



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Réseau Amylose
Mondor
Centre de Référence National
des Amyloses Cardiaques

Les amyloses cardiaques

Dr Silvia OGHINA

Centre de Référence National des
Amyloses Cardiaques

Service de Cardiologie, CHU Henri Mondor,
Créteil



Physiopathologie



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Amylose



- Vaste groupe de maladies
- Précurseur protéique s'agrège dans la matrice extracellulaire des tissus sous forme de feuilletts β plissés, stabilisé par la SAP (*serum amyloid P*)
- Actuellement 36 protéines amyloïdogènes (ou précurseurs)
- En histologie : dépôts Rouge Congo + et biréfringents jaune-vert en lumière polarisée
- Conséquences fonctionnelles : Épaississement / Rigidité / Dysfonction d'organe par mort cellulaire

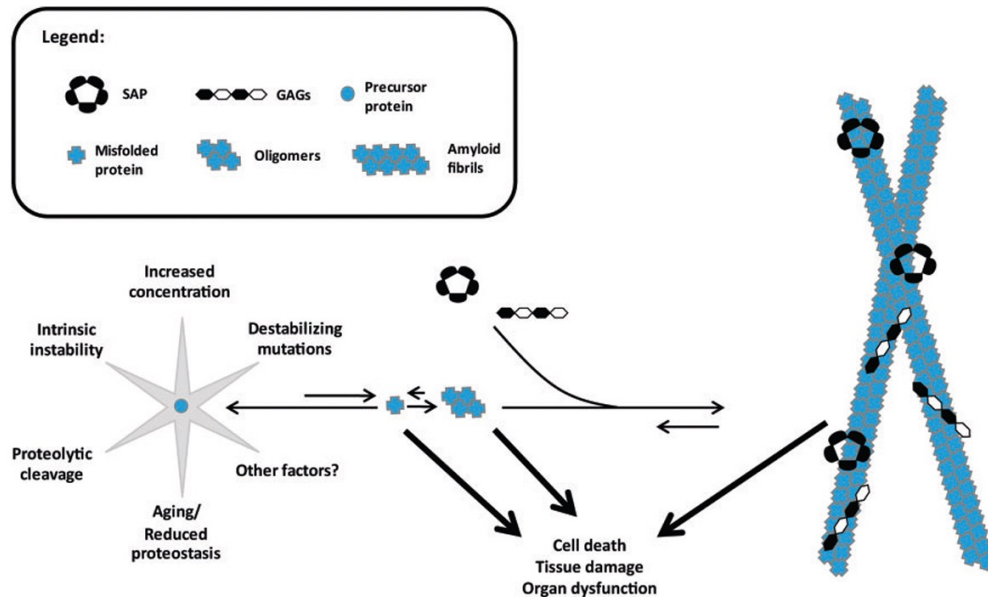


Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human^a.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localised	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, lung, ligaments, tenosynovium
A β 2M	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
	β 2-microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β 2-microglobulin, variants	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	Kidney PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	CNS, PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan ^b	ADanPP, variants	L	H	CNS
A β	A β protein precursor, wild type	L	A	CNS
A α Syn	A β protein precursor, variant	L	H	CNS
	α -Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant (Pro)calcitonin	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumours
AIAPP	Islet amyloid polypeptide ^c	S	A	Kidney
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
APro	Prolactin	L	A	Cardiac atria
AIns	Insulin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
ASPC ^d	Lung surfactant protein	L	A	atrogenic, local injection
ACor	Corneodesmosin	L	A	Lung
AMed	Lactadherin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Senile aortic, media
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea, hereditary
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Cornea
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Odontogenic tumours
AEnf	Enfurvitide	L	A	Vesicula seminalis
ACatK ^e	Cathepsin K	L	A	atrogenic
AEFEMP1 ^e	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1)	L	A	Tumour associated
				Portal veins
				Aging associated

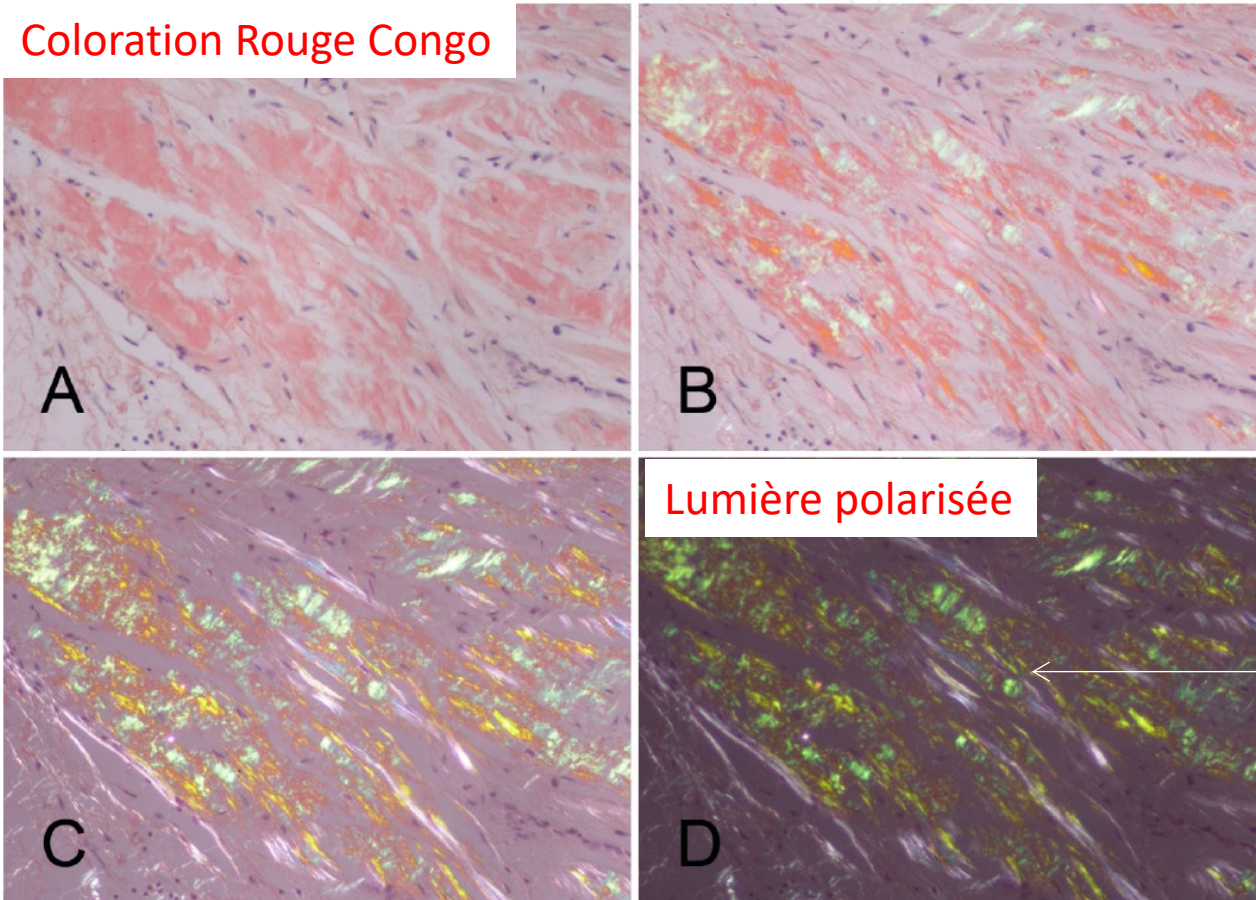
Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human^a.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localised	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, lung, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
A β 2M	β 2-microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β 2-microglobulin, variants	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)

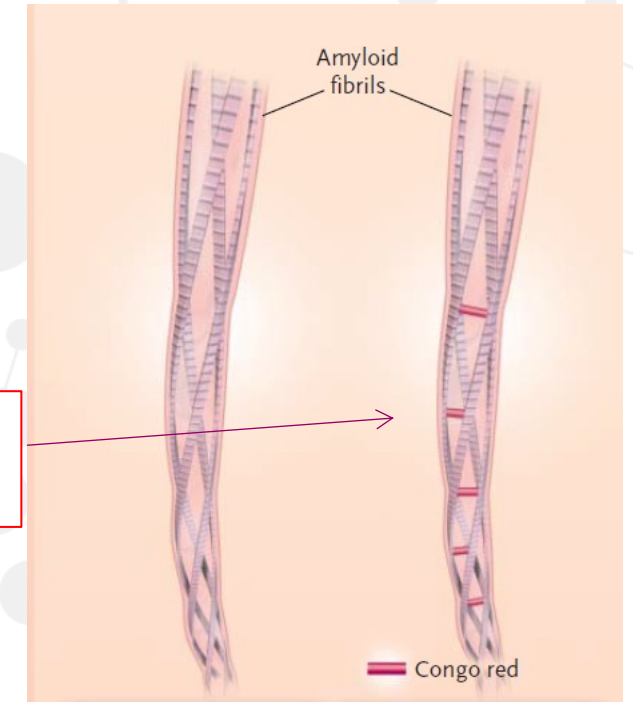
Amylose



Coloration Rouge Congo



Substance P Amyloïde
(SAP)



La coloration rouge (A) devient progressivement (B,C) verte (D) en lumière polarisée.

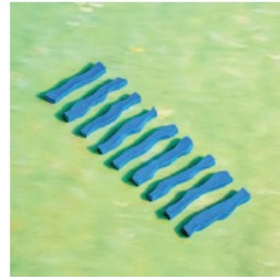
Amylose



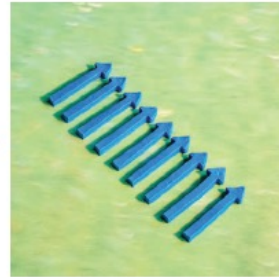
Peptides dépliés, mal repliés ou intrinsèquement désordonné



Noyau (instable)



L'ajout de monomères devient plus rapide, favorisant la croissance de l'agrégat



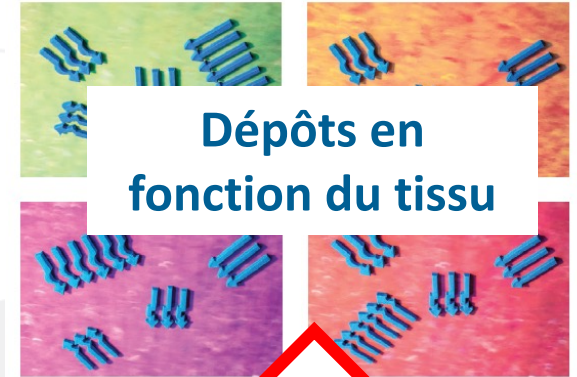
Graine amyloïde



Recrutement



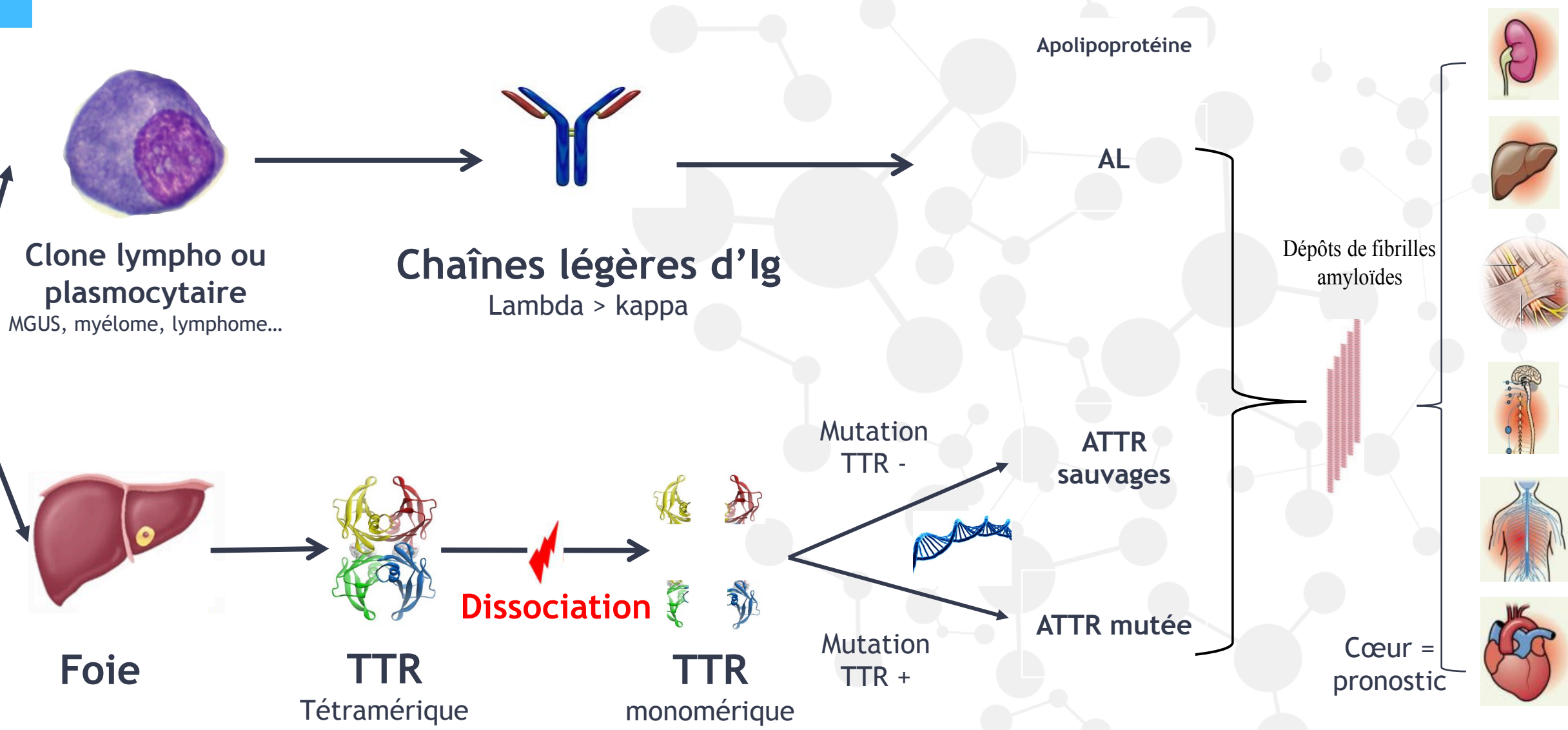
Réplication



Dépôts en fonction du tissu

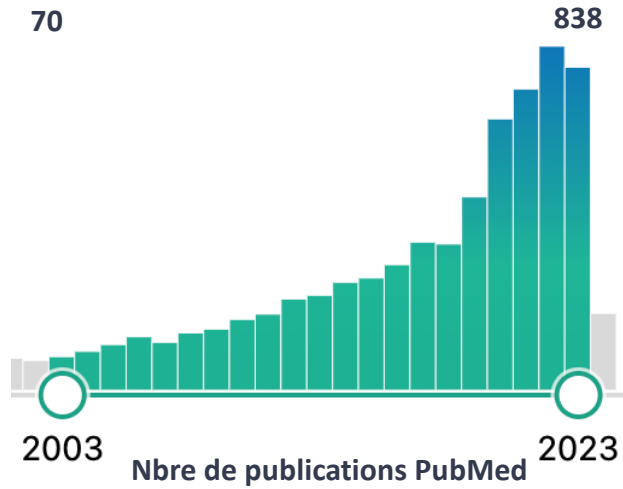


Amylose(s) cardiaque(s)



Epidémiologie





Recognition of ATTR-CM

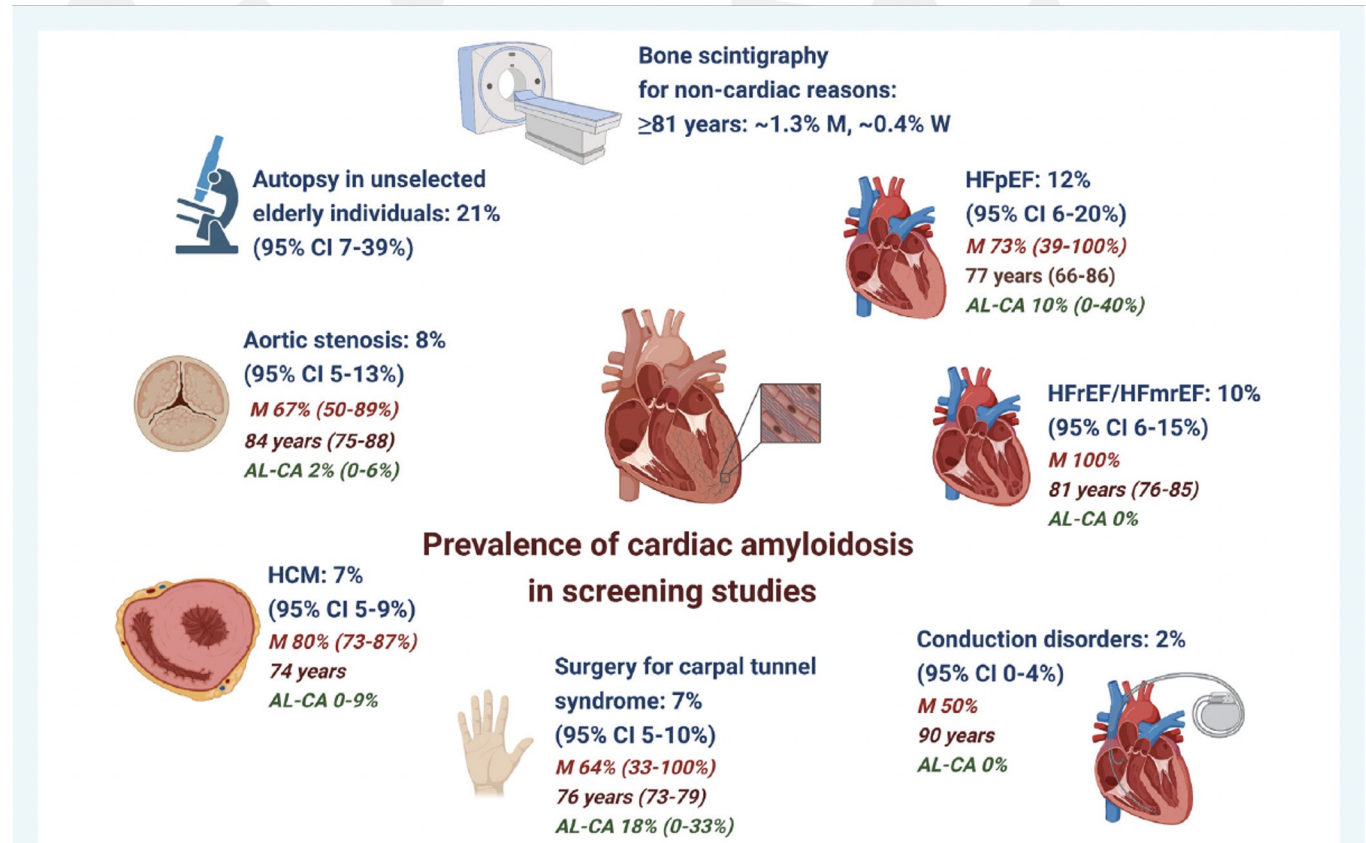
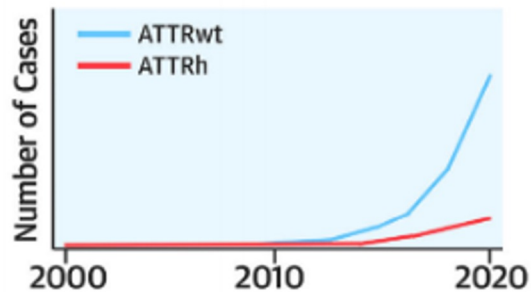
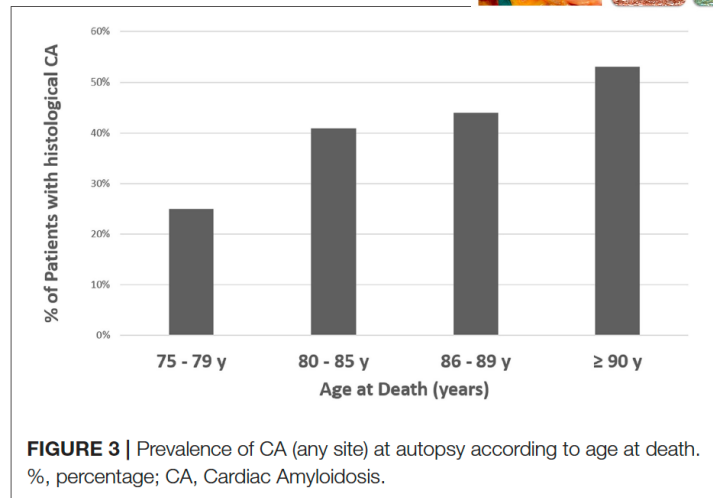
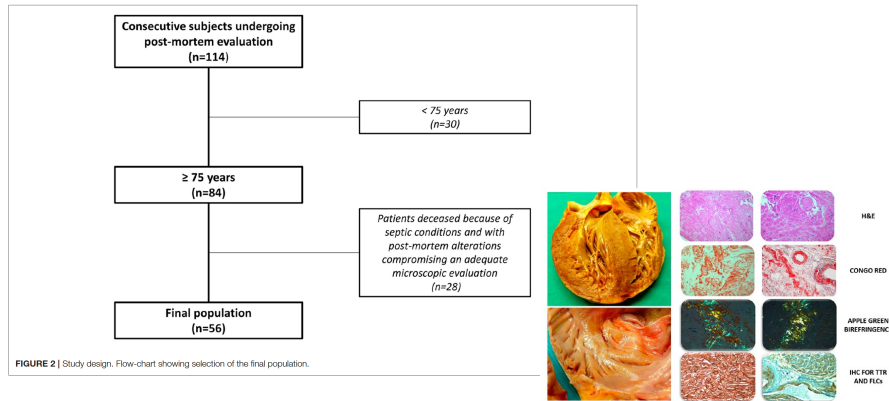
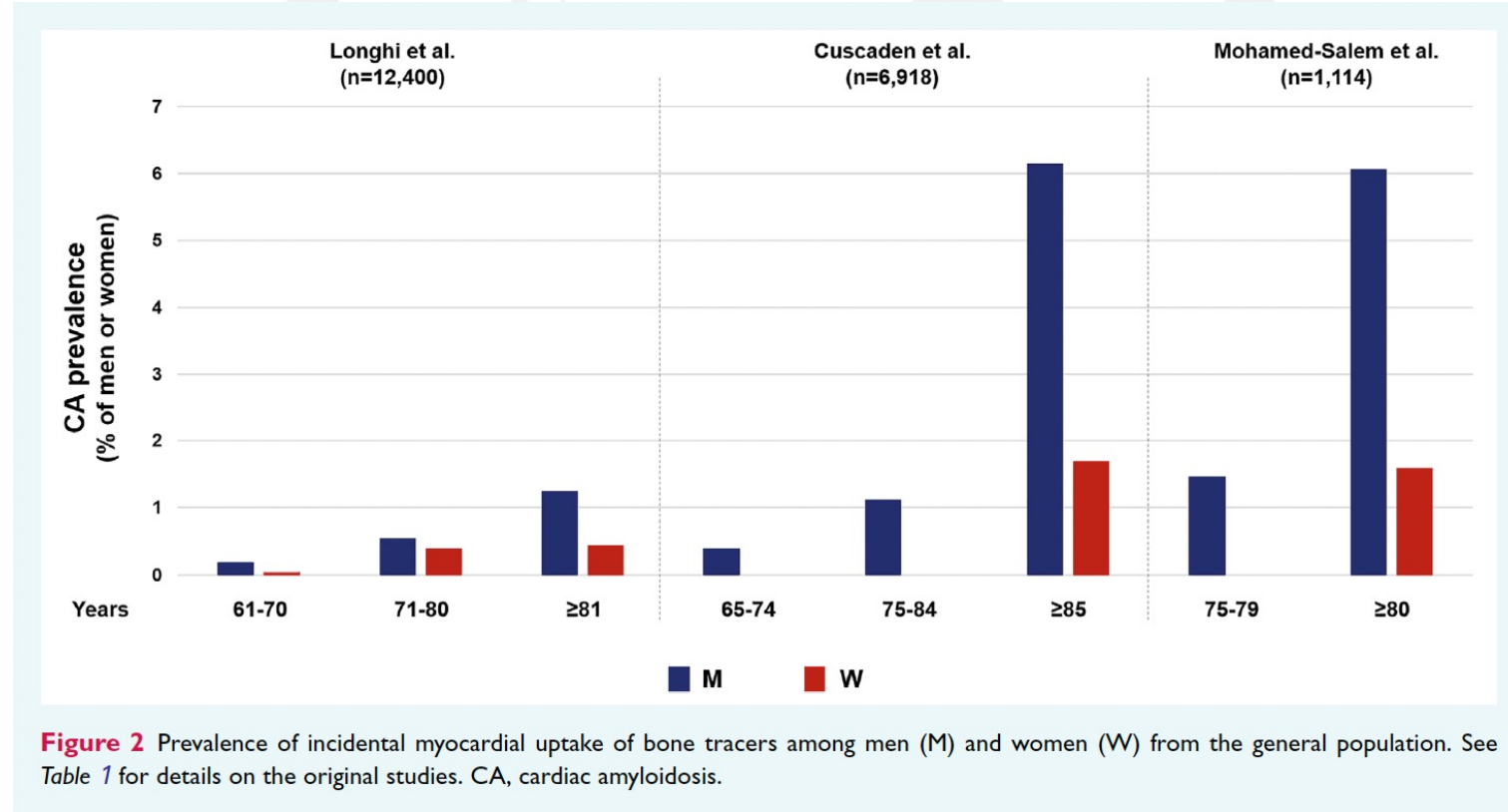


