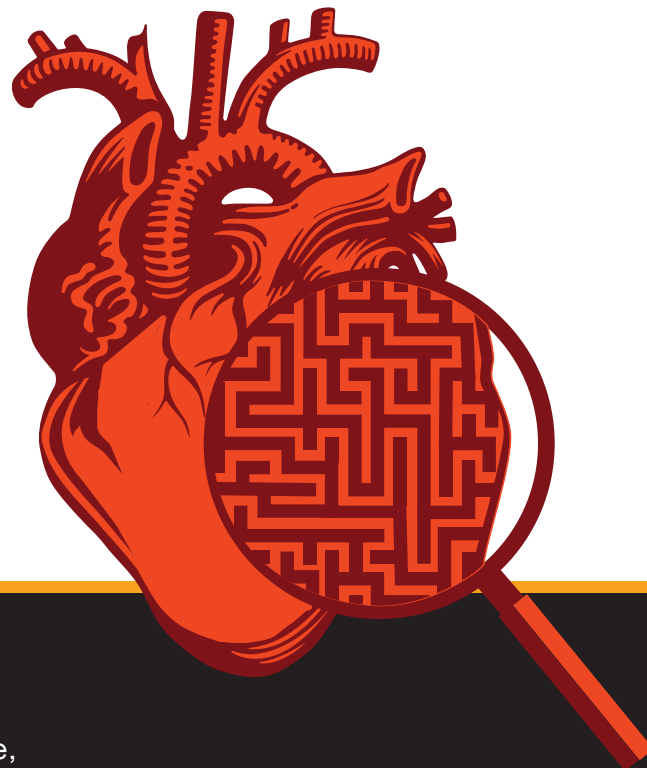


UNE MALADIE POTENTIELLEMENT MORTELLE, QUI PEUT PASSER INAPERÇUE



CM-ATTR : la maladie

- La CM-ATTR est une affection rare qui est mortelle, peu connue et sous-diagnostiquée.¹⁻⁷



Suspicion des signes de CM-ATTR

- Le diagnostic de CM-ATTR est souvent retardé ou manqué.^{2,5,7}



Détection de la CM-ATTR par scintigraphie nucléaire

- Les outils utilisés pour diagnostiquer la CM-ATTR incluent la scintigraphie nucléaire (p. ex. imagerie cardiaque [^{99m}Tc-PYP/^{99m}Tc-DPD/^{99m}Tc-HMDP]), biopsie endomyocardique (EMB) et tests génétiques.^{2,8}

^{99m}Tc-DPD, 3,3-acide diphosphono-1,2-propanodicarboxylique étiqueté technétium ^{99m} ; ^{99m}Tc-HMDP, hydroxyméthylène diphosphonate étiqueté technétium ^{99m} ; ^{99m}Tc-PYP, pyrophosphate étiqueté technétium ^{99m}.

ATTR-CM

SUSPECT & DETECT

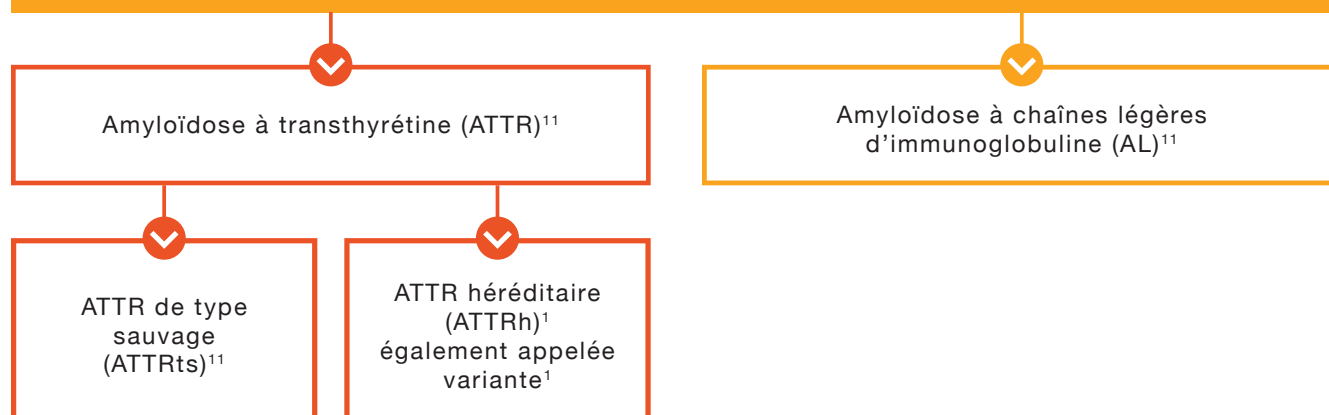
UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

