

27^{ES} JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE NEURO-VASCULAIRE

16-18 NOV. 2022
PALAIS DES CONGRÈS D'ISSY

► Amylose(s) cardiaque(s) et AVC

Dr Silvia OGHINA

Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques

Service de Cardiologie, C.H.U. Henri Mondor, Créteil

Amylose



- Vaste groupe de maladies
- Précurseur protéique s'agrège dans la matrice extracellulaire des tissus sous forme de feuillets 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

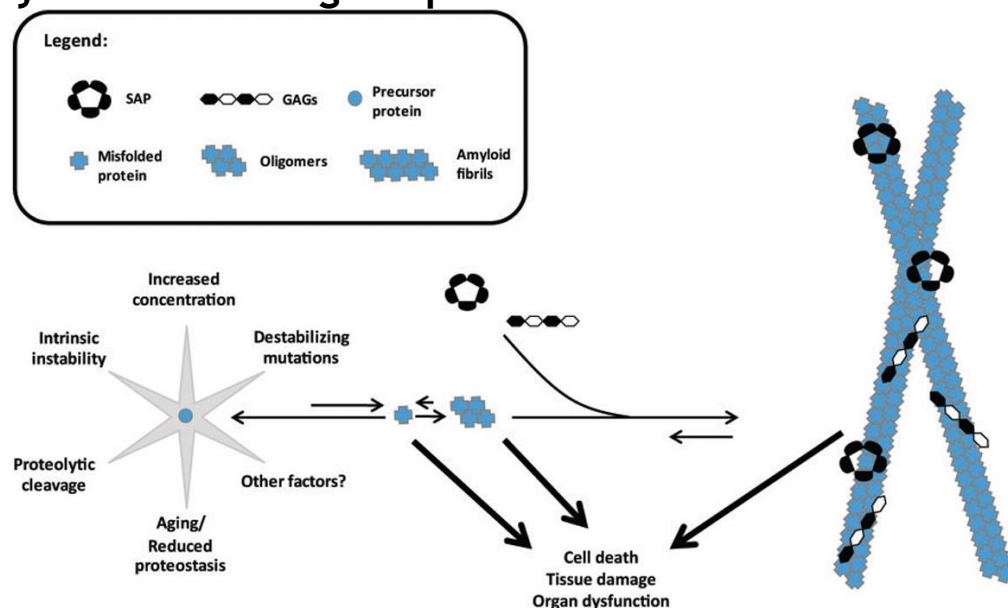


Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human^a.

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
	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)
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 β protein precursor, variant	L	H	CNS
A α Syn	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		L	A	C-cell thyroid tumours
		S	A	Kidney
AIAPP	Islet amyloid polypeptide ^c	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
Alns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC ^d	Lung surfactant protein	L	A	Lung
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumours
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfurvitide	L	A	Iatrogenic
ACatK ^e	Cathepsin K	L	A	Tumour associated
AEFEMP1 ^e	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1)	L	A	Portal veins
				Aging associated

Amylose

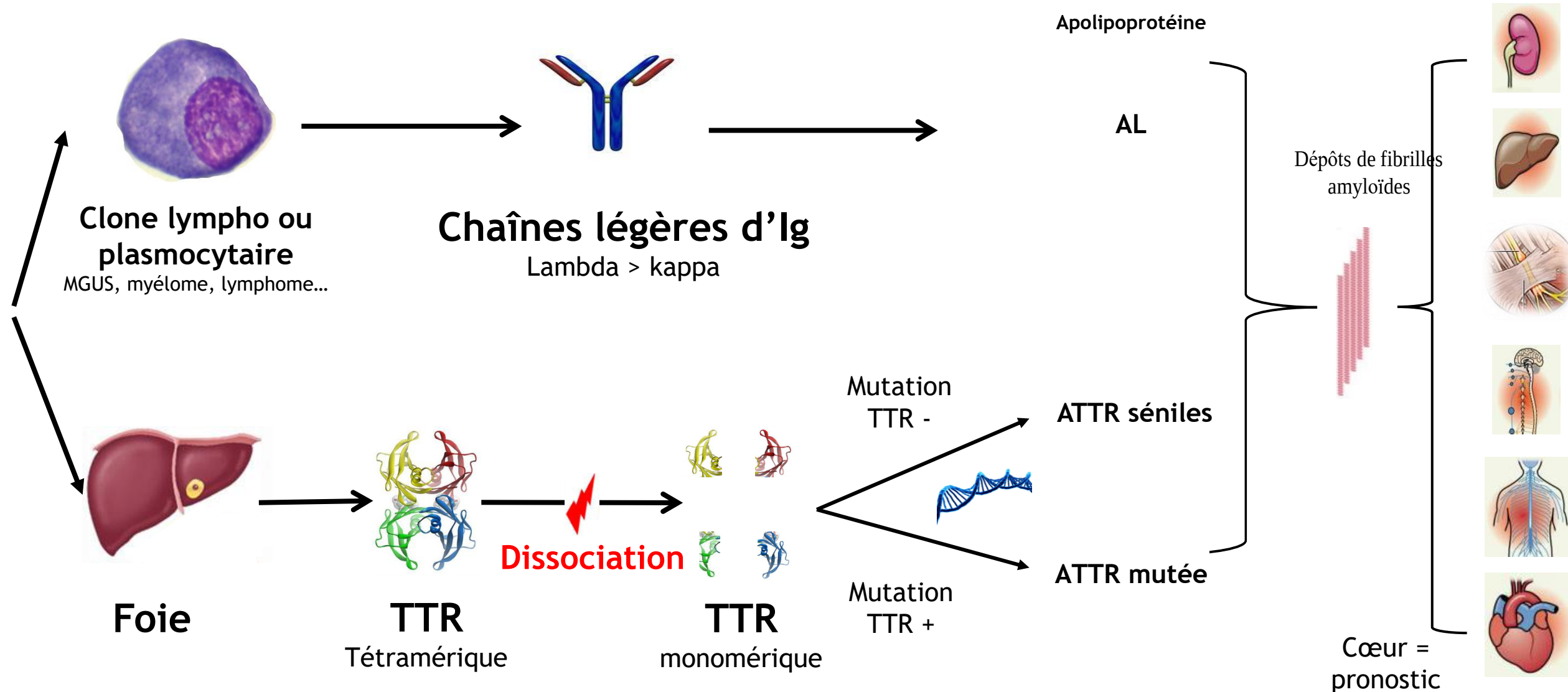


Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human^a.

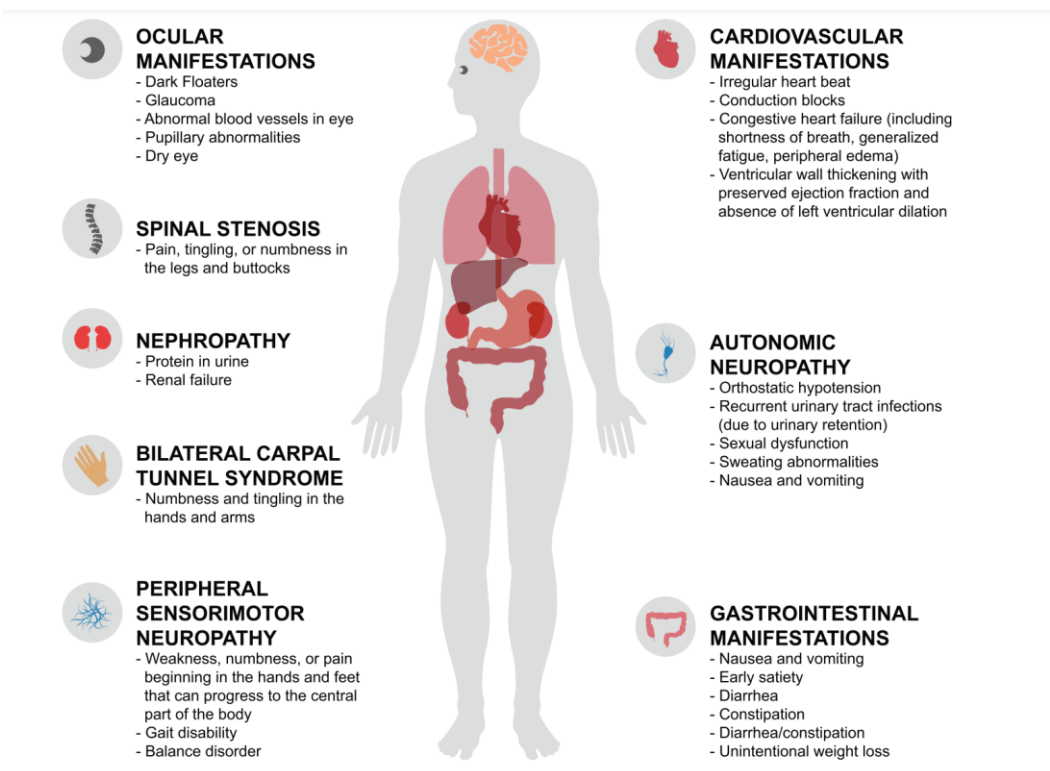
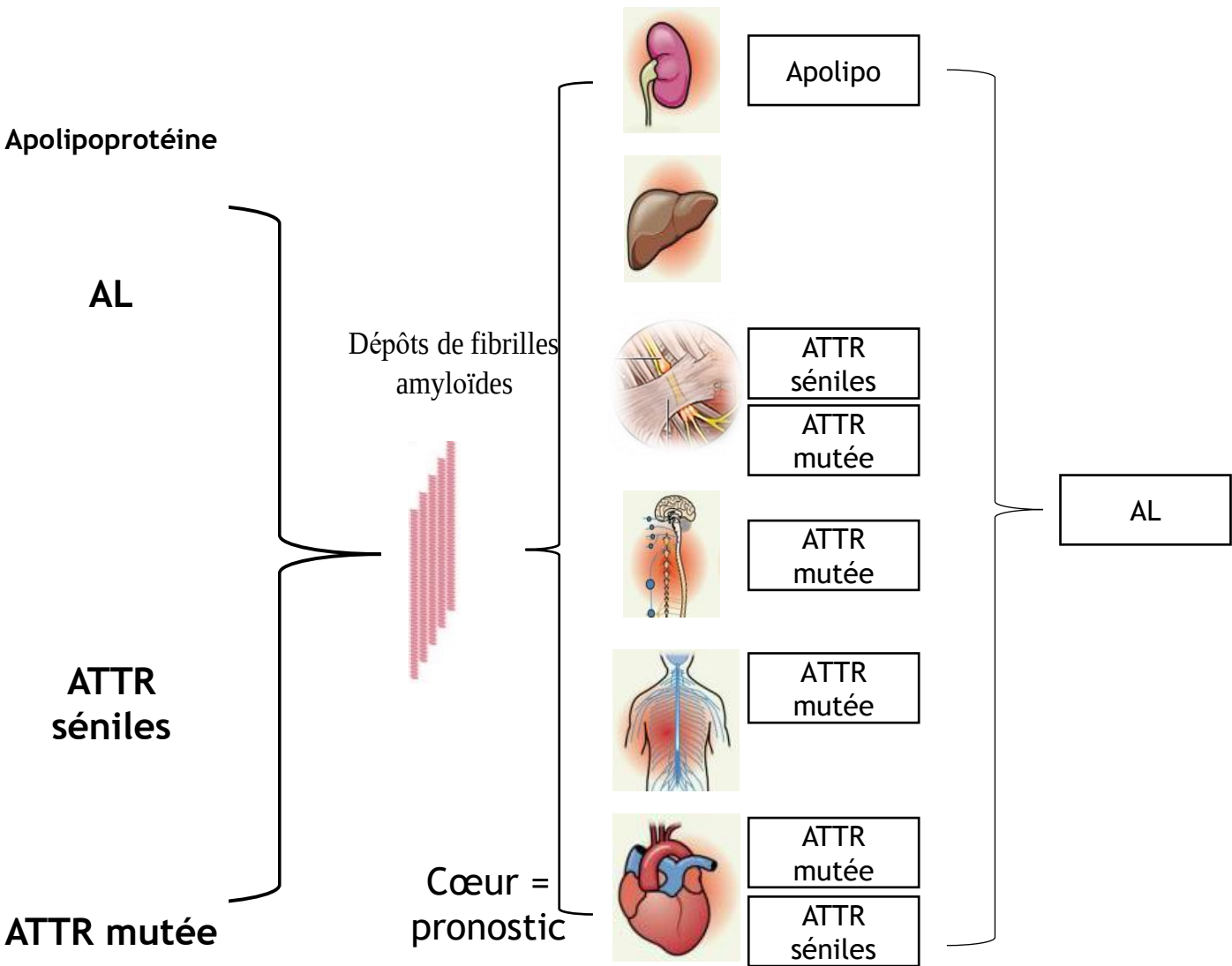
Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localised	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, lung, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ2M	β2-microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-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)