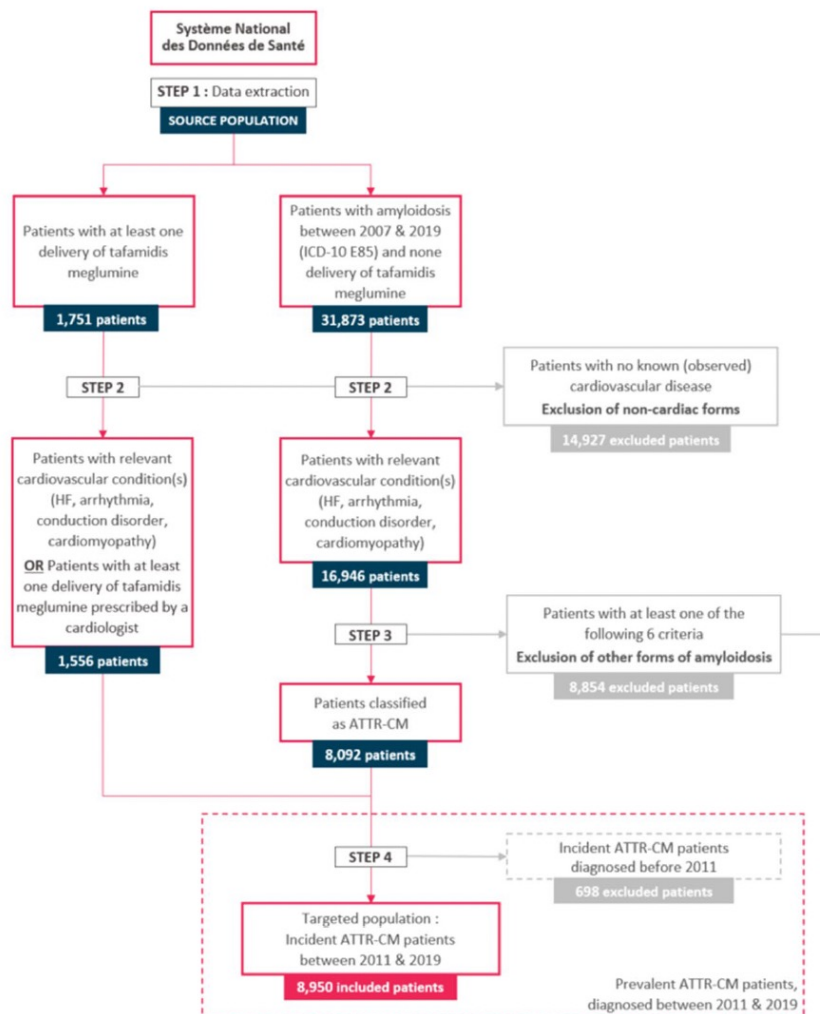
Figure 1 Prevalence of cardiac amyloidosis (CA) in different settings. Except for two specific settings (bone scintigraphy for non-cardiac reasons and autopsy in unselected elderly individuals), the mean and 95% confidence interval (CI) or the range of prevalence of CA across studies (blue), the percentage of males out of all patients with CA (average and range; red), the mean/median age of patients with CA (brown), and the percentage of patients with amyloid light-chain (AL) CA out of all patients with CA (green) are reported. Information on the original studies is reported in Table 1. HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFPeEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; M, men; W, women.

- Dans les séries histologiques (AL et TTR)

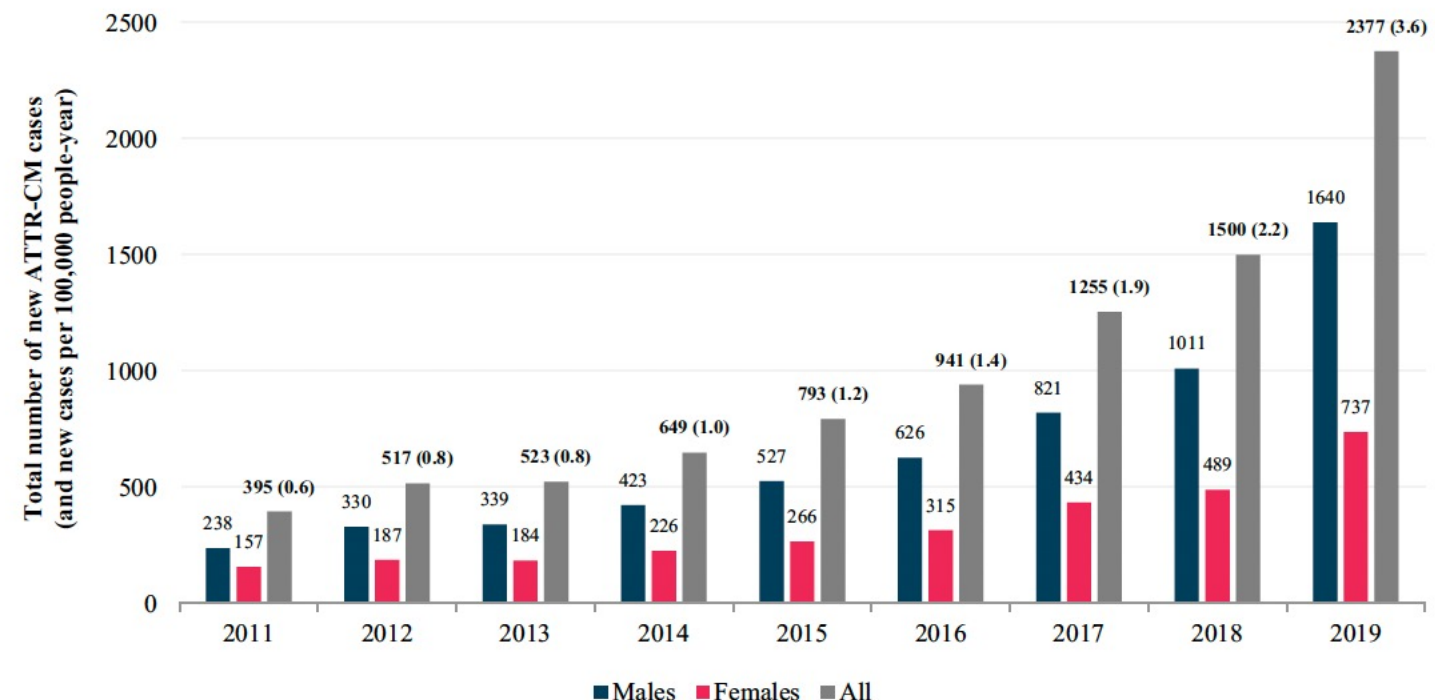


- En « vraie » vie (TTR ++ et AL)





► L'incidence annuelle passe de 0.6 / 100 000 habitants / an en 2011 à 3.6 / 100 000 habitants / an en 2019 avec la **meilleure connaissance** de la maladie



ATTR-CM incidence overall and by gender between 2011 and 2019

Fig. 2 Population flowchart HF: Heart Failure. ICD-10: International Classification of Disease, release 10. ATTR-CM: Transthyretin amyloid cardiomyopathy. AL: Amyloid light-chain

- Dans les séries histologiques (AL et TTR)

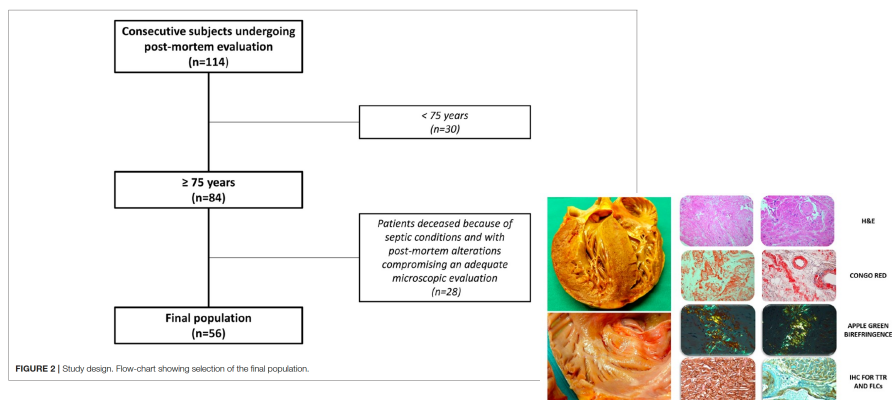


FIGURE 2 | Study design. Flow-chart showing selection of the final population.

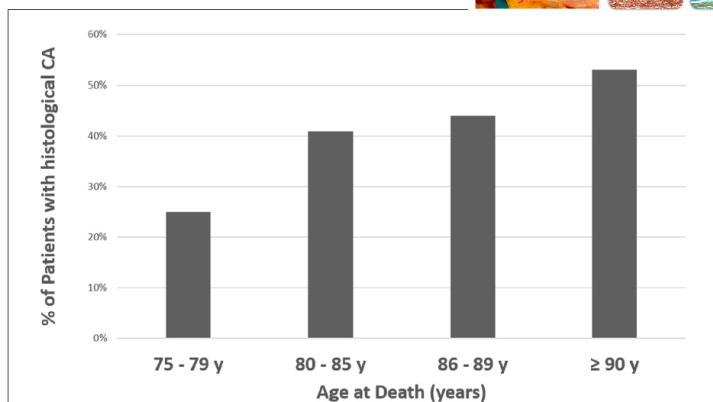
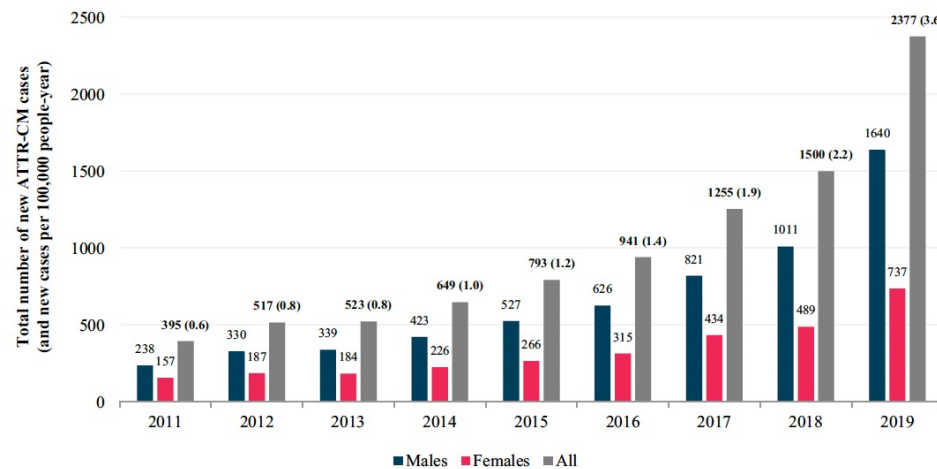
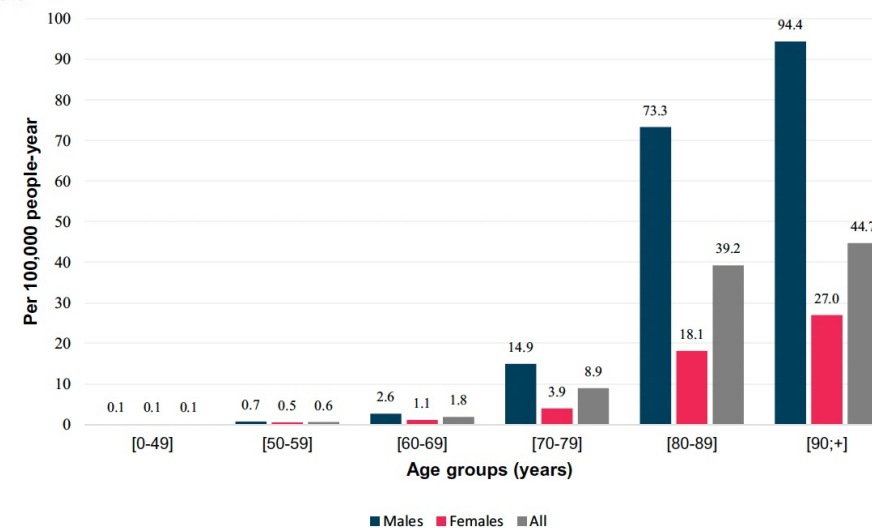


FIGURE 3 | Prevalence of CA (any site) at autopsy according to age at death. %, percentage; CA, Cardiac Amyloidosis.

- En « vraie » vie (TTR)



ATTR-CM incidence overall and by gender between 2011 and 2019



Incidence rate in 2019 by age group and gender

→ Une maladie du sujet âgé !

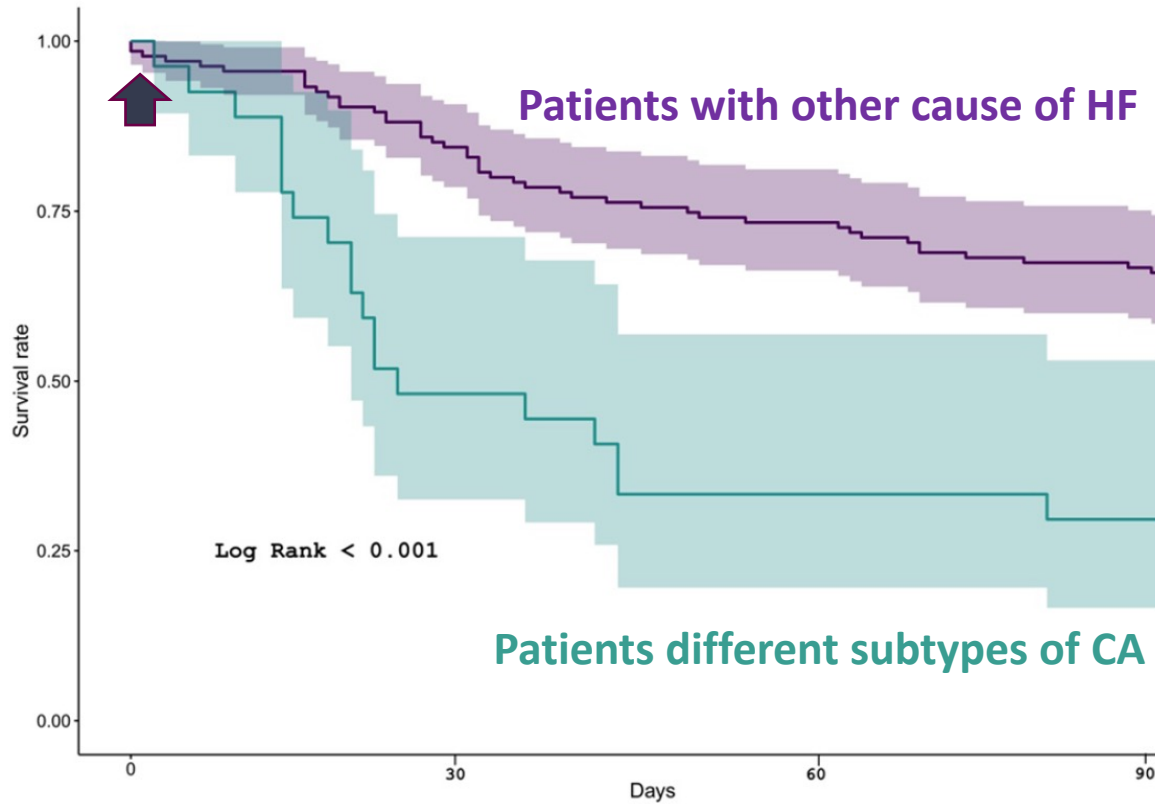
Pronostic



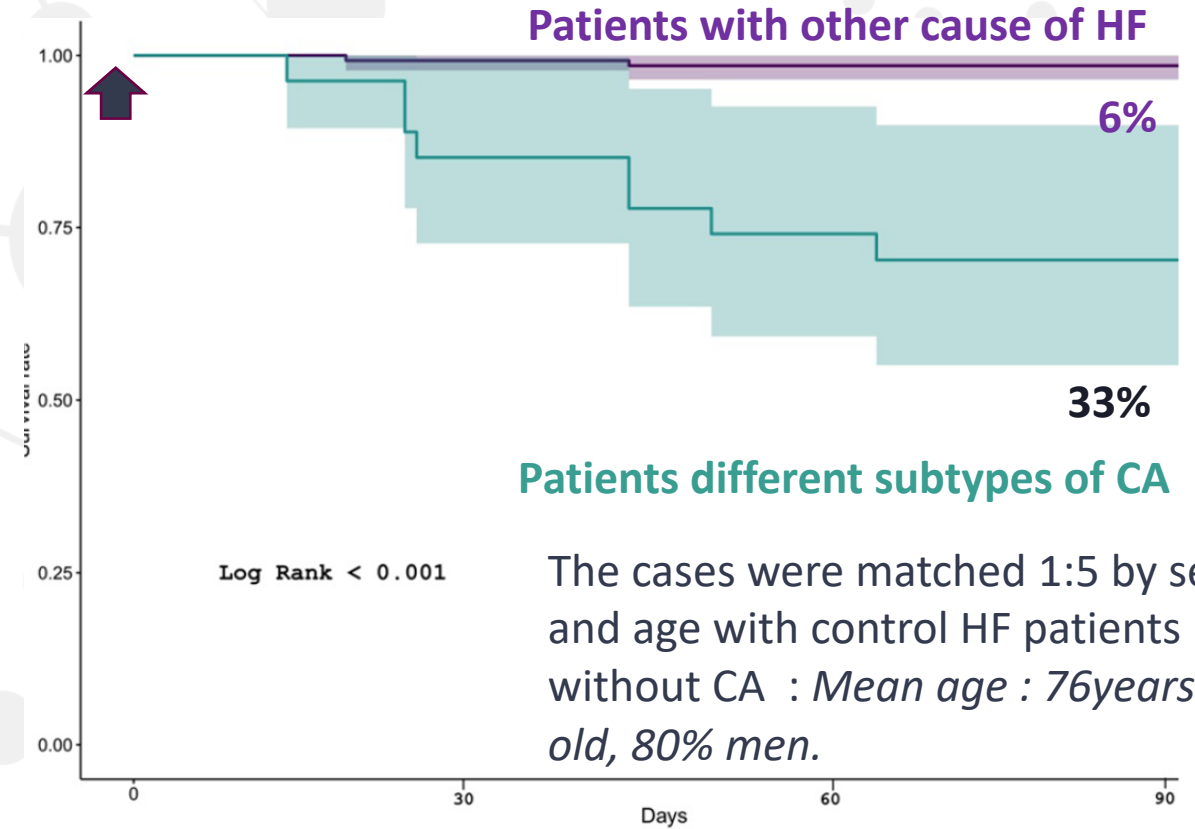
AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Mortality and all causes rehospitalisation



