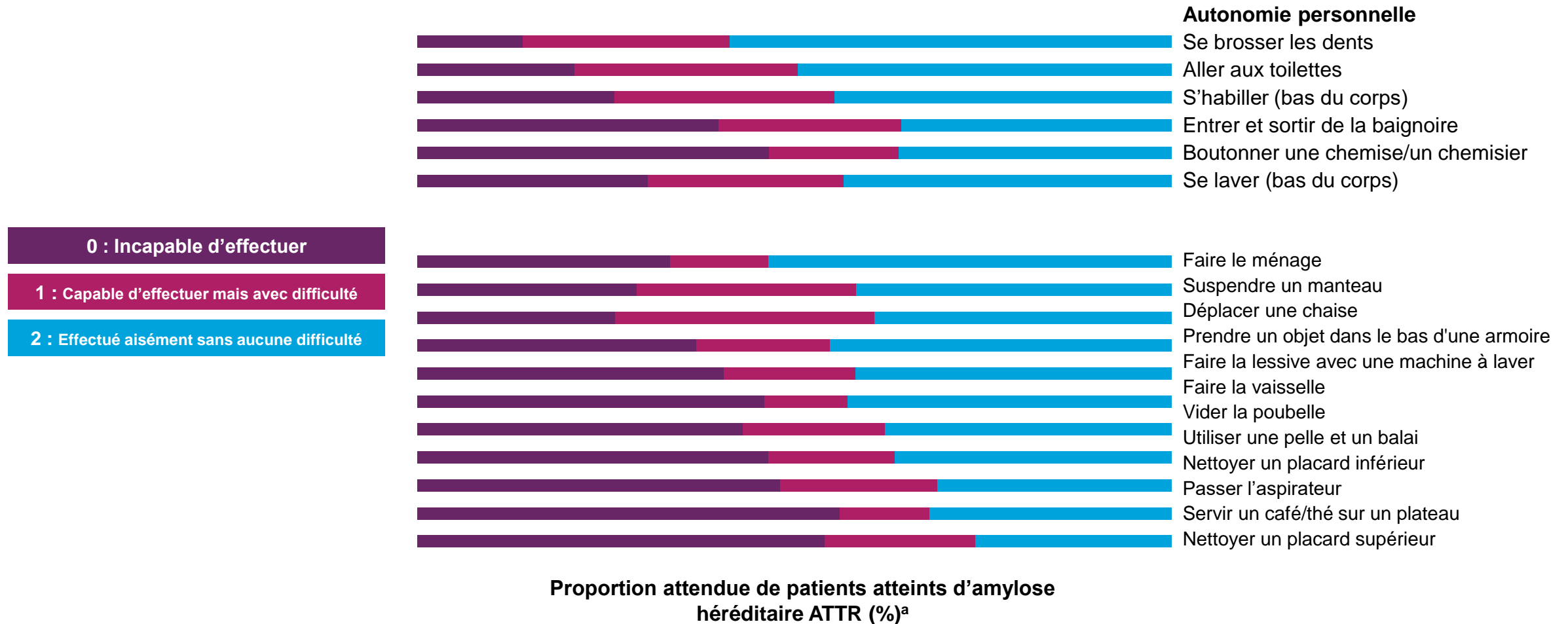


Figure reproduite avec l'autorisation de Pruppers MHJ et al. J Peripher Nerv Syst 2015;20:319-327. © 2015 Peripheral Nerve Society  
<sup>a</sup>Réponse attendue pour chaque item lié à la capacité des patients (N = 248) en utilisant l'échelle d'évaluation du handicap global construite par Rasch  
 Pruppers MHJ et al. J Peripher Nerv Syst 2015;20:319-327



# L'amylose hATTR affecte la capacité des patients à effectuer des tâches quotidiennes

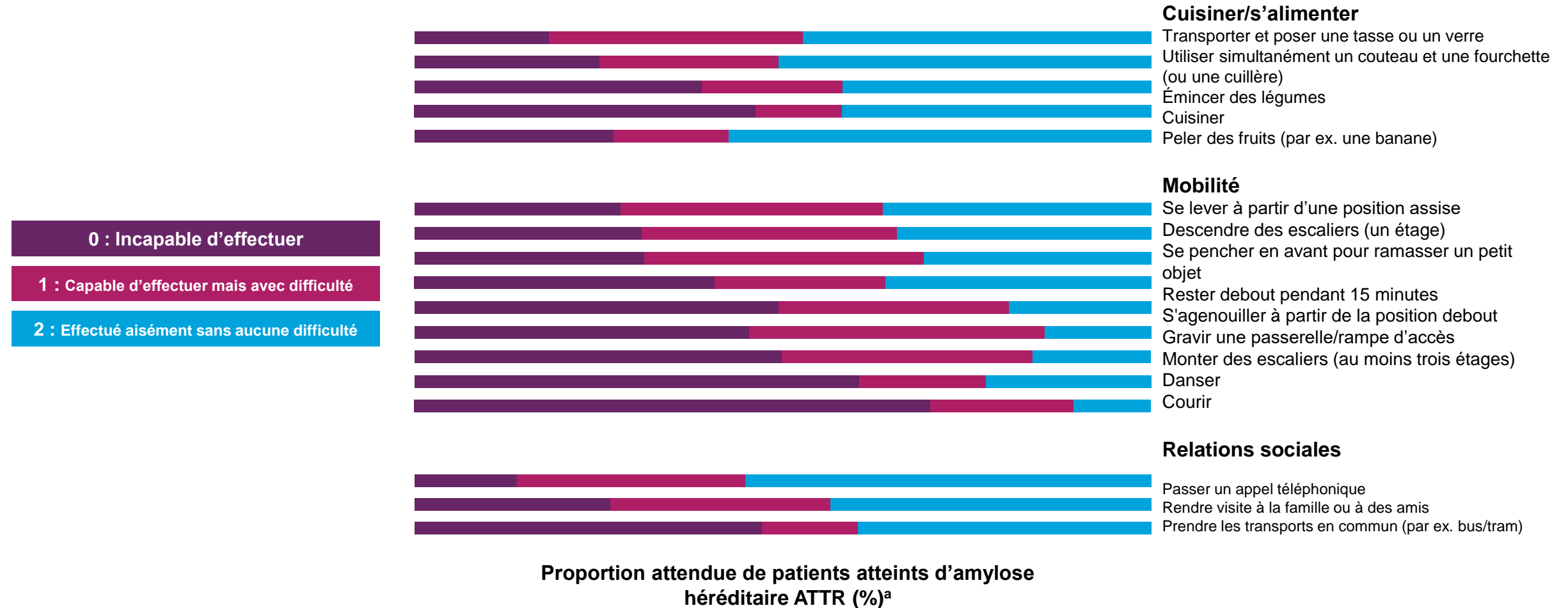


Figure reproduite avec l'autorisation de Pruppers MHJ et al. J Peripher Nerv Syst 2015;20:319-327. © 2015 Peripheral Nerve Society  
<sup>a</sup>Réponse attendue pour chaque item lié à la capacité des patients (N = 248) en utilisant l'échelle d'évaluation du handicap global construite par Rasch  
 Pruppers MHJ et al. J Peripher Nerv Syst 2015;20:319-327