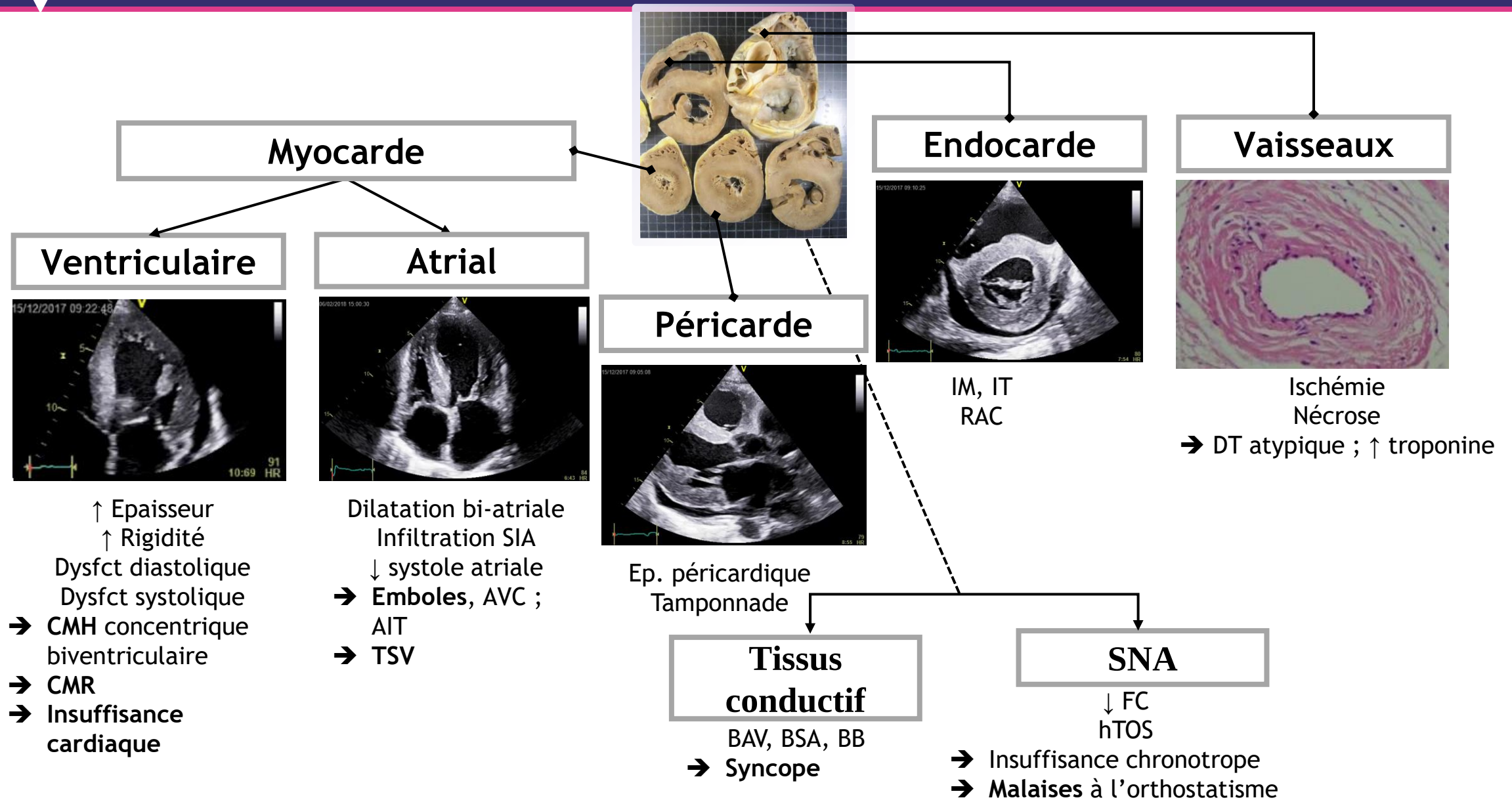
Amylose(s) cardiaque(s)



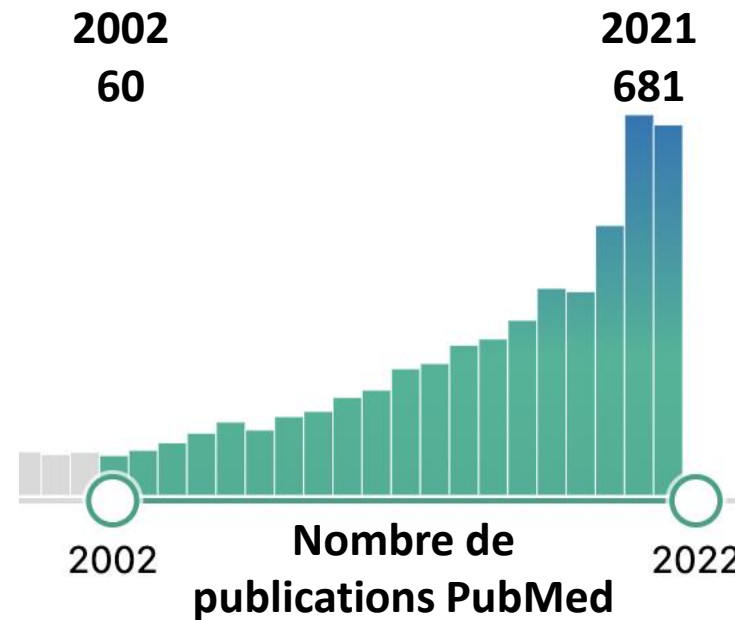
Amylose(s) cardiaque(s)



Amylose(s) cardiaque(s)



Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt ?



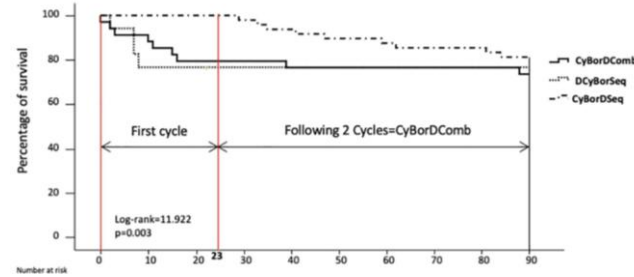
Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt ?



→ Des maladies graves

Staging system	Survival			
	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
	Median survival, mo			
Mayo 2004	27.2	11.1	4.1	
Mayo 2012	94.1	40.3	14	5.8
	Survival at 3 y, %			
European 2016	100	52	55	19 (NT-proBNP >8500)

Gertz et al. JAMA. 2020 Jul 7;324(1):79-89.



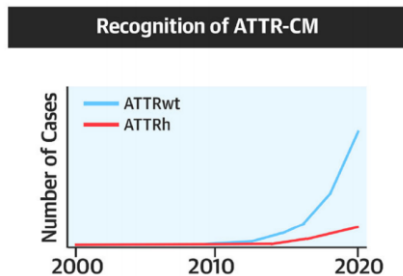
Bezard et al. PLoS One. 2021 Sep 15;16(9):e0257189.

	Hereditary (hATTR-CM)	Wild-type (wtATTR-CM)
Median survival After Diagnosis without treatment	~2.5 years* (Val122Ile)	~3.5 years*

* can be further risk stratified with cardiac biomarker staging systems

Ruberg et al. JACC 2019 June 11; 73(22): 2872-2891.

→ Des maladies plus souvent non diagnostiquées que rares



Ruberg et al. JACC 2019 Jun 11;73(22):2872-2891

→ Des maladies associées à un grand nombre de pathologies cardiologiques

16-22% d'amylose dans les **RAC serrés** traités par TAVI

5% d'amylose héréditaire dans les bilans **d'HVG**

21% d'amylose dans l'**IC à FE préservée**
29% après 65 ans
13% d'amylose "sénile"

11% d'amylose chez les **sujets noirs** consultant pour IC

15% d'amylose dans les HVG avec **dysfonction systolique**

The Impact of Patients With Cardiac Amyloidosis in HFpEF Trials

Silvia Oghina, MD,^{1,2} Wulfran Bougouin, MD, PhD,^{1,2} Mélanie Bézard, MSc,^{1,2} Mounira Kharoubi, MSc,^{1,2} Michel Komajda, MD, PhD,¹ Alain Cohen-Solal, MD, PhD,¹ Alexandre Mebazaa, MD, PhD,¹ Thibaud Damy, MD, PhD,^{1,2,3} Diane Bodez, MD, PhD,^{1,2,3,4}

Des maladies qui concernent beaucoup de spécialistes d'organe

→ Des maladies pour lesquelles il existe des traitements efficaces !

Rosmini et al., Heart 2017
Dungu et al., Circ Heart Fail 2016
Damy et al., Eur Heart J 2015
Mohammed et al., JACC Heart Fail 2014
González-López et al., Eur Heart J. 2015
Bennani Smires et al., Int J Cardiovasc Imaging 2016
Galat et al. Eur Heart J 2016
Castano A et al. Eur Heart 2017

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?

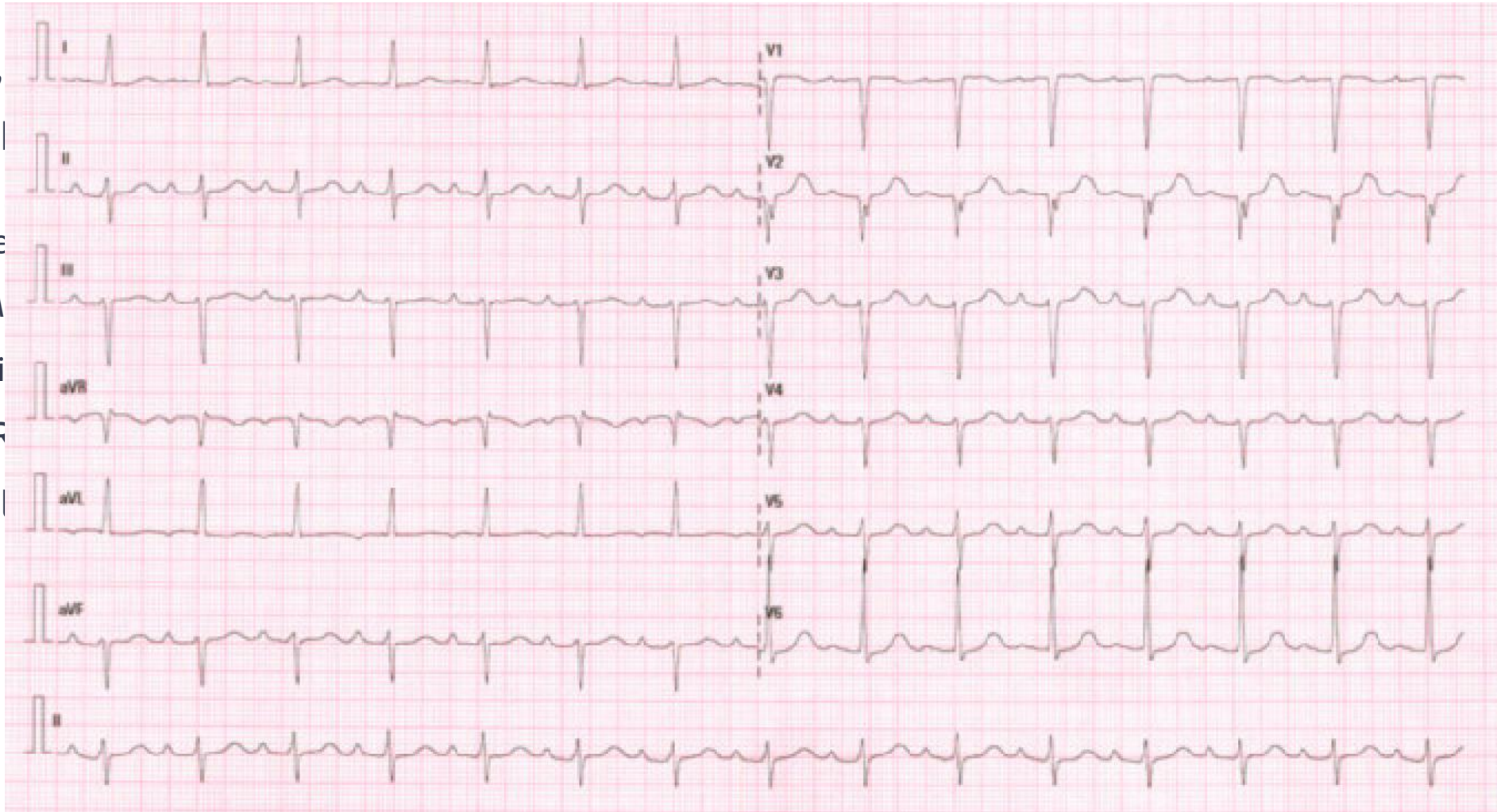


- Mme T, 74 ans
- Décembre 2020 : infarctus punctiforme sylvien superficiel droit révélé par une aphasie transitoire
 - IRM cérébrale : lésions ischémiques punctiformes insulaires, temporale postérieure en territoire sylvien superficiel droit
 - ARM TSA 15/12 : Pas d'anomalie des troncs supra-aortiques
 - Angioscanner des TSA 16/12 : Sténose du segment A1 de artère cérébrale antérieure gauche
- ECG : Rythme sinusal, BAV I (PR 220 ms), QRS fins
- Surveillance télémétrée en USIVN : quelques ESA

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?



- Mme T,
- Décem
- IRM
supé
- ARM
- Angi
- ECG : F
- Surveill



aire

n

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?



- Mme T, 74 ans
- Décembre 2020 : infarctus punctiforme sylvien superficiel droit révélé par une aphasie transitoire

Bilan cardiologique :

- Dyspnée NYHA II, NTproBNP 1997 pg/mL, Troponine 42 ng/L.
- Échographie cardiaque :
 - VG non dilaté (DTDVG 38mm), HVG concentrique (SIV 13mm, masse 97g/m²). FEVG à 50%. Strain global longitudinal -6% en cocarde
 - Profil mitral restrictif (TDE 150ms), onde E unique. Dilatation atriale (volume OG à 53ml/m²)
 - Débit cardiaque abaissé à 3.7/min (ITV à 15cm)
 - Pas de valvulopathie mitro-aortique significative
 - Ventricule droit épaissi, non dilaté, de fonction systolique diminuée (onde St à 12cm/s, TAPSE à 18mm). PAPs à 35mmHg
 - Epanchement péricardique en regard du VD, de faible abondance

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?