All cause mortality



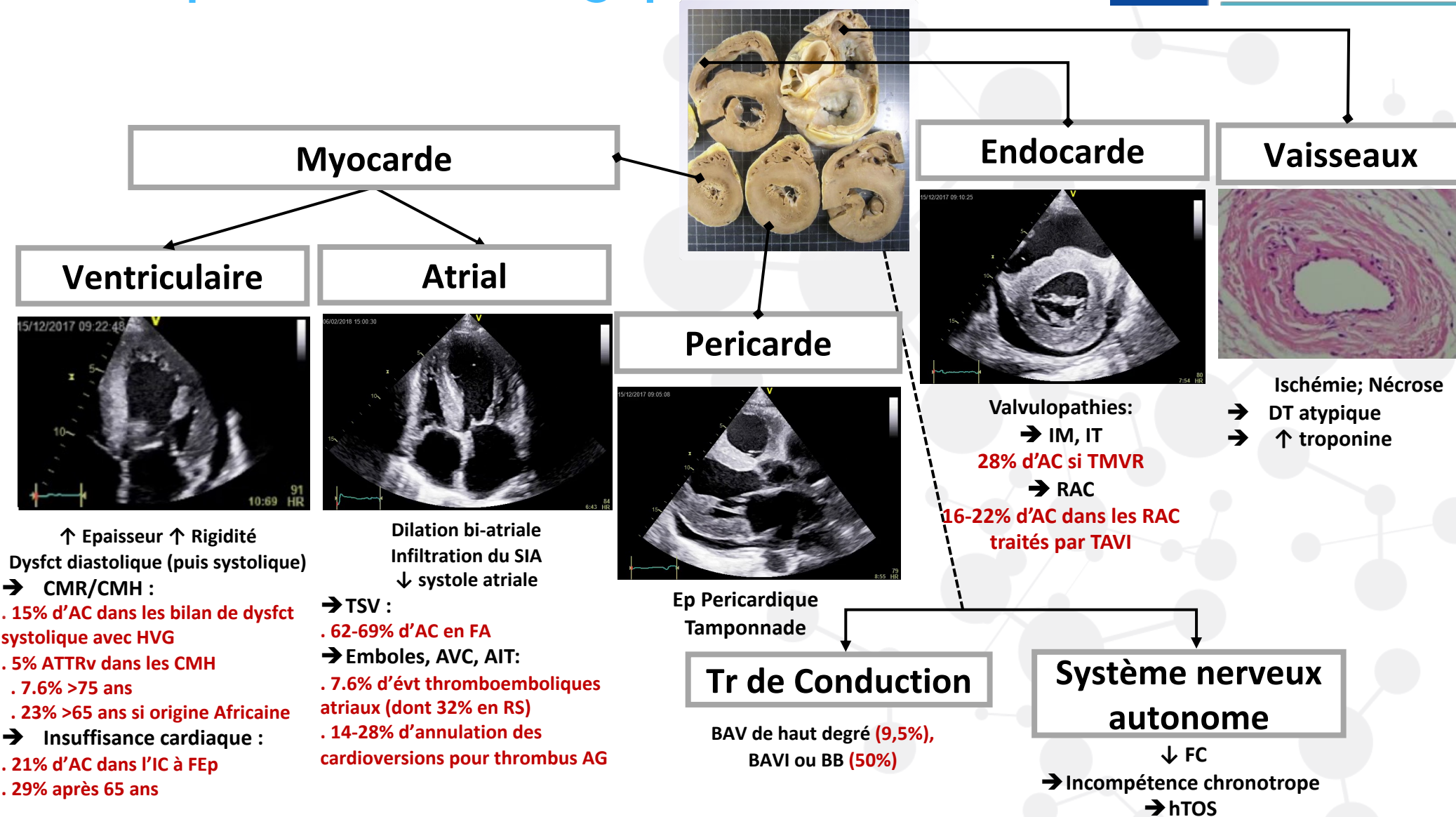
Amyloses cardiaques :

- risque de décès **3 fois plus élevé**
- risque de réadmission à l'hôpital toutes causes confondues **2 fois plus élevé** 90 jours après la sortie.

Diagnostic



Conséquences cardiologiques

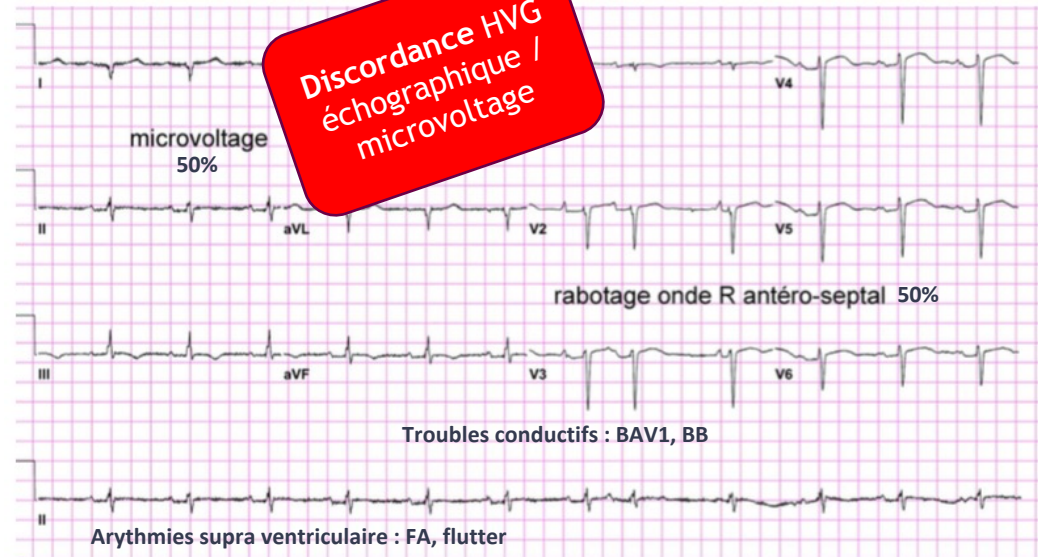


En échocardiographie :

- Ventricule de taille normale / réduite
- CMH biventriculaire (> 12mm)
 - Homogène / concentrique
 - Epaissement des valves et du SIA
- Aspect brillant / granité du myocarde
- **FEVG préservée (altéré à un stade tardif)**
- **Altération du SGL avec épargne apicale (cocarde)**
- Profil mitral restrictif (50% des cas)
- Diminution des vitesses du doppler tissulaire
- Dilatation bi-atriale
- Epanchement péricardique de faible abondance

Discordance
FEVG préservée /
SGL altéré

A l'ECG :



A l'IRM cardiaque :

Morphologie : CMH concentrique biventriculaire
Rehaussement tardif : diffus, localisé, en rails
T1 mapping allongé (> 1,048 ms : différence amylose vs autre CMH (Se 80% Sp 83%))
Augmentation VEC
MAIS si normale, n'élimine pas le diagnostic

Biomarqueurs:
troponine et
NTproBNP élevés

Discordance
FEVG préservée /
biomarqueurs
élevés

Comment poser le diagnostic ?



Examens morphologiques à la recherche d'arguments en faveur : ECG, ETT, IRM

Scintigraphie osseuse
(HMDP, DPD, PYP)

- & Bilan de gammopathie monoclonal complet
- EPP, IF
 - EPU, IEPU (= Bence Jones)
 - Dosage des chaînes légères libres circulantes

Comment poser le diagnostic ?

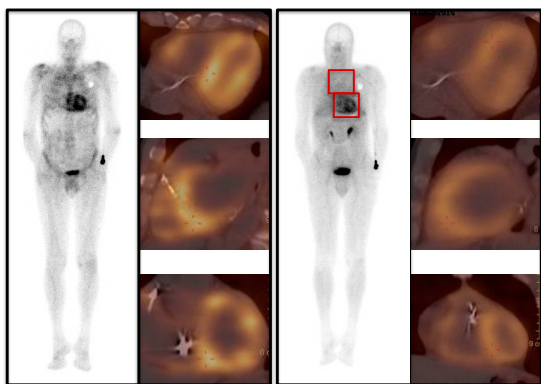


Examens morphologiques à la recherche d'arguments en faveur : ECG, ETT, IRM

Scintigraphie osseuse
(HMDP, DPD, PYP)

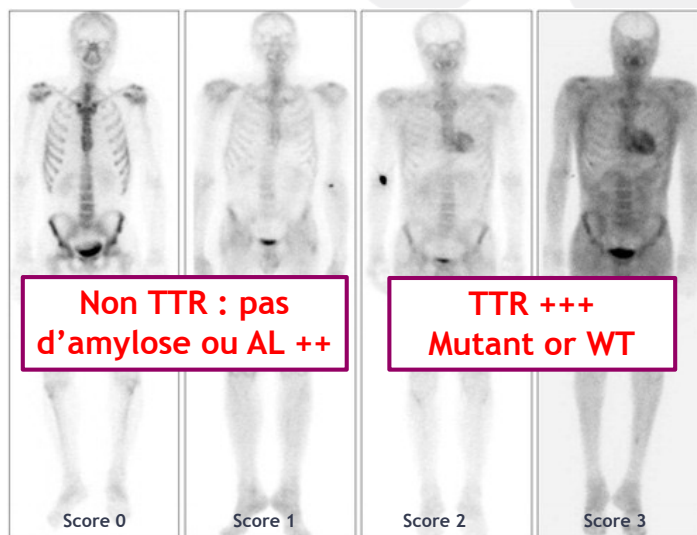
& Bilan de gammopathie monoclonal complet

- EPP, IF
- EPU, IEPU (= Bence Jones)
- Dosage des chaînes légères libres circulantes



HMDP - 3h

HMDP - 10 minutes



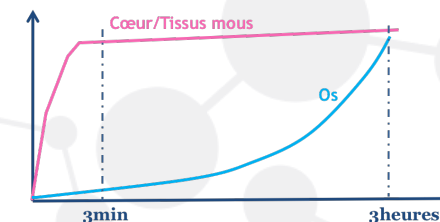
**Non TTR : pas
d'amylose ou AL ++**

**TTR +++
Mutant or WT**

Pas de fixation cardiaque &
fixation osseuse normale

Forte fixation cardiaque & extinction
de la fixation osseuse

**Score visuel de Perugini : en
faveur d'une ATTR si ≥ 2 (en
l'absence de gammopathie
monoclonale)**



OU



**Ratio (précoce) cœur / médiastin :
en faveur d'une ATTR > 1,2 (en
l'absence de gammopathie
monoclonale)**

Comment poser le diagnostic ?



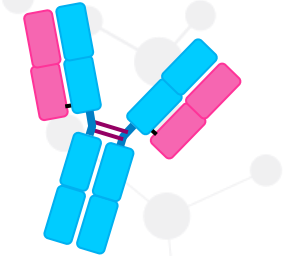
Examens morphologiques à la recherche d'arguments en faveur : ECG, ETT, IRM

Scintigraphie osseuse
(HMDP, DPD, PYP)

&

Bilan de gammopathie monoclonal complet

- EPP, IF
- EPU, IEPU (= Bence Jones)
- Dosage des chaînes légères libres circulantes



Electrophorèse des protides sériques : pic, hypogamma, normale

Immunofixation : plus sensible que l'électrophorèse

Dosage des chaînes légères libres sériques : plus sensible que l'immunofixation. Dépend du niveau de production (plasmocyte) et d'élimination (rein)

Recherche de protides dans les urines par EPU/IEPU (glomérulaire, tubulaire)

→ 4 examens pour faire le diagnostic de gammopathie monoclonale

Comment poser le diagnostic ?



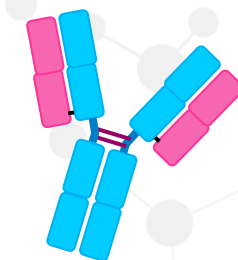
Examens morphologiques à la recherche d'arguments en faveur : ECG, ETT, IRM

Scintigraphie osseuse
(HMDP, DPD, PYP)

&

Bilan de gammopathie monoclonal complet

- EPP, IF
- EPU, IEPU (= Bence Jones)
- Dosage des chaînes légères libres circulantes



→ 4 examens pour faire le diagnostic de gammopathie monoclonale

Ordonnance téléchargeable sur

www.reseau-amylose.org

Réseau Amylose

Maison Prescripteur Signature

Nom :
Prénom :
Age ou date de Naissance :
Date de prescription : _/ _/ _

Faire faire pour rechercher une Gammopathie dans le cadre d'une suspicion d'amylose cardiaque:

- 1) **Electrophorèse des protéines sériques**
A la recherche d'un pic monoclonal d'immunoglobuline étroit dans la zone des Béta ou Gamma globulines. L'hypergammoglobulinémie peut être en rapport avec la présence d'une gammopathie à chaîne légère isolée (sans chaîne lourde).
- 2) **Immunofixation sérique (immunoelectrophorèse)**
Identification de l'immunoglobuline monoclonale et permet le diagnostic des immunoglobulines monoclonales non détectables à l'électrophorèse.
- 3) **Dosage des chaînes légères libres sériques (Kappa et Lambda) avec calcul du ratio et de la différence.**
Permet de quantifier l'excès relatif de la chaîne légère libre (CLL) impliquée dans une gammopathie. L'insuffisance rénale majore les taux de CLL.
- 4) **Recherche de la protéinurie de Bence Jones (urine) sur échantillon**
Correspond à la chaîne légère libre qui est excrétée dans les urines.

Signature :

Comment poser le diagnostic ?



Examens morphologiques à la recherche d'arguments en faveur : ECG, ETT, IRM

Scintigraphie osseuse
(HMDP, DPD, PYP)

& Bilan de gammopathie monoclonal complet

- EPP, IF
- EPU, IEPU (= Bence Jones)
- Dosage des chaînes légères libres circulantes

- **Biopsie extra-cardiaque (BGSA)**

Se variable en fonction du type 30-86%
et Sp 91-100%

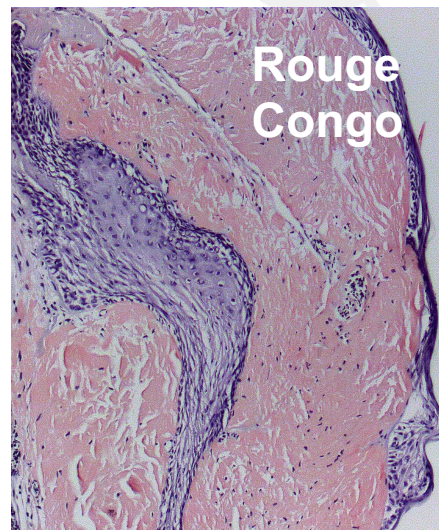
- **Biopsie cardiaque**

Fibrilles amyloïdes en histologie :

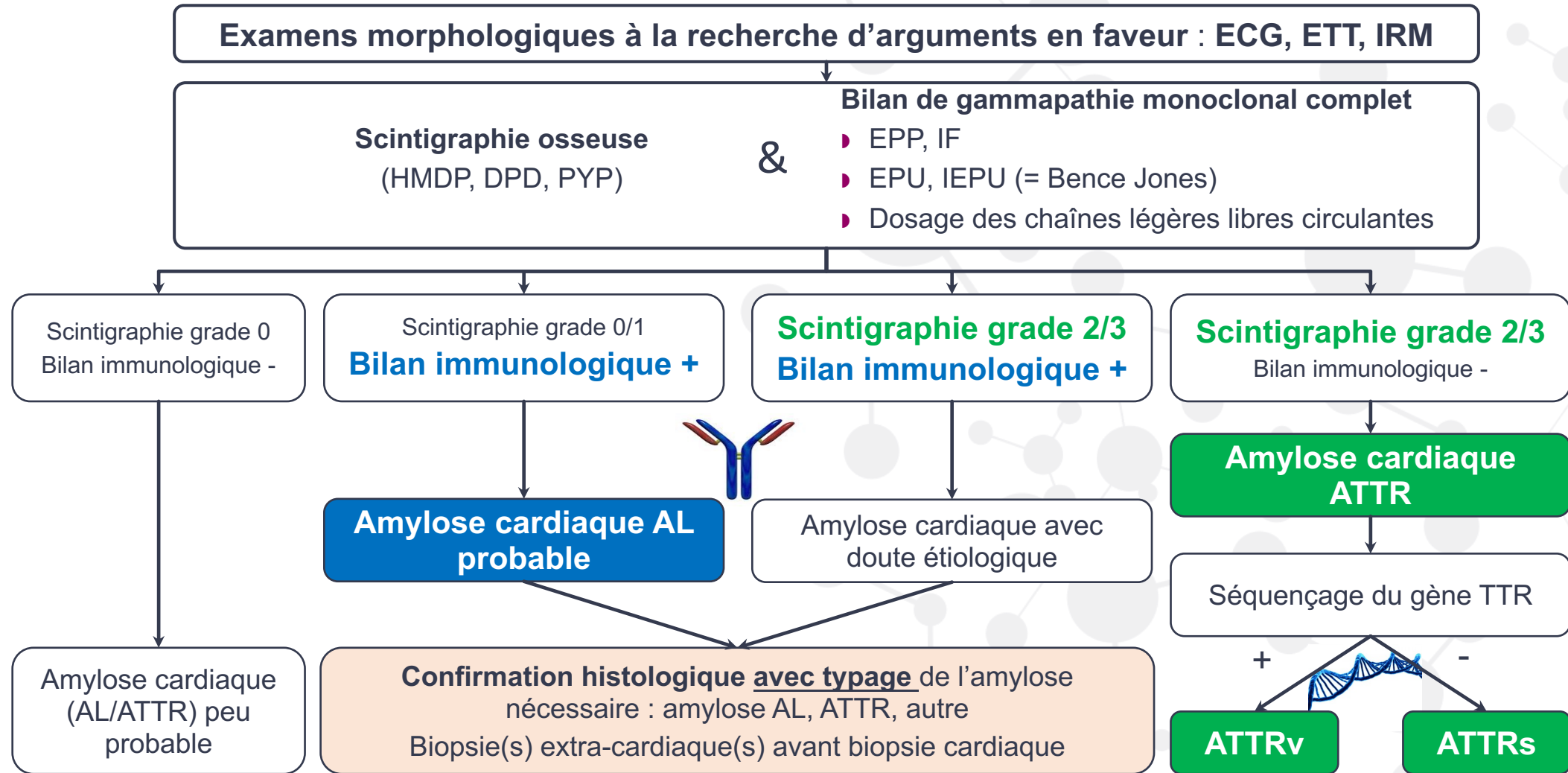
Rouge Congo +

Biréfringence jaune-vert en lumière polarisée

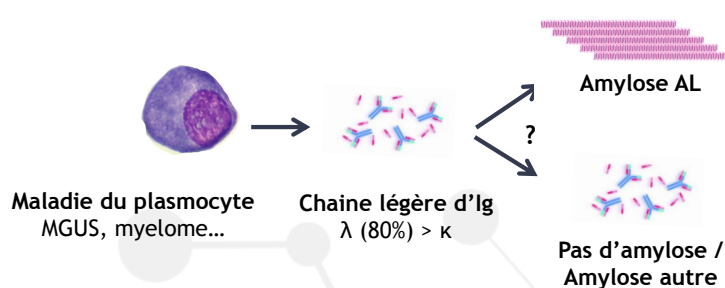
Typage !



