JFIC-CAT 2023

Les 21 et 22 septembre 2023

Palais des Congrès de Bordeaux

Etude rétrospective de patients atteints d'amylose cardiaque en région liégeoise

Dr. Fanny de Landsheere

Promoteurs : Dr. Troisfontaines P., Dr. Tridetti J.

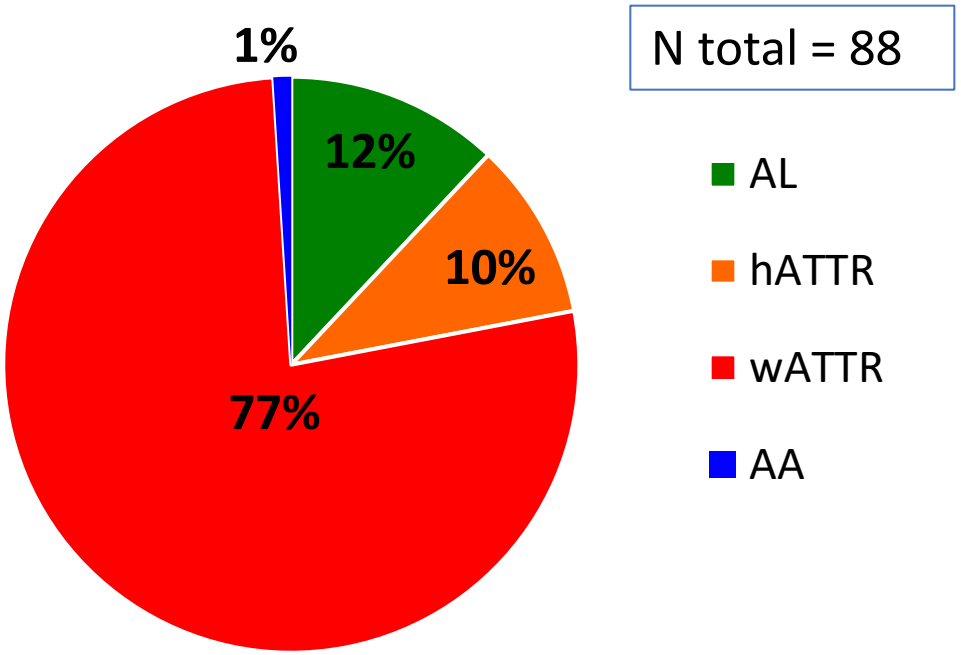
Déclaration de liens d'intérêt

Au cours des quatre dernières années, **je n'ai eu aucune affiliation ou aucun intérêt** (financier ou de nature non-pécuniaire) avec une société de l'industrie pharmaceutique et/ou de matériel

Méthode

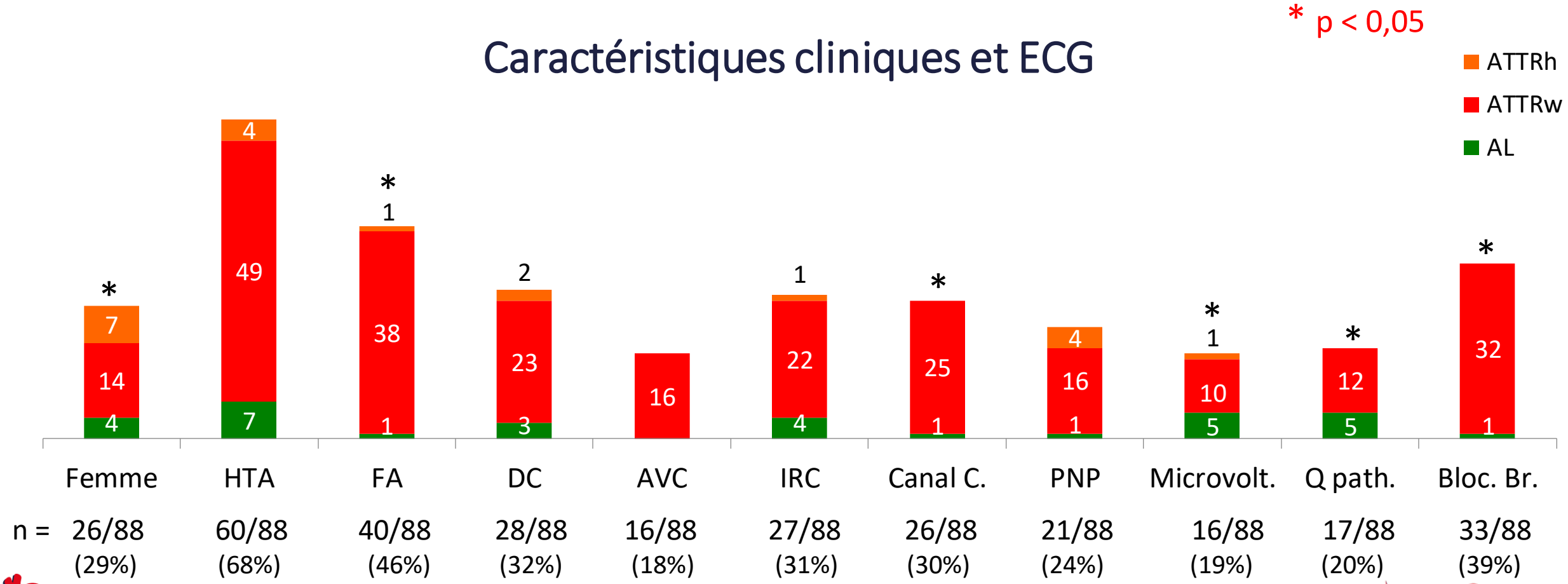
- ✓ Accord du comité d'éthique (CHR citadelle).
- ✓ Etude rétrospective descriptive multi-centrique.
- ✓ Collecte de données : mai 2021 – déc. 2022.
- ✓ Diagnostic d'amylose cardiaque (antérieur et nouveau).
- ✓ Patients suivis dans différents centres de la province de Liège : CHR citadelle, CHC, CHU Site Sart-Tilman, CHR Verviers.
- ✓ Récoltes de données : cliniques, biologiques, échocardiograhiques, ECG et holter, IRM, scintigraphiques, génétiques, traitements et suivi.

Répartition type amylose



AL = amylose de type AL (hématologique), hATTR = amylose à transthyrétine héréditaire, wATTR = amylose à transthyrétine sénile, AA = amylose inflammatoire.