- Mme T, 74 ans
- Décembre 2020 : infarctus punctiforme sylvien superficiel droit révélé par une aphasie transitoire

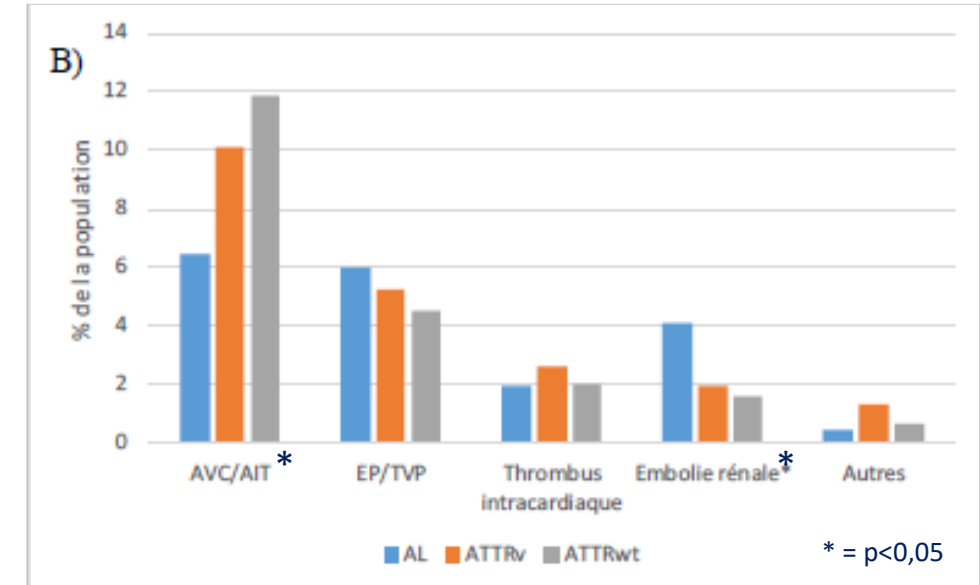
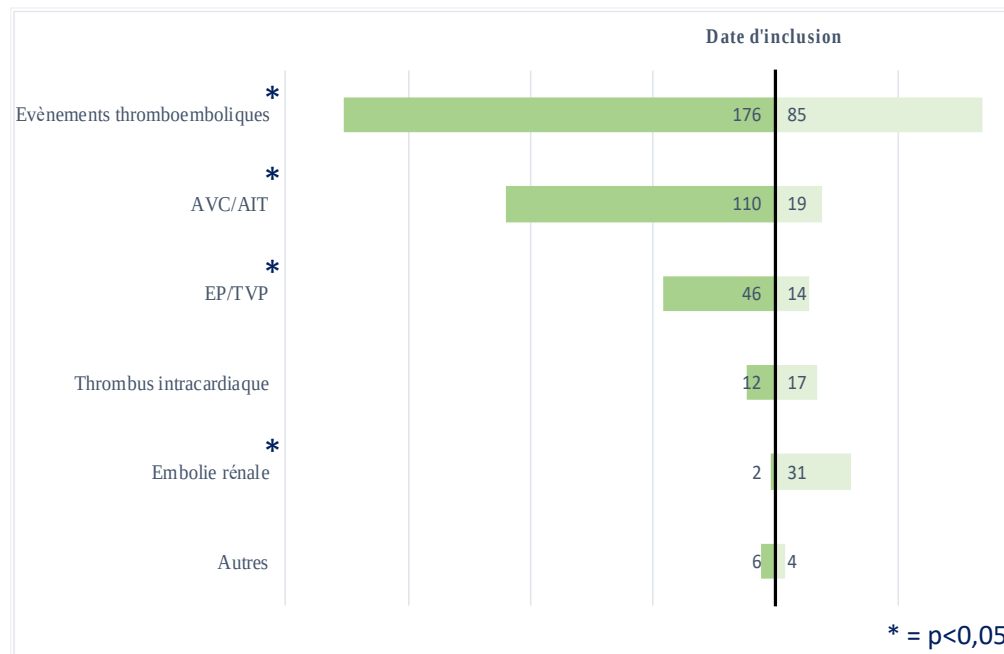
Bilan cardiologique :

- Dyspnée NYHA II, NTproBNP 1997 pg/mL, Troponine 42 ng/L.
- Échographie cardiaque :
 - VG non dilaté (DTDVG 38mm), **HVG concentrique** (SIV 13mm, masse 97g/m²). **FEVG à 50%**. **Strain global longitudinal -6% en cocarde**
 - Profil mitral restrictif (TDE 150ms), onde E unique. **Dilatation atriale** (volume OG à 53ml/m²)
 - Débit cardiaque abaissé à 3.7/min (ITV à 15cm)
 - Pas de valvulopathie mitro-aortique significative
 - **Ventricule droit épaissi**, non dilaté, de fonction systolique diminuée (onde St à 12cm/s, TAPSE à 18mm). PAPs à 35mmHg
 - **Epanchement péricardique** en regard du VD, de faible abondance

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?



- Les AVC/AIT sont une complications fréquente des amyloses cardiaques (6 à 12% de nos patients)

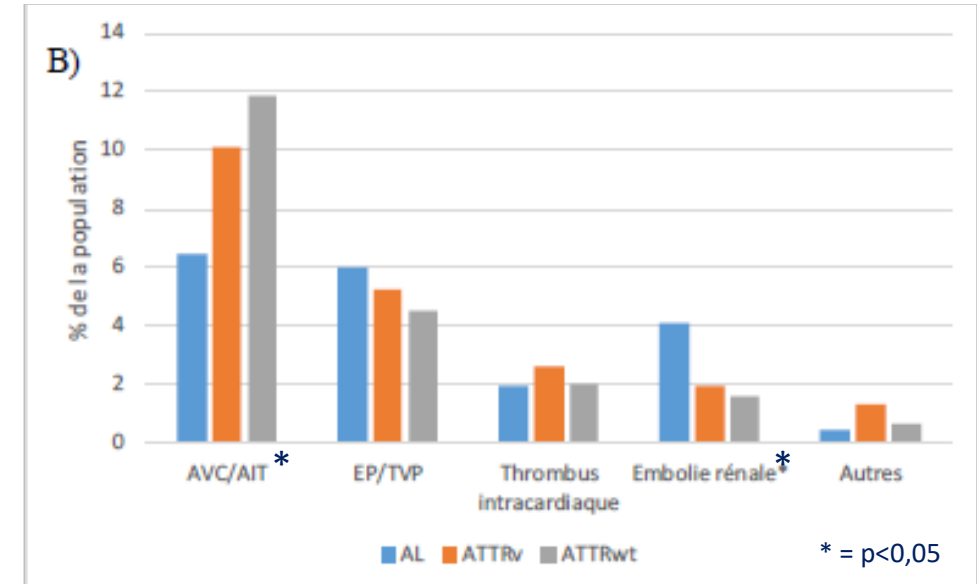
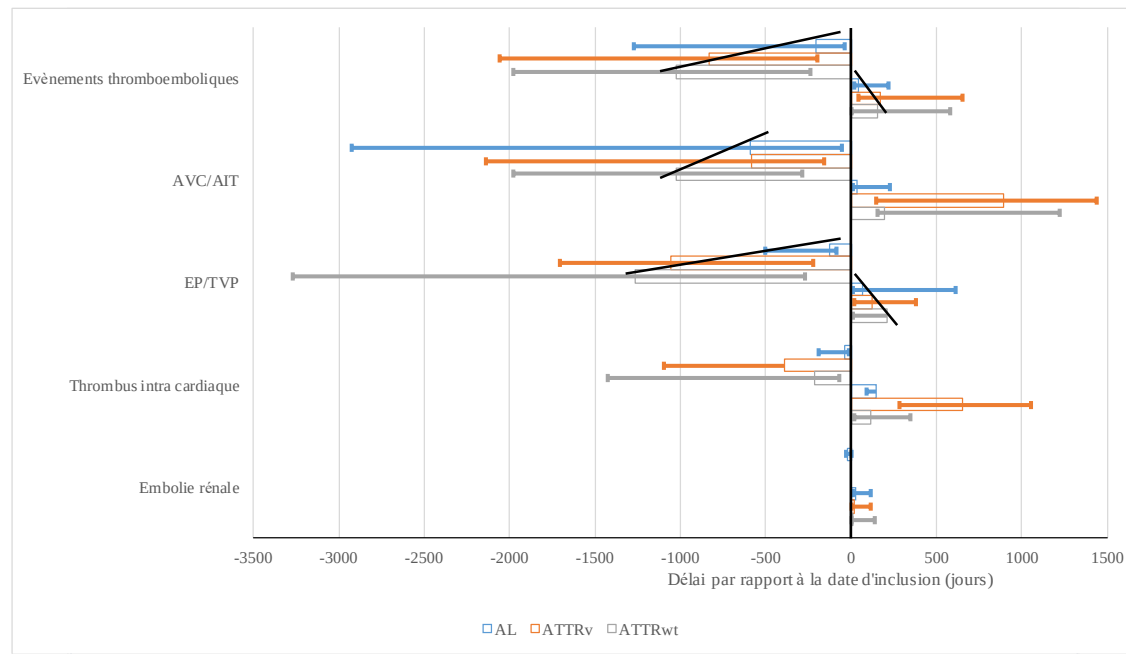


- Aussi bien avant le diagnostic .. Qu'après !

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?



- Les AVC/AIT sont une complications fréquente des amyloses cardiaques (6 à 12% de nos patients)

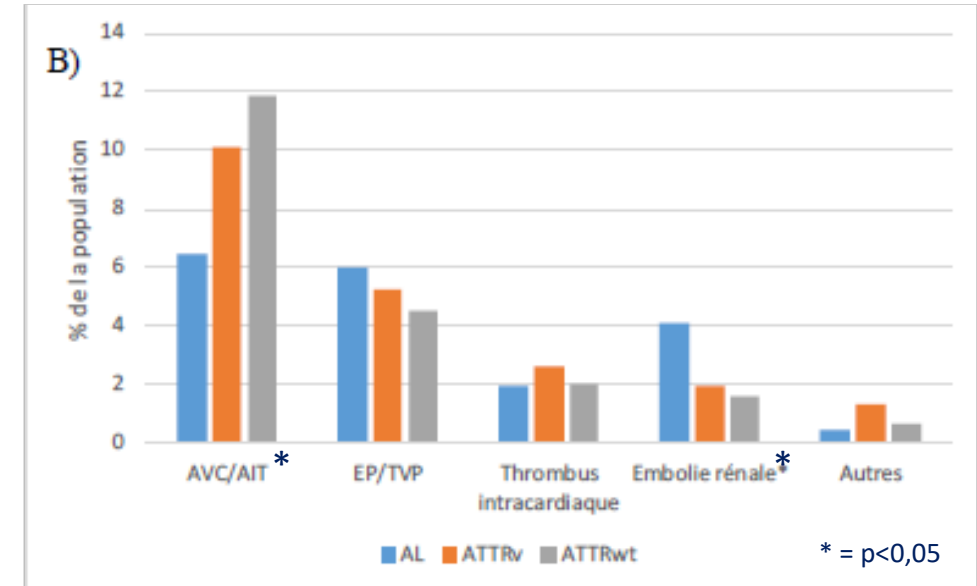
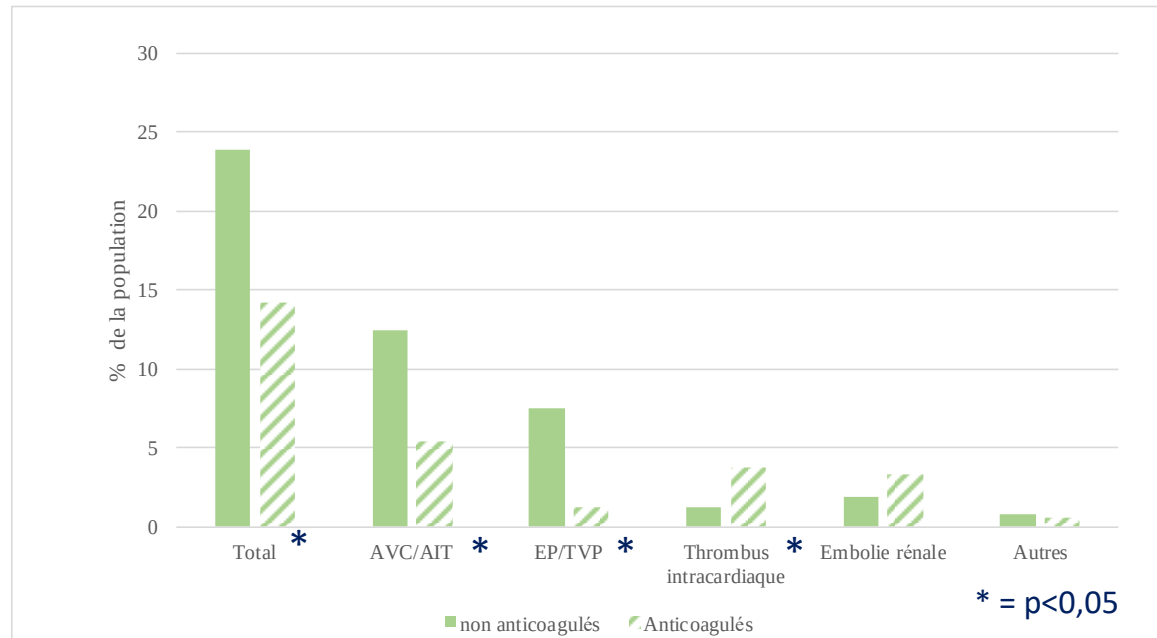


- Et quelque soit le type d'amylose

Amylose(s) cardiaque(s) : quel intérêt pour les neurovasculaires?



- Les AVC/AIT sont une complications fréquente des amyloses cardiaques (6 à 12% de nos patients)



- L'anticoagulation ne protège pas complètement du risque d'AVC / AIT

Quel est le risque de thrombo-embolique dans l'amylose cardiaque ?



