



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESES 2022/TOU3/2075

THESE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE TOULOUSE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
Alexandre COMBES
Le 03 octobre 2022

**AMYLOSE CARDIAQUE A TRANSTHYRETINE EN 2022 : LES
EVOLUTIONS DE DIAGNOSTIC ET DE PRISE EN CHARGE, BILAN
ET PERSPECTIVES.**

Directrice de thèse : Dr. Amélie COUMERT

JURY

Président de jury : **Pr. Daniel CUSSAC**, *Doyen du département des sciences pharmaceutiques de la Faculté de santé.*

Directrice de thèse : **Dr. Amélie COUMERT**, *Manager des Responsables Médicaux Régionaux de la Direction médicale maladies rares Pfizer France.*

1^{er} assesseur : **Pr. Olivier LAIREZ**, *Cardiologue et Médecin nucléaire, Directeur de la recherche et de l'innovation au CHU de Toulouse.*

2^{ème} assesseur : **Pr. Albert HAGEGE**, *Chef de pôle de cardiologie à l'hôpital européen Georges Pompidou et de l'unité cardiologie adulte à l'hôpital Necker-Enfants malades.*

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

Cette thèse clôture une grande période de vie étudiante, riche de travail, de formations, de changements, de rencontres, de fête, de joie. C'est pour moi l'occasion de remercier toutes les personnes qui ont fait partie du paysage de ces quelques dernières années.

A mes parents, grands-parents et Hugo, ma famille qui m'a amené jusqu'ici, soutenu et a tenté, tant bien que mal, de suivre toutes mes décisions ;

A Juliette, Alex, Elsa, Steven et Ségolène, pour tous les moments d'amitié passés ensembles, pour nos sessions de révision, nos vacances et nos raclettes ;

A Linda, Julie et Esther, sans qui mes expériences associatives toulousaines n'auraient pas eu la même saveur ou n'auraient simplement pas existées ;

A Arthur, Morgane, Javor, Céline, Pauline, Salomé et Romane, pour tous les moments de fête pendant nos années pharma et qui se poursuivent encore aujourd'hui ;

A la promotion MMP, avec laquelle nous avons partagé des moments hors du commun et noué des amitiés durables. Merci à Caroline de nous avoir réunis ;

A l'équipe Pfizer, composée de personnes plus acharnées de travail les unes que les autres, avec une volonté de bien faire à toute épreuve et des qualités humaines incroyables ;

A Antoine, qui a subi la rédaction de cette thèse, qui m'a prêté une oreille attentive et apporté un immense soutien ;

A Madame, Messieurs les membres du jury d'avoir accepté de prendre part à ce moment significatif de mon parcours, sans oublier le Dr Silvia OGHINA qui a eu la gentillesse de relire et commenter certaines parties de ce travail ;

Merci pour tout.

AUTEUR : Alexandre COMBES

TITRE : Amylose cardiaque à transthyrétine en 2022 : les évolutions de diagnostic et de prise en charge, bilan et perspectives.

DIRECTEUR DE THESE : Dr. Amélie COUMERT

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de santé, département des sciences pharmaceutiques de l'Université de Toulouse, le 03 octobre 2022.

RESUME en français

Grâce au diagnostic non-invasif et l'arrivée d'un traitement spécifique, l'amylose à transthyrétine cardiomyopathique est passée d'une maladie à pronostic péjoratif sous-diagnostiquée à une maladie identifiée plus précocement et prise en charge chez de nombreux patients. Aujourd'hui, une attention particulière doit être prêtée : aux atteintes gastroentérologiques, à fort impact sur la mortalité infectieuse et la qualité de vie des patients ; aux atteintes tégumentaires, signes précoces du dépôt amyloïde ; aux sous-populations souffrant d'une errance diagnostique importante, les femmes et les afro-caribéens ; à la gestion des troubles associés, de l'insuffisance cardiaque, des anomalies du rythme et de conduction cardiaque, de la sténose aortique ; à l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques ciblant le processus amyloïdogène.

Table des matières

Liste des Tableaux	9
Liste des Figures	11
Introduction.....	13
I. Les révolutions de la dernière décennie.....	17
A. Situation initiale	17
1. <i>Epidémiologie avant 2018</i>	17
2. <i>L'ATTR-CM, une insuffisance cardiaque à prise en charge complexe</i>	19
B. Modalités et perspectives diagnostic	22
1. <i>Du diagnostic invasif au diagnostic non-invasif</i>	22
2. <i>Développement de solutions d'intelligence artificielle</i>	28
C. Tafamidis.....	32
1. <i>Etudes cliniques</i>	32
2. <i>RTU</i>	36
3. <i>AMM</i>	37
D. Impact de l'accès à un traitement spécifique.....	39
1. <i>Impact épidémiologie après 2018</i>	39
2. <i>Impact sur l'errance diagnostique</i>	40
3. <i>Impact sur le profil patient au diagnostic</i>	44
II. Les enjeux de la prochaine décennie.....	51
A. Atteintes extracardiaques	51
1. <i>Atteintes gastrointestinales</i>	51
2. <i>Atteintes téno-synoviales</i>	57
B. Populations d'intérêt.....	71
1. <i>Diagnostic chez la femme</i>	71
2. <i>Epidémiologie de la population afro-caribéenne</i>	83
III. Prise en charge spécifique et associée	88

A. Avis d'experts pour la prise en charge associée.....	88
1. Gestion de l'insuffisance cardiaque.....	88
2. Gestion des troubles du rythme et de la conduction.....	91
3. Gestion de la sténose aortique.....	96
B. Perspectives pour la prise en charge spécifique.....	98
1. Suppresseurs de synthèse.....	99
2. Stabilisateurs.....	106
3. Elimination des fibrilles amyloïdes.....	108
4. Discussion.....	115
Conclusion.....	117
Bibliographie.....	119
Annexe.....	139

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Manifestations cliniques des Amyloses TTR et AL. D'après Zhang K, et al. 2021.....	14
Tableau 2 : Scores pronostics des amyloses selon Lillenes et al. de la Boston University et Gillmore et al. du National Amyloid Center UK.	15
Tableau 3 : Performance des anticorps anti-transthyréline et anti-chaînes légères d'immunoglobuline pour le diagnostic d'amylose selon la méthode d'analyse immunologique effectuée.....	25
Tableau 4 : Valeurs des chaînes légères en fonction du DFG. D'après Roussel M. 2022.....	26
Tableau 5 : Faux positifs et négatifs dans la détection de l'ATTR-CM à la scintigraphie osseuse au biphosphonate. Adapté de Garcia-Pavia P, et al.....	28
Tableau 6 : Classe fonctionnelle NYHA des patients ATTR-CM au diagnostic selon l'année du diagnostic dans le registre THAOS. Adapté de Nativi-Nicolau J, et al. 2021.	45
Tableau 7 : Classe fonctionnelle NYHA des patients au diagnostic selon le délai diagnostic de l'ATTRwt-CM. D'après Ladefoged, et al. 2021.	46
Tableau 8 : Impact du traitement par tafamidis sur la durée en années passée dans les différentes classes NYHA selon le modèle de Markov. D'après Rozenbaum M, et al. 2021.....	49
Tableau 9 : Délais entre symptôme inaugural de l'ATTR, premier symptôme de dysautonomie et diagnostic chez les patients ATTR selon le génotype. D'après Barroso F, et al. 2022.	53
Tableau 10 : Rendement de l'analyse anatomopathologique selon le site de prélèvement gastro-intestinal et la présence ou non d'anomalies visibles à l'endoscopie. D'après Iida T, et al. 2018.....	54
Tableau 11 : Prise en charge symptomatique des atteintes digestives dans l'ATTR. D'après Nakov, et al. 2021 et Fritz, et al. 2022.....	56
Tableau 12 : Prévalences du syndrome du canal carpien dans des séries de patients diagnostiqués d'amylose à transthyréline.....	59
Tableau 13 : Prévalences de l'amylose à transthyréline dans des séries de patients opérés pour syndrome du canal carpien.....	61

Tableau 14 : Prévalences de la sténose lombaire étroite dans des séries de patients diagnostiqués d'amylose à transthyrétine.....	64
Tableau 15 : Prévalences de l'amylose à transthyrétine dans des séries de patients opérés pour sténose lombaire étroite.	66
Tableau 16 : Prévalences de la rupture du tendon du biceps dans des séries de patients diagnostiqués d'amylose à transthyrétine.	69
Tableau 17 : Répartition hommes/femmes dans des cohortes descriptives de patients ATTRwt diagnostiqués en vie réelle.	73
Tableau 18 : Caractéristiques cardiovasculaires avec différence statistiquement significative des patients ATTRwt selon le sexe.	75
Tableau 19 : Répartition hommes/femmes de patients diagnostiqués d'ATTRwt lors de recherche systématique sur cohortes non-sélectionnées.	80
Tableau 20 : Prévalences rapportées de patients afro-américains/caribéens dans les cohortes ATTRwt et ATTRv V122I. D'après Goyal A, et al. 2022.	84
Tableau 21 : Paramètres cliniques, écho et électrocardiographiques avec différence significatives des patients afro-caribéens selon l'étiologie sauvage ou héréditaire de leur amylose.	85
Tableau 22 : Résultats préliminaires des critères d'efficacité de patisirán dans l'étude APPOLO-B.	101

Liste des Tableaux annexés

Tableau A1 : Répartition hommes/femmes, rendement diagnostique et variation des sex ratio de patients diagnostiqués d'ATTRwt lors de recherche systématique sur cohortes non-sélectionnées.	141
Tableau A2 : Caractéristiques cliniques et paramètres cardiovasculaires des patients ATTRv Val122Ile d'origine afro-américaine/caribéenne.	145

Liste des Figures

Figure 1 : Publications correspondant à la recherche « transthyretin amyloidosis » sur la base de données PubMed.gov	17
Figure 2 : Rendement des sites de prélèvements analysés en anatomopathologie par type d'amylose.....	23
Figure 3 : Hasard ratio pour la mortalité toutes causes dans l'étude ATTR-ACT et son étude d'extension selon la classe NYHA à l'inclusion. D'après Elliott P, et al. 2022.	36
Figure 4 : Diagrammes de Chord décrivant le lien entre la période précédant le diagnostic de l'amylose cardiaque et l'occurrence du premier symptôme extracardiaque ou cardiaque selon le type de l'amylose. D'après Kharoubi M, et al. 2021.....	41
Figure 5 : Délai entre les manifestations cardiaques et extracardiaques associées à l'ATTRwt-CM vs. à l'IC non amyloïde et le diagnostic de l'IC. D'après Huda A, et al. 2021.....	42
Figure 6 : Délai d'apparition des manifestations phénotypiques les plus couramment associées au diagnostic d'ATTRwt et son diagnostic. D'après Castaño A, et al. 2020.	43
Figure 7 : Modèle conceptuel de la progression de l'ATTR-CM au cours du temps. D'après Grodin J, et al. 2019.	43
Figure 8 : Anomalies des paramètres échocardiographiques selon les valeurs de volume extracellulaire. D'après Boldrini M, et al. 2020.	44
Figure 9 : Répartition des classes fonctionnelles NYHA des patients au diagnostic selon l'année du diagnostic dans le registre THAOS (A) en effectif ; (B) en proportion.	45
Figure 10 : Répartition des classes fonctionnelles NYHA des patients au diagnostic selon le délai diagnostique de l'ATTRwt-CM.	47
Figure 11 : Mortalité (A) toutes causes (B) cardiovasculaire des patients traités par placebo dans l'étude ATTR-ACT, selon leur classe de sévérité NYHA à l'inclusion. D'après Nativi-Nicolau J, et al. 2021.....	47
Figure 12 : Application du modèle de Markov aux transitions de classes NYHA selon un profil patient déterminé et l'existence ou non d'une errance diagnostique. D'après Rozenbaum M, et al. 2021.....	49

Figure 13 : Classification des articles bibliographiques retenus pour analyse des atteintes tégumentaires.	58
Figure 14 : Evolution des prévalences rapportées dans la littérature du syndrome du canal carpien de 2009 à 2021 dans la population (A) ATTRwt (B) ATTRv.....	60
Figure 15 : Evolution des prévalences rapportées dans la littérature de la sténose lombaire étroite de 2009 à 2021 dans la population (A) ATTRwt (B) ATTRv.....	65
Figure 16 : Propositions d’algorithmes de suspicion et dépistage de l’amylose adaptés de (A) Donnelly JP, et al. 2019. (B) Zhang D, et al. 2021.....	70
Figure 17 : DOs and DON'Ts de la gestion de la fibrillation atriale chez le patient avec amylose cardiaque, selon la stratégie de prise en charge « ABC ».....	96
Figure 18 : Traitement de la sténose aortique chez le patient comorbide Amylose cardiaque. Adapté de Ternacle J, et al. 2019.	98
Figure 19 : Mécanismes d'actions des thérapeutiques disponibles ou en cours de développement dans l'ATTR. D'après Garcia-Pavia P, et al. 2021.....	99

Liste de Figures annexées

Figure A1 : Algorithme diagnostique de l’amylose cardiaque. D’après Garcia-Pavia P, et al. 2021.	140
---	-----

Introduction

Il existe près de 36 protéines amyloïdogènes, autrement dit, capables de former des agrégats amyloïdes *in vivo*. Parmi elles, toutes ne se déposent pas dans le cœur, seulement 9 sont responsables de pathologies cardiaques d'expressions significatives. Les amyloses à chaînes légères d'immunoglobulines, ou amylose AL, et les amyloses à transthyrétine, ou amylose ATTR, représentent plus de 98% des cas d'amylose cardiaque diagnostiqués à ce jour. D'autres types d'amyloses, faisant partie du groupe des amyloses AA, d'origine héréditaires et inflammatoires représentent les 2% restants.

L'amylose AL est la conséquence d'une déficience de la lignée B, primitive ou secondaire à un myélome, avec prolifération plasmocytaire ou lymphocytaire entraînant une surproduction de chaînes légères libres d'immunoglobulines. Celles-ci s'agrègent en fibrilles insolubles et se déposent sur un ou plusieurs organes. Les amyloses AL sont caractérisées selon la nature de la chaîne légère impliquée, λ ou κ . Une amylose AL exprimant une atteinte cardiaque et non traitée possède un pronostic vital péjoratif, inférieur à 6 mois.

La transthyrétine est une protéine synthétisée majoritairement par le foie, ayant pour fonction de transporter la thyroxine et le rétinol dans leurs organes cibles. L'amylose ATTR, est la conséquence de la dissociation du tétramère de transthyrétine en monomères, s'agrégeant eux-mêmes en fibrilles amyloïdes. Les amyloses TTR sont caractérisées par l'étiologie responsable de la dissociation du tétramère de transthyrétine. En effet, il existe plus de 130 mutations répertoriées de la transthyrétine, ce qui en fait une pathologie génétique à transmission autosomique dominante. L'ATTR peut également être due à un processus de vieillissement naturel et être donc liée à l'âge. L'expression de pathologie est variable et multifactorielle, dépendante entre autres de l'âge, de l'étiologie de la pathologie et de l'origine ethnique du patient.

Quel que soit le type d'amylose, le processus de dépôt des fibrilles est un processus dynamique et consiste en une infiltration de l'espace extracellulaire des organes atteints. Il s'agit de pathologies systémiques dont l'expression phénotypique est hétérogène d'un patient à l'autre. Bien que l'entrée dans la maladie puisse se faire par une atteinte exclusive d'un organe, des expressions mixtes sont possibles.

Sur le plan cardio-vasculaire, les atteintes peuvent s'exprimer par une insuffisance cardiaque, une cardiomyopathie, des troubles du rythme et de la conduction (fibrillation atriale, blocs), une sténose aortique, une régurgitation mitrale légère.

Sur le plan néphrologique, les atteintes sont l'insuffisance rénale chronique, protéinurie, syndrome néphrotique.

Sur le plan neurologique, peuvent être constatées :

- la neuropathie périphérique sensitivo-motrice avec neuropathie axonale progressive, évolution de type longueur-dépendante de distal à proximal, symétrique ;
- la neuropathie autonome avec dysautonomie s'exprimant par une hypotension orthostatique, des infections urinaires, des troubles érectiles, des troubles de la sudation ;
- les atteintes du système nerveux central avec démence progressive, migraine, ataxie, état de mal épileptique ou crise d'épilepsie, paraparésie spastique, épisodes de stroke-like.

Sur le plan rhumatologique sont retrouvés le syndrome bilatéral du canal carpien et la sténose lombaire étroite.

Sur le plan gastro-entérologique, les atteintes s'expriment avec des nausées et vomissements, la satiété précoce, l'alternance de diarrhée et constipation et la perte de poids.

Les symptômes oculaires, spécifiques à certaines étiologies, incluent opacité ou dépôts vitréens, glaucome, anomalies pupillaires ou de rares atteintes vasculaires rétinienne et choroïdiennes. [1], [2]

Tableau 1 : Manifestations cliniques des Amyloses TTR et AL. D'après Zhang K, et al. 2021.

	ATTRwt	ATTRv	AL
CARDIOLOGIE			
Insuffisance cardiaque (dyspnée, orthopnée, œdèmes)	+++	+++	+++
Insuffisance cardiaque droite (ascite, œdèmes)	-	-	++
Fibrillation atriale/Flutter	++	++	++
Bloc cardiaque	+	-	-

Sténose aortique calcique	+	-	-
NEPHROLOGIE			
Protéinurie, syndrome néphrotique	-	-	+++
Insuffisance rénale chronique	+	+	+
NEUROLOGIE			
Syndrome du canal carpien	++	+	-
Sténose du canal lombaire	+	+	-
Neuropathie périphérique sensitivo-moteur	-	++	++
Hypotension orthostatique	-	+++	+++
GASTROENTEROLOGIE			
Dysfonction hépatique	-	-	+
Dysfonction autonome (satiété précoce, diarrhée, constipation)	-	+	++
AUTRES			
Macroglossie	-	-	+
Purpura périorbitaire	-	-	+

Le pronostic des amyloses cardiaques est péjoratif. Les scores pronostics, présentés en Tableau 2, indiquent : pour l'amylose AL, une médiane de survie allant de 112,8 mois pour les patients en stade II à 12 mois pour ceux en stade IIIb ; pour l'amylose ATTR, une médiane de survie allant de 69,2 mois pour les patients en stade I à 24,1 mois pour ceux en stade III. [3], [4]

Tableau 2 : Scores pronostics des amyloses selon Lillenes et al. de la Boston University et Gillmore et al. du National Amyloid Center UK.

Amylose	AL				ATTRwt / ATTRv		
Marqueurs	Troponine I > 0,1 ng/mL BNP > 81 pg/mL				NT-proBNP > 3 000 pg/mL DFGe < 45 mL/min/1,73 m ²		
Stades	I 0 paramètre	II 1 paramètre	IIIa 2 paramètres	IIIb 2 paramètres + BNP > 700 pg/mL	I 0 paramètre	II 1 paramètre	III 2 paramètres
Survie, mois	Non atteint	112,8	51,6	12	69,2	46,7	24,1

De récentes avancées ont changé le paysage du diagnostic et de la prise en charge de l'ATTR ces dernières années. L'objet de ce travail est : dans un premier temps de revenir sur les grandes avancées qui ont conduit à une forte sensibilisation diagnostique de cette pathologie et à sa prise en charge, renversant les notions épidémiologiques connues ; dans un deuxième temps de travailler sur certains signes cliniques spécifiques et sous populations particulières afin d'envisager des pistes de diagnostic précoce ; et dans un troisième temps de développer les perspectives de prise en charge spécifique et non-spécifique de la pathologie pour améliorer le pronostic des patients.

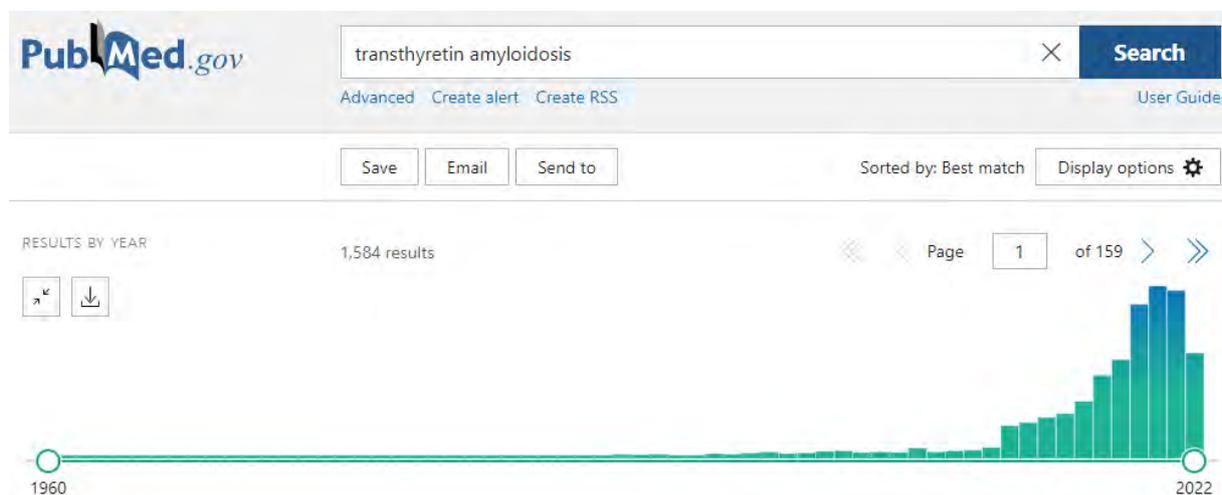
I. Les révolutions de la dernière décennie

A. Situation initiale

1. Epidémiologie avant 2018

L'amylose à transthyrétine cardiomyopathique est une pathologie rare, à progression rapide et mortelle. L'épidémiologie de l'ATTR-CM reste mal décrite, l'essentiel des publications à son sujet ayant eu lieu dans les 10 dernières années (2012 – 2022). [5], [6]

Figure 1 : Publications correspondant à la recherche « transthyretin amyloidosis » sur la base de données PubMed.gov



La fréquence exacte de l'ATTR-CM dans la population générale n'est pas connue et le peu de données existantes à ce sujet révèlent un sous-diagnostic certain.

L'étude ePACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyrétine) a cherché, via les données du SNDS (Système National des Données de Santé) français, à estimer la prévalence et l'incidence en France entre 2011 et 2017.

Sur cette période, 4 815 patients ont été identifiés avec un taux d'incidence en forte augmentation : sur la seule année 2017, sont décomptés 1 224 nouveaux cas. La prévalence totale était de 5 042 patients. [5]

En ce qui concerne l'épidémiologie à l'échelle mondiale, il est plus facile de décrire les prévalences rapportées dans différentes sous-populations telles que les patients avec insuffisance cardiaque, d'autant plus à fraction d'éjection préservée, les patients présentant une sténose aortique, une cardiomyopathie hypertrophique, un syndrome

du canal carpien, une sténose lombaire ou encore sur des séries autopsiques. Sont classiquement évoquées les prévalences suivantes :

- 13% des patients hospitalisés pour ICFEp présentent une ATTRwt-CM
- 10% des cas de patients afro-caribéens admis pour IC sont imputables à la mutation Val122Ile de la transthyrétine
- 16% des patients référés pour un TAVR en cas de sténose aortique ont un marquage positif à la scintigraphie en faveur d'une ATTR-CM
- 5% des patients CMH avec HVG inexplicée ont une ATTRv avec retentissement clinique. [7]

THAOS est un registre international, longitudinal, observationnel, ouvert en 2007, ayant pour objectif de collecter des données sur l'histoire naturelle de l'amylose à transthyrétine d'origine héréditaire ou sauvage, symptomatique ou non, chez les adultes d'au moins 18 ans. De décembre 2007 à septembre 2011, le registre THAOS a fait état de 957 inscriptions. Parmi les patients analysables, seulement 67 patients étaient atteints d'ATTR de forme sauvage contre 885 sujets porteurs de mutation (611 symptomatiques et 274 asymptomatiques). [8] Une analyse européenne avec cut-off en janvier 2016, fait état de 1 417 sujets symptomatiques dont 125 avec ATTRwt et 1 286 avec ATTRv. Parmi les 1 411 patients analysables en 2016, 64,0% avaient une expression phénotypique de la maladie exclusivement neurologique, contre 14,9% exclusivement cardiologique et 21,1% mixte neurologique et cardiologique. [9]

En l'espace de 4,3 ans, la population ATTRwt dans le registre, a été multipliée par 1,90 et par 2,10 pour les formes ATTRv symptomatiques.

La spécialité VYNDALCEL[®] tafamidis meglumine 20 mg a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), le 16 novembre 2011, dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, pour retarder le déficit neurologique périphérique. La mise à disposition de cette innovation thérapeutique a permis de couvrir le besoin médical de la population de patients avec ATTR-PN. Il a fallu attendre 2018 pour que VYNDALCEL[®] tafamidis 61 mg reçoive son AMM dans la prise en charge cardiologique de l'ATTR. [10] L'objet de la première partie de ce travail est d'appréhender les différents changements qui ont eu lieu ces 10 dernières années en termes d'épidémiologie, de suspicion, de diagnostic et de prise en charge de l'ATTR-CM et d'évoquer certaines perspectives en regard de ces éléments.

2. *L'ATTR-CM, une insuffisance cardiaque à prise en charge complexe*

Dans les recommandations de 2012 de l'ESC sur le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aigue et chronique, l'amylose était mentionnée comme potentielle étiologie sous-jacente à l'observation d'anomalies telles que : le micro-voltage QRS à l'ECG nécessitant une exploration échocardiographie ou IRM et faisant considérer une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -DPD et une biopsie endomyocardique ; la cardiomyopathie hypertrophique ; la cardiomyopathie restrictive. Le terme générique « amylose » était utilisé et aucune préconisation en termes de prise en charge n'était avancée [11].

Dans la version de 2016 de ces mêmes recommandations, l'amylose était à nouveau mentionnée comme étiologie potentielle de pathologie myocardique infiltrative non-cancéreuse, le recours à l'IRM était recommandé comme technique de choix pour caractériser le tissu myocardique en cas de suspicion d'amylose avec un niveau de classe 1C et, pour la première fois, le terme d'amylose cardiaque à transthyrétine apparaît afin de mettre en avant le potentiel diagnostique de la scintigraphie osseuse au biphosphonate [12].

C'est dans la version de 2021 des recommandations de l'ESC où l'amylose fait largement son apparition et plus spécifiquement l'ATTR-CM. L'amylose est décrite, de la même façon qu'elle l'était en 2012 et 2016, dans les étiologies potentielles d'insuffisance cardiaque à présentation infiltrative. L'IRM, la scintigraphie osseuse et la biopsie endomyocardique y sont à nouveau préconisées pour exploration de l'amylose, avec le même niveau de recommandation 1C pour l'IRM. Une section dédiée aux cardiomyopathies hypertrophiques repositionne l'amylose comme un diagnostic différentiel devant toute augmentation d'épaisseur du septum inter-atrial, des valves auriculo-ventriculaires ou du ventricule droit.

Les recommandations de 2021 s'attardent sur la définition de l'insuffisance cardiaque et de ses sous-catégories déterminées par le type de fraction d'éjection : réduite ($\leq 40\%$), modérément réduite (40-49%) et préservée ($\geq 50\%$). Pour la première fois, la recherche et le traitement de l'étiologie sous-jacente à l'ICFEp est préconisée avec un niveau de recommandation de classe 1C. Dans les recommandations précédentes,

seul le traitement des comorbidités associées était avancé dans la prise en charge de l'ICFEP. L'amylose, de part sa nature infiltrative et restrictive, a tendance à réduire le volume d'éjection systolique (ou volume ventriculaire gauche télédiastolique), utilisé comme dénominateur dans le calcul de la fraction d'éjection. Ainsi, la recherche d'amylose chez les patients avec une fraction d'éjection anormalement haute (65-70%) et par extension en ICFEP, est mentionnée en priorité dans la recherche étiologique de ladite ICFEP.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être adapté selon la FEVG des patients. Dans l'ICFER, la mise en place d'une quadrithérapie par IEC/ARAII, β -bloquant, Antagoniste minéralocorticoïde, SGLT2i est recommandée chez tous les patients pour la réduction de la mortalité. Ce n'est pas le cas de l'ICFEP où aucun traitement, à l'heure de la publication des recommandations ESC 2021, n'avait démontré son efficacité dans cette population. La prise en charge reposait jusqu'alors sur un traitement symptomatique par diurétique afin de contrôler la volémie des patients [13]. Depuis la publication des résultats de l'étude EMPEROR-preserved fin 2021, le paradigme de prise en charge de l'ICFEP a changé. Dans cette étude de phase III NCT03057951, interventionnelle, double aveugle, 5 988 patients ont été randomisés en deux bras : empagliflozine 10 mg en 1 prise journalière versus placebo. Les patients inclus étaient en classe II à IV de la NYHA et avaient une fraction d'éjection > 40%. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite hiérarchisé entre les décès pour cause cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Sur une période médiane de 26,2 mois, 13,8% des patients traités par empagliflozine ont déclaré un événement primaire contre 17,1% des patients sous placebo (HR 0,79, IC95% [0,69-0,90], $p < 0,001$) [14].

Les recommandations de l'ACC en mars 2022 intègrent les résultats de l'étude EMPEROR-preserved et positionnent l'empagliflozine dans le traitement de fond de l'ICFEP avec un niveau de recommandation de classe 2A [15].

L'ensemble des études cliniques ayant cherché à démontrer une efficacité de traitement dans l'ICFEP se sont révélées négatives. L'ICFEP est un syndrome complexe dont les causes sont très hétérogènes, parmi lesquelles l'amylose cardiaque. La présence de l'amylose chez les patients inclus dans les essais d'ICFEP a été mise en cause dans l'échec des thérapeutiques à l'étude étant donné les

caractéristiques particulières, la faible tolérance aux traitements classiques d'insuffisance cardiaque et la sévérité des atteintes des patients avec amylose cardiaque. Une analyse rétrospective conduite par Oghina S, et al. a mis en avant la correspondance entre le profil d'une cohorte de patients avec amylose cardiaque et les critères d'inclusion de 8 études dans l'ICFep : CHARM-preserved (candesartan) ; PEP-CHF (perindopril) ; DIG-PEF (digoxine) ; I-PRESERVED (irbesartan) ; SENIORS (nebivolol) ; TOPCAT (spironolactone) ; EDIFY (ivabradine) ; PARAGON (sacubitril/valsartan). Parmi les patients atteints d'amylose cardiaque dans la cohorte étudiée, de 16 à 65% correspondaient aux critères d'inclusion dans les 8 essais cliniques retenus pour l'analyse. Cette correspondance seule ne suffit pas à démontrer l'impact de l'amylose cardiaque sur l'échec des résultats de ces études, cependant l'analyse met en avant une surmortalité dans la cohorte de patients amylose cardiaque suivis par rapport aux cohortes de patients dans les études DIG-PEF et TOPCAT. A 37 mois de suivi moyen, la mortalité toutes causes des patients de l'étude DIG-PEF était de 23% contre 40% dans la cohorte amylose et à 40 mois de suivi moyen, la mortalité toutes causes de l'étude TOPCAT était de 15% contre 51% dans la cohorte amylose. Cela amène Oghina S. et al, à proposer un screening systématique des patients à la recherche d'amylose cardiaque dans les futurs protocoles d'essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de thérapeutiques contre l'ICFep [16].

Ni les recommandations ESC 2021, ni les recommandations ACC-AHA 2022 ne se positionnent sur l'intérêt d'une bithérapie SGLT2i-tafamidis, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose à transthyrétine [13], [15]. La publication des résultats positifs de phase III, NCT01994889, du tafamidis dans le traitement de l'ATTR-CM (voir partie I.C.1.) en 2018 constituent une avancée majeure dans la prise en charge de cette pathologie. Une avancée mise en lumière dans les recommandations ESC et ACC-AHA avec la création d'une section dédiée à la prise en charge de l'amylose cardiaque dans les 2 publications où l'ESC intègre les signes d'alertes du diagnostic, un algorithme diagnostic et attribue un niveau de recommandation 1B au tafamidis dans le traitement de l'ATTR-CM chez les patients en classe NYHA I-II [13] et où l'ACC-AHA intègre également un algorithme diagnostic et attribue un niveau de recommandation 1 au tafamidis dans le traitement de l'ATTR-CM chez les patients en classe NYHA I-III [15].

B. Modalités et perspectives diagnostic

1. Du diagnostic invasif au diagnostic non-invasif

Les amyloses cardiaques, par leur nature rare et hétérogène d'un point de vue clinique, sont des pathologies difficiles à reconnaître et la suspicion diagnostic n'était jusqu'alors réalisée que dans les centres experts de ce groupe de pathologie.

La suspicion est réalisée sur critères cliniques, échographiques, électrocardiographiques, radiologique. Ces examens non invasifs, utilisés depuis les années 1970 pour certains, depuis les années 1900 pour l'IRM cardiaque par exemple, ne suffisent pas à poser un diagnostic de certitude. Pour cela, le recours à la méthode dite invasive a été le gold-standard du diagnostic jusqu'à ce que des consensus d'experts apparaissent ces dernières années préconisant le recours à la méthode dite non-invasive [17].

La méthode invasive consiste à réaliser un prélèvement histologique de tissu chez le patient suspecté et d'envoyer l'échantillon prélevé en anatomopathologie pour analyse. La méthode non-invasive consiste à réaliser une scintigraphie osseuse aux biphosphates couplée à une série d'analyse immunobiologiques : électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires à la recherche de gammopathie monoclonale, dosage des chaînes légères d'immunoglobuline et protéinurie de Bence-Jones [18].

a. La méthode invasive

Il existe plusieurs sites possibles de prélèvement pour la biopsie tissulaire dans le diagnostic des amyloses. Tous les sites ne présentent pas le même rendement en termes de résultats, la sensibilité de l'analyse varie en fonction de l'organe prélevé, du type d'amylose sous-jacente ainsi que de la taille de l'échantillon prélevé [19].

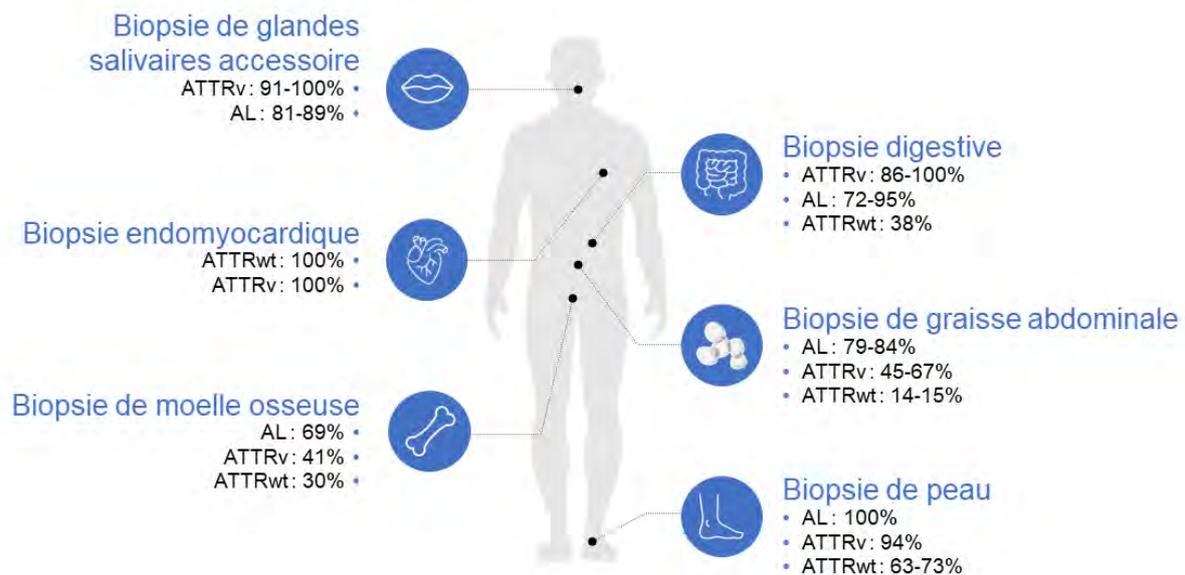
Les rendements de biopsies extra-cardiaques sont généralement plus élevés dans l'amylose AL que dans l'amylose ATTRv. Cependant, ils sont plutôt faibles dans l'amylose ATTRwt [20].

Les pratiques d'un pays à l'autre ne sont forcément les mêmes lorsqu'il s'agit de standardiser le site de biopsie préférentiel. De nombreux pays ont plus facilement recours à la biopsie de graisse abdominale, là où la France a plus tendance à réaliser des biopsies de glandes salivaires accessoires. De plus, l'augmentation récente de la

suspicion et du diagnostic des amyloses ATTR de type sauvage a été concomitante avec l'arrivée de la méthode diagnostique non-invasive. Cela pourrait expliquer l'absence de donnée identifiée concernant le rendement des biopsies de glandes salivaires accessoires dans l'ATTRwt.

L'absence de données concernant le rendement des biopsies endomyocardiques dans l'amylose AL peut s'expliquer par les bons rendements observés sur les sites de prélèvements extracardiaques. Bien que probablement réalisés, les résultats n'en sont pas publiés. [21]–[23]

Figure 2 : Rendement des sites de prélèvements analysés en anatomopathologie par type d'amylose.



Quel que soit le site de biopsie choisi, il sera important de prélever au minimum 2 échantillons de 1 à 2 mm de plus grand axe. L'un sera fixé avec du formol tamponné et l'autre devra être frais, secondairement congelé pour être utilisé en immunofluorescence. Un 3^{ème} échantillon peut être éventuellement prélevé afin de réaliser une fixation en glutaraldéhyde et une analyse en microscopie électronique.

L'analyse histologique se déroule en 2 temps. Dans un premier temps, il s'agit de détecter l'amylose. Pour cela, une coloration au Rouge Congo de l'échantillon fixé est réalisée pour observation au microscope optique en lumière polarisée. La présence d'amylose est confirmée à l'observation d'une biréfringence vert-pomme virant au rose hyalin sous une lumière normale.

L'absence de dépôts visibles en microscopie optique n'élimine pas une amylose. En effet, des problèmes techniques et des difficultés d'interprétation peuvent subvenir : les dépôts amyloïdes sont hétérogènes, il peut ne pas y avoir de dépôt sur une coupe donnée ; l'épaisseur de coupe peut être insuffisante ; le manque de sensibilisation à l'amylose de certains manipulateurs peut entraîner des erreurs d'interprétation et fausser le résultat. La variabilité inter-opérateur peut être réduite en utilisant un colorant alternatif : le Rouge Sirius Amylose. Que le colorant choisi soit le Rouge Congo ou le Rouge Sirius (ou même d'autres coloration moins spécifiques telles que la Thioflavine ou le Violet de Paris), des coupes plus épaisses (7 μm) que la normale (2-3 μm) sont nécessaires.

Dans un deuxième temps, il s'agit de typer l'amylose. Pour cela, la méthode de première intention est l'immunomarquage faisant recours à un panel minimum d'anticorps, à savoir :

- Les anticorps anti- κ et anti- λ utilisés sur fragment congelé avec la méthode d'immunofluorescence
- Les anticorps anti-TTR et anti-SAA utilisés sur fragment fixé en immunohistochimie

Les principales limites de cette étape de typage résident dans :

- La contamination par le sérum lors de la découpe des lames
- La modification des protéines lors de la préparation des lames, faisant perdre leurs épitopes d'intérêt pour les anticorps
- L'absence de l'intégralité du panel minimum d'anticorps dans le laboratoire d'analyse, entraînant des résultats partiels et ne pouvant conduire à un diagnostic de certitude
- La qualité intrinsèque des anticorps anti- κ , anti- λ , anti-TTR et anti-SAA commercialisés entraînant pour les anti-TTR de nombreux faux-positifs dû à un marquage peu spécifique et la présence consécutive d'un bruit de fond persistant sur les lames ou pour les anti- κ et anti- λ de nombreux faux négatifs
- L'absence d'échantillon congelé envoyé pour analyse ayant pour conséquence, soit le recours à la méthode d'immunohistochimie sur échantillon fixé avec les anticorps anti- κ et anti- λ qui possède des résultats de sensibilité et spécificité moindres par rapport à la méthode d'immunofluorescence, soit le recours à un

déparaffinage de l'échantillon fixé entraînant une potentielle altération majeure des protéines tissulaires. [19], [24]–[27]

Tableau 3 : Performance des anticorps anti-transthyréline et anti-chaînes légères d'immunoglobuline pour le diagnostic d'amylose selon la méthode d'analyse immunologique effectuée.

	Ac anti-TTR en IHC [28]	Ac anti-CL d'Ig en IHC [28]	Ac anti-CL d'Ig en IF [29]
Sensibilité	87,5%	46,6%	84,6%
Spécificité	42,8%	66,6%	92,4%
VPP	46,6%	70%	-
VPN	85,7%	42,8%	-

Il est rapporté que pour un recrutement tout venant, les erreurs ou échecs de typage peuvent aller jusqu'à 56% des cas lors que la méthode de typage utilisée est l'immunomarquage. La méthode de seconde intention est la protéomique via LC-MS/MS (nano-chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse en tandem) qui elle, est informative à hauteur de 98% pour une sensibilité et une spécificité de 98% [27], pour une concordance de 100% entre la spectrométrie de masse et la méthode IH/IHC selon l'expérience toulousaine entre janvier 2010 et septembre 2021 [30]. La méthode utilise l'échantillon fixé, nécessite que le bloc ne soit pas épuisé après l'analyse primaire. Une microdissection laser est réalisée à partir d'un matériel de 0,1 mm³ et permet de typer n'importe quelle amylose connue. Les limites en sont le coût, la disponibilité en France et le fait risque de négativité en cas de faible abondance des dépôts [19].

b. La méthode non-invasive

Elle fait appel à la combinaison d'interprétation de différents examens : la scintigraphie osseuse et l'immunobiologie.