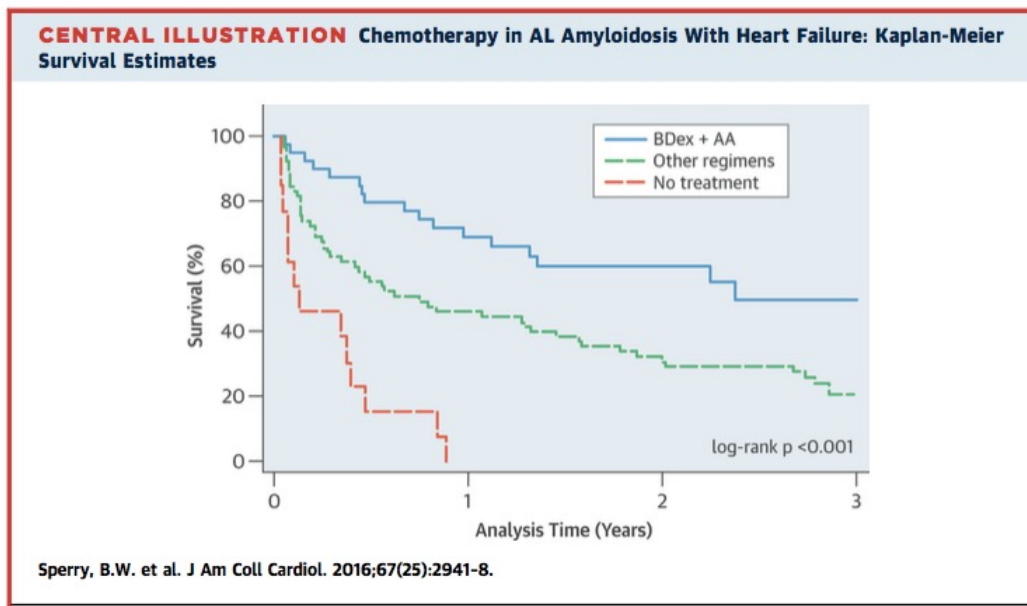
Comment poser le diagnostic ?



Amylose cardiaque AL



Une maladie (pas si) rare :
 12,5 cas par million d'habitants et par an
700 nouveaux cas par an en France (sous
 diagnostiquée)
 Age moyen au diagnostic 64 ans, < 10% des
 patients ont moins de 50 ans

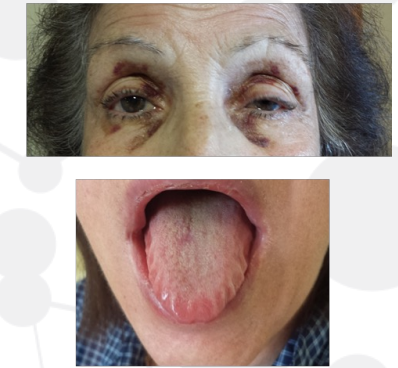
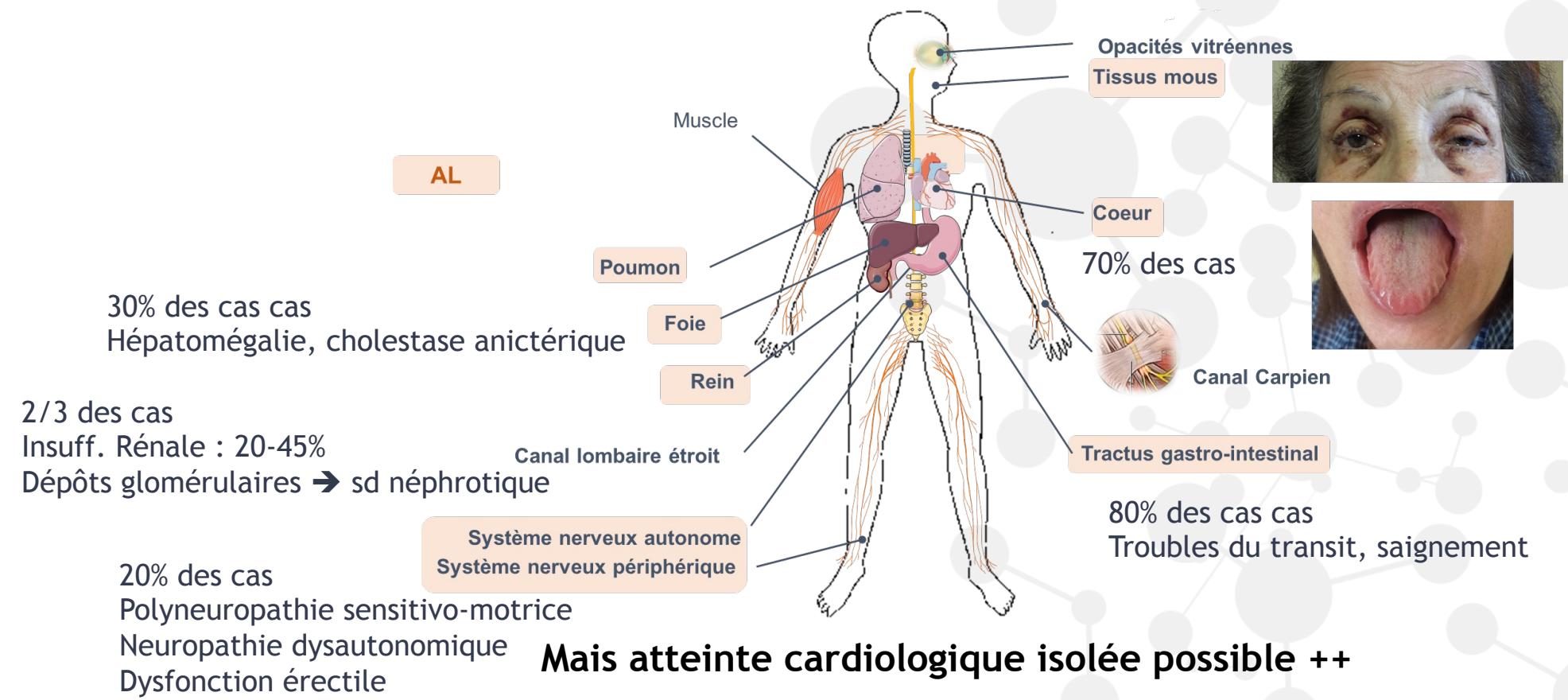
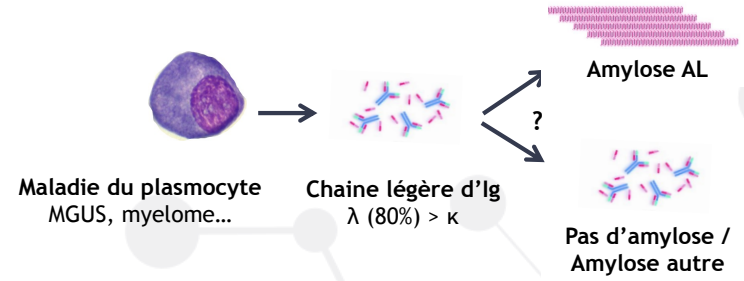


	2012	2013	2014	2015	All
N	377	339	297	189	2207
Age, mean (SD), y	64 (13)	65 (14)	63 (12)	63 (13)	64 (13)
18-34, n (%)	7 (1.9)	4 (1.2)	4 (1.3)	3 (1.6)	31 (1.4)
35-54, n (%)	73 (19.4)	72 (21.2)	62 (20.9)	39 (20.6)	458 (20.8)
55-64, n (%)	121 (32.1)	101 (29.8)	98 (33.0)	71 (37.6)	731 (33.1)
65+, n (%)	176 (46.7)	162 (47.8)	133 (44.8)	76 (40.2)	987 (44.7)

âge médian 64 ans, 45% après 65 ans

- **Urgence thérapeutique** car rapidement mortelle sans traitement
- **Preuve histologique indispensable**

Amylose cardiaque AL



Amylose cardiaque AL



Maladie du plasmocyte
MGUS, myelome... → Chaîne légère d'Ig
 λ (80%) > κ

Amylose AL

Pas d'amylose /
Amylose autre

→ Pronostic dépend du stade

→ Progrès pour les stade II et IIIa au cours des 10 dernières années

→ Pronostic dépend de la réponse au traitement

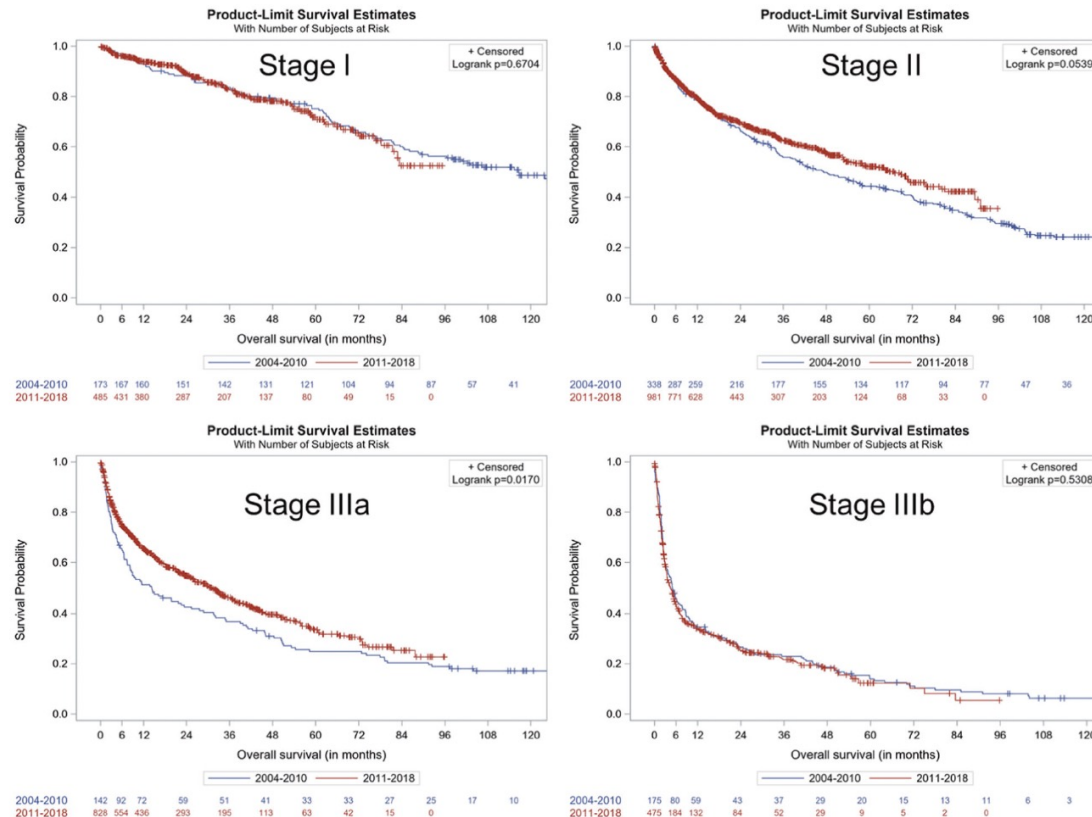


Fig. 1 Kaplan-Meier graph of overall survival by first-line treatment initiation period (pre- and post-2010) and Mayo2004/European stage at diagnosis. Stage I, Stage II, Stage IIIa and Stage IIIb represent the comparison of survival curves in the pre- and post-2010, separately for the respective patient subgroups defined by Mayo 2004/European stage at diagnosis.

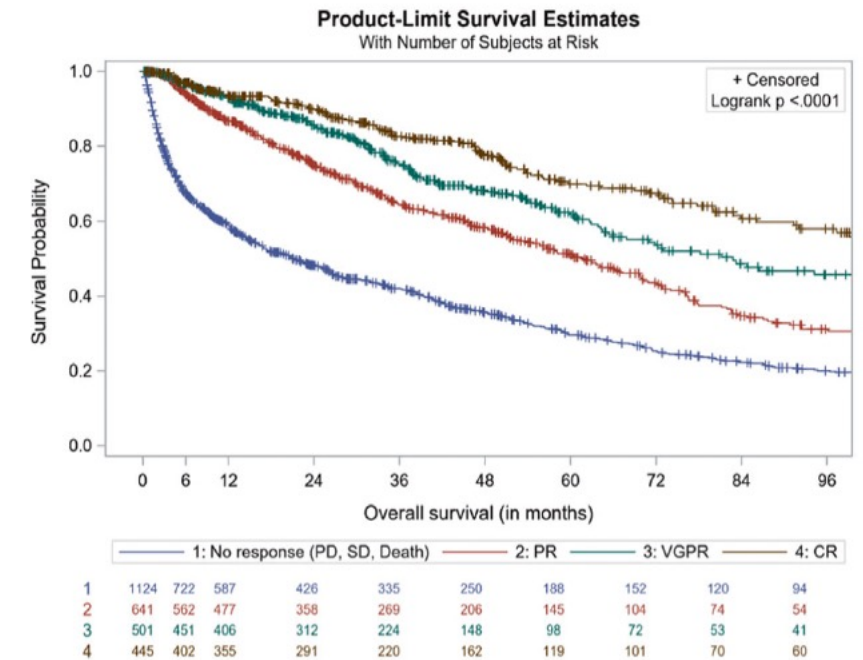


Fig. 2 Kaplan-Meier graph of OS by hematologic response at 3 months after first-line treatment initiation, 2004-2018. CR complete response, PD progressive disease, PFS progression-free survival, PR partial response, SD stable disease, VGPR very good partial response.



Amylose cardiaque ATTR sénile / sauvage

Preuve histologique non indispensable si : Scintigraphie positive + pas de gammopathie (4 examens) et génétique TTR sans variant pathogène

Age median d'apparition des symptômes

cardiaques : 78 ans

Symptômes extra-cardiaques :

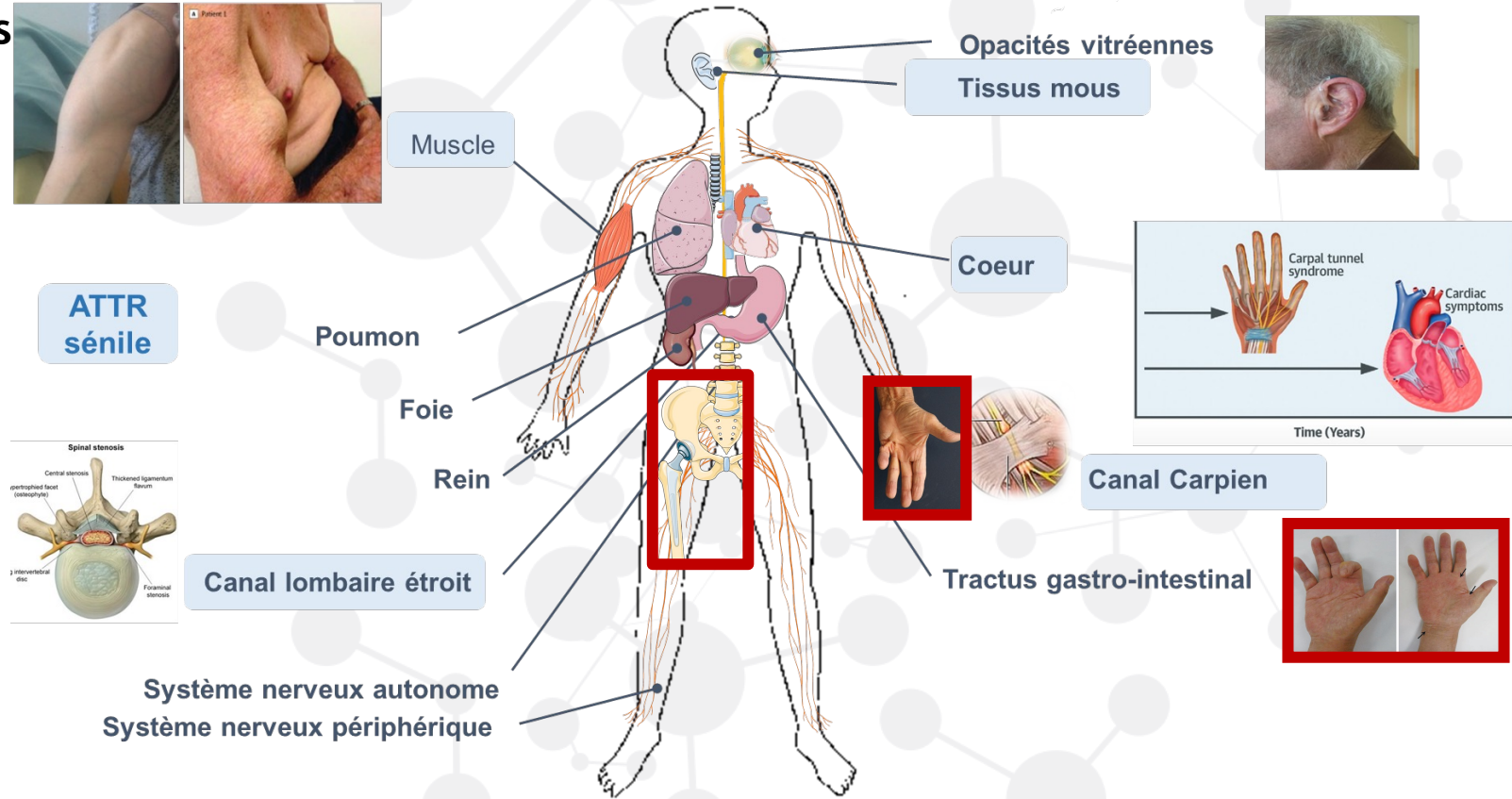
triade canal carpien, canal lombaire, surdité

Ratio Homme/Femme 9/1

Prévalence sous-estimée

- Dépôts d'amylose TTR sauvage ≈ 25% des plus de 75 ans (séries autopsiques)
- 50% (toutes amyloses confondues) après 90 ans

Mais de plus en plus reconnue



Aus dem Siepen et al. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc 2019;108:1324-1330

Bequignon et al. Amyloid 2017;24:96-100.

Rubin et al. Amyloid. 2017;24:226-230

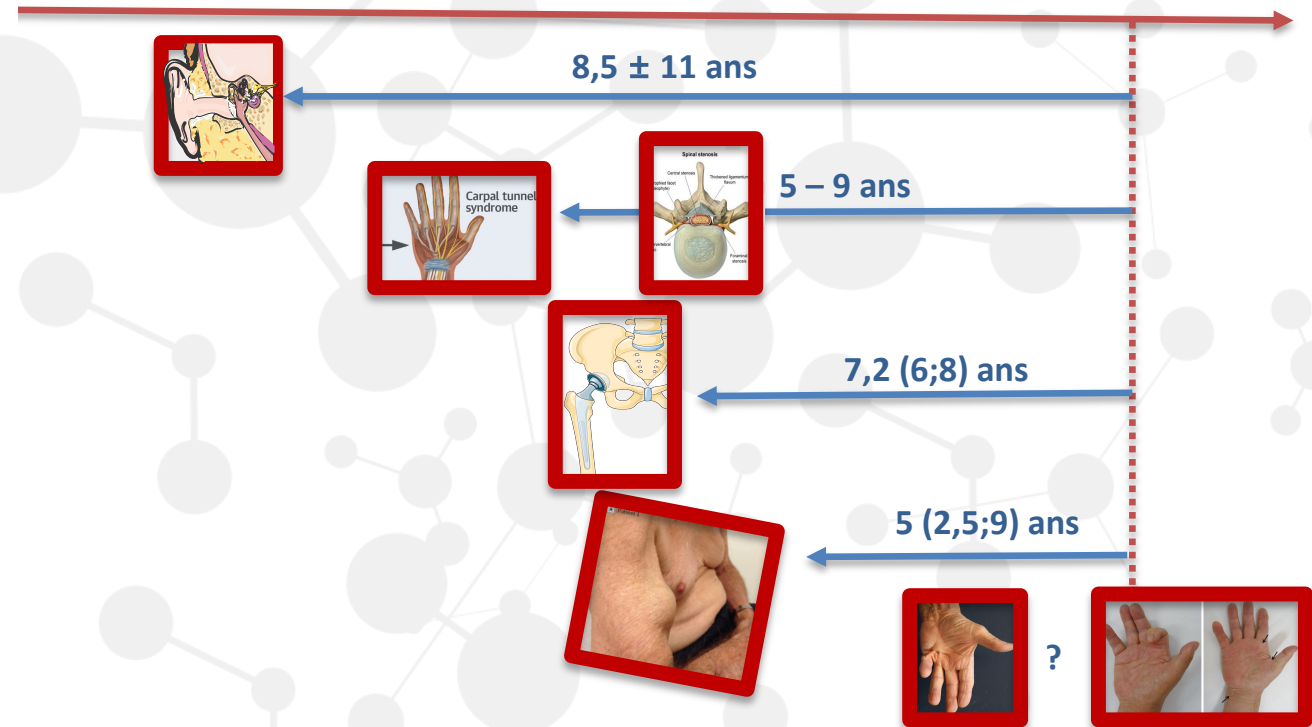
Gertz M et al. BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198



Amylose cardiaque ATTR sénile / sauvage

Preuve histologique non indispensable si : Scintigraphie positive + pas de gammopathie (4 examens) et génétique TTR sans variant pathogène

Les signes extra-cardiaques sont une aide au diagnostic car elles surviennent 5-10 ans avant l'atteinte cardiaque



Aus dem Siepen et al. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc 2019;108:1324-1330

Bequignon et al. Amyloid 2017;24:96-100.