COMPRÉHENSION DE LA CARDIOMYOPATHIE AMYLOÏDE À TRANSTHYRÉTINE (CM-ATTR)

L'amyloïdose est un groupe de maladies dans lesquelles des fibrilles amyloïdes se déposent dans les espaces extracellulaires de différents organes, ce qui entraîne un dysfonctionnement progressif de ces organes.^{1,9} Les fibrilles amyloïdes se forment par une agrégation de protéines mal repliées. Les protéines de fibrilles amyloïdes qui peuvent infiltrer, le plus souvent, le cœur et entraîner une amyloïdose cardiaque¹ sont la **protéine des fibrilles amyloïdes à chaînes légères d'immunoglobuline (AL)** et la **protéine des fibrilles amyloïdes à transthyrétine (ATTR)**.^{2,9-11}

Comme pour la CM-ATTR spécifiquement, on la rencontre principalement chez les patients âgés, chez lesquels les protéines de transthyrétine mal repliées se déposent dans le cœur. Cette affection rare est mortelle, peu connue et sous-diagnostiquée.¹⁻⁷

Types d'amyloïdose cardiaque les plus fréquents



Il est important de faire la distinction clinique entre ATTR et AL, car elles possèdent des évolutions cliniques différentes.¹¹

CM-ATTR DE TYPE SAUVAGE ET CM-ATTR HÉRÉDITAIRE

CM-ATTR DE TYPE SAUVAGE

La CM-ATTR de type sauvage (ATTRts) est idiopathique³ et n'est pas considérée comme une maladie héréditaire.¹ **Elle représenterait la majorité des cas de CM-ATTR.**⁶

CERTAINS ASPECTS CONCERNANT LES PATIENTS

- Origine ethnique : population à prédominance blanche^{3,6}
- Principalement des hommes^{3,4,6}
- Apparition des symptômes généralement après l'âge de 60 ans¹²
- Insuffisance cardiaque^{3,4,6}
- Arythmies cardiaques, en particulier la fibrillation auriculaire^{2-4,6}
- Antécédents de syndrome du canal carpien bilatéral^{3,4,13}



PRONOSTIC

- Survie médiane : ~3,5 ans^{3,4,14}

CM-ATTR HÉRÉDITAIRE

La CM-ATTR héréditaire (ATTRh)* est due à une mutation du gène *TTR*.¹ Les mutations héréditaires du gène *TTR* sont fréquentes chez les patients d'origine africaine (*Val122Ile*), irlandaise (*Thr60Ala*), italienne (*Ile68Leu*) et danoise (*Leu11Met*).^{2,12,15,16}

*Également appelée variante ATTRh.¹

CERTAINS ASPECTS CONCERNANT LES PATIENTS

- Hommes et femmes⁶
- Apparition des symptômes pouvant survenir dès l'âge de 50 à 60 ans^{12,17}
- Insuffisance cardiaque⁶
- Symptômes neurologiques (périphérique et autonome)⁶
- Symptômes gastro-intestinaux⁶
- Antécédents de syndrome du canal carpien bilatéral⁶