Résultats

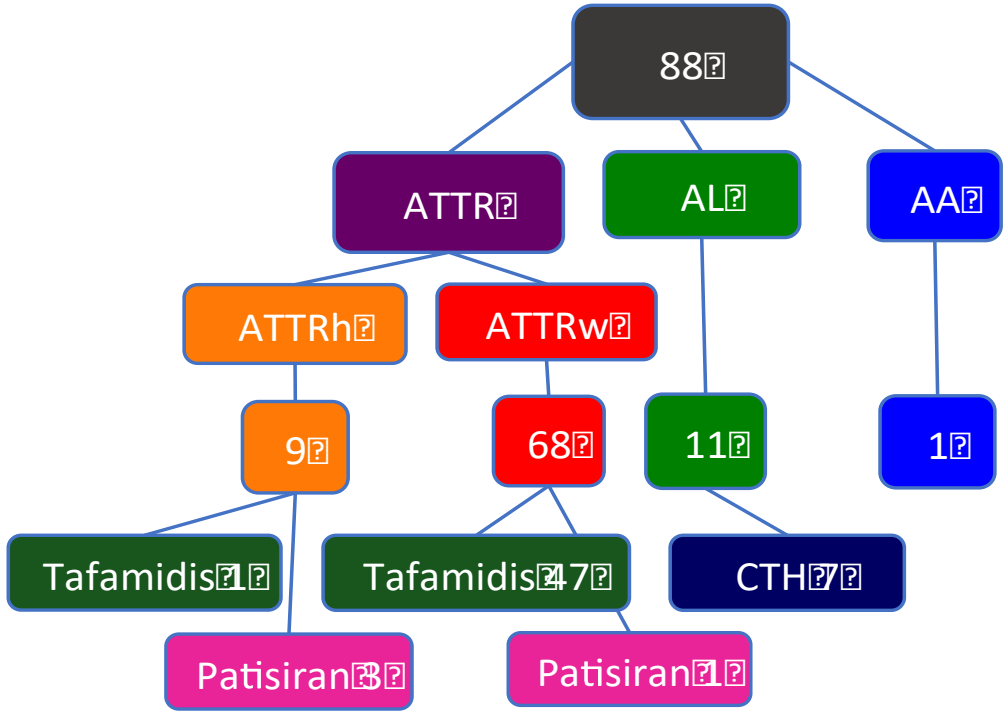

* p < 0,05
Caractéristiques cliniques et ECG
ATTRh
ATTRw
AL
Femme
HTA
FA
DC
AVC
IRC
Canal C.
PNP
Microvolt.
Q path.
Bloc. Br.
n = 26/88 (29%)
60/88 (68%)
40/88 (46%)
28/88 (32%)
16/88 (18%)
27/88 (31%)
26/88 (30%)
21/88 (24%)
16/88 (19%)
17/88 (20%)
33/88 (39%)

Résultats

Caractéristiques échographiques

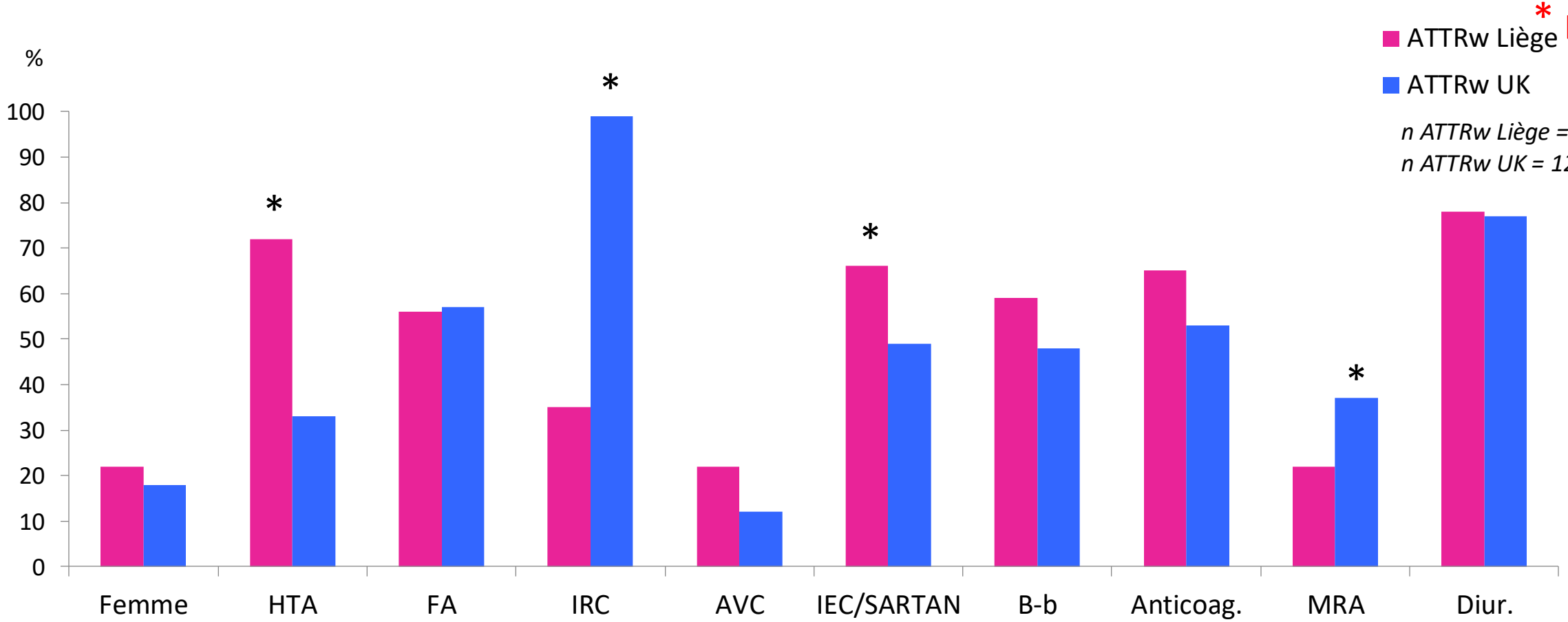
	AL	ATTRw	ATTRh
SIV (mm)	17	16	15
Masse VG index. (g/m^2)	161	144	152
FEVG (%)	48	56	64
GLS (SD %)	-14 (±4)	-13 (±4)	-9 (±3)
Apical sparing, n (%)	7 (64%)	24 (36%)	1 (11%)
Sténose aortique, n (%)	0 (0%)	14 (21%)	1 (11%)
Aspect scintillant, n (%)	4 (36%)	20 (29%)	1 (11%)
Ep. péricardique , n (%)	5 (45%) *	9 (13%)	0 (0%)

Traitements



* p < 0,05

Comparaison étude anglaise (ATTRw)



Ioannou A., Patel R.K. and al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. Circulation 2022; 146 : 00--00.

Merci

Limitations

- Les données récoltées obtenues via cardiologues de la région → liste non-exhaustive, traitement par Tafamidis souvent en cours ou envisagé
  - >< NAC = centre national d'amylose en Angleterre
- Certains patients n'ont pas souhaité d'exploration complémentaire
- Proportion d'amylose AL faible < pris en charge en hématologie, pas toujours d'atteinte cardiaque.
- Echographie cardiaque réalisées par différents cardiologues, provenant de différents centres, avec des machines de marque (GE/Philips) et de modèles différents.
- Toutes les mesures que l'on souhaitait rechercher n'ont pas pu être obtenues car non mesurées systématiquement dans tous les examens.
- Différentes mesures possibles par exemple de la FEVG, des volumes ventriculaires et auriculaires (en 2D ou en TM) avec des biais importants donc en fonction de la technique utilisée.
- Les scintigraphies et IRM cardiaques ont été réalisées dans différents centres, avec différents produits (^{99m}TcHMDP et ^{99m}Tc DPD), analysés par différents radiologues.