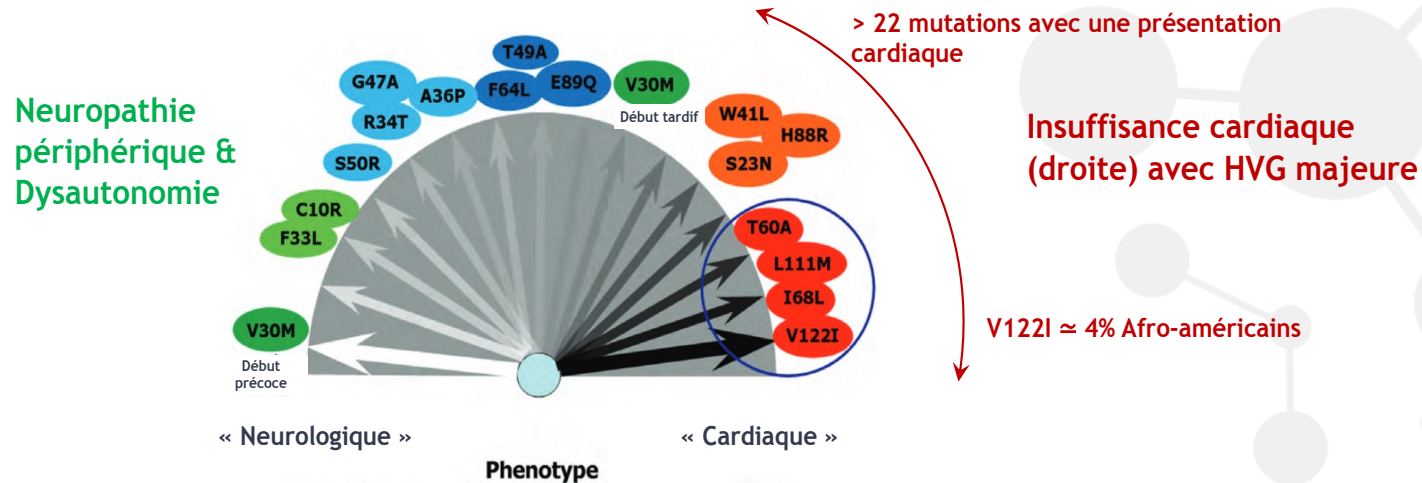
Rubin et al. Amyloid. 2017;24:226-230

Gertz M et al. BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198

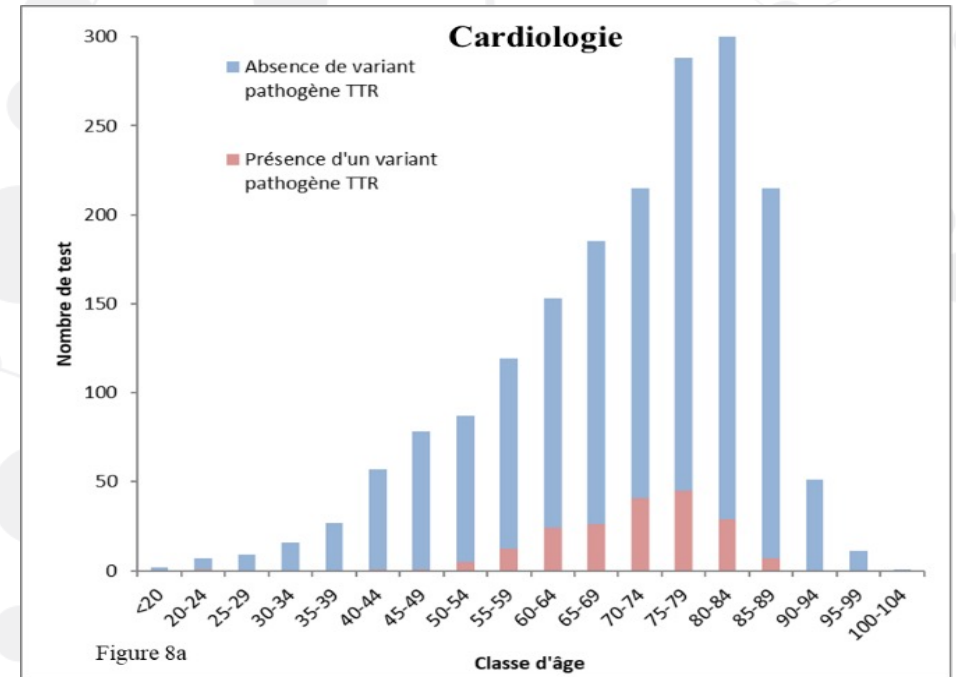
Amylose cardiaque ATTR mutée / héréditaire



Preuve histologique non indispensable si : Scintigraphie positive + pas de gammopathie (4 examens) et génétique TTR montrant la présence d'un variant pathogène



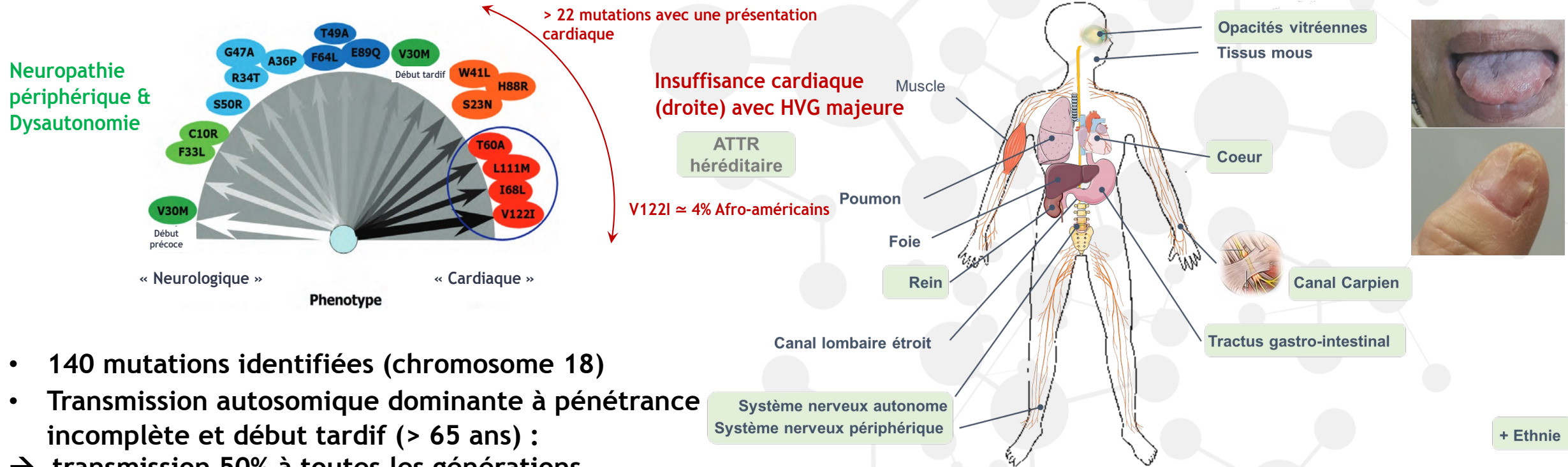
- 140 mutations identifiées (chromosome 18)
- Transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et début tardif (> 65 ans) :
 - transmission 50% à toutes les générations
 - existence de porteurs sains
 - ne pas exclure l'origine génétique sur l'âge



Amylose cardiaque ATTR mutée / héréditaire



Preuve histologique non indispensable si : Scintigraphie positive + pas de gammopathie (4 examens) et génétique TTR montrant la présence d'un variant pathogène

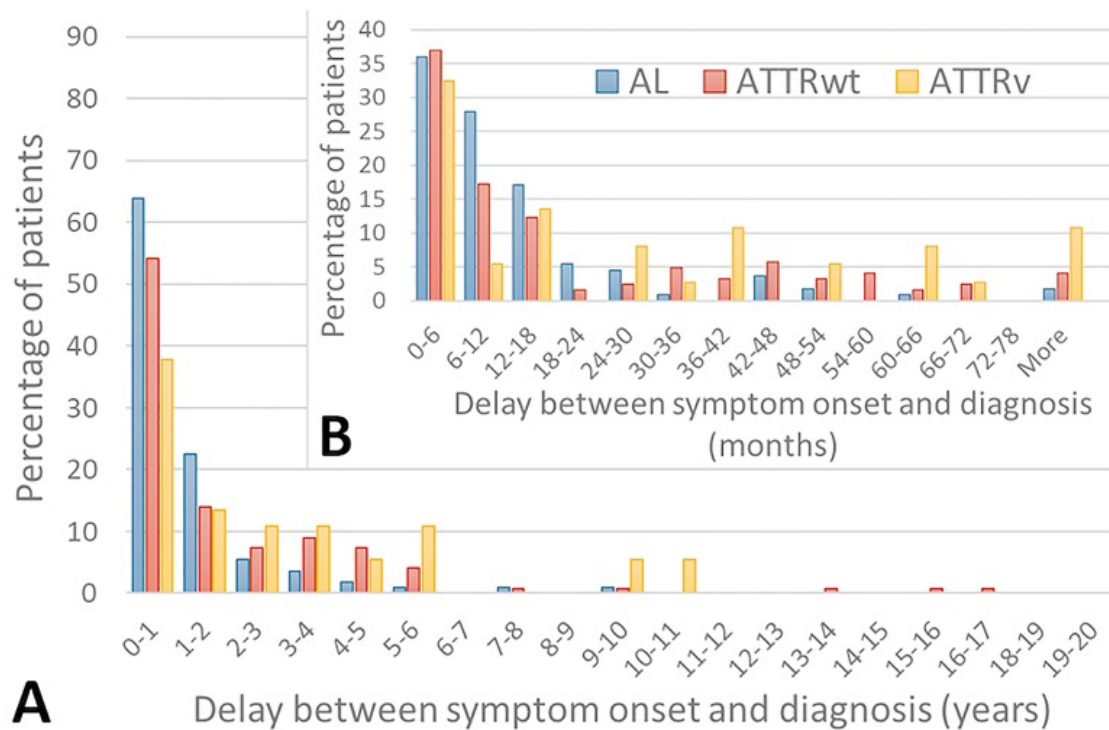


- 140 mutations identifiées (chromosome 18)
- Transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et début tardif (> 65 ans) :
 - transmission 50% à toutes les générations
 - existence de porteurs sains
 - ne pas exclure l'origine génétique sur l'âge

Délais diagnostiques

- Malgré une meilleure (re)connaissance de la maladie ... Les délais diagnostiques restent longs

Figure 5 Delay between symptom onset and CA diagnosis according to type of amyloidosis. (A) in years; (B) in months.

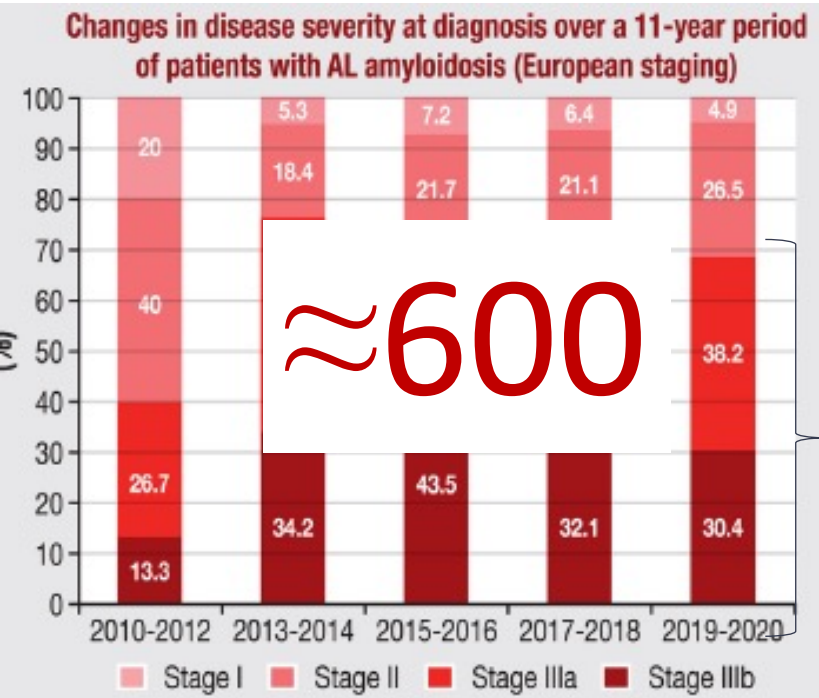


Notre expérience

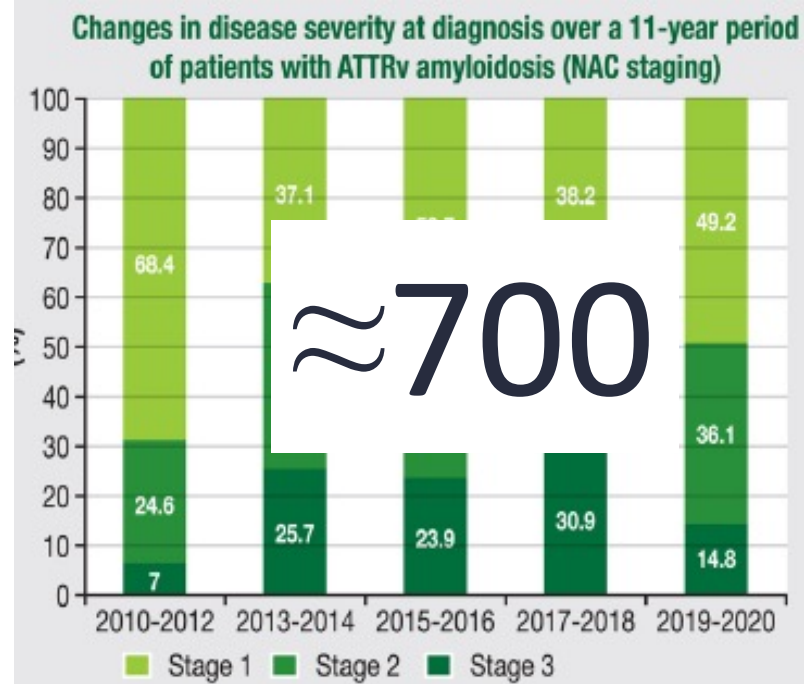


≥ 2600 amyloses cardiaque sur ≥ 4500 patients adressés pour suspicion d'amylose

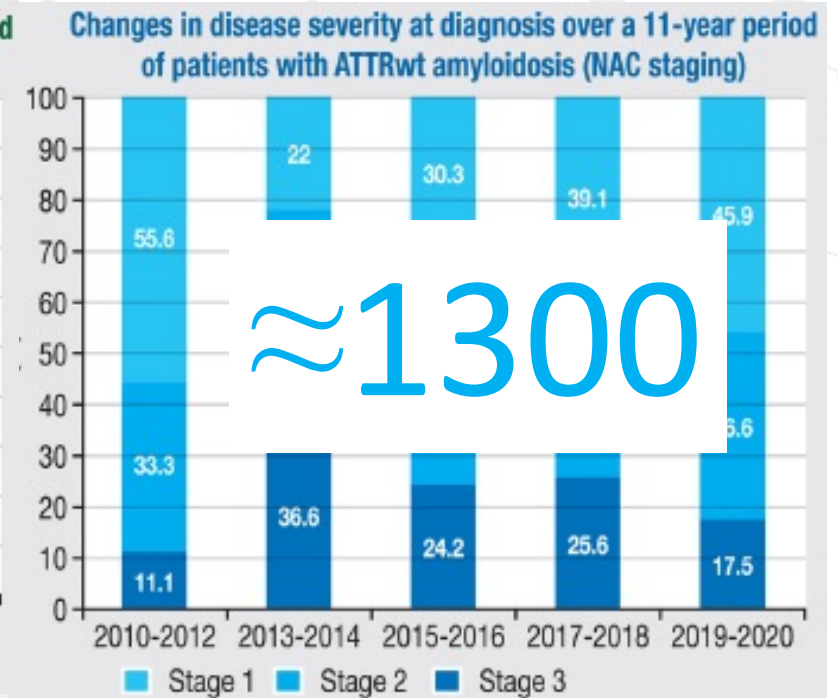
AL



ATTRv



ATTRwt



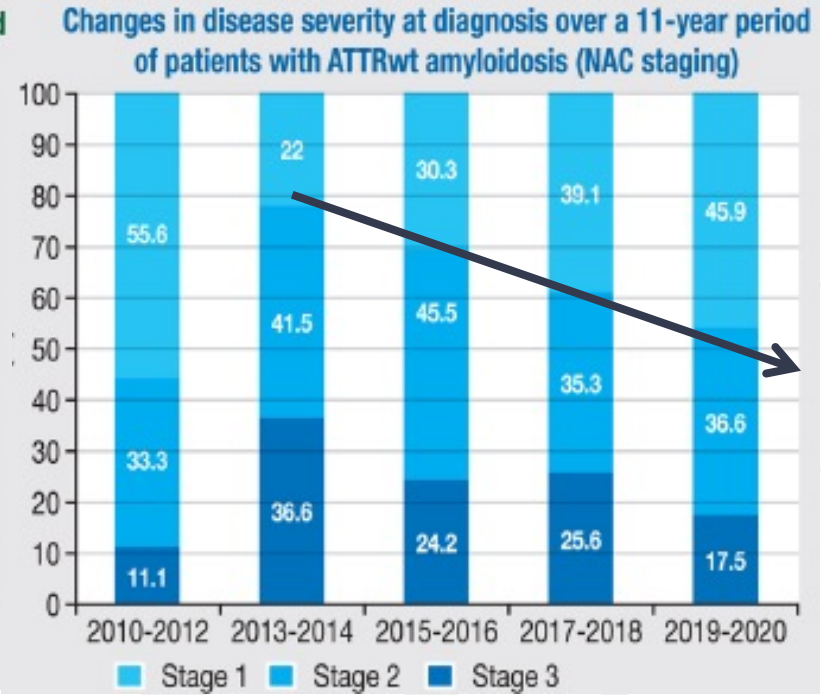
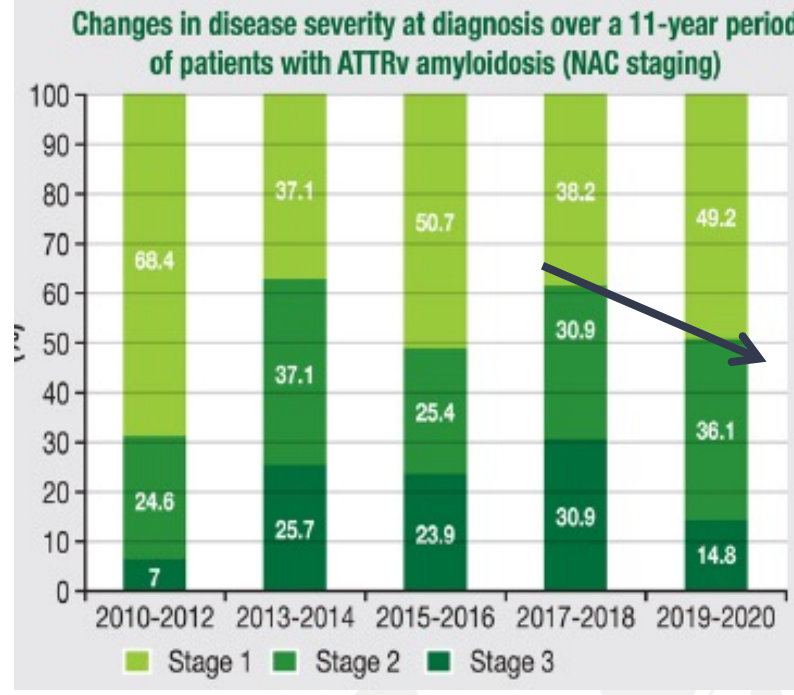
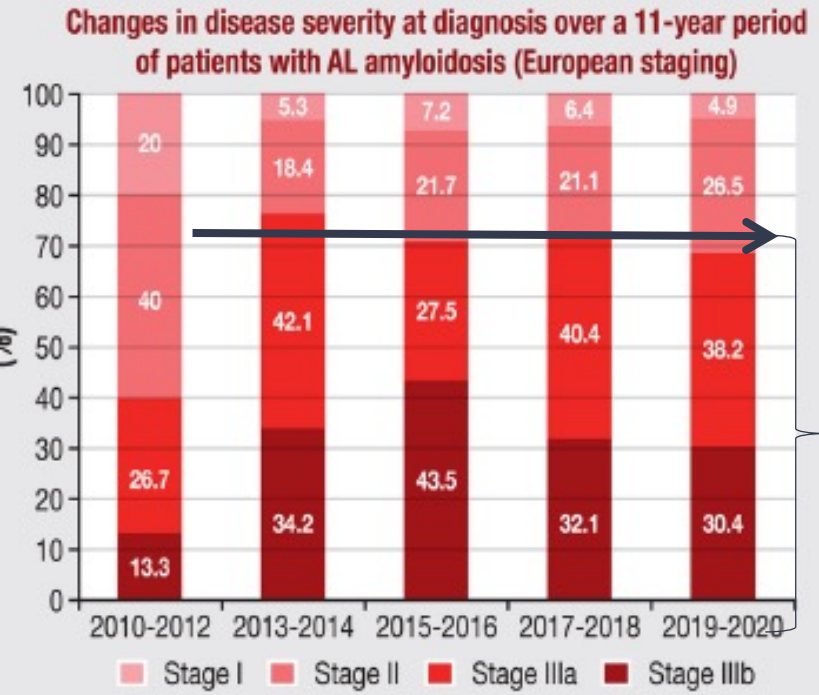
Notre expérience



AL

ATTRv

ATTRwt



7 (2-12)

5 (2-19)

17 (6-50)

10 (2-25)

27 (9-51)

12 (4-7)