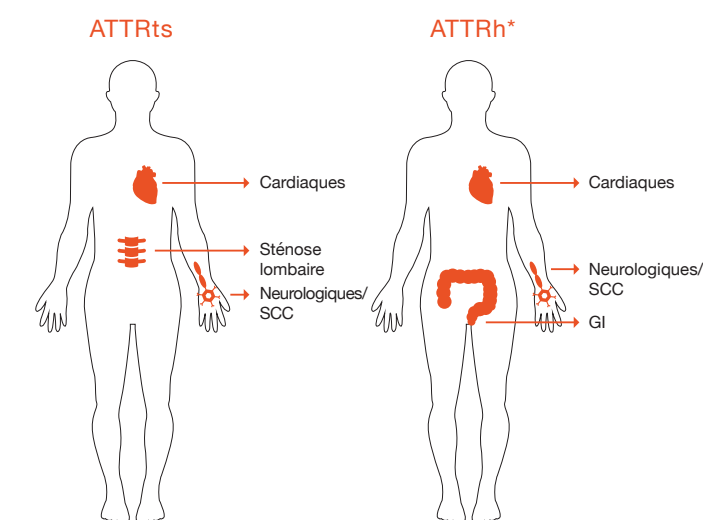


PRONOSTIC

- Survie médiane : ~2 à 3 ans²

SIGNES ET SYMPTÔMES FRÉQUENTS DE L'ATTRts ET DE L'ATTRh^{3,4,6,10,18-21*}

Cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Essoufflement • Œdèmes 	<ul style="list-style-type: none"> • Arythmies • ICFEP • Sténose aortique
Tissus mous	<ul style="list-style-type: none"> • Sténose lombaire • Rupture des tendons distaux du biceps 	
GI	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Constipation 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées • Satiété précoce
Neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> • SCC • Neuropathie périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> • Orthostase • Faiblesse



* Également appelée variante ATTRh.¹

SCC : syndrome du canal carpien ; GI : gastro-intestinal ; ICFEP : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.

H.I.D.D.E.N. EN CLAIR

SUSPICION DE CARDIOMYOPATHIE AMYLOÏDE À TRANSTHYRÉTINE (CM-ATTR)

La CM-ATTR est une cause sous-diagnostiquée d'insuffisance cardiaque, en particulier d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFep) chez les adultes âgés.^{5,7}

PRENEZ EN COMPTE LES INDICES CLINIQUES CI-DESSOUS, EN PARTICULIER EN ASSOCIATION, CONDUISANT À SUSPECTER UNE CM-ATTR ET DEMANDEZ DES EXAMENS SUPPLÉMENTAIRES.

HFpEF heart failure with preserved ejection fraction in patients typically over 60 years old⁵⁻⁷

INTOLERANCE to standard heart failure (HF) therapies, ie, ACEi/ARBs and beta blockers^{9,22,23}

DISCORDANCE between QRS voltage and left ventricular (LV) wall thickness²⁴⁻²⁶

DIAGNOSIS of carpal tunnel syndrome or lumbar spinal stenosis^{3,11,13,20-22,27-29}

ECHO showing increased LV wall thickness^{6,11,26,30,31}

NERVOUS SYSTEM autonomic nervous system dysfunction, including gastrointestinal complaints or unexplained weight loss^{6,11,17,32}

iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; ECG : électrocardiographie.

INDICES CONDUISANT À SUSPECTER UNE AMYLOÏDOSE CARDIAQUE

ICFep : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée chez les patients généralement âgés de plus de 60 ans⁵⁻⁷

- Dans la CM-ATTR, la fonction diastolique est altérée en raison des dépôts de fibrilles amyloïdes dans le myocarde, qui épaississent les ventricules et les rendent moins élastiques, ce qui réduit le volume d'éjection systolique. Ce n'est qu'aux derniers stades de la CM-ATTR que la fraction d'éjection chute.³³⁻³⁵
- Des indices à l'imagerie, comme la réduction du strain longitudinal avec préservation de l'apex, peuvent aider à renforcer la suspicion.^{9,33}