Red flags

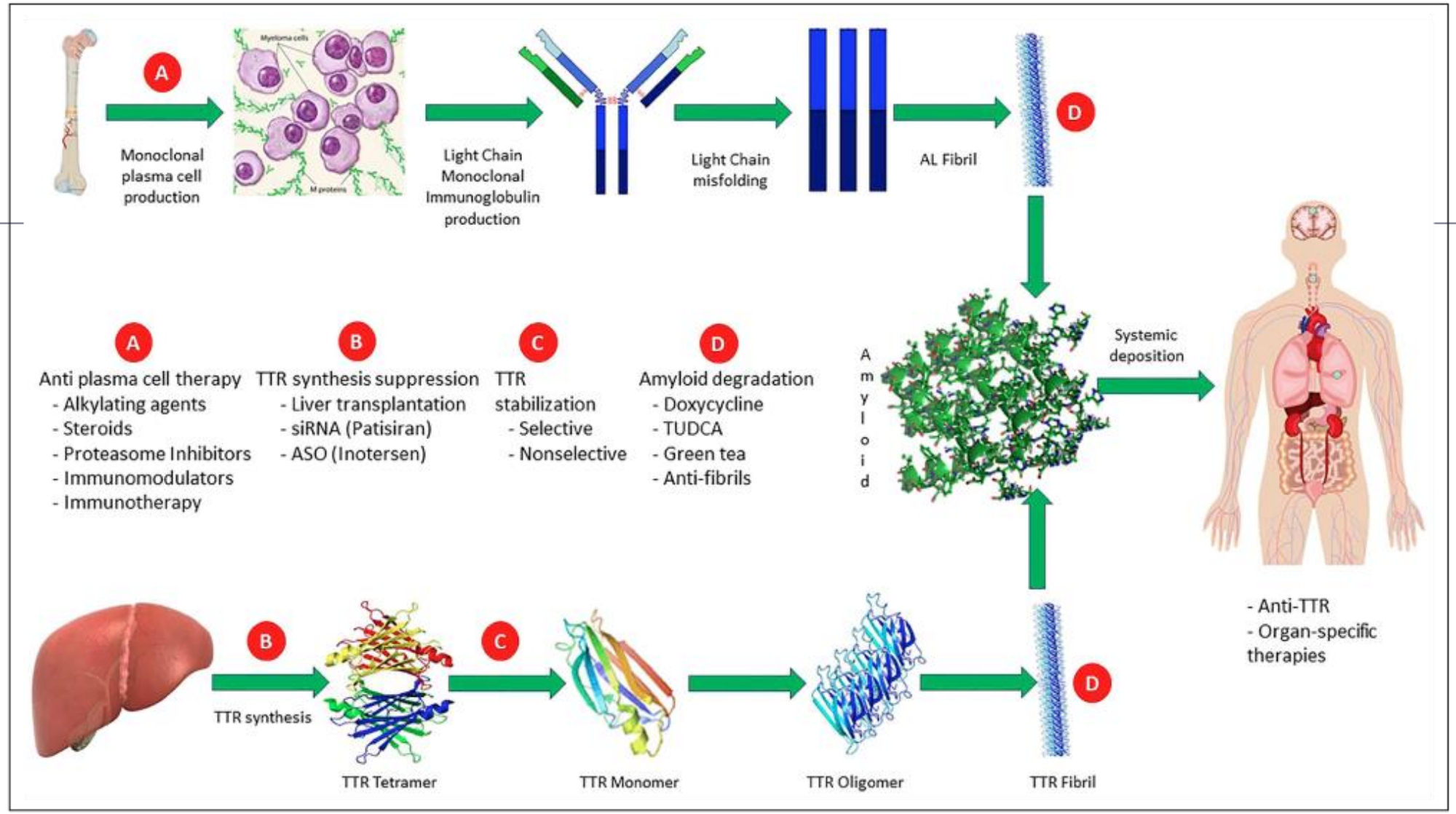
- L’insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée (HFpEF) ou trouble du rythme chez les patients généralement âgés de plus de 60 ans.
- L’intolérance aux inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine et aux bêtabloquants.
- Discordance entre les voltages du complexe QRS à l’ECG qui sont plutôt micro-volté par rapport à une hypertrophie de la paroi ventriculaire gauche.
- Syndrome du canal carpien, canal lombaire étroit, rupture du tendon du biceps.
- Polyneuropathie et dysfonction autonome, y compris troubles gastro-intestinaux et/ou perte de poids inexpliquée.

Incidence

- AA : 200 et 300 nouveaux cas par an en France (selon les hautes autorités de la santé, pas de registre officiel).
- AL : environ 500-700 nouveaux cas par an en France (pas de registre officiel, selon les hautes autorités de la santé française).
- ATTR héréditaire : environ 500 nouveaux cas par an en France.
- ATTR sénile : incidence réelle difficile à évaluer (sous-estimation) : environ 13% des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque à fraction d'éjection préservée et 16% des patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée (TAVI).

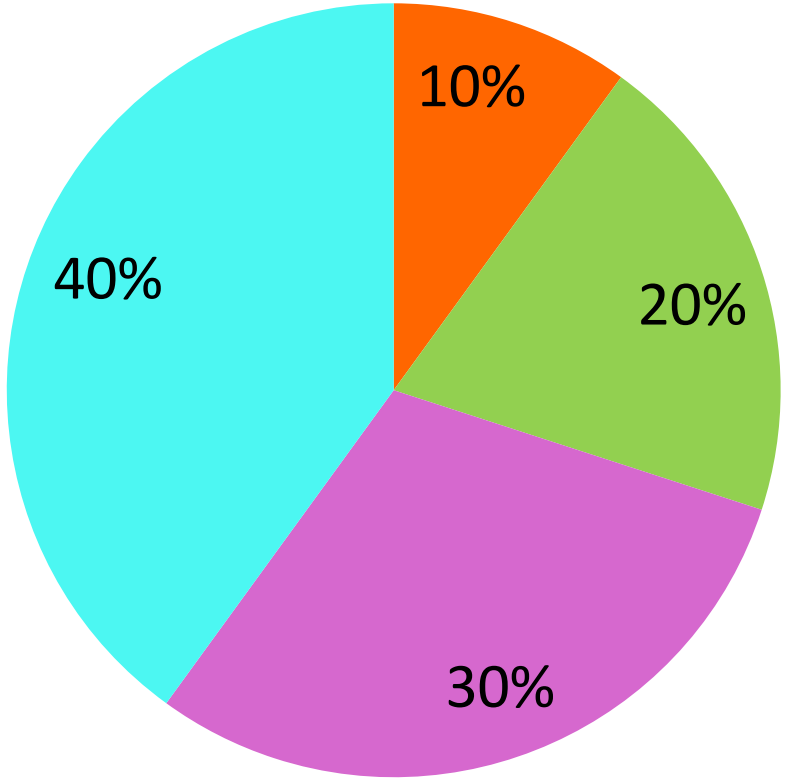
Amyloidosis type	Protein	Hereditary	Frequency of heart involvement	Median survival from diagnosis (months)
AL	Immunoglobulin light chain	No	70%	24 6 (if HF at diagnosis and not treated)
ATTRwt	Transthyretin	No	100%	57
ATTRv	Transthyretin	Yes	30–100% Depending on the mutation	31 (Val142Ile) 69 (non-Val142Ile)
AA	Serum amyloid A	No	5%	133
AFib	Fibrinogen α	Yes	Rare	180
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Yes	Rare Depending on the mutation	No data. Probably >120
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Yes	Rare Depending on the mutation	No data
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	No	Unknown	79
Aβ2M	β2-microglobulin	No	80%	No data
AGel	Gelsolin	Yes	5% Primarily conduction disease	Near normal life expectancy

Perfetto F., Cappelli F. and al. Cardiac amyloidosis : the heart of the matter. Intern Emerg. Med. Jul 2011.



