

SESSION

Amylose et Maladie de Fabry

Algalarrondo Vincent

Cardiologue, Hôpital Bichat

Centre de Compétence Amylose (CRMR-NNERF)

<https://hopital-bichat.aphp.fr/centre-de-competence-nnerf/>



Avec le soutien institutionnel de



Déclaration de lien d'intérêt

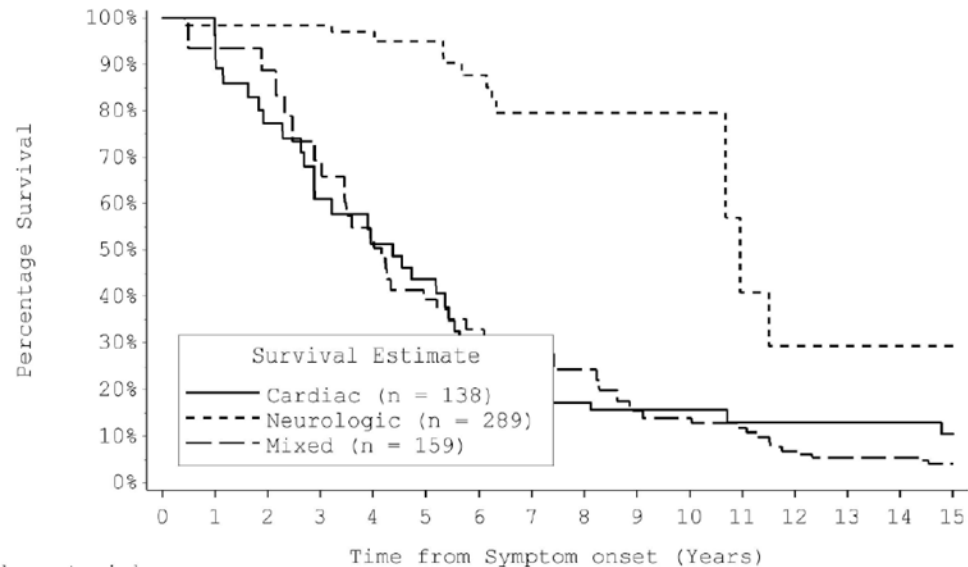
Nom de la Société	Type d'affiliation	Période
Pfizer	Bourses de recherche, consultant, conférencier	Depuis 2019
Anylam	Bourses de recherche, consultant, conférencier	Depuis 2019

Introduction : l'amylose

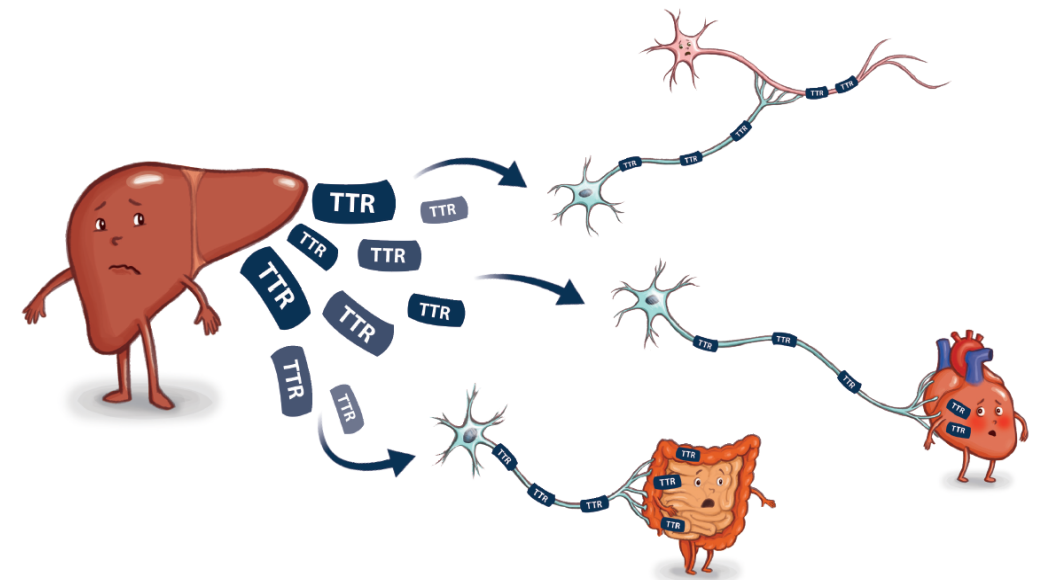
- Maladie infiltrative secondaire à un trouble dans l'organisation tertiaire d'une protéine extracellulaire.
- Production d'une protéine insoluble : dépôt.
- Classement en fonction du type de protéine :

Nom	Type de protéine	Contexte
AL (primaire)	Chaîne légère Ig	« Myélome »
ATTR	Transthyretine	Familiale / sénile
AA (inflammatoire)	Protéine amyloïde A	Infla chronique
A β 2M	β -2 microglobuline	hémodialyse

ATTR : introduction

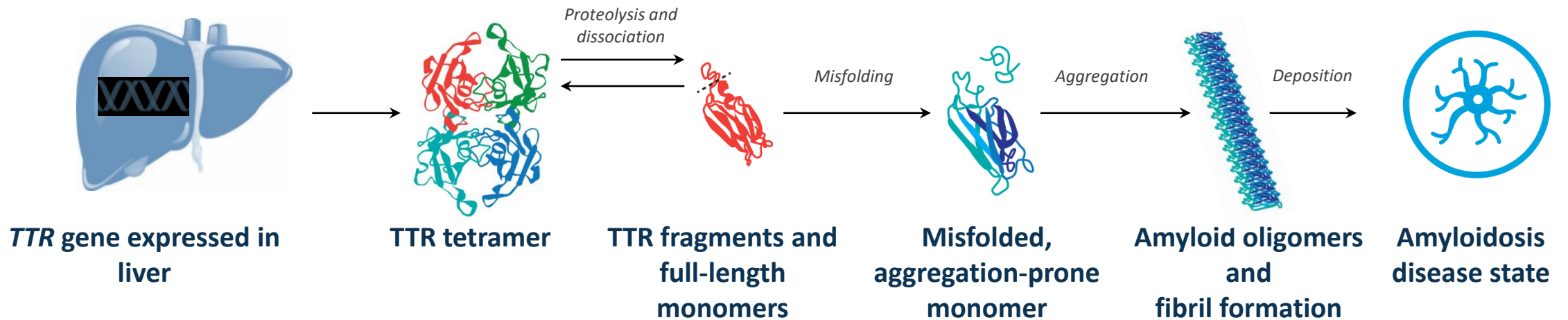


Atteinte cardiaque =
Médiane de survie : 3-4 ans



Atteinte complexe

ATTR : Physiopathologie



Les traitements anti-amyloïdes cherchent à contrer cette cascade physiopathologique

ATTR-CA : où est elle?