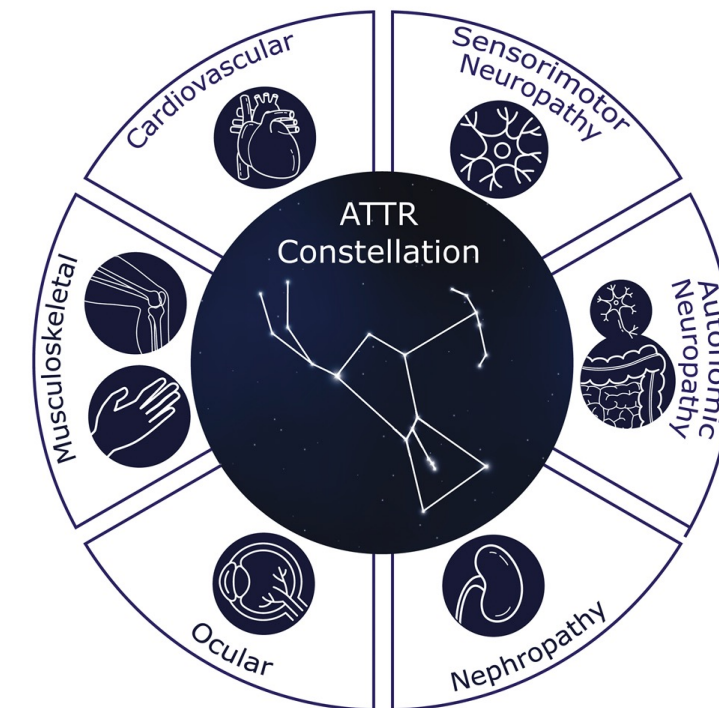
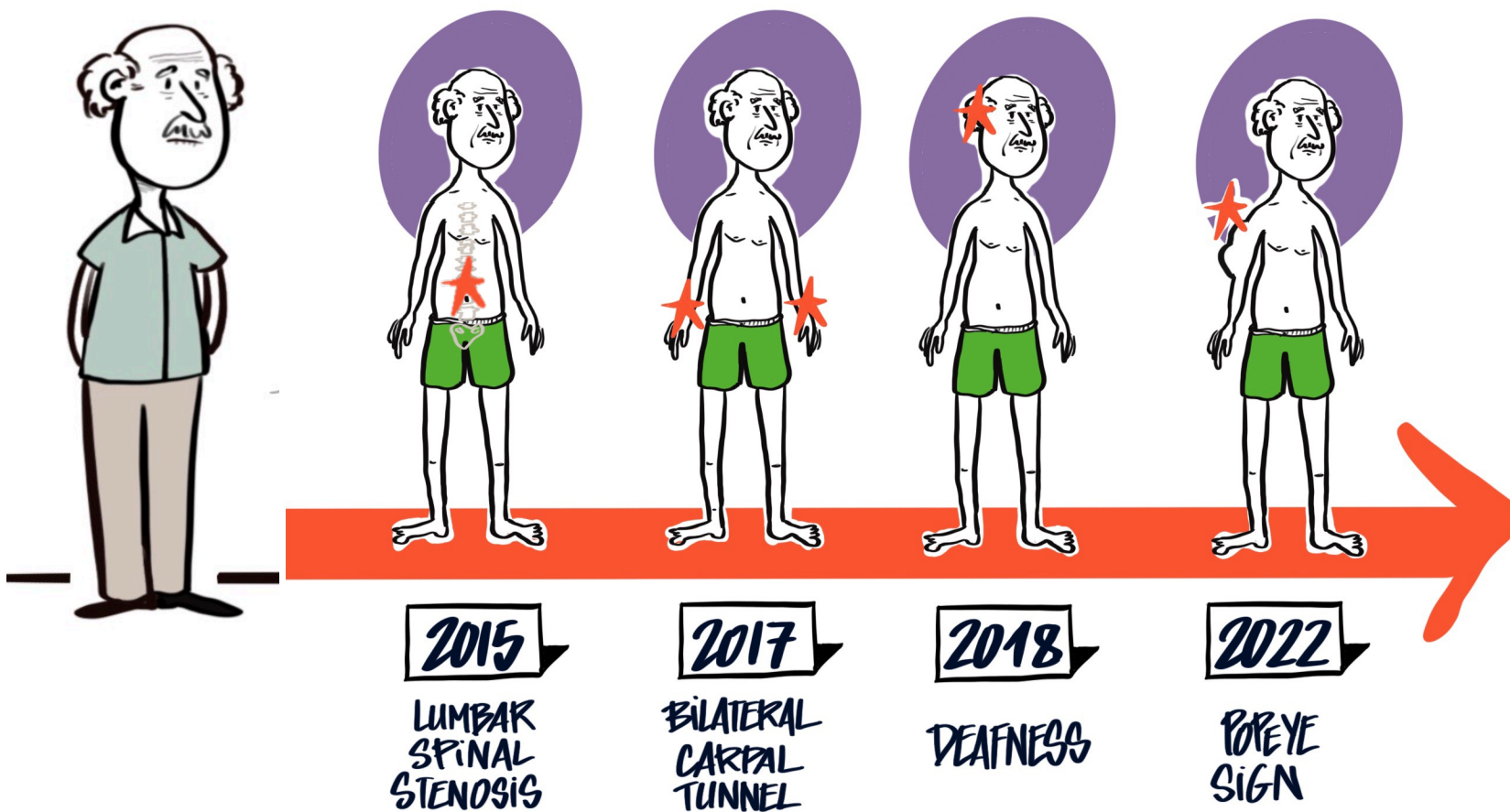
-2 mois

-7 mois

-15 mois

Premier symptôme cardiaque avant le diagnostic

Quelle aide pour différencier une amylose d'une insuffisance cardiaque non amyloïde ?





Quand penser à une amylose cardiaque ?

Je suspecte une amylose devant

Des signes d'insuffisance cardiaque

Dyspnée++, œdème des MI, ... (EPOF)

Notamment si

- IC à Fraction d'éjection préservée
- Intolérance ou insensibilité aux traitements de l'IC
- De survenue récente
- ou de progression anormalement rapide

Et/ou

une anamnèse cardiologique...

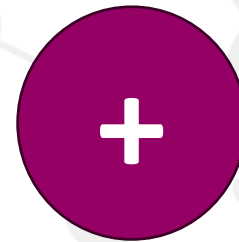
Assez peu spécifiques pris isolément...

Des signes extracardiaques

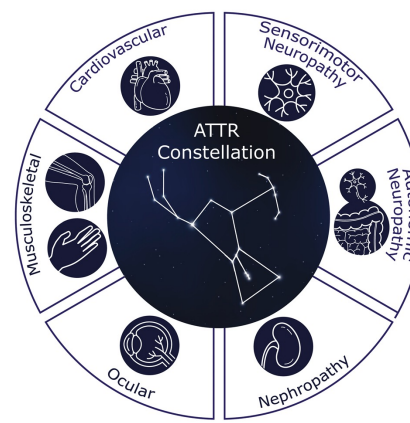
- évocateurs d'amylose ATTR
- ou d'amylose AL



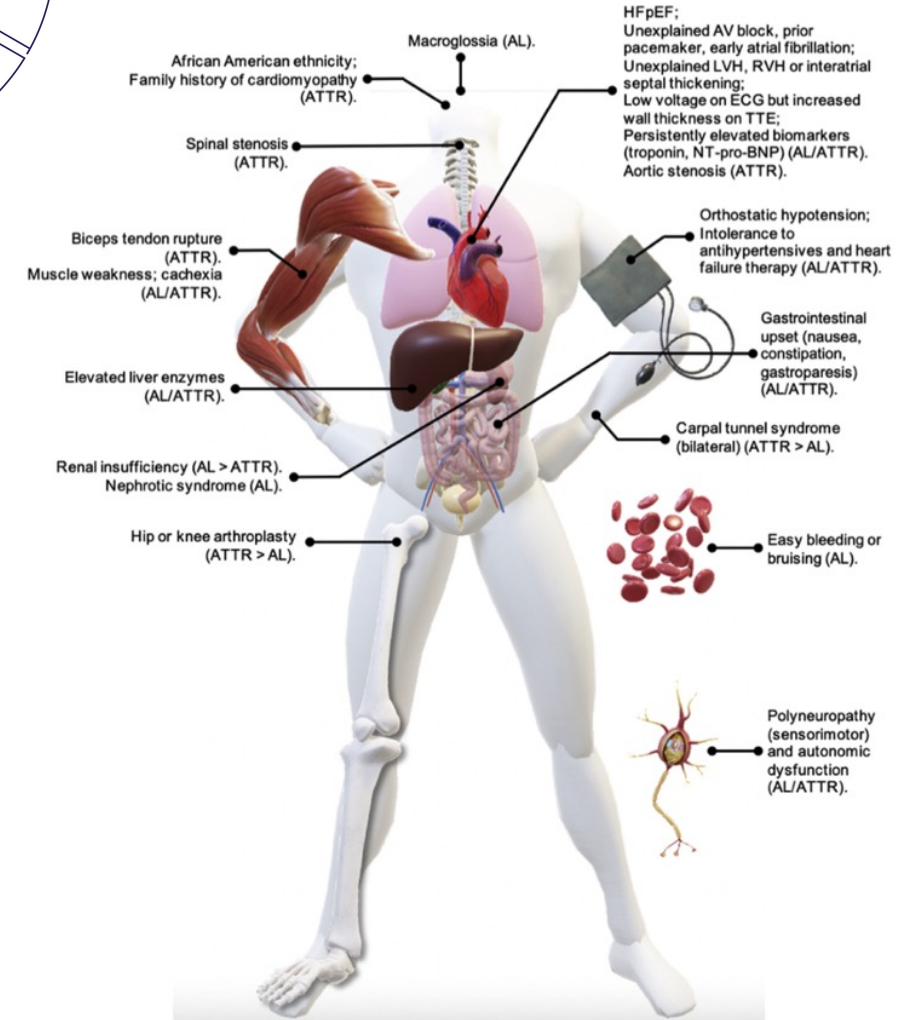
Ce sont les signes extracardiaques
et leur temps d'apparition
qui orientent
vers l'amylose et son type



Les signes extracardiaques



Multisystemic clinical clues to the diagnosis of cardiac amyloidosis.

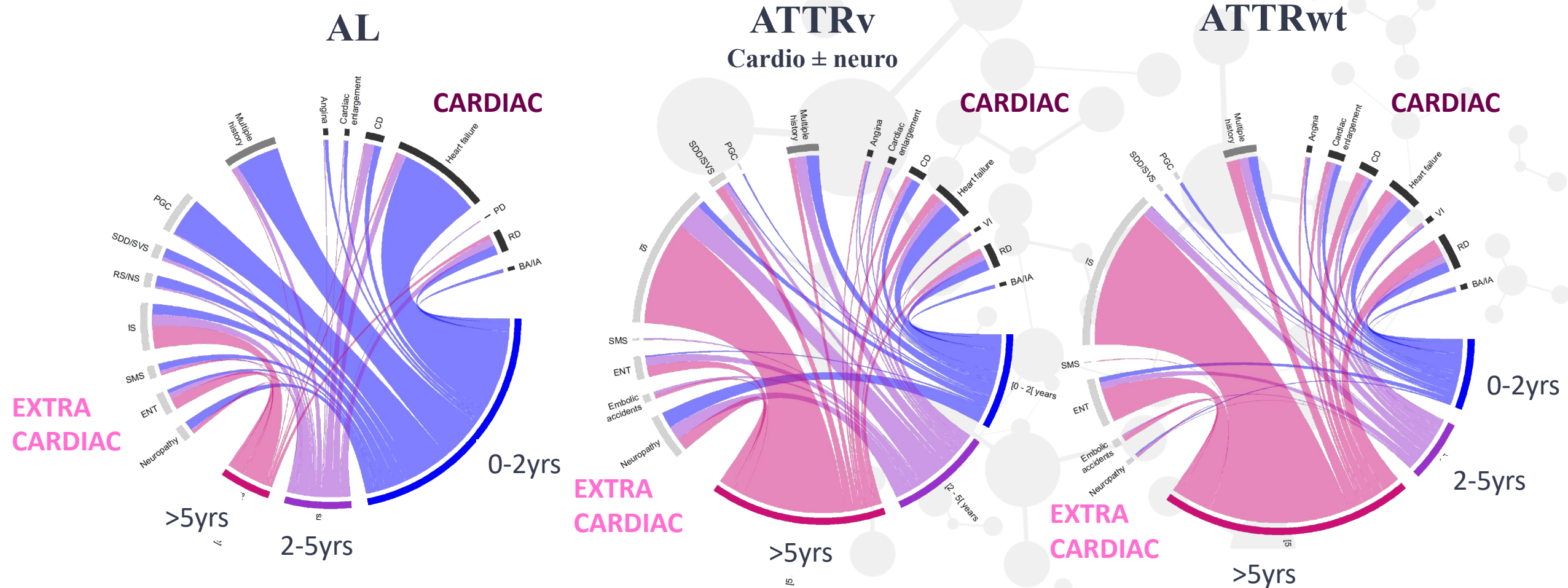


Cardiac	Musculoskeletal	Polyneuropathy	Autonomic Dysfunction
Heart failure 	Carpal tunnel syndrome 	Painful neuropathy in hands and feet 	Orthostatic hypotension/ intolerance to blood pressure meds
Atrial fibrillation 	Back pain/lumbar spinal stenosis 	Muscle weakness, difficulty walking, and falls 	Chronic diarrhea/ constipation/weight loss
Bradycarrhythmias/ conduction abnormalities/ pacemakers 	Ruptured distal biceps tendon/ Popeye sign 	Erectile dysfunction 	
	Shoulder, knee and hip pain or surgery 		
	Trigger finger 		

Les signes extracardiaques



Délais entre la survenue du premier symptôme et le diagnostic en fonction du type d'amylose





Quand penser à une amylose cardiaque ?

Amylose AL
Signes < 2 ans



- Macroglossie
- Ecchymose périorbitaire
- Purpura cutané
- Lésions unguéales
- Dysphonie
- Dysautonomie vasculaire
- Dysautonomie digestive
 - nausée, vomissement, diarrhée-constipation
- Neuropathie
- Perte de poids importante

Amylose à Transthyrétine Hériditaire (ATTRv)

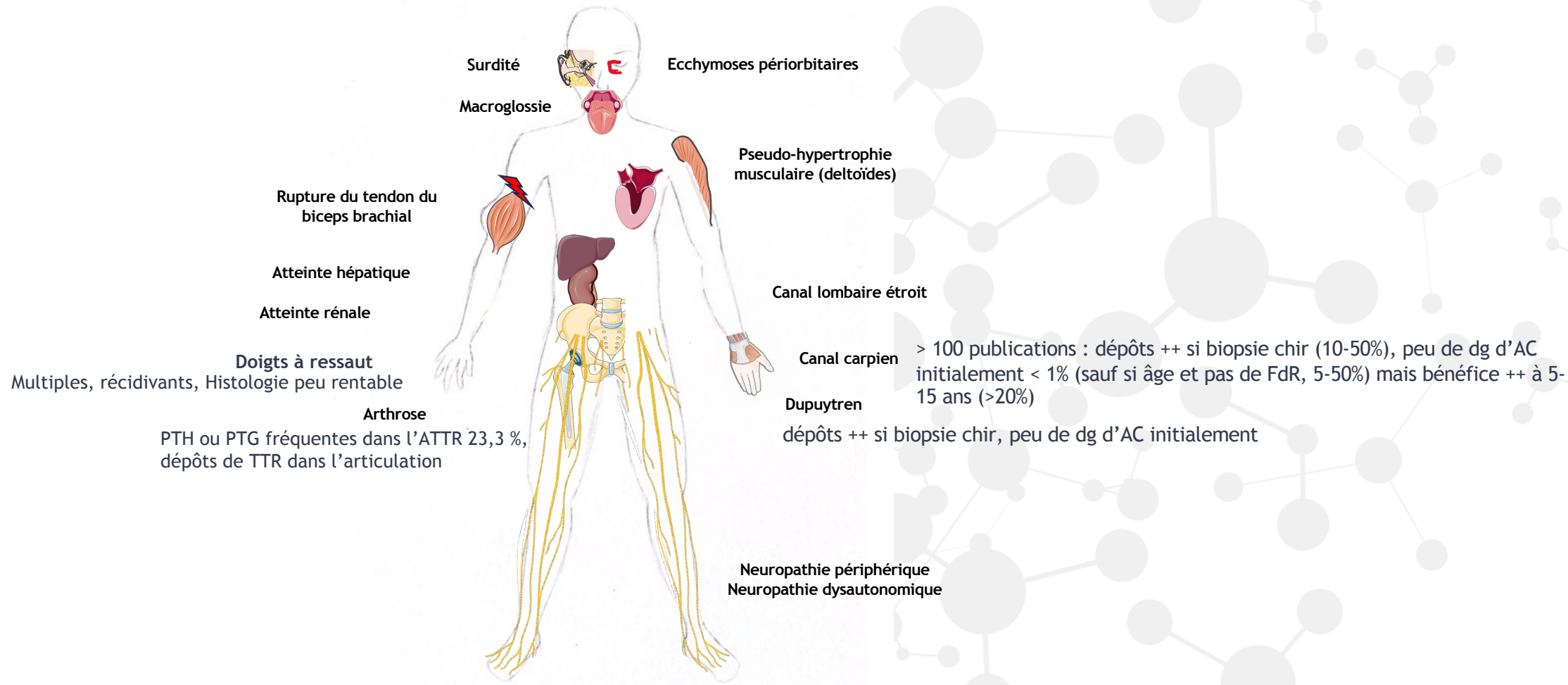
Amylose à Transthyrétine Sauvage (ATTRwt)
Signes > 2 ans voire > 5 ans



- Canal Carpien
- Doigt à ressaut
- Surdité
- Rupture tendon long biceps
- Rupture de la coiffe des rotateurs
- Canal lombaire étroit
- Canal cervical étroit
- Prothèse totale de hanche/genou

Les signes extracardiaques
et
leur temps d'apparition
orientent
vers l'amylose
et son type

Les atteintes ostéoarticulaires peuvent-elles permettre un diagnostic précoce ?



Canal carpien : Perfetto F et al. *Biomedicines*. 2022;10:3226; Sperry et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2040–50; Ladefoged et al. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct 3. Westin et al. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 6;80(10):967-977. Takashio et al. *Circ J*. 2023 Jul 25;87(8):1047-1055.

Canal lombaire rétréci : Marchi F, et al. *Amyloid*. 2023 Jul 11:1-8 ; Eldhagen et al. *Journal Intern Med*, 2021, 289; 895–905 ; Maurer MS et al. *J Am Geriatr Soc*. 2022; 70: 3538-3548

Doigt ressort : Sperry BW et al. *Am J Cardiol* 2021;160:96–98



Impact sur la qualité de vie

- Retentissement important sur la qualité de vie des patients
 - 80% des patients décrivent des douleurs ou un inconfort dans leur vie quotidienne
 - > 60% ont des difficultés à se mobiliser

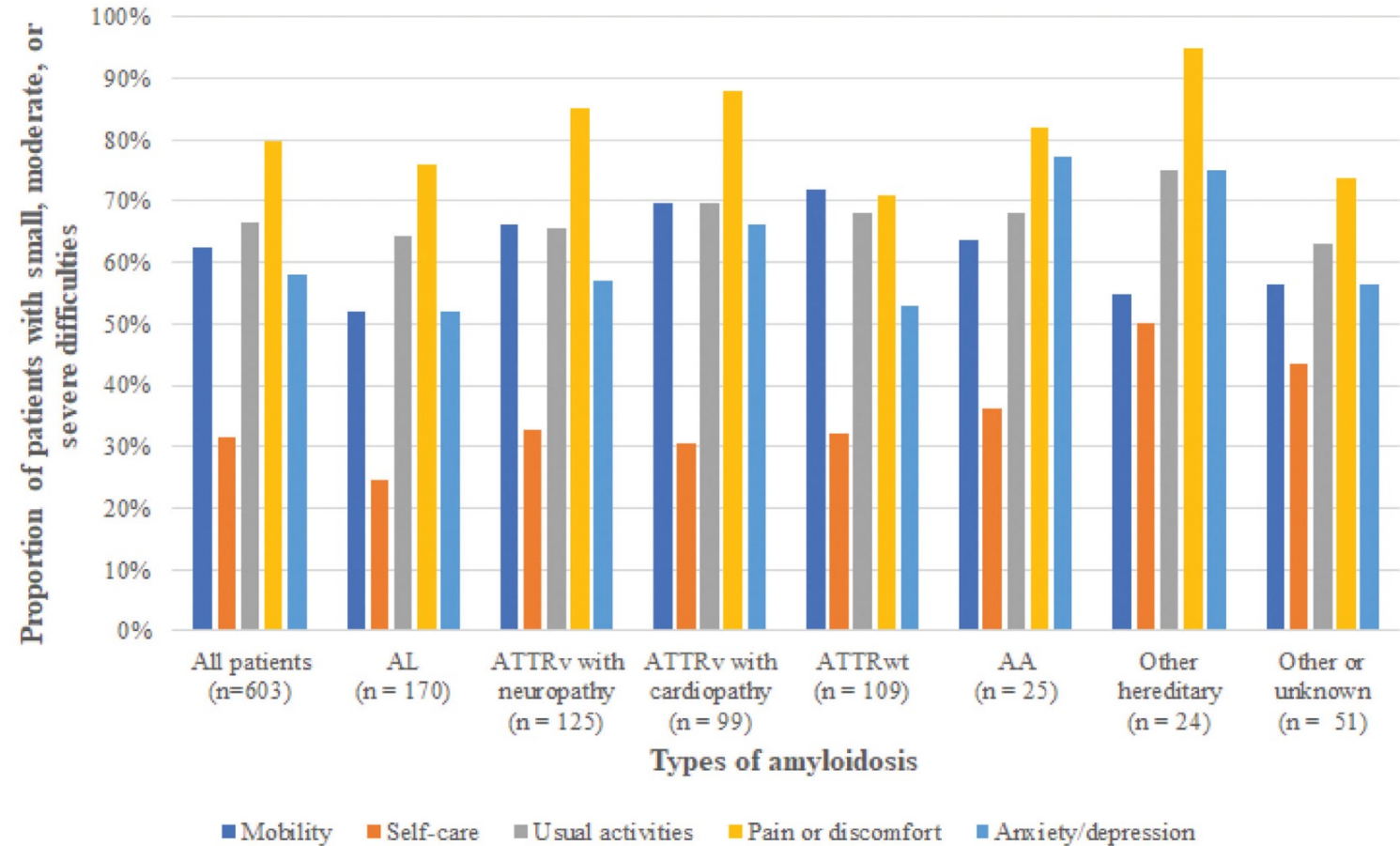


Figure 3. Proportion of patients with difficulties (small/moderate/severe) in each dimension of the EQ-5D instrument in all patients and according to the types of amyloidosis.