Stern LK. and al. Cardiac Amyloidosis Treatment. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2022.

Bloc de branche

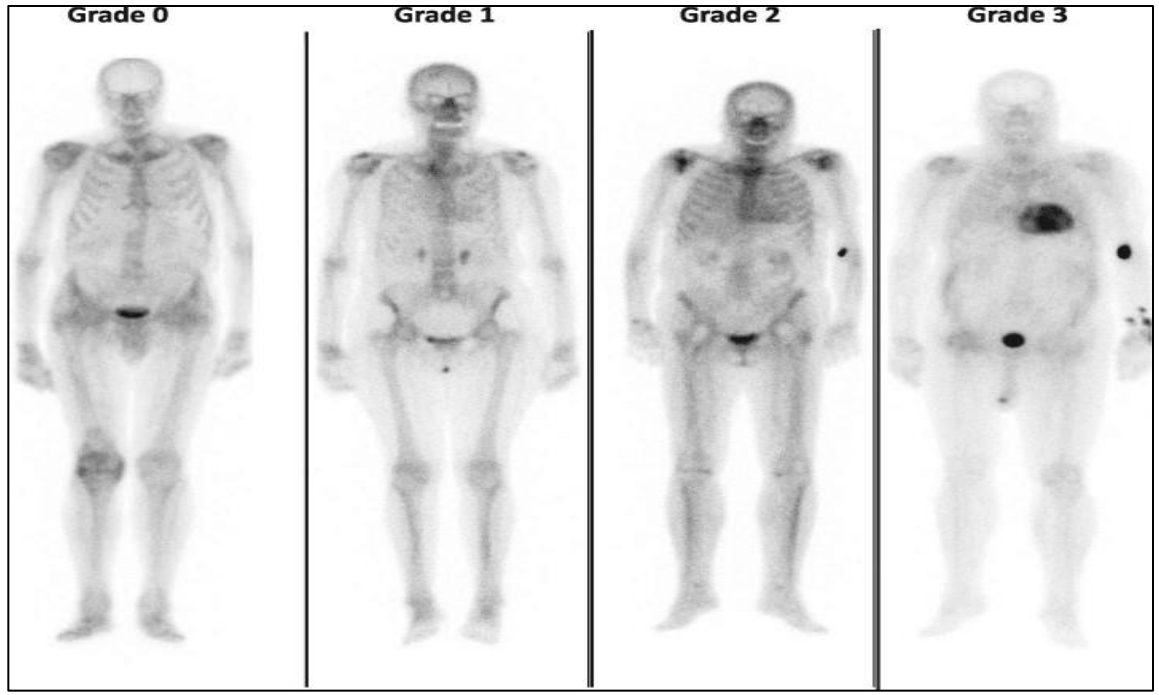


Présence d'un bloc de branche, n (%)	33 (39)
BBGC (%)	20
BBGI (%)	10
BBDC (%)	40
BBDI (%)	30

Données biologiques

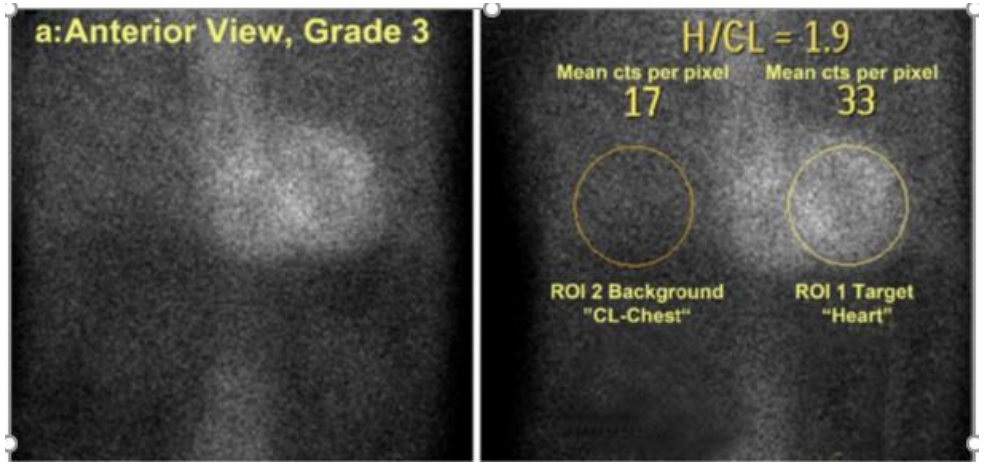
	ATTRh (n =6)	ATTRw (n = 53)	AL (n = 7)
eGFR (ml/min/1.73m²), moy	66	56	57
NT-ProBNP (pg/ml), mediane	1277	6782	8977
Troponines I US(ng/l), mediane	65	184	144
Protéinurie, n (%)	3 (43%)	22 (39%)	10 * (91%) * p = 0,008

Score de Perugini



Semi-quantitative: Visual Comparison to bone (rib) Uptake at 3 Hours[1]

Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., and al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Heart J. 2021