La première moitié de la méthode non-invasive consiste à réaliser en parallèle les 4 examens d'immunobiologie de l'électrophorèse et immunofixation des protéines

sériques et urinaires à la recherche de gammopathie monoclonale, le dosage des chaînes légères d'immunoglobuline et la protéinurie de Bence-Jones [18].

Selon la série de Lachmann HJ, *et al.* 2002, une gammopathie monoclonale ne doit pas être prise pour synonyme d'amylose AL. En effet, parmi 350 patients ayant une amylose systémique présumée comme étant AL, 10% (34/350) étaient des amyloses génétiques dont 13 ATTRv [31]. L'une des principales étiologies responsables d'amylose AL est la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS ou monoclonal gammopathy of undertermined significance) aux côtés de plusieurs pathologies oncohématologiques [32]. Cependant, la prévalence des MGUS augmente physiologiquement avec l'âge : 3% des plus de 50ans développent un MGUS, 7% des plus de 70ans, sans pour autant développer une amylose AL [33]. De plus, selon la série de Geller HI, *et al.* 2017, 23% (26/113) des patients ATTRwt présentaient un MGUS [34].

En cas de protéinurie, le dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines peut être faussement négatif, il est donc indispensable de toujours réaliser la recherche de protéinurie via l'examen de la protéinurie de Bence Jones en parallèle afin de pouvoir correctement interpréter les résultats du dosage.

Le taux de CLL dépend :

- du niveau de production
- du niveau d'élimination

L'interprétation du dosage des CLL se fait sur le ratio κ/λ en fonction du DFG [35].

Tableau 4 : Valeurs des chaînes légères en fonction du DFG. D'après Roussel M. 2022.

CDK-EPI (mL/min/1,73m ²)	κ	λ	Ratio
≥ 60	3,3-19,4	5,71-26,3	0,26-1,65
45-49	10-47	9,1-39,2	0,64-1,92
30-44	12,5-70,8	10,9-52,8	0,68-2,06
< 30	17,8-117,3	14,5-94,4	0,67-2,17

La seconde moitié de la méthode non-invasive dans la recherche de l'amylose cardiaque concerne le recours à la scintigraphie osseuse. Il a été rendu possible grâce aux travaux de Perugini E, *et al.* en 2005 mettant en avant une différence significative

de la rétention cœur/corps entier du radiotracer Acide ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylique ou ^{99m}Tc -DPD du groupe de patients ATTR versus AL et du groupe de patients ATTR versus contrôles. Il s'agit de cette même étude qui a permis l'introduction en routine de l'utilisation du score visuel de Perugini pour la classification des résultats de scintigraphie osseuse dans le bilan des amyloses cardiaques à savoir : un score 0 pour une absence de rétention de radiotracer par le cœur et un marquage osseux normal ; un score 1 pour un marquage léger du cœur et un marquage osseux normal ; un score 2 pour un marquage modéré du cœur et un marquage osseux diminué ; un score 3 pour un marquage fort du cœur et un marquage osseux léger voire absent [36].

Il n'existe pas de comparaison directe entre les différents radiotraceurs aux biphosphonates disponibles : ^{99m}Tc -PYP ; ^{99m}Tc -DPD ; ^{99m}Tc -HMDP. Cependant, ils peuvent tous être utilisés indifféremment dans le cadre du diagnostic de l'amylose. Le ^{99m}Tc -DPD et le ^{99m}Tc -HMDP seront utilisés préférentiellement en Europe et le ^{99m}Tc -PYP aux Etats-Unis, pour des raisons d'accès à ces produits [17].

Chez les patients présentant un score de Perugini de 2 ou 3 en l'absence de gammopathie monoclonale sérique et urinaire, le diagnostic de d'ATTR peut se faire sans recourir à un prélèvement tissulaire pour analyse histologique grâce à une sensibilité et valeur prédictive positive >98%. Cependant, étant donné que plus de 20% des patients AL présentaient un marquage substantiel à la scintigraphie (score de Perugini >2), la preuve histologique reste indispensable si les résultats des examens immunobiologiques venaient à présenter une anomalie plasmocytaire. De plus, la spécificité de la scintigraphie osseuse reste faible, à hauteur de 68%, notamment dû à l'absence de marquage ou à un marquage léger des amyloses AL [37].

Une fixation très importante est en faveur du diagnostic d'ATTR mais ne permet pas d'éliminer l'AL. Les cas de faux positifs et de faux-négatifs à la scintigraphie osseuse au biphosphonate dans le cadre de la détection de l'ATTR-CM sont résumés en Tableau 5. Par exemple, certaines mutations de la transthyrétine comme la Phe63Leu présentent une fixation myocardique faible ou nulle du traceur osseux à la scintigraphie [38] ou à l'inverse, un traitement par hydroxychloroquine peut induire une cardiomyopathie restrictive prenant le marquage cardiaque à la scintigraphie osseuse [39].

Tableau 5 : Faux positifs et négatifs dans la détection de l'ATTR-CM à la scintigraphie osseuse au biphosphonate. Adapté de Garcia-Pavia P, et al.

Faux positifs	Faux négatifs
Autres amyloses (AL, AApoAI, AApoAII, ApoAIV, Aβ2M) Toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine Radiotraceur du sang circulant Fracture de la cage thoracique Calcifications valvulaires/annulaires Infarctus du myocarde récent (< 4 semaines)	Mutations spécifiques de la TTR : p.Phe84Leu, p.Ser97Tyr Pathologie précoce Acquisition trop tardive Acquisition trop précoce

L'arrivée de la méthode non-invasive dans l'arsenal diagnostique des cliniciens impliqués dans la prise en charge de l'amylose cardiaque permet de poser le diagnostic de certitude d'amylose TTR dans la grande majorité des cas, lorsque la scintigraphie osseuse est très évocatrice et en absence de preuve biologique d'amylose AL. Cependant, dans les cas plus complexes, devant une scintigraphie faiblement positive ou négative ou devant des résultats immunobiologiques positifs, la preuve histologique et donc le retour à la méthode invasive est indispensable [40]. L'algorithme diagnostique de l'amylose cardiaque est présenté en annexe (voir Figure annexée A1). Dans l'amylose AL, la confirmation du typage en anatomopathologie est un prérequis à la mise sous traitement par chimiothérapie.

2. Développement de solutions d'intelligence artificielle

L'intelligence artificielle, une technologie capable de simuler l'intelligence humaine, dans son concept, laisse présager de nombreuses applications. Son utilisation en santé et notamment dans l'aide au diagnostic précoce de pathologies est désormais une réalité. Appliqué au diagnostic de l'amylose, aujourd'hui encore sous-diagnostiquée, l'IA pourrait avoir un impact significatif sur l'identification des patients qui en sont atteints.

La terminologie « intelligence artificielle » comprend des concepts tels que le « machine learning », le « deep learning » ou le « réseau de neurone », qui ont tous pour caractéristique commune la lecture automatisée et l'interprétation de données à la suite d'un apprentissage.

L'ensemble des outils de la suspicion et du diagnostic de l'amylose, tel que l'échocardiogramme, l'électrocardiogramme, l'imagerie par résonance magnétique, la scintigraphie osseuse, ont d'ores et déjà été sujets à études dans le développement de solution d'IA, isolément les uns des autres et pour des utilisations diverses. Certaines publications voient désormais le jour sur le développement de solutions d'IA spécifiques au diagnostic de l'amylose [41].

Huda A, et al. 2021 ont publié les résultats du développement d'un modèle de machine learning sur la base des données médicales déclarées dans les dossiers électroniques de soins hospitaliers des patients. Leur objectif est d'appliquer l'algorithme dans le cadre d'une recherche systématique de l'amylose ATTRwt-CM dans des populations de patients non-sélectionnés. Le développement de l'algorithme a été réalisé en 3 temps. La première phase a consisté à l'entraînement de l'algorithme sur une cohorte incluant 1 071 patients ATTRwt-CM avec insuffisance cardiaque et 1 071 patients avec insuffisance cardiaque sans amylose. La seconde phase a consisté à la validation de l'algorithme sur 3 cohortes différentes de patients : (1) 173 patients ATTRwt-CM avec insuffisance cardiaque et 173 patients avec insuffisance cardiaque sans amylose ; (2) 7 296 patients amylose cardiaque avec IC et 7 296 patients IC sans amylose ; (3) 1 943 patients amylose cardiaque avec IC et 1943 patients IC sans amylose. La troisième phase a consisté au test de l'algorithme sur une cohorte externe de 261 patients amylose cardiaque avec IC et 39 393 patients IC sans amylose.

La performance du modèle sur la cohorte de la première phase a été mesurée, l'expression des résultats par la courbe ROC montre une AUC de 0,93. La spécificité, sensibilité et exactitude du modèle sont toutes de 87%. Sur les cohortes de la seconde et troisième phase, les courbes ROC sont respectivement de : 0,95 ; 0,76 ; 0,78 ; 0,80. Le développement de cet algorithme a permis l'exploration et l'identification de combinaisons phénotypiques d'expression de l'amylose sur le plan cardiaque et extracardiaque prédictives de l'atteinte cardiomyopathique. Contrairement aux outils d'IA développés sur 1 examen spécifique tel que l'échographie ou l'IRM, ici, les indicateurs relèvent de la clinique, la biologie, l'imagerie, dans une approche complètement intégrative de l'ensemble des paramètres connus de l'amylose [42].

Le recours aux données de santé reste encore une méthode avec un certain nombre de limites, telle que la présence ou non de personnel dédié au sein du DIM

(Département d'Information Médicale) des hôpitaux, ou encore l'absence d'interopérabilité des systèmes d'un pays à l'autre à cause des différents systèmes de codage des actes hospitaliers, voire même une absence totale de codage. Ces éléments peuvent mettre en défaut la qualité apparente des résultats et introduire un doute, justifié ou non, sur l'applicabilité des outils qui en sont dérivés en pratique clinique courante. Il s'agit là d'un travail de sensibilisation allant au-delà de l'amylose et qui concerne la maîtrise de ces systèmes par les professionnels de santé directement.

Goto S, et al. 2021 ont choisi de développer un outil de lecture automatisée sur les résultats combinés d'examen électrocardiographique et échocardiographique. Pour la partie ECG, trois groupes ont été constitués parmi la cohorte de patients d'un seul et même centre avec : 5 495 ECG pour la partie dérivation ; 2 247 ECG pour la partie validation ; 3 191 ECG pour la partie test. La performance du modèle a ensuite été testée sur 2 cohortes supplémentaires de 2 autres centres avec 842 et 1 103 ECG. L'exactitude du modèle mesurée sur la première cohorte était de 91%, contre 85% et 86% dans les deux cohortes test et était similaire lorsqu'étaient considérées uniquement le 1^{er} ECG de chaque patient avec respectivement : 91%, 83% et 83%. Pour la partie échographie, le modèle développé s'est basé sur une boucle unique en acquisition apicale 4 cavités et de la même façon que pour l'ECG, trois groupes ont été constitués parmi la cohorte d'un seul centre avec : 6 376 boucles pour la partie dérivation ; 2 684 boucles pour la partie validation ; 4 117 boucles pour la partie test. La performance du modèle a ensuite été testée sur 4 cohortes de centres différents avec 441, 369, 229 et 239 boucles échographiques. L'exactitude du modèle mesurée sur la première cohorte était de 96%, contre 91%, 89%, 100% et 96% dans les 4 cohortes test et était similaire lorsqu'étaient considérées uniquement la 1^{ère} échographie de chaque patient avec respectivement : 96%, 93%, 88%, 100% et 96%. Des sous-analyses par type d'amylose et par fenêtre temporelle jusqu'au diagnostic sont disponibles. Le modèle échographique surpassait les performances des cardiologues experts et d'autant plus dans le diagnostic des formes ATTR que des formes AL.

L'appariement des modèles ECG et échographique était possible pour 11 541 et 6 792 patients des 2 cohortes externes utilisées dans l'évaluation des modèles. La valeur

prédictive positive (VPP) obtenue lors de la combinaison des 2 modèles était de 75% pour des valeurs de sensibilité de 47,5% et 34,8% respectivement.

Parmi les limites évoquées, il est intéressant de retenir que : l'apparente supériorité du modèle est évaluée dans un contexte où les cliniciens n'avaient pas accès à l'ensemble des informations cliniques, biologiques et d'imagerie des patients auxquels ils ont accès en temps normal ; les pathologies à faible prévalence tel que l'amylose influent négativement les paramètres de performance des outils évalués ; le sous-diagnostic de la pathologie entraîne un risque accru de faux négatifs dans la population contrôle altérant les paramètres d'évaluation du modèle [43].

Un point d'attention supplémentaire peut être soulevé à la vue de ces résultats, il s'agit de la question concernant l'apprentissage des modèles à reconnaître une pathologie à un stade précoce. Un modèle de machine learning permettra à l'outil de reconnaître ce qui lui a été demandé de reconnaître. Les résultats mis en avant ici montrent des résultats similaires mais un peu plus faibles sur les données les plus précoces des patients. L'augmentation de la sensibilisation au diagnostic de l'amylose va de pair avec une évolution du profil clinique au diagnostic, détaillé en partie I.D.4, et consistant avec la volonté d'une prise en charge la moins tardive possible. Ramené au domaine de l'IA, cela implique de développer des outils sur la base de patients avec le plus faible retentissement pathologique ou le recours à des technologies plus évoluées qui s'affranchissent de l'information donnée par l'humain et qui apprennent d'elles-mêmes à repérer des atteintes infracliniques.

C'est le concept étudié par Grogan M, et al. 2021 dans le développement d'un modèle prédictif ayant recours à la technologie du réseau de neurone pour l'examen ECG seul. Les ECG à 12 dériviations utilisés provenaient de 2 541 patients diagnostiqués d'amylose ATTR ou AL et mesurés avant les 180 jours précédant le diagnostic. Des ECG 1 et 6 dériviations ont été également enregistrés. Les données ont été réparties en 3 lots avec : 2997 ECG pour la cohorte entraînement ; 999 ECG pour la cohorte de validation ; 999 ECG pour la cohorte test. La performance du modèle sur la cohorte test a été mesurée, l'expression des résultats par la courbe ROC montre une AUC de 0,91, avec une sensibilité à 84%, une spécificité à 85%, une VPP à 86% et une VPN à 84%. Les ECG disponibles avaient été enregistrés entre 5 ans et 6 mois avant le diagnostic d'amylose pour 396 patients. Le modèle est parvenu à diagnostiquer l'amylose chez 234 patients, soit 59% de la cohorte. En regard de l'espérance de

survie médiane à 6 mois chez les patients AL avec atteinte cardiaque, l'impact pronostic du diagnostic précoce est non négligeable [44].

Les perspectives proposées par l'intelligence artificielle dans le diagnostic de l'amylose sont prometteuses et les premiers résultats du développement de ces outils sont encourageants malgré l'existence des biais évoqués. Le prochain défi à relever reste la mise en œuvre de tels algorithmes et modèles en pratique clinique courante au regard des systèmes de soins de chaque pays et de leurs réglementations associées.

C. Tafamidis

1. Etudes cliniques

Le tafamidis est un dérivé de benzoxazole sans activité anti-inflammatoire non stéroïdienne. Il se lie sélectivement au site de fixation de la thyroxine avec une forte affinité et inhibe la dissociation du tétramère en monomère.

L'étude ATTR-ACT est une étude de phase III NCT01994889, multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle, versus placebo.

Afin d'être éligible à l'inclusion dans ATTR-ACT, les patients devaient être âgés de 18 à 90 ans, être atteint de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine sauvage ou mutée. L'atteinte cardiaque devait être confirmée par échographie avec un septum interventriculaire supérieur à 12 mm, un antécédent d'insuffisance cardiaque, un taux de N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) supérieur ou égal à 600 pg/mL et un test de marche de 6 min pour lequel la distance parcourue était supérieure à 100 m.

Les patients étaient exclus si leur atteinte cardiaque n'était pas due à la cardiopathie amyloïde à transthyrétine, s'il étaient en classe IV du score d'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (NYHA), s'ils présentaient une amylose à chaînes légères, un historique de transplantation hépatique ou cardiaque, un dispositif cardiaque implantable, s'ils avaient reçu précédemment un traitement par tafamidis meglumine, s'ils avaient un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 25 mL/min/1,73m², des taux de transaminases hépatiques excédant 2 fois la limite supérieure à la normale, un index de masse corporelle modifié inférieur à 600, s'ils recevaient un traitement concomitant susceptible d'altérer le cours de la pathologie amyloïde.

Les patients inclus ont été randomisés selon le ratio 2:1:2 dans les bras : traitement par tafamidis meglumine 80 mg (4 x 20mg) ; traitement par tafamidis meglumine 20 mg ; traitement par placebo. La durée de suivi était de 30 mois. Une étude d'extension était prévue et proposée aux patients à la fin de l'étude ATTR-ACT. Les analyses conduites ont combiné les bras traitement par tafamidis meglumine 80 mg et 20 mg et les ont comparés au bras placebo, à l'exception des analyses exploratoires dédiées à la comparaison des doses.

L'analyse principale de l'étude ATTR-ACT reposait sur l'évaluation d'un critère combiné hiérarchisé associant la mortalité toutes causes et les hospitalisations d'origine cardiovasculaires et donnant la priorité à l'événement le plus grave, à savoir la mortalité toutes causes. Le critère primaire a été évalué par la méthode de Finkelstein-Schenfeld, une méthode qui permet d'apparier chaque patient à tous les autres patients de l'étude et de les comparer entre eux. Les analyses secondaires de l'étude ATTR-ACT reposaient sur l'évaluation de l'évolution entre l'inclusion et 30 mois du test fonctionnel de marche de 6 min et du questionnaire de qualité de vie du score KCCQ-OS (Kansas city cardiomyopathy questionnaire – Overall summary).

L'étude ATTR-ACT a comptabilisé 441 patients dont 264 ont reçu du tafamidis meglumine et 177 du placebo. Les caractéristiques cliniques initiales des patients étaient comparables. La moyenne d'âge était de 75 ans avec une forte proportion d'hommes. Les formes mutées étaient représentées à hauteur de 24% avec les mutations prédominantes Val122Ile, Thr60Ala, Ile68Leu.

Selon l'analyse primaire réalisée avec la méthode de Finkelstein-Schoenfeld, le traitement par tafamidis meglumine était supérieur au placebo après 30 mois ($p < 0,001$) avec un win ratio de 1,6995 (IC 95% [1,255 ; 2,289]). Les courbes de survie de Kaplan-Meyer montrent une réduction significative de 30% (HR 0,70 ; IC 95% [0,51 ; 0,96]) de la mortalité toutes causes lors du traitement par tafamidis meglumine versus placebo avec une divergence des courbes après approximativement 18 mois de traitement. Lorsque les transplantations cardiaques ou la pose de dispositif cardiaque implantable n'étaient pas considérées comme des décès, la réduction de la mortalité toutes causes lors du traitement par tafamidis meglumine versus placebo était de 33% (HR 0,67 ; IC 95% [0,49 ; 0,94]). L'analyse en régression de Poisson montrent une réduction significative de 32% (RR 0,68 ; IC 95% [0,56 ; 0,81]) de la fréquence des hospitalisations pour cause cardiovasculaire lors du traitement par tafamidis

meglumine versus placebo avec une divergence des courbes après approximativement 9 mois de traitement.

Selon l'analyse secondaire, le tafamidis meglumine était supérieur au placebo dès 6 mois de traitement sur les critères du test fonctionnel de marche de 6 minutes, avec une réduction du déclin de la distance de marche de $75,68 \pm 9,24\text{m}$ ($p < 0,001$) et du score de qualité de vie de Kansas city (KCCQ-OS), avec une réduction du déclin du score de $13,65 \pm 2,13$ points ($p < 0,001$) [45].

A la fin de l'étude ATTR-ACT, les patients ont bénéficié de l'étude d'extension ayant une durée supplémentaire de 60 mois. Durant la première phase de l'étude d'extension, les patients ayant bénéficié du tafamidis meglumine à la dose de 80 et 20 mg par jour ont continué à être traités à la même dose, les patients ayant été mis sous placebo ont été rerandomisés selon le ratio 2:1, dans les bras 80 et 20 mg respectivement. A la fin de la première phase de l'étude d'extension les patients ont été traités sur une médiane de 39 mois (ATTR-ACT + Etude d'extension). Durant la deuxième phase de l'étude d'extension, l'ensemble des patients ont été mis sous traitement par tafamidis free-acid 61 mg une fois par jour, formulation bioéquivalente au tafamidis meglumine 4x20mg une fois par jour. [46], [47]

Les analyses exploratoires d'ATTR-ACT avaient commencé à s'intéresser à la différence d'efficacité selon la dose de tafamidis meglumine reçue. Dans ATTR-ACT, autant le traitement par tafamidis meglumine 80 mg que 20 mg a réduit significativement le critère combiné de la mortalité toutes causes et de la fréquence des hospitalisations pour cause cardiovasculaire des patients versus ceux traités par placebo ($p < 0,0030$ et $p < 0,0048$ respectivement), le déclin fonctionnel évalué par le test de marche de 6 minutes ($75,77 \pm 10,08\text{m}$ et $75,57 \pm 13,71\text{m}$ respectivement), le déclin de la qualité de vie évalué par le score de Kansas city ($13,48 \pm 2,20$ et $13,99 \pm 2,96$ respectivement). Le traitement par tafamidis meglumine 80 mg a réduit significativement la mortalité toute cause seule de 31% (HR 0,690 ; IC 95% [0,487 ; 0,979]).

Le critère primaire de l'étude d'extension d'ATTR-ACT était la mortalité toutes causes, la transplantation cardiaque ou la pose d'un dispositif cardiaque implantable étant considérés comme des décès. Des analyses en sous-groupes ont permis de s'intéresser à l'efficacité à long terme du tafamidis selon le génotype de l'amylose à transthyrétine (ATTRwt ou ATTRm) et selon la sévérité de l'atteinte initiale (selon le stade NYHA avec les classes I et II versus III). [48]

Une analyse de l'étude d'extension à 51 mois de médiane de suivi a montré une réduction relative du risque de mortalité de 30% lorsque les patients ont débuté le traitement par la dose de 80 mg de tafamidis meglumine versus les patients ayant débuté le traitement par la dose de 20 mg de tafamidis meglumine ($p=0,0374$). Avec un ajustement sur les co-variables d'âge, de taux de NT-proBNP et de test de marche de 6 minutes, la réduction relative du risque de mortalité des patients atteignait 43% ($p<0,05$) chez les patients traités à 80 mg versus 20 mg [47].

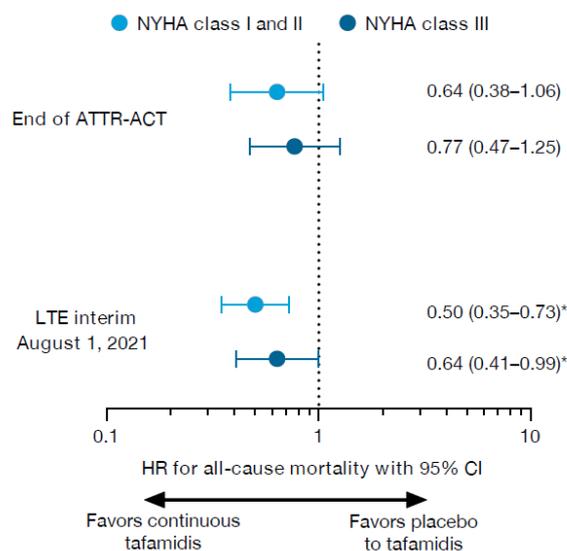
A 58,5 mois de médiane de suivi, une analyse a été conduite afin de comparer le groupe de patients ayant débuté le traitement par tafamidis meglumine à 80 mg dès le début d'ATTR-ACT et le groupe de patients ayant débuté le traitement de façon retardée à partir du début de l'étude d'extension (ancien bras placebo d'ATTR-ACT). Un total de 110 patients ont bénéficié du tafamidis de façon continue tandis que 82 patients ont pu bénéficier du tafamidis de façon retardée, à partir du début de l'étude d'extension.

La réduction du risque relatif de mortalité toutes causes était significative à hauteur de 41% pour les patients traités précocement versus le traitement tardif (HR 0,59 ; IC 95% [0,44 ; 0,79]). La divergence des courbes de survie par rapport au bras placebo a pu être observée après environ 17 mois de traitement, que le traitement ait été initié précocement ou tardivement. L'extrapolation du groupe placebo d'ATTR-ACT indique une médiane de survie à 35,2 mois, le groupe de patient traités tardivement montre une médiane de survie de 35,8 mois et le groupe de patients traités précocement montre une médiane de survie de 67,0 mois (avec un nombre important de données censurées, soumises à évolution).

Dans le sous-groupe des patients ATTRwt, la réduction du risque relatif de mortalité toutes causes était significative à hauteur de 39% pour les patients traités précocement versus tardivement (HR 0,61 ; IC 95% [0,43 ; 0,87]). Dans le sous-groupe des patients ATTRm, elle était également significative à hauteur de 43% (HR 0,57 ; IC 95% [0,33 ; 0,99]). Dans le sous-groupe des patients NYHA I-II, elle était significative à hauteur de 44% (HR 0,56 ; IC 95% [0,38 ; 0,82]) tandis qu'elle n'a pas atteint la significativité dans le groupe des patients NYHA III (HR 0,65 ; IC 95% [0,41 ; 1,01]). [48]

Les données les plus récentes présentées au congrès HFA 2022, mettent en avant la significativité des résultats pour le sous-groupe NYHA III (HR 0,64 ; IC 95% [0,408 ; 0,992], $p = 0,0460$) [49].

Figure 3 : Hazard ratio pour la mortalité toutes causes dans l'étude ATTR-ACT et son étude d'extension selon la classe NYHA à l'inclusion. D'après Elliott P, et al. 2022.



2. RTU

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a accordé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) le 28 novembre 2018 au tafamidis meglumine dans le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine chez les patients NYHA I, II et III à la posologie de 20 mg ou 80 mg (4 capsules de 20 mg) par jour, par voie orale, en 1 prise par jour, dans l'attente d'une autorisation de mise sur le marché [50].

La RTU est une procédure dérogatoire exceptionnelle, appartenant au système d'accès précoce français avant sa réforme du 1^{er} juillet 2021 et remplacée aujourd'hui par le système d'accès compassionnel. La RTU rend possible la prescription d'un médicament en dehors de ses indications possédant une AMM dans le but de répondre à un besoin thérapeutique non couvert. L'ANSM présume de l'effet favorable du rapport bénéfice/risque [51].

Dans le cadre de son AMM, délivrée en 2011, la spécialité VYNDAQEL[®] tafamidis meglumine 20 mg est indiquée dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. La posologie dans cette indication est de 20 mg administré par voie orale en une prise journalière. Dans cette indication,

VYNDAQEL® tafamidis meglumine 20 mg est soumis à prescription hospitalière par les neurologues uniquement [52].

Dans le cadre de la RTU, le médecin prescripteur est un cardiologue hospitalier et respecte le protocole d'utilisation thérapeutique. Il doit, entre autres, renseigner la fiche d'initiation destinée au laboratoire, les fiches de suivi et le cas échéant, la fiche de fin de traitement [53].

Les données collectées dans le cadre du suivi de la RTU via ces fiches d'information ont fait l'objet d'une publication lors du congrès de l'ESC 2021. L'objectif était de décrire les caractéristiques des patients ATTR-CM traités par tafamidis meglumine du 28 novembre 2018 au 27 novembre 2020.

Sur la période, 1 902 patients ont été inclus par 189 prescripteurs exerçant dans 107 établissements hospitaliers. Les centres ayant inclus au moins 50 patients étaient au nombre de 9, correspondant à 57,4% de la cohorte incluse, soit 1 092 patients. Les patients avaient un âge médian de 82 ± 9 ans, étaient des hommes dans 82% des cas et leurs classes NYHA étaient de I pour 12,4%, II pour 58,8% et III pour 28,7%. Sur les 884 patients pour lesquels les résultats du test génétique étaient disponibles, 762 (86,2%) avaient une forme sauvage de l'ATTR et 122 (13,8%) avaient une forme héréditaire de l'ATTR [54].

La RTU a pris fin le 28 novembre 2021 et les données finales de ce programme n'ont pas fait l'objet, à ce jour, de publication.

3. *AMM*

Le 12 décembre 2019, le comité des produits médicaux à usage humain (CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'Agence Européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency) adopte une opinion positive à la demande d'AMM du pour la spécialité VYNDAQEL® tafamidis 61 mg formulée par le laboratoire Pfizer [55].

L'AMM de la spécialité VYNDAQEL® tafamidis 61 mg, bioéquivalente à la dose de tafamidis meglumine 80 mg, a été délivrée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 17 février 2020 dans l'indication du traitement de l'amylose à transthyréine (TTR) de forme héréditaire ou sénile chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie à TTR [56].

L'évaluation de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) le 23 septembre 2020, rend un avis favorable au remboursement de la spécialité VYNDAQEL® tafamidis 61 mg dans l'indication du traitement de l'amylose à transthyrétine sauvage ou héréditaire chez les patients adultes avec cardiomyopathie. Compte tenu de la démonstration de l'efficacité du tafamidis dans l'étude ATTR-ACT, son profil de tolérance et du besoin médical majeur dans cette pathologie grave, la CT a accordé à la spécialité un Service Médical Rendu (SMR) Important et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau II. Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication, il est donc positionné en 1ère intention dans le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. La Commission souligne que les patients de classe NYHA IV étaient exclus de l'étude et que seuls 8,4% des patients inclus dans l'étude de phase III étaient en classe NYHA I. L'examen du dossier par la CT portant uniquement sur les résultats de phase III, ne permettant pas de discriminer les 2 dosages inclus dans le protocole, la CT s'interroge sur la dose retenue par l'AMM à 80 mg et non 20 mg [57].

Selon l'étude épidémiologique ePACT, décrite en partie I.A.1, conduite par le laboratoire Pfizer sur la base des données du SNDS et des données de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), rapportant une prévalence de l'ATTR à 1/100 000, la population cible retenue par la CT pour la spécialité VYNDAQEL® tafamidis 61 mg est estimée à 5000 patients [57].

Ce produit a fait l'objet d'un avis économique rendu par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) le 17 novembre 2020. L'avis économique porte sur une indication plus restreinte que celle demandée au remboursement, à savoir les patients adultes atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine, sauvage ou mutée, âgés de moins de 90 ans et dans des classes NYHA I à III. La CEESP conclue sur le niveau d'efficience du produit, avec un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de 231 568 €/QALY versus la prise en charge actuelle, au prix revendiqué. L'impact budgétaire associé à l'introduction du tafamidis représente une augmentation des dépenses de l'assurance maladie dans l'indication de + 1 391%, pour une population cible de 16 839 patients cumulés sur 3 ans. Cet impact budgétaire sera supérieur si les patients diagnostiqués en classe NYHA IV sont traités par le tafamidis, sachant que l'AMM ne les exclut pas [57].

La publication au Journal Officiel (JO) du prix et du remboursement de VYNDAQEL® tafamidis 61 mg a eu lieu le 26 mai 2021, affichant un prix public TTC de 7 261,02 € [58] et un taux de participation pour les assurés sociaux à 35% [59].

Le médicament est soumis à prescription initiale hospitalière par un cardiologue, prescription annuelle par un cardiologue hospitalier ou libéral et un renouvellement non-restreint. Il est désormais disponible à l'approvisionnement en pharmacie d'officine [60].

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire dans le cadre de son plan de gestion des risques qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Il est fait mention de l'existence de registres de suivi des patients : général, pour la collecte de données à long terme dans les indications en neurologie et en cardiologie avec le programme THAOS ; spécifique, pour le suivi des grossesses et de l'allaitement avec le programme TESPO. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté [56].

D. Impact de l'accès à un traitement spécifique

1. Impact épidémiologie après 2018

Le registre THAOS précédemment décrit en partie I.A.1 a pour avantage d'avoir été instauré dès 2007, lorsque la forme ATTRv-PN était la mieux décrite et diagnostiquée, ce qui lui permet de refléter les tendances épidémiologiques de l'ensemble de la période. Le registre ne permet pas de faire état de l'épidémiologie exacte de l'amylose à transthyrétine car il est dépendant de la volonté de quelques centres experts internationaux d'en faire partie et d'y renseigner les données des patients. Dans son analyse avec un cut-off au 6 janvier 2020, il y avait 1 069 patients avec ATTRwt dans le registre et 565 avec ATTRv dont les mutations sont considérées comme étant à phénotype cardiaque [61]. Dans son analyse la plus récente, avec cut off au 1^{er} août 2021, les investigateurs THAOS font un état des lieux sur les 14 ans du registre et rapportent 5 894 inclusions dont 3 779 patients symptomatiques, 1830 porteurs asymptomatiques et 61 sujets avec symptomatologie manquante. Il y avait 1 386 patients ATTRwt [62]. Pour rappel, 67 patients ATTRwt avaient été inclus en 2011 [8]. Entre 2011 et 2021, le nombre de patients diagnostiqués avec une ATTRwt a donc été multipliée par un facteur 20,69.

Plusieurs méta-analyses parues en 2022 ont eu pour objectif de préciser l'épidémiologie de l'amylose, certaines de l'amylose cardiaque de façon générale, d'autres de l'amylose à transthyrétine, voire de l'ATTRwt précisément.

Magdi M, et al. 2022 reportent une prévalence moyenne de 11% d'ATTR dans les cohortes ICFEp sélectionnées [63] tandis que Bay K, et al. 2022 réalisent une description détaillée des méthodes diagnostiques et des critères de suspicions les plus fréquents, à savoir : l'épaississement du septum interventriculaire ; le syndrome du canal carpien ; le rehaussement tardif du gadolinium à l'IRM [64].

A l'échelle française, peu de données sont encore disponibles concernant la prévalence de l'ATTR. Les données de la RTU du tafamidis, décrites en partie I.C.2, dans l'indication restreinte aux patients avec ATTR-CM et NYHA I à III rapportaient au 27 novembre 2020, 1 902 patients [54].

Dans une communication orale à l'occasion du 1^{er} Congrès Francophone Multidisciplinaire de l'Amylose le 27 juin 2022, l'équipe du centre de référence des amyloses cardiaques (CRAC) Henri Mondor à Créteil présentait des données non publiées sur l'activité du service de génétique. Ces 10 dernières années, les échantillons adressés de la France métropolitaine et d'outre-mer étaient au nombre de 5 941 pour indication de génotypage TTR après diagnostic positif par méthode invasive ou non invasive. Les taux de positivité sont décrits comme constants dans le temps avec une diminution ces dernières années liée à la forte augmentation des cas d'ATTRwt. Ces éléments sont concordants avec l'augmentation nette des demandes d'analyses depuis 2018 et désormais largement prescrits par des cardiologues et non plus par les neurologues [65].

2. *Impact sur l'errance diagnostique*

Dans une étude conduite au CHU de Toulouse sur la cohorte de patients atteints d'amylose, le délai moyenne entre l'apparition de symptômes et le diagnostic était de 10 mois. Il était de 10 mois pour les patients diagnostiqués d'une forme sauvage et de 18 mois pour héréditaires. Les patients ATTRwt consultaient en moyenne moins de 2 spécialistes jusqu'à la pose du diagnostic avec un nombre d'examen inférieur à 3. Les patients ATTRv consultaient moins de 3 spécialistes en moyenne avec un nombre d'examens également inférieur à 3 [66]. Ces résultats reflètent l'activité d'un centre

expert ayant l'habitude de prendre en charge les amyloses. A l'échelle nationale, les données de délais diagnostic rapportées par l'association française contre l'amylose (AFCA) dans leur étude sur l'impact de l'amylose dans le quotidien des patients, sont plus longs. Sur un total de 603 patients, avec 170 AL, 224 ATTRv, 109 ATTRwt et 25 AA, un délai moyen de 27,4 mois était nécessaire au diagnostic depuis l'apparition des premiers symptômes. Pour les patients ATTRwt, ce délai était de 19,6 mois et pour les patients ATTRv avec cardiomyopathie 31,8 mois [67].

Un article du centre de référence des amyloses cardiaques Henri Mondor, publié en 2021, informe sur le délai entre l'apparition d'une part des signes extracardiaques et d'autre part des signes cardiaques et le diagnostic de l'amylose. Sur un total de 967 patients, avec 321 AL, 434 ATTRwt et 212 ATTRv-CM ou mixte, le premier événement extracardiaque précédait de 109 mois le diagnostic d'ATTRwt et de 61 mois le diagnostic d'ATTRv, tandis que le premier événement cardiaque précédait de 27 mois le diagnostic d'ATTRwt et de 15,8 mois le diagnostic d'ATTRv [68].

Les méthodologies de ces 3 articles ne sont pas identiques et les délais rapportés ne sont donc pas comparables directement entre eux.

Les récentes publications permettent de mieux en mieux appréhender l'évolution naturelle de la maladie et plusieurs d'entre elles ont illustré (Figures 4, 5 et 6) la chronologie d'apparition des différentes atteintes [42], [68], [69].

Figure 4 : Diagrammes de Chord décrivant le lien entre la période précédant le diagnostic de l'amylose cardiaque et l'occurrence du premier symptôme

extracardiaque ou cardiaque selon le type de l'amylose. D'après Kharoubi M, et al. 2021.

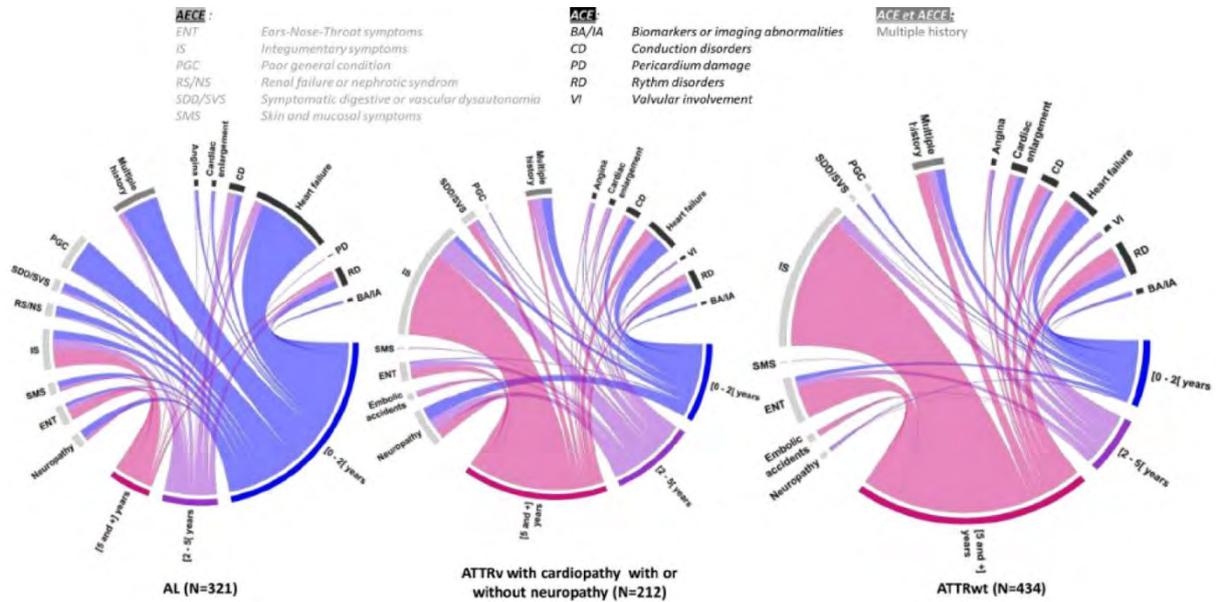


Figure 5 : Délai entre les manifestations cardiaques et extracardiaques associées à l'ATTRwt-CM vs. à l'IC non amyloïde et le diagnostic de l'IC. D'après Huda A, et al. 2021.