Condition	Prévalence de l'ATTR-CA
Autopsie	25% après 80 ans
Scinti osseuse fortuite	1.4% après 80 ans chez l'homme
CMH	9% (26% après 80 ans)
HFpEF	5% - 13%
TAVI – (Mitraclip/TMVI)	14%-16%

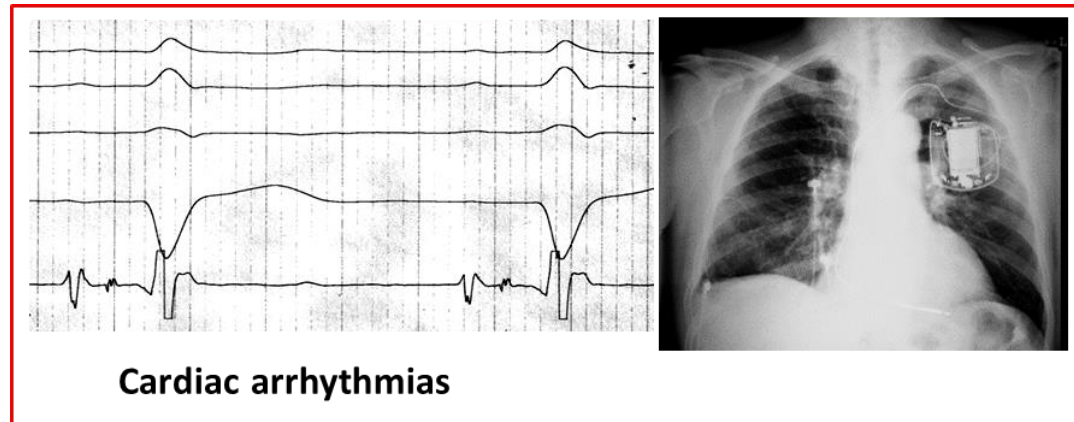
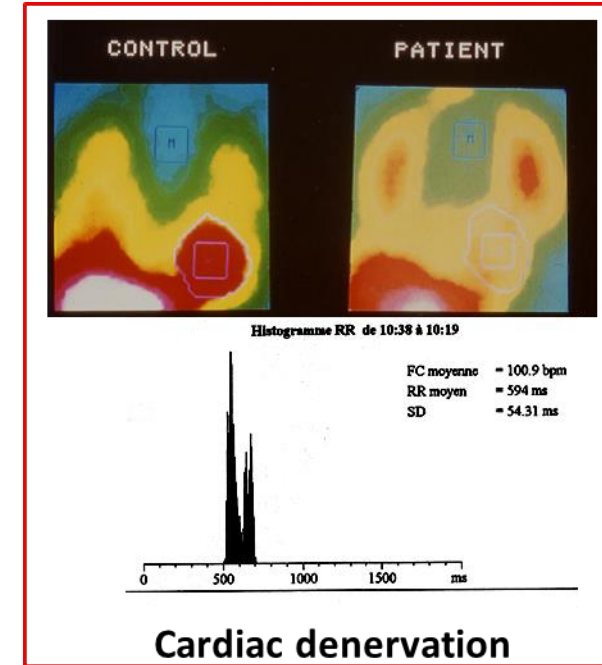
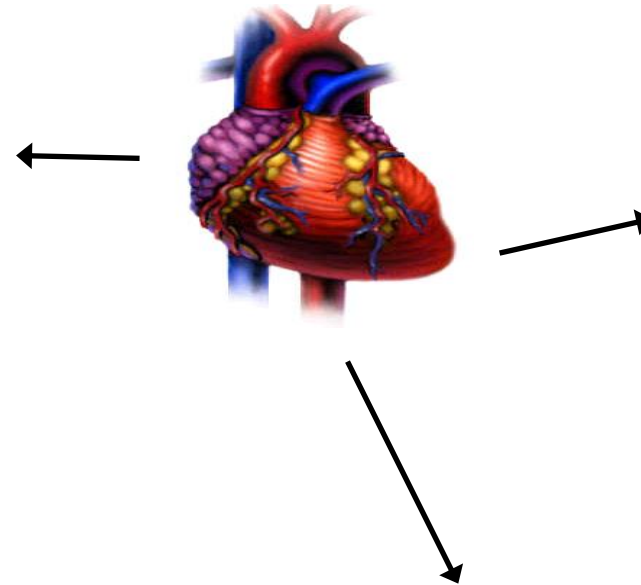
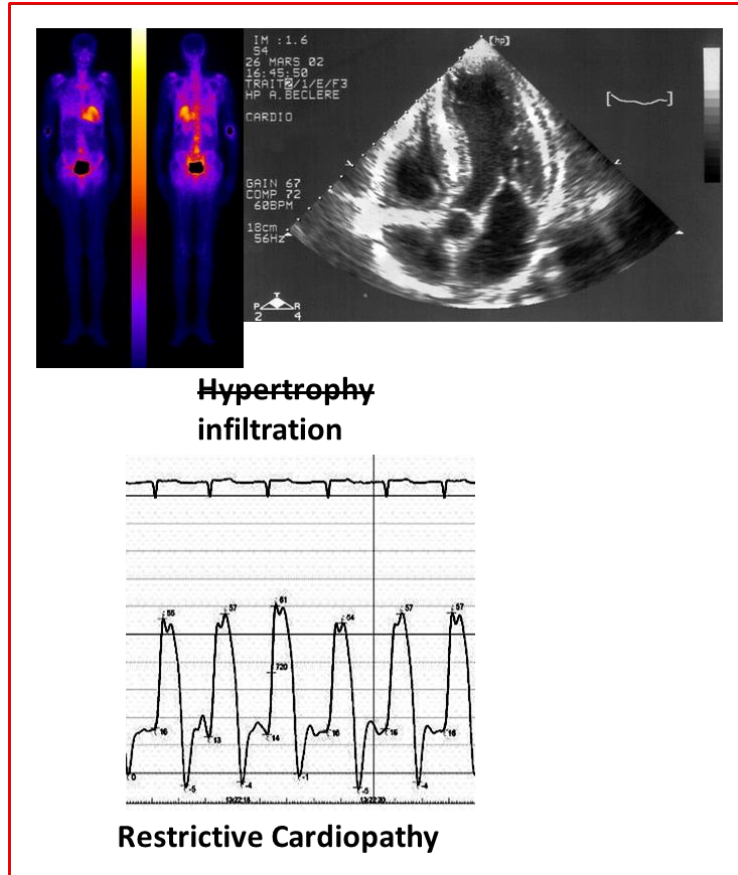
Cardio: 90% ATTRwt, 10% ATTRv