# Résumé

- L'amylose héréditaire ATTR est une maladie systémique, hétérogène et évolutive.
- Cette maladie autosomique dominante est provoquée par des dépôts de TTR de type sauvage et mutée sous forme de fibrilles amyloïdes dans divers tissus (nerfs, cœur, GI...)
- L'âge d'apparition des symptômes et sa vitesse de progression sont fonction du type de mutation du gène *TTR*.
- Selon les estimations, elle touche environ 50 000 patients dans le monde ; toutefois, ce nombre est probablement sous-estimé compte tenu du retard diagnostic
- Les manifestations de la polyneuropathie peuvent provoquer un dysfonctionnement du système nerveux sensitif, moteur et végétatif, qui entraîne un handicap important et le décès du patient
- La cardiomyopathie peut entraîner une insuffisance cardiaque et le décès du patient

# Diagnostic de l'amylose hATTR

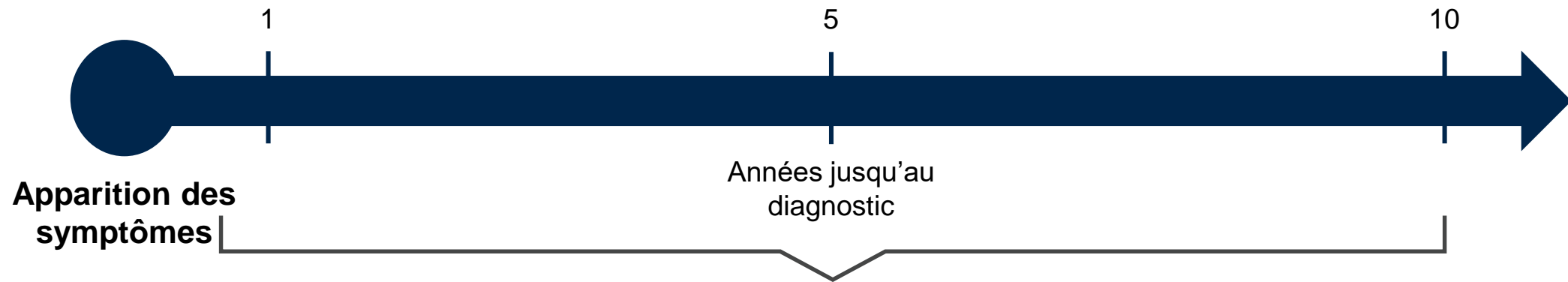
*Pour un neurologue*



# L'hétérogénéité des symptômes peut rendre le diagnostic difficile

## Le diagnostic de l'amylose héréditaire ATTR est souvent posé tardivement

- Pour de nombreux patients, le diagnostic peut prendre des années<sup>1,2</sup>
- Il peut être difficile d'identifier la maladie en raison d'un large éventail de symptômes<sup>1</sup>



**Le retard de diagnostic moyen est de  
4 ans<sup>1</sup>**

# Un diagnostic précoce améliore le pronostic du patient



**Connaître les  
signes  
évocateurs**



**Connaître les  
examens à  
effectuer**

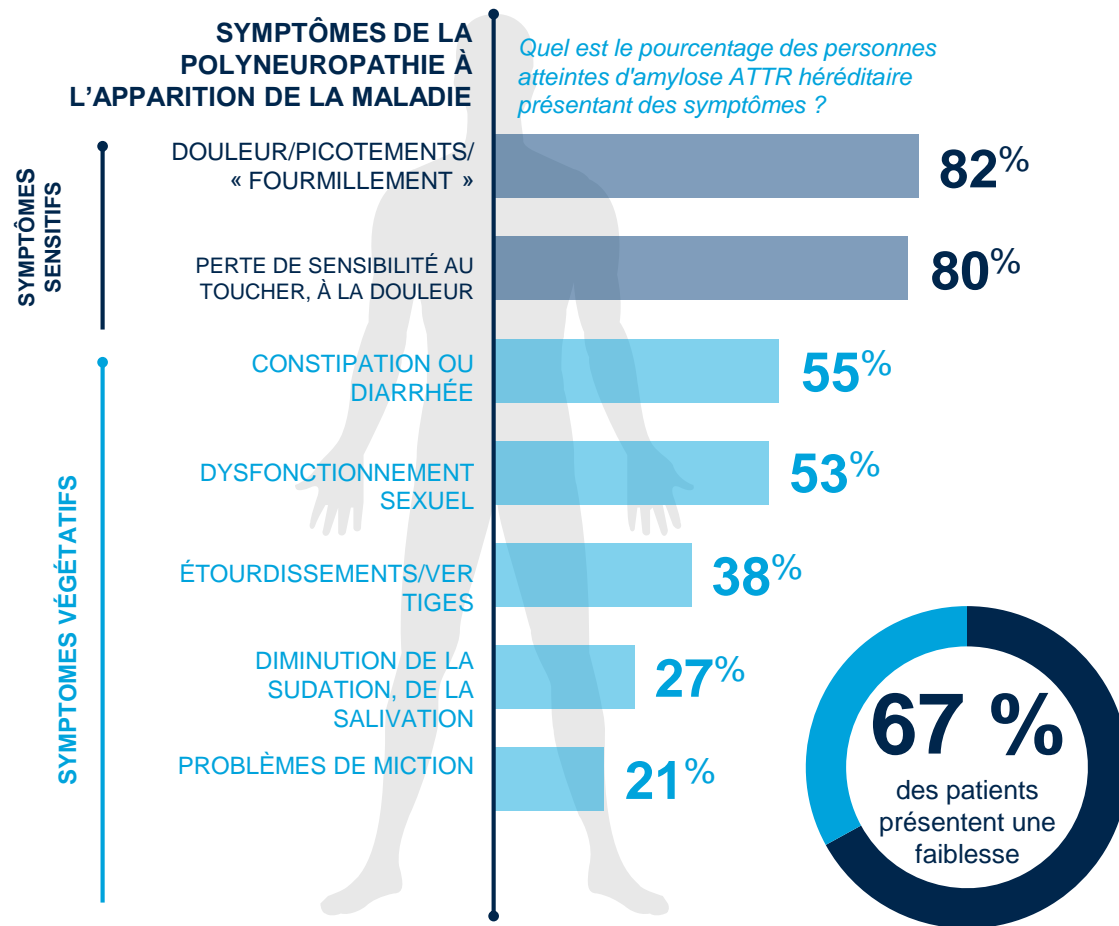


**Prise en  
charge  
multi-  
disciplinaire**

**Un diagnostic précoce et précis est important pour la prise en charge optimale du patient<sup>1</sup>**

1. Hawkins PN et al. Ann Med 2015;47:625-638

# Les patients peuvent présenter différents symptômes de polyneuropathie



- L'âge d'apparition varie de 20 à 75 ans, avec un âge médian de 58 ans<sup>1</sup>
- De nombreux symptômes sont caractéristiques de tous les types de polyneuropathie<sup>1</sup>

**Une amylose héréditaire ATTR doit être envisagée chez tous les patients présentant des symptômes sensitifs, végétatifs et/ou avec des antécédents familiaux <sup>2</sup>**

1. Suanprasert N et al. J Neurol Sci 2014;344:121-128; 2. Conceição I et al. J Peripher Nerv Syst 2016;21:5-9

# Diagnostics différentiels

PDIC<sup>1,2</sup>

CMT<sup>2,3</sup>

Sténose  
lombaire<sup>4</sup>

Neuropathie  
diabétique<sup>5</sup>

Autres  
amyloses<sup>6</sup>

Sclérose latérale  
amyotrophique<sup>1</sup>

Neuropathie  
idiopathique<sup>1,2</sup>

Neuropathie  
alcoolique<sup>5</sup>

PDIC, polyneuropathie démyélinisante idiopathique chronique ; CMT, maladie de Charcot-Marie-Tooth