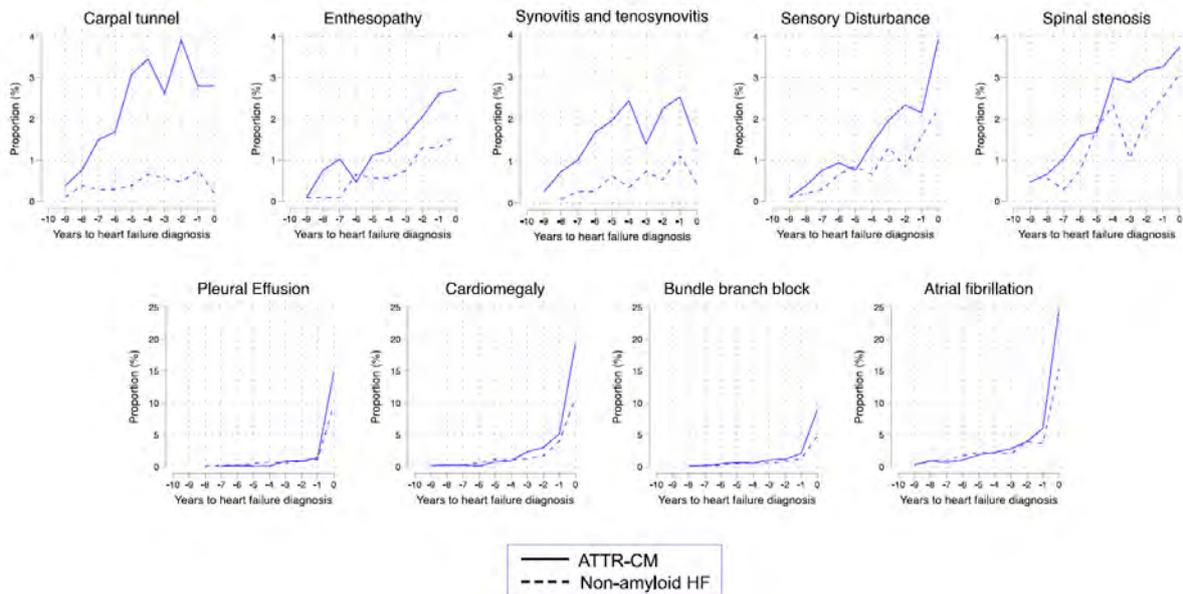
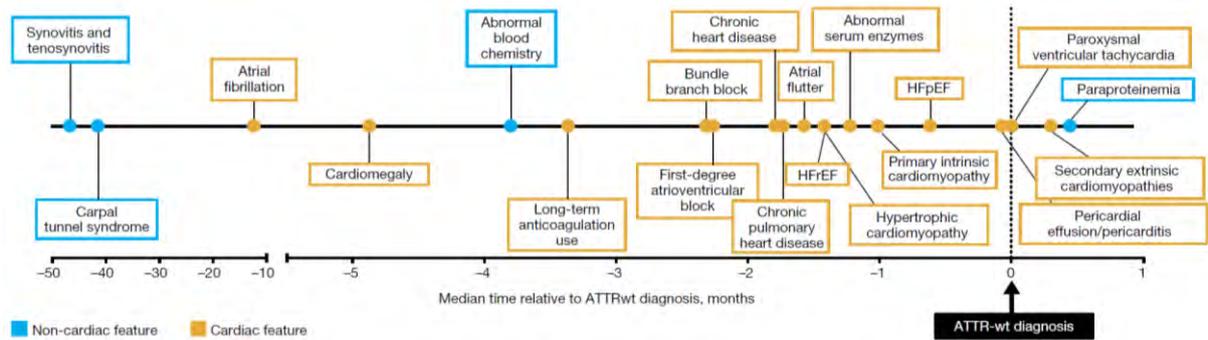


Figure 6 : Délai d'apparition des manifestations phénotypiques les plus couramment associées au diagnostic d'ATTRwt et son diagnostic. D'après Castaño A, et al. 2020.



Cette meilleure caractérisation de la symptomatologie de l'amylose s'est faite en parallèle d'une évolution de la compréhension des paramètres cliniques mesurables et biologiques à évaluer ainsi leur profil d'évolution dans l'histoire naturelle de la maladie, telles que le décrivent les Figures 7 et 8 [70], [71].

Figure 7 : Modèle conceptuel de la progression de l'ATTR-CM au cours du temps. D'après Grodin J, et al. 2019.

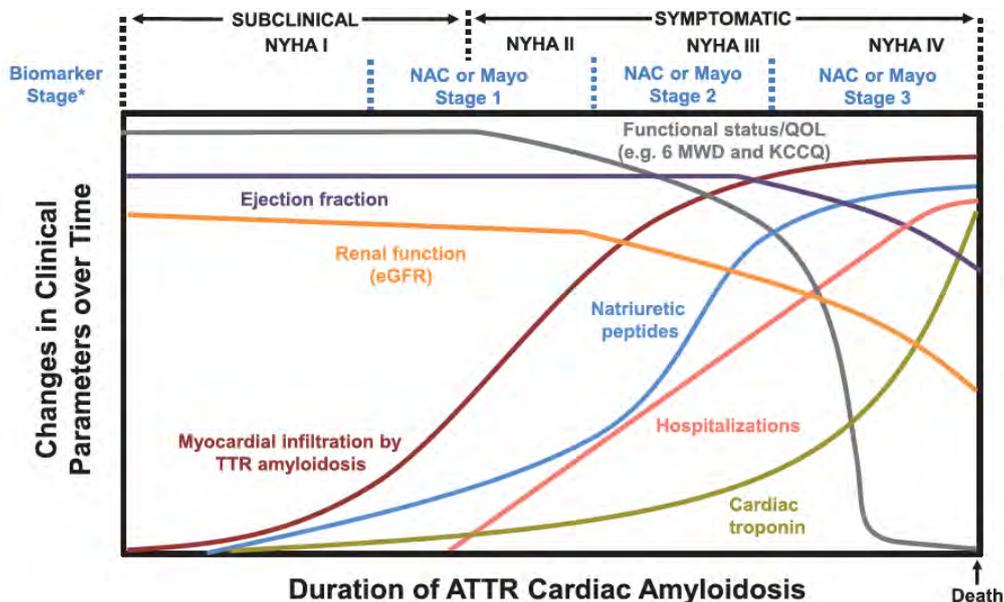
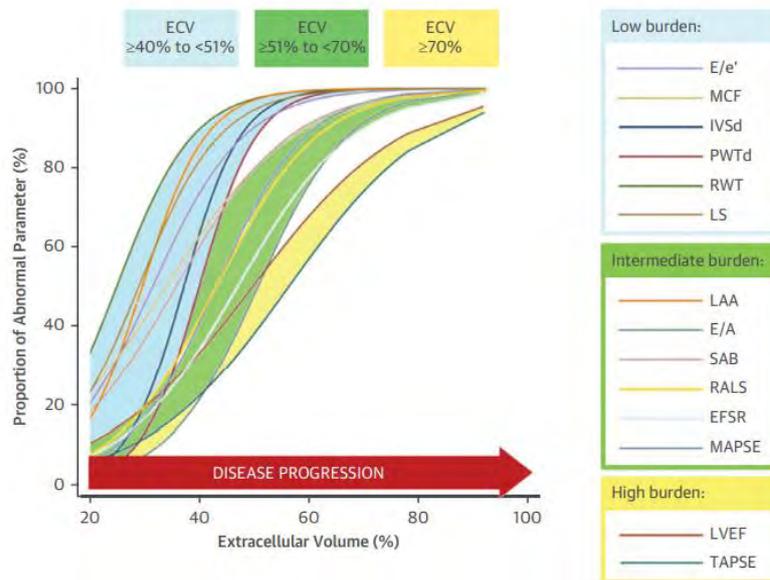


Figure 8 : Anomalies des paramètres échocardiographiques selon les valeurs de volume extracellulaire. D'après Boldrini M, et al. 2020.



L'ensemble de ces éléments soulignent l'importance du travail multidisciplinaire à mettre en œuvre dans la suspicion et la prise en charge de l'amylose pour aller vers un diagnostic le plus précoce possible et la réduction de l'errance diagnostique des patients.

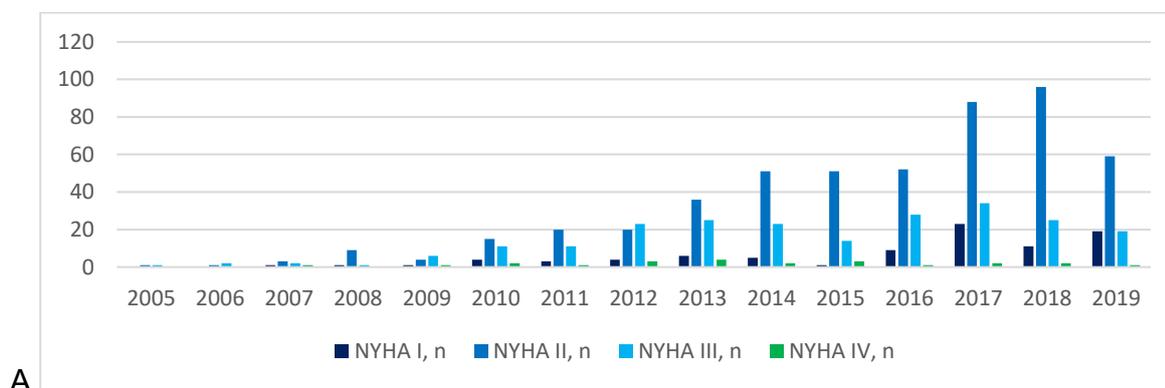
3. Impact sur le profil patient au diagnostic

Les avancées en termes de diagnostic et de traitement ont permis d'observer un changement du profil de sévérité des patients au moment du diagnostic. Dans son analyse du registre THAOS, Nativi-Nicolo J, et al. 2021 fait état des classes fonctionnelles NYHA des patients ATTR-CM au diagnostic selon l'année du diagnostic [61]. Après exclusion des patients dont la classification NYHA n'était pas disponibles, la proportion dans chacune des 4 classes de sévérité a pu être recalculée, voir Tableau 6, la répartition des patients au sein de ces différentes classes illustrée, voir Figure 9A ainsi que l'évolution de la proportion de patient au sein de chaque classe, voir Figure 9B.

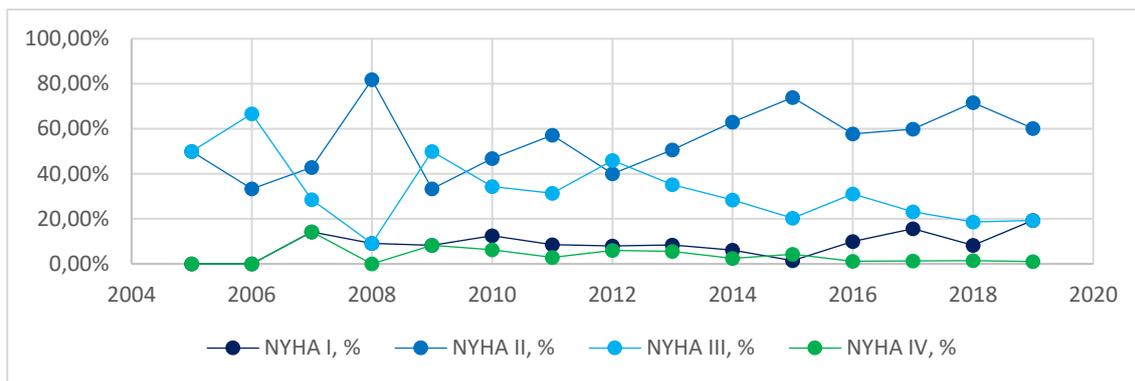
Tableau 6 : Classe fonctionnelle NYHA des patients ATTR-CM au diagnostic selon l'année du diagnostic dans le registre THAOS. Adapté de Nativi-Nicolau J, et al. 2021.

Année	NYHA I		NYHA II		NYHA III		NYHA IV		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
2005	0	0,00%	1	50,00%	1	50,00%	0	0,00%	2
2006	0	0,00%	1	33,33%	2	66,67%	0	0,00%	3
2007	1	14,29%	3	42,86%	2	28,57%	1	14,29%	7
2008	1	9,09%	9	81,82%	1	9,09%	0	0,00%	11
2009	1	8,33%	4	33,33%	6	50,00%	1	8,33%	12
2010	4	12,50%	15	46,88%	11	34,38%	2	6,25%	32
2011	3	8,57%	20	57,14%	11	31,43%	1	2,86%	35
2012	4	8,00%	20	40,00%	23	46,00%	3	6,00%	50
2013	6	8,45%	36	50,70%	25	35,21%	4	5,63%	71
2014	5	6,17%	51	62,96%	23	28,40%	2	2,47%	81
2015	1	1,45%	51	73,91%	14	20,29%	3	4,35%	69
2016	9	10,00%	52	57,78%	28	31,11%	1	1,11%	90
2017	23	15,65%	88	59,86%	34	23,13%	2	1,36%	147
2018	11	8,21%	96	71,64%	25	18,66%	2	1,49%	134
2019	19	19,39%	59	60,20%	19	19,39%	1	1,02%	98

Figure 9 : Répartition des classes fonctionnelles NYHA des patients au diagnostic selon l'année du diagnostic dans le registre THAOS (A) en effectif ; (B) en proportion.



A



B

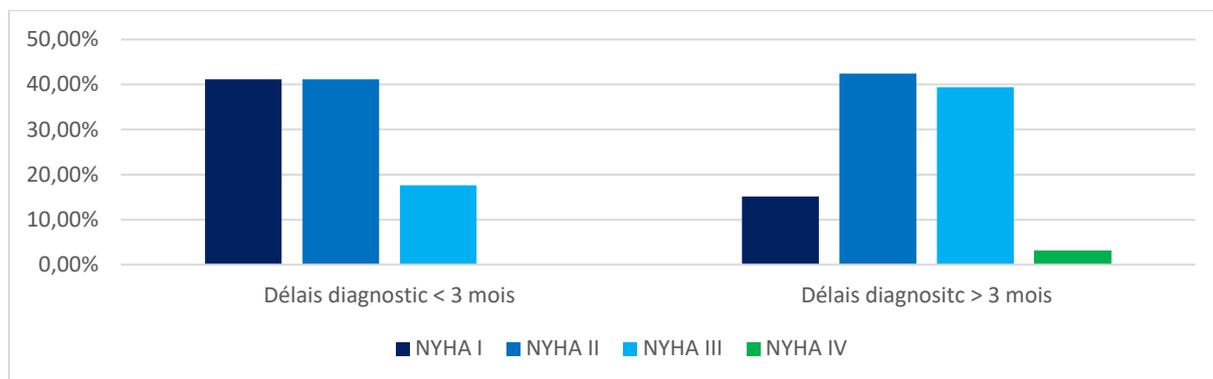
De 2005 à 2019, la proportion de patients en classes NYHA I et II au diagnostic a eu tendance à augmenter, tandis que la proportion de patients en classes NYHA III et IV a eu tendance à diminuer.

La corrélation entre la réduction du délai diagnostique et la sévérité de l'atteinte au moment du diagnostic est un élément mis en avant par Ladefoged B, et al 2021, de façon significative sur le paramètre de la classe NYHA. Les deux groupes constitués, délais diagnostique < et > à 3 mois, ont pour médiane de délais diagnostique 1 mois et 22 mois respectivement. Les données extraites de la publication, Tableau 7, sont illustrées par la Figure 10 [72].

Tableau 7 : Classe fonctionnelle NYHA des patients au diagnostic selon le délai diagnostique de l'ATTRwt-CM. D'après Ladefoged, et al. 2021.

	Délais diagnostique < 3 mois		Délais diagnostique > 3 mois	
	n	%	n	%
NYHA I	7	41,18%	5	15,15%
NYHA II	7	41,18%	14	42,42%
NYHA III	3	17,65%	13	39,39%
NYHA IV	0	0,00%	1	3,03%
Total	17		33	

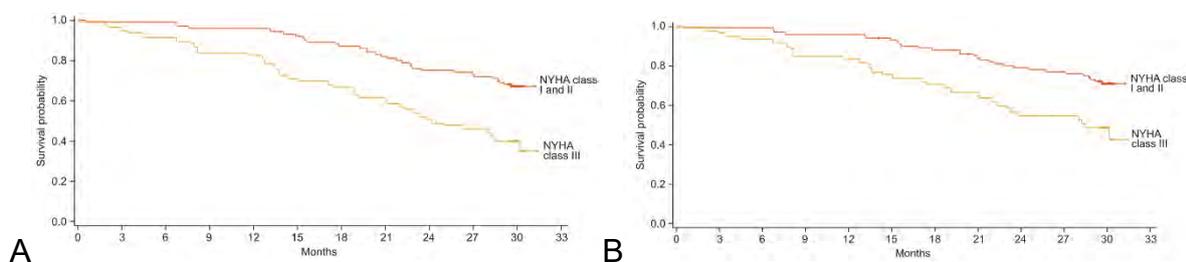
Figure 10 : Répartition des classes fonctionnelles NYHA des patients au diagnostic selon le délai diagnostique de l'ATTRwt-CM.



La plupart des patients diagnostiqués dans un délais de 3 mois ont une classe NYHA I ou II, tandis que les patients en errance diagnostique progressent dans leur maladie et changent de classe NYHA, avec la plupart des patients diagnostiqués dans un délais supérieur à 3 mois qui ont une classe NYHA II ou III.

L'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge associée ne donne lieu à aucun débat, et ce pour n'importe quelle pathologie. Il est d'autant plus important d'en tenir compte dans le cadre de l'ATTR-CM, puisque des analyses secondaires de l'étude ATTR-ACT ont montré une différence de mortalité toutes causes et de mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par placebo selon leur classe de sévérité à l'inclusion [73].

Figure 11 : Mortalité (A) toutes causes (B) cardiovasculaire des patients traités par placebo dans l'étude ATTR-ACT, selon leur classe de sévérité NYHA à l'inclusion. D'après Nativi-Nicolau J, et al. 2021.



Avec un traitement spécifique de la maladie désormais disponible, le retard de diagnostic représente une occasion manquée d'intervenir pour prolonger et améliorer

la vie des patients atteints d'ATTR-CM. Les éléments précédents confirment qu'un retard de diagnostic est susceptible d'entraîner une maladie plus avancée au moment de l'instauration du traitement et comme exposé en partie I.C.1., le traitement par tafamidis est d'autant plus efficace qu'il est instauré à un stade précoce de la maladie.

Le modèle probabiliste de Markov est un concept qui, via l'exécution de multiples itérations dans une cohorte, permet d'en définir les caractéristiques moyennes, simuler l'évolution de la maladie et la survie sous traitement et de modélisation de la progression selon la classe NYHA. La classe NYHA : rend compte de la progression naturelle de la maladie ATTR-CM ; est prédicteur de qualité de vie et de survie ; influence la vitesse de progression de la maladie et l'augmentation du risque de décès. La vitesse à laquelle les patients progressent dans les classes de la NYHA dans le modèle est régie par les probabilités de transition.

L'objectif de cette étude était d'estimer les bénéfices escomptés pour la santé d'un diagnostic et d'un traitement en temps opportun de l'ATTR-CM avec le tafamidis.

La première publication de ce modèle a simulé la transition vers 3 états de santé : vivant sans transplantation, vivant avec transplantation et mort. Une espérance de vie moyenne plus élevée est attendue pour les patients traités par tafamidis par rapport à ceux recevant des soins courants avec une espérance de vie différentielle de 3,88 ans (6,73 ans tafamidis vs. 2,85 ans soins courants). Les patients traités par tafamidis restent plus longtemps dans les premiers stades de la NYHA que ceux qui reçoivent des soins courants avec un temps total passé en classe NYHA I/II augmenté de 201% (4,82 ans tafamidis vs. 1,60 ans soins courants). Les années de vies passées en bonne santé (QALY : quality adjusted life years) les plus en faveur du tafamidis sont ceux des classes NYHA I/II. Si 100 % des patients étaient diagnostiqués aux stades NYHA I/II et traités par tafamidis le modèle conclu à une amélioration des années de vie supplémentaires prédites de 3,88 à 5,49 (41,5 %) et à une amélioration des QALY supplémentaires prévues de 3,29 à 4,62 (40,4%) [74].

La deuxième publication de ce modèle traite des transitions de classes NYHA selon les scénarios avec ou sans errance diagnostique.

Figure 12 : Application du modèle de Markov aux transitions de classes NYHA selon un profil patient déterminé et l'existence ou non d'une errance diagnostique. D'après Rozenbaum M, et al. 2021.

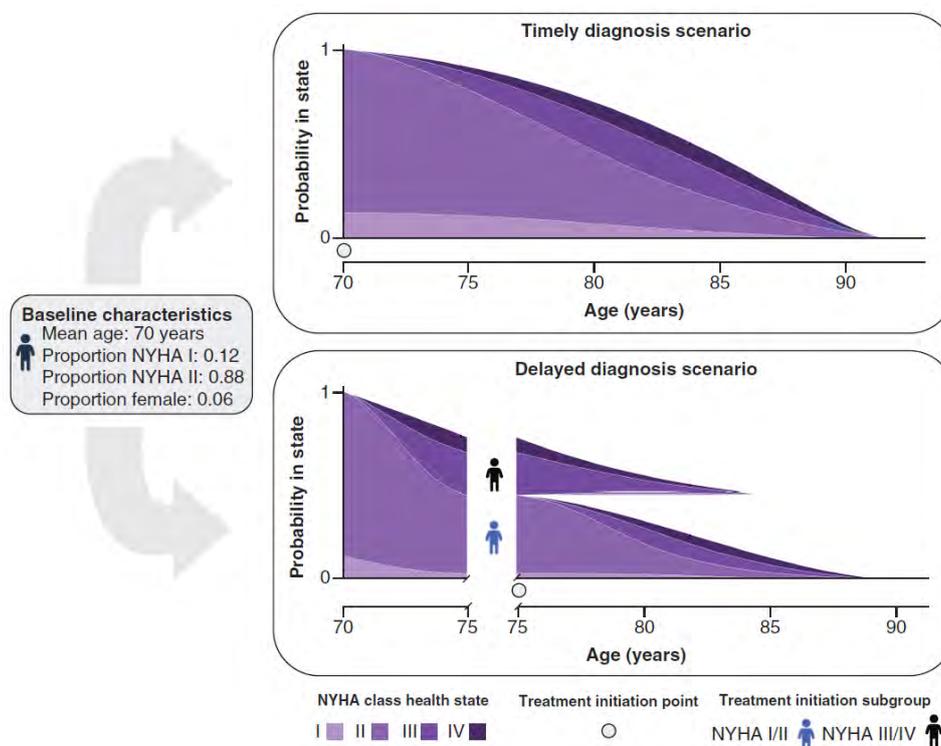


Tableau 8 : Impact du traitement par tafamidis sur la durée en années passée dans les différentes classes NYHA selon le modèle de Markov. D'après Rozenbaum M, et al. 2021.

Génotype	Scenario	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ATTRwt-CM	Diagnostic sans délais	1,31	7,01	3,14	0,20
	Délais diagnostique de 6,08 ans	0,53	3,64	1,84	0,18
	Incrémentation	0,78	3,36	1,30	0,02
	Total incrémentation		4,14		1,32
ATTRv-CM	Diagnostic sans délais	1,69	6,89	3,60	0,43
	Délais diagnostique de 5,67 ans	0,48	3,01	1,21	0,16
	Incrémentation	1,21	3,88	2,40	0,27
	Total incrémentation		5,09		2,67

L'incrémentation en années de vies passées dans les stades I et II de la classe NYHA est de 4,14 ans pour les ATTRwt et de 5,09 ans pour les ATTRv, correspondant à 2 fois plus et 2,5 fois plus de temps qu'avec des soins courants respectivement. Cela suggère qu'un plus grand nombre d'années seront passées avec une charge de morbidité plus faible [75].

II. Les enjeux de la prochaine décennie

A. Atteintes extracardiaques

1. Atteintes gastrointestinales

a. Prévalence et physiopathologie

Les troubles gastro-intestinaux dans l'amylose sont décrits depuis plusieurs années, mais peu d'investigations spécifiques ont été conduites afin de préciser la physiopathologie de ces atteintes ainsi que leur prévalence et leur prise en charge [76].

Concernant la prévalence des atteintes digestive dans les différents types d'amylose. Elles sont retrouvées fréquemment, quelle que soit l'étiologie. Selon les séries de Freudenthaler *et al.* et Yen T, *et al.* ayant explorés respectivement 542 et 82 patients diagnostiqués d'une amylose, la forme majoritaire retrouvée à hauteur de 52,8 à 54,9% est l'amylose à chaîne légère λ . Les amyloses à chaîne légère κ représentent 13,7 à 26,8% des cas, les ATTR représentent 14,6% à 16,2% des cas et les amyloses AA 1,2 à 10,7% des cas. La série de Freudenthaler, *et al.* n'ayant pas exploré les amyloses ATTRwt et la série de Yen, *et al.* n'ayant pas distingué les amyloses ATTRv et ATTRwt [77], [78].

Lorsque les données spécifiques aux patients ATTR sont explorées via le registre THAOS (The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), registre international, multicentrique, longitudinal, observationnel, il est présenté que 59% des patients ont eu au moins 1 symptôme gastro-intestinal. La prévalence des symptômes n'est pas la même selon l'étiologie de la pathologie : présente chez 69% (n = 792) des patients ATTRv porteurs d'une mutation V30M, 59% (n = 252) des patients ATTRv porteurs d'une mutation non-V30M et 15,3% des patients ATTRwt [79].

La physiopathologie des troubles gastrointestinaux dans l'amylose répond à un processus de dépôt séquentiel. Dans un premier temps, les fibrilles amyloïdes se déposent dans le tube digestif avec une appétence particulière pour le duodénum, puis l'estomac, le colon et enfin l'œsophage. Les dépôts précoces s'installent en périvasculaire, ayant pour conséquence d'altérer la perméabilité de la muqueuse et provoquer une ischémie. Secondairement, les dépôts d'installent dans les espaces musculaires du tube digestif et provoquent la diminution de la quantité des cellules de

Cajal. Ces cellules appelées « pacemaker intestinal » sont responsables du contrôle de la contraction musculaire de l'intestin. Dans un troisième temps, les dépôts tardifs amyloïdes s'installent sur le plexus mésentérique et déclenchent la neuropathie dysautonomique qui s'exprime par une altération de la motilité intestinale, une prolifération bactérienne de l'intestin et un syndrome de malabsorption [80], [81].

b. Symptomatologie et diagnostic

L'expression des symptômes gastro-intestinaux des patients ATTR est variable selon l'étiologie, selon la mutation dans le cas des patients ATTRv, et selon le stade de la pathologie. Les symptômes principaux sont la satiété précoce, les nausées et vomissement, la constipation, la diarrhée ou l'alternance des deux, l'incontinence fécale, la perte de poids, le syndrome de malabsorption et la malnutrition. D'autres symptômes peuvent également être retrouvés chez ces patients tels que les brûlures d'estomac, la dysphagie, les éructations, la dysgueusie, des douleurs ou un inconfort abdominal, un météorisme et des ballonnements [80].

Dans une faible proportion de cas, ces atteintes correspondent aux symptômes inauguraux de leur pathologie amyloïde. Selon Kharoubi M, *et al.* 2021, chez les patients ATTRm, l'apparition des troubles gastro-intestinaux précède, dans la majorité des cas, de 5 ans ou plus le diagnostic de la pathologie. Chez les patients ATTRwt, leur apparition précède de 0 à 2 ans la pose du diagnostic (voir Figure 4, partie I.D.2) [68].

Selon Barroso F, *et al.* 2022, le 1^{er} symptôme de dysautonomie apparaît entre 3,5 ans pour les ATTRv et 9,7 ans pour les ATTRwt après le 1^{er} symptôme d'ATTR. La dysautonomie ne constituerait pas en un symptôme inaugural de la pathologie. Ces données sont concordantes avec la séquence physiopathologique des dépôts précédemment décrite associant la neuropathie dysautonomique aux dépôts tardifs sur le plexus mésentérique. De plus, dans 77,2% des cas, la dysautonomie précède le diagnostic, et ce, de 2,8 ans pour les ATTRv et de 2,9 ans pour les ATTRwt. La limite à cette analyse est que la rétention urinaire et la dysfonction érectile sont inclus dans les symptômes dysautonomiques. Il ne s'agit pas d'un reflet direct des atteintes gastro-intestinales [82].

Tableau 9 : Délais entre symptôme inaugural de l'ATTR, premier symptôme de dysautonomie et diagnostic chez les patients ATTR selon le génotype. D'après Barroso F, et al. 2022.

Délais, en années	ATTRv	ATTRwt
Délais 1 ^{er} symptôme ATTR – 1 ^{er} symptôme de dysautonomie	3,4 ± 5,7	9,7 ± 10,4
Délais 1 ^{er} symptôme de dysautonomie – Diagnostic 77,2% des cas	2,8 ± 3,7	2,9 ± 3,5
Délais Diagnostic – 1 ^{er} symptôme de dysautonomie 22,8% des cas	1,8 ± 3,1	1,1 ± 1,3

Les symptômes gastro-intestinaux, si associés à certaines grandes comorbidités de l'amylose, peuvent alors servir d'éléments supplémentaires à la suspicion diagnostique des amyloses. Il est alors préconisé de mettre en route une démarche diagnostique face à certaines présentations cliniques spécifiques. Devant une diarrhée chronique, une constipation chronique, une perte de poids involontaire ou un symptôme gastro-intestinal haut, associé à une polyneuropathie et/ou une cardiomyopathie, soit devant tout symptôme gastro-intestinal associé à un historique familial d'ATTR, une recherche d'amylose devrait être enclenchée [80].

Le recours à une biopsie pour détection et typage de l'amylose est fonction des symptômes rapportés. En cas de symptômes hauts la biopsie sera réalisée par endoscopie, en cas de symptômes bas la biopsie sera réalisée par coloscopie. Cependant, les atteintes de la couche muqueuse sont limitées dans l'ATTR, rapportées dans seulement 14% des cas. L'échantillon biopsié doit alors contenir la sous-muqueuse étant donné que les atteintes des couches profondes (comme la muscularis mucosa) sont rapportées dans 39 à 59% des cas [81].

L'examen endoscopique peut révéler ou non, des anomalies telles qu'œdème, érythème, lésions en relief ou hématomes sous-muqueux. La performance diagnostic de l'analyse histologique est fonction du site de biopsie et des anomalies visibles à l'endoscopie. Pour une biopsie de l'estomac sans anomalie visible, le rendement est de 44% là où le rendement est à 76% pour le même type de biopsie avec anomalie visible à l'endoscopie. Pour une biopsie du duodénum, le rendement est de 89 à 90% sans anomalie visible à l'endoscopie. Pour une biopsie du colon, le rendement est de 33% sans anomalie contre 89% avec anomalie. Pour une biopsie rectale, le rendement

est de 78 à 88% sans anomalie visible à l'endoscopie. Ainsi, la biopsie rectale est le site de choix [83].

Tableau 10 : Rendement de l'analyse anatomopathologique selon le site de prélèvement gastro-intestinal et la présence ou non d'anomalies visibles à l'endoscopie. D'après Iida T, et al. 2018.

Site de prélèvement	Sans anomalie visible à l'endoscopie	Avec anomalie visible à l'endoscopie
Estomac	44%	76%
Duodenum	89-90%	-
Colon	33%	89%
Rectum	78-88%	-

c. Enjeux de la prise en charge et prise en charge associée

Selon une étude menée sur la cohorte du centre national français des amyloses cardiaques dans le but d'analyser les modes de décès des patients atteints d'amylose, 64% des décès répertoriés étaient d'origine cardiovasculaire contre 36% de décès pour causes non-cardiovasculaires. Parmi les causes non-cardiovasculaires de décès, les infections étaient le mode de décès majoritaire (pour plus de 80%) quel que soit l'étiologie de l'amylose. L'hypothèse énoncée derrière cette observation est l'implication de l'infiltration amyloïde extracardiaque et ses conséquences sur le fonctionnement d'organe et la baisse des défenses immunitaires. Les infections d'origine pulmonaire étaient les infections majoritaires chez les patients AL (plus de 50%) et ATTRv (plus de 45%) tandis que les septicémies d'origine intestinales étaient les plus importantes chez les patients ATTRwt (plus de 40%) [84].

Au-delà de l'impact sur la mortalité rapporté par Kharoubi *et al.*, la prise en charge gastro-intestinale est un enjeu clé pour limiter l'impact de l'amylose sur la vie quotidienne des patients. Les symptômes gastro-intestinaux ont été négativement associés à la fois en analyse multivariée et univariée à la prédiction de l'IMCm et du score index EQ-5D, représentatifs respectivement du statut nutritionnel du patient de sa qualité de vie [79].

De plus, l'amylose a démontré avoir un impact négatif sur les interactions sociales chez 79% des patients et sur l'absentéisme au travail ou dans les activités de la vie quotidienne chez 57% des patients. Les dysfonctionnements gastro-intestinaux faisant partie des causes rapportées par les patients dans chacune des deux situations [85]. Chaque atteinte gastro-intestinale répond alors à une prise en charge spécifique avec l'association d'une prise en charge nutritionnelle et médicamenteuse détaillée en Tableau 11 [80], [81].

Tableau 11 : Prise en charge symptomatique des atteintes digestives dans l'ATTR. D'après Nakov, et al. 2021 et Fritz, et al. 2022.

Type de symptôme gastrointestinal	Prise en charge associée
Symptômes gastro-intestinaux hauts	<p>Modifications diététiques : petits repas à fréquence augmentée, faible en matière grasse et en fibres solubles</p> <p>Complément nutritionnel hyperprotéiné</p> <p>Prokinétiques (à mettre en regard du profil de sécurité de ces thérapies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistes récepteur motiline : erythromycine, clarithromycine, azithromycine • Antagonistes D2 : doméperidone, metoclopramide • Agonistes 5HTA : prucalopride, itopride
Diarrhée	<p>Diminution de la prise alimentaire en graisses</p> <p>Antidiarrhéiques : loperamide, diphenoxylate/atropine, tincture d'opium, eluxadoline (preuves limitées d'efficacité dans l'amylose)</p> <p>Chélateurs des acides biliaires (si malabsorption associée) : colestipol, colesevelam, cholestyramine</p> <p>Antisécrétoires intestinaux : octéotide (dans les cas résistants / traitement de l'entéropathie avec perte protéique), racecadotril</p> <p>Antibiotiques : rifaximine, ciprofloxacine/norfloxacine, metronidazole/tinidazole (SIBO)</p>
Constipation * Non étudiés explicitement dans l'amylose	<p>Évaluation de l'hydratation et de la constipation iatrogène</p> <p>Augmentation de la prise alimentaire en fibres et agents de charge</p> <p>Laxatifs de lest : ispaghul</p> <p>Laxatifs osmotiques : polyéthylène glycol, lactulose</p> <p>Laxatifs stimulants : sennosides, sodium picosulfate</p> <p>Secretagogues* : linaclotide, plecanatide</p> <p>Activateurs des canaux chlorures* : lubiprostone</p> <p>Prokinétique : prucalopride</p>
Nausées, vomissements, ballonnements, douleurs viscérales	<p>Antiémétiques : ondansétron, mirtazapine, olanzapine</p> <p>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</p> <p>Buspiron 30 min avant le repas en cas de dyspepsie</p> <p>Éviter les anti-dépresseurs tricycliques</p> <p>Gabapentine et dérivés d'huile essentielle de menthe poivrée</p>
Syndrome de malabsorption et perte de poids	<p>Consultation avec nutritionniste</p> <p>Suppléments diététiques : triglycérides à chaîne moyenne</p> <p>Nutrition entérale ou parentérale</p> <p>Supplémentation en vitamines A, D, E, K, B12, en calcium et en magnésium</p>

Cette prise en charge fait alors intervenir plusieurs acteurs du parcours de soin des amyloses cardiaques comme les équipes de cardiologie, de gastro-entérologie ou les nutritionnistes.

2. *Atteintes téno-synoviales*

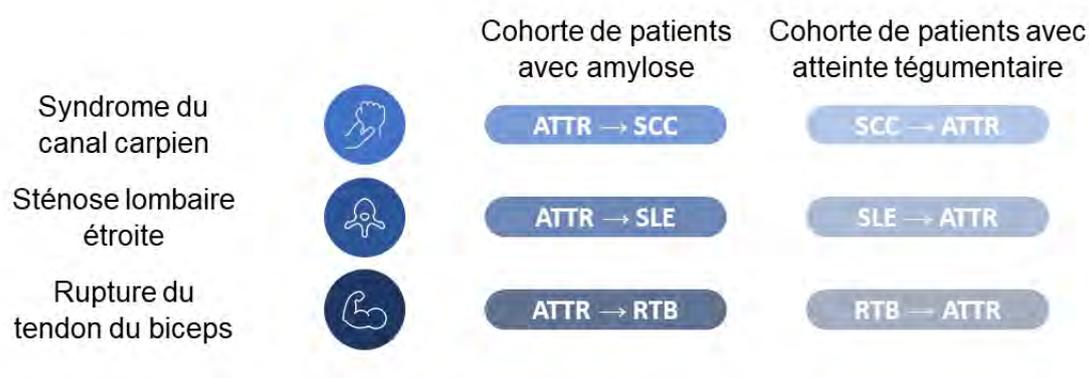
En 1984, Bierrum OW, *et al.* soulevait l'intérêt diagnostique de l'amylose systémique par le biais du syndrome du canal carpien et concluait qu'en l'absence de thérapeutique spécifique, cela était finalement inutile [86]. Aujourd'hui, le groupe des atteintes tégumentaires définies comme la combinaison des anomalies unguéales, du syndrome ou de l'opération du canal carpien, du canal lombaire étroit, de la maladie de Dupuytren, sont les atteintes majoritairement rapportées comme 1^{er} signe d'amylose à transthyrétine, respectivement à hauteur de 39% et 42% dans les sous-populations d'ATTRwt et ATTRv avec ou sans polyneuropathie associée. Pris individuellement, le syndrome du canal carpien est le premier symptôme rapporté chez respectivement 37% et 36% des patients ATTRwt et ATTRv. De plus, l'apparition des atteintes tégumentaires précède, dans la très large majorité des cas, de plus de 5 ans le diagnostic d'ATTR [68] : médiane de 8,6 [IQR 7,3 – 10,4] ans selon Westin O, *et al* [87]. A la lumière de ces éléments, il est alors indispensable de renforcer la connaissance autour de ces atteintes auprès des professionnels de santé impliqué en 1^{ère} ligne dans leur prise en charge afin de suspecter le plus tôt possible la présence d'une amylose chez le patient.

Le premier objectif de l'analyse suivante est de faire état de la prévalence des atteintes du syndrome du canal carpien, de la sténose lombaire étroite et de la rupture du tendon du biceps chez les patients diagnostiqués d'une amylose à transthyrétine. Le second objectif est de déterminer la proportion de patient présentant des dépôts amyloïdes de transthyrétine dans les téguments parmi des cohortes de patients opérés de leur syndrome de canal carpien ou de sténose lombaire. Enfin, le troisième objectif est d'observer les caractéristiques individuelles des patients avec dépôts de TTR dans leurs téguments afin d'identifier des facteurs de risques associés de développer une ATTR.

Cette analyse consiste en une revue de la littérature. Ont été exclus de l'analyse : les articles dont la méthode ne permettait pas de distinguer les sous-populations

d'amyloses AL et ATTR ; les articles qui rapportaient uniquement les syndromes bilatéraux du canal carpien, sans donner d'information sur le canal carpien unilatéral. Les articles sélectionnés ont ensuite été répertoriés selon la classification suivante présentée en Figure 13 afin de répondre aux différents objectifs fixés.

Figure 13 : Classification des articles bibliographiques retenus pour analyse des atteintes tégumentaires.



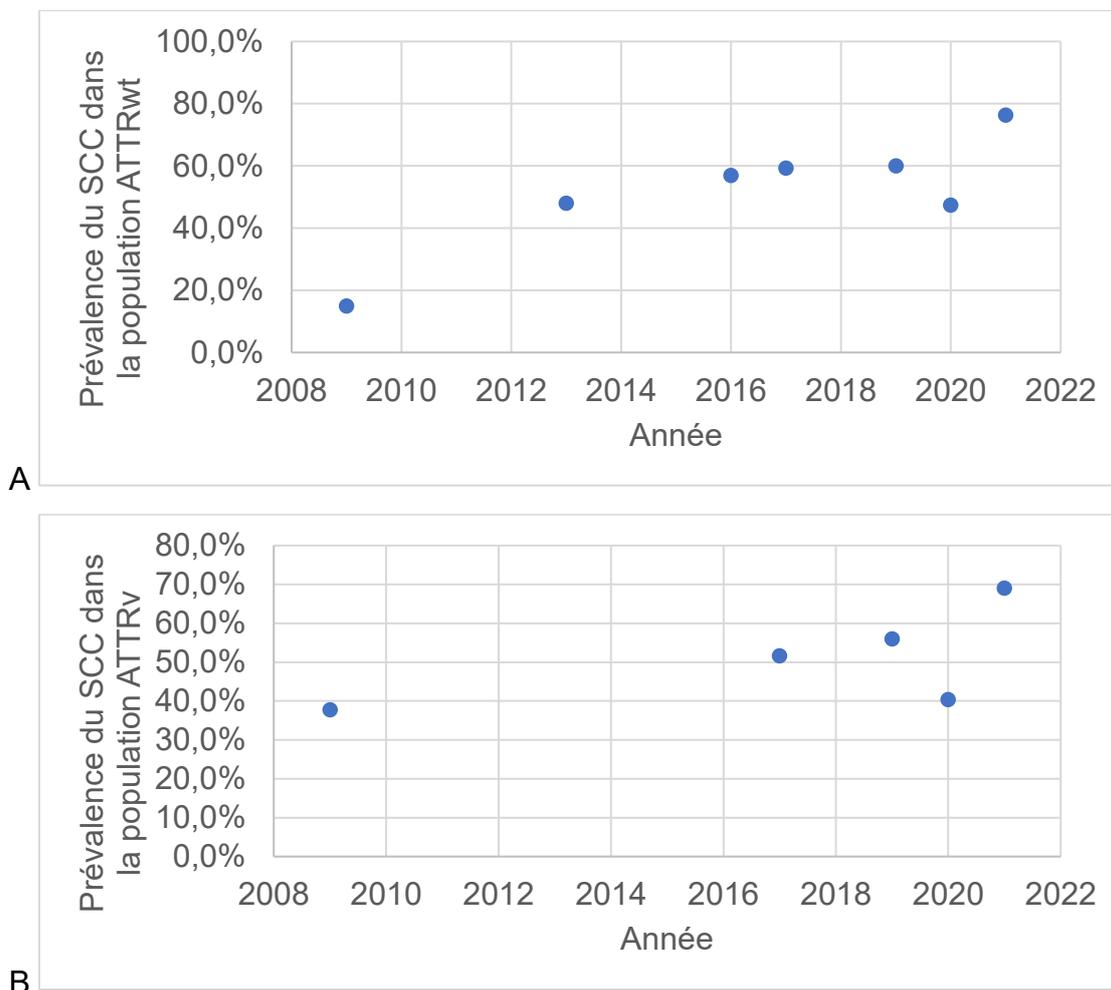
a. Syndrome du canal carpien

Parmi une sélection d'articles datés de 2009 à 2021, rapportant le nombre de patients présentant un syndrome du canal carpien chez les patients diagnostiqués d'une amylose à transthyrétine, les prévalences de cette atteinte allaient de 3,5% à 88%. Les résultats de cette analyse sont présentés en Tableau 12. Les prévalences les plus faibles, rapportées par Aus dem Siepen F, *et al.* 2019 et Milandri A, *et al.* 2020, avec respectivement 13% et 3,5% de syndrome du canal carpien étaient parmi les sous-populations de porteurs de mutations de la transthyrétine asymptomatiques. Parmi la sous-population des patients ATTRwt, les prévalences de 2009 à 2021 avaient une tendance générale croissante au cours du temps (Figure 14A), allant de 15 à 88%. Parmi la sous-population des patients ATTRv, les prévalences de 2009 à 2021 avaient également une tendance générale croissante au cours du temps, allant de 37,7 à 69% (Figure 14B).