France : 15 000 TAVI/an...

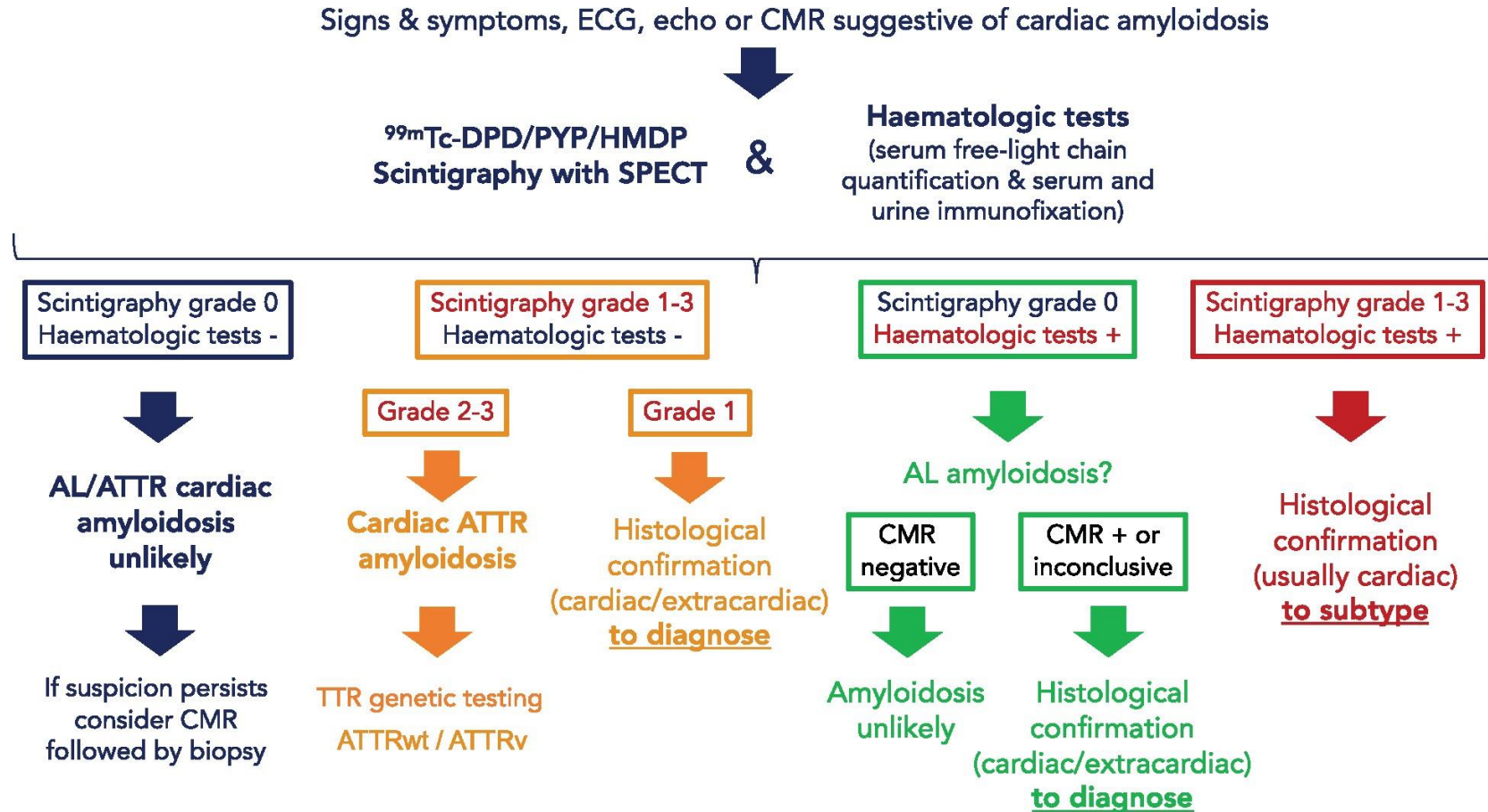
Hors cardio: canal carpien, canal lombaire étroit....

Longhi S et al, JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING , 7:5 , 2014 : 531– 32
Niccolò Maurizi International Journal of Cardiology 300 (2020) 191–195
Selma F. Mohammed, J Am Coll Cardiol HF 2014;2:113–22
Gonzalez-Lopez E et al , European Heart Journal (2015) 36, 2585–2594
SCULLY P et al, JACC, VOL . 71 , NO.4 , 2018
Castano A et al. Eur Heart J. 2017;38(38):2879–87.