1. Adams D et al. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14:435; 2. Adams D et al. Curr Opin Neurol 2012;25:564-572; 3. Szigeti K, Lupski JR. Eur J Hum Genet 2009;17:703-710; 4. Westermark P et al. Ups J Med Sci 2014;119:223-228; 5. Zeng L et al. J Pain Res 2017;10:219-228; 6. Shin SC, Robinson-Papp J. Mt Sinai J Med 2012;79:733-748

# Signes évocateurs d'une amylose hATTR présentant principalement une polyneuropathie

Neuropathie  
sensitivo-  
motrice  
symétrique  
évolutive

+ ≥ 1

Dysfonctionnement végétatif

Troubles gastro-intestinaux

Amaigrissement inexpliqué

Hypertrophie cardiaque, arythmies, blocs ventriculaires ou  
cardiomyopathie

Syndrome du canal carpien bilatéral

Anomalies rénales

Opacités du vitré

Existence possible d'antécédents familiaux

**Signes d'alerte supplémentaires :**

- Progression rapide de la maladie
- Absence de réponse aux traitements

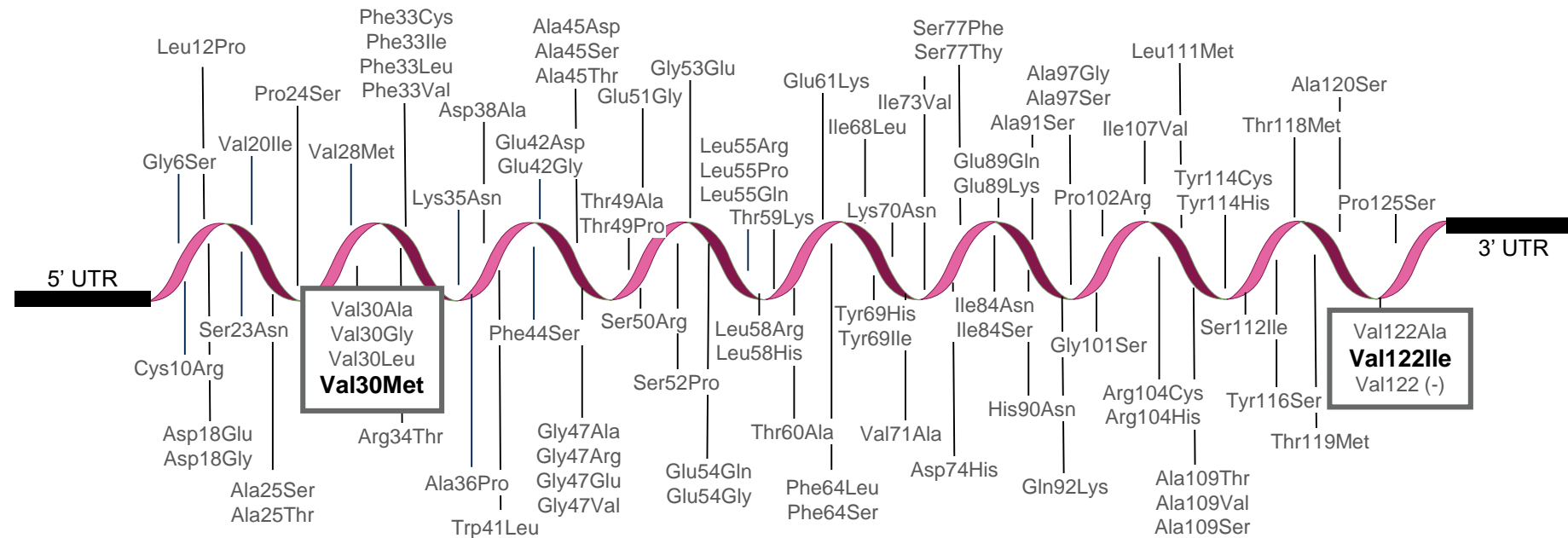


# Examens non invasifs évocateurs

- Électroneuromyographie<sup>1</sup>
  - Présence d'une neuropathie sensitivo-motrice axonale et/ou d'un syndrome du canal carpien bilatéral
- Examens neurophysiologiques des fonctions végétatives<sup>1,2</sup>
  - **Examens sensoriels** : augmentation du seuil de la sensibilité au froid et au chaud
  - **Réponse cutanée sympathique** : diminution de l'amplitude
  - **Test de respiration profonde pour évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque** : diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque
- Analyses biologiques<sup>1</sup>
  - Exclure les polyneuropathies susceptibles d'être confondues avec l'amylose ATTR héréditaire, telles que diabète, amylose AL ou carence en vitamine B12...

# Le séquençage de l'ADN confirme la mutation du gène *TTR*

Le séquençage de l'ADN permet de diagnostiquer une mutation du gène *TTR* avec une sensibilité de l'ordre de 100 %<sup>1,2</sup>



- Le gène de la *TTR* se situe sur le chromosome 18q
- Il existe des laboratoires spécialisés dans le séquençage du gène de la *TTR*
- L'identification de la mutation confirme le diagnostic et s'avère précieuse pour le pronostic et le choix du traitement<sup>3</sup>

*TTR*, transthyrétine

1. Connors LH et al. *Amyloid* 2003;10:160-184; 2. Ando Y et al. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31; 3. Adams D et al. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1):S14-S26

# La biopsie tissulaire confirme la présence de dépôts amyloïdes

Une biopsie des glandes salivaires, une biopsie cutanée ou une biopsie par aspiration du coussinet adipeux permet de détecter des dépôts amyloïdes chez les patients présentant une mutation du gène *TTR*

- La microscopie optique permet de détecter des dépôts amyloïdes
  - Coloration au rouge Congo<sup>1,2</sup>
  - Coloration immunohistochimique à l'aide d'anticorps anti-TTR<sup>1,2</sup>
- La microscopie électronique permet de confirmer la présence de fibrilles amyloïdes<sup>2</sup>
- La microdissection laser et la spectrométrie de masse permettent de caractériser un variant *TTR*<sup>3</sup>

## Coloration au rouge Congo, microscopie optique<sup>1</sup>

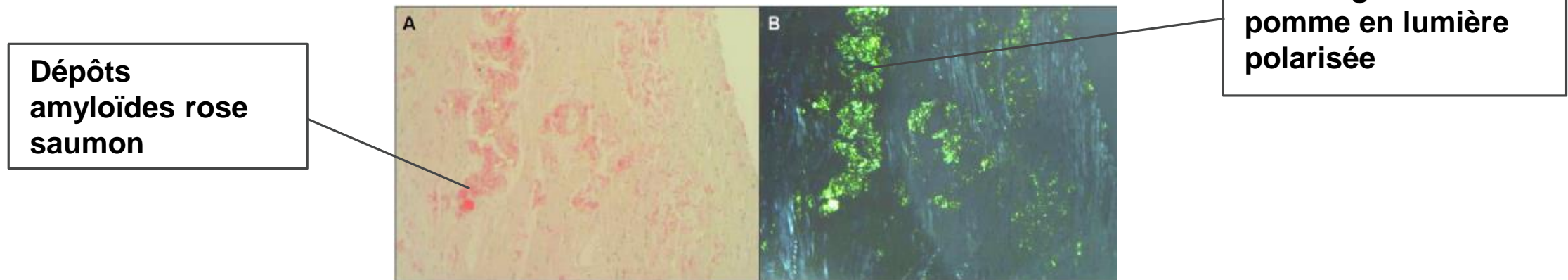


Figure reproduite avec l'autorisation de Wolters Kluwer. © 2012. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis.