- La FA est fréquente (62-67 %) dans l'amylose cardiaque (en particulier dans l'ATTRs) par rapport aux autres étiologies de l'insuffisance cardiaque (13-27 %)

Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis

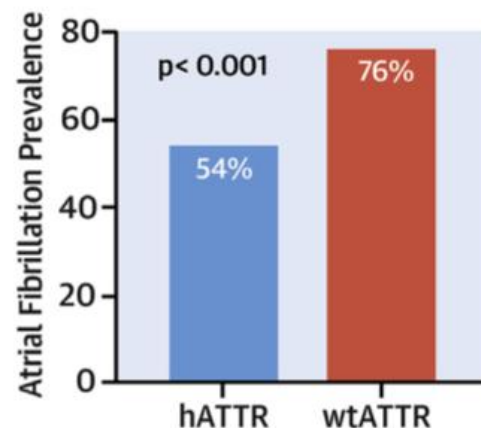
Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies

Eoin Donnellan, MD, Oussama M. Wazni, MD, Mazen Hanna, MD, Mohamed B. Elshazly, MD, Rishi Puri, MD, PhD, Walid Saliba, MD, Mohamed Kanj, MD, Sneha Vakamudi, MD, Divyang R. Patel, MD, Bryan Baranowski, MD, Daniel Cantillon, MD, Thomas Dresing, MD, Wael A. Jaber, MD



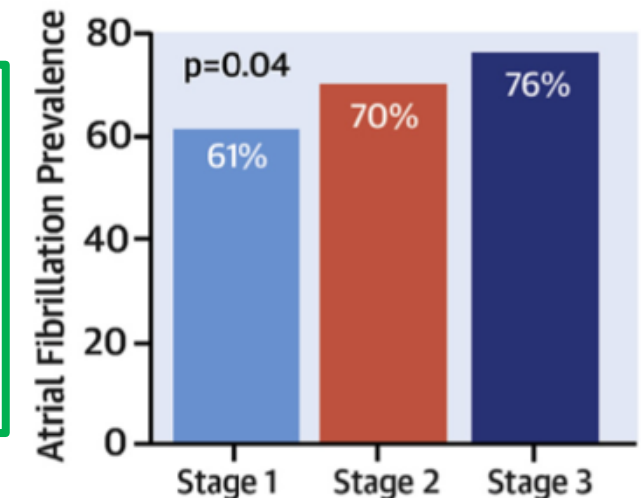
- 382 patients (111 ATTRv, 271 ATTRwt)
- 1 centre (Cleveland Clinic), 2004-2018
- Suivi médian = 35 mois

- **FA chez 265 patients (69%) dont 33% au diagnostic**
- **Temps médian entre dg d'ATTR et FA : 15 mois**



NAC Score :

- ☐ Stade I : NT-proBNP $\leq$ 3000 ng/L et eGFR $\geq$ 45 ml/min
- ☐ Stade III : NT-proBNP >3000 ng/L et eGFR <45 ml/min
- ☐ Stade II : les autres



Quel est le risque de thrombo-embolique dans l'amylose cardiaque ?

- La FA est fréquente (62-67 %) dans l'amylose cardiaque (en particulier dans l'ATTRwt) par rapport aux autres étiologies de l'insuffisance cardiaque (13-27 %)
- Les évènements thrombo-emboliques peuvent survenir même en rythme sinusal

Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation

Francesco Cappelli^{a,b}, Giacomo Tini^{c,d}, Domitilla Russo^e, Michele Emdin^{f,g}, Annamaria Del Franco^{f,g}, Giuseppe Vergaro^{f,g}, Gianluca Di Bella^h, Anna Mazzeo^h, Marco Canepa^{c,d}, Massimo Volpe^{e,i}, Federico Perfetto^a, Camillo Autore^e, Carlo Di Mario^b, Claudio Rapezzi^{j,k} and Maria Beatrice Musumeci^e

- 406 patients (134 AL, 73 ATTRv, 199 ATTRwt)
- 5 centres en Italie
- **AEs = évt thrombo embolique artériel**

Messages :

- ❖ 31 AEs (7,6%) dont 10 au diagnostic / 21 pdt suivi
 - ❖ 29 évt cérébraux (8 AIT and 21 AVC) et 2 évt périphériques (1 mésentérique et 1 fémorale)
 - ❖ 32% des patients étaient en RS (et sans histoire de FA)
 - ❖ 23% avec CHADS-VASc 1-2

Table 1. Characteristics of cardiac amyloidosis patients with versus without arterial thrombo-embolic events.

	No AEs n = 375	AEs at first presentation n = 10	AEs during follow up n = 21	p ^a
Age at diagnosis	72.5 ± 11.2	74 ± 5.0	73.7 ± 8.9	.80
Age ≥75 years	217 (57.9)	5 (50.0)	13 (61.9)	.84
Males	298 (79.5)	7 (70.0)	18 (85.7)	.83
Type of CA				.71
AL	125 (33.3)	3 (30.0)	6 (28.0)	
ATTRm	67 (17.9)	2 (20.0)	4 (19.0)	
ATTRwt	183 (48.8)	5 (50.0)	11 (52.4)	
Previous arterial thrombo-embolic event	13 (3.5)	0 (0)	1 (4.8)	.79
BMI	24.9 ± 3.9	23.0 ± 2.0	25.1 ± 3.0	.30
NYHA functional class III–IV at first evaluation	116 (30.9)	2 (20.0)	6 (28.6)	.46
Any atrial fibrillation at first evaluation	125 (33.3)	7 (70.0)	6 (28.6)	.05
LV ejection fraction (%)	53.5 ± 9.0	49.0 ± 8.0	50.7 ± 12.2	.19
≤50%	146 (38.9)	5 (50.0)	11 (52.4)	.39
IVS (mm)	16.7 ± 3.5	15.8 ± 3.0	17.0 ± 3.0	.66
Left atrial dimension (mm)	45.1 ± 6.4	47.0 ± 6.0	46.9 ± 4.7	.42
Restrictive pattern	138 (36.8)	4 (40.0)	8 (38.1)	.47
BNP (ng/ml)	475 (176–1100)	335 (245–335)	395 (236–522)	.32
NT-proBNP (ng/ml)	3125 (1271–6607)	4527 (2633–9049)	2483 (684–3892)	.23
Troponin I (ng/ml)	0.07 (0.04–0.15)	0.08 (0.02–0.17)	0.07 (0.03–0.08)	.33
CKD	170 (45.3)	6 (60.0)	13 (61.9)	.13
CHA ₂ DS ₂ -VASc score				<.0001
0	8 (2.0)	0 (0)	0 (0)	
1–2	131 (34.9)	0 (0)	5 (23.8)	
≥3	236 (62.8)	10 (100.0)	16 (76.2)	
NYHA functional class III–IV at follow-up ^b	192 (51.2)	4 (40.0)	14 (66.7)	.29
Any atrial fibrillation at follow-up ^b	178 (47.7)	7 (70.0)	14 (66.7)	.03
LV ejection fraction ≤50% at follow-up ^b	164 (43.7)	7 (70.0)	15 (71.4)	.03
Anticoagulation therapy ^{b,c}	171 (45.6)	2 (20.0)	12 (57.1)	.17
Death	111 (29.6)	2 (20.0)	8 (38.1)	.94

Quel est le risque de thrombo-embolique dans l'amylose cardiaque ?



- La FA est fréquente (62-67 %) dans l'amylose cardiaque (en particulier dans l'ATTRwt) par rapport aux autres étiologies de l'insuffisance cardiaque (13-27 %)
- Les événements thrombo-emboliques peuvent survenir même en rythme sinusal
- Le traitement anticoagulant ne protège pas complètement du risque embolique

Electrical cardioversion of atrial arrhythmias with cardiac amyloidosis in the era of direct oral anticoagulants

Olivier Touboul¹, Vincent Algalarrondo², Silvia Oghina¹, Nathalie Elbaz¹, Segolene Rouffiac¹, David Hamon¹, Fabrice Extramiana², Estelle Gandjbakhch³, Thomas D'Humieres⁴, Eloi Marijon⁵, Tarvinder S. Dhanjal⁶, Emmanuel Teiger¹, Thibaud Damy¹ and Nicolas Lellouche^{1*}

¹Department of Cardiology, AP-HP, University Hospital Henri Mondor, 51, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000, Creteil, France; ²Department of Cardiology, AP-HP, University Hospital Bichat, Paris, France; ³Department of Cardiology, AP-HP, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁴Department of Physiology, AP-HP, University Hospital Henri Mondor, Creteil, France; ⁵Department of Cardiology, AP-HP, University Hospital Européen Georges Pompidou, Paris, France; and ⁶Department of Cardiac Electrophysiology, University of Warwick, Gibbet Hill, Coventry, UK

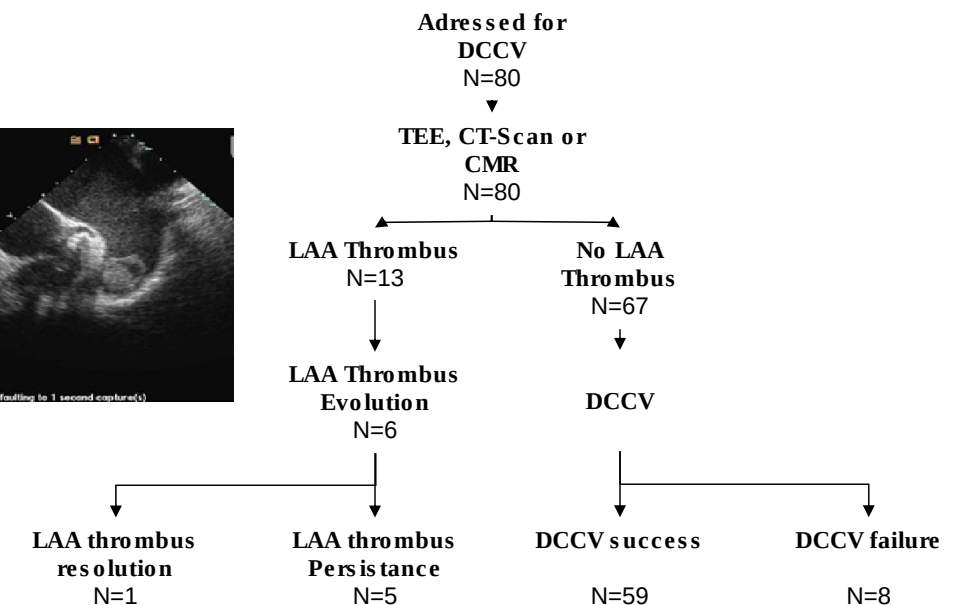
66 patients

Tous anticoagulés sauf 1 (AOD dans 74% des cas)

Imagerie à la recherche de thrombus systématique (ETO ou scanner)

14% des cardioversions annulées pour cause de thrombus

Résolution complète du thrombus dans seulement 17% des cas.



Amylose(s) Cardiaque(s) : Maladie des discordances

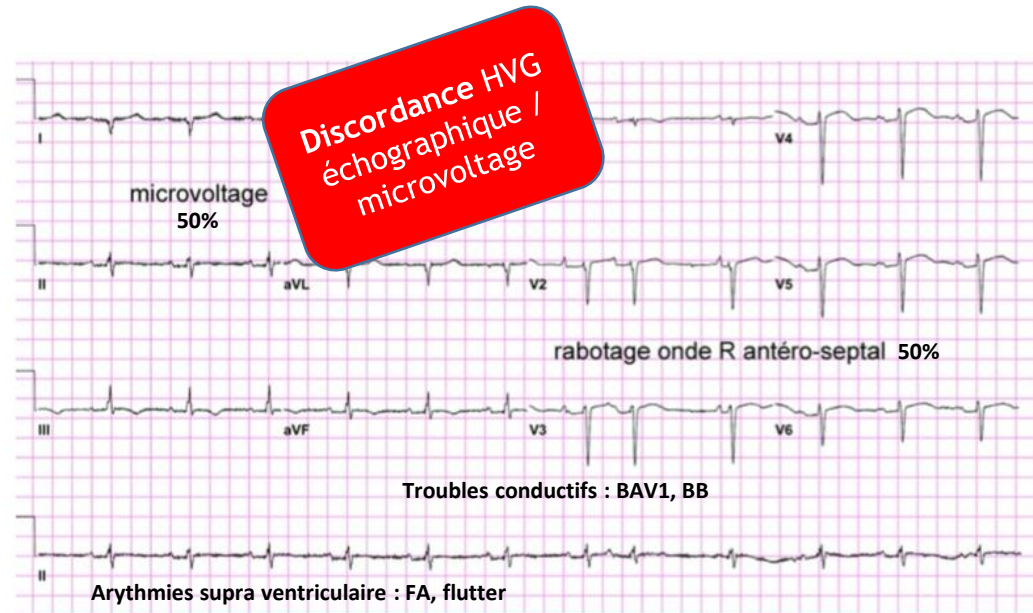


En échocardiographie :

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

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 : différencie amylose vs autre CMH (Se 80% Sp 83%))

MAIS si normale, n'élimine pas le diagnostic

Biomarqueurs:
troponine et
NTproBNP élevés

Discordance
FEVG préservée /
biomarqueurs
élevés

Comment poser le diagnostic ?



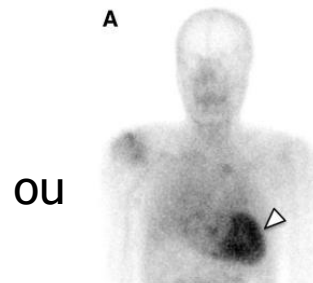
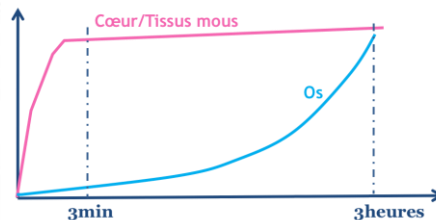
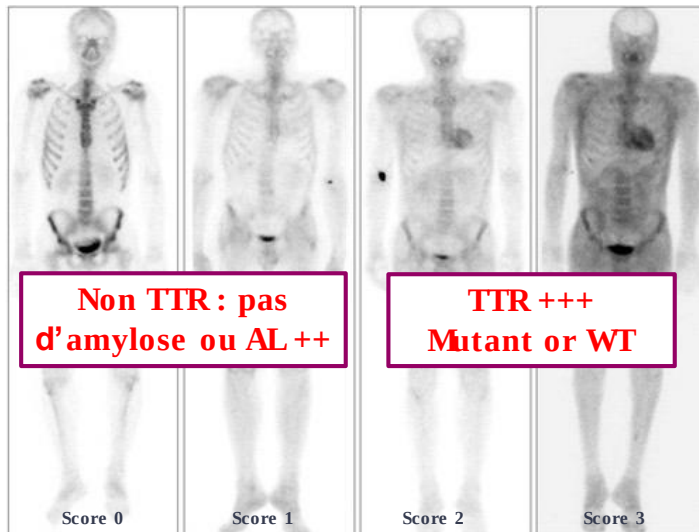
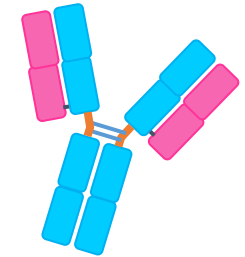
Examens morphologiques à la recherche d'arguments en faveur : ECG, ETT, IRM

Scintigraphie osseuse
(HMDP, DPD, PYP)

&

Bilan de gammopathie monoclonal complet

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



**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

Ratio (précoce) cœur / mediastin :
en faveur d'une ATTR $> 1,2$

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 d'une protéinurie de Bence Jones

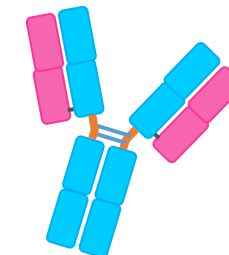
Comment poser le diagnostic ?