Atteinte cardiaque



Diagnostic de l'ATTR



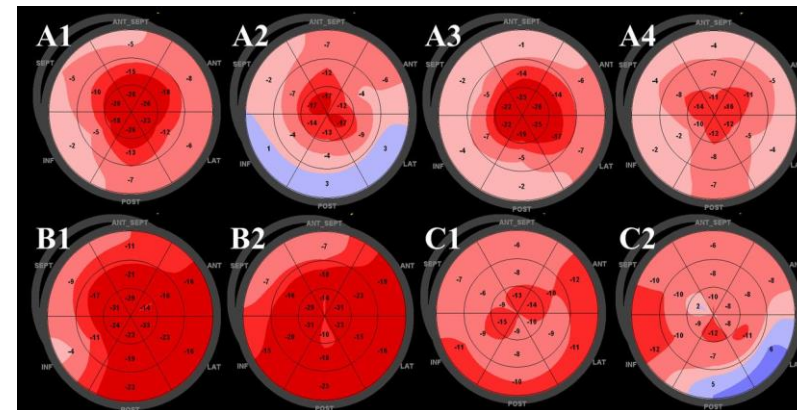
Diagnostic de l'ATTR

Clinique ECG

- « Fausse » HTA
- Dysautonomie
- Canal carpien, canal lombaire étroit, patho épaule
- ECG:
 - FA
 - Microvoltage, Q ant
 - Tr conductifs

Echocardiographie

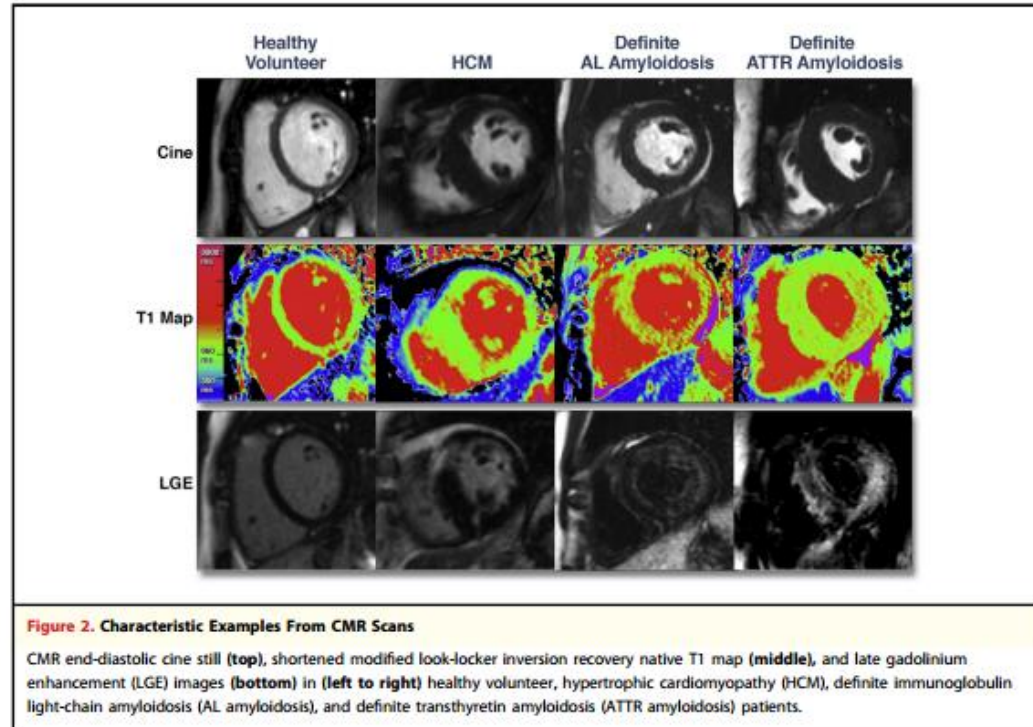
- HVG, dilatation OG
- Strain



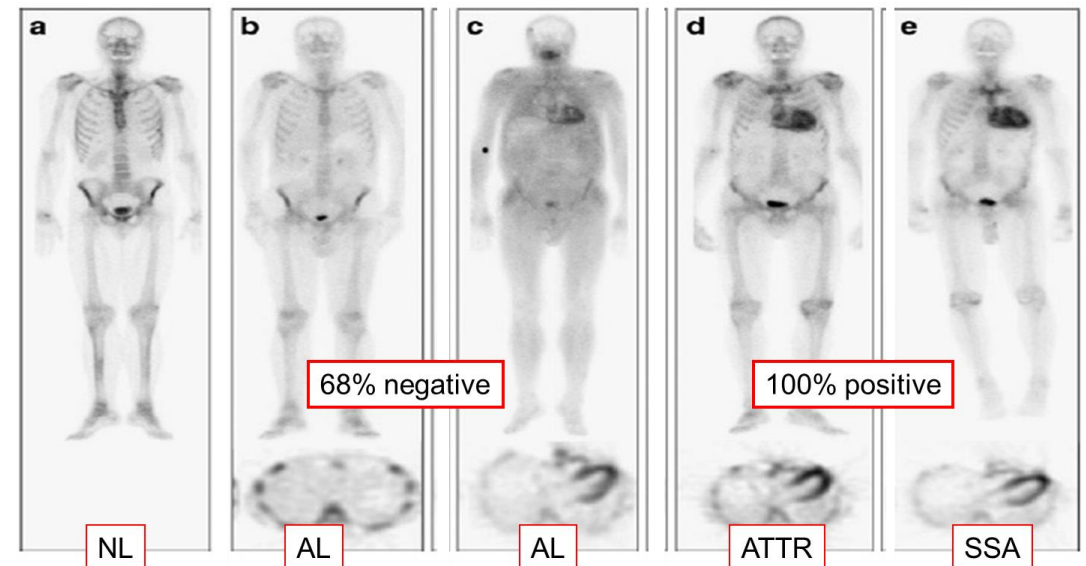
$$\text{Relative apical LS} = \frac{\text{Average apical LS}}{\text{Average basal LS} + \text{Average mid LS}}$$