Tableau 12 : Prévalences du syndrome du canal carpien dans des séries de patients diagnostiqués d'amylose à transthyrétine.

	Type d'ATTR	SCC	Prévalence
Rapezzi C, et al. 2009 [88]	wt v	25/76 2/15 23/61	32,8% 15% 37,7%
Pinney JH, et al. 2013 [89]	wt	48/102	48%
Connors LH, et al. 2016 [90]	wt	56/121	46%
Nakagawa M, et al. 2016 [91]	wt	21/31	68%
Rubin J, et al. 2017 [92]	wt v	97/172 64/108 33/64	56,4% 59,3% 51,6%
Papoutsidakis N, et al. 2018 [93]		14/34	41,2%
Aus dem Siepen F, et al. 2019 [94]	wt vs vas	152/253 77/136 10/77	60% 56% 13%
Itzhaki Ben Zadok O, et al. 2020 [95]	wt v	16/26	62%
Milandri A, et al. 2020 [96]	wt vs vas	27/107 23/166 2/69	47,4% 40,4% 3,5%
Kharoubi M, et al. 2021 [68]	wt vs	297/434 147/212	68% 69%
Cappelli F, et al. 2021 [97]	wt vs	122/168	73%
Russel A, et al. 2021 [98]	wt	36/41	88%

Figure 14 : Evolution des prévalences rapportées dans la littérature du syndrome du canal carpien de 2009 à 2021 dans la population (A) ATTRwt (B) ATTRv.



Les résultats présentés en Figure 14 ne tiennent pas compte des prévalences rapportées par Papoutsidakis N, *et al.* 2018, Itzhaki Ben Zadok O, *et al.* 2020 et Cappelli F, *et al.* 2021, compte tenu de l'impossibilité de différencier les sous-types d'amylose à transthyrétine wild-type ou mutée.

Un constat qui peut être fait est la similitude des prévalences rapportées du syndrome du canal carpien chez les patients amylose à transthyrétine dans les sous-populations wild-type et mutées.

L'hypothèse sous-jacente à l'augmentation des prévalences au cours du temps serait une meilleure prise en compte du syndrome du canal carpien en tant que signal d'alerte de l'amylose à transthyrétine, augmentant ainsi la prévalence de cette atteinte dans la population diagnostiquée.

Tableau 13 : Prévalences de l'amylose à transthyrétine dans des séries de patients opérés pour syndrome du canal carpien.

	Méthode	ATTR	Type d'ATTR	Prévalence	Facteur de risque
Sekijima Y, et al. 2011 [99]	Recrutement sur 33 mois, 3 centres, Japon. Exclusion : femmes enceintes ; polyarthrite rhumatoïde ; myélome multiple ; protéinémie et protéinurie de protéine M ; hémodialyse ; diabète ; goutte ; acromégalie ; hypothyroïdie ; fracture du radius ; lésions étendues ; chondrocalcinose ; arthrose ; synovite tuberculeuse ; amylose déjà diagnostiquée. Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse. Age moyen groupe SCC : 67,3 ans Age moyen groupe contrôle (autopsies) : 85,8 ans	34/100	wt	34%	Age Homme (sex ratio SCC-ATTR 17:17 vs. contrôles 9:57)
Sueyoshi T, et al. 2011 [100]	Recrutement sur 24 mois, 1 groupement hospitalier, Japon. Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse. Age de 46 à 83 ans, moyenne 65 ans.	18/54	wt	33,3%	-
Sperry BW, et al. 2018 [101]	Recrutement sur 12 mois, 4 chirurgiens de la main US. Inclusion : hommes ≥ 50 ans ; femmes ≥ 60 ans. Exclusion : amylose déjà diagnostiquée ; SCC post-trauma ou associé à la polyarthrite rhumatoïde. Peu d'inclusion de patients Afro-américains	7/98 5 2	wt v	7,1%	-
Scott KL, et al. 2019 [102]	Recrutement sur 120 mois, 1 chirurgien de la main, US. Inclusion : SCC déjà opéré ; échec du traitement à 6 mois nécessitant une 2 ^{ème} intervention. Exclusion : antécédent d'arthrite inflammatoire ; hémodialyse ; pathologie cancéreuse. Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse si échec de typage en immunomarquage. Age de 52 à 88 ans, moyenne 72 ans.	7/35	-	20%	Age (79 vs. 69 ans) Homme (2:7 vs. 17:9)
Zegri-Reiriz I, et al. 2019 [103]	Recrutement sur 120 mois, 1 centre, Espagne Inclusion : Age ≥ 60 ans. Facteur de risque professionnel et comorbidités rapportés. Age de 64 à 77 ans, médiane 69,5 ans.	2/101	wt	2,0%	Si exclusion des patients avec facteurs de risques professionnels : 4,1% d'amyloses (2,7% d'ATTR). Si exclusion des patients avec SIV < 12 mm et SCC bilatéral : 5,5% d'amyloses (3,6% d'ATTR).

					<p>Si exclusion des patients avec SIV < 12 mm ; SCC unilatéral ; facteur de risque professionnel : 13,6% d'amyloses (9,1% d'ATTR).</p> <p>Tous les patients amylose identifiés étaient en NYHA ≥ II. Si exclusion des patients SCC unilatéral et NYHA I : 42% d'amyloses (28,6% d'ATTR).</p> <p>Limite : pas de recherche d'amylose chez les patients SIV < 12 mm.</p>
DiBenedetto M, et al. 2022 [104]	<p>Recrutement sur 13 mois, 5 chirurgiens sur 1 centre, US.</p> <p>Inclusion : hommes ≥ 50 ans, femmes ≥ 60 ans.</p> <p>Exclusion : chirurgies aiguës, traumatiques, de révision ; procédures controlatérales subséquentes ; cas précédents l'accord au protocole des 5 chirurgiens.</p> <p>Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse.</p>	46/185 45 1	wt v	24,9%	<p>Critère d'exclusion d'âge instauré à postériori, tous les échantillons étant négatifs en deçà des limites proposées.</p> <p>Age (77 vs. 68 ans).</p> <p>Hommes (65% d'hommes chez les patients avec amylose vs. 47% d'homme chez les patients sans amylose).</p> <p>Fibrillation atriale (19% vs. 6%).</p> <p>Sténose lombaire (30% vs. 15%).</p> <p>Limite : technique mini-invasive, prélèvement d'échantillon irrégulier chez les patients qui rencontraient les critères d'inclusion.</p>

Dans l'objectif de réaliser un diagnostic le plus précoce possible, il serait intéressant d'impliquer plusieurs populations de médecins dans la prise en compte de ce syndrome d'alerte. Le médecin traitant en lien avec le rhumatologue, le neurologue, le médecin interniste ont un rôle à jouer dans la suspicion clinique et les chirurgiens de la main et les anatomopathologistes dans le diagnostic sur prélèvement d'échantillon tissulaire lors du traitement chirurgical du SCC. Les opérations pour syndrome du canal carpien concernent 130 000 patients chaque année en France [105]. Il est difficilement envisageable dans le contexte de démographie médicale actuel en France, de réaliser un screening systématique pour détection d'amylose en pratique courante sur une telle population de patients. Ainsi, il est intéressant de rapporter des facteurs de risques associés au développement d'amylose dans les différentes cohortes étudiées en Tableau 13, afin d'identifier des sous-populations d'intérêt chez qui il est prioritaire d'entamer une démarche diagnostique systématique. Les publications de Sueyoshi T, *et al.* 2011 et Sperry BW, *et al.* 2018 n'ont pas rapporté de facteurs de risques spécifiques [100], [101]. Sekijima Y, *et al.* 2011, Scott KL, *et al.* 2019, Zegri-Reiriz I, *et al.* 2019 et DiBenedetto M, *et al.* 2022, ont tous rapporté le facteur d'âge avancé comme étant prédictif du développement d'une ATTR. Le sexe masculin est avancé comme facteur prédictif dans 3 des 4 publications [99], [102]–[104]. DiBenedetto M, *et al.* 2022 rapporte la fibrillation atriale et la sténose lombaire comme significativement associé au risque de développer une ATTR [104]. Zegri-Reiriz I, *et al.* 2019 avance une augmentation de la prévalence de l'ATTR dans la population SCC lorsque sont exclus de la population globale SCC (prévalence de 2,0% d'ATTR) : les patients avec facteurs de risques professionnels (prévalence de 2,7% d'ATTR) ; les patients avec SIV < 12 mm et SCC bilatéral (prévalence de 3,6% d'ATTR) ; les patients avec SIV < 12 mm, SCC unilatéral, facteur de risque professionnel (prévalence de 9,1% d'ATTR) ; les patients SCC unilatéral et NYHA I (prévalence de 28,6% d'ATTR) [103]. En tenant compte de ces critères en faveur d'une ATTR, la suspicion et le diagnostic d'amylose par ces acteurs de première ligne de la prise en charge du SCC pourrait être augmentée. L'adressage au cardiologue est alors indispensable afin d'adapter la prise en charge de ces patients : soit en proposant un suivi rapproché du patient asymptomatique sur le plan cardiovasculaire afin de mettre en place les thérapeutiques spécifiques et aspécifiques le plus précocement possible ; soit pour débiter la prise en charge en cas d'atteinte cardiaque avérée.

b. Sténose lombaire étroite

Parmi une sélection d'articles datés de 2016 à 2021, rapportant le nombre de patients présentant une sténose lombaire étroite chez les patients diagnostiqués d'une amylose à transthyrétine, les prévalences de cette atteinte allaient de 5% à 36,6%. Les résultats de cette analyse sont présentés en Tableau 14. Les prévalences les plus faibles, rapportées par Aus dem Siepen F, *et al.* 2019 et Kharoubi M, *et al.* 2021, avec respectivement 5% et 6,3% de sténose lombaire étroite étaient parmi les sous-populations de patients avec mutations de la transthyrétine. Parmi la sous-population des patients ATTRwt, les prévalences rapportées de SLE de 2016 à 2021 avaient une tendance générale croissante (Figure 15A), bien que les prévalences minimales et maximales aient été rapportées sur la même année, en 2021. Parmi la sous-population des patients ATTRv, les prévalences rapportées de SLE entre 2017 à 2021 allaient de 5 à 20,3% et n'avaient pas de profil évolutif particulier au cours du temps (Figure 15B). Le faible nombre de données rapportées pour les ATTRv rend difficile l'interprétation des résultats et la formulation d'hypothèses associées. Il semblerait que les prévalences rapportées de sténose lombaire étroite chez les patients diagnostiqués d'une ATTRwt et d'une ATTRv soient sensiblement équivalentes, ce qui rend cette atteinte aspécifique de l'une ou l'autre des étiologies de la maladie.

Tableau 14 : Prévalences de la sténose lombaire étroite dans des séries de patients diagnostiqués d'amylose à transthyrétine.

	Type ATTR	SLE	Prévalence
Nakagawa M, <i>et al.</i> 2016 [91]	wt	4/31	13%
Rubin J, <i>et al.</i> 2017 [92]	wt	28/172	16,3%
	v	15/108 13/64	13,9% 20,3%
Aus dem Siepen F, <i>et al.</i> 2019 [94]	wt	36/253	14%
	vs	7/136	5%
	vas	-	-
Kharoubi M, <i>et al.</i> 2021 [68]	wt	43/434	11%
	v	11/212	6,3%
Russel A, <i>et al.</i> 2021 [98]	wt	15/41	36,6%

Figure 15 : Evolution des prévalences rapportées dans la littérature de la sténose lombaire étroite de 2009 à 2021 dans la population (A) ATTRwt (B) ATTRv.

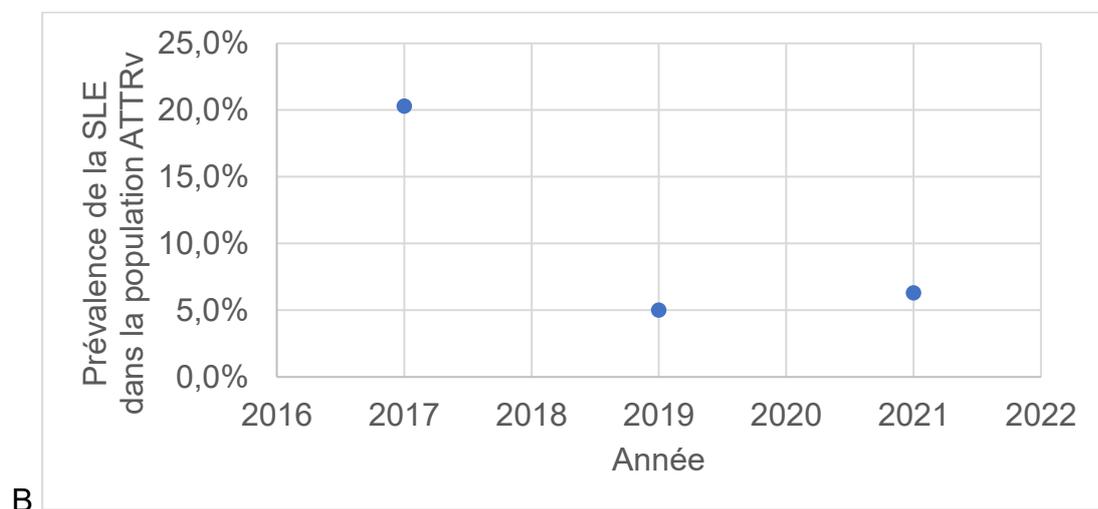
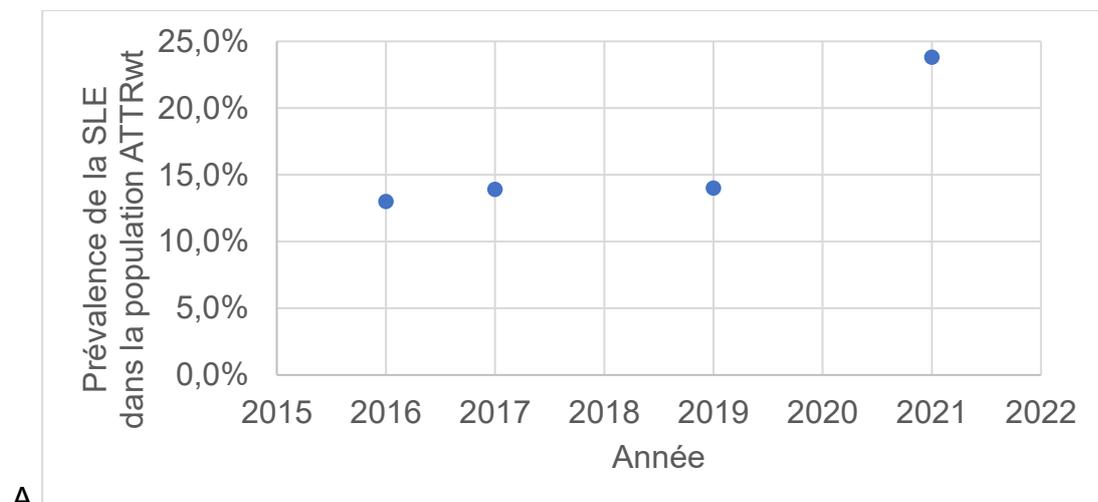


Tableau 15 : Prévalences de l'amylose à transthyrétine dans des séries de patients opérés pour sténose lombaire étroite.

	Méthode	SLE	ATTR	Type d'ATTR	Prévalence	Facteurs de risque
Sueyoshi T, et al. 2011 [100]	Recrutement sur 24 mois, 1 groupement hospitalier, Japon. Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse. Age de 46 à 83 ans, moyenne 65 ans.	36	16	wt	35,1%	-
Westermarck P, et al. 2014 [106]	Recrutement sur 1 centre, Suède Inclusion : sténose lombaire étroite. Pas de génotypage de l'amylose.	15	5	-	33,3%	-
George KM, et al. 2021 [107]	Recrutement sur 1 centre, US. Inclusion : chirurgie lombaire avec prélèvement analysables en anatomopathologie ; IRM per-opératoire (1 an) disponible.	178	24	wt	13,5%	Age (71,3 vs. 62,9 ans). Hypertension (87,5% vs. 60,4%). Epaisseur moyenne du ligamentum flavum (4,92 vs. 4,00 mm) significatif aux niveaux L3-L4 et L4-L5. Un patient âgé de +70 ans a 4,8 fois plus de risque d'avoir des dépôts amyloïdes dans son LF.
George KM, et al. 2021 [108]	Recrutement sur 24 mois, 1 centre, US. Inclusion : chirurgie lombaire avec prélèvement analysables en anatomopathologie ; IRM per-opératoire (1 an) disponible. Exclusion : images axiales L1-S1 manquantes à l'IRM. Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse, uniquement sur dépôts positifs à l'immunomarquage.	177	30	wt	16,9%	Age (72,6 vs. 63,2 ans). Antécédent de SCC (20% vs. 6,8%). Epaisseur moyenne du ligamentum flavum (4,64 vs. 3,99 mm) significatif aux niveaux L3-L4, L4-L5 et L5-S1. Somme des épaisseurs du LF à tous les étages lombaires (23,22 vs. 19,96 mm).
Godara A, et al. 2021 [109]	Recrutement sur 22 mois, 1 centre, US. Inclusion : chirurgie pour sténose spinale. Confirmation diagnostic par spectrométrie de masse.	324	43	wt	13,3%	Age (73 vs. 66 ans). Hypertension (81% vs. 63%). Arythmie auriculaire (19% vs. 10%). SCC (35% vs. 13%). SCCB (19% vs. 6%).

						Un âge de +70 ans (OR 6,8 ; IC95% [3,0 – 15,2]), un CTS (OR 5,4 ; IC95% [2,2 – 13,0]), une sténose lombaire (OR 4,1 ; IC95% [1,4 – 11,8]), une sténose thoracique (OR 6,8 ; IC95% [1,0 – 45,6]) sont des facteurs de risques indépendants de dépôt ATTR dans le LF.
Eldhagen P, et al. 2021 [110]	Recrutement sur 30 mois, 1 centre, Suède. Inclusion : âge ≥ 50 ans ; Chirurgie de SLE symptomatique. Exclusion : ASA ≥ 3 (pacemaker, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, cardiopathie ischémique, cardiomyopathie). SLE confirmée par IRM. Pas de génotypage de l'amylose.	250	93	-	37,2%	Age (68,2 vs. 61,1 ans). Hommes dans la sous-population Grade 3-4 de TTR Tranche d'âge [70 - 79] ans. Age des hommes en Grade 3-4 de TTR < femmes (71,1 vs. 75,5 ans). Anomalies à l'ECG plus fréquente chez les hommes.
Wang AY, et al. 2022 [111]	Recrutement sur 24 mois, 1 centre, US. Inclusion : LF avec dépôt amyloïde au Rouge Congo ; ATTRwt confirmée à la spectrométrie de masse ; IRM per-opératoire.	324	33	wt	10,2%	-

Dans l'analyse de littérature présentée ici, l'étude du SCC dans la population ATTR contient 12 références bibliographiques, là où l'étude de la SLE dans la population ATTR n'en contient que 5. La communication autour du SCC dans le faisceau d'arguments clinique pour la suspicion de l'ATTR ces dernières années a été largement menée, ce qui s'est traduit par les résultats présentés en Figure 14, et qui permet d'avancer l'hypothèse que le symptôme est de plus en plus pris en compte pour le diagnostic de la pathologie. En parallèle, la prévalence moyenne de dépôt ATTR sur opération du SCC est de 20,2% (Tableau 13), là où la prévalence moyenne de dépôt ATTR sur opération de la SLE est de 22,8% (Tableau 15). Pour des prévalences rapportées sensiblement identiques, la résonance de ces deux atteintes ne semble pas équivalente en termes de prise en compte diagnostique.

De la même façon que pour le SCC, la prise en compte du signe clinique de la SLE pourrait permettre un diagnostic précoce. Les spécialités de médecins impliqués dans sa prise en charge sont : la médecine générale ; la rhumatologie ; la neurologie ; la médecine interne ; la neurochirurgie ; l'anatomopathologie. Les facteurs de risques de développer une ATTR sur une SLE sont rapportés dans le Tableau 15 dans la même optique d'identifier des sous-populations d'intérêt chez qui il est prioritaire d'entamer une démarche diagnostique systématique.

Les publications de Sueyoshi T, *et al.* 2011, Westermark P, *et al.* 2014 et Wang AY, *et al.* 2022 n'ont pas permis d'isoler des facteurs de risques spécifiques [100], [106], [111]. George KM, *et al.* 2021, George KM, *et al.* 2021, Godara A, *et al.* 2021, Eldhagen P, *et al.* 2021, ont tous rapporté le facteur d'âge avancé comme étant prédictif du développement d'une ATTR [107]–[110]. Selon George KM, *et al.* 2021, un patient âgé de plus de 70 ans a 4,8 fois plus de risque d'avoir des dépôts amyloïdes dans son *ligamentum flavum* [108]. Eldhagen P, *et al.* 2021, est le seul à mettre en avant le sexe masculin comme facteur prédictif d'ATTR et ce, uniquement dans sa sous-population avec forte charge amyloïde (grade 3-4 d'ATTR), c'est-à-dire pour les patients les plus avancés dans le processus pathologique. Son constat est également que l'âge des hommes en grade 3-4 de TTR est inférieur à celui des femmes (71,1 vs. 75,5 ans) et que les anomalies à l'ECG sont plus fréquentes chez les hommes [110]. Cela permet d'évoquer l'hypothèse que les femmes présenteraient une symptomatologie plus faible et plus tardive d'ATTR que les hommes. Ces éléments seront discutés en partie II.C.1. George KM, *et al.* 2021 et Godara A, *et al.* 2021, mettent en évidence un surrisque de

développer un ATTR sur une SLE en cas d'hypertension [107], [109], d'un antécédent de syndrome de canal carpien [108], [109], d'un antécédent de SCC bilatéral et d'arythmie auriculaire [109]. Tous deux se sont intéressés à l'épaisseur moyenne du ligamentum flavum et ont montré qu'elle était significativement supérieure en cas d'ATTR aux niveaux L3-L4 et L4-L5 [108], [109] et L5-S1 [109]. Godora A, *et al.* 2021 complète en démontrant que la somme des épaisseurs du LF à tous les étages lombaires (23,22 vs. 19,96 mm) est significativement supérieure en cas d'ATTR. Son analyse met donc en avant les facteurs de risques indépendants de dépôt d'ATTR dans le *ligamentum flavum* suivants : un âge > 70 ans (OR 6,8 ; IC95% [3,0 – 15,2]) ; un SCC (OR 5,4 ; IC95% [2,2 – 13,0]) ; une sténose lombaire (OR 4,1 ; IC95% [1,4 – 11,8]) ; une sténose thoracique (OR 6,8 ; IC95% [1,0 – 45,6]) [109].

L'enjeu est alors de poursuivre la sensibilisation à ces facteurs de risque auprès des populations médicales concernées par la prise en charge de la sténose lombaire étroite afin d'augmenter la suspicion diagnostique de l'amylose et de favoriser sa prise en charge après adressage au spécialiste référent.

c. Rupture du tendon du biceps

La sélection d'articles rapportant une rupture du tendon du biceps parmi les patients diagnostiqués d'une amylose à transthyrétine met en avant une prévalence allant de 33,3% à 44%.

Tableau 16 : Prévalences de la rupture du tendon du biceps dans des séries de patients diagnostiqués d'amylose à transthyrétine.

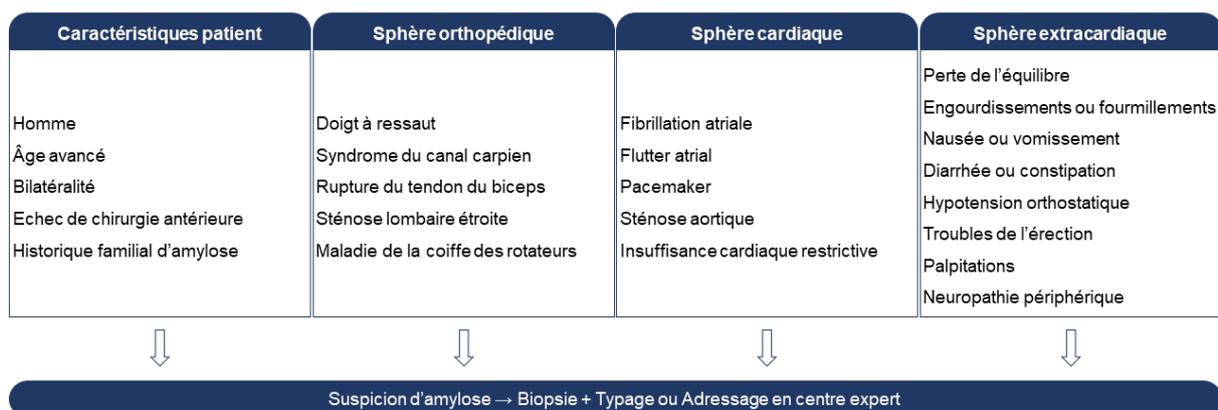
	Type d'ATTR	ATTR	RTB	Prévalence
Geller HI, et al. 2017 [112]		111	37	33,3%
Cappelli F, et al. 2021 [97]	wt vs	168 107 166	74	44%

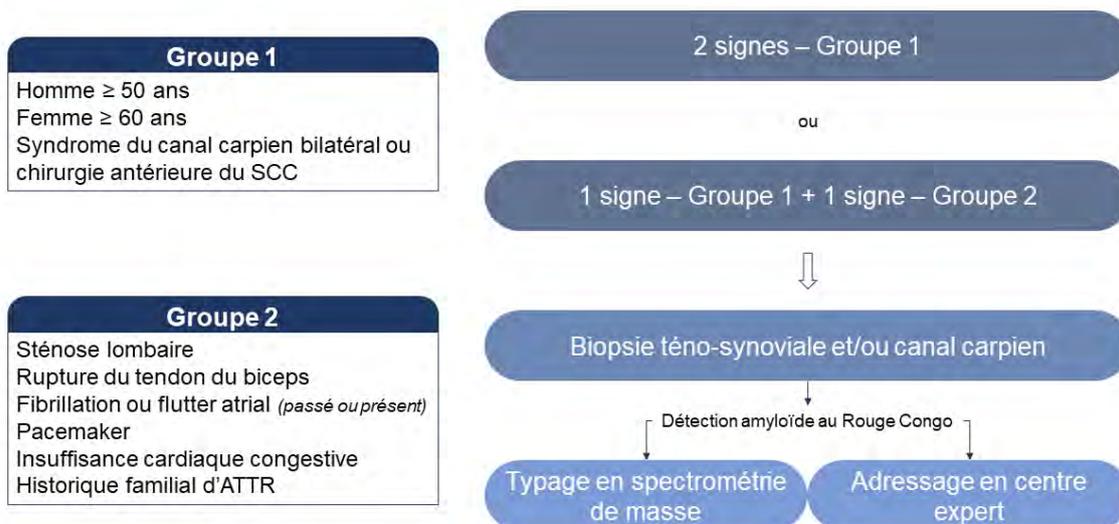
Aucun article ne fait état de prévalence d'ATTR dans des populations de patients ayant une rupture du tendon du biceps. Les étiologies principales de la rupture du tendon du biceps étant la rupture traumatique à la suite d'un effort intense, une tendinite ou une

tendinose dégénérative du sujet âgé [113], il n'y a pas lieu à réaliser des investigations histologiques lors de la réparation chirurgicale proposée. Cela explique le manque de données à disposition sur cette population de patients. Il semble alors difficile de proposer une solution de screening systématique sur ce seul critère clinique. Cependant, compte tenu de l'importance de la prévalence de cette atteinte dans les cohortes de patients ATTR, il est essentiel de le prendre en compte dans l'anamnèse du patient et d'insister pour que ce signe soit reconnu comme indicateur d'amylose lorsqu'il est associé à d'autres arguments cliniques.

Cette analyse permet de confirmer l'intérêt de la prise en compte des atteintes tégumentaires dans la suspicion et le diagnostic de l'ATTR. Il est toujours d'actualité d'augmenter la sensibilisation des spécialistes impliqués dans la prise en charge de ces atteintes téno-synoviales, sans risque vital associé, via des algorithmes de suspicion dédiés aux signes orthopédiques. Bien que critiquables étant donné leur nature peu spécifique, ces algorithmes [114], [115], présentés en Figure 16, ont pour vocation à implémenter les atteintes téno-synoviales en tant que signe d'alerte précoce afin que ces patients, au pronostic vital péjoratif sur un plan cardiaque, soient pris en charge le plus rapidement possible.

Figure 16 : Propositions d'algorithmes de suspicion et dépistage de l'amylose adaptés de (A) Donnelly JP, et al. 2019. (B) Zhang D, et al. 2021.





B. Populations d'intérêt

1. Diagnostic chez la femme

Depuis les premières publications sur l'amylose sénile systémique, aujourd'hui renommée ATTRwt, il est communément admis que cette affection du sujet âgé touche essentiellement les patients de sexe masculin. L'origine de cette répartition épidémiologique est inconnue mais des hypothèses cherchant à expliquer des différences homme/femmes de cette pathologie peuvent être formulées [116]. Le modèle que représente la forme mutée de l'ATTR est intéressante pour la formulation des dites hypothèses. Cette étiologie héréditaire de la pathologie est à transmission autosomique dominante et ne devrait pas révéler de différence de répartition homme/femme. Cependant, un déséquilibre de la prévalence est tout de même observé en faveur des hommes dès lors que le phénotype d'expression de la mutation en question est d'ordre cardiologique [117]. La première hypothèse consiste à avancer une plus faible pénétrance de la maladie chez les femmes, déjà rapportées dans d'autres cardiomyopathies héréditaires [118], mais qui n'est pas transposable à la forme sauvage de l'amylose à transthyrétine. L'hétérogénéité de la corrélation génotype-phénotype rapportée dans le registre THAOS [9] ainsi que l'apparition tardive des premiers signes de la pathologie chez la femme [117] permet d'évoquer d'une part l'influence de mécanismes épigénétiques et d'autre part l'influence des systèmes neuro-hormonaux protecteurs de la femme jusqu'à la ménopause [119].

A l'inverse, la théorie du sous-diagnostic avéré dans la population féminine peut être avancée. Il s'agirait dans un premier temps, de remettre en cause les valeurs seuils de définition des atteintes cardiologiques utilisées indifféremment du sexe. En effet, le seuil de 12 mm pour caractériser un septum interventriculaire épaissi est aujourd'hui appliqué dans les recommandations sur le diagnostic de l'amylose cardiaque quel que soit le sexe du patient. Chez la femme, pour qui les normes de paramètres de définition échographique d'une hypertrophie sont plus faibles, ce seuil sera atteint plus tardivement lorsque la charge amyloïde sera alors plus importante, traduction d'une pathologie avancée et donc à pronostic péjoratif [117], [120]. La négligence de facteurs spécifiques à la femme en cardiologie est déjà été décrite. Les facteurs de risques de développement d'une insuffisance cardiaque ont un impact plus important chez la femme que chez l'homme, avec l'hypertension qui compte pour un facteur 3 chez la femme contre 2 chez l'homme, le diabète pour 5 contre 2, ainsi que l'obésité et le tabagisme. D'autres facteurs de risques sont même spécifiques à la femme dans le développement d'une insuffisance cardiaque tels que certaines maladies auto-immunes, les chimiothérapies pour cancer du sein, la grossesse ou le syndrome coronarien aigu. De plus, il est désormais établi que la prévalence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est prépondérante chez la femme là où l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite est prépondérante chez l'homme [118]. Or, les recommandations de l'ESC sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, en ligne avec l'absence d'option thérapeutique pharmacologique efficace dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, ne préconisaient pas de rechercher l'étiologie sous-jacente jusqu'à la parution de leur dernière version en 2021. Dans ces mêmes recommandations, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est évoquée de façon générale et ne met pas en avant de différence liée au sexe, sans préciser la prédominance féminine de l'ICFEp [13]. L'ensemble de ces éléments ont limité ou limitent encore la recherche de l'étiologie d'ATTR comme cause à l'insuffisance cardiaque chez la femme et pourraient avec comme conséquence un retard diagnostique important dans cette population [120].

Afin de tester l'hypothèse du sous-diagnostic de l'ATTR chez la femme, une revue bibliographique a été effectuée. L'influence de paramètres multiples dans le mécanisme physiopathologique de la forme mutée de l'ATTR, amène à conduire cette analyse exclusivement sur la forme sauvage, afin de limiter les sources de biais d'interprétation.

Cette étude a été réalisée en trois temps. Premièrement, il s'agissait d'étudier la répartition hommes/femmes dans des cohortes descriptives de patients ATTRwt diagnostiqués en vie réelle. Deuxièmement, il s'agissait d'étudier les caractéristiques cardiovasculaires des patients en fonction de leur sexe. Et troisièmement, il s'agissait d'étudier la répartition hommes/femmes de patients diagnostiqués d'ATTRwt lors de recherche systématique sur cohortes non-sélectionnées.

Concernant les cohortes de vie réelle, 17 publications ont été retenues pour lesquelles le nombre de patients de sexe masculin et le nombre de patients de sexe féminin ont été rapportés, le sex ratio H/F de la cohorte et la prévalence féminine de l'ATTRwt ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17 suivant.

Tableau 17 : Répartition hommes/femmes dans des cohortes descriptives de patients ATTRwt diagnostiqués en vie réelle.

Cohortes	H, n/N	F, n/N	H/F cohorte	Prévalence F, %
Rapezzi C, et al. 2009 [88]	14/15	1/15	14,00	6,67%
Pinney JH, et al. 2013 [89]	88/99	11/99	8,00	11,11%
Connors LH, et al. 2016 [90]	118/121	3/121	39,33	2,48%
Grogan M, et al. 2016 [121]	327/360	33/360	9,91	9,17%
Nakagawa M, et al. 2016 [91]	24/31	7/31	3,43	22,58%
Rubin J, et al. 2017 [92]	100/108	8/108	12,50	7,41%
Geller HI, et al. 2017 [112]	108/111	3/111	36,00	2,71%
González-López E, et al. 2017 [122]	88/108	20/108	4,40	18,52%
Siepen FAD, et al. 2018 [123]	176/191	15/191	11,73	7,85%
Aus dem Siepen F, et al. 2019 [94]	232/253	21/253	11,05	8,3%
Milandri A, et al. 2020. [96]	23/27	4/27	5,75	14,81%
Kharoubi M, et al. 2021 [68]	379/434	55/434	6,89	12,67%
Ochi Y, et al. 2021 [124]	64/78	14/78	4,57	17,95%
Russel A, et al. 2021 [98]	39/41	2/41	19,50	4,88%
Takashio S, et al. 2022 [125]	170/199	29/199	5,86	14,58%
Zampieri M, et al. 2022 [126]	229/259	30/259	7,63	11,58%
Campbell CM, et al. 2022 [127]	1302/1386	84/1386	15,50	6,06%
		m	12,71	10,55%

Les publications étaient datées de 2009 à 2022 et rapportaient des effectifs de patients allant de 15 à 1386. Les sex ratio calculés étaient tous en faveur des hommes et allaient de 3,43 à 39,33, soit de 2,48% à 22,58% de femmes. Le sex ratio moyen de l'ensemble de ces cohortes était de 12,71, soit 10,55% de femmes. Ces résultats sont en ligne avec les informations connues sur la prévalence et le diagnostic de l'ATTRwt.

Pour la deuxième phase d'analyse correspondant à la description des caractéristiques cardiovasculaires des patients ATTRwt selon le sexe, une recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données PubMed en utilisant les termes de recherche : ((sex[Title] OR (women[Title])) AND (transthyretin amyloidosis)).

Ont été exclus, sur titre, abstract ou contenu, les articles :

- Ne faisant pas le rapport des caractéristiques cardiovasculaire des patients de la cohorte ;
- Ne faisant pas la distinction entre les formes ATTRv et ATTRwt des patients diagnostiqués ;
- Ne faisant pas la distinction entre les caractéristiques des hommes et des femmes de la cohorte ;
- N'ayant pas étudié la significativité des résultats concernant les caractéristiques hommes/femmes des patients ATTRwt.

Les articles retenus dans la première phase de l'analyse ont été repris afin de déterminer s'ils correspondaient aux critères de sélection pour la deuxième phase.

Selon la méthodologie appliquée, 7 références bibliographiques correspondaient aux termes de la recherche, tous publiés entre 2021 et 2022. Trois articles ont été exclus de l'analyse : 1 case report, 1 article sur les ATTRv, 1 édito. Parmi les 17 articles retenus dans la première phase, seul 1 article supplémentaire correspondait aux critères de sélection pour la deuxième phase de l'analyse. Les 4 publications retenues dans le cadre de la recherche PubMed étaient déjà incluses dans la première phase. Seuls les paramètres avec une différence statistiquement significative dans au moins 1 des 5 articles ont été rapportés en Tableau 18. Les paramètres évalués pour lesquels il existe une différence de significativité entre les 5 articles sont notés « NS » lorsqu'ils sont non-significatifs dans le ou les articles concernés. Les paramètres non-évalués dans au moins un des articles sont rapportés « - », pour exprimer l'absence de donnée dans le ou les articles concernés.

Tableau 18 : Caractéristiques cardiovasculaires avec différence statistiquement significative des patients ATTRwt selon le sexe.

	Siepen FAD, et al. 2018 [123]		Ochi Y, et al. 2021 [124]		Takashio S, et al. 2022 [125]		Zampieri M, et al. 2022 [126]		Campbell CM, et al. 2022 [127]	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
Age, ans	NS	NS	NS	NS	77,1 ± 6,5	82,9 ± 4,8	79 ± 7	82 ± 5	78 [69-86]	80 [71-88]
Surface corporelle, m ²	-	-	1,61 ± 0,13	1,36 ± 0,09	1,65 ± 0,15	1,39 ± 0,09	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,1	-	-
Hypertension, %	-	-	NS	NS	48	72	NS	NS	-	-
NYHA	2,5 ± 0,8	3,0 ± 0,4	-	-	-	-	NS	NS	NS	NS
Score NAC	-	-	-	-	-	-	1,67	2,10	-	-
PR, ms	211 ± 50	171 ± 27	-	-	-	-	-	-	-	-
LVDd, mm	-	-	46,8 ± 6,2	42,0 ± 3,3	42,3 ± 6,3	37,3 ± 5,2	46 [41-50]	43 [38-45]	46 ± 7	42 ± 7
LVDs, mm	-	-	35,6 ± 7,2	28,8 ± 3,3	32,0 ± 6,4	26,4 ± 5,2	-	-	-	-
IVS, mm	NS	NS	NS	NS	15,7 ± 2,6	14,1 ± 2,5	-	-	NS	NS
LVPW, mm	NS	NS	13,6 [13,0-15,1]	12,7 [11,8-14,2]	15,8 ± 2,8	14,4 ± 2,6	-	-	NS	NS
LVEDV, mL	-	-	-	-	-	-	94 [78-111]	65 [60-73]	-	-
LVEDVn, mL/m ²	-	-	-	-	-	-	50 [42-59]	40 [35-46]	-	-
IVSn, mm/m ²	-	-	-	-	-	-	9 ± 1	10 ± 1	-	-
IVS < 12 mm, %	-	-	6,3	28,9	-	-	-	-	-	-
LVEF, %	NS	NS	48,9 ± 11,8	58,4 ± 8,9	51,2 ± 10,2	57,2 ± 9,1	NS	NS	48 ± 12	53 ± 13
LVEF ≥ 50%, %	-	-	61,0	85,7	NS	NS	-	-	-	-
Volume systolique, mL	NS	NS	-	-	-	-	49 [41-60]	36 [33-45]	-	-
Index volume systolique, mL/m ²	NS	NS	NS	NS	30,7 ± 10,0	35,0 ± 12,2	-	-	-	-
LVMI, g/m ²	NS	NS	NS	NS	167 ± 43	146 ± 50	NS	NS	NS	NS

E/A	NS	NS	NS	NS	1,85 ± 1,38	1,11 ± 1,36	-	-	NS	NS
E/e'	NS	NS	NS	NS	NS	NS	16 [13-20]	25 [19-28]	-	-
Sténose aortique modérée, %	-	-	-	-	5%	45%	-	-	-	-
TAPSE, mm	NS	NS	-	-	-	-	17 ± 4	15 ± 4	-	-
LAHB, %	NS	NS	-	-	-	-	-	-	22	36
BNP, pg/mL	-	-	NS	NS	236 [131-408]	394 [182-534]	-	-	-	-
NT-proBNP, pg/mL	NS	NS	-	-	-	-	3046 [1179-5790]	4212 [2744-7025]	NS	NS
Na ⁺ , mEq/L	-	-	-	-	139,6 ± 2,7	141,0 ± 4,0	-	-	-	-
DFGe, mL/min/1,73m ²	NS	NS	NS	NS	52,8 ± 15,1	42,2 ± 14,4	NS	NS	-	-
H/CL ratio	-	-	-	-	1,89 ± 0,33	1,63 ± 0,20	-	-	-	-

BNP = brain natriuretic peptide ; DFGe = Débit de filtration glomérulaire estimé ; E/A = ratio onde E/onde A ; E/e' = ratio onde E / e' ; F = femme ; H = homme ; H/CL = Heart/Controlateral ratio ; IVS = interventricular septum ; IVSn = interventricular septum index ; LAHB = left atrium hemi-bloc ; LVDd = left ventricular diastolic diameter ; LVDs = left ventricular systolic diameter ; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume ; LVEDVn = left ventricular end-diastolic volume normalized ; LVEF = left ventricular ejection fraction ; LVMI = left ventricular mass index ; LVPW = left ventricular posterior wall ; Na⁺ = sodium ; NAC = National Amyloid Center ; NTpro-BNP = N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide ; NYHA = New York Heart Association ; PR = espace PR à l'électrocardiogramme ; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion.