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
→ Mais gammopathie monoclonale n'est pas amylose !

⊖ MGUS ≠ Amylose AL

Haute prévalence des MGUS
avec le vieillissement

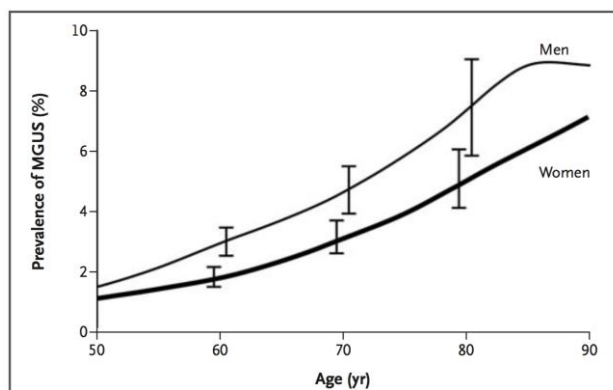
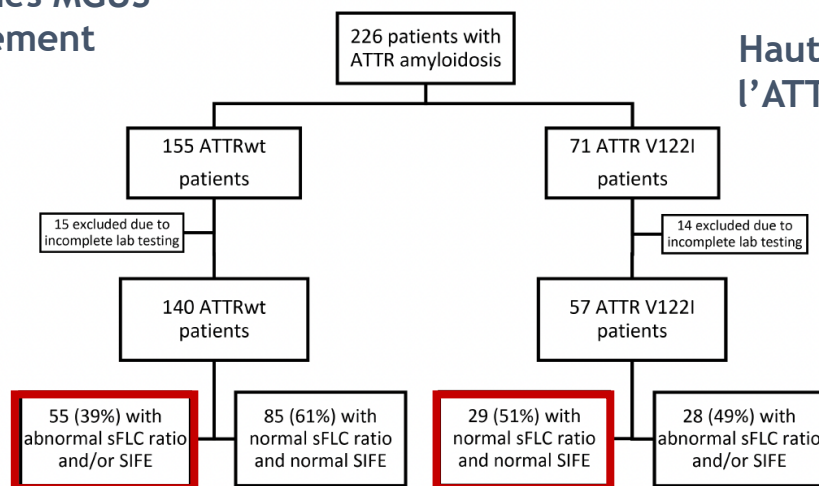


Figure 1. Prevalence of MGUS According to Age.

The I bars represent 95 percent confidence intervals. Years of age greater than 90 have been collapsed to 90 years of age.

Haute prévalence des MGUS dans
l'ATTR prouvée histologiquement



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%

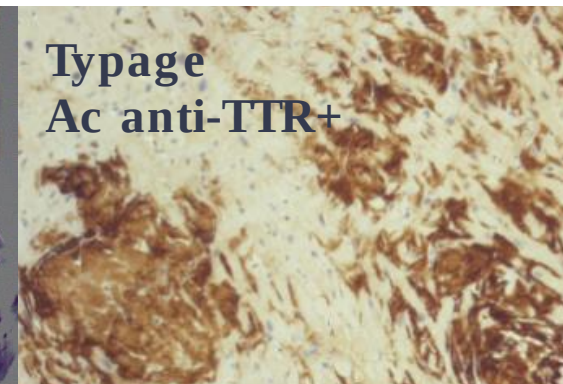
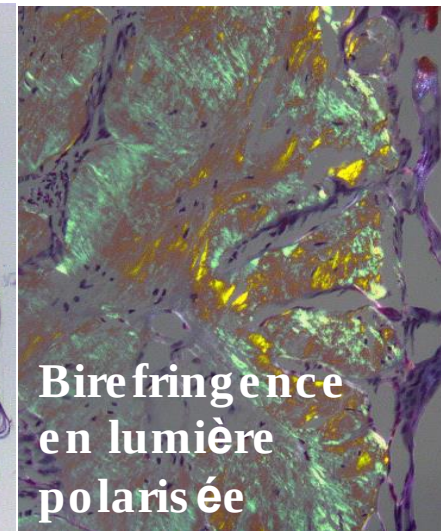
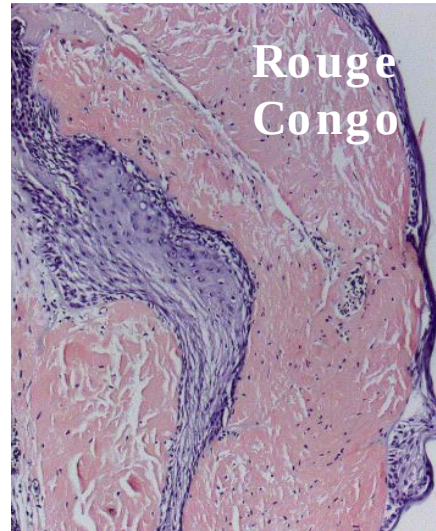
- **Biopsie cardiaque**

Fibrilles amyloïdes en histologie :

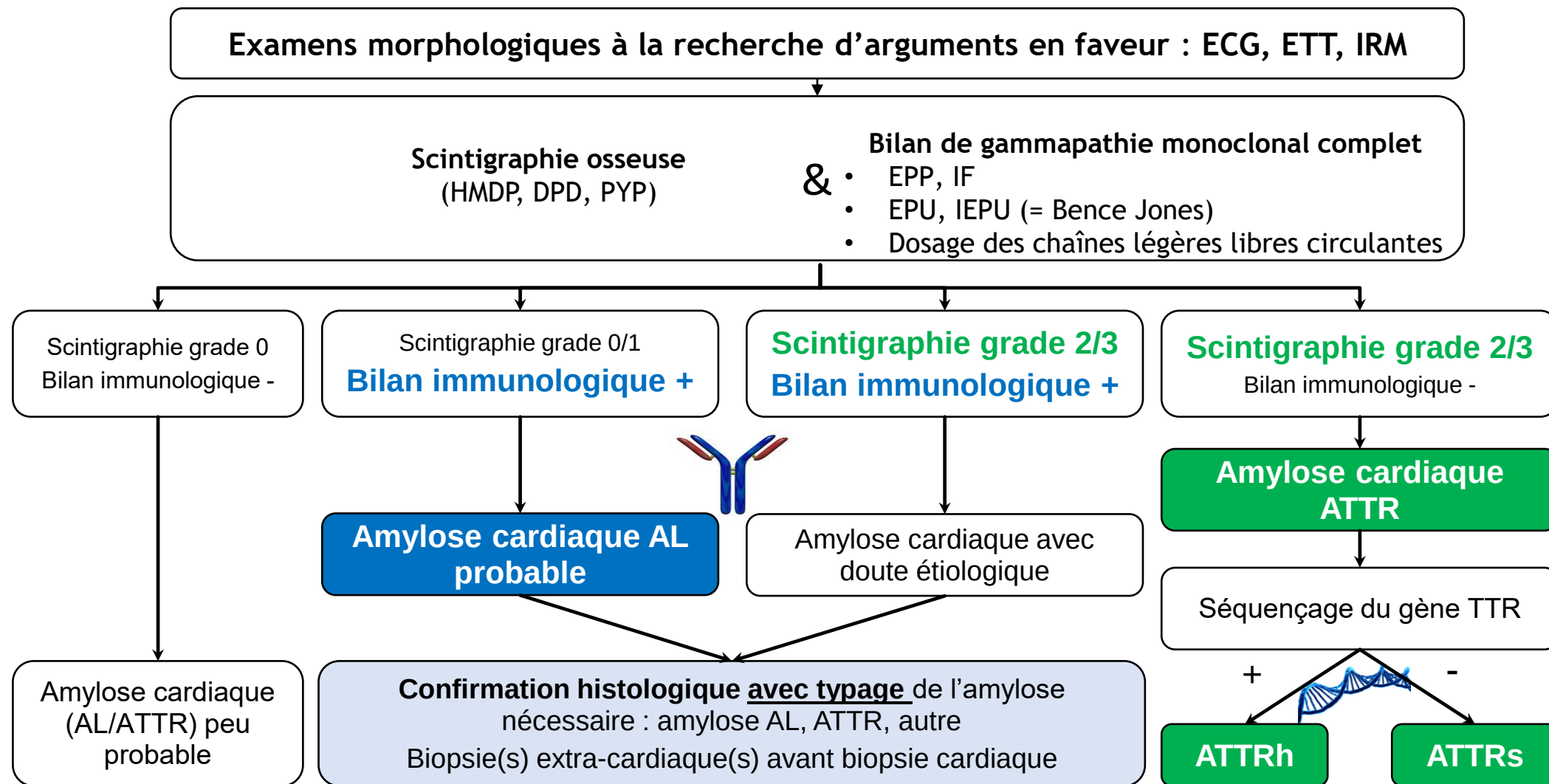
Rouge Congo +

Biréfringence jaune-vert en lumière polarisée

Typage !



Comment poser le diagnostic ?



- Mme T, 74 ans
 - Décembre 2020 : infarctus punctiforme sylvien superficiel droit révélé par une aphasie transitoire
- Bilan cardiologique :
- Dyspnée NYHA II, NTproBNP 1997 pg/mL, Troponine 42 ng/L.
 - Échographie cardiaque :
 - VG non dilaté (DTDVG 38mm), **HVG concentrique** (SIV 13mm, masse 97g/m²). **FEVG à 50%**. **Strain global longitudinal -6% en cocarde**
 - Profil mitral restrictif (TDE 150ms), onde E unique. **Dilatation atriale** (volume OG à 53ml/m²)
 - Débit cardiaque abaissé à 3.7/min (ITV à 15cm)
 - Pas de valvulopathie mitro-aortique significative
 - **Ventricule droit épaissi**, non dilaté, de fonction systolique diminuée (onde St à 12cm/s, TAPSE à 18mm). PAPs à 35mmHg
 - **Epanchement péricardique** en regard du VD, de faible abondance

- Mme T, 74 ans
 - Décembre 2020 : infarctus punctiforme sylvien superficiel droit révélé par une aphasie transitoire
- Bilan cardiologique :
- Dyspnée NYHA II, NTproBNP 1997 pg/mL, Troponine 42 ng/L.
 - Échographie cardiaque
 - IRM cardiaque : Prise de contraste (réhaussement tardif) diffuse du VG avec altération de fraction d'éjection. Allongement du T1 myocardique dans ces régions, compatible avec une atteinte de type amylose.
 - Scintigraphie cardiaque HMDP : Aspect scintigraphique en faveur d'une amylose cardiaque de type TTR. Score de Perugini 3.
 - Absence de gammapathie monoclonale après réalisation d'un bilan complet avec EPP, IF, EPU + IEPU et dosage des chaînes légères sériques.
 - BGSA : Présence de dépôts d'amylose TTR nodulaires.
 - Génétique TTR : absence de variant pathogène

Amylose(s) cardiaque(s) : un travail d'équipe



Pour limiter l'important retard diagnostic

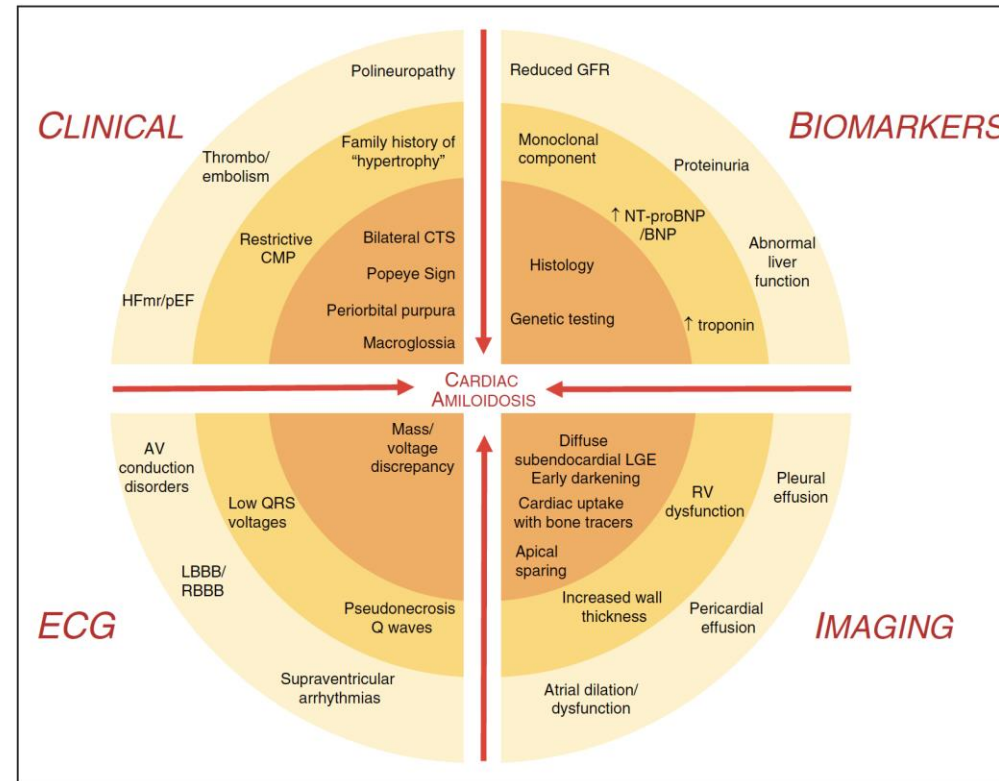
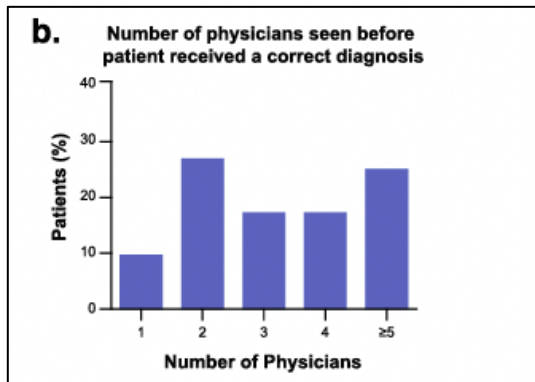


Figure 1. Clinical, electrocardiographic, biohumoral and imaging findings raising the suspicion of cardiac amyloidosis. Darker areas indicate higher diagnostic specificity. AV: atrio-ventricular; BNP: B-type natriuretic peptide; CMP: cardiomyopathy; CTS: carpal tunnel syndrome; GFR: glomerular filtration rate; HFmr/pEF: heart failure with mid-range/preserved ejection fraction; LGE: late gadolinium enhancement; NT-proBNP: N-terminal fraction of B-type natriuretic peptide; RV: right ventricular.