Diagnostic de l'ATTR

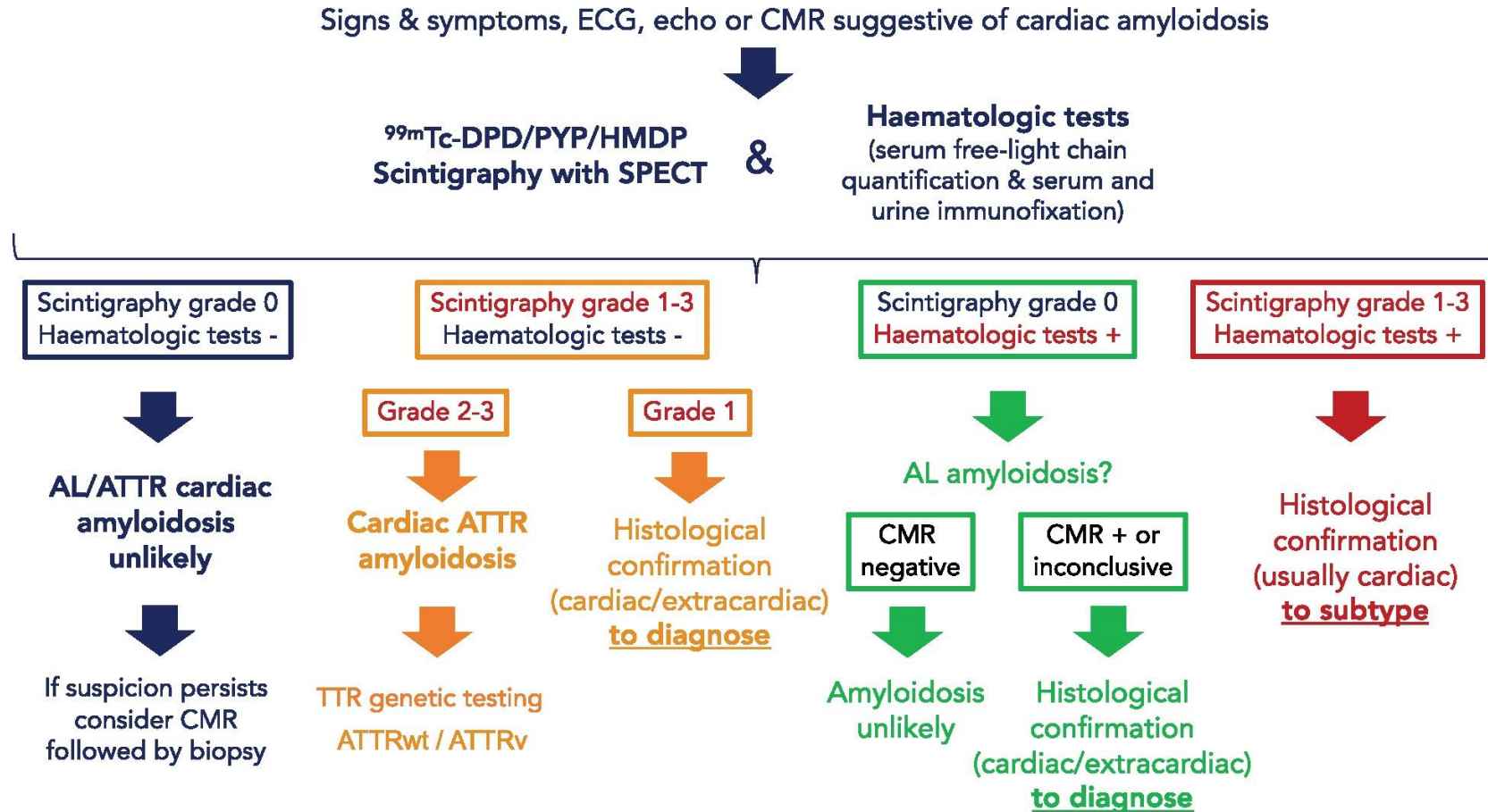
IRM



Scinti osseuse



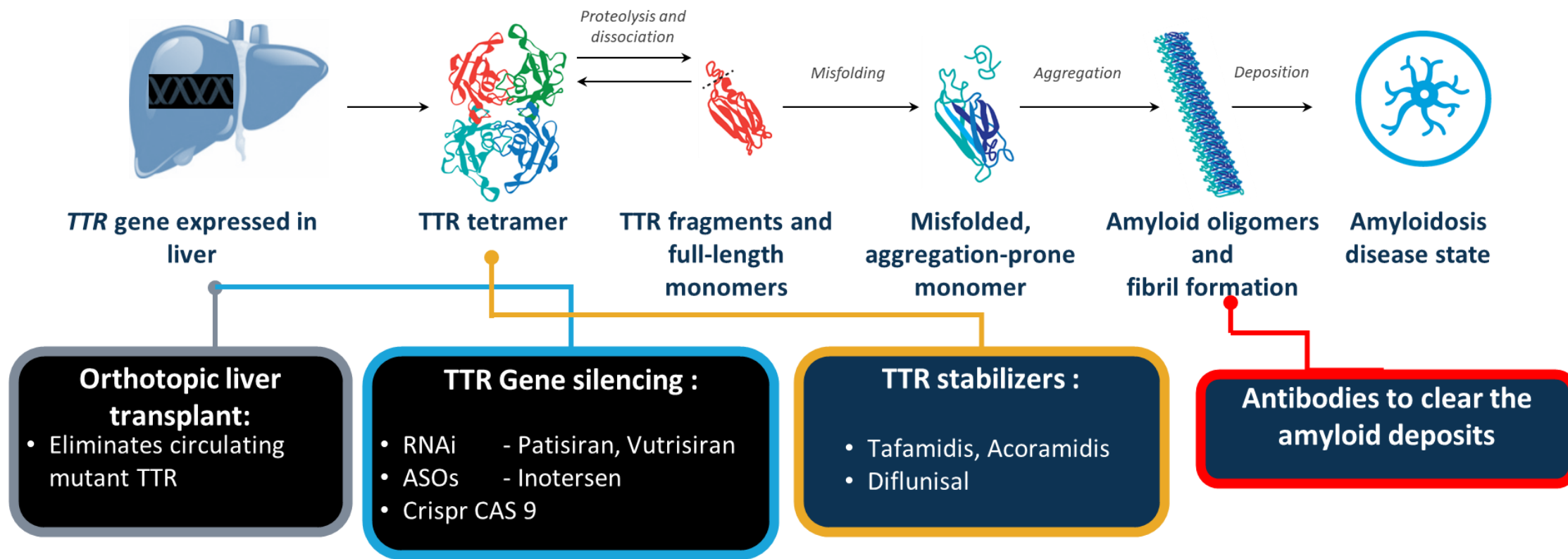
Diagnostic de l'ATTR



Traitement symptomatique

- ↓ Traitement de support / symptomatique
- ↓ Traitement diurétique +++++, éducation thérapeutique
- ↓ Tt anti HTA / anti angineux : pragmatique
- ↓ Attention à la tolérance : IEC ARAII / bradycardisant
- ↓ Anticoagulants
 - Toujours si FA (le CHADSVASC ne s'applique pas)
 - ETO indispensable avant un CEE
- ↓ Discussion PM?
- ↓ IC avancée / réfractaire : greffe / assistance