Circulation 2012;126:1286-1300, <http://circ.ahajournals.org/content/126/10/1286.long>

1. Ruberg FL, Berk JL. Circulation 2012;126:1286-1300; 2. Ando Y et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31; 3. Vrana JA et al. Blood 2009;114:4957-4959

# Conduite à tenir

## Suspecter<sup>1</sup>

### Signes évocateurs

- Antécédents familiaux
- Neuropathie périphérique évolutive inexpliquée, dysfonctionnement du système nerveux végétatif, perte de poids, **atteinte cardiaque**, syndrome du canal carpien bilatéral, symptômes **gastro-intestinaux**, optiques ou rénaux

Ne pas oublier : L'amylose héréditaire ATTR se confond souvent avec d'autres pathologies, comme la PDIC

Adresser le patient à un cardiologue pour évaluer l'atteintes cardiaques

## Confirmer<sup>2,3</sup>

- Test génétique
- Biopsie des glandes salivaires, de la peau ou du coussinet adipeux (facultatif)

Adresser le patient à un centre expert pour un bilan et avis thérapeutique

L'amylose héréditaire ATTR peut se confondre avec d'autres pathologies

Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée est essentiel pour le pronostic du malade

- La neuropathie périphérique évolutive est un signe caractéristique
- La présence de signes évocateurs supplémentaires doit renforcer la suspicion
- La biopsie tissulaire peut mettre en évidence la présence de dépôts amyloïdes
- Les tests génétiques confirment le diagnostic

# Diagnostic de l'amylose hATTR

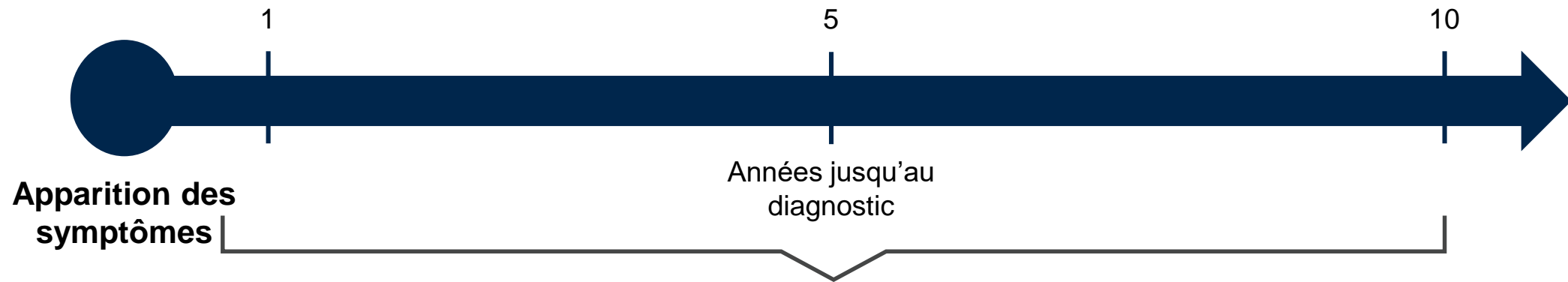
*Pour un cardiologue*



# L'hétérogénéité des symptômes complique le diagnostic

Le diagnostic de l'amylose héréditaire ATTR est souvent posé tardivement

- Pour de nombreux patients, le diagnostic peut prendre des années<sup>1,2</sup>
- Il peut être difficile d'identifier la maladie sous-jacente en raison d'un large éventail de symptômes<sup>1</sup>



**Le retard de diagnostic moyen est de  
4 ans<sup>1</sup>**

# Les patients peuvent présenter différents symptômes cardiaques

L'âge d'apparition des symptômes variant de 20 à 80 ans, avec une médiane à 39 ans<sup>2</sup>

Dyspnée<sup>1</sup>

Microvoltage<sup>2</sup>

Douleur de poitrine<sup>1</sup>

Arythmies<sup>2</sup>

Œdème<sup>1</sup>

Hypotension orthostatique<sup>1</sup>

Fatigue<sup>1</sup>

Syndrome du canal carpien bilatérale<sup>3</sup>

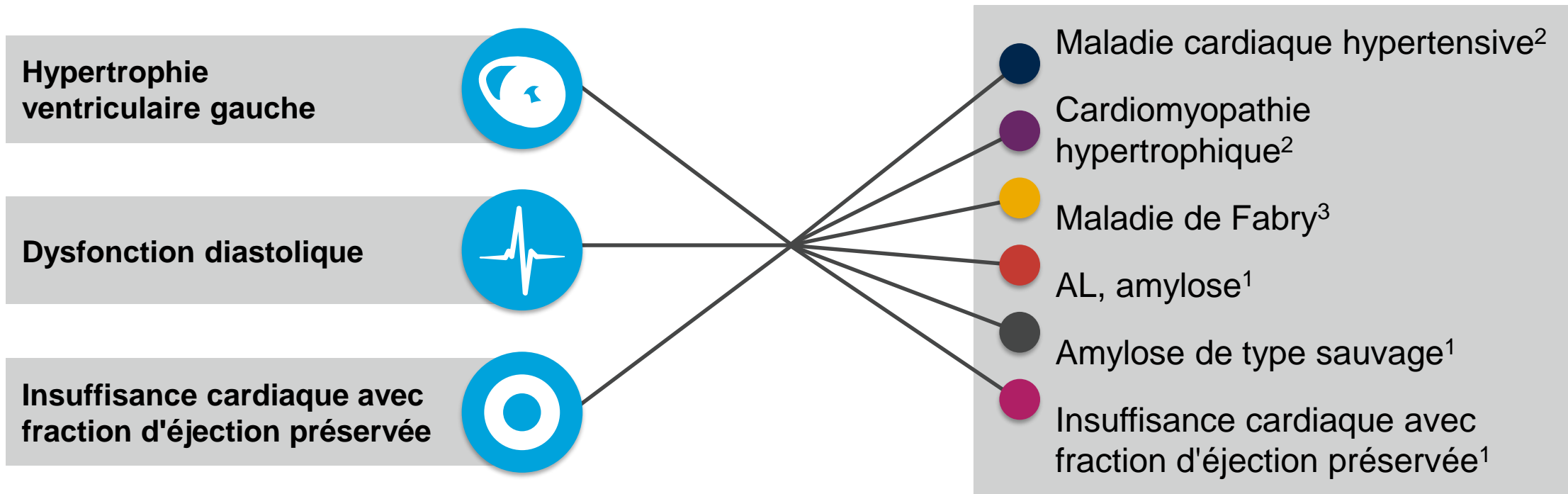
1. National Institutes of Health. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/cardiomyopathy>;

2. Coelho T et al. Curr Med Res Opin 2013;29:63-76; 3. Longhi S et al. Eur J Heart 2014;35(Abstract Suppl):1085, abs P6149



# Les signes d'insuffisance cardiaque liés à une cardiomyopathie peuvent conduire à un diagnostic différentiel

De nombreux symptômes ne sont pas spécifiques de l'amylose hATTR et peuvent être attribués à diverses autres maladies cardiaques<sup>1,2</sup>