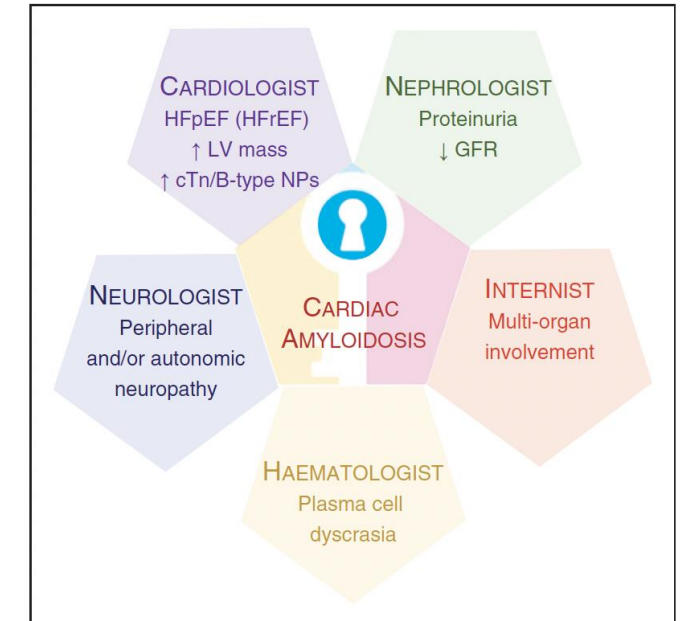
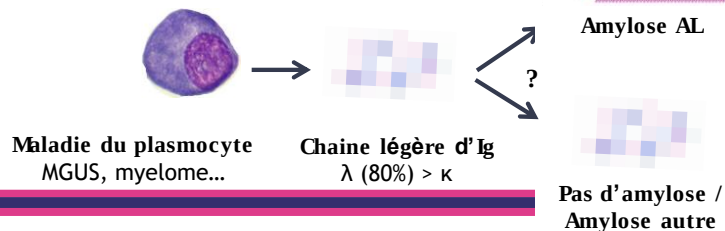
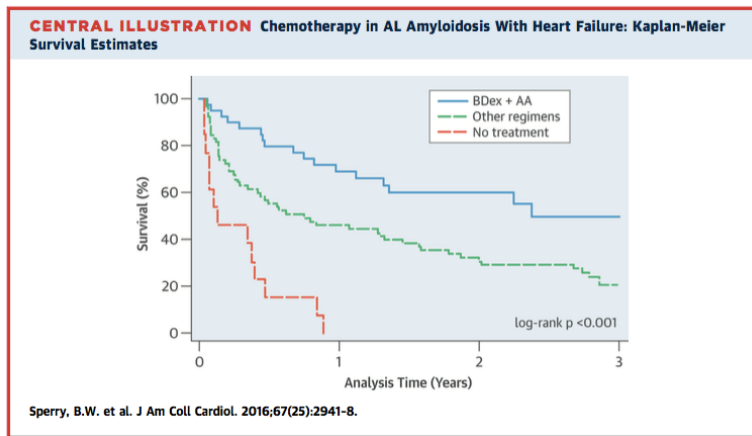


Figure 3. A multidisciplinary approach as a key to the early diagnosis of cardiac involvement in amyloidosis. GFR: glomerular filtration rate; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; NPs: natriuretic peptides; LV: left ventricular.

Amylose AL



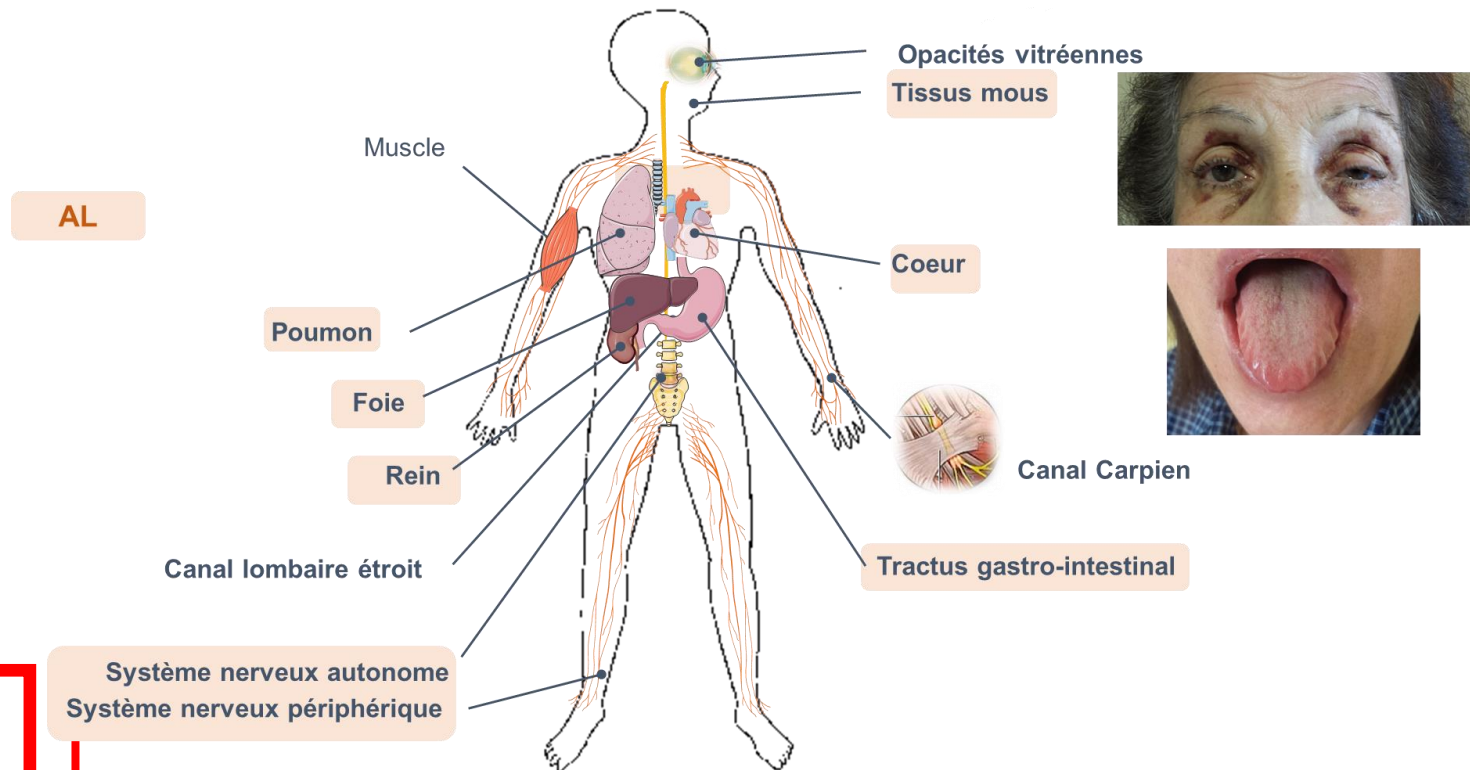
→ Preuve histologique indispensable



→ Urgence thérapeutique car rapidement mortelle sans traitement

	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



Mais atteinte cardiologique isolée possible ++

Amylose cardiaque ATTR sénile / sauvage



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

Age d'apparition des symptômes

cardiaques : 78 ans

Symptômes extra-cardiaques : triade

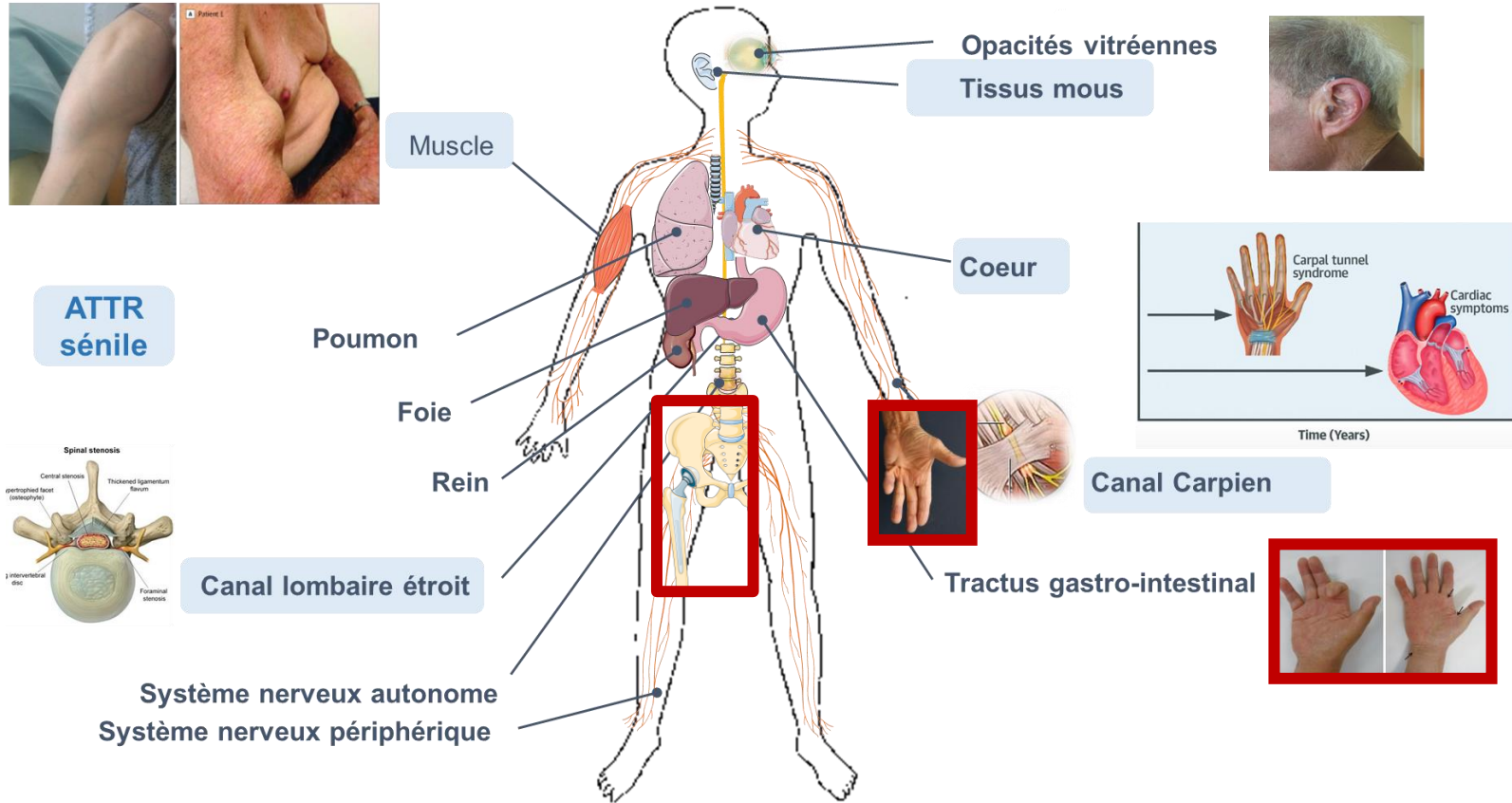
canal carpien, canal lombaire, surdité : 5
à 10 ans avant

Ratio Homme/Femme 9/1

Prévalence sous-estimée

- Dépôts d'amylose TTR sauvage
≈ 25% des plus de 80 ans
(séries autopsiques)