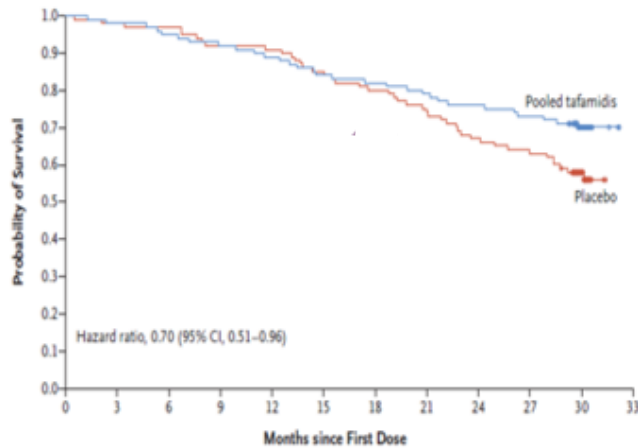
Traitements anti amyloïdes



Tafamidis : étude ATTR-ACT

A 30 mois, le tafamidis a été associé à une **réduction du risque de 30% de la mortalité** toutes causes confondues et des hospitalisations liées aux maladies CV par rapport au placebo. La **différence de survie à 30 mois était de 19%**.

All-Cause Mortality



CV-Hospitalizations

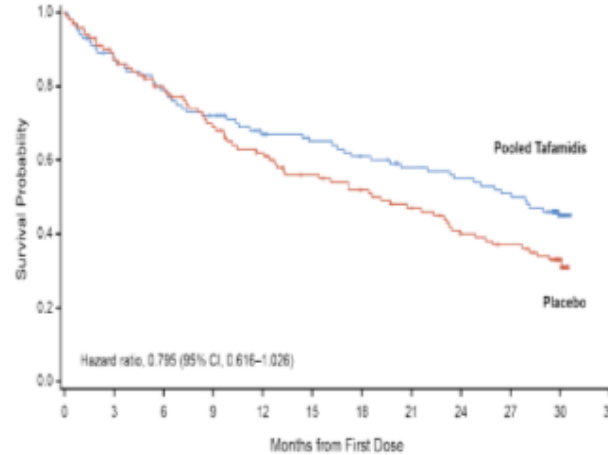


Table 3: Primary Analysis - Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-Cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalisations (ITT Population) – Study B3461028

	Pooled Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Number (%) of Patients Alive at Month 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Average frequency of CV Hospitalisations during 30 months (per patient per year) among those alive at Month 30 [1]	0.297	0.455
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.0006	

Issu de l'EPAR Vyndaqel

Différence de survie au mois 30 : 70,5% dans le groupe tafamidis et 57,1% dans le groupe placebo soit une amélioration de 19% en faveur de tafamidis

Sur une période de 30 mois, le tafamidis a été associé à une mortalité toutes causes confondues inférieure à celle du placebo (29,5 % vs 42,9 % ; **HR 0,70** [IC 95 % 0,51-0,96]) : 30% de réduction du risque de mortalité et à un taux d'hospitalisations liées aux maladies cardiovasculaires inférieur à celui du placebo avec un rapport de risque relatif de 0,68 (0,48/an vs 0,70/an ; IC 95 % 0,56-0,81).

Tafamidis: étude ATTR-ACT

Biomarqueur

NT-proBNP

L'augmentation du NT-proBNP par rapport à l'inclusion avec tafamidis était plus faible qu'avec placebo

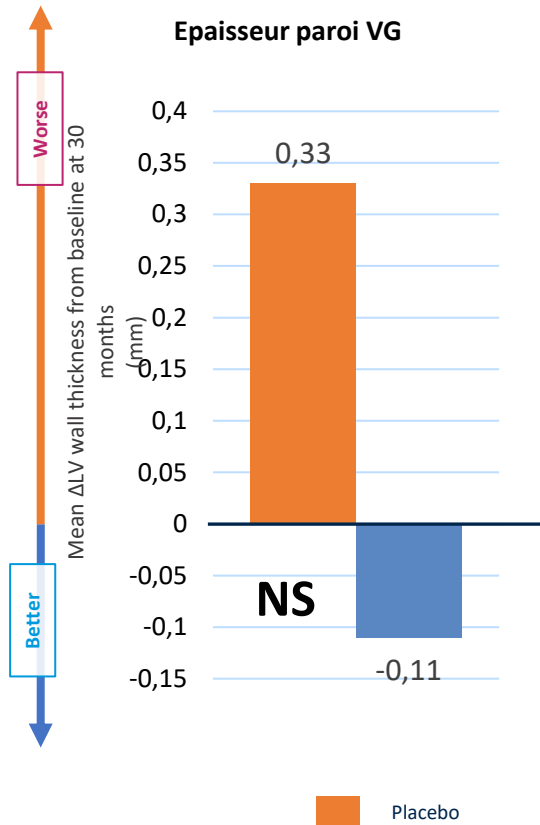
Différence des moindres carrés:

-735.14
à 12 mois

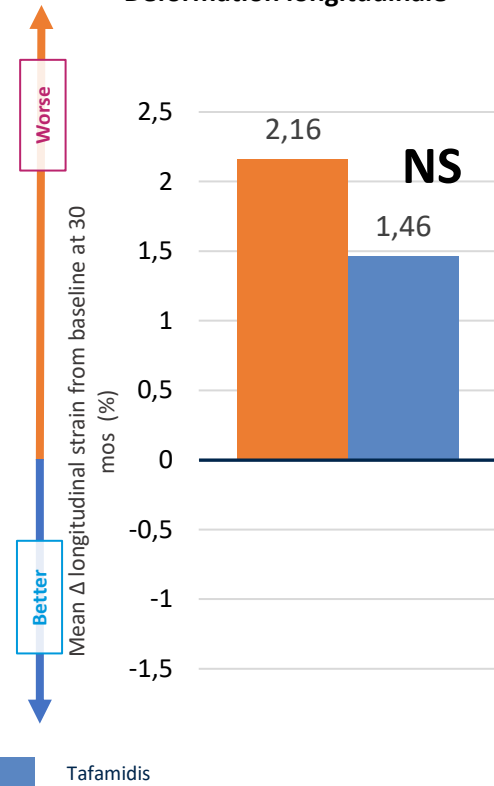
-2180.54
à 30 mois

Echocardiographie

Épaisseur paroi VG

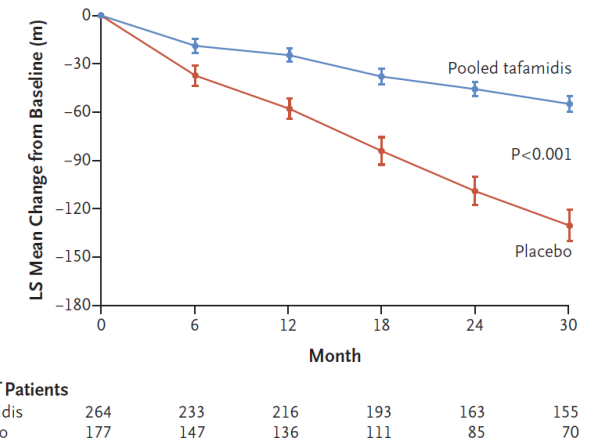


Déformation longitudinale



Fonctionnel

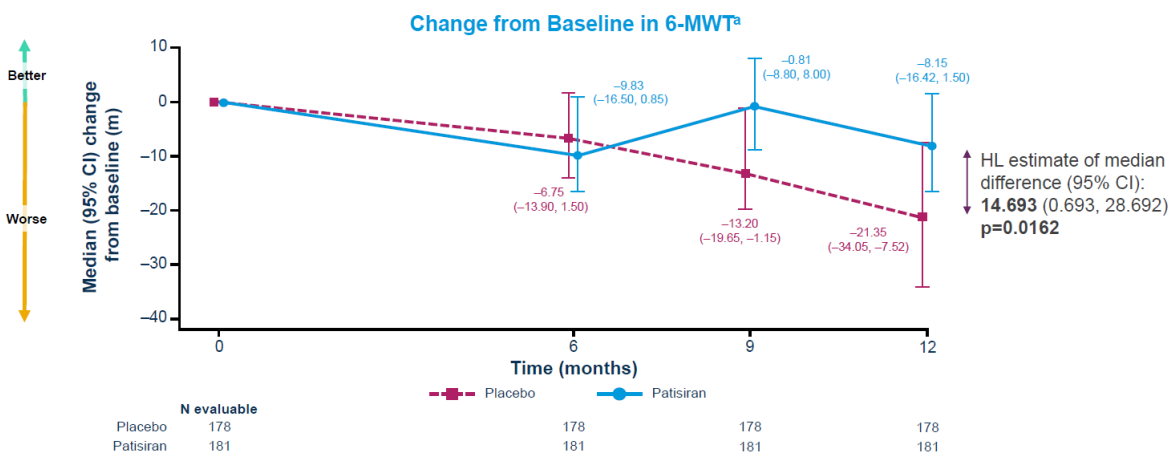
Test de marche de 6 minutes



≈ -50m par an sous placebo
≈ -25m par an sous tafamidis

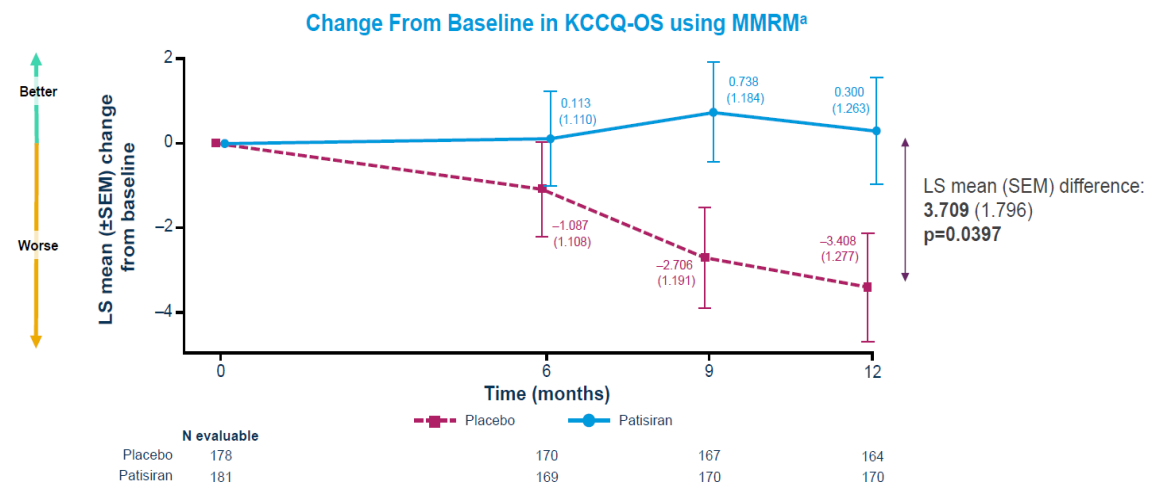
Patisiran : étude APPOLO B

Fonctionnel



^aPrimary endpoint analysis based on the stratified Wilcoxon Rank Sum test. Median (95% CI) change from baseline values were based on the observed 6-MWT data and the imputed values; for each patient, the change from baseline was averaged across 100 complete datasets. Missing Month 12 values due to non-COVID-19 death or inability to walk due to progression of ATTR amyloidosis were imputed as the worst 10th percentile change observed across all patients in the double-blind period, capped by the worst possible change for the patient (i.e., 0 minus the patient's baseline 6-MWT). Missing Month 12 data due to other reasons were multiply imputed (assuming data were missing at random) to create 100 complete datasets. At baseline, the median (range) 6-MWT was 358.000 (155.70, 808.00) in the patisiran group and 367.740 (130.00, 740.00) in the placebo group. Abbreviations: 6-MWT, 6-minute walk test; ATTR, transthyretin-mediated; CI, confidence interval; HL, Hodges-Lehmann; m, meters.