INTOLÉRANCE aux traitements IC standard, c'est-à-dire iECA/ARA et bêta-bloquants^{9,22,23}

- Les patients peuvent développer une diminution du volume d'éjection systolique, ce qui peut entraîner une tension artérielle basse. Ils peuvent alors développer une intolérance aux traitements hypotenseurs.^{22,23}

DISCORDANCE entre le voltage QRS et l'épaisseur des parois du ventricule gauche²⁴⁻²⁶

- La caractéristique de la CM-ATTR à l'ECG classique est une discordance entre le voltage QRS et le rapport de masse du ventricule gauche.^{9,12,25}

DIAGNOSTIC de syndrome du canal carpien ou de sténose du rachis lombaire^{3,11,13,20-22,27-29}

- Le syndrome du canal carpien et la sténose du rachis lombaire sont souvent observés dans la CM-ATTR en raison des dépôts amyloïdes dans ces zones.^{3,11,13,20,22,27-29}
- Le syndrome du canal carpien dans la CM-ATTR précède souvent des manifestations cardiaques de plusieurs années.^{4,13,36}

ÉCHOCARDIOGRAPHIE montrant une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche^{6,11,26,30,31}

- Une augmentation de l'épaisseur des parois, sans explication claire (p. ex. hypertension), doit conduire à suspecter une amyloïdose cardiaque.^{9,37}
- Les dépôts amyloïdes extracellulaires entraînent une augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche, qui a tendance à être plus importante dans la CM-ATTR que dans l'amyloïdose cardiaque AL, avec une épaisseur rapportée souvent supérieure à 15 mm pour la CM-ATTR.^{11,25,26,31}

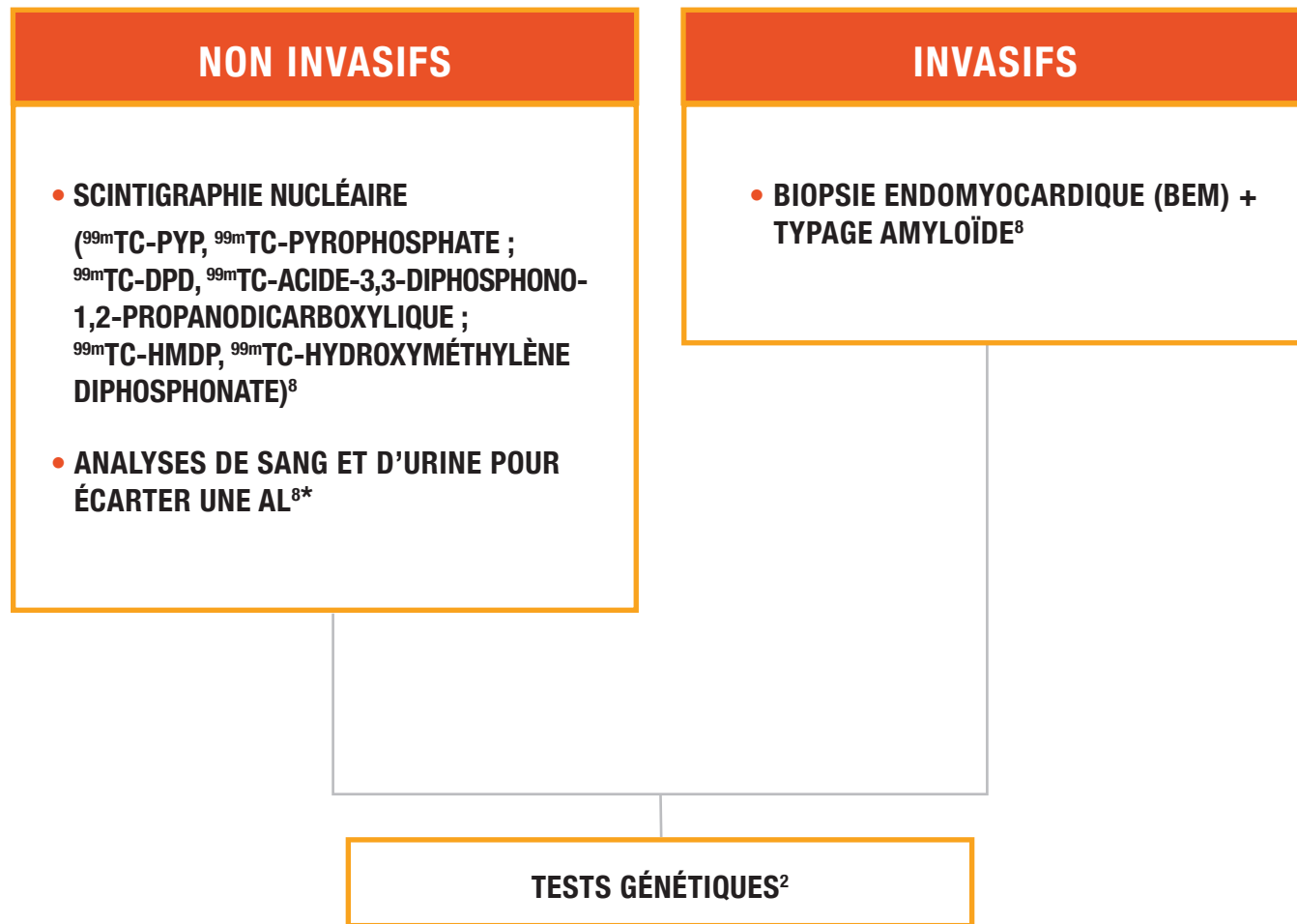
SYSTÈME NERVEUX : fonctionnement du système nerveux autonome, dont des troubles gastro-intestinaux ou une perte de poids inexpliquée^{6,11,17,32}