**Un diagnostic précis est important car certains traitements cardiologiques peuvent être délétères chez les patients atteints d'amylose hATTR**

(Ex: digoxine, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine ou encore les bêta-bloquants)

# Signes évocateurs d'une amylose hATTR présentant principalement une cardiomyopathie

Hypertrophie  
ventriculaire

ou

+ ≥ 1

Hypotension chez  
une personne  
précédemment  
atteinte  
d'hypertension

Microvoltage

Septum interventriculaire épais, myocarde « tacheté » à l'échographie

Rehaussement sous-endocardique/transmurale tardif au gadolinium en

Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (sans hypertension)

Pseudo-ondes Q

Retards de conduction auriculo-ventriculaire

Atteinte sensitive, dysfonctionnement du système végétatif

Syndrome du canal carpien bilatéral

Existence possible d'antécédents familiaux

**Signes d'alerte supplémentaires :** Intolérance aux médicaments cardiovasculaires couramment utilisés

# Il existe plusieurs outils de diagnostic

## Examens non invasifs

- ECG
- Biomarqueurs cardiaques sériques
- Échocardiographie
- Imagerie scintigraphique nucléaire ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD,  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP)
- IRM cardiaque
- Séquençage d'ADN pour le génotype *TTR*

## Examen invasif

- Biopsie de tissu cardiaque

# Électrocardiogramme : que rechercher ?

- Microvoltage<sup>1,2</sup>
- Ondes Q avec un aspect pseudo-infarctus<sup>1</sup>
- Anomalies de la conduction, y compris bloc de branche<sup>1,2</sup>
- Troubles du rythme cardiaque, par ex. fibrillation auriculaire<sup>1,2</sup>

## Observations fréquentes sur les tracés des électrocardiogrammes des patients atteints d'amylose héréditaire ATTR Val122Ile<sup>1</sup>

Bradycardie sinusale avec bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, faible voltage du QRS et mauvaise progression de l'onde R dans les dérivations précordiales

Bradycardie sinusale marquée, infarctus inférieur (pseudo-infarctus)



Fibrillation auriculaire, infarctus antérolatéral et inférieur (pseudo-infarctus)

Rythme sinusal avec bloc auriculo-ventriculaire du premier degré marqué, faible voltage du QRS et bloc de branche gauche

Figure reproduite avec l'autorisation de Dharmarajan K, Maurer MS. J Am Geriatr Soc 2012;60:765-774, published by John Wiley and Sons. © 2012  
1. Dharmarajan K, Maurer MS. J Am Geriatr Soc 2012;60:765-774; 2. Mohty D et al. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:528-540

# Échocardiogramme : que rechercher ?

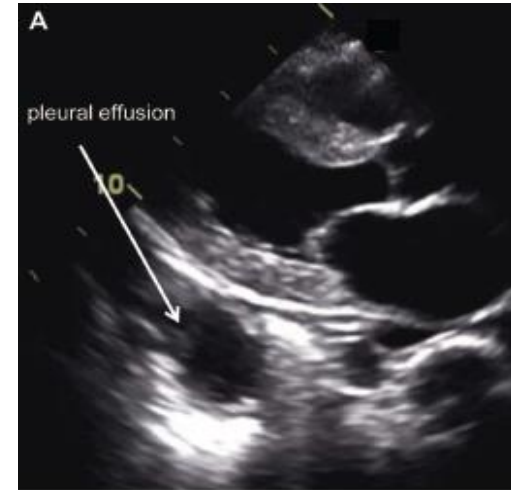
## Anomalies caractéristiques chez les patients atteints d'amylose héréditaire ATTR<sup>1,2</sup> :

- Épaisseur de la cloison interventriculaire >12 mm ; aspect tacheté du myocarde
- Épanchements pleuraux et péricardiques
- Petit volume de la chambre ventriculaire gauche
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée
- L'imagerie Doppler spectrale et tissulaire est également utilisée pour détecter des dysfonctionnements systoliques et diastoliques subtils

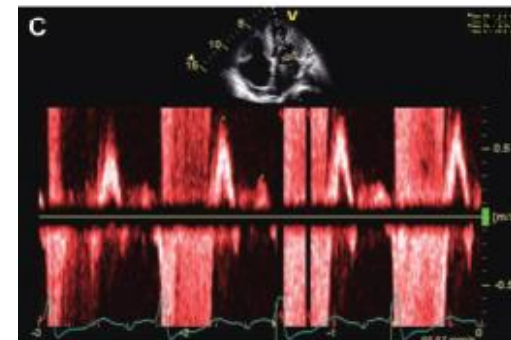
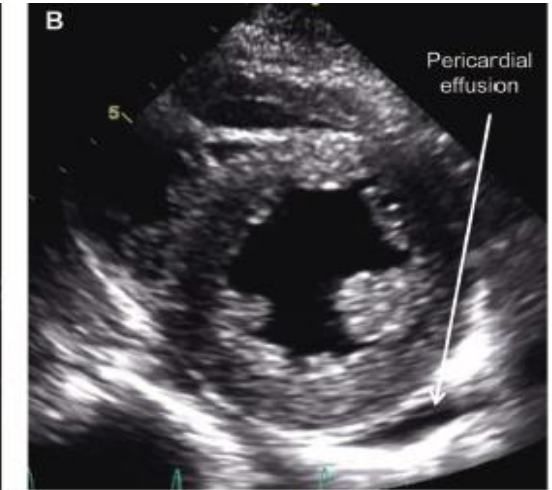
## Techniques avancées

- Les techniques de mesure de la déformation (strain) et de la vitesse de déformation (strain rate) fournissent des vues dans les axes longitudinal, radial et circonférentiel<sup>3</sup>
- Le suivi des marqueurs acoustiques (speckle) trace un motif unique (dû à la diffusion acoustique) entre les images, à partir duquel une image peut être résolue<sup>3</sup>

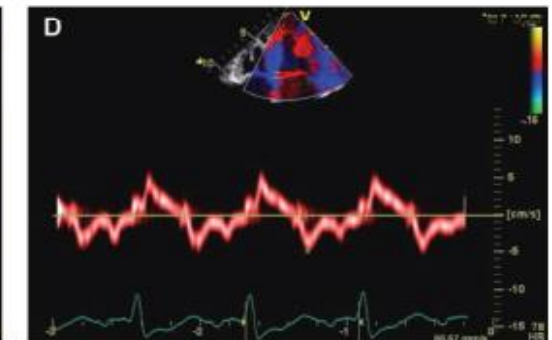
Coupe parasternale grand axe



Coupe parasternale petit axe



Profil Doppler transmitral restrictif



Doppler tissulaire : raccourcissement systolique longitudinal réduit et dysfonction diastolique<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Réduction des vitesses S' et E', respectivement

Figure reproduite avec l'autorisation de Wolters Kluwer. © 2012. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis.