Mais de plus en plus reconnue



Amylose cardiaque ATTR sénile / sauvage



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

Age d'apparition des symptômes

cardiaques : 78 ans

Symptômes extra-cardiaques : triade

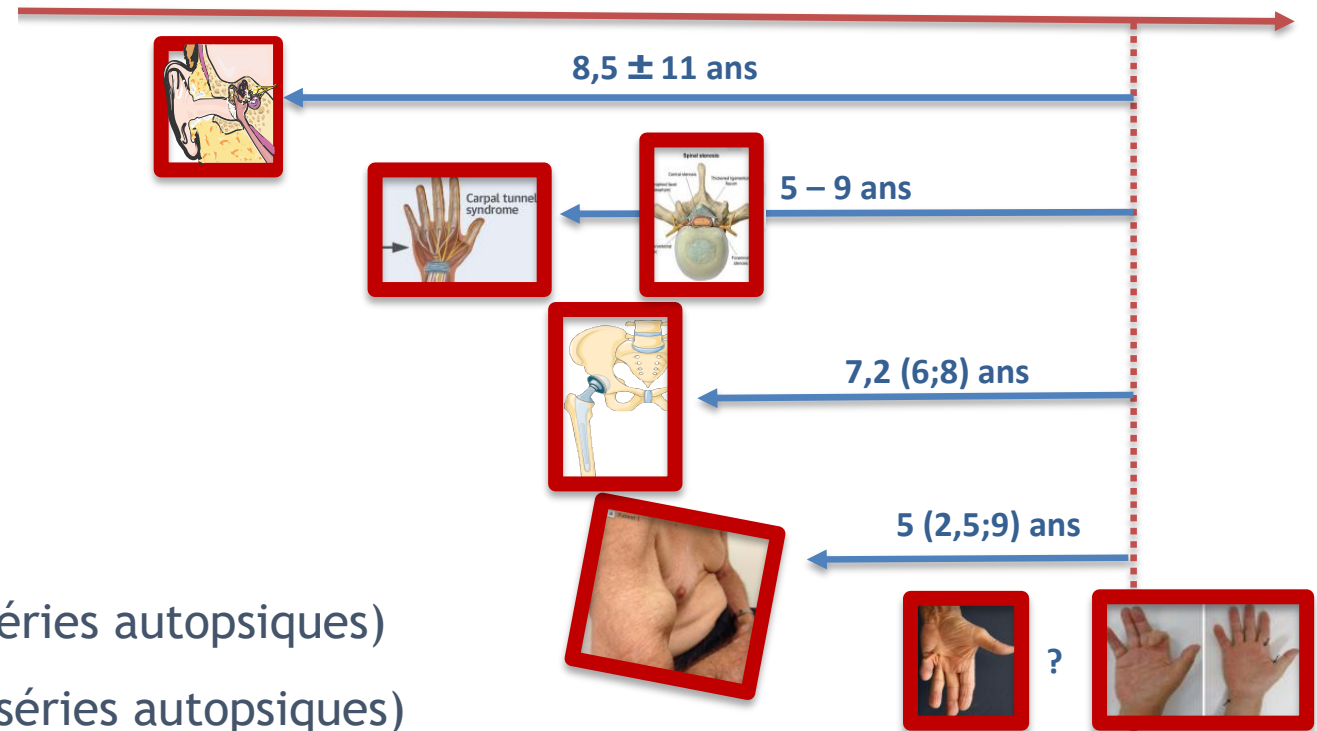
canal carpien, canal lombaire, surdité : 5
à 10 ans avant

Ratio Homme/Femme 9/1

Prévalence sous-estimée

- Dépôts d'amylose TTR sauvage $\approx 25\%$ > 80 ans (séries autopsiques)
- Dépôts d'amylose = 25% > 75 ans, 50% > 90 ans (séries autopsiques)

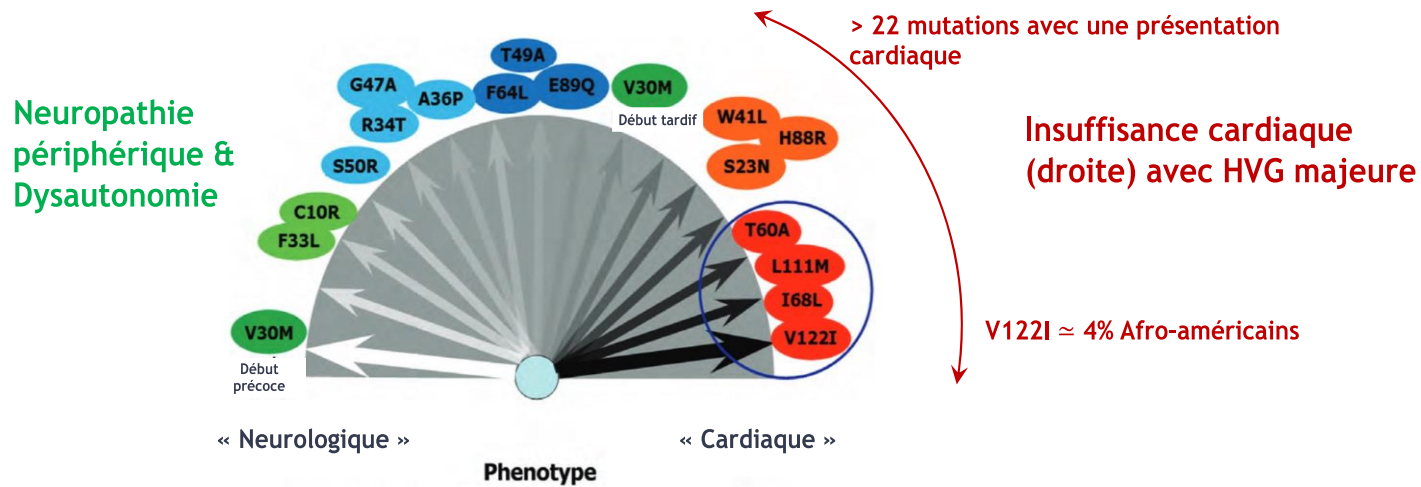
Mais de plus en plus reconnue



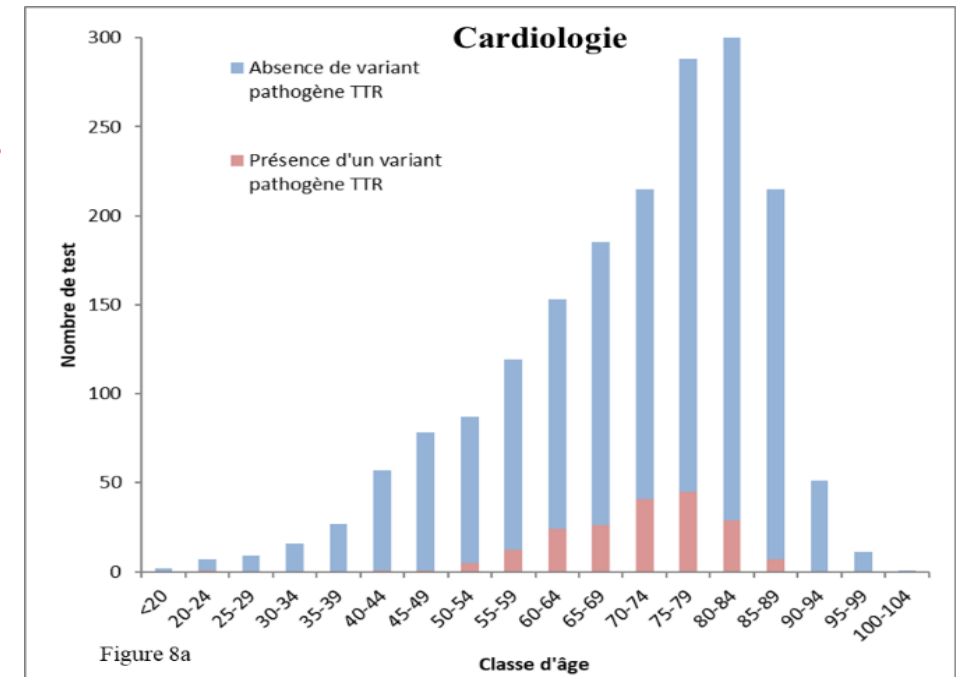
Amylose cardiaque ATTR mutée/héréditaire



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

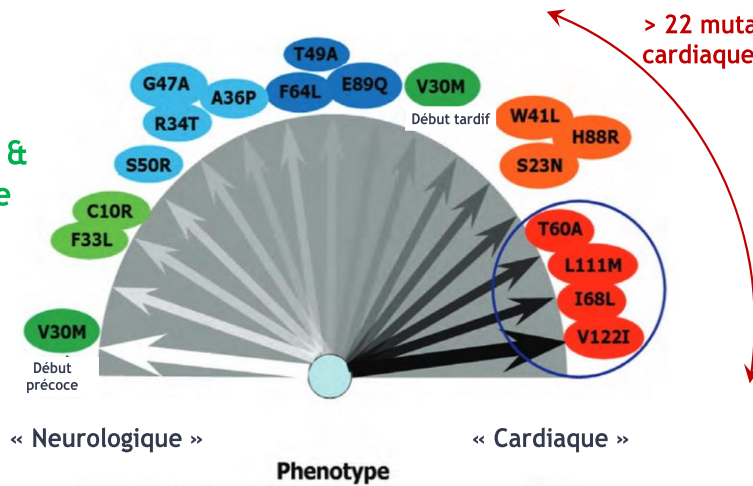


Amylose cardiaque ATTR mutée/héréditaire



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

Neuropathie
périphérique &
Dysautonomie

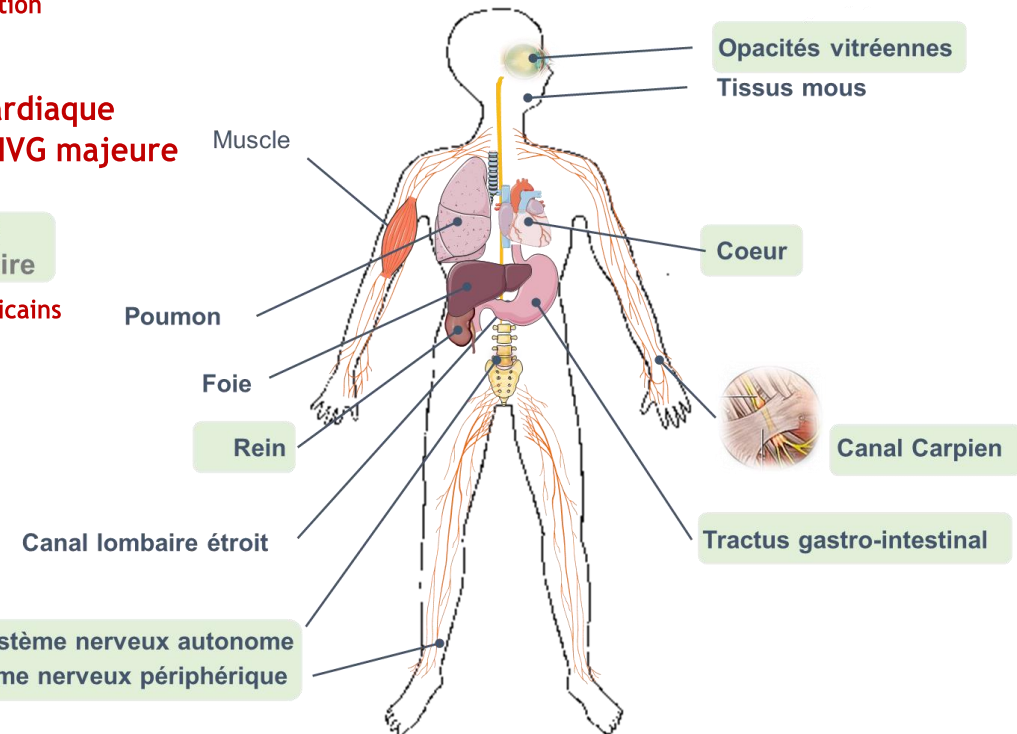


- 140 mutations identifiées (chromosome 18)
- Transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et début tardif (> 65 ans) :
 - transmission 50% à toutes les générations
 - existence de porteurs sains
 - ne pas exclure l'origine génétique sur l'âge

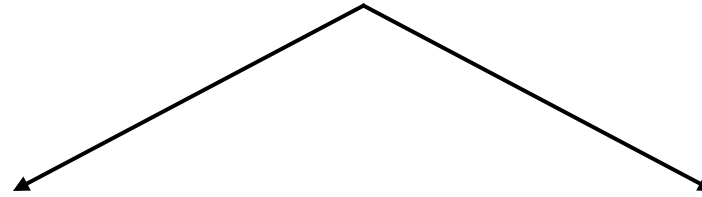
Insuffisance cardiaque
(droite) avec HVG majeure

ATTR
héréditaire

V122I ≈ 4% Afro-américains



+ Ethnie



Spécificités du traitement non spécifique

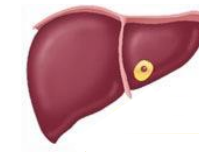


**L'amylose cardiaque n'est pas
une insuffisance cardiaque
classique**

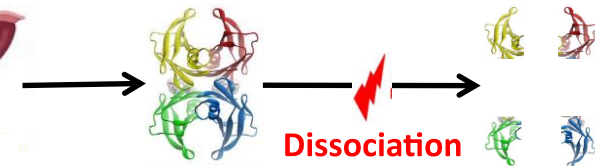
CHADS-TOP

Conduction
Haute FC
Anticoagulation
Diurétiques
S-TOP BB....

Traitement spécifique

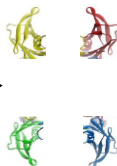


Foie



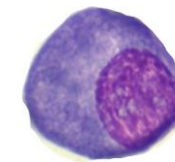
TTR

Tétramérique



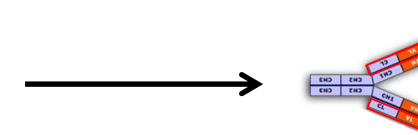
TTR

monomérique



**Clone lympho ou
plasmocytaire**

MGUS, myélome, lymphome...