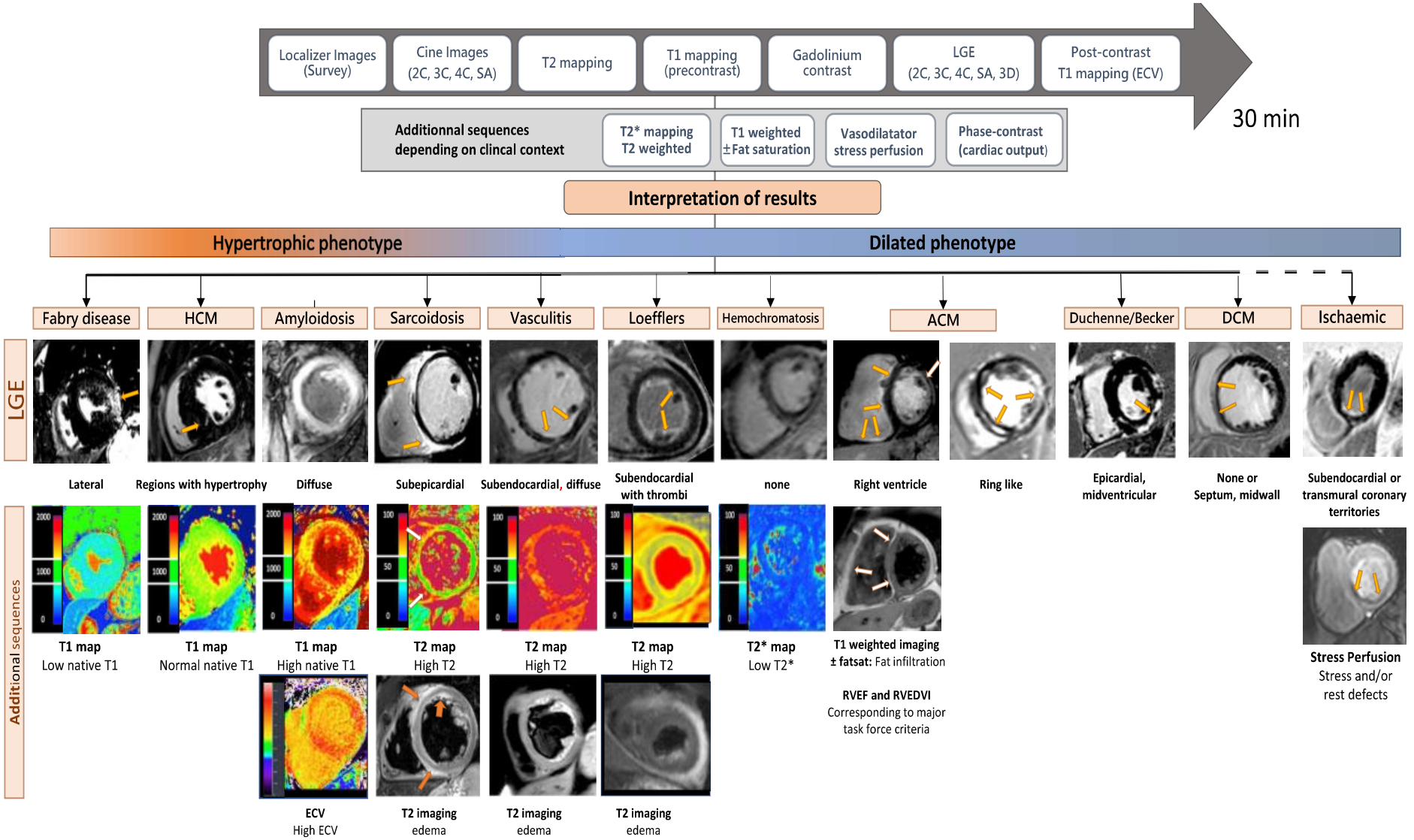


Quantitative: Myocardial to Contralateral Lung Ratio of Uptake at 1 Hour[2]

H/CL ratio ≥1.5 is indicative of ATTR-CM

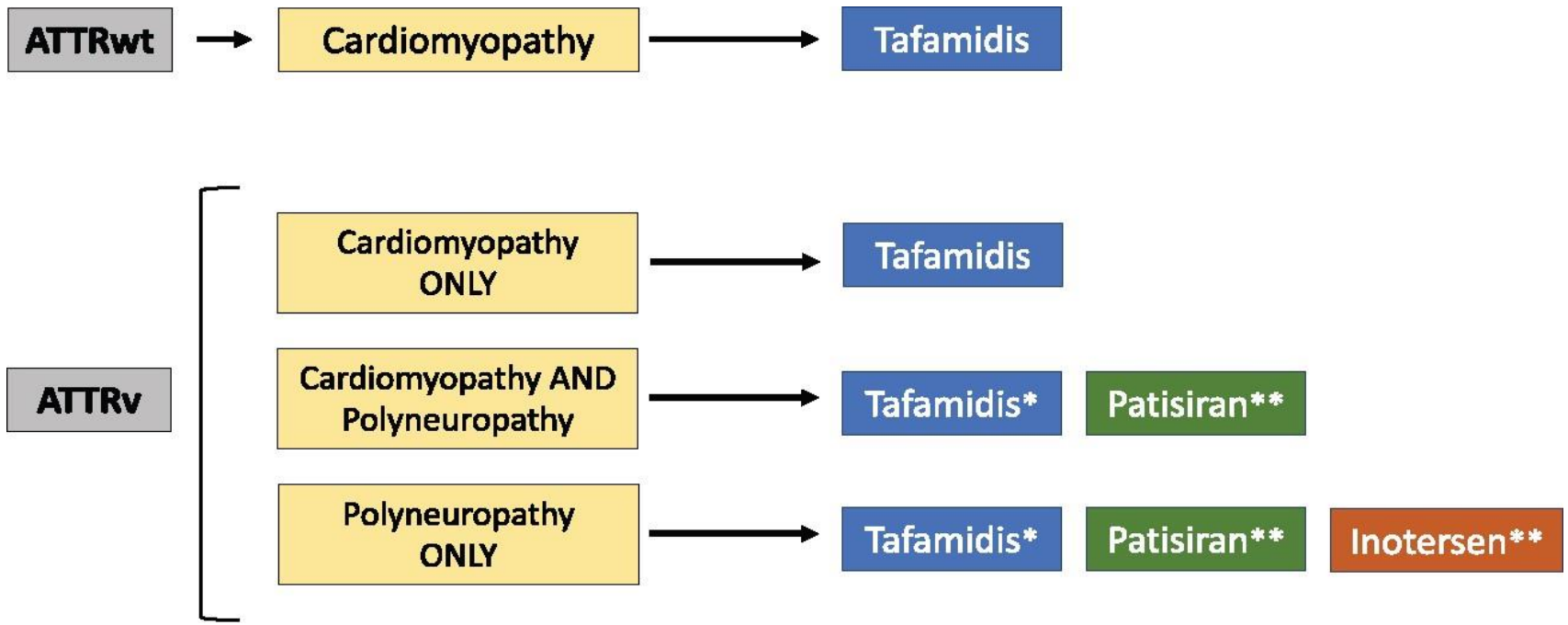
Illustrative representation developed in collaboration with Torbjörn Sundström - MD, PhD, Radiology/Nuclear Medicine, Umeå University Hospital Sweden. 2. Reproduced/Adapted/or Referenced with permission from ASNC. © 2019 American Society of Nuclear Cardiology.