Les recommandations des sociétés américaine et européenne d'échographie et d'imagerie cardiovasculaire mettent en avant les différences liées au sexe parmi les paramètres échographiques cardiaques. L'interprétation des données rapportées en Tableau 18 doit être réalisée en regard de l'impact de l'amylose mais également des différences avérées entre hommes et femmes.

Concernant le diamètre diastolique du VG, la différence H/F observée de ~5 points dans chaque cohorte est concordante avec la normale (H : $50,2 \pm 4,1$ mm ; F : $45,0 \pm 3,6$ mm) et la réduction apparente de ce paramètre est concordante avec l'amylose. Cependant, la différence observée de ~7 points concernant le diamètre systolique du VG, est plus important qu'attendu (H : $32,4 \pm 3,7$ mm ; F : $28,2 \pm 3,3$) et peu altéré voire normal vis-à-vis de l'amylose.

Une seule cohorte sur 4 rapporte une différence H/F sur le paramètre du septum interventriculaire et 2 cohortes sur 4 sur le paramètre de la paroi postérieure du VG avec des mesures plus épaissies chez l'homme. Le taux de SIV < 12 mm plus important de 22,6% chez la femme renforce le postulat de base concernant le besoin de normes de suspicion de l'amylose différenciées selon le sexe.

La différence H/F de ~30 points sur le volume VG en fin de diastole et de ~10 points sur ce paramètre indexé à la surface corporelle est en ligne avec l'attendu (H : 106 ± 22 mL et 54 ± 10 mL/m² ; F : 76 ± 15 mL et 45 ± 8 mL/m²) et concordant avec leur diminution par rapport à la normale dans l'amylose.

Les données sont discordantes sur le paramètre de la FEVG : là où 2 cohortes sur 5 ne rapportent pas de différence H/F comme la normale le suggère (H : 62 ± 5 % ; F : 64 ± 5 %), 3 cohortes sur 5 rapportent des différences H/F de ~5 à 10 points. Toutes étant par ailleurs diminuées par rapport à la normale, en ligne avec la physiopathologie de l'amylose. La plus forte proportion de femmes dans le groupe avec FEVG ≥ 50 % renforce à nouveau le besoin d'attention spécifique à cette sous-population parmi les patients avec IVFEp.

Le volume VG systolique est d'une part, augmenté par rapport à la norme et d'autre part, présente une différence H/F non significative dans 1 cohorte et avec une différence de 13 mL attendue (H : 41 ± 10 mL ; F : 28 ± 7 mL) dans la 2^{ème} cohorte. Les données indexées sont également augmentées dans la cohorte qui les rapportent mais de façon opposée sur la différence H/F, avec un delta de +5 mL/m² chez les femmes par rapport aux hommes là où il était attendu à -5 mL/m² (H : 21 ± 5 mL/m² ; F : 16 ± 4 mL/m²).

Les paramètres de masse indexée du VG et d'onde E/e' sont eux aussi très fortement augmentés en lien avec la pathologie amyloïde.

Le dernier point d'attention est le taux 40% plus élevé de femmes présentant une sténose aortique modérée, mettant en lumière cette porte d'entrée de la suspicion de l'amylose.

Pour la dernière étape de l'analyse, il s'agissait d'étudier la répartition hommes/femmes de patients diagnostiqués d'ATTRwt lors de recherche systématique sur cohortes non-sélectionnées.

Les cohortes retenues ont été catégorisées en 3 classes : (1) séries autopsiques ; (2) séries à recrutement cardiologique ; (3) séries à recrutement extra cardiologique.

La recherche bibliographique pour cette phase d'analyse a été effectuée sur la base de données PubMed et s'appuie sur différentes revues de littératures existantes dans les différentes catégories prédéfinies : (1) la revue de Aimo A, et al. 2022 ; (2) la revue de Ternacle J, et al. 2019 ; (3) les recherches bibliographiques dédiées aux parties II.A.2.a, II.A.2.b et III.A.1.c de ce travail, portant sur les atteintes tégumentaires et la prise en charge de la sténose aortique dans l'amylose ; (4) les références bibliographiques utilisées dans les articles identifiés.

N'ont pas été retenues les séries où :

- Il n'était pas possible de distinguer les différentes étiologies d'amylose cardiaque (AL, ATTRv, ATTRwt, AA, etc) ;
- Il n'était pas possible de distinguer les effectifs de patients de sexe masculin et féminin ;
- La corrélation génotype/sexe n'était pas établie ;
- Les séries à recrutement extra cardiologique à porte d'entrée neurologique, gastro-entérologique, ophtalmologique ou néphrologique, étant donné que ces atteintes ont été majoritairement décrites dans les formes ATTRv ou AL et de façon minoritaire dans les formes ATTRwt des amyloses cardiaques.

L'objet de cette analyse était : de rapporter la répartition hommes/femmes dans les différentes cohortes non-sélectionnées de différentes catégories par le calcul du sex ratio des dites cohortes ; de calculer la prévalence de l'ATTRwt parmi les hommes et parmi les femmes des cohortes rapportées (voir Tableau annexé A1) ; de calculer le sex ratio des patients diagnostiqués d'ATTRwt dans les différentes cohortes ; de

calculer la prévalence de l'ATTRwt chez les hommes (voir Tableau annexé A1) et chez les femmes des cohortes rapportées ; de calculer la variation entre le sex ratio à l'inclusion de la cohorte et le sex ratio après diagnostic (voir Tableau annexé A1).

Tableau 19 : Répartition hommes/femmes de patients diagnostiqués d'ATTRwt lors de recherche systématique sur cohortes non-sélectionnées.

Cohortes	H, n ₁ /N ₁	F, n ₂ /N ₁	H/F cohorte, n ₁ /n ₂	H ATTRwt, n ₃ /N ₂	F ATTRwt, n ₄ /N ₂	H/F ATTRwt, n ₃ /n ₄	Prévalence ATTRwt F, n ₄ /N ₂ %
AUTOPSIES							
Tanskanen M, et al. 2008 [128]	42/256	214/256	0,20	14/63	49/63	0,29	77,78%
Mohammed SF, et al. 2014 [129]	47/109	62/109	0,76	9/18	9/18	1	50,00%
m			0,48			0,65	63,89%
CARDIAQUES							
ICFEp							
Gonzalez-Lopez E, et al. 2015 [130] : VG ≥ 12	49/120	71/120	0,69	8/16	8/16	1	50,00%
Bennani Smires Y, et al. 2016 [131]	28/49	21/49	1,33	9/9	0/9	-	0,00%
Devesa A, et al. 2021 [132] : VG < 12	54/58	4/58	13,50	2/3	1/3	2	33,33%
AbouEzzeddine OF, et al. 2021 [133] : VG ≥ 12	149/286	137/286	1,09	15/18	3/18	5	16,67%
m			4,15			2,67	25,00%
ICFEr							
López-Sainz Á, et al. 2019 [134] : VG ≥ 12	16/28	12/28	1,33	3/3	0/3	-	0,00%
Goland S, et al. 2021 [135]	52/75	23/75	2,26	7/7	0/7	-	0,00%
m			3,87			-	0,00%
Troubles de la conduction							
López-Sainz Á, et al. 2019 [134]	65/115	50/115	1,30	1/2	1/2	1	50,00%
m			1,30			1	50,00%

Sténose aortique							
Longhi S, et al. 2016 [136] : S/TAVR	-/43	-/43	-	4/5	1/5	4	20,00%
Treibel TA, et al. 2016 [137] : SAVR	64/112	48/112	1,33	4/6	2/6	2	33,33%
Scully PR, et al. 2018 [138] : Pre-TAVR	43/101	58/101	0,74	7/14	7/14	1	50,00%
Nitsche C, et al. 2020 [139] : TAVR	95/191	96/191	0,99	10/15	5/15	2	33,33%
Nitsche C, et al. 2021 [140] : TAVR	203/407	204/407	1,00	29/47	18/47	1,61	38,30%
Robin G, et al. 2021 [141] : SAVR	82/111	29/111	2,83	28/30	2/30	14	6,67%
m			1,15			4,1	30,27%
EXTRA-CARDIAQUES							
Syndrome du canal carpien							
Sekijima Y, et al. 2011 [99]	26/100	74/100	0,35	17/34	17/34	1	50,00%
Sperry BW, et al. 2018 [101]	51/98	47/98	1,09	4/6	2/6	2	33,33%
Zegri-Reiriz I, et al. 2019 [103]	32/101	69/101	0,46	0/2	2/2	0	100,00%
m			0,63			1	61,11%
Sténose lombaire étroite							
Westermarck P, et al. 2014 [106]	7/15	8/15	0,88	3/5	2/5	1,5	40,00%
George KM, et al. 2021 [107]	109/178	69/178	1,58	15/24	9/24	1,67	37,50%
George KM, et al. 2021 [108]	108/177	69/177	1,57	20/30	10/30	2	33,33%
Godara A, et al. 2021 [109]	183/324	141/324	1,30	26/43	17/43	1,53	39,53%
Wang AY, et al. 2022 [111]	-/324	-/324	-	20/33	13/33	1,54	39,39%
m			1,33			1,65	37,95%
H = hommes ; H/F = sex ratio hommes/femmes ; F = femmes ; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ; ICFER = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; m = moyenne ; n = effectif homme ou femme ; N = effectif de cohorte ou de patients diagnostiqués ATTrwt ; SAVR = remplacement valvulaire aortique par chirurgie ; TAVR = remplacement valvulaire aortique par transcathétérisme ; VG = épaisseur du ventricule gauche.							

Vingt-trois cohortes de patients ont été retenues pour analyse : 2 dans la catégorie série autopsique ; 13 dans la catégorie série cardiologique dont 4 dans le sous-groupe ICFEp, 2 dans le sous-groupe ICFEr, 1 dans le sous-groupe troubles de la conduction et 6 dans le sous-groupe sténose aortique ; 8 dans la catégorie série extra cardiologique dont 3 dans le sous-groupe syndrome du canal carpien et 5 dans le sous-groupe sténose lombaire étroite.

Dans les séries autopsiques, le recrutement était en faveur des femmes, avec un sex ratio moyen de 0,48.

Dans les séries cardiaques, le recrutement était en faveur des hommes, d'autant plus dans les cohortes de patients avec ICFEp avec un sex ratio moyen à 4,15, contre 3,87, 1,30 et 1,15 pour les ICFEr, les troubles de la conduction et la sténose aortique respectivement. Le sex ratio du groupe ICFEp est tiré vers le haut par la série de Devesa A, et al. 2021 qui est la seule série du groupe à avoir inclus uniquement des patients avec VG < 12 mm. Compte tenu des informations concernant la prévalence de l'ICFEp chez la femme et de l'hypothèse des seuils diagnostics spécifiques aux sexes à appliquer en cardiologie, cette série aurait dû être en faveur d'un recrutement plus important de femmes que d'hommes.

Dans les séries extra cardiaques, le recrutement était en faveur des femmes pour le groupe syndrome du canal carpien avec un sex ratio moyen à 0,63 et en faveur des hommes pour le groupe sténose lombaire étroite avec un sex ratio moyen à 1,33.

Le rendement diagnostic évalué par la prévalence de l'ATTRwt parmi la population d'hommes et de femmes de chaque cohorte était plus élevé chez les femmes que chez les hommes dans les séries de : Devesa A, et al. 2021 à recrutement sur ICFEp avec VG < 12 mm ; López-Sainz Á, et al. 2019 à recrutement sur trouble de la conduction ; Zegri-Reiriz I, et al. 2019 à recrutement sur syndrome du canal carpien (voir annexe : Table A1). Malgré une cohorte à large prédominance masculine avec un sex ratio à 13,50, Devesa A, et al. 2021 met en avant le rendement diagnostic dans la population féminine le plus élevé de l'ensemble des séries représentées dans cette analyse avec 25,00% des femmes de la cohortes diagnostiquées d'une ATTRwt contre 3,70% des hommes. Ce score de 25,00% de rendement diagnostic chez la femme est également atteint par Westermark P, et al. 2014 sur recrutement sténose lombaire étroite, mais n'est pas supérieur au rendement chez l'homme, rapporté ici à hauteur de 42,86%.

A l'exception du sous-groupe des troubles de la conduction, les variations de sex ratios calculés entre l'inclusion et le diagnostic des patients ATTRwt allaient toutes en faveur des hommes (voir Tableau annexé A1). Ces données ne sont pas surprenantes au regard de ce qui est connu de l'ATTRwt. Il est important de rappeler que l'objectif de cette analyse n'était pas de valider l'hypothèse d'un renversement total de la prévalence homme/femme du diagnostic d'ATTRwt mais d'explorer un sous-diagnostic potentiel chez la femme.

La prévalence de femmes dans les cohortes diagnostiquées d'ATTRwt était de : 63,89% dans les séries autopsiques ; 25,00% dans le sous-groupe ICFEp ; 0% dans le sous-groupe ICFEr ; 50,00% dans le sous-groupe troubles de la conduction ; 30,27% dans le sous-groupe sténose aortique ; 61,11% dans le sous-groupe syndrome du canal carpien ; 37,95% dans le sous-groupe sténose lombaire étroite. Cela représente en moyenne 38,32% de femmes dans les séries diagnostiquées. En regard des 10,55% rapportées dans les cohortes non-sélectionnées de patients ATTRwt à ce jour, ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'un sous-diagnostic certain de l'ATTRwt chez la femme.

Au regard de l'ensemble des éléments présentés, il sera important de retenir : qu'à l'heure actuelle, 10,55% des patients diagnostiqués d'ATTRwt sont des femmes et que cette prévalence monte à 38,32% lorsque le diagnostic est réalisé de façon systématique ; que les normes appliquées indépendamment de sexe sont un frein à la reconnaissance d'un état pathologique chez la femme ; qu'une attention toute particulière doit être portée à la femme dans les situations d'ICFEp et de sténose aortique où les rendements diagnostic sont les plus élevés.

2. *Epidémiologie de la population afro-caribéenne*

Dans sa revue de littérature, Goyal A, et al. 2022, réalise un état des lieux des prévalences rapportées dans la population afro-américaine/caribéenne de l'ATTR d'origine sauvage et héréditaire. Les prévalences rapportées de patients afro-américains/caribéens parmi les cohortes ATTRwt et ATTRv V122I de la revue sont présentées en Tableau 20 [142].

Tableau 20 : Prévalences rapportées de patients afro-américains/caribéens dans les cohortes ATTRwt et ATTRv Val122Ile. D'après Goyal A, et al. 2022.

Cohorte	ATTRwt	ATTRv Val122Ile
Ruberg F, et al. 2012 [143]	0%	100%
Givens R, et al. 2013 [144]	3%	96%
Maurer M, et al. 2016 [145]	4,2%	86,8%
Chacko L, et al. 2020 [146]	5,5%	86,6%

A ce jour, il n'y a aucune explication à la très faible proportion de patients afro-américains/caribéens dans les cohortes ATTRwt.

L'hypothèse étudiée par la suite serait une différence physiologique sur les paramètres cardiovasculaires des patients ATTRwt caucasiens et afro-américains/caribéens.

Dans l'objectif de tester cette hypothèse, une recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données PubMed en utilisant les termes de recherche : ((black[Title]) OR (afro-american[Title]) OR (afro-caribbean[Title]) OR (racial[Title]) OR (race[Title]) OR (ethnic[Title])) OR (african[Title])) AND ((ATTR[Title]) OR (amyloidosis[Title]) OR (transthyretin[Title])).

Ont été exclus, sur titre, abstract ou contenu, les articles :

- Faisant le rapport d'amylose non-TTR ;
- Faisant le rapport d'amylose TTR non-Val122Ile ou non-Ile107Val ;
- De type case-report ou edito ou lettre à l'éditeur ;
- Ne portant pas sur l'humain.

La recherche a fourni 64 références bibliographiques allant de 1991 à 2022. Après exclusion sur critères prédéfinis, 33 résultats ont été retenus parmi lesquels 10 décrivaient dans leur contenu les caractéristiques cliniques et paramètres échocardiographiques des patients ATTRv Val122Ile. Les cohortes contrôles décrites à titre de comparaison dans les articles retenus étaient, lorsqu'il y avait une cohorte contrôle : des amyloses AL ; des patients des études ARIC, CHS, CARDIA, Jackson Heart Study, non-mutés Val122Ile ; des patients Val122Ile d'origine caucasienne.

Seules les caractéristiques cliniques et les paramètres échocardiographiques des patients ATTRv Val122Ile ont été rapportés pour chacun des articles (voir Tableau

annexé A2) et les paramètres pour lesquels il existait dans au moins 1 des articles, une différence significative entre les patients ATTRv Val122Ile et leur groupe comparateur ont été identifiés.

Parmi les 10 articles retenus, seuls 6 ont fait état de différence entre les groupes comparés. Les paramètres significativement augmentés dans la population de patients ATTRv Val122Ile étaient : l'âge au diagnostic ; un âge > 60 ans au diagnostic ; l'IMC ; une pression sanguine diastolique \geq 90 mmHg ; une insuffisance cardiaque congestive ; la fréquence cardiaque ; des complexes atriaux précoces ; un pseudo-infarctus ; une inversion de l'onde Q ; l'épaisseur du septum interventriculaire ; l'épaisseur de la paroi postérieure du VG ; l'épaisseur relative du VG ; la masse VG indexée sur la surface corporelle (rapportée comme augmentée dans la cohorte avec comparateur V122I caucasien) ; le volume de fin de diastole du VG indexé sur la surface corporelle ; une HVD ; une dilation auriculaire gauche ; un volume auriculaire gauche indexé sur la surface corporelle ; l'onde E ; le ratio E/A ; le ratio E/e' latéral ; le strain longitudinal global VG ; le NT-proBNP. Les paramètres significativement diminués dans la population de patients ATTRv Val122Ile étaient : la pression sanguine systolique ; la pression artérielle moyenne ; la pression pulsatile moyenne ; une dyspnée d'effort ; un œdème périphérique ; la masse VG et la masse VG indexée sur la surface corporelle (rapportées comme diminuées dans la cohorte avec comparateur étude CARDIA non-muté V122I) ; la FEVG ; le travail d'éjection indexé ; la vélocité systolique mitrale latérale ; le réservoir de strain longitudinal de auricule gauche ; le strain contractile longitudinal, le DFGe.

Une seule référence fait état d'une comparaison entre patients afro-américains/caribéens ATTRwt et ATTRv Val122Ile. Il s'agit de la cohorte de Banydeen R, et al. 2022 [147].

Tableau 21 : Paramètres cliniques, écho et électrocardiographiques avec différence significatives des patients afro-caribéens selon l'étiologie sauvage ou héréditaire de leur amylose.

	ATTRwt n = 17*	ATTRv I107V n = 22*	ATTRv V122I n = 73*
Age au diagnostic, ans	80,4 [69,3-89,6]	68,3 [58,4-78,2]	77,7 [55,1-88,9]

Classe NYHA III-IV	6 (35,3%)	1 (4,6%)	21 (28,8%)
Antécédent de décompensation cardiaque	7 (41,2%)	4 (18,2%)	43 (58,9%)
Fibrillation atriale	10 (58,8%)	5 (22,7%)	45 (61,6%)
Neuropathie périphérique	6 (35,3%)	22 (100%)	42 (58,3%)
Phénotype cardiologique et neurologique	5 (29,4%)	22 (100%)	26 (36,6%)
Rythme sinusal	6 (35,3%)	16 (72,7%)	22 (30,1%)
FEVG, %	60,0 [40,0-82,0]	51,0 [24,0-71,0]	44,0 [12,0-80,0]
Dilatation auriculaire gauche	14 (82,4%)	9 (47,4%)	48 (73,9%)
Prise d'anticoagulants	10 (58,8%)	7 (31,8%)	48 (65,8%)
Prise de diurétiques	12 (70,6%)	10 (45,5%)	59 (80,8%)

La significativité des résultats a été calculée avec des tests de comparaisons de groupes : Student t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney test, Chi-square test et Fishers's exact test. Pour chaque paramètre, il n'est pas précisé si la significativité des résultats est liée à une différence par rapport au groupe Val122Ile ou par rapport au groupe Ile107Val. Par rapport aux formes mutées Val122Ile, les patients afro-caribéens ATTRwt ont une tendance à : être plus âgés, être plus souvent en classes NYHA III-IV ; avoir moins d'antécédents de décompensation cardiaque ; être moins en fibrillation atriale ; avoir moins de neuropathie ; avoir moins un phénotype mixte de l'ATTR ; être plus souvent en rythme sinusal ; avoir une fraction d'éjection plus élevée ; avoir une dilatation auriculaire gauche ; être moins souvent sous anticoagulants et sous diurétiques. Cependant par rapport aux formes mutées Ile107Val, les patients ATTRwt ont tendance à : être plus âgés, être plus souvent en classes NYHA III-IV ; avoir plus d'antécédents de décompensation cardiaque ; être plus en fibrillation atriale ; avoir moins de neuropathie ; avoir moins un phénotype mixte de l'ATTR ; être moins souvent en rythme sinusal ; avoir une fraction d'éjection plus élevée ; avoir une dilatation auriculaire gauche ; être plus souvent sous anticoagulants et sous diurétiques. Ces résultats démontrent une tendance générale à l'expression phénotypique de l'ATTR sur un plan neurologique de la I107V, sur un plan rythmologique de la V122I et sur un plan insuffisance cardiaque de l'ATTRwt.

Afin de compléter ces résultats, une seconde recherche a été effectuée sur la base de données PubMed en utilisant les termes de recherche plus spécifique : ((wild-type transthyretin) AND ((black) OR (afro))).

Le résultat de la recherche rend 12 références bibliographiques et aucun nouveau résultat pertinent pour l'objectif de l'analyse n'a été identifié.

Parmi les articles retenus dans la revue de littérature de Goyal A, et al. 2022 [142], aucun ne permettait d'extraire les données des caractéristiques cliniques et échographiques des patients ATTRwt d'origine afro-américaine/caribéenne.

Compte tenu du très faible nombre de données publiées sur le sujet et dans l'objectif de mieux décrire la physiopathologie de l'ATTR, il sera nécessaire de conduire une analyse de la sous-population spécifique des patients ATTRwt d'origine afro-américaine/caribéenne. Ces données pourraient permettre de mieux comprendre la différence de prévalence de l'ATTRwt entre les différents groupes de patients selon leur origine ethnique.

III. Prise en charge spécifique et associée

A. Avis d'experts pour la prise en charge associée

1. Gestion de l'insuffisance cardiaque

Comme décrit précédemment, les amyloses sont incluses dans les groupes des cardiomyopathies hypertrophique et de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Les guidelines de 2014 et de 2016 sur ces deux catégories d'atteintes cardiaques n'apportent pas de réponses sur la prise en charge non-spécifique des patients atteints d'amylose [12], [148]. Comme vu en partie I.A.2. c'est en 2016 que l'amylose à transthyrétine est évoquée de façon indépendante des autres types d'amyloses. La diversité des étiologies amyloïdes, leur sévérité et la vitesse d'évolution de leurs atteintes sont autant de paramètres qui complexifient la mise en place de recommandations générales à la prise en charge non-spécifique des amyloses. De plus, l'ensemble des études visant à rapporter de nouvelles pratiques de prise en charge sont le plus souvent menées sur des cohortes de faibles effectifs, considérant les prévalences des dernières années sur cette pathologie.

C'est en 2019 que commence à apparaître la notion de traitement des complications et des comorbidités de l'amylose [149] et en 2021 que sont évoqués les grandes atteintes à prendre en compte dans la gestion globale du patient avec cardiopathie amyloïde : la sténose aortique, le risque thromboembolique, les troubles de la conduction, les troubles du rythme ventriculaire, la fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque [40].

Le CHAD-STOP est un acronyme proposé par l'équipe de cardiologie du Centre Hospitalier Henri Mondor qui vise à traiter ces différentes atteintes. Il faut ainsi, prévenir les troubles de la conduction, tolérer des fréquences cardiaques plus hautes de par la dépendance à la fréquence des patients amylose pour le maintien d'un débit cardiaque suffisant, mettre en place une anticoagulation afin de prévenir le risque thromboembolique, avoir recours aux diurétiques pour maîtriser la volémie et interrompre les traitements bradycardisants et/ou vasodilatateurs tels que les β -bloquants, certains inhibiteurs calciques, la digoxine, les IEC et les ARAII [150].

Les diurétiques sont consensuels dans le traitement symptomatique des troubles congestifs. De hautes doses de diurétique de l'anse sont nécessaires notamment sur les troubles diastoliques sévères. Ils peuvent être associés avec des antagonistes minéralocorticoïdes ou avec des thiazidiques en fonction de la kaliémie. La restriction

hydrosodée est préconisée pour des troubles congestifs droits abondants. L'élément majeur à surveiller est la dégradation de la fonction rénale par diminution excessive de la précharge. Les patients avec dysfonction diastolique ont ce profil particulier qui entraîne des troubles de la compliance et un défaut d'adaptation de la précharge [40], [149]. La diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG) est recherchée lors de la mise sous diurétique mais cela a pour conséquence la diminution concomitante du volume d'éjection systolique et de la pression artérielle [151]. Il faut donc surveiller très étroitement la volémie. En pratique, peu de marqueurs le permettent. Il faut donc réaliser une évaluation initiale du patient d'éléments cliniques, biologiques, échographiques et confronter le patient dans le temps sur l'évolution de ses propres paramètres [152].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du système rénine-angiotensine II sont source d'hypotension artérielle et ont un bénéfice incertain dans le remodelage cardiaque des patients avec amylose contrairement à d'autres cardiopathies [153]. Dans le cas où un patient aurait déjà un traitement par IEC ou ARAII en place, il faut réévaluer l'indication initiale du traitement pour en déterminer l'intérêt [40].

Les propriétés de liaison du sacubitril aux fibrilles amyloïdes et son potentiel de réduction de leur destruction amène à contre-indiquer l'association sacubitril-valsartan chez les patients avec amylose. De plus, les résultats négatifs de l'étude PARAGON-HF, visant à évaluer l'efficacité du sacubitril-valsartan dans l'ICFep, sont discutés. L'une des causes évoquées est la présence dans la cohorte évaluée de patients amylose étant donné que l'étiologie n'était pas recherchée et ne constituait pas un critère d'exclusion de l'étude [154].

Les β -bloquants sont inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs. Ils sont la plupart du temps mal tolérés et classiquement contre-indiqués dans l'amylose cardiaque. Leur action est source d'hypotension, de troubles conductifs et de baisse du débit cardiaque. Une des situations cliniques qui peut justifier d'avoir recours aux β -bloquants chez des patients avec amylose cardiaque est la présence d'une fibrillation atriale rapide et mal tolérée par le patient. Une amylose obstructive intraventriculaire symptomatique serait également une situation clinique où il serait envisageable d'instaurer ou de poursuivre le traitement par β -bloquant. Quelle que soit la situation, il est préconisé qu'un cardiologue expérimenté dans l'amylose prenne

cette décision et qu'il réalise une titration très prudente de la dose de β -bloquant [149], [155].

Chapelle D, et al. 2015 a mis en évidence par une étude biomécanique que les patients amylose étaient dépendants de la fréquence cardiaque pour le maintien d'un débit suffisant. Du fait de la physiopathologie de l'amylose, ayant pour conséquence la diminution du volume d'éjection systolique, le débit calculé par la formule $DC = VES \times FC$, ne peut être maintenu qu'avec une augmentation de la fréquence [156]. L'arrêt des β -bloquants chez ces patients permet de retrouver ses fréquences plus élevées que la normale habituellement ciblée. L'étude du rapport à l'effort de ces patients, via la VO_{2max} , vient renforcer l'argumentaire en faveur de l'arrêt des β -bloquants. Clemmensen TS, et al. 2017 mettent en avant que le volume d'éjection des patients n'augmente pas à l'effort tandis que la pression capillaire augmente. Ces résultats démontrent l'absence de réserve contractile du myocarde chez les patients amylose, soit une insuffisance inotrope [157]. Nicol M, et al. 2021 met en avant une insuffisance chronotrope chez 51% des patients de la cohorte analysée [158]. Enfin, Rehorn et al. 2020 démontre l'évolutivité des troubles conductifs chez les patients amylose, indicateur en défaveur à l'utilisation des β -bloquants. En effet, la stimulo-dépendance des patients implantés de pacemaker augmente au fil du temps sur les sondes atriales et ventriculaires [159].

En pratique, l'étude de la cohorte italienne de Tini G, et al. 2021 portant sur les schémas de prescription indique [160] :

- 43% de patients n'ayant jamais eu recours aux β -bloquants ;
- 19% de patients les ayant arrêtés pour : intolérance chez les insuffisants cardiaques avec dysfonction diastolique ; bradycardie ; hypotension ; troubles conductifs ;
- 33% de patients les ayant poursuivis sur indication de : fibrillation atriale ; arythmies ventriculaires ; dysfonction systolique du VG ; HTA ; ischémie myocardique ;
- 5% de patients les ayant introduits sur les mêmes indications.

Concernant les autres classes thérapeutiques pouvant intervenir dans la prise en charge associée de l'amylose cardiaque, les inhibiteurs calciques bradycardisants sont contre-indiqués tout comme l'ivrabradine et autres traitements hypotenseurs pouvant aggraver une dysautonomie et entraîner des chutes [161]. La digoxine a montré in vitro ses capacités de liaison aux fibrilles amyloïdes et son

potentiel toxique. Muchtar E, et al 2018 et Donnelly J, et al 2020 rapportent de 5% à 2% d'événements rythmiques dans les populations AL et TTR avec des bradycardies et tachycardies ventriculaires nécessitant un monitoring rapproché sous digoxine avec surveillance rythmique et biologique [162], [163].

2. *Gestion des troubles du rythme et de la conduction*

Les pratiques d'experts de la prise en charge de l'amylose cardiaque ont tendance à favoriser des indications précoces en termes de gestion des troubles du rythme et de la conduction. Ces pratiques reposent principalement sur l'expérience et non sur des recommandations établies sur la base d'études à large échelle faisant consensus dans la communauté médicale. La difficulté est donc de parvenir à assimiler une expérience et une collaboration suffisante entre cardiologues et rythmologues dans la prise en charge de ces atteintes.

L'implantation de pacemaker simple ou double chambre au centre national des amyloses cardiaques français Henri-Mondor repose sur une stratégie de discussion dans les cas de :

- Troubles conductifs de haut degré symptomatiques ou non (BAV III, BAV II Mobitz 2, BSA complet)
- Troubles conductifs de bas degrés symptomatiques ou non (BAV I, BAV II Mobitz 1, blocs de branche droit tc, blocs de branche gauche c, association hémi-bloc et BAV I)
- Apparition des troubles conductifs ou dégradation au cours du suivi
- Insuffisance chronotrope symptomatique à l'effort (asthénie/dyspnée d'effort) ou au repos (bradycardie sinusale avec fréquence cardiaque < 50 bpm en l'absence de ralentisseur de la FC)
- FA avec cadence ventriculaire lente
- FA avec cadence ventriculaire rapide en cas d'échec du traitement pharmacologique et indication à l'ablation du NAV
- Projet de transplant hépatique dans les ATTRv

En ce qui concerne l'implantation de pacemaker triple chambre ou de défibrillateur automatique implantable, cela reste de la discussion d'expert et les patients devraient être adressés en centre compétent pour des indications de :

- Prévention primaire chez les patients avec FEVG < 35% ou > 35% avec facteurs aggravants
- Amyloses AL traités par chimiothérapie et considéré comme à risque de mort subite (EuroStaging IIIA)

Cependant, les recommandations publiées ne positionnent pas la prévention primaire dans les indications d'implantation [161].

Les troubles conductifs dans l'amylose sont évolutifs, ils atteignent le plus souvent le faisceau de His plutôt que la dysfonction sinusale. Chez les patients qui ont une atteinte héréditaire, l'atteinte du système nerveux provoque des dysfonctions autonomes. Ainsi, la réalisation d'ECG répétés (ou la réalisation d'un HolterECG semestriel) et la comparaison dans le temps des résultats permet de mieux appréhender l'évolutivité des atteintes chez les patients. L'implantation de pacemaker est fréquente chez ces patients, avec plus de 40% des patients appareillés notamment pour ceux ayant une ATTR de type sauvage. Le point d'attention principal lors de l'appareillage des patients est le risque de stimulo-dépendance. Le réglage des paramètres du stimulateurs doit être approprié à la physiopathologie de l'amylose et à son retentissement clinique et ainsi favoriser des fréquences basales plus élevée à 70-80 bpm. En effet, chez les patients avec amylose tolérant les fréquences hautes, un réglage à des fréquences trop basses, considérées comme normales hors situation d'amylose entraînent un risque accru de stimulo-dépendance précoce. Il est nécessaire de discuter d'une resynchronisation notamment en cas de BAV I, d'espace PR trop long et de risque de stimulo-dépendance du ventricule droit, car ces patients ont tendance à moins bien la tolérer. Concernant l'implantation préventive, il n'y a pas de littérature sur le sujet, son impact sur l'amélioration de la survie n'est pas démontré mais l'expérience clinique exprimée par les experts décrit une mauvaise tolérance des bradycardies [164].

Pour les arythmies ventriculaires, les études disponibles concernent les amyloses AL chez qui sont observés plus de 50% de décès par mort subite. Les arythmies sont fréquentes et observées au HolterECG, avec le plus souvent des extrasystoles ventriculaires (ESV), et de façon moins fréquente des tachycardies ventriculaires non-soutenues (TVNS), tachycardies/fibrillations ventriculaires (TV/FV). Les recommandations actuelles sont très précautionneuses et tiennent compte du fait que les patients : décèdent de dissociation électro-mécanique ; ont un seuil de

défibrillation plus élevée ; ont une espérance de vie limitée < 1 an dans certains cas. Les recommandations de l'ESC en 2015 positionnent l'implantation de défibrillateur en prévention secondaire sur un niveau de classe IIa C chez les patients ayant une amylose AL ou ATTRv qui présentent une instabilité hémodynamique et une espérance de vie > 1 an, ce qui concerne très peu de patients, et considèrent les preuves comme insuffisantes pour l'indication de prévention primaire.

Bien que la pertinence des chocs délivrés par les dispositifs implantés chez les patients soit mise en avant, l'amélioration de la survie en elle-même n'est pas prouvée et aucun marqueur prédictif n'a été mis en évidence [164].

La fibrillation atriale est très fréquente, d'autant plus chez les patients présentant une forme sauvage de l'amylose à transthyrétine où elle peut être présente jusqu'à 83% des patients [165]. Sa prévalence augmente avec l'histoire naturelle de la maladie et la charge amyloïde cardiaque [159] mais sa présence est cependant décorrélée de la survie globale [166].

La physiopathologie infiltrative et restrictive de l'amylose met les patients à haut risque de thrombi intra-cardiaques [167]. Ils peuvent être multiples, localisés à la fois dans les oreillettes que dans les ventricules, apparaître chez des patients en rythme sinusal et même chez des patients observants à un traitement anti-coagulant [168].

Selon les recommandations de 2020 de l'ESC sur le diagnostic et le management de la fibrillation atriale, la méthode ABC est mise en avant : (A) « avoid risk of stroke » ou autrement dit, la mise en place de thérapeutiques afin de prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral ; (B) « better symptom control » incluant les stratégies de gestion de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque ; (C) pour la gestion des risques cardiovasculaires et des comorbidités [169].

Pour ce qui est de la gestion du risque d'AVC, en présence d'une FA chez un patient amylose, l'anticoagulation doit être mise en place quel que soit le score CHA₂DS₂-VASC. Pour les patients en rythme sinusal, la situation est moins consensuelle. Certains éléments peuvent permettre de facilement justifier l'anticoagulation tel que des antécédents thromboemboliques, un strain très altéré, un profil restrictif avec onde A minime, ondes P micro-voltées avec oreillettes très dilatées. La décision de mise sous anticoagulants doit évidemment être confrontée au risque hémorragique [155]. Aucune différence d'efficacité n'a pu être mise en avant entre les traitements anti-

vitamine K et anti-coagulants oraux directs comparés dans l'étude de Mitrani L, et al. 2021 sur des patient ATTR-CM avec FA [170]. En cas de thrombus persistant sous anticoagulant, aucune stratégie thérapeutique n'est privilégiée par rapport à une autre entre : le changement de traitement AOD, le changement d'un AOD à un AVK ou bien l'ajout de KARDEGIC® acétylsalicylate de lysine. En présence d'une sténose aortique modérée à sévère ou chez un patient ayant subi un remplacement valvulaire aortique avec valve mécanique, un traitement par AVK est préconisé [169].

Concernant la gestion symptomatique de la FA, le premier élément est de reprendre le contrôle de la fréquence cardiaque.

Les valeurs cibles de fréquence ne sont pas consensuelles, cependant des valeurs entre 70-120 bpm sont avancées par les experts dans le cas des patients amylose. Afin de contrôler la cadence, la première solution est d'avoir recours à des thérapeutiques médicamenteuses. Dans la FA classique, les β -bloquants sont positionnés en 1^{ère} intension, suivis des inhibiteurs calciques tels que le verapamil et le diltiazem, puis la digoxine et enfin l'amiodarone [169]. Tel que décrit précédemment dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, les traitements par β -bloquants, inhibiteurs calcique et digoxine sont délétères chez les patients amylose, ce qui positionne l'imprégnation à la CORDARONE® amiodarone comme thérapeutique de choix en tant que traitement antiarythmique. Malgré l'absence de propriétés bradycardisantes, elle permet une baisse d'en moyenne 10 points de fréquence cardiaque. Les β -bloquants et la digoxine restent utilisables tel que décrit en partie III.A.1. mais avec prudence.

La deuxième solution de contrôle de la cadence est l'ablation du nœud atrioventriculaire ou l'implantation de pacemaker. Pour l'ablation du NAV, peu de papiers sont publiés à ce sujet et la technique est à réserver en dernière intension en cas de FA rapide chez des patients qui restent symptomatique.

Toujours sur le volet de la gestion symptomatique de la FA, le second élément est la remise du patient en rythme sinusal par cardioversion (électrique ou pharmacologique) ou par ablation (cathétérisme transseptal par radiofréquence ou cryoablation).

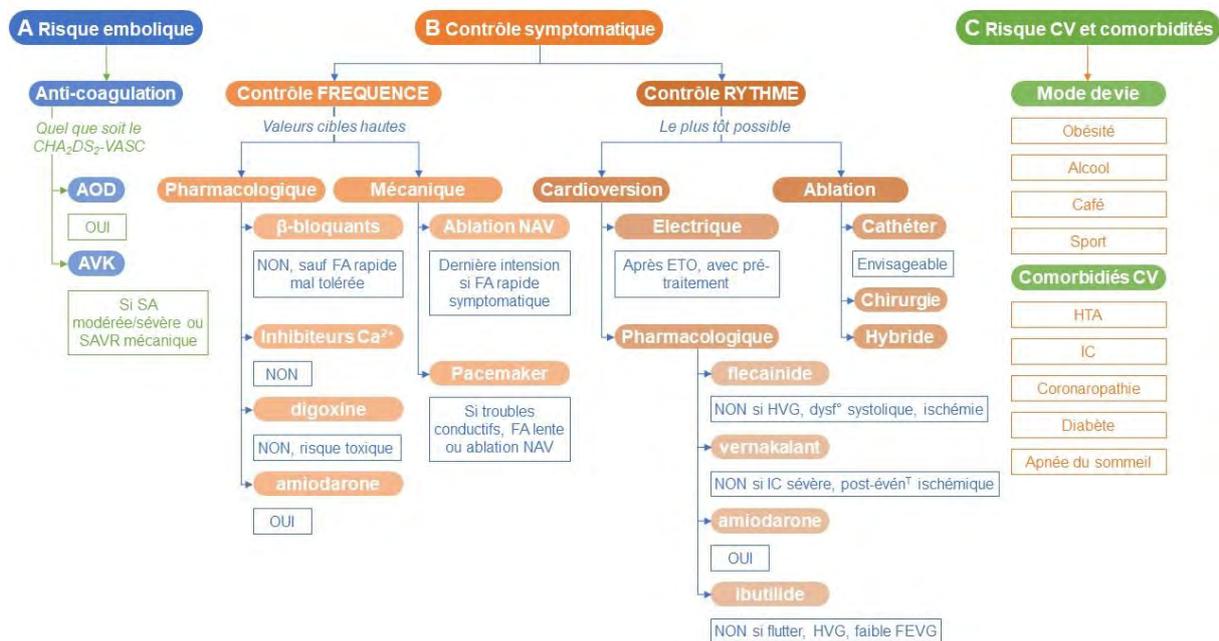
Les oreillettes de patients avec amylose cardiaque ont tendance à devenir atones. Ainsi ces patients sont à risque plus élevé de récurrence de la FA en comparaison des patients ayant une fibrillation atriale non-valvulaire (FANV). Les études menées sont

favorables à la tentative de restauration d'un rythme sinusal, d'autant plus s'il s'agit d'un patient avec une pathologie peu évoluée. En effet, les patients en rythme sinusal ont une tendance à une réduction des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque que les patients en FA [171] et à une survie globale plus importante [166]. La cardioversion pharmacologique fait intervenir : la flécaïnide ou la propafenone, non-recommandées chez les patients en HVG, avec dysfonction systolique du VG ou pathologie cardiaque ischémique ; le vernakalant, non-recommandé chez les patients en insuffisance cardiaque sévère ou post-événement ischémique ; l'amiodarone, recommandée chez les patients avec insuffisance cardiaque ou maladie cardiaque de structure ; l'ibutilide, non-recommandé en cas de flutter, d'HVG ou de faible FEVG.