Chânes légères d'Ig

Lambda>kappa

Spécificités du traitement 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 insuffisance chronotrope**

Anticoagulation

Risque cardio-embolique élevé (même en rythme sinusal) → **rechercher les indication 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

S-TOP BB, IEC,

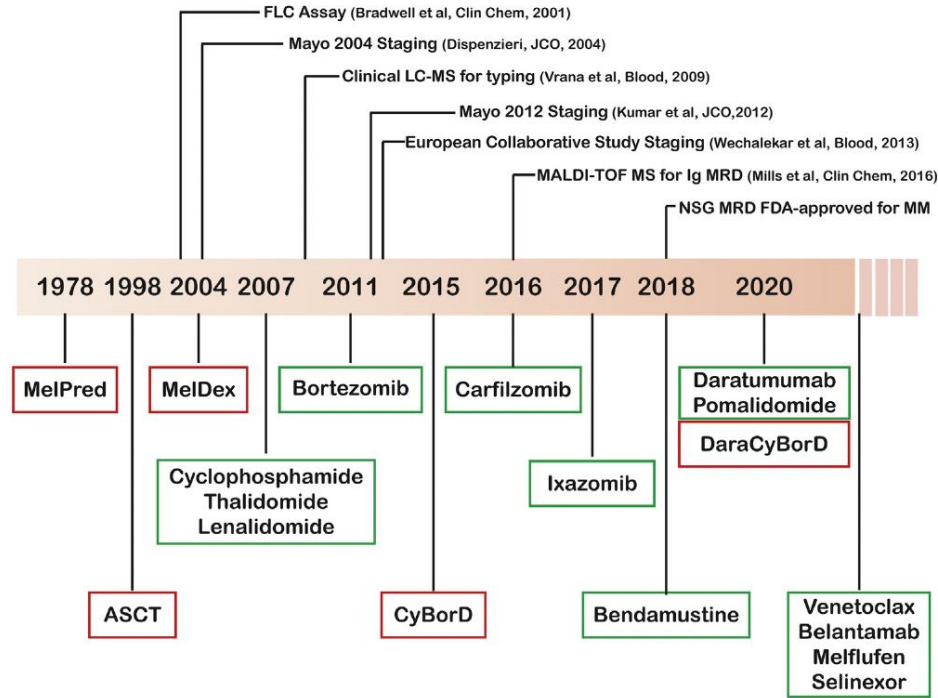
Arrêt des traitements potentiellement délétères :

BB (bradycardie, inotrope -), Hypotenseurs (dysautonomie),

Digoxine (accumulation dans les fibrilles amyloïdes), Sacub/Valsartan

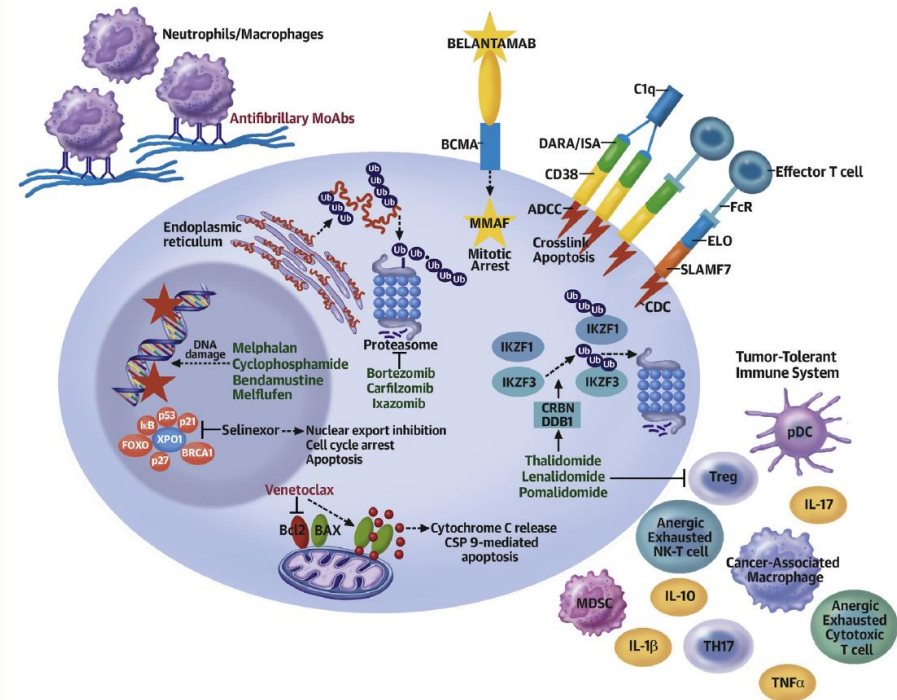
Traitement spécifique – amylose AL

FIGURE 1 Evolution of Treatment in AL Amyloidosis



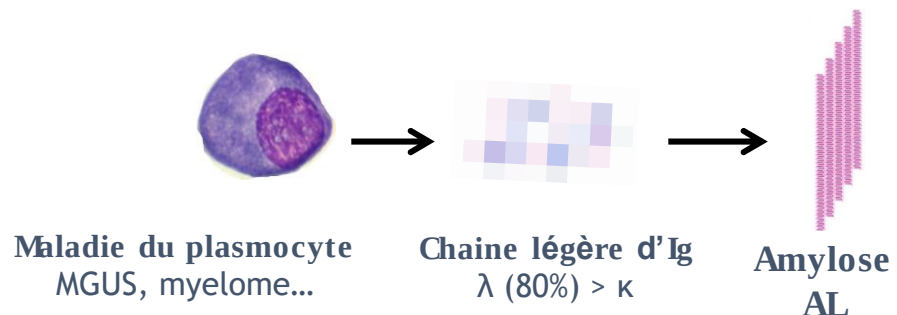
The timeline outlines in chronological order the clinical use of distinct treatments in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. Commonly used agents/regimens are in red boxes, less commonly used agents/regimens are in green boxes. The top of the figure outlines some of the most impactful technological/clinical advances in AL amyloidosis. ASCT = autologous stem cell transplant; CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara = daratumumab; Dex = dexamethasone; FLC = free light chain; LC-MS = liquid chromatography-mass spectrometry; MALDI-TOF = matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight; Mel = melphalan; MM = multiple myeloma; MRD = minimal residual disease; NSG = next generation sequencing; Pred = prednisone.

CENTRAL ILLUSTRATION Therapeutic Strategies in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Current Use and Clinical Development



Bianchi, G. et al. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021;3(4):467-487.

Traitement spécifique – amylose AL



1/ Discussion multidisciplinaire

Hématologue, gériatre, cardiologue, interniste

Tenir compte de l'atteinte cardiaque, de la « fragilité » et des atteintes extracardiaques (dysautonomie)

2/ Traiter la gammopathie monoclonale

• Chimiothérapie :

Alkylant : Melphalan ou Cyclophosphamide

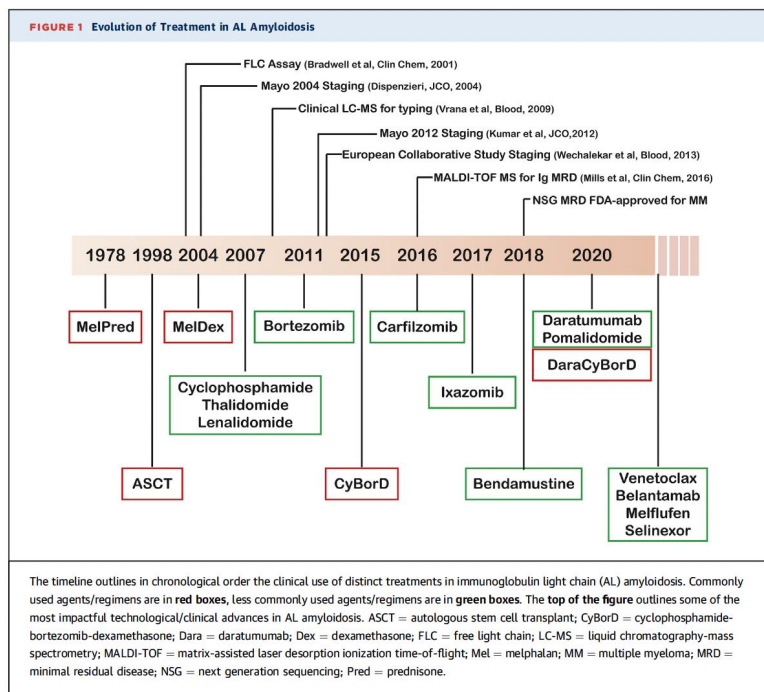
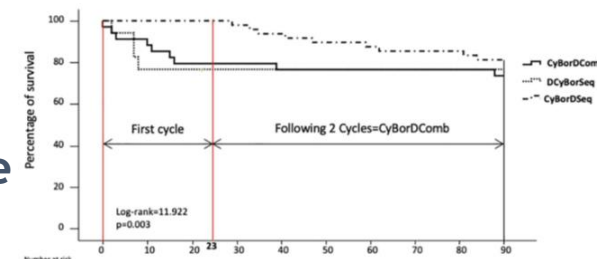
I protéasome : Bortezomib

+/- Dexaméthasone

• + Immunothérapie:

Daratumumab (immunothérapie ciblant les plasmocytes)

→ Objectif Réponse Complète (normalisation CLL et ratio N)



3/ Récupération des atteintes d'organes

Grefe ?

Traitement spécifique – amylose ATTR

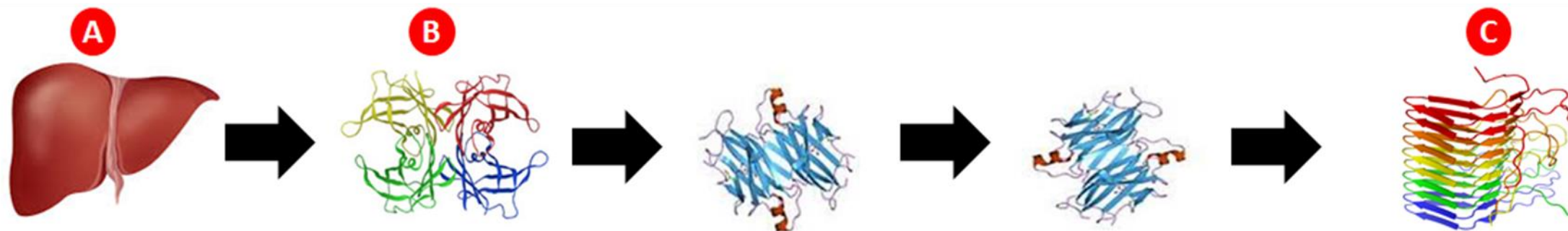
Synthèse hépatique

Homo tétramère

Monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes

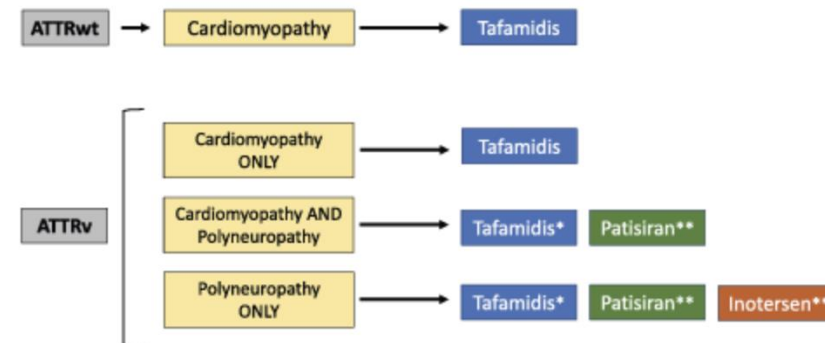


A Supprimer la TTR amyloïdogénique

B Stabiliser le tétramère

C Dégrader les fibrilles amyloïdes

siRNA : ARN interférant (ATTRs et ATTRh) : 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

Traitement spécifique – amylose ATTR



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

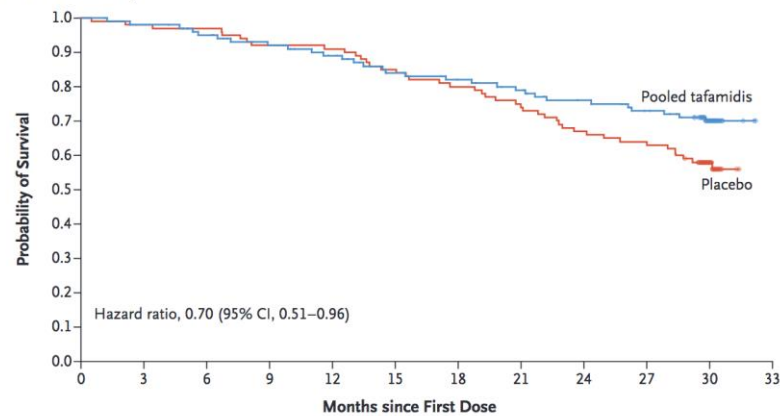
SEPTEMBER 13, 2018

VOL. 379 NO. 11

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*

B Analysis of All-Cause Mortality



No. at Risk (cumulative no. of events)

Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

What proportion of people saw improvement or no worsening in their heart failure symptoms and quality of life?



KCCQ-OS



Placebo

21
in 100
people



Tafamidis

42
in 100
people

Stabilisation (ou
amélioration) de la qualité
de vie

What proportion of people saw improvement in their heart failure?



Placebo

24
in 100
people



Tafamidis

42
in 100
people

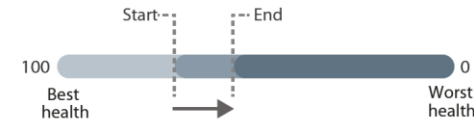
How much worsening did people see in their general health?



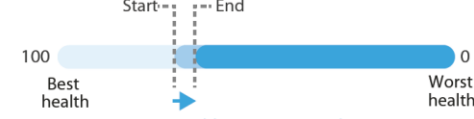
EQ VAS



Placebo



Tafamidis

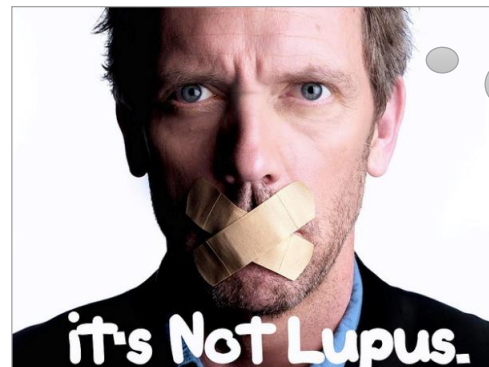


Messages clés



- « Prévalence » en constante augmentation (meilleur diagnostic)
- Evènements cardio-emboliques (cérébraux) :
 - mode d'entrée dans la maladie
 - et risque évolutif
- Diagnostic :
 - Maladie des discordances : voltage/HVG/NT-proBNP/FEVG/SGL
 - IRM cardiaque normale n'élimine pas le diagnostic
 - Une scintigraphie osseuse pour ATTR (y penser chez les sujets âgés)
 - Toujours faire un test génétique devant une amylose à TTR, quelque soit l'âge
 - Toujours éliminer une amylose AL, urgence thérapeutique → bilan immunologique complet
- Traitements spécifiques

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



**It's
amyloidosis !**

Merci pour votre attention !



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



reseau-amylose.org

sos.amylosecoeur@aphp.fr

Sec : 01 49 81 22 53