Prise en charge thérapeutique



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Prise en charge thérapeutique

Spécificités du
traitement non spécifique

**L'amylose cardiaque n'est pas
une insuffisance cardiaque
classique**

CHADS-TOP

Conduction

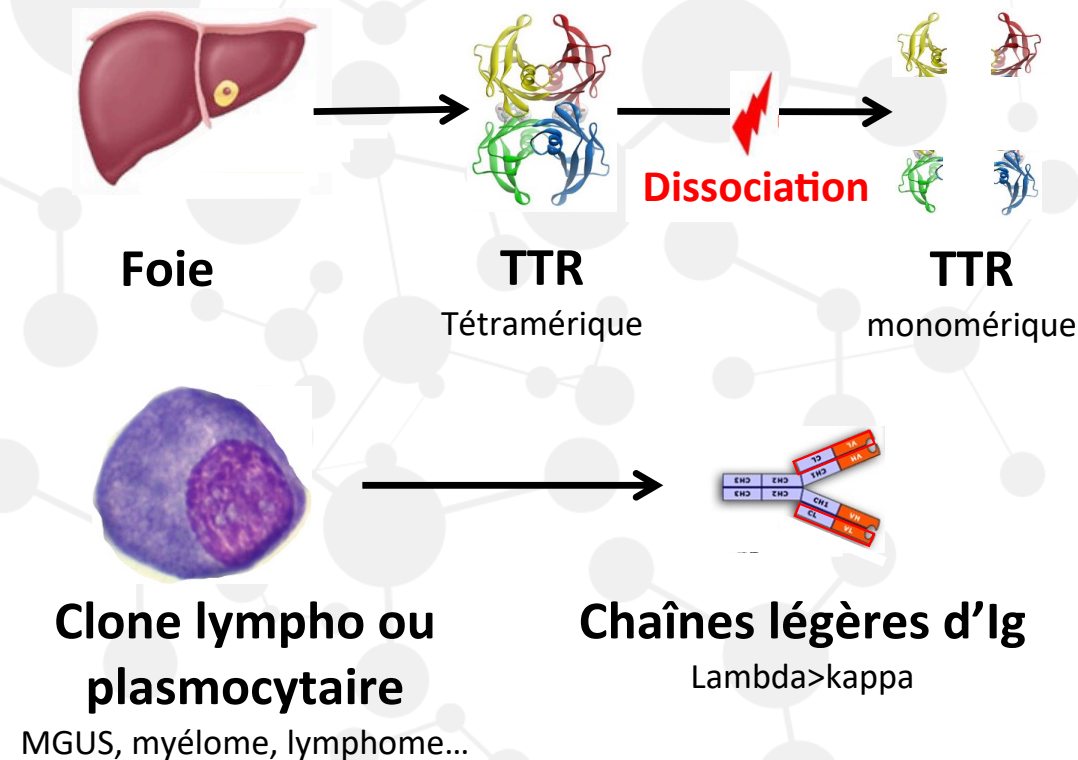
Haute FC

Anticoagulation

Diurétiques

S-TOP BB....

Traitement spécifique





Traitement non spécifique

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Prise en charge non spécifique



CHADS-TOP

Conduction

Mort subite : très fréquente quelque soit le type d'amylose : dissociation électro-mécanique, parfois TV/FV

Prévalence élevée des **troubles conductifs**

→ **Discussion implantation PM / DAI sur troubles conductifs de bas degré / sévérité**

Haute FC

Débit cardiaque = FC x VES

Cardiopathie restrictive donc VES constant : fréquence dépendance pour augmenter le débit

→ **Pas de bradycardisant (sauf amiodarone), PM pour incompetence chronotrope**

Anticoagulation

Risque thromboembolique élevé (même en rythme sinusal) → **rechercher les indications à une anticoagulation (sd néphrotique, ATCD cardioembolique, profil mitral restrictif)**

Dosage facteur X pour pondérer le risque hémorragique

Diurétiques

Nécessaire pour la congestion mais marge thérapeutique étroite compte tenu du risque de dysautonomie. Place des gliflozines ?

S-TOP BB, IEC,

Arrêt des traitements potentiellement délétères :

BB (bradycardie, inotrope -), Hypotenseurs (dysautonomie), Digoxine (accumulation dans les fibrilles amyloïdes), Sacub/Valsartan

+ Fragilité

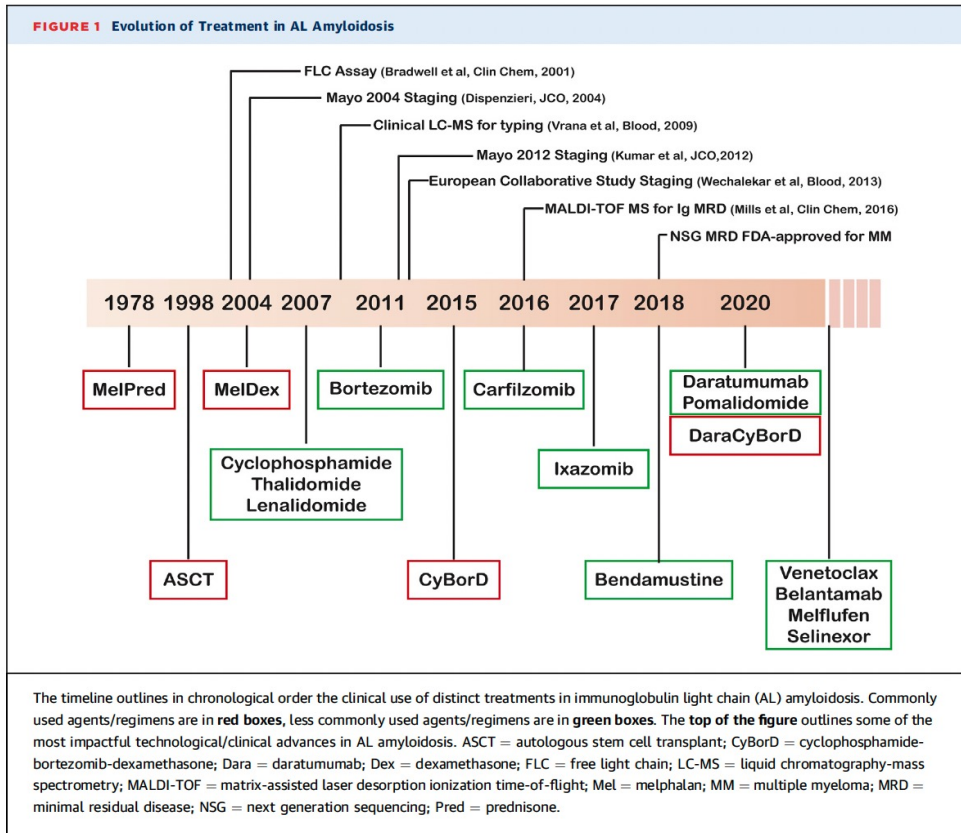
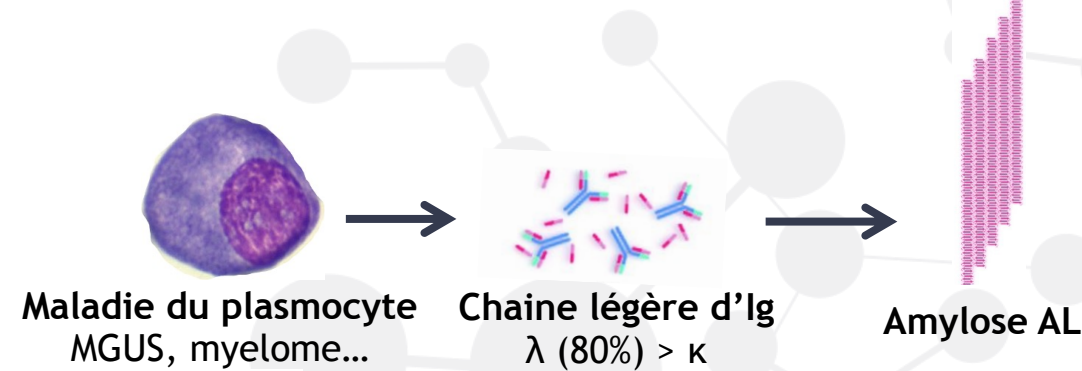
+ a. extracardiaques



Traitements spécifiques

Amyloses AL

Prise en charge thérapeutique spécifique Amylose AL



RCP

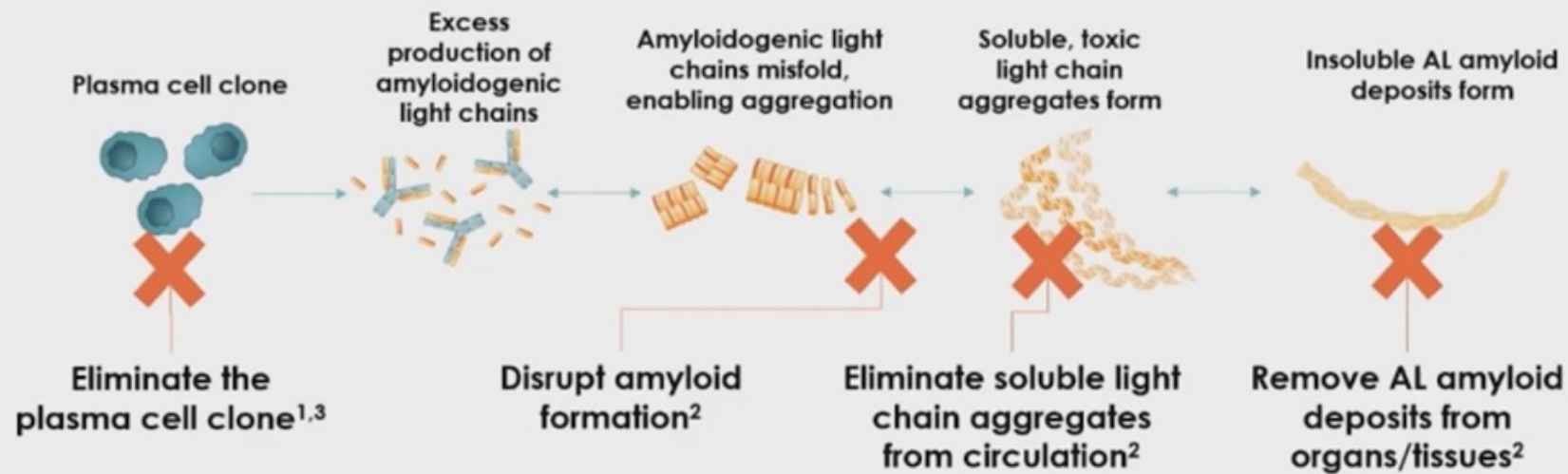
- Evaluation multi-disciplinaire :
hématologue, cardiologue,
gériatre, néphrologue
- Tenir compte de l'atteinte
cardiaque, de la « fragilité » et
des atteintes extracardiaques
(dysautonomie)

Prise en charge thérapeutique spécifique Amylose AL



The Current AL Amyloidosis Treatment Paradigm Focuses on Suppressing the Underlying Plasma Cell Clone¹

Potential Strategies to Impact the Pathogenesis of AL Amyloidosis²⁻⁴



Basis for current treatments¹⁻³

No approved therapeutics^{2,3}



Traitements spécifiques

Amyloses TTR

Prise en charge thérapeutique spécifique Amylose ATTR



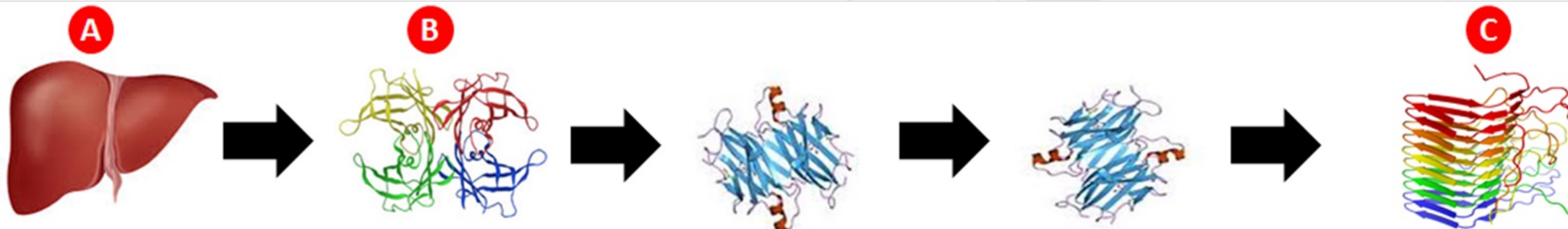
Synthèse hépatique

Homo tétramère

Monomère

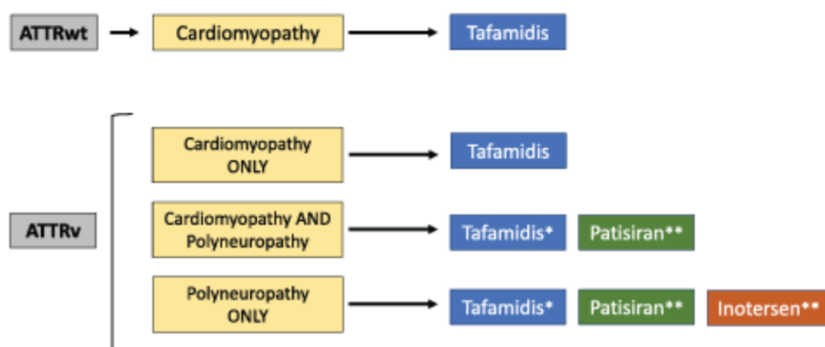
Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes



- A** Supprimer la TTR amyloïdogénique
- B** Stabiliser le tétramère
- C** Dégrader les fibrilles amyloïdes

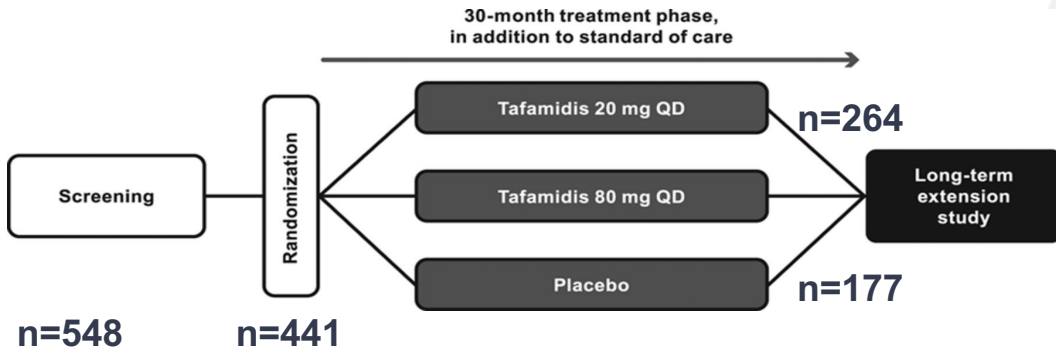
- ➔ siRNA : ARN interférant (ATTRwt et ATTRv) : études en cours
- ➔ Stabilisateur du tétramère : tafamidis RTU initiale, AMM 06/2021
- ➔ AC anti TTR : études en cours



* Polyneuropathy Stage 1
** Polyneuropathy Stage 1 & 2

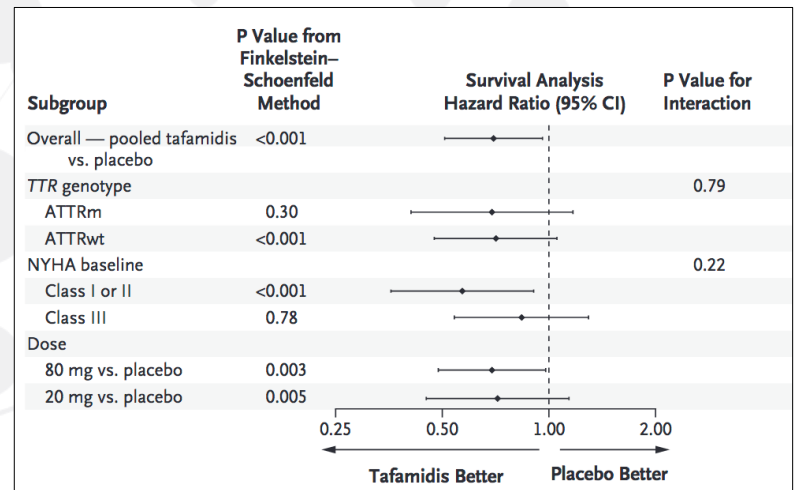
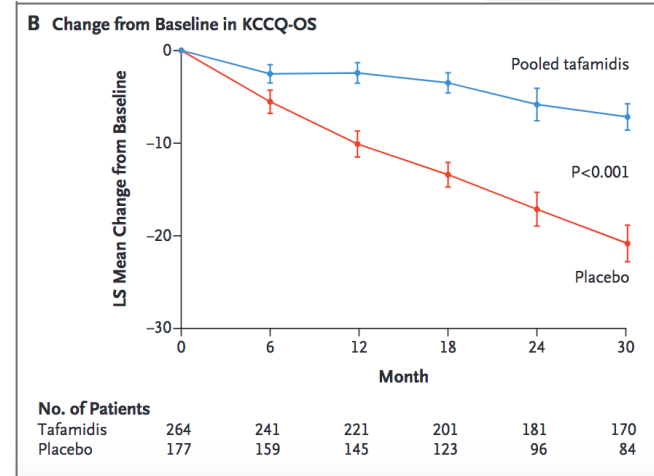
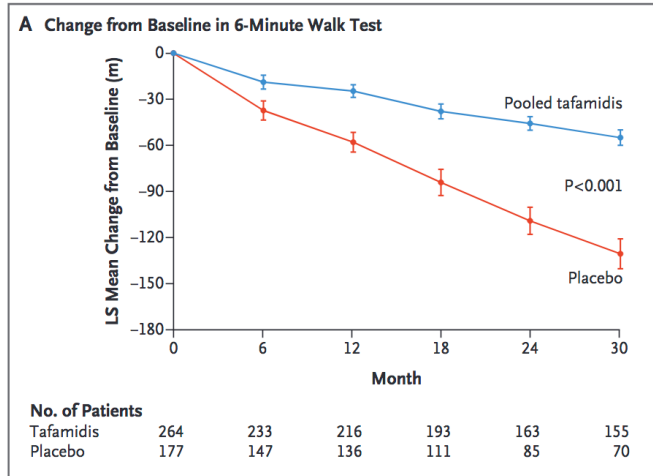
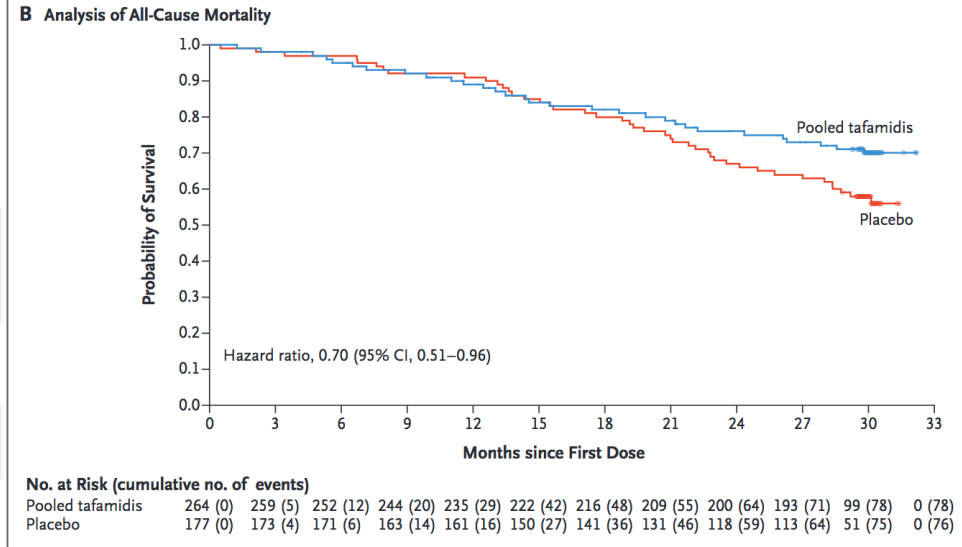
Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balaram Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., for the ATTR-ACT Study Investigators*