IRM



Menghoum N., Vos J. , Pouleur A.-C., and al. How to evaluate cardiomyopathies by cardiovascular magnetic resonance parametric mapping and late gadolinium enhancement. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2022)

Traitements



*** Polyneuropathy Stage 1**
**** Polyneuropathy Stage 1 & 2**

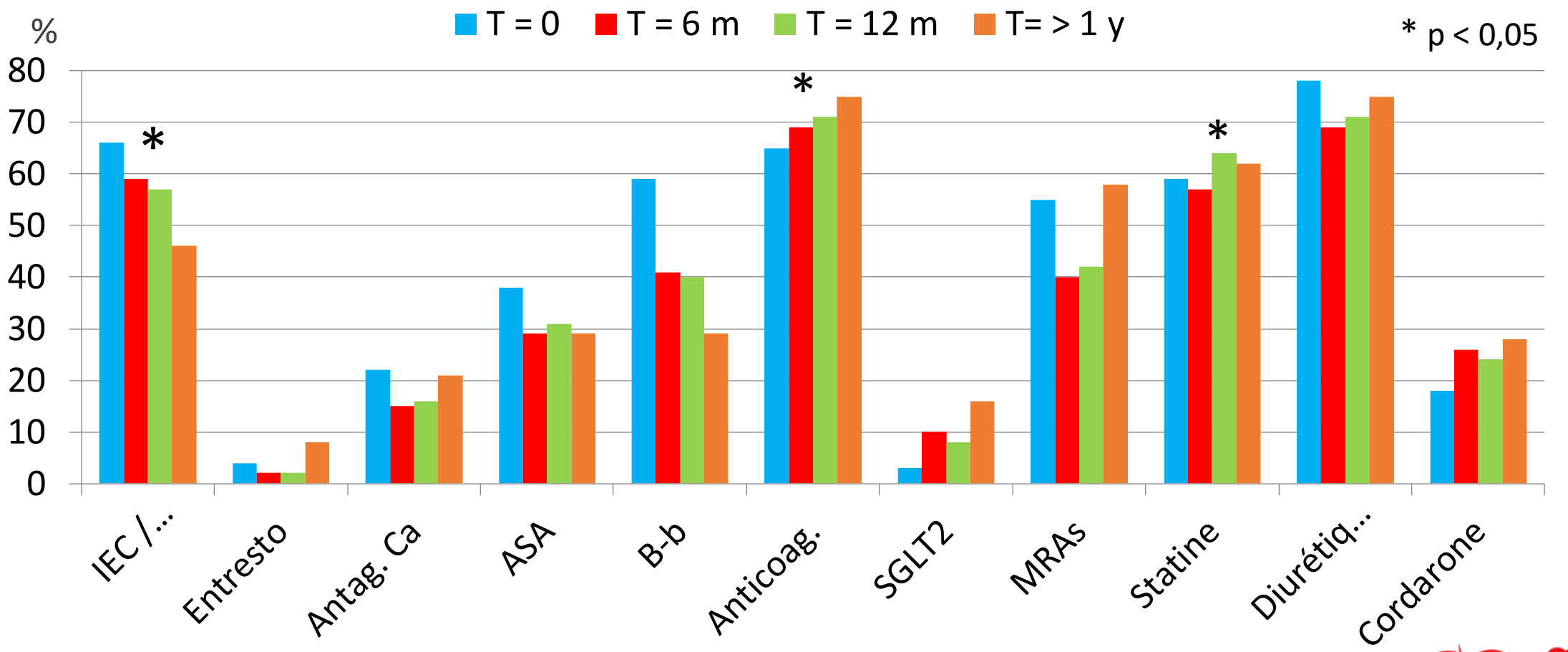
Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., and al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Heart J. 2021; 42 (16) : 1554-1568.

Traitements

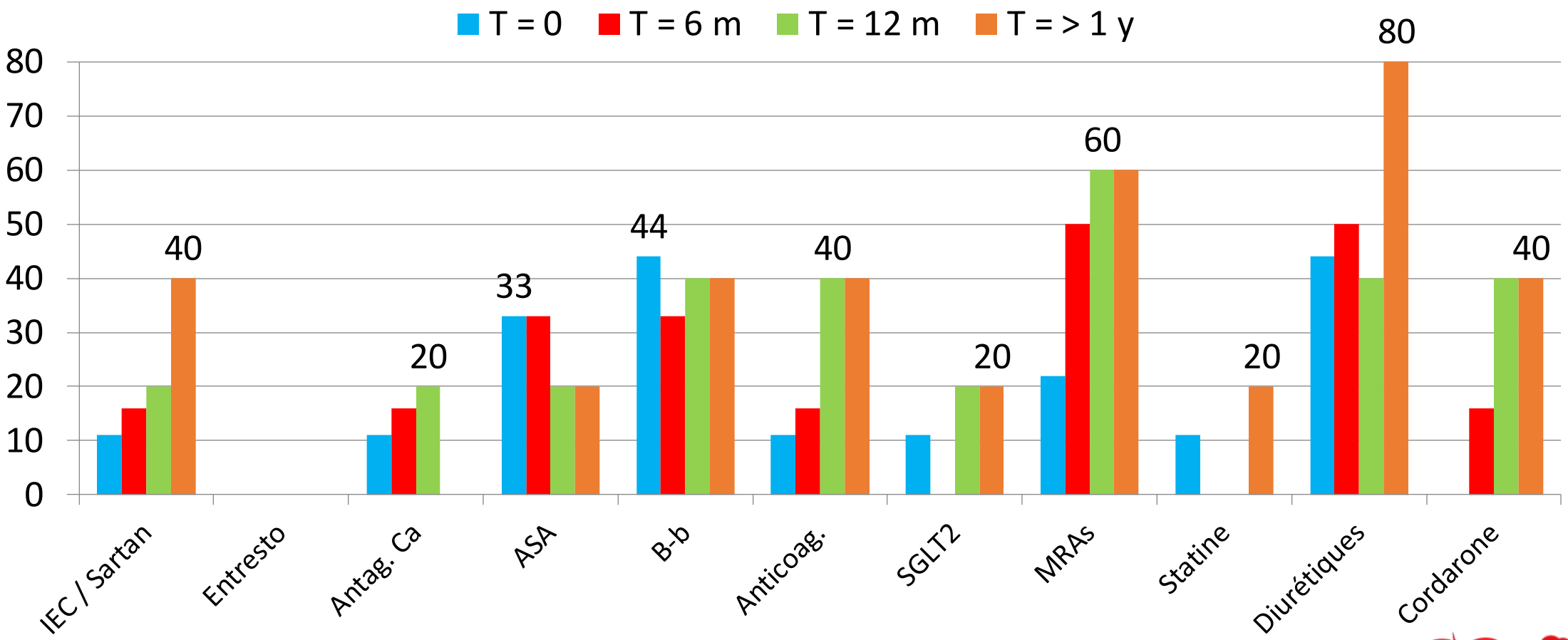
Concernant les autres possibilités thérapeutiques :

- Le Diflunisal : anti-inflammatoire non stéroïdien qui se lie avec grande affinité aux tétramères de protéines TTR, permet de les stabiliser, d'éviter qu'ils ne s'agglomèrent et qu'ils forment des fibrilles (44).
  - efficacité dans l'atteinte neurologique
  - études sont en cours dans l'atteinte cardiaque
- L'immunothérapie est en cours d'étude.
  - Prothena est un anticorps monoclonal anti-TTR (humain) qui montre une augmentation de l'élimination des fibrilles insolubles par phagocytose et par inhibition de leur formation.
- Une autre molécule est en cours d'étude qui permettrait de réduire la production de protéine TTR hépatique par modification du gène codant pour cette protéine (systeme CRISPR-Cas9 = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and associated with Cas9 endonuclease)(45).