Sur le recours à la cardioversion électrique, le prétraitement pharmacologique est recommandé avec un niveau de classe IIa B [169]. Dans la cohorte de El-Am E, et al. 2019, les patients amylose cardiaque avaient un risque d'annulation de la cardioversion électrique plus important que les patients contrôles (28% vs. 7%), la raison principale d'annulation chez les patients amylose était la présence d'un thrombus intra-cardiaque dans 81% des cas, contre 25% chez les patients contrôles. Le taux de thrombi intra-cardiaque chez les patients amylose atteignait les 31%. La place d'échographie transthoracique systématique avant cardioversion électrique est donc indiscutable, même chez les patients sous anti-coagulants. Les complications à surveiller étroitement avec le rythmologue sont l'arythmie ventriculaire ou la brady-arythmie [172]. Donnellan E, et al. 2020 met en avant que la cardioversion électrique est d'autant plus efficace, autrement dit, avec un taux de récurrence de la FA moins important chez les patients en stade NAC 1 ou 2 de leur pathologie amyloïde à transthyrétine. Seuls 33% des patients de stade NAC 3 étaient libre de récurrence de l'arythmie à 30 jours [173].

En ce qui concerne le management de la FA par ablation, elle est en situation normale supérieure au traitement antiarythmique. Dans l'amylose, elle reste envisagée mais les études à ce sujet sont discordantes avec Barbhaiva C, et al. mettant en évidence une médiane de survie sans récurrence de FA à 10 mois chez les patients avec amylose là où Tan N, et al. décrit une survie sans récurrence chez 60% des patients après 3 ans de suivi (malgré un nombre important de données censurées) [174], [175]. Comme dans la cardioversion, les formes les moins évoluées de l'amylose en tireraient le plus de bénéfices [166].

Figure 17 : DOs and DON'Ts de la gestion de la fibrillation atriale chez le patient avec amylose cardiaque, selon la stratégie de prise en charge « ABC ».



AOD = anticoagulants oraux directs ; AVK = antivitamines K ; Ca²⁺ = ions calcium ; CHA₂DS₂-VASC = ; CV = cardiovasculaire ; ETO = échographie transthoracique ; FA = fibrillation atriale ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; HTA = hypertension artérielle ; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche ; IC = insuffisance cardiaque ; NAV = nœud atrioventriculaire.

3. Gestion de la sténose aortique

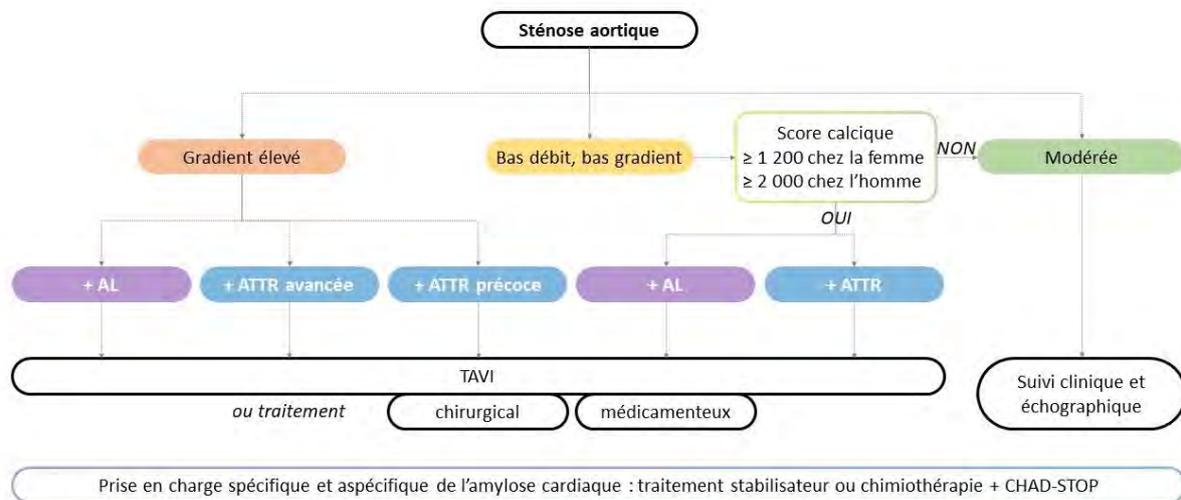
La sténose aortique est une pathologie valvulaire fréquemment associée à l'amylose cardiaque. Cette atteinte de la valve tricuspide présente chez plus de 3% de la population âgée de plus de 75 ans, consiste en une calcification des feuillets semi-lunaires de la valve [176]. La coexistence sténose aortique et amylose cardiaque a été décrite pour la première fois dans une série autopsique parue en 2012 par Nietlispach, et al. La prévalence de l'amylose cardiaque varie entre 4,1 et 29% chez les patients ayant une sténose aortique [150]. Le consensus est porté sur une prévalence autour de 16% tel que décrit par Castaño, et al.

La sténose aortique et l'amylose cardiaque partagent des caractéristiques communes qui rendent le diagnostic d'amylose difficile dans la population des patients avec sténose aortique. Dans ces deux atteintes, les patients présentent pour 2/3 une

insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée lorsqu'elle est réduite pour le tiers restant [150]. L'altération du strain global longitudinal avec préservation apicale est également une caractéristique commune, qui peut ne pas être présente chez les patients autant pour la sténose aortique que pour l'amylose cardiaque [141]. Cependant, une sténose aortique caractérisée par un bas débit et un bas gradient à fraction d'éjection préservée est un point d'alerte d'amylose cardiaque associée [150]. Les signaux d'alerte d'amylose, notamment un volume extracellulaire mesuré par tomodensitométrie supérieur à 31% tel que proposé par Scully, et al. doit conduire à la mise en place d'une démarche diagnostique d'amylose [138].

La présence d'une amylose cardiaque associée à la sténose aortique entraîne une adaptation de la prise en charge générale des patients. Selon Ternacle, *et al.* la mise en place d'un traitement spécifique de l'amylose, qu'il soit par stabilisateur de transthyréline dans le cadre du traitement de l'amylose à transthyréline ou bien par chimiothérapie dans le cadre du traitement de l'amylose à chaîne légère, est préconisé. Quel que soit le type d'amylose, la prise en charge non spécifique l'insuffisance cardiaque adaptée pour les amyloses, via le protocole CHAD-STOP est également préconisé. Enfin, la prise en charge de la sténose aortique varie selon le contexte. Pour une sténose aortique de gradient élevé, soit > 40 mmHg, en présence d'une amylose AL ou d'une amylose ATTR sévère (à FEVG $< 50\%$, à débit cardiaque < 30 mL/m² et/ou à SLG $\geq -10\%$), un traitement par remplacement valvulaire aortique par transcathétérisme pourra être privilégié, là où l'option de remplacement valvulaire aortique chirurgical pourra être envisagée également s'il s'agit d'une amylose ATTR précoce (FEVG $\geq 50\%$, débit cardiaque ≥ 30 mL/m² et SLG $< -10\%$). Pour une sténose aortique bas débit-bas gradient à score calcique ≥ 1200 chez la femme ou ≥ 2000 chez l'homme, le traitement par remplacement valvulaire aortique par transcathétérisme pourra être envisagé quel que soit le type d'amylose, un traitement médicamenteux de la sténose pourra être discuté s'il s'agit d'une amylose AL. La sténose aortique bas débit-bas gradient de score calcique < 1200 ou < 2000 chez la femme et chez l'homme pourra être monitorée par suivi clinique et échographique au même titre qu'une sténose aortique modérée [150].

Figure 18 : Traitement de la sténose aortique chez le patient comorbide Amylose cardiaque. Adapté de Ternacle J, et al. 2019.



La présence de la comorbidité sténose aortique et amylose cardiaque est un facteur pronostic négatif pour le patient. Cependant, il n'est pas nécessaire de récuser un patient pour remplacement valvulaire aortique sous prétexte de son amylose cardiaque. Ces interventions, qu'elles soient chirurgicales ou par trans-cathétérisme, ont montré une amélioration du pronostic des patients en comparaison à la gestion médicamenteuse de la sténose aortique. La survie post-remplacement valvulaire était comparable dans les groupes sténose aortique seule et sténose aortique associée à l'amylose à transthyrétine dans l'étude de Nitsche, *et al.* Les événements indésirables sur remplacement valvulaire aortique par trans-cathétérisme, comme les infarctus, les complications valvulaires, les atteintes rénales aiguës ou l'implantation de pacemaker, étant survenus au même rythme dans les deux groupes [140]. Les travaux de de Campos D, *et al.* et de Myasoedova VA, *et al.* venant appuyer ces observations [177], [178].

B. Perspectives pour la prise en charge spécifique

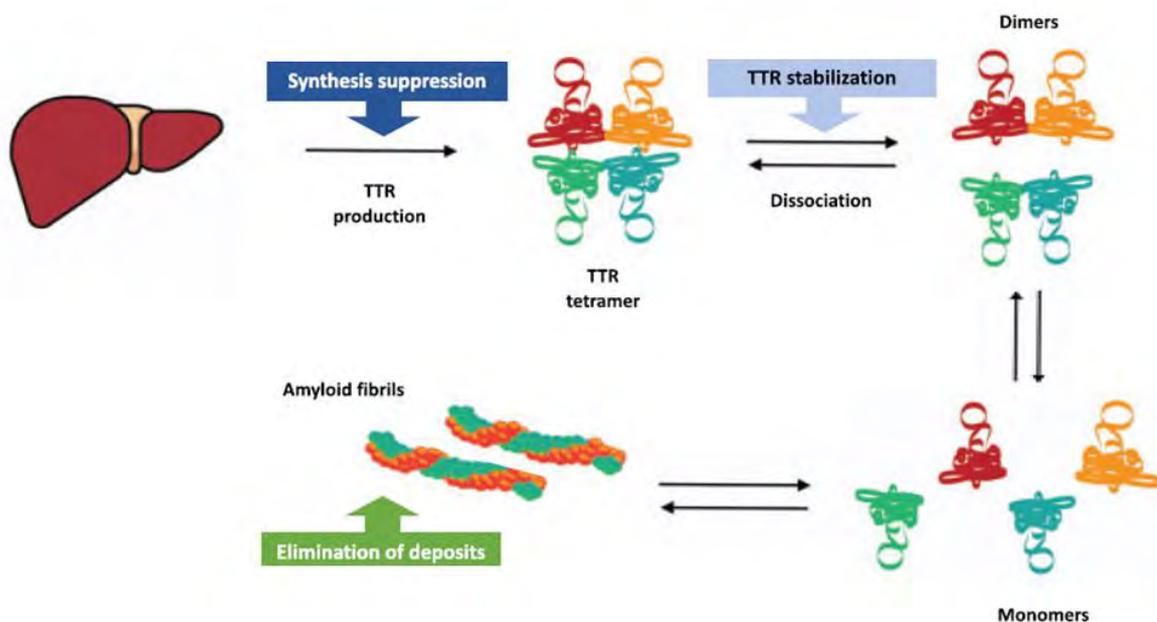
Il existe plusieurs classes médicamenteuses visant à traiter l'amylose à transthyrétine :

- Les supprimeurs de synthèse qui agissent par inhibition ou suppression de la synthèse de transthyrétine. Seuls le patisiran et l'inotersen, qui agissent par

silencage génétique sont approuvés dans cette classe thérapeutique pour le traitement de l'amylose à transthyréine héréditaire de forme polyneuropathique.

- Les stabilisateurs de transthyréine qui empêchent le passage du tétramère de transthyréine à un état de monomères, conduisant à la formation de fibrilles. Le diflunisal a prouvé son efficacité dans la forme polyneuropathique de l'amylose à transthyréine mais ne possède pas d'AMM en Europe dans cette indication. Le tafamidis est le seul traitement à avoir montré son efficacité et à être approuvé à la fois dans l'indication de polyneuropathie et de cardiomyopathie amyloïde à transthyréine.
- Les éliminateurs de fibrilles, visant à nettoyer les organes des dépôts fibrillaires déjà déposés dans les espaces interstitiels. A ce jour, aucun traitement de cette classe thérapeutique n'a prouvé son efficacité dans l'amylose à transthyréine.

Figure 19 : Mécanismes d'actions des thérapeutiques disponibles ou en cours de développement dans l'ATTR. D'après Garcia-Pavia P, et al. 2021



1. *Suppresseurs de synthèse*
 - a. Patisiran/Vutrisiran

ONPATTRO® patisiran est un ARN interférant inhibiteur de la synthèse de transthyrétine indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, administré en injection intra-veineuse à la dose de 300 µg/kg 1 fois toutes les 3 semaines, ayant obtenu son AMM le 27 août 2018 [179], évalué par la CT de la HAS le 20 mars 2019 avec un SMR important, une ASMR modérée (III) [180] et commercialisé depuis la parution de son prix public de 7 503,31 € TTC au JO le 04 décembre 2020 [181]. La commission de transparence considère qu'ONPATTRO® patisiran est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 [180]. Un programme de développement clinique mené par le laboratoire Alnylam est en cours avec patisiran en cardiologie.

La sécurité d'emploi, la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de plusieurs dosages de patisiran, ont été évalués dans une étude de phase I, NCT01559077 [182], une étude de phase II, NCT01617967 [183] et des études d'extensions de phases II et III, NCT01961921 [184] et NCT02510261 [185].

L'étude de phase III, NCT03997383, APOLLO-B est complétée mais ses résultats ne sont pas encore publiés. Il s'agit d'une étude interventionnelle, multicentrique, double bras, randomisée, en quadruple aveugle, versus placebo, cherchant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de patisiran en injection IV toutes les 3 semaines dans le traitement de patients avec ATTR-CM. Le critère d'évaluation primaire est la variation à 12 mois de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. Les critères d'évaluation secondaire sont : la variation à 12 mois du score au questionnaire de qualité de vie de Kansas City pour les cardiomyopathies ; la combinaison de la mortalité toutes causes, la fréquence des événements cardiovasculaires et la variation depuis l'inclusion de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, à 12 mois ; la combinaison de la mortalité toutes causes, la fréquence des hospitalisations toutes causes et les consultations d'urgence pour insuffisance cardiaque, à 12 mois. Les critères d'inclusion sont : un diagnostic documenté d'ATTR avec cardiomyopathie d'origine héréditaire ou sauvage ; un antécédent médical d'insuffisance cardiaque avec au moins 1 hospitalisation pour décompensation ou des signes cliniques actuels évidents ; une stabilité clinique sans hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans

les 6 semaines ; une absence de traitement précédent par tafamidis ou un traitement par tafamidis de plus de 6 mois avec preuve de progression de la maladie ; la capacité à réaliser plus de 150 m au test de marche de 6 minutes ; un NT-proBNP > 300 ng/L et < 8 500 ng/L (> 600 ng/L chez les patients avec fibrillation atriale permanente ou persistante). Les critères d'exclusion sont : une amylose AL ou leptoméningée ; un traitement précédent par suppresseur de TTR ; une classe NYHA III à haut risque ou NYHA IV ; une neuropathie nécessitant une aide à la marche ou l'utilisation d'un fauteuil roulant ; un DFGe < 30 mL/min/1,73m² ; une fonction hépatique altérée ; une hépatite B ou C ou une infection HIV ; une pathologie non-amyloïde altérant la capacité à la marche ; une transplantation prévue ou effective de cœur, de foie ou d'autre organe ; une cardiopathie non-amyloïde [186]. Dans un communiqué du 03 août 2022, Alnylam a publié les résultats préliminaires de l'étude APOLLO-B et les résultats finaux sont attendus pour communication au congrès de l'international society of amyloidosis (ISA) en septembre 2022 [187].

Tableau 22 : Résultats préliminaires des critères d'efficacité de patisiran dans l'étude APPOLO-B.

Critère d'évaluation	p-value
Primaire	
Variation à 12 mois du TM6m	0,0162
Secondaires	
Variation à 12 mois du KCCQ	0,0397
Critère composite de la mortalité toutes causes, de la fréquence des hospitalisations CV, de la variation à 12 mois du TM6m	0,0574
Critère composite de la mortalité toutes causes, la fréquence des hospitalisations toutes causes et les consultations d'urgence pour insuffisance cardiaque chez les patients non-traités par tafamidis	0,9888
Critère composite de la mortalité toutes causes, la fréquence des hospitalisations toutes causes et les consultations d'urgence pour insuffisance cardiaque	0,5609

Le laboratoire Alnylam a également développé une forme longue durée d'action et sous-cutanée du patisiran appelée, vutrisiran, actuellement à l'étude pour une utilisation en cardiologie. Vutrisiran a par ailleurs été étudié dans HELIOS-A,

NCT03759379 [188], pour une utilisation dans l'amylose ATTRv à expression neurologique dont les résultats ont été publiés par Adams D, et al 2022 [189]. La spécialité AMVUTTRA® vutrisiran a reçu un avis positif du CHMP de l'EMA pour une commercialisation dans l'ATTRv-PN [190].

L'étude de phase III, NCT04153149, HELIOS-B est en cours. Il s'agit d'une étude interventionnelle, multicentrique, double bras, randomisée, en quadruple aveugle, versus placebo, cherchant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de vutrisiran en injection sous-cutanée tous les 3 mois dans le traitement de patients avec ATTR-CM. Le critère d'évaluation primaire est un critère composite de la mortalité toutes causes et de la survenue d'événements cardiovasculaires à 30-36 mois. Les critères d'évaluation secondaire sont : la variation à 30 mois de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes ; la variation à 30 mois du score au questionnaire de qualité de vie de Kansas City pour les cardiomyopathies ; la variation à 30 mois de l'épaisseur du septum interventriculaire à l'évaluation échographique ; la variation à 30 mois du strain longitudinal global à l'évaluation échographique ; le critère composite de la mortalité toutes causes, des hospitalisations toutes causes et des consultations d'urgence pour décompensation d'insuffisance cardiaque à 30-36 mois ; la mortalité toutes causes à 30-36 mois ; le taux de survenue d'événements cardiovasculaires à 30-36 mois ; la variation à 30 mois du taux de NT-proBNP. Les critères d'inclusion sont : un diagnostic documenté d'ATTR avec cardiomyopathie d'origine héréditaire ou sauvage ; un antécédent médical d'insuffisance cardiaque avec au moins 1 hospitalisation pour décompensation ou des signes cliniques actuels évidents. Les critères d'exclusion sont : une amylose AL ou leptoméningée ; une classe NYHA III à haut risque ou NYHA IV ; une polyneuropathie avec score PND IIIa, IIIb ou IV ; un DFG_e < 30 mL/min/1,73m² ; un traitement précédent par supprimeur de TTR ; une cardiopathie non-amyloïde. L'étude est en cours et devrait être complétée en juin 2024 [191].

b. Inotersen/Eplontersen

TEGSEDI® inotersen est un siARN inhibiteur de la synthèse de transthyréline humaine indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyréline héréditaire, administré en injection

sous-cutané à la dose de 284 mg 1 fois par semaine, ayant obtenu son AMM le 06 juillet 2018 [192], évalué par la CT de la HAS le 17 avril 2019 avec un SMR important, une ASMR mineure (IV) [193] et commercialisé depuis la parution de son prix public de 19 536 € TTC au JO le 04 décembre 2020 [194]. La Commission considère que TEGSEDI® inotersen est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO® patisiran, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline, chez les patients ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 [193].

Il n'y a pas de programme de développement clinique en cardiologie avec inotersen. Toutefois, le laboratoire Ionis a développé une forme conjuguée, eplontersen, actuellement à l'étude pour une utilisation en cardiologie. Eplontersen ambitionne une efficacité supérieure et une administration moins fréquente qu'avec inotersen.

La sécurité d'emploi, la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en simple dose et doses répétées d'eplontersen, ont été évalués dans une étude de phase I/II, NCT03728634 [195].

L'étude de phase III, NCT04136171, CARDIO-TTRansform est en cours de recrutement. Il s'agit d'une étude interventionnelle, multicentrique, double bras, randomisée, en double aveugle, versus placebo, cherchant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'eplontersen (ou ION-682884 ou IONIS-TTR-LRx ou AKCEA-TTR-Ltx) en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines dans le traitement de patients avec ATTR-CM. Le critère d'évaluation primaire est la variation à 140 semaines du critère composite de la mortalité cardiovasculaire et la récurrence d'événement clinique cardiovasculaire. Les critères d'évaluation secondaire sont : la variation à 121 semaines de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes ; la variation à 121 semaines du score au questionnaire de qualité de vie de Kansas City pour les cardiomyopathies ; l'occurrence d'événement clinique cardiovasculaire à 140 semaines ; la mortalité cardiovasculaire à 140 semaines ; la mortalité toutes causes à 140 semaines. Les critères d'inclusion sont : l'absence de grossesse ou d'allaitement, une stérilisation chirurgicale, une situation post-ménopause ou une abstinence sexuelle chez les femmes associée à une contraception hautement efficace pour les femmes en âge de procréer ; une stérilisation chirurgicale ou une abstinence sexuelle chez les hommes associée à une contraception hautement efficace pour les hommes engagés dans une relation avec une femme en âge de procréer ; la

confirmation du diagnostic d'amylose cardiaque par méthode anatomopathologique ou non invasive par scintigraphie osseuse de grade 2-3 de Perugini en l'absence d'anomalie du ratio des chaînes légères d'immunoglobulines ; une épaisseur de septum interventriculaire en fin de diastole > 12 mm à l'électrocardiogramme ; un stade NYHA I à III. Les critères d'exclusion sont : un syndrome coronarien aigu, un angor instable, un accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire, une revascularisation coronaire, une implantation de dispositif cardiaque, un remplacement valvulaire ou une chirurgie majeure dans les 3 mois précédents l'inclusion ; une cardiomyopathie autre que l'ATTR (hypertensive, valvulaire, ischémique) ; une gammopathie monoclonale de signification indéterminée et/ou altération du ratio des chaînes légères libres sauf si la microscopie électronique ou la spectrométrie de masse a permis d'exclure la présence de dépôts de chaînes légères d'Ig et la présence de dépôts TTR (valeurs du ratio des CLL acceptées en cas d'IRC sans gammopathie monoclonale sérique et urinaire : [0,26 – 2,25]) ; une transplantation hépatique ou cardiaque et/ou l'implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, réalisée ou prévue dans l'année après randomisation ; un traitement en cours ou passé par TEGSEDI® inotersen ou ONPATTRO® patisiran ou autre thérapie ARN (hors-vaccin COVID-19 à ARNm) ; un traitement en cours par diflunisal, doxycycline avec ou sans TUDCA et/ou inhibiteurs calciques (sauf si respect d'une période de wash-out de 14 jours avant randomisation). L'étude est en cours et devrait être complétée en novembre 2025 [196].

c. Edition génomique

Les traitements disponibles entraînent une diminution des symptômes, une amélioration ou une stabilisation du déclin fonctionnel et prolongent la survie des patients, mais nécessitent une administration chronique, à long-terme pour maintenir leur efficacité. Pour les supprimeurs de synthèse, l'amélioration clinique est corrélée au degré de diminution des taux circulants de transthyrétine. Une alternative potentielle aux thérapeutiques actuelles visant l'ARN messager serait le recours à l'édition génomique via l'endonucléase Cas9 de la technologie CRISPR-Cas9. NTLA-2001 est une nouvelle thérapie d'édition génomique in vivo via CRISPR-Cas9, administrée par perfusion intraveineuse unique ayant pour objectif d'éditer le gène TTR dans les hépatocytes, menant à la réduction de synthèse de la TTR quelle que

soit sa forme mutée ou sauvage. L'évaluation de l'efficacité de NTLA-2001 dans le traitement de l'amylose à transthyréline héréditaire polyneuropathique est en cours dans l'étude NCT04601051.

Il s'agit d'une étude globale, multicentrique, de phase 1, en ouvert. Les patients ont reçu une dose unique de NTLA-2001, soit à la dose de 0,1 mg/kg, soit 0,3 mg/kg, en IV, entre novembre 2020 et avril 2021. Les critères d'inclusion étaient : un âge compris entre 18 et 80 ans ; un diagnostic d'ATTRv polyneuropathique avec ou sans cardiomyopathie ; un poids compris entre 50 et 90 kg ; une absence d'accès à des thérapeutiques déjà approuvées dans l'amylose à transthyréline. Les critères d'exclusion étaient : un diagnostic d'amylose non-ATTRv ; une ATTR avec atteinte leptoméningée ; un traitement précédent par silençage génétique. Un traitement précédent par stabilisateur était permis sous réserve d'une période de washout adaptée. Les prélèvements sériques des patients ont été effectués à la baseline, à la semaine 1, 2 et 4 pour mesure des taux circulants de TTR. L'évaluation des critères d'activité thérapeutique et de sécurité sera effectuée au bout d'une période de 24 mois après l'injection de NTLA-2001.

Six patients ont été inclus dans l'étude, âgés de 46 à 64 ans, 4/6 étaient des hommes, leur poids allant de 70 à 90 kg. Trois patients présentaient la mutation p.T80A, deux la p.S97Y, un la p.H110D. Leurs taux de NT-proBNP allaient de 50 à 596 ng/L.

Parmi les effets secondaires survenus pendant ou après l'injection du traitement, tous étaient de sévérité modérée (grade 1) et ont été rapportés chez 3 des 6 patients de l'étude. Un patient a rapporté un effet secondaire d'intérêt particulier dont la nature est une réaction liée à la perfusion. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté.

La réduction des taux de transthyréline sériques par rapport à la baseline ont été observés dès le jour 14 et ont chuté dès le jour 28. Au 28^{ème} jour, NTLA-2001 était associé à une réduction moyenne de la TTR de 52% dans le groupe ayant reçu la dose de 0,1 mg/kg et 87% dans le groupe ayant reçu la dose de 0,3 mg/kg. L'effet de NTLA-2001 était reproductible d'un patient à l'autre étant donné que pour chaque niveau de dose administrée, les réductions de transthyrélines allaient de 47 à 56% pour le groupe 0,1 mg/kg et de 80 à 96% pour le groupe 0,3 mg/kg.

Ces résultats sont des résultats intermédiaires des 2 premiers groupes de doses parmi une étude proposant un schéma d'escalade de dose et seront rediscuté à la lumière des résultats finaux. Les potentiels effets off-target de CRISPR-Cas9 n'ont pas été

observés sur les hépatocytes humains aux concentrations thérapeutiques testées [197].

2. *Stabilisateurs*

a. Diflunisal

Le diflunisal est un médicament non-stéroïdien aux propriétés analgésiques à action périphérique non-narcotique, anti-inflammatoires et antipyrétiques, dont le mécanisme d'action n'est pas connu [198]. Il a été évalué dans la polyneuropathie amyloïde familiale dans un essai de phase II/III, NCT00294671 [199], dont les résultats ont été publiés en 2013 par Berk JL, et al. [200], mais qui n'ont donné lieu à aucune autorisation de mise sur le marché dans cette indication ni par la FDA, ni par l'EMA. Aucun programme d'évaluation de son efficacité dans la forme cardiomyopathique de l'ATTR n'a été lancé à ce jour et son usage reste limité à du hors-AMM dans les pays où il est encore accessible pour d'autres indications. Une étude rétrospective conduite entre 2009 et 2016 sur une cohorte de patients ATTRwt-CM par Siddiqi O, et al. au Boston University Amyloidosis Center, décrit des effets sur la mortalité et la progression de la maladie du traitement par diflunisal sur 35 patients. Les résultats de cette analyse mettent en avant l'hypothèse d'une efficacité du traitement et suggèrent la mise en place d'un essai clinique prospectif randomisé pour étudier l'intérêt de cette molécule dans cette indication [201].

b. Acoramidis

Acoramidis est un stabilisateur de tétramère de transthyrétine conçu pour mimer l'influence stabilisatrice de la mutation T199M du gène de la transthyrétine [202]. La sécurité d'emploi, la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des doses de 400 mg et 800 mg d'acoramidis administrées 2 fois par jour, ont été évalués dans une étude de phase II, NCT03458130 [203], et dans son étude d'extension NCT03536767 [204]. Le sponsor a décidé d'interrompre l'étude de phase III, NCT04882735, ATTRibute-PN cherchant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'acoramidis dans le traitement de patients avec ATTR-PN [205].

L'étude de phase III, NCT03860935, ATTRibute-CM est toujours en cours. Il s'agit d'une étude interventionnelle, double bras, randomisée, en double aveugle, versus placebo, cherchant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la dose 800 mg administrée 2 fois par jour d'acoramidis dans le traitement de patients avec ATTR-CM. Les critères d'évaluation primaire sont : la variation à 12 mois du test de marche de 6 min ; la combinaison hiérarchique de la mortalité toutes-causes, de la fréquence des hospitalisations pour causes cardiovasculaires, de la variation à 30 mois du test de marche de 6 min, évalué par la méthode statistique de Finkelstein-Schoenfeld. Les critères d'évaluation secondaire sont : la variation à 12 mois du score au Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ; la variation à 30 mois du test de marche de 6 min ; la variation à 30 mois du score au Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ; l'incidence d'événements liés au traitement à 12 puis 30 mois ; la stabilisation de la TTR au jour 28 puis à 30 mois par le test FPE (Fluorescent Probe Exclusion) et par test immunologique (western blot) ; la mortalité toutes-causes à 30 mois ; la fréquence d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires à 30 mois ; la mortalité pour causes cardiovasculaires à 30 mois. Les critères exploratoires sont : la variation à 30 mois des taux de NT-proBNP et de Tnl ; la stabilité pharmacocinétique de l'acoramidis et de ses métabolites principaux tous les 3 mois pendant 30 mois dans un sous-groupe donné de patients ; la variation à 30 mois du score EQ-5D-5L ; l'activité de l'acoramidis sur les différentes mutations de la TTR. Les critères d'inclusion sont : un diagnostic confirmé d'ATTRwt ou ATTRv ; une insuffisance cardiaque avec au moins un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou une preuve clinique d'insuffisance cardiaque sans hospitalisation nécessitant un traitement par diurétique ; un score NYHA de I à III ; des doses stables de traitements cardiovasculaires ; 2 tests de marche de 6 min \geq 150 m avec 15% de variation maximale sur la distance totale entre les deux tests ; des taux de NT-proBNP \geq 300 pg/mL ; une hypertrophie ventriculaire gauche \geq 12 mm. Les critères d'exclusion sont : un infarctus du myocarde, un syndrome coronarien aigu, une revascularisation coronaire, un AVC ou un AIT dans les 90 jours précédents ; une instabilité hémodynamique ; une transplantation cardiaque dans l'année précédente ; une amylose AL confirmée ; des taux de NT-proBNP \geq 8500 pg/mL ; un DFGe selon MDRD $<$ 15 mL/min/1,73m² ; un traitement en cours par une thérapeutique approuvée ou en développement dans l'ATTR-CM ; un traitement en cours par inhibiteurs calciques avec effets conductifs (verapamil,

diltiazem), les dihydropyridines sont autorisées ainsi que les digitaliques uniquement en cas de fibrillation atriale avec réponse ventriculaire rapide [206].

Les résultats intermédiaires à 12 mois de l'étude ATTRibute-CM se sont révélés négatifs pour le critère d'évaluation primaire du test de marche de 6 min, avec un déclin moyen de 9,28 m pour le groupe acoramidis contre 7,04 m pour le groupe placebo ($p = 0,76$). Cependant, les résultats sur la variation du score du KCCQ ($p < 0,05$), des taux de NT-proBNP (+0,6% vs. 24,3%, $p < 0,05$), de la concentration sérique en TTR (+38,5% vs. -0,7%, $p < 0,05$) se sont révélés positifs. L'étude est toujours en cours et devrait être complétée en mai 2023 [207].

3. *Elimination des fibrilles amyloïdes*

a. Doxycycline-TUDCA

L'association doxy-TUDCA combine : la doxycycline, antibiotique de la famille des tétracycline [208], dont le mécanisme d'action a rapporté *in vitro* [209] et dans le modèle murin [210] une déstructuration des fibrilles amyloïdes et la promotion de leur réabsorption ; l'acide taurodésoxycholique, un acide biliaire anti-apoptotique et anti-oxydant. Les propriétés du TUDCA ont un potentiel dans le traitement de l'ATTR étant donné que les biomarqueurs d'apoptose et d'oxydation ont été associés positivement aux dépôts de TTR [210].

Le potentiel thérapeutique et la sécurité d'emploi de l'association doxy-TUDCA ont été étudiés dans l'étude de phase II NCT01171859, initiée en juillet 2010 et complétée en octobre 2015 [211], et l'étude de phase I/II NCT01855360, initiée en juin 2013 et complétée en mai 2015 [212]. Ces deux études ont été menées en parallèle respectivement à l'initiative de la polyclinique IRCCS S. Matteo, Pavia en Italie et de l'hôpital Brigham and Women, Boston Massachusetts aux Etats-Unis.

Seuls les résultats de phase II de l'étude NCT01171859 ont été publiés par l'équipe Italienne de la polyclinique IRCCS S. Matteo [213] et une étude de phase III NCT03481972 a été initiée par cette même équipe en monocentrique [214].

L'étude américaine de phase I/II NCT01855360, interventionnelle, simple bras, en ouvert, sur 18 mois, avait pour objectif de démontrer l'effet sur le ralentissement de la progression de l'ATTR sauvage et mutée de la prise journalière de 3 x 250 mg de TUDCA et de 2 x 100 mg de doxycycline. Elle prévoyait d'inclure 40 patients, avait

pour critère d'évaluation primaire les modifications échocardiographiques du strain mesuré tous les 6 mois, sur 18 mois, chez les patients et pour critère secondaire le nombre de patients présentant des effets indésirables. Les critères d'inclusion étaient : la documentation de l'ATTR-CM par biopsie positive à l'immunohistochimie ou par spectrométrie de masse ; une hypertrophie ventriculaire gauche ≥ 13 mm en absence de pathologie hypertensive ; un génotypage de l'ATTR ; un âge compris entre 18 et 90 ans ; un sexe masculin ou féminin exempt de grossesse en cours ou hors période d'allaitement ; la volonté de revenir dans le centre d'investigation pour les visites de suivi. Les critères d'exclusion étaient : une transplantation hépatique effectuée ou programmée dans les 6 mois ; des taux $\geq 2 \times$ UNL d'ALAT, ASAT et phosphatase alcaline ; une clairance de la créatinine < 20 mL/min ; toute anomalie biologique qui, selon l'avis de l'investigateur, représenterait un risque pour la participation du patient à l'étude ; antécédents de mauvaise observance ; antécédents d'hypersensibilité à tout composé des thérapeutiques étudiées ; prise de l'un des composés chimique à l'étude dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou en supplément durant la période de suivi ; traitement en cours par diflunisal pour l'amylose [212].

L'étude italienne de phase II NCT01171859, interventionnelle, simple bras, en ouvert, sur 18 mois, avait pour objectif de démontrer le potentiel thérapeutique de la prise journalière de 3 x 250 mg de TUDCA et de 2 x 100 mg de doxycycline sur la progression des patients atteints d'ATTR : non éligibles à une greffe hépatique ; en attente d'une greffe hépatique ; montrant des signes de progression après une greffe hépatique. Elle était décomposée en 2 parties, la première sur 12 mois correspondait à la phase d'évaluation du potentiel thérapeutique et la deuxième sur 6 mois correspondait à la phase d'évaluation de la progression de la maladie. Elle prévoyait d'inclure 40 patients, avait pour critère primaire la réponse au traitement à 1 an définie par une réduction de l'IMCm inférieure à 10% et une variation < 2 du score NIS-LL pour les sujets avec polyneuropathie et/ou une augmentation $< 30\%$ (ou < 300 pg/mL) du taux de NT-proBNP pour les sujets avec une cardiomyopathie isolée, et avait pour critères secondaires : le nombre de patients développant un effet indésirable lié au traitement à 1 an ; la variation de qualité de vie évaluée par l'échelle SF-36 tous les 6 mois ; les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline toutes les 3 mois ; la réponse au traitement sur les atteintes autonomes, neuropathiques périphériques sensitivo-motrices et viscérales à 1 an évaluée par le score de Kumamoto ; la réponse

neurologique à 1 an évaluée par examen de la conduction nerveuse motrice et sensitive ; l'incidence de discontinuation à l'étude pour événement indésirable clinique ou biologique à 1 an. Les critères d'inclusion étaient : la diagnostic confirmé d'ATTR par biopsie et analyse immunohistochimique ; génotypage de l'ATTR ; Statut de performance à électrocochléographie (ECOG) 0, 1 ou 2 ; Score NYHA \leq III ; pression artérielle systolique \geq 100 mmHg en position debout ; atteinte d'organe avérée (neuropathie et/ou cardiomyopathie) avec progression après transplantation hépatique au moins 1 an avant l'inclusion ; contraception efficace chez les femmes en âge de procréer (abstinence autorisée) et avec test de grossesse obligatoire avant initiation des thérapeutiques à l'étude. Les critères d'exclusion étaient : une transplantation hépatique de moins de 12 mois ou prévue dans les 6 prochains mois ; des taux \geq 2 x UNL d'ALAT, ASAT et phosphatase alcaline ; une clairance de la créatinine $<$ 30 mL/min ; toute anomalie biologique qui, selon l'avis de l'investigateur, représenterait un risque pour la participation du patient à l'étude ; FEVG $<$ 50% ; une neuropathie non-amyloïde (déficit en vitamine B12, alcoolisme, hypothyroïdie, urémie, diabète, vascularite ; antécédents de mauvaise observance ; antécédents d'hypersensibilité à tout composé des thérapeutiques étudiées ; prise de l'un des composés chimique à l'étude dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou en supplément durant la période de suivi [215].

Vingt patients ont été inclus, avec un âge médian de 64 [43-78] ans, 65% d'hommes, 85% d'ATTRv, 10% d'ATTRwt, 5% de récipient domino, 40% de PND \leq 1, 27% de PND 2, 33% de PND 3, un NIS-LL médian à 42 [2-70], un score de Kumamoto médian à 15 [0-29], 85% de patients avec atteinte cardiaque, 17% en classe III de la NYHA, une épaisseur du ventricule gauche médiane à 15,8 [11,7-20] mm, une fraction d'éjection médiane à 56 [64-50] %, un taux de NT-proBNP médian à 1448 [407-10771] ng/L, un taux de BNP médian à 134 [71-700] ng/L, un taux de cTnl médian à 0,1 [0-0,5] ng/mL, une créatinémie médiane à 0,9 [0,6-1,9] mg/dL et un IMCm médian à 1010 [712-1503]. Sur les 20 patients, 7 sont allés au bout des 12 mois de l'étude, 10 ont eu un suivi à 6 mois, 2 ont arrêté l'étude pour une faible tolérance durant le 1^{er} mois et 1 a été perdu de vue. Pour les 6 patients avec polyneuropathie ayant été au bout des 12 mois d'investigation : 1 a eu une augmentation $>$ 2 du NIS-LL ; 1 a eu une augmentation du NIS-LL ; 4 sont restés stables sur leur NIS-LL ; tous sont restés stables sur l'IMCm. Pour les 7 patients avec atteinte cardiaque ayant été au bout des 12 mois d'investigation : 3 ont eu une augmentation des taux de NT-proBNP ; 4 sont

restés stables sur leur NT-proBNP ; tous sont restés stables sur l'IMCm. Les paramètres échographiques de 5 patients sont restés stables et ont été améliorés chez 2 patients avec une diminution de l'épaisseur du VG > 2 mm. Aucun patient n'a changé de classe NYHA [213].