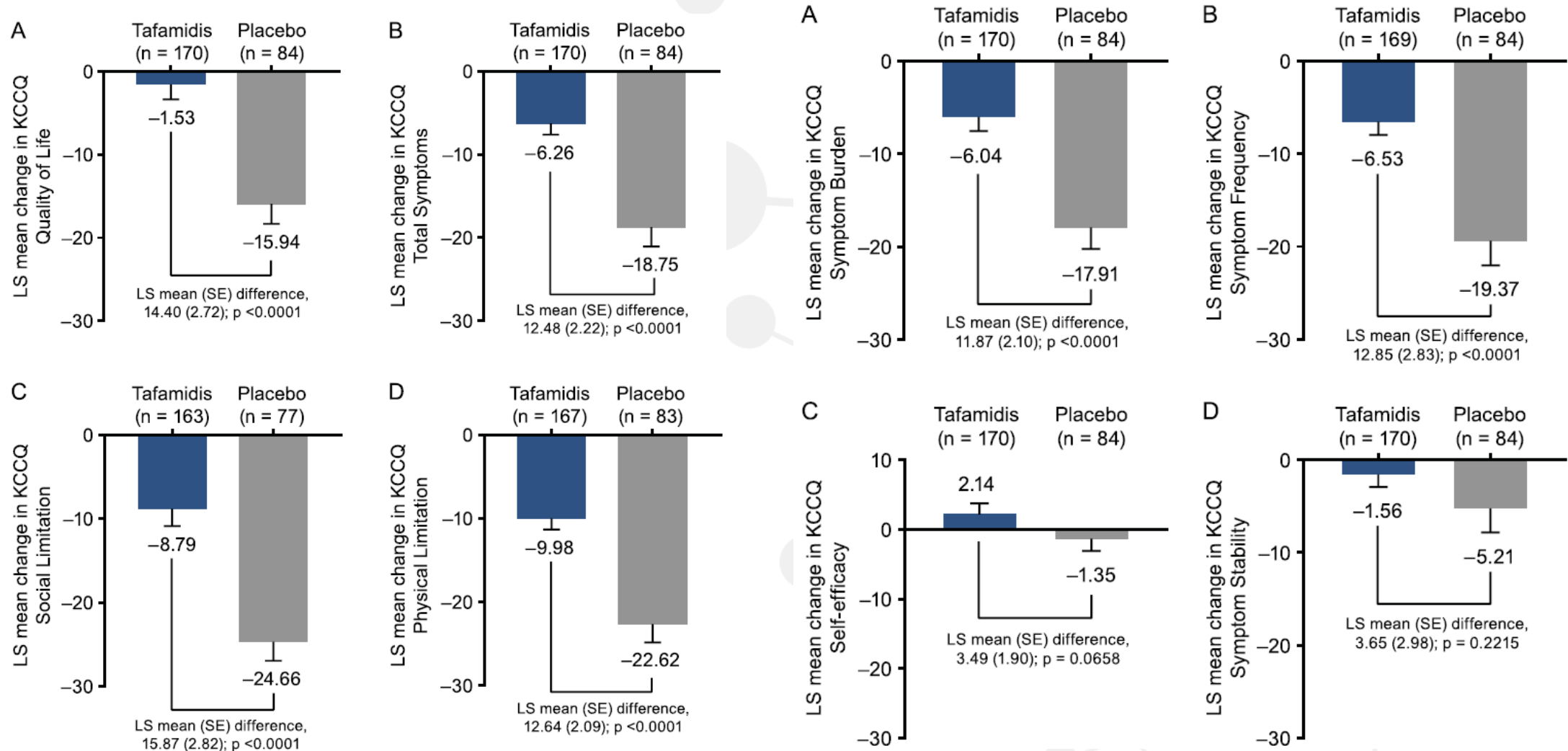


A Primary Analysis, with Finkelstein–Schoenfeld Method

	No. of Patients	P Value from Finkelstein–Schoenfeld Method	Win Ratio (95% CI)	Patients Alive at Mo 30 no. (%)	Average Cardiovascular-Related Hospitalizations during 30 Mo among Those Alive at Mo 30 per patient per yr
Pooled Tafamidis	264	<0.001	1.70 (1.26–2.29)	186 (70.5)	0.30
Placebo	177			101 (57.1)	0.46



Bénéfice du Tafamidis sur la qualité de vie



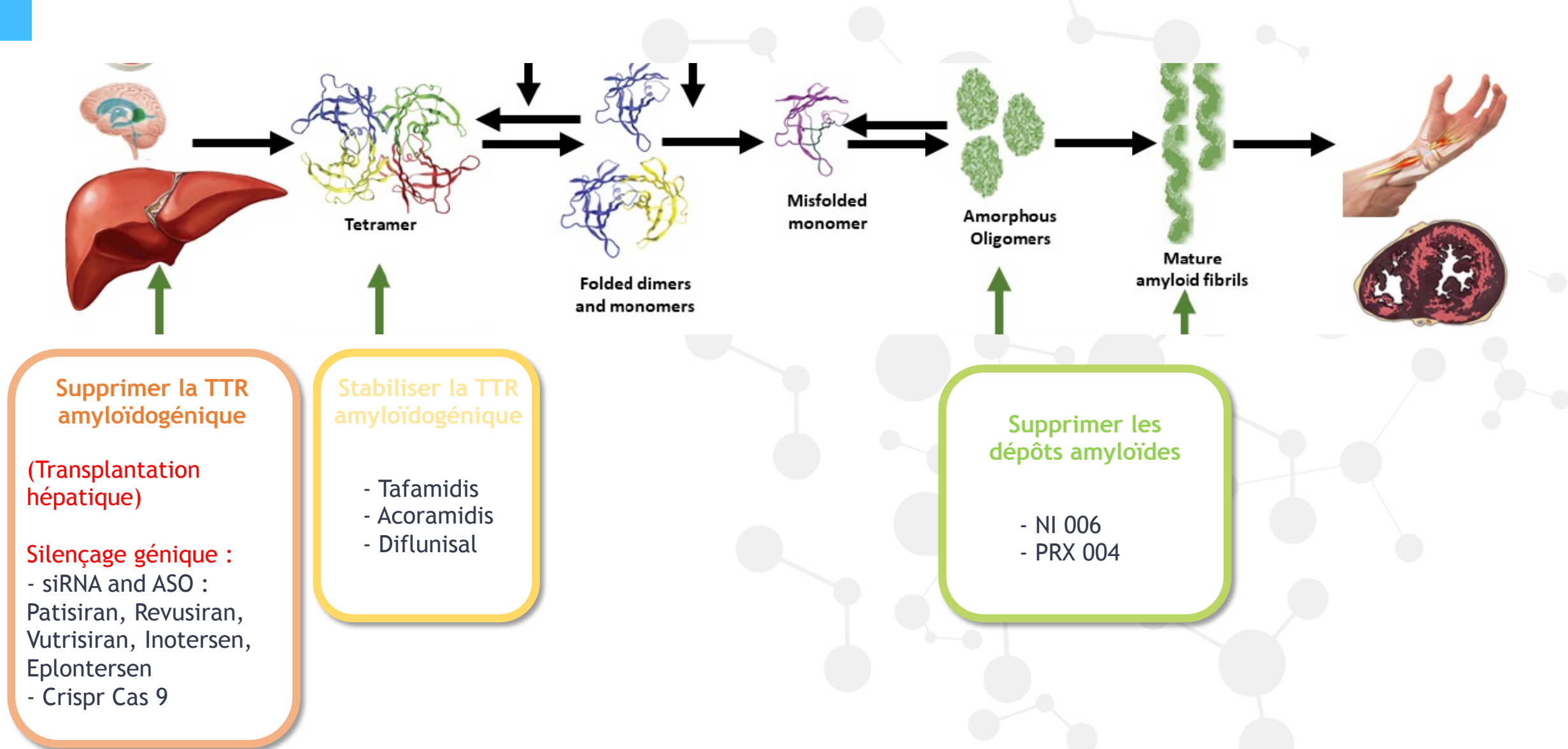
Prise en charge thérapeutique spécifique Amylose ATTR



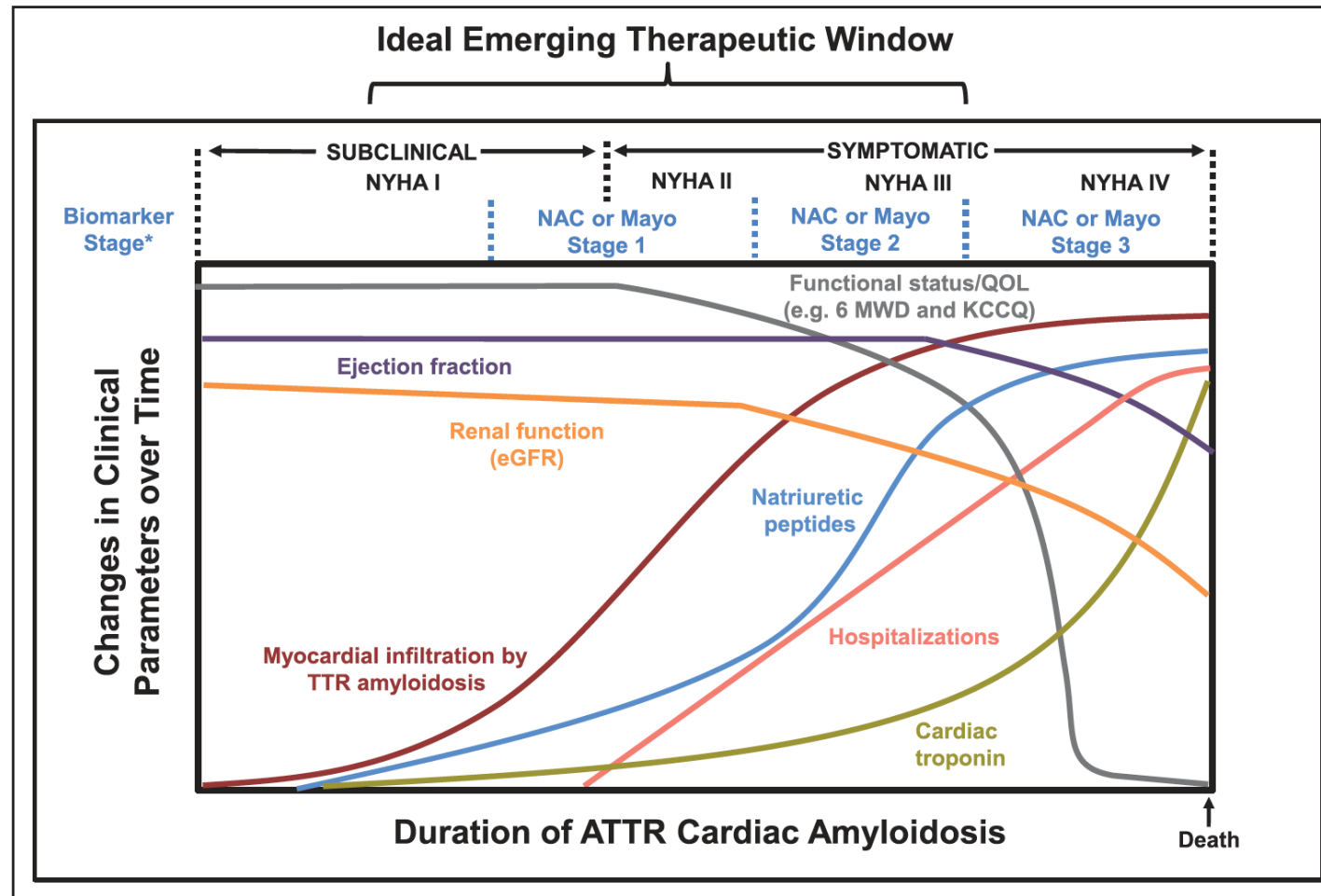
012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 23 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Association Française contre l'Amylose
Présentations concernées	<u>VYNDAQEL 61 mg, capsule molle</u> Boîte de 30 (CIP : 34009 302 020 7 4)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale pour la première présentation de VYNDAQEL 20 mg, capsule molle dans l'indication de l'ATTR-PN: 16/11/2011 (procédure centralisée). AMM pour VYNDAQEL 61 mg, capsule molle dans l'ATTR-CM : 17/02/2020 (procédure centralisée).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 19/12/2019). Une autre présentation de tafamidis, « VYNDAQEL 20 mg, capsule molle » fait l'objet d'une RTU et est délivré en rétrocession dans l'indication : « amylose cardiaque à transthyréline de forme héréditaire ou sauvage, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III ». Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH). Prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues. Renouvellement non restreint.
Code ATC	N07XX08 Tafamidis

Traitements des ATTR



Histoire naturelle de la maladie



Les ressources



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Les centres spécialisés amyloses cardiaques



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



● Maillage territorial

www.reseau-amylose.org



CHU MONDOR
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94 000 CRETEIL

Responsable pour l'amylose : Pr Thibaud DAMY
Service : Cardiologie
Centre de référence Amyloses cardiaques

thibaud.damy@aphp.fr 01 49 81 22 53 01 49 81 42 24

Type d'amylose pris en charge :
Amylose TTR sénile,
Amylose TTR héréditaire,
Amylose AL,
Et autres amyloses

Anatomopathologiste : Dr Elsa POULLOT

Hématologues : Dr Karim BELHADJ
Dr Jehan DUPUIS
Dr Fabien LEBRAS
Dr François LEMMONIER
Pr Corinne HAIOUN

Réalisation de chimiothérapies pour les amyloses AL au sein de l'hôpital :
OUI

Néphrologue : Pr Vincent AUDARD



Neurologues : Pr Violaine PLANTÉ BORDENEUVE
Dr Thierry GENDRE
Dr Sarah SOUVANNANORATH

Médecin nucléaire (pour les scintigraphies osseuses) :
Pr Emmanuel ITTI
Dr Mukedaisy ABULIZI

IRM cardiaque : Pr Jean-François DEUX

Immunobiologiste : Pr Valérie MOULINIER-FRENKEL

Génétiiciens (pour les tests génétiques TTR) :
Pr Benoît FUNALOT
Pr Pascale FANEN
Dr Chadia MEKKI

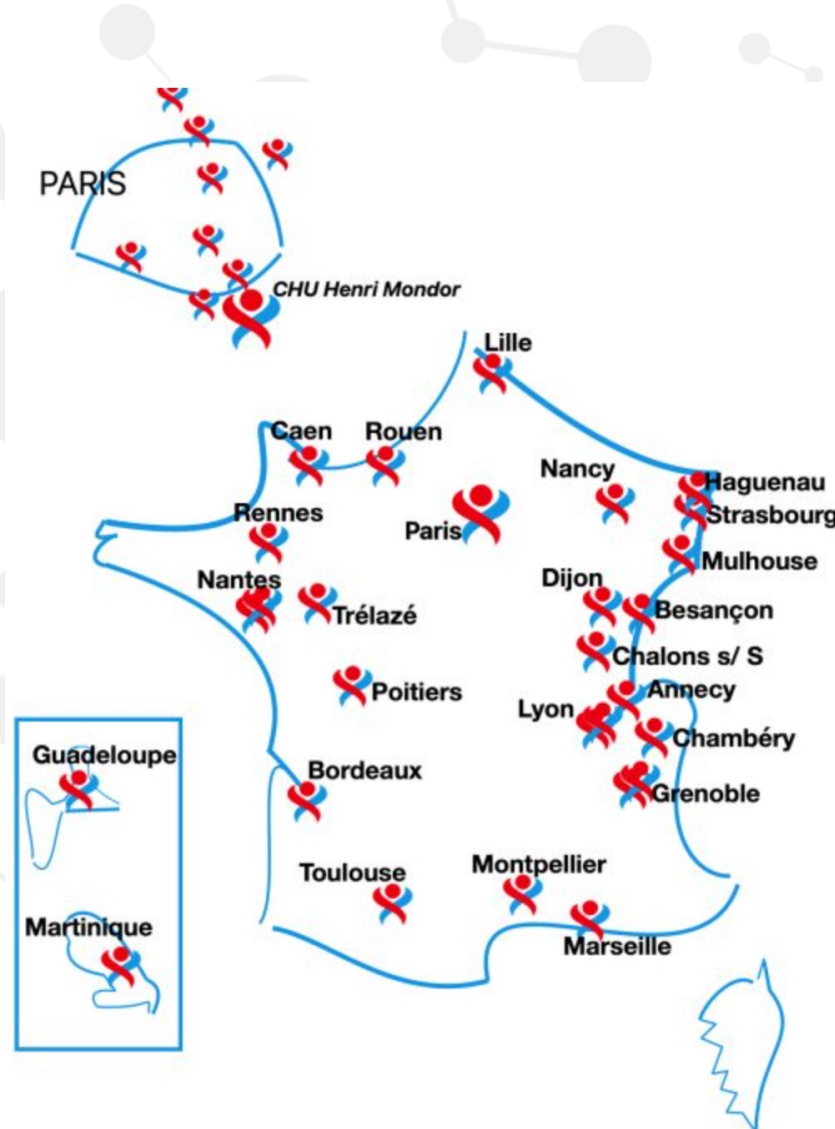
Médecin responsable du Conseil génétique (pour les amyloses TTR) :
Pr Benoît FUNALOT
Pr Thibaud DAMY

Psychologue dédié aux patients atteints d'amylose : Mme Julie POMPOUGNAC

Protocole d'éducation thérapeutique dédié aux amyloses : OUI
Responsables protocole ETP : Dr Soulef GUENDOUZ et Mme Julie POMPOUGNAC

Biopsie des glandes salivaires : OUI
Biopsies cardiaques : OUI
Autres biopsies réalisées : Foie, Rein.

Participe à des projets de recherche : OUI
Participe à des protocoles thérapeutiques : OUI



Amylose cardiaque

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 27 déc. 2021

UN PNDS C'EST QUOI ?

PNDS AMYLOSES CARDIAQUES



PNDS AMYLOSE AA



PNDS NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une amylose cardiaque. Il a été élaboré par le Centre de référence Amyloses Cardiaques à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents

 [Amylose cardiaque - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant](#) 

 [Amylose cardiaque - PNDS](#) 

 [Amylose cardiaque - Argumentaire](#) 

Triptyques (patients et médecins)



Triptyques du Réseau Amylose

Téléchargez les brochures du Réseau Amylose

Cliquez sur le lien du dépliant pour télécharger

Triptyques pour les professionnels

Ce que doit savoir le cardiologue :

Nom du Triptyque	Objectif	Lien
Les amyloses cardiaques	Présenter les amyloses cardiaques, leurs symptômes et examens et les traitements	Téléchargez ICI
Amylose héréditaire cardiologique Val122Ile	Aider le cardiologue à comprendre la génétique des amyloses et la prise en charge particulière de la mutation ATTR Val122Ile	Téléchargez ICI
Amylose héréditaire cardiologique ValMet30	Aider le cardiologue à comprendre la génétique des amyloses et la prise en charge particulière de la mutation ATTR ValMet30	Téléchargez ICI
La scintigraphie osseuse	Comment réaliser et interpréter une scintigraphie osseuse pour le diagnostic de l'amylose cardiaque	Téléchargez ICI
L'anatomopathologie pour le diagnostic des amyloses cardiaques	Description des différents types d'amylose – Comment analyser un tissu pour suspicion d'amylose	en cours
Le prise en charge de l'hypotension orthostatique	Comprendre les mécanismes et la prise en charge de l'hypotension orthostatique dans les amyloses cardiaques	Téléchargez ICI
Prendre en charge la fragilité dans l'amylose	Expliquer la fragilité liée à l'amylose et les bénéfices de sa prise en charge au cardiologue	en cours
Prendre en charge les atteintes ORL	Expliquer les atteintes ORL (Surdité ou Trouble de la Voix ou du goût ou macroglossie) au cardiologue	Téléchargez ICI
Chirurgie canalaire et amylose cardiaque	Expliquer les atteintes orthopédiques de l'amylose cardiaque au cardiologue	en cours
Canal carpien, canal lombaire et tendinopathies dans l'amylose	Expliquer les atteintes rhumatologiques (syndrome du canal carpien, canal lombaire étroit et tendinopathies) et leur prise en charge au cardiologue	en cours



Messages clés

- Prévalence en constante augmentation, pronostic lié à l'atteinte cardiaque
- Diagnostic :
 - Maladie des discordances : voltage/HVG/NT-proBNP/FEVG/SGL
 - Une IRM cardiaque normale n'élimine pas le diagnostic
 - Une scintigraphie osseuse normale n'élimine pas une amylose AL
 - Toujours éliminer une amylose AL, urgence thérapeutique → bilan immunologique complet
 - Toujours faire un test génétique devant une amylose à TTR, quelque soit l'âge
- **NE PAS TRAITER COMME UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE CLASSIQUE**
- **TRAVAILLER EN MULTIDISCIPLINARITÉ**
- Traitements spécifiques

2 examens simples et SYSTEMATIQUES :
- Bilan de gammopathie complet
- Scintigraphie osseuse



It's amyloidosis !

it's Not Lupus.



reseau-amylose.org

silvia.oghina@aphp.fr
sos.amylosecoeur@aphp.fr

Sec : 01 49 81 22 53