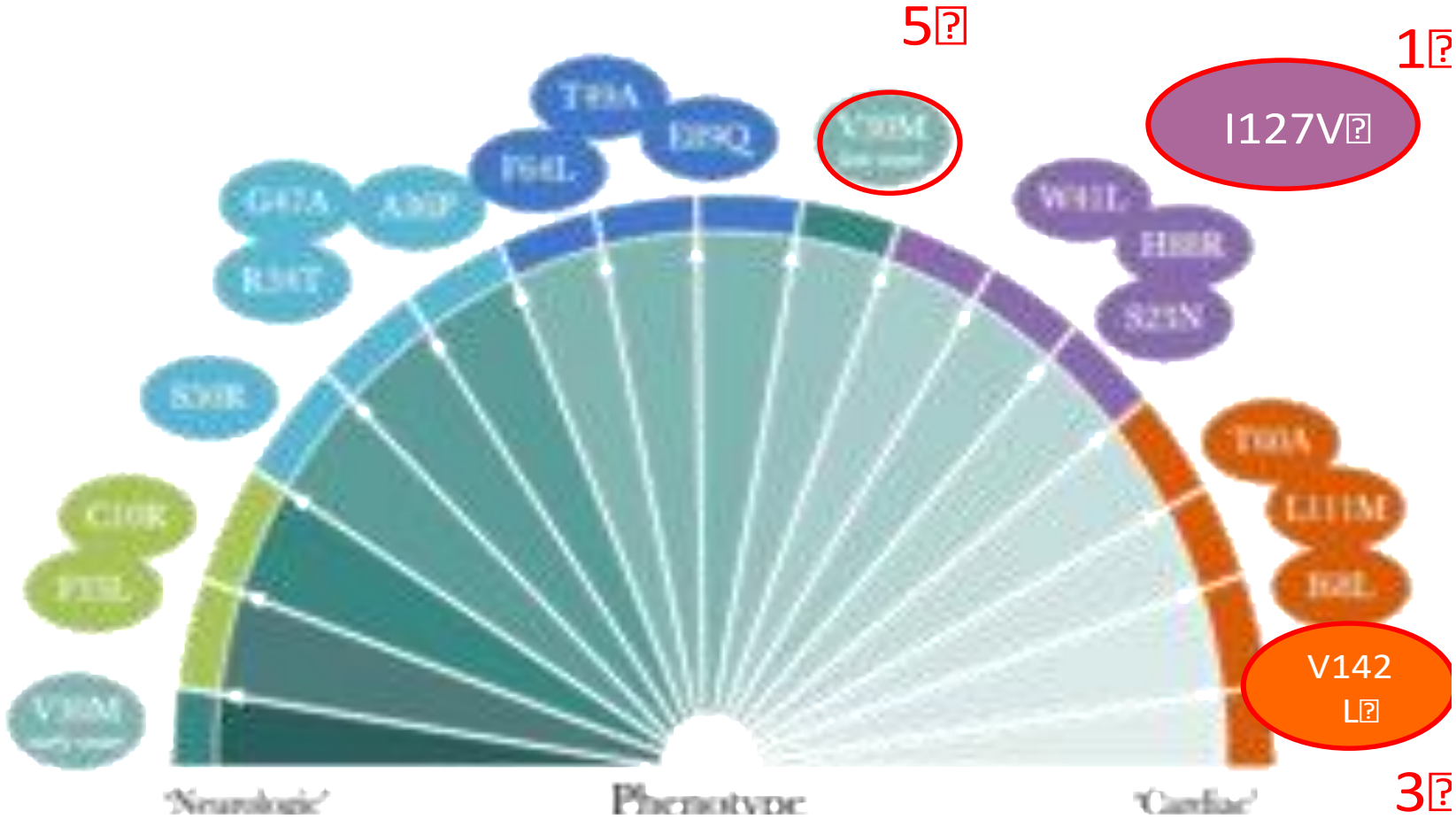
ATTRw


%
T = 0
T = 6 m
T = 12 m
T= > 1 y
* p < 0,05
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
*
*
IEC /…
Entresto
Antag. Ca
ASA
B-b
Anticoag.
SGLT2
MRAs
Statine
Diurétiq…
Cordarone

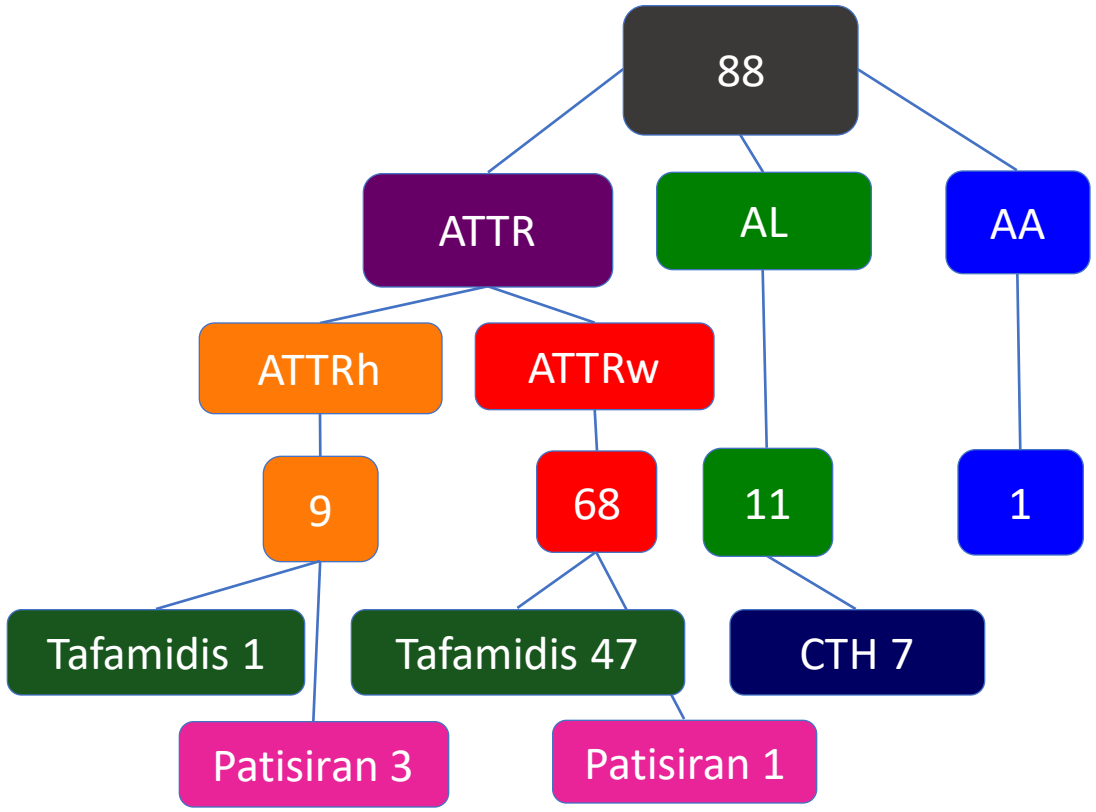
ATTRh


T = 0
T = 6 m
T = 12 m
T = > 1 y
80
70
60
50
40
30
20
10
0
40
20
33
44
40
20
60
20
80
40
IEC / Sartan
Entresto
Antag. Ca
ASA
B-b
Anticoag.
SGLT2
MRAs
Statine
Diurétiques
Cordarone