L'étude de phase III NCT03481972, interventionnelle, double bras, randomisée, en ouvert, sur 30 mois, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association doxycycline-TUDCA utilisée en supplément des thérapeutiques standards versus les thérapeutiques standards seules dans le traitement de l'ATTR-CM. Elle prévoit d'inclure 102 patients, a pour critère primaire l'évaluation de la survie sans progression à 18 mois et pour critère secondaire l'évaluation de la mortalité globale à 18 et 30 mois. Les critères d'inclusion sont : un diagnostic confirmé d'ATTRwt, ATTRv p.Ile68Leu ou p.Val122Ile par méthode invasive en immunohistochimie ou spectrométrie de masse, par méthode non-invasive en cas de scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-DPD de score 3 de Perugini et un bilan immunologique à la recherche d'anomalies clonales négatif, et un génotypage de l'ATTR ; un âge de 18 ans ou plus ; une atteinte cardiaque avérée avec une hypertrophie du ventricule gauche > 12 mm ; un antécédent d'atteinte symptomatique d'insuffisance cardiaque ; un traitement par diurétique avec dose stable d'au moins 2 semaines avant l'initiation du traitement ; une ménopause précédant de 1 an la visite d'initiation pour les femmes ou une stérilisation chirurgicale ou une méthode de contraception efficace de la signature du consentement jusqu'à 30 jours après la fin de l'étude, ou l'accord pour une abstinence complète ; un consentement écrit signé avant toute procédure liée à l'étude qui ne serait pas du traitement médical standard et la compréhension que le consentement peut être retiré à n'importe quel moment sans conséquence sur la suite des soins. Les critères d'exclusion sont : une amylose non-TTR ; une score IV de la NYHA ; un infarctus du myocarde documenté avec preuve enzymatique dans les 6 mois précédant l'inclusion ; grossesse ou allaitement en cours ; infection non contrôlée bactérienne, virale fongique, VIH, VHB ou VHC ; une atteinte cancéreuse avec certaines exceptions ; une hypersensibilité connue à l'un des principes actifs de l'étude, leurs analogues ou aux excipients des différentes formulations ; un traitement interférant avec l'absorption de la doxycycline ; symptômes gastro-intestinaux aigus ; ulcère actif et/ou reflux gastro-œsophagien ; un traitement par l'un des composé à l'étude dans les 28 jours précédant la 1^{ère} administration ; toute chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie ou thérapie

ancillaire non-approuvée ; toute pathologie somatique ou psychiatrique qui pourrait interférer, aux yeux de l'investigateur, avec la complétion du protocole de l'étude. L'étude devrait être complétée d'ici janvier 2023 [214].

b. PRX004/NNC6019-001

PRX004/NNC6019-001 est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de transthyrétine mal conformée qui constitue les fibrilles amyloïdes de l'ATTR. Il est en cours d'évaluation dans une étude de phase 1, NCT03336580, pour les patients atteints d'amylose à transthyrétine afin de déterminer sa sécurité d'emploi, sa tolérance, sa pharmacocinétique, sa pharmacodynamique et la dose maximale tolérée [216]. Dans les études précliniques, PRX004/NNC6019-001 administré en perfusion par intraveineuse a montré un intérêt dans l'inhibition de la formation des fibrilles amyloïdes, en neutralisant les formes solubles d'agrégats de transthyrétine, et dans la promotion de l'élimination des dépôts déjà formés via un mécanisme de phagocytose induite par anticorps. L'étude de phase 1 est divisée en 3 étapes et a inclus jusqu'à 36 sujets. La première étape correspond à une escalade de doses, la deuxième étape correspond à une phase d'expansion et la troisième étape correspond à une phase d'extension à long-terme. Les doses disponibles à l'étude, tous les 28 jours en IV, sont : 0,1 mg/kg ; 0,3 mg/kg ; 1 mg/kg ; 3 mg/kg ; 10 mg/kg et 30 mg/kg. Le critère principal d'évaluation est la dose maximale tolérée dans un délai de 28 jours et le nombre de sujet reportant un effet indésirable lié au traitement avec un changement significatif de paramètre ECG, échocardiographique, de télémétrie cardiaque, de signe vital ou de marqueur biologique, dans un délai de 3 mois. Les critères d'évaluation secondaires sont des paramètres pharmacocinétiques. Les critères d'inclusions sont : un âge ≥ 18 ans ; la capacité de comprendre et la volonté de signer un consentement avant l'initiation de toute procédure liée à l'étude ; un diagnostic d'amylose à transthyrétine par méthode invasive ou non invasive ; une mutation connue de la transthyrétine ; un traitement concomitant par tafamidis ou diflunisal est autorisé si la dose utilisée a été stable dans les 6 mois précédents ; un score $\geq 60\%$ au Statut de Performance de Karnofsky ; un compte de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$, une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et une hémoglobine ≥ 10 g/dL ; une bilirubine $\leq 2 \times ULN$, des transaminases $\leq 3 \times ULN$ et des phosphatases alcalines $\leq 5 \times ULN$; un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 45 mL/min/1,73m² ; une dose stable de diurétiques, si

traitement en cours, sur une durée d'au moins 4 semaines avant la 1^{ère} dose de l'étude ; une préSSION artérielle systolique comprise dans l'intervalle [90 - 180] mmHg ; chez les sujets avec cardiomyopathie, un taux de NT-proBNP compris dans l'intervalle [650 - 5000] pg/mL ou un septum interventriculaire > 12 mm à l'échocardiogramme ; la réalisation d'une biopsie, sauf si déjà réalisée, d'organe affecté par l'ATTR, sauf le nerf ; la réalisation de 2 tests de grossesse dont le résultat doit être négatif et dont le deuxième doit être effectué dans les 24 heures précédant l'administration de la 1^{ère} dose de l'étude, chez les femmes en âge de procréer, et l'accord d'une contraception efficace du screening jusqu'à 90 jours après la dernière administration du produit étudié ; les sujets masculins doivent être stériles ou donner leur accord pour une contraception efficace du screening jusqu'à 90 jours après la dernière administration du produit étudié ; une polyneuropathie avec PND \leq IIIB ; un score NIS compris dans l'intervalle [5 - 130]. Les critères d'exclusion sont : une amylose non-ATTR ; des antécédents ou un actuel abus d'alcool, un diabète, un déficit en vitamine B12 ou en folates, une maladie auto-immune, une pathologie héréditaires autre que la transthyréline, une hypothyroïdie non contrôlée ou toute autre étiologie de neuropathie périphérique ; une transplantation hépatique réalisée ou prévue durant la période de l'étude ; un IMCm \leq 600 kg/m² x g/L ; un stade NYHA III-IV ; une FEVG \leq 45% ; une hypotension orthostatique symptomatique non contrôlée ; un infarctus du myocarde, un angor instable ou incontrôlé, une arythmie ventriculaire sévère incontrôlée ou une preuve électrocardiographique d'ischémie aiguë, dans les 6 mois précédant la 1^{ère} dose de l'étude ; un antécédent de bloc sinusal à l'ECG de relevance clinique ; un bloc sinusal > 3s le jour ou > 5s la nuit à l'examen cardiologique 48h avant l'injection de la 1^{ère} dose à l'étude ; une arythmie nécessitant un traitement identifiée à l'examen cardiologique 48h avant l'injection de la 1^{ère} dose à l'étude ; une hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans les 12 semaines précédant la 1^{ère} dose de l'étude ; une atteinte cancéreuse avec certaines exceptions ; une effusion pleurale de relevance clinique ; un historique d'événement indésirable d'hypersensibilité de grade \geq 3 ou une hypersensibilité à d'autres anticorps monoclonaux ou à l'un des excipients de la formule de PXR004/NNC6019-001 ; infection VIH connue ou portage du virus de l'hépatite B ou C connu ; grossesse ou allaitement ; un traitement par un produit en cours d'évaluation dans les 30 jours ou 5 demi-vies précédent le Jour 1-Mois 1 ; toute pathologie pouvant interférer, ou dont le

traitement peut interférer, avec la conduite de l'étude ; un traitement par patisiran ou inotersen dans les 90 jours ou 5 demi-vies précédant le Jour 1-Mois 1. L'étude a été complétée du 23 juillet 2020 mais n'a pas fait l'objet de publication [217].

c. NI006

NI006 est un anticorps monoclonal humain IgG1 dirigé contre les fibrilles amyloïdes de transthyrétine. Cet anticorps, administré par perfusion en intraveineuse, a pour objectif d'éliminer les fibrilles déjà déposées dans les tissus des patients et est en cours d'investigation dans une étude de phase 1, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, incluant des patients ATTRv et ATTRwt-CM [216] [218]. Dans l'étude NCT04360434, les patients sont randomisées sur un ratio de 2:1 dans le bras traitement et le bras placebo. Les critères d'évaluation de cette étude de phase 1 sont des critères de sécurité pour le critère primaire et des critères de profil pharmacocinétique pour les critères secondaires. Les critères exploratoires incluent des critères d'efficacité tel que le test fonctionnel de marche de 6 min ou l'évolution de biomarqueurs cardiaques. Les critères d'inclusion sont : un âge ≥ 18 ans ; un diagnostic confirmé d'ATTR-CM avec génotype connu ; une insuffisance cardiaque chronique à FEVG $\geq 40\%$, épaisseur du mur postérieur du VG ≥ 14 mm, NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, TM6m ≥ 150 m ; l'absence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans les 30 jours calendaires précédant le screening ; un score $\geq 60\%$ au Statut de Performance de Karnofsky. Les critères d'exclusion sont : une amylose non-TTR ; un NYHA IV ; un taux de NT-proBNP $\geq 6\ 000$ pg/mL ; une insuffisance cardiaque dominée par une autre cause que la cardiomyopathie amyloïde ; une pathologie valvulaire sévère non corrigée ; une pathologie hépatique avec altération de paramètres enzymatiques hépatiques ; le besoin d'une oxygénothérapie ; une insuffisance rénale ; une atteinte cancéreuse avec certaines exceptions ; une infection incontrôlée par HIV, séropositivité par HIV, hépatite B et C ou hépatite A active ; antécédent de transplantation d'organe ou d'appareil d'assistance ventriculaire ; une polyneuropathie avec PND $> IIIA$; l'abus suspecté ou avéré d'alcool ou de drogue, maladie psychiatrique ou autre condition rendant le sujet, selon l'opinion de l'investigateur, inapte à la conduite d'un essai clinique. L'étude devrait être complétée d'ici le 28 février 2023 [218].

4. *Discussion*

L'ensemble de ces développements cliniques présagent d'une nette amélioration de la prise en charge spécifique des patients ATTR-CM. Les protocoles décrits soulèvent de nombreuses questions.

Concernant les thérapeutiques en phase III de développement clinique, les résultats à 12 mois de l'évaluation de l'acoramidis ont failli à la démonstration de l'efficacité sur le critère primaire du test de marche de 6 min. Cet échec met en avant le besoin d'adapter les protocoles d'évaluation au nouveau profil des patients diagnostiqués. En effet, les résultats décrits en partie I.D.3. démontrent d'une moindre sévérité au diagnostic, ce qui entraîne une diminution de la puissance des essais construits sur un ancien profil patient, plus sévère. Les essais du patisiran et du vutrisiran ont exclu les patients en stades III et IV de la NYHA et ont des durées d'évaluation de 12 et 30 mois respectivement, pour un nombre de patients prévu au protocole de 360 et 655. Les premiers résultats de l'étude APOLLO-B dans l'évaluation du patisiran mettent en avant des résultats significatifs sur le critère d'évaluation primaire, qui est un critère fonctionnel, sans démontrer de significativité sur les critères « durs » de la mortalité et du nombre d'hospitalisation évalués en tant que critères secondaires. La durée d'évaluation plus longue, le nombre de patients à inclure plus important et le choix d'un critère primaire « dur » évaluant la mortalité, pour l'étude HELIOS-B du vutrisiran sont mieux adaptés en théorie pour réussir à démontrer un bénéfice significatif de cette thérapeutique. En regard de cette problématique, le protocole ATTRibute-CM a connu un amendement afin d'étendre la durée de l'étude à 140 semaines et d'inclure plus de patients, à hauteur de 1 000 participants.

En parallèle, la commercialisation du tafamidis comme première option thérapeutique spécifique dans le traitement de l'ATTR-CM introduit une réflexion éthique sur la construction des nouveaux essais thérapeutiques versus placebo ou précisant l'exclusion des patients ayant reçu un traitement spécifique. Il n'apparaît pas dans les références citées faisant mention d'une comparaison au « traitement standard » si cette terminologie inclue le traitement spécifique par tafamidis ou bien s'il s'agit d'une prise en charge cardiologique aspécifique.

Concernant les thérapeutiques en phases I/II, concernant notamment les anticorps monoclonaux visant à éliminer les dépôts préexistants, il est encore trop tôt pour dire si l'exclusion des patients NYHA III-IV ou bien encore l'inclusion des patients avec VG

> 14 mm seront des critères réutilisés dans les phases III respectives de ces nouvelles thérapeutiques. De tels partis pris entraîneraient des conséquences en matière d'AMM et de puissance statistique sur les résultats d'efficacité. En effet, considérant un mécanisme d'action visant à réduire la charge amyloïde, exclure les formes les plus sévères pourrait limiter l'observation d'une efficacité potentielle des traitements.

L'ensemble de ces protocoles représentent un espoir certain pour les patients atteints de cardiopathie amyloïde à transthyrétine, un des défis majeurs qui vont se présenter aux cardiologues prenant en charge ces patients sera de déterminer des séquences thérapeutiques en regard de la réponse au traitement sans comparaison directe dans les protocoles décrits, ni recommandation précise à date concernant la réponse à l'une ou l'autre des options thérapeutiques. Cela va complexifier la mise en place future de recommandations concernant les lignes de traitements dans un paysage en constante évolution.

Conclusion

L'amylose à transthyrétine était une maladie sous-diagnostiquée jusqu'à l'arrivée dans les années 2010 de nouvelles méthodes diagnostic non-invasives ayant recours à la combinaison de la scintigraphie osseuse et de l'immunobiologie. L'accès au traitement spécifique VYNDAQEL[®] tafamidis meglumine 20mg en 2011, indiqué chez les patients adultes avec polyneuropathie amyloïde héréditaire de stade 1, puis VYNDAQEL[®] tafamidis 61 mg en 2018, indiqué chez les patients adultes avec cardiomyopathie amyloïde sauvage ou héréditaire, a majoritairement contribué à l'effort diagnostic de cette dernière décennie, les patients pouvant alors bénéficier d'une thérapeutique efficace. Ces avancées n'auraient pu avoir lieu sans un travail largement multidisciplinaire des équipes de soins, chaque étape de suspicion, diagnostic et prise en charge faisant intervenir un large panel de spécialités médicales et paramédicales. L'expertisation diagnostique de ces intervenants s'est vue accompagnée d'une évolution du profil clinique des patients au diagnostic avec une pathologie moins avancée et laisse entrevoir de meilleurs bénéfices à la prise en charge au long cours de cette pathologie chronique au pronostic péjoratif.

Ce travail n'a pas permis d'explorer les atteintes neuropathiques de l'amylose à transthyrétines qui sont responsables de la dégradation de la qualité de vie des patients à cause de leur impact fonctionnel. Il a cependant permis d'explorer les atteintes gastro-intestinales, largement mises en cause dans la détérioration de la qualité de vie et dans les causes de décès infectieuses liées à l'amylose. Leur détection, leur caractérisation et leur prise en charge sont indispensables. L'exploration des atteintes tégumentaires du canal carpien, de la sténose lombaire et de la rupture du tendon du biceps ouvrent des perspectives de collaboration multidisciplinaires bien plus précoces qu'à l'heure actuelle vers cet objectif commun de prise en charge la plus précoce possible.

Ce travail a également permis de s'intéresser à deux sous-populations largement sous-diagnostiquées : les femmes et la population afro-américaine/caribéenne. L'ensemble des raisons à ce sous-diagnostic n'ont pas pu être explorées comme les déterminants sociaux de l'accès au soin, mais certaines pistes médicales concrètes ont pu être avancées afin d'orienter le diagnostic grâce à des facteurs spécifiques de ces populations. Concernant les femmes, les seuils de détermination pathologiques

en cardiologie appliqués indépendamment de sexe sont un frein à la reconnaissance de l'amylose. L'ICFep et la sténose aortique sont les situations cliniques, non exhaustives, dans lesquelles les femmes doivent être investiguées à la recherche d'une amylose afin que la pratique courante rende compte de la prévalence de l'amylose chez la femme telle qu'elle est retrouvée dans les séries de diagnostic systématique, à hauteur de 38,32%. Concernant la population afro-américaine/caribéenne, il sera important de développer les analyses pour mieux caractériser l'ATTR chez ces patients afin de rendre compte des spécificités des atteintes et comprendre la répartition actuelle de l'ATTRwt dans les différentes populations mondiales.

Il s'agit également de continuer à avancer sur la prise en charge des patients. Du regard de la prise en charge non-spécifique, les enjeux de demain se porteront sur la mise en place de recommandations dans les troubles du rythme et de la conduction des patients avec ATTR. Si aujourd'hui la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de la sténose aortique ne sont pas encore généralisées, les préconisations associées ne font pas autant de débat que la prise en charge des atteintes rythmiques et conductives. La prise en charge de l'amylose reste encore le sujet de quelques centres experts et les pratiques divergent pour de nombreuses raisons au travers des différents établissements français, mais également au travers des différents pays européens et du monde. Du regard de la prise en charge spécifique, de nombreux essais thérapeutiques sont en cours dont les résultats devraient voir le jour entre plusieurs semaines et plusieurs années, ce qui présage d'une ouverture de la prise en charge des patients avec un arsenal thérapeutique étendu et des modes d'action variés pour contrer le processus amyloïdogène de la transthyrétine.

Bibliographie

- [1] S. Oghina, M. A. Delbarre, E. Poullot, K. Belhadj, P. Fanen, et T. Damy, « [Cardiac amyloidosis: State of art in 2022] », *Rev Med Interne*, p. S0248-8663(22)00460-X, juill. 2022, doi: 10.1016/j.revmed.2022.04.036.
- [2] K. W. Zhang, S. Vallabhaneni, J. A. Alvarez-Cardona, R. J. Krone, J. D. Mitchell, et D. J. Lenihan, « Cardiac Amyloidosis for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Recognition of Disease », *Am J Med*, vol. 134, n° 5, p. 587-595, mai 2021, doi: 10.1016/j.amjmed.2020.11.031.
- [3] B. Lilleness, F. L. Ruberg, R. Mussinelli, G. Doros, et V. Santhorawala, « Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis », *Blood*, vol. 133, n° 3, p. 215-223, janv. 2019, doi: 10.1182/blood-2018-06-858951.
- [4] J. D. Gillmore *et al.*, « A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis », *Eur Heart J*, vol. 39, n° 30, p. 2799-2806, août 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx589.
- [5] T. Damy, « Epidemiology of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) in France, a study based on the systeme national des donnees de sante (SNDS) the French nationwide claims database session at Heart Failure 2021 Online Congress », 29 juin 2021. Consulté le: 3 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://esc365.escardio.org/presentation/232935>
- [6] PubMed, « Transthyretin amyloidosis », *PubMed*, 31 août 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=transthyretin%20amyloidosis&timeline=expanded> (consulté le 31 août 2022).
- [7] F. L. Ruberg, M. Grogan, M. Hanna, J. W. Kelly, et M. S. Maurer, « Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review », *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, n° 22, p. 2872-2891, juin 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
- [8] T. Coelho, M. S. Maurer, et O. B. Suhr, « THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis », *Curr Med Res Opin*, vol. 29, n° 1, p. 63-76, janv. 2013, doi: 10.1185/03007995.2012.754348.
- [9] T. Damy *et al.*, « Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) », *Eur Heart J*, p. ehz173, avr. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz173.
- [10] EMA, « Vyndaqel », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel> (consulté le 3 août 2022).
- [11] J. J. V. McMurray *et al.*, « ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *Eur Heart J*, vol. 33, n° 14, p. 1787-1847, juill. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.

- [12] P. Ponikowski *et al.*, « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *Eur J Heart Fail*, vol. 18, n° 8, p. 891-975, août 2016, doi: 10.1002/ejhf.592.
- [13] T. A. McDonagh *et al.*, « 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure », *Eur Heart J*, vol. 42, n° 36, p. 3599-3726, sept. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [14] S. D. Anker *et al.*, « Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction », *N Engl J Med*, vol. 385, n° 16, p. 1451-1461, oct. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- [15] P. A. Heidenreich *et al.*, « 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines », *Circulation*, vol. 145, n° 18, p. e895-e1032, mai 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- [16] S. Oghina *et al.*, « The Impact of Patients With Cardiac Amyloidosis in HFpEF Trials », *JACC Heart Fail*, vol. 9, n° 3, p. 169-178, mars 2021, doi: 10.1016/j.jchf.2020.12.005.
- [17] S. Dorbala *et al.*, « ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging », *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 14, n° 7, p. e000029, juill. 2021, doi: 10.1161/HCI.0000000000000029.
- [18] D. Bodez *et al.*, « [Cardiac amyloidosis: How to recognize them and manage them?] », *Presse Med*, vol. 45, n° 10, p. 845-855, oct. 2016, doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.001.
- [19] E. Poullot, S. Oghina, S. Kalsoum, et T. Damy, « Les amyloses cardiaques », *Annales de Pathologie*, vol. 41, n° 1, p. 25-37, févr. 2021, doi: 10.1016/j.annpat.2020.11.010.
- [20] M. S. Maurer, P. Elliott, R. Comenzo, M. Semigran, et C. Rapezzi, « Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis », *Circulation*, vol. 135, n° 14, p. 1357-1377, avr. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
- [21] H. Kitaoka *et al.*, « JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis », *Circ J*, vol. 84, n° 9, p. 1610-1671, août 2020, doi: 10.1253/circj.CJ-20-0110.
- [22] N. M. Fine *et al.*, « Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis », *Am J Cardiol*, vol. 113, n° 10, p. 1723-1727, mai 2014, doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.030.
- [23] E. Muchtar *et al.*, « Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition », *Ann Med*, vol. 49, n° 7, p. 545-551, nov. 2017, doi: 10.1080/07853890.2017.1304649.

- [24] J. D. Theis, S. Dasari, J. A. Vrana, P. J. Kurtin, et A. Dogan, « Shotgun-proteomics-based clinical testing for diagnosis and classification of amyloidosis », *J Mass Spectrom*, vol. 48, n° 10, p. 1067-1077, oct. 2013, doi: 10.1002/jms.3264.
- [25] T. Rezk *et al.*, « The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis », *J Pathol Clin Res*, vol. 5, n° 3, p. 145-153, juill. 2019, doi: 10.1002/cjp2.126.
- [26] P. Mollee *et al.*, « Implementation and evaluation of amyloidosis subtyping by laser-capture microdissection and tandem mass spectrometry », *Clin Proteomics*, vol. 13, p. 30, 2016, doi: 10.1186/s12014-016-9133-x.
- [27] J. A. Vrana, J. D. Gamez, B. J. Madden, J. D. Theis, H. R. Bergen, et A. Dogan, « Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens », *Blood*, vol. 114, n° 24, p. 4957-4959, déc. 2009, doi: 10.1182/blood-2009-07-230722.
- [28] A. A. Satoskar *et al.*, « Strong transthyretin immunostaining: potential pitfall in cardiac amyloid typing », *Am J Surg Pathol*, vol. 35, n° 11, p. 1685-1690, nov. 2011, doi: 10.1097/PAS.0b013e3182263d74.
- [29] M. L. Gonzalez Suarez *et al.*, « The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry », *Kidney Int*, vol. 96, n° 4, p. 1005-1009, oct. 2019, doi: 10.1016/j.kint.2019.05.027.
- [30] M. Colombat *et al.*, « Mass-spectrometry-based proteomics amyloid typing in clinical practice: state-of-the-art from a French nationwide cohort », *Haematologica*, août 2022, doi: 10.3324/haematol.2022.281431.
- [31] H. J. Lachmann *et al.*, « Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis », *N Engl J Med*, vol. 346, n° 23, p. 1786-1791, juin 2002, doi: 10.1056/NEJMoa013354.
- [32] E. Muchtar, F. K. Buadi, A. Dispenzieri, et M. A. Gertz, « Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy », *Acta Haematol*, vol. 135, n° 3, p. 172-190, 2016, doi: 10.1159/000443200.
- [33] R. A. Kyle *et al.*, « Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance », *N Engl J Med*, vol. 354, n° 13, p. 1362-1369, mars 2006, doi: 10.1056/NEJMoa054494.
- [34] H. I. Geller *et al.*, « Prevalence of Monoclonal Gammopathy in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis », *Mayo Clin Proc*, vol. 92, n° 12, p. 1800-1805, déc. 2017, doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.016.
- [35] M. Roussel, « Myélome multiple et amylose AL », *Correspondances en Onco-Hématologie*, vol. XVII, n° Supplément 1, p. 7, 2022.
- [36] E. Perugini *et al.*, « Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy », *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, n° 6, p. 1076-1084, sept. 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.

- [37] J. D. Gillmore *et al.*, « Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis », *Circulation*, vol. 133, n° 24, p. 2404-2412, juin 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- [38] M. B. Musumeci *et al.*, « Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 13, n° 6, p. 1314-1321, juin 2020, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.015.
- [39] M. E. Layoun, J. Desmarais, S. B. Heitner, et A. Masri, « Hot hearts on bone scintigraphy are not all amyloidosis: hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy », *Eur Heart J*, vol. 41, n° 25, p. 2414, juill. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa091.
- [40] P. Garcia-Pavia *et al.*, « Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases », *Eur Heart J*, vol. 42, n° 16, p. 1554-1568, avr. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
- [41] S. Soffer, A. Ben-Cohen, O. Shimon, M. M. Amitai, H. Greenspan, et E. Klang, « Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide », *Radiology*, vol. 290, n° 3, p. 590-606, mars 2019, doi: 10.1148/radiol.2018180547.
- [42] A. Huda *et al.*, « A machine learning model for identifying patients at risk for wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy », *Nat Commun*, vol. 12, n° 1, p. 2725, mai 2021, doi: 10.1038/s41467-021-22876-9.
- [43] S. Goto *et al.*, « Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms », *Nat Commun*, vol. 12, n° 1, p. 2726, mai 2021, doi: 10.1038/s41467-021-22877-8.
- [44] M. Grogan *et al.*, « Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiogram for the Early Detection of Cardiac Amyloidosis », *Mayo Clin Proc*, vol. 96, n° 11, p. 2768-2778, nov. 2021, doi: 10.1016/j.mayocp.2021.04.023.
- [45] M. S. Maurer *et al.*, « Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy », *N Engl J Med*, vol. 379, n° 11, p. 1007-1016, sept. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
- [46] P. A. Lockwood *et al.*, « The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 × 20-mg Capsules in Healthy Volunteers », *Clin Pharmacol Drug Dev*, vol. 9, n° 7, p. 849-854, oct. 2020, doi: 10.1002/cpdd.789.
- [47] T. Damy *et al.*, « Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study », *Eur J Heart Fail*, vol. 23, n° 2, p. 277-285, févr. 2021, doi: 10.1002/ejhf.2027.
- [48] P. Elliott *et al.*, « Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy », *Circ Heart Fail*, vol. 15, n° 1, p. e008193, janv. 2022, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193.

- [49] P. Elliott, « Improved survival with around 5 years of continuous tafamidis treatment among patients with NYHA class III transthyretin amyloid cardiomyopathy session at Heart Failure 2022 », mai 2022. Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://esc365.escardio.org/presentation/248314>
- [50] ANSM, « Actualité - Décision du 28/11/2018 - Recommandation temporaire d'utilisation du médicament (RTU) Vyndaqel (tafamidis) dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyréline - ANSM », *ansm.sante.fr*, novembre 2018. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-28-11-2018-recommandation-temporaire-dutilisation-du-medicament-rtu-vyndaqel-tafamidis-dans-le-traitement-de-lamylose-cardiaque-a-transthyretine> (consulté le 31 août 2022).
- [51] Solidarités santé, « Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique - Ministère de la Santé et de la Prévention », *solidarites-sante.gouv.fr*, 1 juillet 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/reforme-de-l-acces-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-l-acces-aux> (consulté le 31 août 2022).
- [52] HAS, « VYNDAQEL (tafamidis) », *Haute Autorité de Santé*, 16 octobre 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212995/fr/vyndaqel-tafamidis (consulté le 31 août 2022).
- [53] « Recommandation temporaire d'utilisation VYNDAQEL (tafamidis) 20 mg.pdf ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2019/09/05/017971719db6fb4e3e016811d94d7391.pdf>
- [54] O. Lairez, « Demographic characteristics of the 1902 transthyretin amyloid cardiomyopathy patients treated by tafamidis through the French early access program session at ESC Congress 2021 - The Digital Experience », août 2021. Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://esc365.escardio.org/presentation/236543>
- [55] EMA, « Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) 9-12 December 2019 », *European Medicines Agency*, 6 décembre 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-9-12-december-2019> (consulté le 1 août 2022).
- [56] EMA, « EU/3/12/1066 », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121066> (consulté le 1 août 2022).
- [57] HAS, « VYNDAQEL (tafamidis) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212995/fr/vyndaqel-tafamidis (consulté le 1 août 2022).
- [58] LegiFrance, *Avis relatif aux prix d'une spécialité pharmaceutique*. Consulté le: 1 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043531387?init=true&page=1&query=tafamidis+61+avis+relatif&searchField=ALL&tab_selection=all

- [59] LegiFrance, *Avis relatif à la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie portant fixation du taux de participation de l'assuré applicable à une spécialité pharmaceutique*. Consulté le: 1 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043531389?init=true&page=1&query=tafamidis+61+avis+relatif&searchField=ALL&tab_selection=all
- [60] Meddispar, « Meddispar - 3400930202074 - VYNDAQEL », *Meddispar*. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/VYNDAQEL-61-B-30/\(type\)/name/\(value\)/vyndaqel/\(cip\)/3400930202074#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/VYNDAQEL-61-B-30/(type)/name/(value)/vyndaqel/(cip)/3400930202074#nav-buttons) (consulté le 1 août 2022).
- [61] J. Nativi-Nicolau *et al.*, « Temporal Trends of Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey », *JACC CardioOncol*, vol. 3, n° 4, p. 537-546, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.009.
- [62] A. Dispenzieri *et al.*, « Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 17, n° 1, p. 236, juin 2022, doi: 10.1186/s13023-022-02359-w.
- [63] M. Magdi *et al.*, « A systematic review and meta-analysis of the prevalence of transthyretin amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction », *Am J Cardiovasc Dis*, vol. 12, n° 3, p. 102-111, 2022.
- [64] K. Bay *et al.*, « Suspicion, screening, and diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic literature review », *ESC Heart Fail*, vol. 9, n° 3, p. 1524-1541, juin 2022, doi: 10.1002/ehf2.13884.
- [65] Réseau Amylose, « Les gènes : activité d'un centre de référence amyloses cardiaques. JFMA - S.OGHINA », 20 décembre 2021. Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=24rhF8RuDtU>
- [66] D. Dang *et al.*, « Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis », *ESC Heart Fail*, vol. 7, n° 5, p. 2418-2430, oct. 2020, doi: 10.1002/ehf2.12793.
- [67] T. Damy *et al.*, « Amyloidosis from the patient perspective: the French daily impact of amyloidosis study », *Amyloid*, p. 1-10, févr. 2022, doi: 10.1080/13506129.2022.2035354.
- [68] M. Kharoubi *et al.*, « History of extracardiac/cardiac events in cardiac amyloidosis: prevalence and time from initial onset to diagnosis », *ESC Heart Fail*, vol. 8, n° 6, p. 5501-5512, déc. 2021, doi: 10.1002/ehf2.13652.
- [69] A. Castaño, « Temporal Analysis of Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy and Associated Diagnoses Using a Novel Machine Learning Model. », XVIIth International Symposium on Amyloidosis Online Event, 14 septembre 2020.
- [70] J. L. Grodin et M. S. Maurer, « The Truth Is Unfolding About Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *Circulation*, vol. 140, n° 1, p. 27-30, juill. 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041015.

- [71] M. Boldrini *et al.*, « Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis », *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 13, n° 4, p. 909-920, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.011.
- [72] B. Ladefoged, A. Dybro, J. A. Povlsen, H. Vase, T. S. Clemmensen, et S. H. Poulsen, « Diagnostic delay in wild type transthyretin cardiac amyloidosis - A clinical challenge », *Int J Cardiol*, vol. 304, p. 138-143, avr. 2020, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.063.
- [73] J. Nativi-Nicolau *et al.*, « Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT », *ESC Heart Fail*, vol. 8, n° 5, p. 3875-3884, oct. 2021, doi: 10.1002/ehf2.13541.
- [74] M. H. Rozenbaum *et al.*, « Health Impact of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy patients: An Analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the Open-Label Long-term Extension Studies », *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, p. qcab031, avr. 2021, doi: 10.1093/ehjqcco/qcab031.
- [75] M. H. Rozenbaum *et al.*, « Estimating the health benefits of timely diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy », *J Comp Eff Res*, vol. 10, n° 11, p. 927-938, août 2021, doi: 10.2217/ce-2021-0071.
- [76] I. Conceição *et al.*, « “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy », *J Peripher Nerv Syst*, vol. 21, n° 1, p. 5-9, mars 2016, doi: 10.1111/jns.12153.
- [77] S. Freudenthaler, U. Hegenbart, S. Schönland, H.-M. Behrens, S. Krüger, et C. Röcken, « Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract-a retrospective observational study on 542 patients », *Virchows Arch*, vol. 468, n° 5, p. 569-577, mai 2016, doi: 10.1007/s00428-016-1916-y.
- [78] T. Yen, F. W. Chen, R. M. Witteles, M. Liedtke, et L. A. Nguyen, « Clinical implications of gastrointestinal symptoms in systemic amyloidosis », *Neurogastroenterol Motil*, vol. 30, n° 4, p. e13229, avr. 2018, doi: 10.1111/nmo.13229.
- [79] J. Wixner *et al.*, « THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 9, p. 61, avr. 2014, doi: 10.1186/1750-1172-9-61.
- [80] R. Nakov *et al.*, « Recommendations for the diagnosis and management of transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestations », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 33, n° 5, p. 613-622, mai 2021, doi: 10.1097/MEG.0000000000002030.
- [81] C. D. L. Fritz et E. Blaney, « Evaluation and Management Strategies for GI Involvement with Amyloidosis », *Am J Med*, vol. 135 Suppl 1, p. S20-S23, avr. 2022, doi: 10.1016/j.amjmed.2022.01.008.
- [82] F. A. Barroso *et al.*, « Characteristics of patients with autonomic dysfunction in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) », *Amyloid*, p. 1-9, avr. 2022, doi: 10.1080/13506129.2022.2043270.

- [83] T. Iida, H. Yamano, et H. Nakase, « Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views », *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 33, n° 3, p. 583-590, mars 2018, doi: 10.1111/jgh.13996.
- [84] M. Kharoubi *et al.*, « Describing mode of death in three major cardiac amyloidosis subtypes to improve management and survival », *Amyloid*, vol. 29, n° 2, p. 79-91, juin 2022, doi: 10.1080/13506129.2021.2013193.
- [85] A. Lovley, K. Raymond, S. D. Guthrie, M. Pollock, V. Santhorawala, et M. K. White, « Patient-reported burden of hereditary transthyretin amyloidosis on functioning and well-being », *J Patient Rep Outcomes*, vol. 5, n° 1, p. 3, janv. 2021, doi: 10.1186/s41687-020-00273-y.
- [86] O. W. Bjerrum *et al.*, « The carpal tunnel syndrome and amyloidosis. A clinical and histological study », *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 86, n° 1, p. 29-32, 1984, doi: 10.1016/0303-8467(84)90275-0.
- [87] O. Westin, « Screening reveals high prevalence of cardiac amyloidosis 5-15 years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome: The CACTUS-R study. », *ESC*, 21 mai 2022. <https://esc365.escardio.org/presentation/248343?query=Screening%20reveals%20high%20prevalence%20of%20cardiac%20amyloidosis%205-15%20years%20after%20surgery%20for%20bilateral%20carpal%20tunnel%20syndrome> (consulté le 31 août 2022).
- [88] C. Rapezzi *et al.*, « Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types », *Circulation*, vol. 120, n° 13, p. 1203-1212, sept. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
- [89] J. H. Pinney *et al.*, « Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome », *J Am Heart Assoc*, vol. 2, n° 2, p. e000098, avr. 2013, doi: 10.1161/JAHA.113.000098.
- [90] L. H. Connors *et al.*, « Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study », *Circulation*, vol. 133, n° 3, p. 282-290, janv. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852.
- [91] M. Nakagawa *et al.*, « Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis », *Amyloid*, vol. 23, n° 1, p. 58-63, 2016, doi: 10.3109/13506129.2015.1135792.
- [92] J. Rubin *et al.*, « Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? », *Amyloid*, vol. 24, n° 4, p. 226-230, déc. 2017, doi: 10.1080/13506129.2017.1375908.
- [93] N. Papoutsidakis, E. J. Miller, A. Rodonski, et D. Jacoby, « Time Course of Common Clinical Manifestations in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Delay From Symptom Onset to Diagnosis », *J Card Fail*, vol. 24, n° 2, p. 131-133, févr. 2018, doi: 10.1016/j.cardfail.2017.12.005.

- [94] F. Aus dem Siepen *et al.*, « Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? », *Clin Res Cardiol*, vol. 108, n° 12, p. 1324-1330, déc. 2019, doi: 10.1007/s00392-019-01467-1.
- [95] O. Itzhaki Ben Zadok *et al.*, « Prior Carpal Tunnel Syndrome and Early Concomitant Echocardiographic Findings Among Patients With Cardiac Amyloidosis », *J Card Fail*, vol. 26, n° 11, p. 909-916, nov. 2020, doi: 10.1016/j.cardfail.2020.06.009.
- [96] A. Milandri *et al.*, « Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies », *Eur J Heart Fail*, vol. 22, n° 3, p. 507-515, mars 2020, doi: 10.1002/ejhf.1742.
- [97] F. Cappelli *et al.*, « Tenosynovial complications identify TTR cardiac amyloidosis among patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype », *J Intern Med*, vol. 289, n° 6, p. 831-839, juin 2021, doi: 10.1111/joim.13200.
- [98] A. Russell, C. Hahn, S. Chhibber, L. Korngut, et N. M. Fine, « Utility of Neuropathy Screening for Wild-Type Transthyretin Amyloidosis Patients », *Can J Neurol Sci*, vol. 48, n° 5, p. 607-615, sept. 2021, doi: 10.1017/cjn.2020.271.
- [99] Y. Sekijima *et al.*, « High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly », *Hum Pathol*, vol. 42, n° 11, p. 1785-1791, nov. 2011, doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.004.
- [100] T. Sueyoshi *et al.*, « Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons », *Hum Pathol*, vol. 42, n° 9, p. 1259-1264, sept. 2011, doi: 10.1016/j.humpath.2010.11.017.
- [101] B. W. Sperry *et al.*, « Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release », *J Am Coll Cardiol*, vol. 72, n° 17, p. 2040-2050, oct. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.092.
- [102] K. L. Scott, C. R. Conley, et K. J. Renfree, « Histopathologic Evaluation of Flexor Tenosynovium in Recurrent Carpal Tunnel Syndrome », *Plast Reconstr Surg*, vol. 143, n° 1, p. 169-175, janv. 2019, doi: 10.1097/PRS.0000000000005090.
- [103] I. Zegri-Reiriz *et al.*, « Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients with Carpal Tunnel Syndrome », *J Cardiovasc Transl Res*, vol. 12, n° 6, p. 507-513, déc. 2019, doi: 10.1007/s12265-019-09895-0.
- [104] M. DiBenedetto, M. Soong, A. Hunter, E. Tolo, B. Clair, et N. G. Kasparyan, « Prevalence and Subtypes of Tenosynovial Amyloid in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release », *J Hand Surg Am*, vol. 47, n° 6, p. 540-543, juin 2022, doi: 10.1016/j.jhsa.2022.02.013.
- [105] Ameli, « Comprendre le syndrome du canal carpien », *Ameli*, 26 juillet 2022. <https://www.ameli.fr/hauts-de-seine/assure/sante/themes/syndrome-canal-carprien/comprendre-syndrome-canal-carprien> (consulté le 18 juin 2022).
- [106] P. Westermark, G. T. Westermark, O. B. Suhr, et S. Berg, « Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis », *Ups J Med Sci*, vol. 119, n° 3, p. 223-228, août 2014, doi: 10.3109/03009734.2014.895786.

- [107] K. M. George *et al.*, « Increased thickness of lumbar spine ligamentum flavum in wild-type transthyretin amyloidosis », *J Clin Neurosci*, vol. 84, p. 33-37, févr. 2021, doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.029.
- [108] K. M. George *et al.*, « Lumbar ligamentum flavum burden: Evaluating the role of ATTRwt amyloid deposition in ligamentum flavum thickness at all lumbar levels », *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 206, p. 106708, juill. 2021, doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106708.
- [109] A. Godara *et al.*, « Association between spinal stenosis and wild-type ATTR amyloidosis », *Amyloid*, vol. 28, n° 4, p. 226-233, déc. 2021, doi: 10.1080/13506129.2021.1950681.
- [110] P. Eldhagen, S. Berg, L. H. Lund, P. Sörensson, O. B. Suhr, et P. Westermark, « Transthyretin amyloid deposits in lumbar spinal stenosis and assessment of signs of systemic amyloidosis », *J Intern Med*, vol. 289, n° 6, p. 895-905, juin 2021, doi: 10.1111/joim.13222.
- [111] A. Y. Wang *et al.*, « The relationship between wild-type transthyretin amyloid load and ligamentum flavum thickness in lumbar stenosis patients », *World Neurosurg*, p. S1878-8750(22)00446-6, avr. 2022, doi: 10.1016/j.wneu.2022.04.008.
- [112] H. I. Geller, A. Singh, K. M. Alexander, T. M. Mirto, et R. H. Falk, « Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *JAMA*, vol. 318, n° 10, p. 962-963, sept. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.9236.
- [113] Manuel MSD, « Déchirures du tendon du biceps - Blessures; empoisonnement », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, 31 mars 2021. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/entorses-et-autres-l%C3%A9sions-des-tissus-mous/d%C3%A9chirures-du-tendon-du-biceps> (consulté le 18 juin 2022).
- [114] J. P. Donnelly, M. Hanna, B. W. Sperry, et W. H. Seitz, « Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis », *J Hand Surg Am*, vol. 44, n° 10, p. 868-876, oct. 2019, doi: 10.1016/j.jhsa.2019.06.016.
- [115] D. Zhang, M. C. Makhni, J. D. Kang, et P. Blazar, « Orthopaedic Manifestations of Amyloidosis », *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 29, n° 10, p. e488-e496, mai 2021, doi: 10.5435/JAAOS-D-20-01146.
- [116] T. Damy *et al.*, « [Senile systemic amyloidosis: definition, diagnosis, why thinking about?] », *Presse Med*, vol. 42, n° 6 Pt 1, p. 1003-1014, juin 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.03.004.
- [117] A. G. Caponetti *et al.*, « Sex-Related Risk of Cardiac Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Insights From THAOS », *JACC Heart Fail*, vol. 9, n° 10, p. 736-746, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.005.
- [118] A. Lala *et al.*, « Sex Differences in Heart Failure », *J Card Fail*, vol. 28, n° 3, p. 477-498, mars 2022, doi: 10.1016/j.cardfail.2021.10.006.