- Les plaintes gastro-intestinales dues à un dysfonctionnement du système nerveux autonome comprennent la diarrhée et la constipation.¹⁰
- Un autre symptôme susceptible de survenir dans la CM-ATTR est une hypotension orthostatique due à un dysfonctionnement autonome.^{6,11,32}

SI VOUS SUSPECTEZ UNE CARDIOMYOPATHIE AMYLOÏDE À TRANSTHYRÉTINE (CM-ATTR)

OUTILS DE DIAGNOSTIC

DES TESTS NON INVASIFS PEUVENT PERMETTRE DE DIAGNOSTIQUER UNE CM-ATTR



UNE SCINTIGRAPHIE NUCLÉAIRE EN ASSOCIATION AVEC DES ANALYSES AFIN D'ÉCARTER UNE AMYLOÏDOSE À CHAÎNES LÉGÈRES PEUT PERMETTRE DE DIAGNOSTIQUER UNE CM-ATTR⁸

* Écarter une AL : analyses pour déceler la présence de protéine monoclonale par immunofixation sérique et urinaire + dosage sérique des chaînes légères libres.

PRÉSENTATION DES OUTILS DE DIAGNOSTIC DE LA CM-ATTR

SCINTIGRAPHIE NUCLÉAIRE

- Outil diagnostique non invasif, facilement disponible offrant une sensibilité et une spécificité élevées pour la CM-ATTR.⁸
- Utilise un traceur osseux radioactif, pyrophosphate étiqueté technétium ^{99m}(^{99m}Tc-PYP), 3,3-acide diphosphono-1,2-propanodicarboxylique étiqueté technétium ^{99m}(^{99m}Tc-DPD), hydroxyméthylène diphosphonate étiqueté technétium ^{99m}(^{99m}Tc-HMDP) pour détecter l'ATTR.⁸
- Une étude multicentrique internationale a montré une sensibilité de 99 % pour la CM-ATTR (grade visuel de 1 à 3). Une analyse distincte dans l'étude a montré une spécificité de 100 % pour le grade visuel 2,3 avec des analyses simultanées pour écarter une AL.^{8*†}

[†]Étude multicentrique menée pour déterminer la valeur diagnostique de la scintigraphie osseuse chez des patients atteints de CM-ATTR. Sur 1 217 patients évaluables, 374 ont effectué une biopsie endomyocardique et chez 843 on a diagnostiqué la présence et le type ou l'absence de protéine amyloïde sur base d'une histologie extracardiaque associée à une échocardiographie avec ou sans imagerie par résonance magnétique cardiaque (RMC).