Circulation 2012;126:1286-1300, <http://circ.ahajournals.org/content/126/10/1286.long>

1. Ruberg FL, Berk JL. Circulation 2012;126:1286-1300; 2. Mohty D et al. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:528-540; 3. Bansal M, Kasliwal RR. Indian Heart J 2013;65:117-123

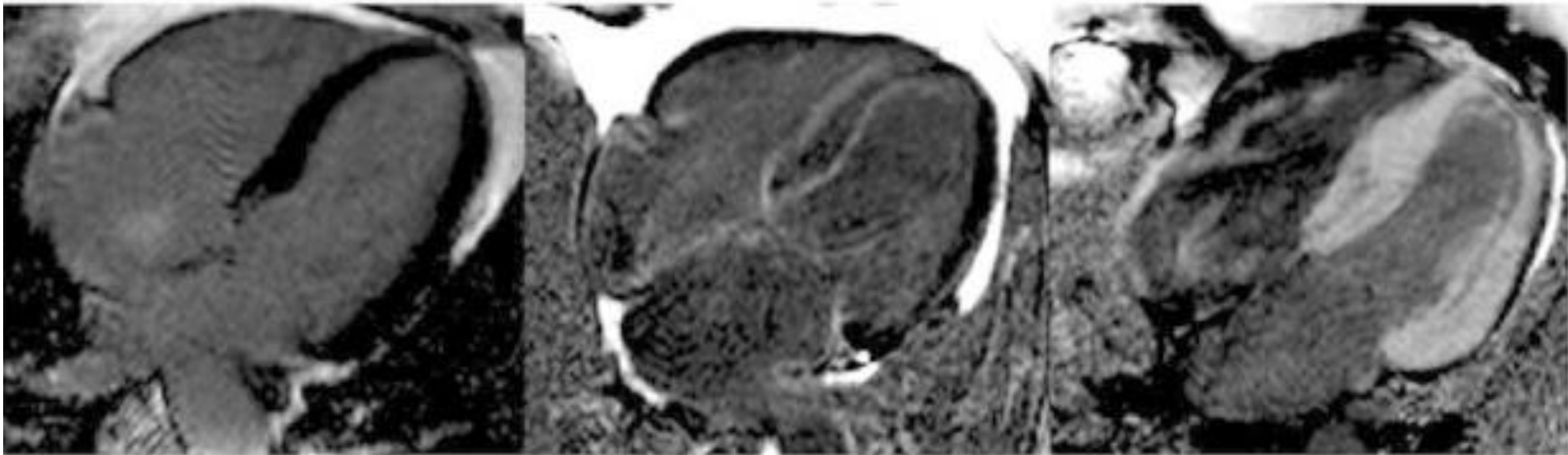
# IRM cardiaque : que rechercher ?

L'imagerie avec rehaussement tardif au gadolinium est utilisée pour identifier directement une infiltration amyloïde<sup>1</sup>

Aucun RTG

RTG sous-endocardique

RTG transmural



RTG, rehaussement tardif au gadolinium

Figure reproduite d'après Fontana M et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. Circulation 2015;132(16):1570-1579, <http://circ.ahajournals.org/content/132/16/1570.long>, avec l'autorisation de Wolters Kluwer. © 2015

1. Fontana M et al. Circulation 2015;132:1570-1579

# Scintigraphie nucléaire : que rechercher ?

- Les traceurs  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP et  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD peuvent détecter une amylose ATTR chez des patients présentant une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection préservée<sup>1,2</sup>
- Ils permettent également de différencier une amylose AL d'une amylose ATTR<sup>2-4</sup>

Patient présentant une cardiomyopathie hypertrophique ; aucune absorption du traceur<sup>5</sup>



Patient présentant une amylose ATTR ; forte absorption myocardique du traceur<sup>5</sup>



Reproduit à partir de JACC : Cardiovascular Imaging, Volume 5, Issue 7, Quarta C et al, Defining the Diagnosis in Echocardiographically Suspected Senile Systemic Amyloidosis, pp755-758, ©2012, avec l'autorisation d'Elsevier  
1. González-López E et al. Eur Heart J 2015;36:2585-2594; 2. Dharmarajan K, Maurer MS. J Am Geriatr Soc 2012;60:765-774; 3. Bokhari S et al. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:195-201; 4. Perugini E et al. J Am Coll Cardiol 2005;46:1076-1084; 5. Quarta CC et al. JACC Cardiovasc Imaging 2012;5:755-758

# La biopsie de tissu cardiaque peut confirmer la présence de dépôts amyloïdes

Toutefois, elle est peu utilisée car elle est invasive

- La microscopie électronique, ou la microscopie optique avec coloration au rouge Congo, peut confirmer la présence de dépôts amyloïdes<sup>1,2</sup>
- La microdissection laser associée à la spectrométrie de masse permet de différencier les sous-types d'ATTR AL et AT<sup>3</sup>
- La coloration immuno- histochimique à l'aide d'anticorps anti-TTR permet aussi de différencier la TTR des autres types d'amyloïdes<sup>1,2</sup>
- Une analyse génétique est toujours nécessaire pour différencier une ATTR de type sauvage d'une ATTR héréditaire

## Coloration au rouge Congo, microscopie optique<sup>1</sup>

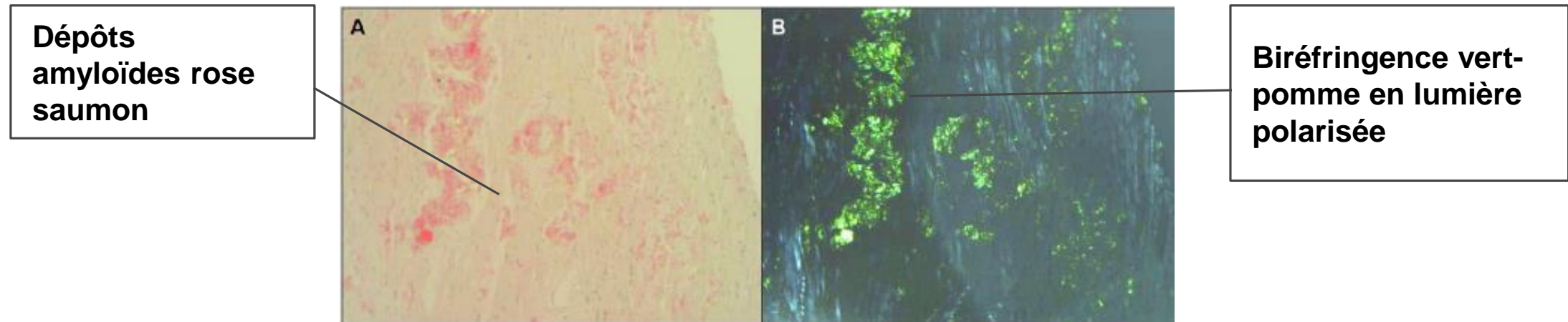


Figure reproduite avec l'autorisation de Wolters Kluwer. © 2012. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis.