Génétique



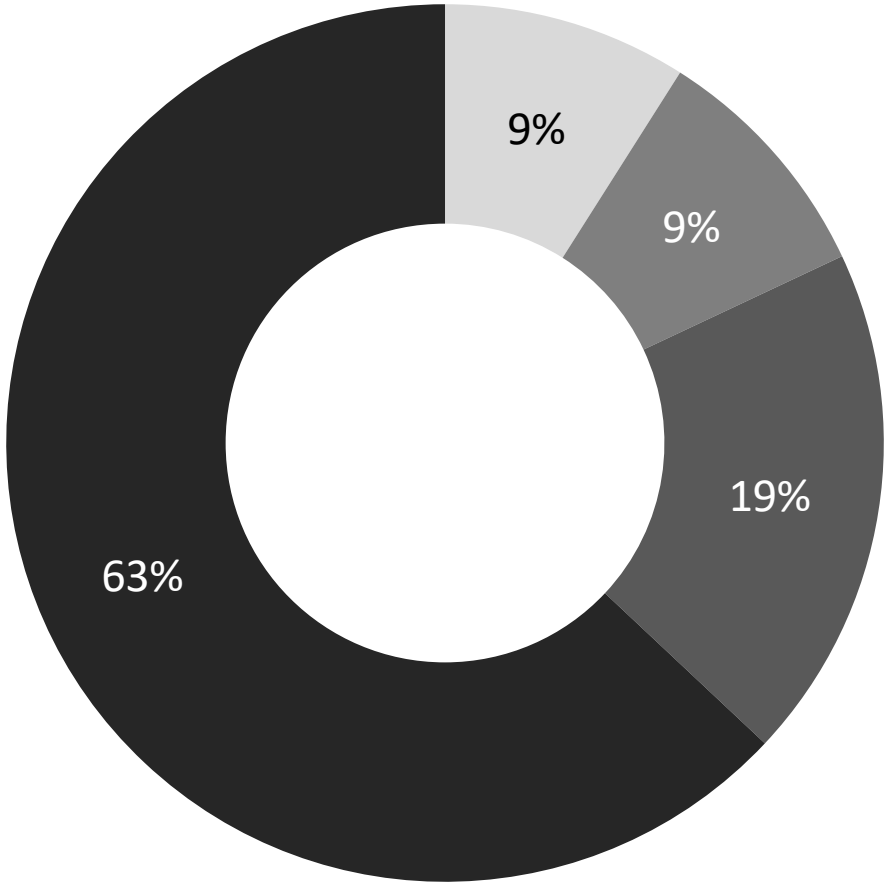
Traitements spécifiques



	• Serum free light chain quantification • Clinical evaluation by Haematology • Evaluation by Cardiology if clinically indicated *Every 3–4 months* (after completing initial haematological treatment): • Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP, and troponin • Serum free light chain quantification • Clinical evaluation by Haematology *Every 6 months:* • ECG • Echocardiography/CMR • Evaluation by Cardiology *Every 12 months:* • 24-h Holter ECG	• Neurological evaluation (if ATTRv) • 6MWD (optional) • KCCQ (optional) *Every 12 months:* • Echocardiography/CMR • 24-h Holter ECG • Ophthalmological evaluation (if ATTRv)
ATTRv asymptomatic genetic carriers[a]		*Yearly:* • ECG • Blood tests including NT-proBNP and troponin • Echocardiography • Neurological and ophthalmological evaluation *Every 2 years:*

Décès

n = 11


9%
9%
19%
63%
NT-proBNP < 2000
NT-proBNP 2000-3000
NT-proBNP 3000-4000
NT-proBNP > 4000

Décès

Durée de survie après le diagnostic

- AL : 6 + 75 mois
- ATTR : 27 + 6 + 3 + 60 + 1 + 8 + 11 → min 1 mois et max 60 mois
- hATTR : 25 mois (Val30M)
- AA : 10 mois

NAC :

- 54% stade III
- 18% stade II
- 27% stade I

Néphropathie amylosique

- Atteinte plus fréquemment dans la forme AL (entre 80-90% des atteintes), ensuite SAA (12%). Rarement hATTR (Val30M).
- Peut toucher tous les composants, mais plus fréquemment les glomérules (97%). Au début de l'atteinte, peut ne concerner que quelques proportions du mésangium → faux négatif de la biopsie.
- Selon la localisation, différentes présentation
  - Atteinte glomérulaire primaire : protéinurie (73%) avec parfois syndrome néphrotique (25-65%)
  - Atteinte tubulo-interstitielle ou vasculaire : insuffisance rénale
  - Atteinte rénale médullaire (rare) : trouble de concentration de l'urines avec polyurie et nocturie.

Amylose AA

- Antécédents : IRC, AVC, rupture tendon du biceps, troubles digestifs
- Ethnie : Belge
- NHYA IV au diagnostic
- BBGI au diagnostic
- Traitements au diagnostic : Aspirine, B-b, diurétique.
- 2 hospitalisations dans les 6 mois du diagnostic, 1 pour DC et 1 pour ablation de TA. 1 hospitalisation entre 6 mois – 1 ans, pontage axillo-bifemoral.

IVSd	LVEDd	pwtd	LVm	LVmi	relatWT	LVEDV	LVEF	eem	s' m	tapse	stc	Speck
19,50	36,70	23,80	384,86	232,03	1,30	57,00	30,00	21,60	8	15	60,00	1,00

Amylose AA

- Secondaire à une maladie inflammatoire chronique avec accumulation de protéines appelées SAA produites en excès par le foie (apoliprotéine composant des HDL et produit de la réponse inflammatoire aigue, produite par le foie sous régulation de cytokines pro-inflammatoires). Chez une minorité de patients avec inflammation chronique et production chronique de cette molécule → problème de repliement → accumulation.
- Les causes les plus fréquentes sont :
  - les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthropathie, etc.) → anti TNF ou IL-6
  - les infections chroniques (par exemple la tuberculose)
  - les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
  - les maladies auto-inflammatoires (pex fièvre familiale méditerranéenne → colchicine)
  - les néoplasies.
- Elle représente entre 200 et 300 nouveaux cas par an en France (selon les hautes autorités de la santé, pas de registre officiel).
- Elle touche plus souvent les sujets jeunes, souvent les enfants.
- La présentation rénale est plus plus fréquente (97%) avec atteinte glomérulaire prédominante et protéinurie (97%) voir syndrome néphrotique (60%). Peut aussi toucher le reste (vasculaire, interstitiel).
- Traitement = maladie inflammatoire sous-jascente ou eprosidate (agit en interagissant avec la fixation des protéines amylosique avec les glycosaminoglican → ralentis la progression de l'IRC).