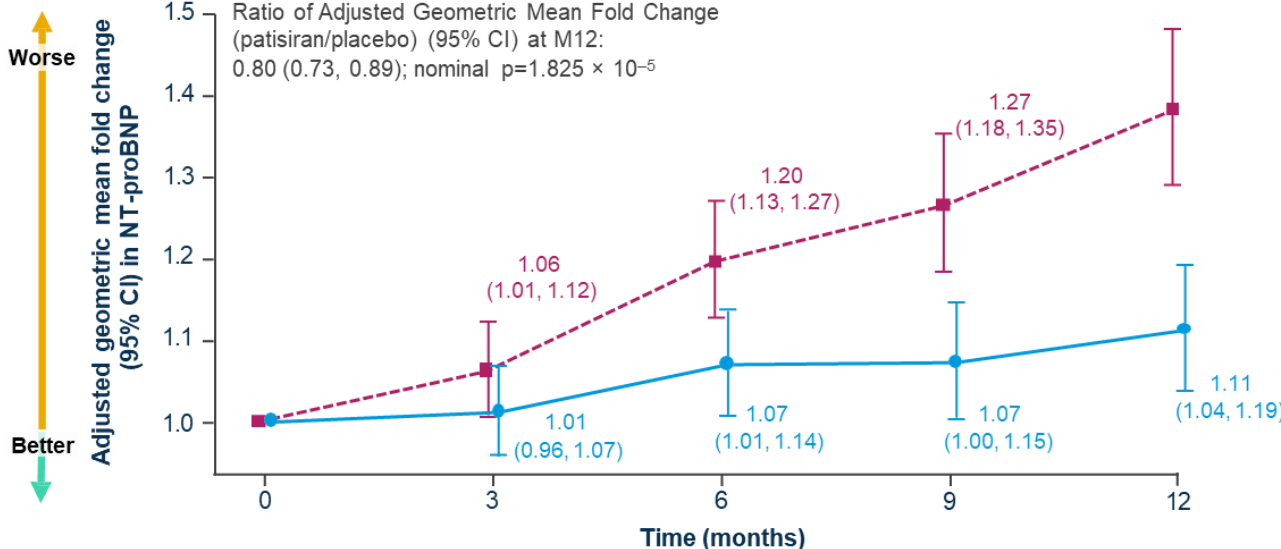
QOL



^aMMRM model. Missing data not explicitly imputed and assumed to be missing at random. At baseline, the mean (±SD) KCCQ-OS was 69.836 (21.178) in the patisiran group and 70.330 (20.709) in the placebo group. Abbreviations: KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS, least squared; MMRM, mixed model repeated measures; SD, standard deviation; SEM, standard error of mean.

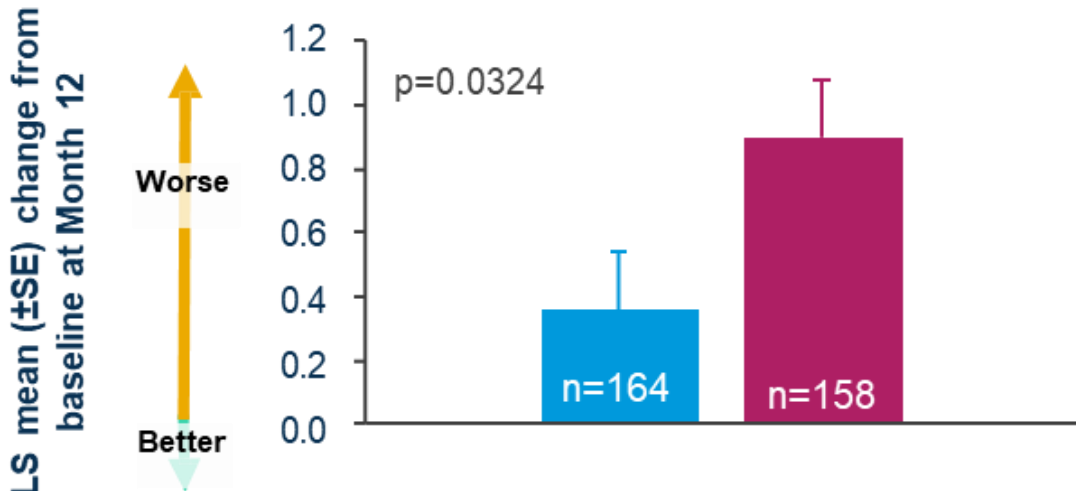
Patisiran : étude APPOLO B

NT Pro BNP



	0	3	6	9	12
Placebo	178	168	165	164	163
Patisiran	181	171	169	169	167

Strain global



Algalarrondo Vincent
Amylose à TTR

Conclusion

- ↓ Maladie grave & pas si rare
- ↓ Bilan essentiellement basé sur l'imagerie / techniques non invasives
- ↓ TT efficaces si débutés tot => Dg précoce ++

- ↓ Apport des centres experts :
 - Dg : expertise génétique / Biopsies + analyses de typage
 - Tt :
 - accès aux essais / tt de 2^{ème} ligne si non réponse
 - Discussions complexes : complication rythmo



Suivez le CNCH sur le Social Média!
#CNCHcongres



@CNCHcollege



shutterstock.com • 278925056

@CNCHcollege

Si vous voulez devenir Ambassadeur social média CNCH adressez-nous un email à cnch@sfcadio.fr



Algalarrondo Vincent
Amylose à TTR