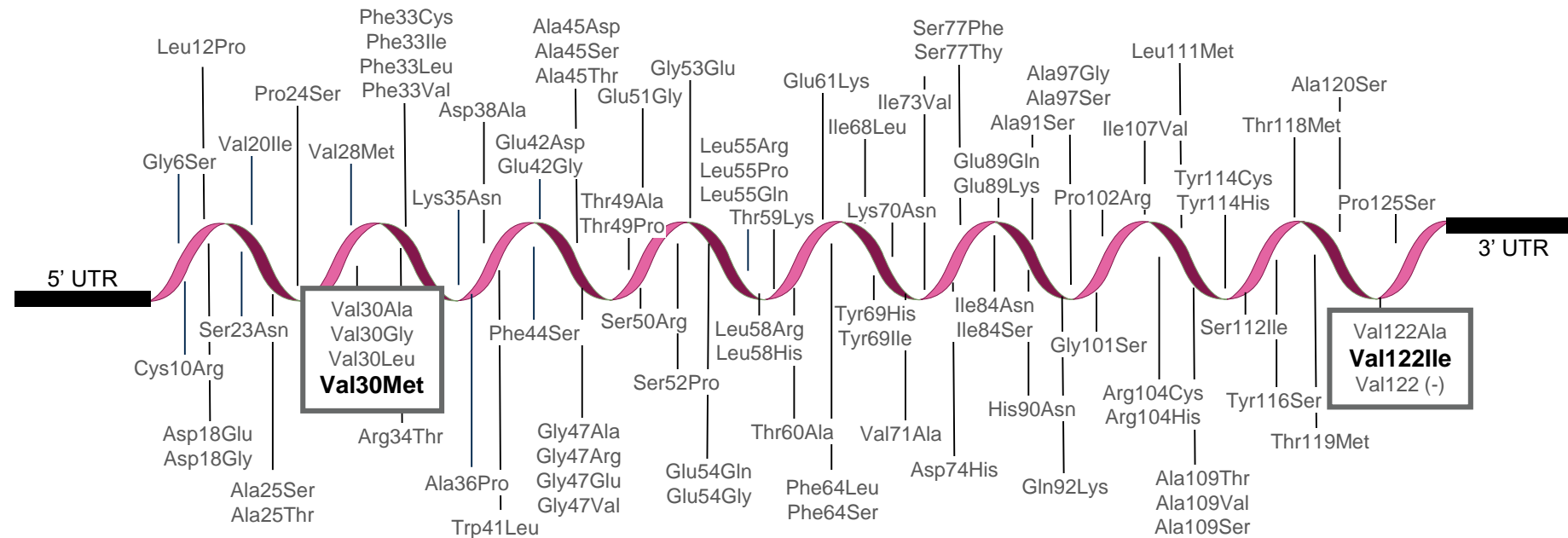
Circulation 2012;126:1286-1300, <http://circ.ahajournals.org/content/126/10/1286.long>

1. Ruberg FL, Berk JL. Circulation 2012;126:1286-1300; 2. Ando Y et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31; 3. Vrana JA et al. Blood 2009;114:4957-4959



# Le séquençage de l'ADN confirme la mutation du gène *TTR*

Le séquençage de l'ADN permet de diagnostiquer une mutation du gène *TTR* avec une sensibilité de l'ordre de 100 %<sup>1,2</sup>



- Le gène de la TTR se situe sur le chromosome 18
- Il existe des laboratoires spécialisés dans le séquençage du gène de la TTR
- L'identification de la mutation confirme le diagnostic et s'avère précieuse pour le pronostic et le choix du traitement<sup>3</sup>

TTR, transthyrétine

1. Connors LH et al. Amyloid 2003;10:160-184; 2. Ando Y et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31; 3. Adams D et al. Curr Opin Neurol 2016;29(Suppl 1):S14-S26

# Pour obtenir un diagnostic précis

## Suspecter<sup>1</sup>

### Signes évocateurs

- Antécédents familiaux
- Insuffisance cardiaque droite, hypotension avec hypertension antérieure, faible voltage du QRS, septum interventriculaire épais, rehaussement sous-endocardique tardif au gadolinium, **atteinte neuropathique**, syndrome du canal carpien, symptômes **gastro-intestinaux**, optiques ou rénaux

## Détecter<sup>2,3</sup>

- Électrocardiographie
- Échocardiographie
- IRM cardiaque
- Scintigraphie nucléaire

## Confirmer<sup>3,4</sup>

Test génétique (non invasif)

Biopsie tissulaire (invasive)

Adresser le patient à un centre expert pour des soins et un soutien spécialisés

1. Dharmarajan K, Maurer MS. J Am Geriatr Soc 2012;60:765-774; 2. Ruberg FL, Berk JL. Circulation 2012;126:1286-1300; 3. Ando Y et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31; 4. Adams D et al. Curr Opin Neurol 2016;29(Suppl 1):S14-S26

L'amylose héréditaire ATTR peut se confondre avec d'autres pathologies

Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée est essentiel pour le pronostic du malade

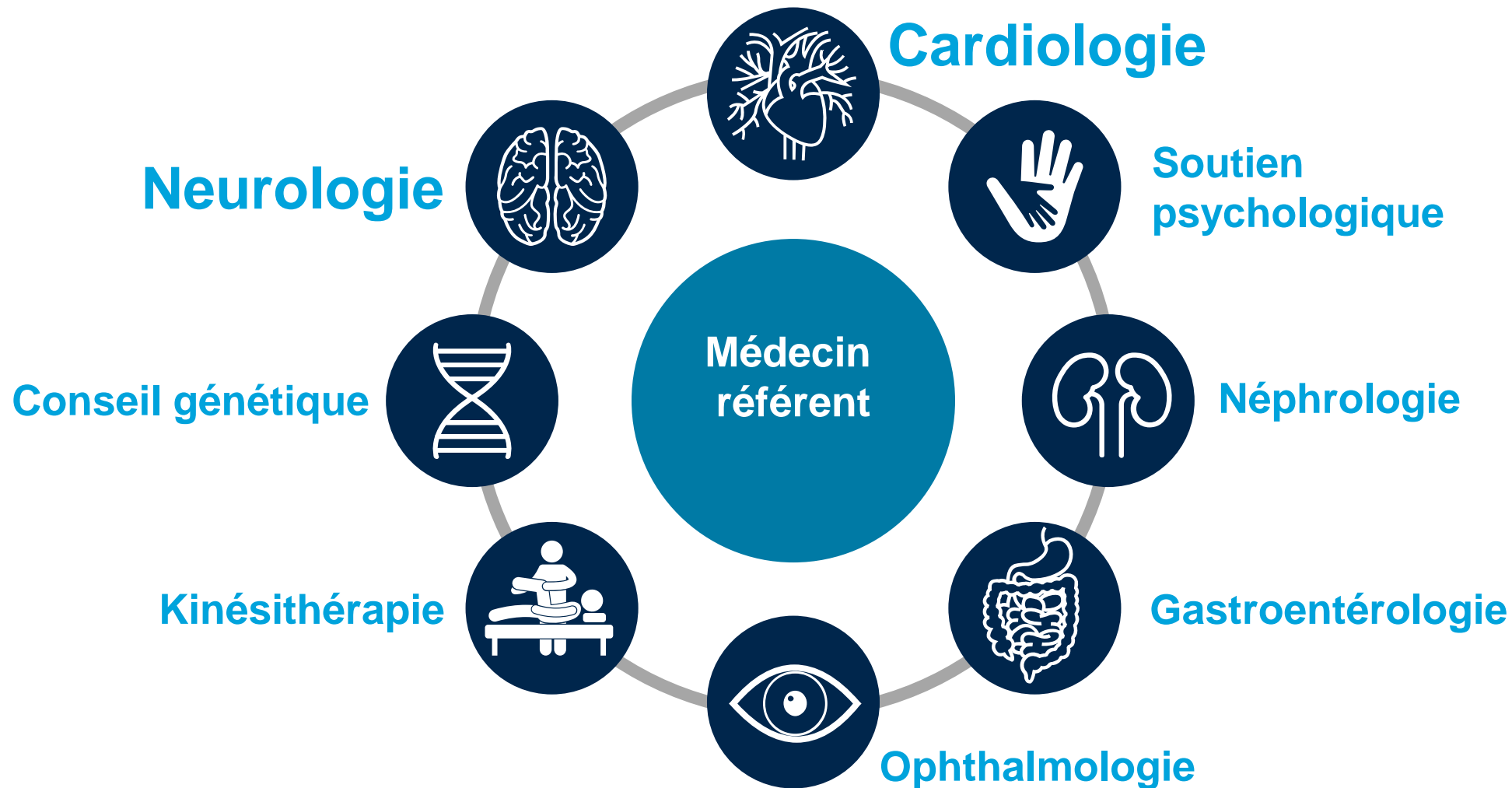
- Hypertrophie ventriculaire gauche avec IC à fraction d'éjection préservée
- Une hypertrophie ventriculaire droite est également un signe évocateur
- La présence de signes évocateurs supplémentaires doit renforcer la suspicion
- Le fait de savoir ce qu'il faut rechercher sur les examens d'imagerie disponibles facilite la détection d'une amylose ATTR héréditaire
- Les tests génétiques permettent de différencier une forme de type sauvage d'une forme héréditaire