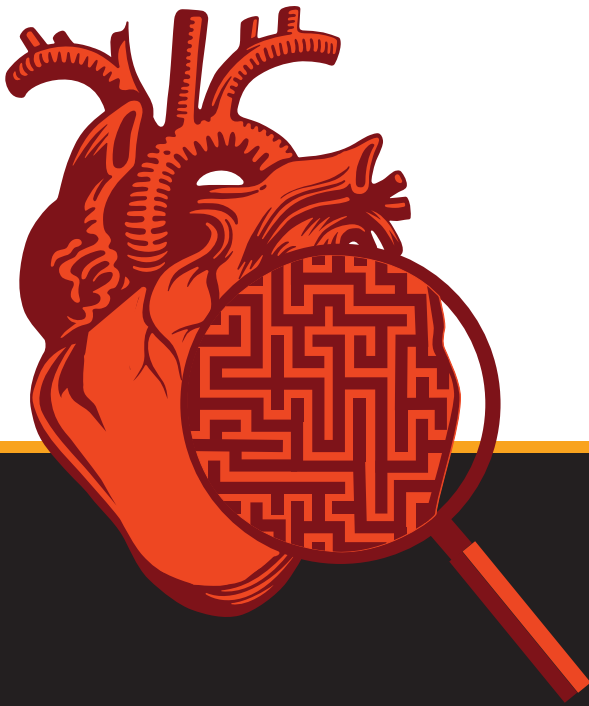
BIOPSIE ENDOMYOCARDIQUE (BEM)

- Le diagnostic d'amyloïdose cardiaque implique que l'histologie montre une coloration rouge Congo avec une biréfringence vert pomme.^{8,9}
- Des analyses supplémentaires pour déterminer le type d'amyloïdose sont recommandées après le diagnostic d'amyloïdose cardiaque.⁸
- Les risques de complications liés à cette méthode invasive, ainsi que la nécessité de recourir à un centre spécialisé, peuvent entraîner un retard de diagnostic.^{8,9}

TESTS GÉNÉTIQUES

- Utilisés pour déterminer si la maladie est héréditaire en raison d'une mutation du gène *TTR*.^{2†}
- Des conseils génétiques et le séquençage génique sont recommandés après confirmation de la CM-ATTR.²

[†]Également appelée variante ATTR.¹



ATTR-CM

SUSPECT & DETECT

UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

Références : 1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. 9. Narotsky DL, Castaño A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. 10. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571-579. 11. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. 12. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-1300. 13. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. 14. Grogan M, Scott CG, Kyle RA et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1014-1020. 15. Jacobson DR, Alexander AA, Tague C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid*. 2015;22(3):171-174. 16. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. 17. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131. 18. Galat A, Guellich A, Bodez D et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 2016;37(47):3525-3531. 19. Geller HI, Singh A, Alexander KM et al. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962-963. 20. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. 21. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. 22. Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 23. Castaño A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. 24. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. 25. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. 26. Quarta CC, Solomon D, Uraizee I et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. 27. Connors LH, Prokhaeva T, Lim A et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. 28. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-2050. 29. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. 30. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-1448. 31. Ternacle J, Bodez D, Guellich A et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-138. 32. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. 33. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. 34. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong ML, Maurer M. Myocardial contraction fraction by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504-511. 35. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-679. 36. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time course of common clinical manifestations in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: delay from symptom onset to diagnosis. *J Card Fail*. 2018;24(2):131-133. 37. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-124.