# Prise en charge de l'amylose hATTR

*Une approche multidisciplinaire*



# Une prise en charge optimale implique une approche pluridisciplinaire<sup>1-3</sup>



1. Ando Y et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31; 2. Adams D et al. Curr Opin Neurol 2016;29(Suppl 1):S14-S26; 3. Adams D et al. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14:435

# L'identification d'une mutation du gène *TTR* a des implications importantes pour le patient et sa famille

**Confirmer le diagnostic** permet une prise en charge optimale de la maladie et le choix de traitements appropriés<sup>1</sup>

Mettre en place un **conseil génétique** permet de dépister les porteurs au sein de la famille d'un porteur d'une anomalie génétique<sup>2</sup>

Un **dépistage génétique est conseillé chez les membres de la famille** en raison de la gravité de l'amylose hATTR, de son implication sur la descendance et de la disponibilité de traitements efficaces<sup>2</sup>

# La stratégie thérapeutique comporte des traitements symptomatiques et des traitements spécifiques de la maladie

## Options thérapeutiques

### Traitements symptomatiques

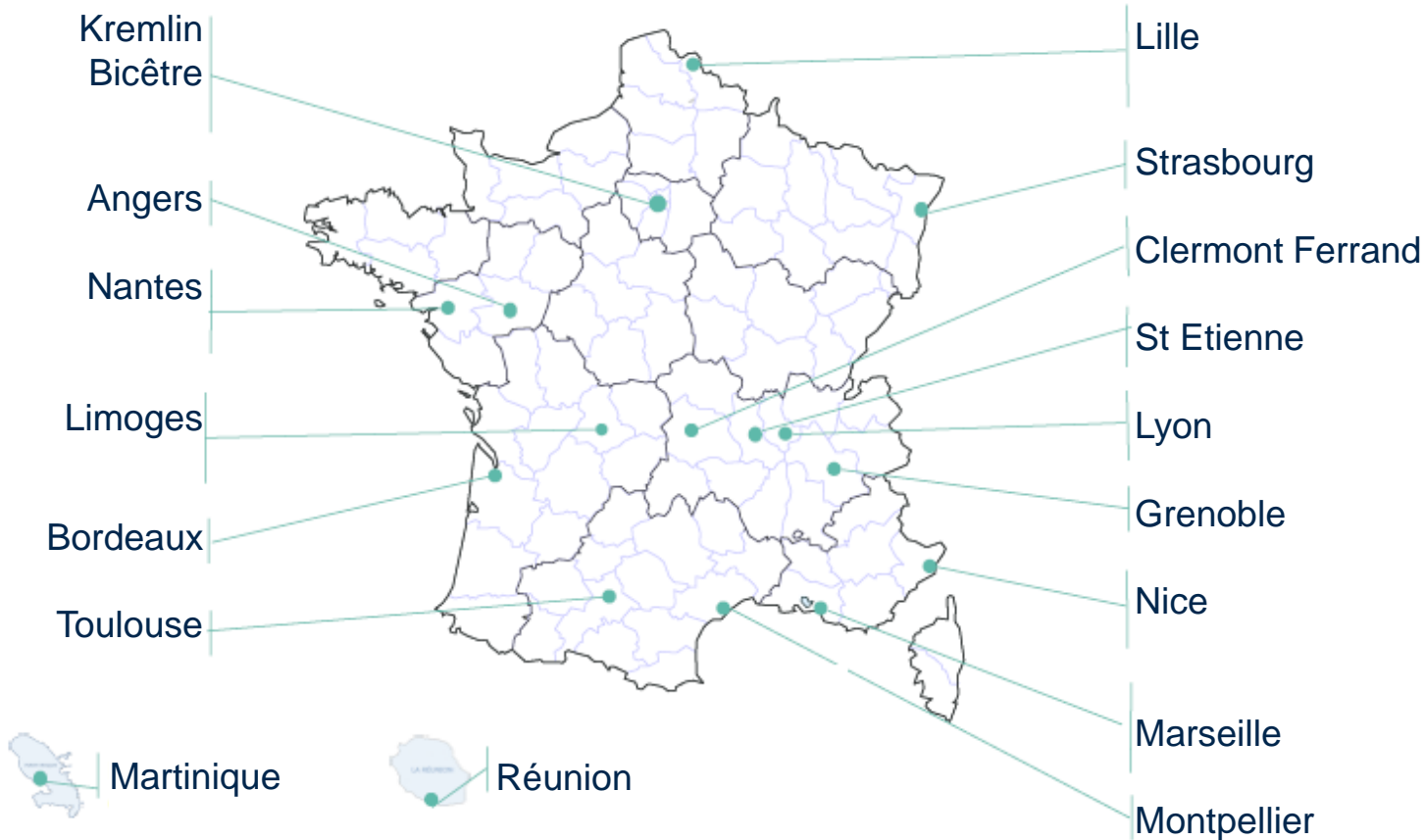
- Traitement des symptômes individuels liés à la maladie

### Traitements spécifiques

Traitement  
chirurgical

Traitements  
pharmacologiques

# Centre de référence des Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF)



**Réseau NNERF**  
**Site coordonnateur**  
**APHP- Kremlin Bicêtre**  
**Pr David Adams**  
[www.nnerf.org](http://www.nnerf.org)



***PNDS disponible sur le site de la HAS***

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Neuropathie amyloïde familiale



# Pour plus d'informations

## Sur l'amylose héréditaire à transthyrétine

- Réseau Nnerf (Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares) [www.nnerf.org](http://www.nnerf.org)
- Filières de Santé Maladies Rares Filnemus (Filière neuromusculaire) [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)
- Site internet Anylam hATTR [www.hattramyloidosis.com/fr](http://www.hattramyloidosis.com/fr)



## Sur l'amylose cardiaque

- Réseau Amylose Mondor [www.reseau-amylose-chu-mondor.org](http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org)
- Filières de Santé Maladies Rares Cardiogen (Filière maladie cardiaques héréditaires ou rares) [www.filiere-cardiogen.fr/](http://www.filiere-cardiogen.fr/)



## Pour vos patients

- Association Française contre l'Amylose [www.amylose.asso.fr](http://www.amylose.asso.fr)
- Site internet Anylam <https://hattrbridge.fr>



## Autres liens utiles

- Orphanet: Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net)



TTR02-FRA-00173 – Décembre 2020

© Tous droits réservés Alnylam France, SAS au capital de 10 000 euros, RCS 818 575 730  
100-102 avenue de Suffren, 75015 Paris, Information Médicale : [medinfo@alnylam.com](mailto:medinfo@alnylam.com)