- [119] C. Rapezzi *et al.*, « Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis », *Amyloid*, vol. 15, n° 1, p. 40-48, mars 2008, doi: 10.1080/13506120701815373.
- [120] O. Itzhaki Ben Zadok et A. Porter, « Overcoming the Diagnostic Pitfalls of Women With Cardiac Amyloidosis », *JACC Heart Fail*, vol. 10, n° 1, p. 71-72, janv. 2022, doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.010.
- [121] M. Grogan *et al.*, « Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System », *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, n° 10, p. 1014-1020, sept. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033.
- [122] E. González-López *et al.*, « Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths », *Eur Heart J*, vol. 38, n° 24, p. 1895-1904, juin 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx043.
- [123] F. A. dem Siepen *et al.*, « Predictors of survival stratification in patients with wild-type cardiac amyloidosis », *Clin Res Cardiol*, vol. 107, n° 2, p. 158-169, févr. 2018, doi: 10.1007/s00392-017-1167-1.
- [124] Y. Ochi *et al.*, « Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Female Patients - Consideration of Sex Differences », *Circ Rep*, vol. 3, n° 8, p. 465-471, août 2021, doi: 10.1253/circrep.CR-21-0067.
- [125] S. Takashio *et al.*, « Sex-related differences in the clinical characteristics of wild-type transthyretin amyloidosis cardiomyopathy », *J Cardiol*, vol. 79, n° 1, p. 50-57, janv. 2022, doi: 10.1016/j.jjcc.2021.10.007.
- [126] M. Zampieri *et al.*, « Sex-related differences in clinical presentation and all-cause mortality in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light chain amyloidosis », *Int J Cardiol*, vol. 351, p. 71-77, mars 2022, doi: 10.1016/j.ijcard.2021.12.048.
- [127] C. M. Campbell *et al.*, « Sex Differences in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) », *Cardiol Ther*, mai 2022, doi: 10.1007/s40119-022-00265-7.
- [128] M. Tanskanen *et al.*, « Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study », *Ann Med*, vol. 40, n° 3, p. 232-239, 2008, doi: 10.1080/07853890701842988.
- [129] S. F. Mohammed *et al.*, « Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction », *JACC Heart Fail*, vol. 2, n° 2, p. 113-122, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
- [130] E. González-López *et al.*, « Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction », *Eur Heart J*, vol. 36, n° 38, p. 2585-2594, oct. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
- [131] Y. Bennani Smires *et al.*, « Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy », *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 32, n° 9, p. 1403-1413, sept. 2016, doi: 10.1007/s10554-016-0915-z.

- [132] A. Devesa *et al.*, « Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy », *ESC Heart Fail*, vol. 8, n° 4, p. 2856-2865, août 2021, doi: 10.1002/ehf2.13360.
- [133] O. F. AbouEzzeddine *et al.*, « Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction », *JAMA Cardiol*, vol. 6, n° 11, p. 1267-1274, nov. 2021, doi: 10.1001/jamacardio.2021.3070.
- [134] Á. López-Sainz *et al.*, « Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders », *Amyloid*, vol. 26, n° 3, p. 156-163, sept. 2019, doi: 10.1080/13506129.2019.1625322.
- [135] S. Goland *et al.*, « Wild-type TTR amyloidosis among patients with unexplained heart failure and systolic LV dysfunction », *PLoS One*, vol. 16, n° 7, p. e0254104, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0254104.
- [136] S. Longhi *et al.*, « Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis », *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 9, n° 3, p. 325-327, mars 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.012.
- [137] T. A. Treibel *et al.*, « Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement », *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 9, n° 8, p. e005066, août 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
- [138] P. R. Scully *et al.*, « Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement », *J Am Coll Cardiol*, vol. 71, n° 4, p. 463-464, janv. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.037.
- [139] C. Nitsche *et al.*, « Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome », *Eur J Heart Fail*, vol. 22, n° 10, p. 1852-1862, oct. 2020, doi: 10.1002/ehfj.1756.
- [140] C. Nitsche *et al.*, « Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis », *J Am Coll Cardiol*, vol. 77, n° 2, p. 128-139, janv. 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.006.
- [141] G. Robin *et al.*, « Value of Longitudinal Strain to Identify Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis », *Circ J*, vol. 85, n° 9, p. 1494-1504, août 2021, doi: 10.1253/circj.CJ-20-1064.
- [142] A. Goyal *et al.*, « Clinical comparison of V122I genotypic variant of transthyretin amyloid cardiomyopathy with wild-type and other hereditary variants: a systematic review », *Heart Fail Rev*, vol. 27, n° 3, p. 849-856, mai 2022, doi: 10.1007/s10741-021-10098-6.
- [143] F. L. Ruberg *et al.*, « Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) », *Am Heart J*, vol. 164, n° 2, p. 222-228.e1, août 2012, doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.015.
- [144] R. C. Givens, C. Russo, P. Green, et M. S. Maurer, « Comparison of cardiac amyloidosis due to wild-type and V122I transthyretin in older adults referred to

- an academic medical center », *Aging health*, vol. 9, n° 2, p. 229-235, avr. 2013, doi: 10.2217/ahe.13.10.
- [145] M. S. Maurer *et al.*, « Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) », *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, n° 2, p. 161-172, juill. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.
- [146] L. Chacko *et al.*, « Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis », *Eur Heart J*, vol. 41, n° 14, p. 1439-1447, avr. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz905.
- [147] R. Banydeen, A. Signate, T.-H. Tran, A. Monfort, R. Neviere, et J. Inamo, « Cerebral Ischemic Events: An Overlooked Complication of Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Afro-Caribbean Patients », *Front Neurol*, vol. 13, p. 878292, 2022, doi: 10.3389/fneur.2022.878292.
- [148] Authors/Task Force members *et al.*, « 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) », *Eur Heart J*, vol. 35, n° 39, p. 2733-2779, oct. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- [149] M. Emdin *et al.*, « Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update », *Eur Heart J*, vol. 40, n° 45, p. 3699-3706, déc. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz298.
- [150] J. Ternacle *et al.*, « Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week », *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, n° 21, p. 2638-2651, nov. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056.
- [151] G. P. Aurigemma et W. H. Gaasch, « Clinical practice. Diastolic heart failure », *N Engl J Med*, vol. 351, n° 11, p. 1097-1105, sept. 2004, doi: 10.1056/NEJMcp022709.
- [152] S. Brun *et al.*, « Value of natriuretic peptides and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure in patients with cardiac amyloidosis », *Open Heart*, vol. 6, n° 1, p. e000980, 2019, doi: 10.1136/openhrt-2018-000980.
- [153] A. Aimo, G. Vergaro, V. Castiglione, C. Rapezzi, et M. Emdin, « Safety and Tolerability of Neurohormonal Antagonism in Cardiac Amyloidosis », *Eur J Intern Med*, vol. 80, p. 66-72, oct. 2020, doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.015.
- [154] S. D. Solomon *et al.*, « Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction », *N Engl J Med*, vol. 381, n° 17, p. 1609-1620, oct. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [155] P. Garcia-Pavia *et al.*, « Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases », *Eur Heart J*, vol. 42, n° 16, p. 1554-1568, avr. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
- [156] D. Chapelle, A. Felder, R. Chabiniok, A. Guellich, J.-F. Deux, et T. Damy, « Patient-Specific Biomechanical Modeling of Cardiac Amyloidosis – A Case

- Study », in *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, Cham, 2015, p. 295-303. doi: 10.1007/978-3-319-20309-6_34.
- [157] T. S. Clemmensen *et al.*, « Inotropic myocardial reserve deficiency is the predominant feature of exercise haemodynamics in cardiac amyloidosis », *Eur J Heart Fail*, vol. 19, n° 11, p. 1457-1465, nov. 2017, doi: 10.1002/ejhf.899.
- [158] M. Nicol *et al.*, « Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis », *Eur J Heart Fail*, vol. 23, n° 2, p. 231-239, févr. 2021, doi: 10.1002/ejhf.2016.
- [159] M. R. Rehorn *et al.*, « Cardiac Implantable Electronic Devices: A Window Into the Evolution of Conduction Disease in Cardiac Amyloidosis », *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 6, n° 9, p. 1144-1154, sept. 2020, doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.020.
- [160] G. Tini *et al.*, « Current patterns of beta-blocker prescription in cardiac amyloidosis: an Italian nationwide survey », *ESC Heart Fail*, vol. 8, n° 4, p. 3369-3374, août 2021, doi: 10.1002/ehf2.13411.
- [161] A. Réseau, « Les traitements cardiologiques des atteintes cardiaques », *Réseau amylose*. <https://reseau-amylose.org/jesuissaignant/les-traitements-cardiologiques-des-atteintes-cardiaques-des-amyloses/> (consulté le 2 septembre 2022).
- [162] E. Muchtar *et al.*, « Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contraindicated or cautious use? », *Amyloid*, vol. 25, n° 2, p. 86-92, juin 2018, doi: 10.1080/13506129.2018.1449744.
- [163] J. P. Donnelly *et al.*, « Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis », *Am J Cardiol*, vol. 133, p. 134-138, oct. 2020, doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.034.
- [164] S. Giancaterino, M. A. Urey, D. Darden, et J. C. Hsu, « Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis », *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 6, n° 4, p. 351-361, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.
- [165] K. Sanchis *et al.*, « Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality », *Amyloid*, vol. 26, n° 3, p. 128-138, sept. 2019, doi: 10.1080/13506129.2019.1620724.
- [166] E. Donnellan *et al.*, « Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis », *Europace*, vol. 22, n° 2, p. 259-264, févr. 2020, doi: 10.1093/europace/euz314.
- [167] D. Feng *et al.*, « Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis », *Circulation*, vol. 119, n° 18, p. 2490-2497, mai 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014.
- [168] A. Martinez-Naharro *et al.*, « High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis », *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, n° 13, p. 1733-1734, avr. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.035.
- [169] G. Hindricks *et al.*, « 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for

- Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC », *Eur Heart J*, vol. 42, n° 5, p. 373-498, févr. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [170] L. R. Mitrani *et al.*, « Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding », *Amyloid*, vol. 28, n° 1, p. 30-34, mars 2021, doi: 10.1080/13506129.2020.1810010.
- [171] S. Longhi *et al.*, « Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role », *Amyloid*, vol. 22, n° 3, p. 147-155, 2015, doi: 10.3109/13506129.2015.1028616.
- [172] E. A. El-Am *et al.*, « Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis », *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, n° 5, p. 589-597, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.079.
- [173] E. Donnellan *et al.*, « Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies », *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 6, n° 9, p. 1118-1127, sept. 2020, doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.019.
- [174] C. R. Barbhaiya *et al.*, « Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy », *Heart Rhythm*, vol. 13, n° 2, p. 383-390, févr. 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.016.
- [175] N. Y. Tan *et al.*, « Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis », *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 27, n° 10, p. 1167-1173, oct. 2016, doi: 10.1111/jce.13046.
- [176] A. Castaño *et al.*, « Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement », *Eur Heart J*, vol. 38, n° 38, p. 2879-2887, oct. 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
- [177] D. de Campos, C. Saleiro, A. Botelho, M. Costa, L. Gonçalves, et R. Teixeira, « Aortic valve intervention for aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis », *Future Cardiol*, vol. 18, n° 6, p. 477-486, juin 2022, doi: 10.2217/fca-2021-0118.
- [178] V. A. Myasoedova *et al.*, « Red Flags, Prognostic Impact, and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis and Aortic Valve Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Front Med (Lausanne)*, vol. 9, p. 858281, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.858281.
- [179] EMA, « Onpattro », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro> (consulté le 3 août 2022).

- [180] HAS, « ONPATTRO (patisiran) », *Haute Autorité de Santé*, 07 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912140/fr/onpattro-patisiran (consulté le 3 août 2022).
- [181] LegiFrance, *Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques*. Consulté le: 3 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042608346?init=true&page=1&query=PATISIRAN+AVIS+RELATIF&searchField=ALL&tab_selection=all
- [182] Alnylam Pharmaceuticals, « A Phase 1, Randomized, Single-blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of ALN-TTR02 in Healthy Volunteers », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT01559077, janv. 2013. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559077>
- [183] Alnylam Pharmaceuticals, « A Phase 2, Open-Label, Multi-Dose, Dose Escalation Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous Infusions of ALN-TTR02 in Patients With TTR Amyloidosis », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT01617967, oct. 2018. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617967>
- [184] Alnylam Pharmaceuticals, « A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Clinical Activity, and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Previously Received ALN-TTR02 », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT01961921, nov. 2018. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01961921>
- [185] Alnylam Pharmaceuticals, « A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Completed a Prior Patisiran Clinical Study », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT02510261, juill. 2022. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510261>
- [186] Alnylam Pharmaceuticals, « APOLLO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy) », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03997383, juill. 2022. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997383>
- [187] « Alnylam pharmaceutical - APOLLO B résultats préliminaires.pdf ». Consulté le: 3 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://alnylampharmaceuticalsinc.gcs-web.com/static-files/dc61b882-9346-4394-9f5c-dd322727742b>
- [188] Alnylam Pharmaceuticals, « HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03759379, juin 2022. Consulté le: 2 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759379>

- [189] D. Adams *et al.*, « Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study », *Lancet Neurol*, vol. 20, n° 1, p. 49-59, janv. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9.
- [190] EMA, « Amvuttra: Pending EC decision », *European Medicines Agency*, 21 juillet 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/amvuttra> (consulté le 3 août 2022).
- [191] Alnylam Pharmaceuticals, « HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy) », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04153149, août 2022. Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153149>
- [192] EMA, « Tegsedi », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tegsedi> (consulté le 3 août 2022).
- [193] HAS, « TEGSEDI (inotersen) », *Haute Autorité de Santé*, 09 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965636/fr/tegsedi-inotersen (consulté le 3 août 2022).
- [194] LegiFrance, *Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques*. Consulté le: 2 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042608346?init=true&page=1&query=inotersen+avis+relatif&searchField=ALL&tab_selection=all
- [195] Ionis Pharmaceuticals, Inc., « A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ION-682884, an Antisense Inhibitor of Transthyretin Production, in Healthy Volunteers and Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT03728634, mars 2020. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728634>
- [196] Ionis Pharmaceuticals, Inc., « A Phase 3 Global, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM) », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04136171, juill. 2022. Consulté le: 31 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171>
- [197] J. D. Gillmore *et al.*, « CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis », *N Engl J Med*, vol. 385, n° 6, p. 493-502, août 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107454.
- [198] « Diflunisal - FDA prescribing information, side effects and uses », *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/pro/diflunisal.html> (consulté le 16 juillet 2022).
- [199] J. L. Berk, « The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT00294671, janv. 2017. Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00294671>

- [200] J. L. Berk *et al.*, « Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial », *JAMA*, vol. 310, n° 24, p. 2658-2667, déc. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.283815.
- [201] O. K. Siddiqi *et al.*, « Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience », *Amyloid*, vol. 29, n° 2, p. 71-78, juin 2022, doi: 10.1080/13506129.2021.2000388.
- [202] D. P. Judge *et al.*, « Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy », *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, n° 3, p. 285-295, juill. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.012.
- [203] Eidos Therapeutics, a BridgeBio company, « A Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Dose-ranging Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AG10 in Patients With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03458130, nov. 2019. Consulté le: 14 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03458130>
- [204] Eidos Therapeutics, a BridgeBio company, « An Open-Label Extension and Safety Monitoring Study of Patients With Symptomatic Transthyretin Cardiomyopathy Who Have Completed the Phase II Study AG10-201 », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03536767, sept. 2021. Consulté le: 14 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03536767>
- [205] Eidos Therapeutics, a BridgeBio company, « A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Acoramidis in Subjects With Symptomatic Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRIBUTE-PN Study) », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04882735, janv. 2022. Consulté le: 14 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04882735>
- [206] Eidos Therapeutics, a BridgeBio company, « A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM Trial) », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03860935, déc. 2021. Consulté le: 14 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03860935>
- [207] « BridgeBio - Topline result.pdf ». Consulté le: 16 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://investor.bridgebio.com/static-files/1a6db824-ca6e-4bf5-85f2-27832dd97da5>
- [208] « Doxycycline: substance active à effet thérapeutique », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxycycline-1316.html> (consulté le 16 juillet 2022).
- [209] I. Cardoso, G. Merlini, et M. J. Saraiva, « 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin and tetracyclines disrupt transthyretin amyloid fibrils in vitro producing noncytotoxic species: screening for TTR fibril disrupters », *FASEB J*, vol. 17, n° 8, p. 803-809, mai 2003, doi: 10.1096/fj.02-0764com.

- [210] I. Cardoso, D. Martins, T. Ribeiro, G. Merlini, et M. J. Saraiva, « Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models », *J Transl Med*, vol. 8, p. 74, juill. 2010, doi: 10.1186/1479-5876-8-74.
- [211] G. Merlini, « A Single Center, Twelve-month, Open-label, Prospective Study Followed by a Six-month Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy, Tolerability, Safety and Pharmacokinetics of Doxycycline in Combination With Tauroursodeoxycholic Acid in Transthyretin Amyloidosis », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT01171859, févr. 2016. Consulté le: 14 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171859>
- [212] R. H. F. MD, « An 18 Month, Open Label Study of the Tolerability and Efficacy of a Combination of Doxycycline and Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT01855360, déc. 2020. Consulté le: 14 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01855360>
- [213] L. Obici *et al.*, « Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study », *Amyloid*, vol. 19 Suppl 1, p. 34-36, juin 2012, doi: 10.3109/13506129.2012.678508.
- [214] G. PALLADINI, « A Phase III Randomized Study of Doxycycline and Tauroursodeoxycholic Acid (Doxy/TUDCA) Plus Standard Supportive Therapy Versus Standard Supportive Therapy Alone in Cardiac Amyloidosis Caused by Transthyretin », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT03481972, mai 2020. Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481972>
- [215] G. Merlini, « A Single Center, Twelve-month, Open-label, Prospective Study Followed by a Six-month Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy, Tolerability, Safety and Pharmacokinetics of Doxycycline in Combination With Tauroursodeoxycholic Acid in Transthyretin Amyloidosis », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT01171859, févr. 2016. Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171859>
- [216] J. D. Yadav, H. Othee, K. A. Chan, D. C. Man, P. P. Belliveau, et J. Towle, « Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-Current and Future Therapies », *Ann Pharmacother*, vol. 55, n° 12, p. 1502-1514, déc. 2021, doi: 10.1177/10600280211000351.
- [217] Prothena Biosciences Limited, « A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Intravenous PRX004 in Subjects With Amyloid Transthyretin (ATTR) Amyloidosis », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT03336580, août 2020. Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336580>
- [218] Neurimmune AG, « A Phase 1, First-in-Human, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Single and Multiple Ascending Dose Study of NI006 in Patients With Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy Followed by an Open-Label Extension », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04360434, août 2021. Consulté le: 10 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360434>

- [219] L. H. Connors *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*, vol. 158, n° 4, p. 607-614, oct. 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.006.
- [220] J. Buxbaum, A. Alexander, J. Koziol, C. Tagoe, E. Fox, et D. Kitzman, « Significance of the amyloidogenic transthyretin Val 122 Ile allele in African Americans in the Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies », *Am Heart J*, vol. 159, n° 5, p. 864-870, mai 2010, doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.006.
- [221] D. R. Jacobson, A. A. Alexander, C. Tagoe, et J. N. Buxbaum, « Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans », *Amyloid*, vol. 22, n° 3, p. 171-174, 2015, doi: 10.3109/13506129.2015.1051219.
- [222] J. Dungu *et al.*, « The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients », *Am Heart J*, vol. 164, n° 1, p. 72-79, juill. 2012, doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.013.
- [223] C. C. Quarta *et al.*, « The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans », *N Engl J Med*, vol. 372, n° 1, p. 21-29, janv. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1404852.
- [224] A. Monfort *et al.*, « Restrictive cardiac phenotype as primary cause of impaired aerobic capacity in Afro-Caribbean patients with val122ile variant transthyretin amyloid cardiomyopathy », *Amyloid*, vol. 27, n° 3, p. 145-152, sept. 2020, doi: 10.1080/13506129.2020.1722098.
- [225] A. Sinha *et al.*, « Association of the V122I Transthyretin Amyloidosis Genetic Variant With Cardiac Structure and Function in Middle-aged Black Adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study », *JAMA Cardiol*, déc. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.6623.
- [226] M. Minamisawa *et al.*, « Left atrial structure and function of the amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly African Americans », *Eur J Heart Fail*, vol. 23, n° 8, p. 1290-1295, août 2021, doi: 10.1002/ejhf.2200.
- [227] A. C. Coniglio *et al.*, « Transthyretin V142I Genetic Variant and Cardiac Remodeling, Injury, and Heart Failure Risk in Black Adults », *JACC Heart Fail*, vol. 10, n° 2, p. 129-138, févr. 2022, doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.006.
- [228] J. Batra *et al.*, « Racial Differences in Val122Ile-Associated Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *J Card Fail*, vol. 28, n° 6, p. 950-959, juin 2022, doi: 10.1016/j.cardfail.2021.12.016.

Annexe

Figure A1 : Algorithme diagnostique de l'amylose cardiaque. D'après Garci-Pavia P, et al. 2021.

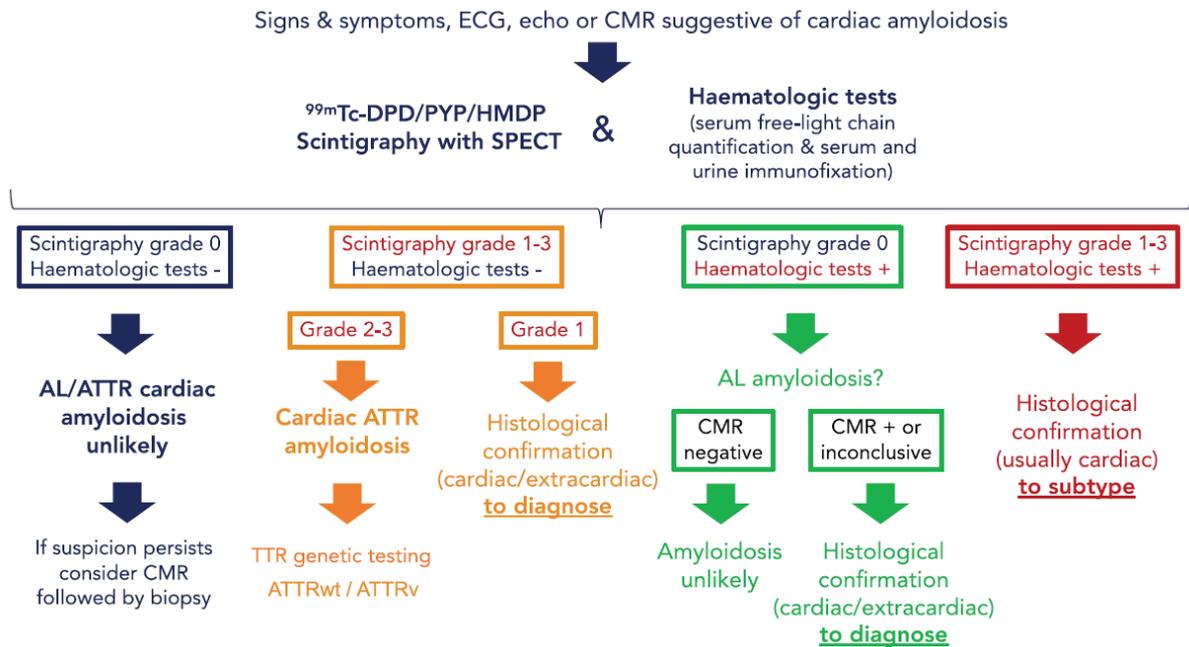


Tableau A1 : Répartition hommes/femmes, rendement diagnostique et variation des sex ratio de patients diagnostiqués d'ATTRwt lors de recherche systématique sur cohortes non-sélectionnées.

Cohortes	H, n ₁ /N ₁	F, n ₂ /N ₁	H/F cohorte, n ₁ /n ₂	H ATTRwt, n ₃ /N ₂	Prévalence H, n ₃ /N ₁ %	F ATTRwt, n ₄ /N ₂	Prévalence F, n ₄ /N ₁ %	H/F ATTRwt, n ₃ /n ₄	Prévalence ATTRwt H, n ₃ /N ₂ %	Prévalence ATTRwt F, n ₄ /N ₂ %	%ΔH/F
AUTOPSIES											
Taskanen M, et al. 2008	42/256	214/256	0,20	14/63	33,33%	49/63	22,8%	0,29	22,22%	77,78%	45%
Mohammed SF, et al. 2014	47/109	62/109	0,76	9/18	19,15%	9/18	14,52%	1	50,00%	50,00%	31,58%
<i>m</i>			0,48					0,65	36,11%	63,89%	38,29%
CARDIAQUES											
ICFep											
Gonzalez-Lopez E, et al. 2015 : VG ≥ 12	49/120	71/120	0,69	8/16	16,33%	8/16	11,27%	1	50,00%	50,00%	44,93%
Bennani Smires Y, et al. 2016	28/49	21/49	1,33	9/9	32,14%	0/9	0,00%	-	100,00%	0,00%	-
Devesa A, et al. 2021 : VG < 12	54/58	4/58	13,50	2/3	3,70%	1/3	25,00%	2	66,67%	33,33%	-85,19%
AbouEzzeddine OF, et al. 2021 : VG ≥ 12	149/286	137/286	1,09	15/18	10,07%	3/18	2,19%	5	83,33%	16,67%	358,72%

m			4,15					2,67	75,00%	25,00%	106,15%
ICFEr											
López-Sainz Á, et al. 2019 : VG ≥ 12	16/28	12/28	1,33	3/3	18,75%	0/3	0,00%	-	100,00%	0,00%	-
Goland S, et al. 2021	52/75	23/75	2,26	7/7	13,46%	0/7	0,00%	-	100,00%	0,00%	-
m			3,87					-	100,00%	0,00%	-
Troubles de la conduction											
López-Sainz Á, et al. 2019	65/115	50/115	1,30	1/2	1,54%	1/2	2,00%	1	50,00%	50,00%	-23,08%
m			1,30					1	50,00%	50,00%	-23,08%
Sténose aortique											
Longhi S, et al. 2016 : S/TAVR	-/43	-/43	-	4/5	-	1/5	-	4	80,00%	20,00%	-
Treibel TA, et al. 2016 : SAVR	64/112	48/112	1,33	4/6	6,25%	2/6	4,17%	2	66,67%	33,33%	50,38%
Scully PR, et al. 2018 : Pre-TAVR	43/101	58/101	0,74	7/14	16,28%	7/14	12,07%	1	50,00%	50,00%	35,14%

Nitsche C, et al. 2020 : TAVR	95/191	96/191	0,99	10/15	10,53%	5/15	5,21%	2	66,67%	33,33%	102,02 %
Nitsche C, et al. 2021 : TAVR	203/407	204/407	1,00	29/47	14,29%	18/47	8,82%	1,61	61,70%	38,30%	61%
Robin G, et al. 2021 : SAVR	82/111	29/111	2,83	28/30	34,15%	2/30	6,90%	14	93,33%	6,67%	394,70 %
m			1,15					4,1	69,73%	30,27%	128,65 %
EXTRA-CARDIAQUES											
Syndrome du canal carpien											
Sekijima Y, et al. 2011	26/100	74/100	0,35	17/34	65,38%	17/34	22,97%	1	50,00%	50,00%	185,71 %
Sperry BW, et al. 2018	51/98	47/98	1,09	4/6	7,84%	2/6	4,26%	2	66,67%	33,33%	83,49%
Zegri-Reiriz I, et al. 2019	32/101	69/101	0,46	0/2	0,00%	2/2	2,90%	0	0,00%	100,00%	-100%
m			0,63					1	38,89%	61,11%	56,4%
Sténose lombaire étroite											
Westermarck P, et al. 2014	7/15	8/15	0,88	3/5	42,86%	2/5	25,00%	1,5	60,00%	40,00%	70,45%

George KM, et al. 2021	109/178	69/178	1,58	15/24	13,76%	9/24	13,04%	1,67	62,50%	37,50%	5,70%
George KM, et al. 2021	108/177	69/177	1,57	20/30	18,52%	10/30	14,49%	2	66,67%	33,33%	27,39%
Godora A, et al. 2021	183/324	141/324	1,30	26/43	14,21%	17/43	12,06%	1,53	60,47%	39,53%	17,69%
Wang AY, et al. 2022	-/324	-/324	-	20/33	-	13/33	-	1,54	60,61%	39,39%	-
<i>m</i>			1,33					1,65	62,05%	37,95%	30,31%

H = hommes ; H/F = sex ratio hommes/femmes ; F = femmes ; ICFEp = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ; ICFEr = insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; m = moyenne ; n = effectif ; N₁ = effectif de la cohorte recrutement ; N₂ = effectif des patients diagnostiqués d'ATTRwt ; SAVR = remplacement valvulaire aortique par chirurgie ; TAVR = remplacement valvulaire aortique par transcathétérisme ; VG = épaisseur du ventricule gauche ; %ΔH/F = variation du sex ratio entre la cohorte recrutement et la cohorte diagnostiquée.

Tableau A2 : Caractéristiques cliniques et paramètres cardiovasculaires des patients ATTRv Val122Ile d'origine afro-américaine/caribéenne.

	Connors 2009 [219]	Buxbaum 2010 [220]		Jacobson 2011 [221]	Dungu 2012 [222]	Quarta 2015 [223]	Montfort 2020 [224]	Sinha 2020 [225]	Minamisawa 2021 [226]	Coniglio 2022 [227]		Batra 2022 [228]
	n = 30	CHS	ARIC	n = 23	n = 64	n = 124 ; avec écho n = 46	n = 18	n = 24	n = 46	n = 119, visite 1	n = 38, visite 3	n = 53
Comparateur	Amylose AL	V122V		V112V	-	ARIC non- V122I	-	CARDIA non-mutés V122I	ARIC non- V122I	Jackson heart study non- V122I		V122I caucasiens
Âge, ans				72,8 ± 7,4	74 [70-79]	52 [48-57]	72 ± 8	49,3 ± 4,1	74 ± 4	53,9 ± 11,8	60,4 ± 10,7	72,3 ± 7,8
Âge au diagnostic, ans	70,3 ± 7,4 *											
Âge > 60 ans au diagnostic	28/30 (93% *)											
Délais 1er symptôme - diagnostic	14,1 ± 14,8 mois											
Durée des symptômes, mois					12,5 [6,0-28]							
Sexe masculin	23/30 (77%)				48/64 (75%)	45/124 (36%)	16/18 (89%)	12/24 (50%)	11/46 (23,9%)	36/119 (30,3%)		32/53 (60,4%)
IMC, kg/m ²				25,8 ± 5,4		29 ± 6	24 ± 4	34,4 ± 9,1	28,7 ± 5,1 *	31,4 ± 7,5		26,0 ± 4,4
Surface corporelle, m ²												1,87 ± 0,22
Syndrome du canal carpien							6/18 (33%)					32/53 (60,4%)
Diabète					5/19 (26%)	25/121 (21%)	3/18 (17%)	3/24 (12,5%)	18/46 (39,1%)	18/119 (15,1%)		10/53 (18,9%)
Traitements anti-lipémiants						2/123 (2%)						
Tabagisme						34/123 (28%)		5/24 (20,8%)		36/119 (30,3%)		
Hypertension				1/23 (4%)	29/64 (45%)	72/123 (59%)	11/18 (68%)	13/24 (54,2%)	41/46 (89,1%)	59/119 (49,6%)		26/53 (49,1%)
Traitements anti- hypertenseurs						50/123 (41%)			39/46 (84,8%)			
Diurétiques de l'anse							18/18 (100%)		6/46 (13,0%)			44/53 (83,0%)

Dose quotidienne de furosemide, mg												40 [40-80]
IEC/ARAI							9/18 (50%)					26/53 (49,1%)
β-bloquant							0/18 (0%)					28/53 (52,8%)
Amiodarone							3/18 (17%)					
Coronaropathie				5/23 (22%)								17/53 (32,1%)
Pression sanguine systolique, mmHg				133 ± 22	115 [102-128]	131 ± 20	143 ± 25		139 ± 16	126 ± 15		110,2 ± 14,5 †
Pression sanguine systolique ≥ 140 mmHg						38/124 (31%)						
Pression sanguine diastolique, mmHg				74 ± 11	71 [66-80]	82 ± 13	87 ± 21		72 ± 10			69,5 ± 9,5
Pression sanguine diastolique ≥ 90 mmHg						30/124 (24%) *						
Pression artérielle moyenne				93 ± 13			108 ± 18					82,3 ± 9,7 †
Pression pulsatile moyenne												40,7 ± 12,2 †
Atteinte ischémique cardiaque					4/64 (6%)				0/46 (0%)			
Insuffisance cardiaque congestive	27/29 (93%)			8/23 (35%) *		10/122 (8%)			11/46 (23,9%)			
Dyspnée d'effort	24/29 (83%) †											
Pression veineuse jugulaire élevée	20/29 (69%)											
Œdème périphérique	19/29 (66%) †											
NYHA I					2/64 (3%)							1/53 (1,9%)
NYHA II					31/64 (48%)		6/18 (33%)					18/53 (34,0%)
NYHA III					28/64 (44%)		12/18 (67%)					32/53 (60,4%)
NYHA IV					3/64 (5%)							2/53 (3,8%)
NAC modifié 1-3												9/53 (18,0%)
NAC modifié 4-6												30/53 (60%)

NAC modifié 7-9												11/53 (22,0%)
ECG anormal	29/29 (100%)											
Fréquence cardiaque, bpm				81 ± 17 *	78 ± 17	68 ± 11				68 ± 10 *		
Faible voltage	17/26 (65%)			2/23 (9%)	34/61 (55,7%)		6/18 (33%)					25/53 (47,2%)
Rythme sinusal					40/64 (62,5%)		12/18 (67%)					
Fibrillation atriale	8/29 (28%)			5/23 (22%)	15/64 (23,4%)							12/53 (23,1%)
Flutter atrial					4/64 (6,3%)							
Complexes atriaux précoces				7/19 (37%) *								
Complexes ventriculaires précoces				5/23 (22%)								
Pacemaker				2/23 (9%)	3/64 (4,6%)		3/18 (17%)					
Troubles de la conduction				13/23 (57%)								23/53 (43,3%)
Bloc complet					1/64 (1,6%)							
Rythme atrial ectopique					1/64 (1,6%)							
Axe normal					14/61 (23,0%)							
Axe gauche					40/61 (65,6%)							
Axe droit					7/61 (11,5%)							
Intervalle PR (rythme sinusal/atrial ectopique), ms					201 [176-230]				180,3 ± 33,9	172,1 ± 28,1		
BAV I					23/41 (56,1%)							
QRS, ms					100 [91-116]				93,3 ± 24,6			
Amplitude des QRS, mV										18,2 ± 8,0		
tQRS/EPPVG												62,3 ± 30,5
Délais interventriculaire					12/61 (19,7%)							

Bloc de branche gauche					4/61 (6,6%)							
Bloc de branche droit					8/61 (13,1%)							
QT corrigé, ms					453 [426-468]							
Pseudo-infarctus					32/64 (52,5%)		3/18 (17%)					27/53 (50,9%) *
Inversion Onde T				10/23 (43%)*	34/64 (55,7%)							
Ratio Voltage/MVG _i , mV/g/m ²				0,085					0,20 ± 0,008			
Echographie anormale	30/30 (100%)											
SIV, mm	16,8 ± 2,3 *			13,5 ± 3,1 *	11 ± 2	20 [16-21]						16,8 ± 3,8
Epaisseur paroi postérieure VG, mm				13,0 ± 3,1	10 ± 2 *	15 [14-19]		10,4 ± 1,6				16,3 ± 3,4
Epaisseur relative VG					0,47 ± 0,16 *				0,4 ± 0,1			0,79 ± 0,21
MVG, g					154 ± 47							312,8 ± 123,4 †
MVG _i (BSA), g/m ²					83 ± 22	216 [178-229]	97,5 ± 34,1 *	83,0 ± 22,4	71,9 ± 16,7	68,1 ± 20,5		167,5 ± 65,0 †
MVG _i (taille), g/m ^{2.7}					40 ± 12					32,3 ± 10,2		
MVG _i /Amplitude QRS									4,7 ± 2,0	4,6 ± 1,9		
Epaisseur mur VG > 10 mm					24/46 (52%)							
Epaisseur mur VG > 12 mm					5/46 (11%)							
DFDVG, cm					4,3 ± 0,6							4,29 ± 0,68 †
DFSVG, cm					2,7 ± 0,7							3,48 ± 0,72 †
VFDVG, mL					88 ± 27							84,8 ± 27,2 †
VFDVG _i (BSA), mL/m ²							65,5 ± 13,1 *	46,8 ± 12,3		59,0 ± 14,3		45,7 ± 15,2 †
VFDVG _i (taille), mL/m ^{2.7}					22 ± 6							
VFSVG					28 [22-37]							47,1 ± 19,9
VFSVG _i (BSA), mL/m ²								17,6 ± 8,1				25,1 ± 9,7

VFSVGi (taille), mL/m ^{2.7}					7,1 [6,0-9,4]							
FEVG, %	37,9 ± 13,3 †		58,7 ± 15		63 ± 9	49 [34-58]	58,5 ± 5,8	63,4 ± 8,7	62,8 ± 7,4			44,7 ± 12,9
HVG				16/61 (26,2%)					4/119 (3,4%)			
HVG symétrique					40/46 (87%)							
HVD	26/26 (100%) *		6/23 (26%) *									
Volume d'éjection, mL					62 ± 15							37,7 ± 14,9
VESi (BSA), mL/m ²					34 ± 9							20,6 ± 9,4
VESi (taille), mL/m ^{2.7}					16 ± 5							
SWI stroke work indexed, mL.mmHg/m ²												1698 ± 827 †
Fraction de contraction myocardique, %									59,3 ± 12,7			14,3 ± 8,1
Dysfonction diastolique grade II/III									7/24 (29,2%)			
Débit cardiaque, L/min					4,1 ± 1,0							
Débit cardiaque indexé, L/min/m ²					2,2 ± 0,5	1,82 [1,53- 2,00]						
Dilatation auriculaire gauche	25/27 (92%) *											
DAG, mm			4,43 ± 0,96							17,8 ± 2,0		
VAGi (BSA), mL/m ²					28 ± 10	67 [62-77]	26,3 ± 5,7	[19,5 ± 10,6 - 39,7 ± 13,4] *				
VAGi (taille), mL/m ^{2.7}					14 ± 5							
FEAG, %									53,2 ± 11,4			
Décélération de l'onde E, ms			174 ± 68		187 ± 45	173 [153- 202]						
Onde E, cm/s						82 [72-101]			72,1 ± 22,9 *			
Onde A, cm/s									80,4 ± 20,0			
Ratio E/A			0,83 ± 0,25		0,9 ± 0,5 *	1,25 [1,15- 2,30]			0,93 ± 0,49 *	1,1 ± 0,3		

Lateral mitral early relaxation velocity - e', cm/s						6,5 ± 1,9	6,2 [5,0-8,9]	9,4 ± 2,1				
Lateral mitral systolic velocity, cm/s						6,7 ± 1,5 †						
Tricuspid regurgitation velocity, cm/s						242 ± 30						
TR vélocité max, cm/s										23,6 ± 8,6		
TDI e' septal, cm/s									5,6 ± 2,1			
TDI e' latéral, cm/s									6,5 ± 1,9			
E/e'							13,0 [10,1-18,7]					16,9 ± 7,0
E/e' septal									14,0 ± 5,8			
E/e' latéral						11,6 ± 4,3 *			11,6 ± 4,3 *			
Pulse wave velocity, m/s											9,7 ± 3,8	
SLG VG, %						-16,6 ± 2,6 *			-16,6 ± 2,6 *			
SLS VG								13,7 ± 3,0 %				
SLG VG anormal						36/46 (88%)						
SLB VG						-15,2 ± 3,5 %						
SLM VG						-159 ± 3,7 %						
SLA VG						-18,6 ± 4,0 %						
SRG VG						22,8 ± 7,6 %						
SCG VG						-26,5 ± 6,2 %						
SCS VG, %								12,3 ± 4,2			-16,0 ± 2,6	
Ratio strain relatif régional									0,6 ± 0,2			
Réservoir strain longitudinal AG									28,5 ± 9,7 †			
Conduit strain longitudinal AG									13,6 ± 6,2			
Contractile strain longitudinal AG									15,0 ± 5,8 †			

Effusion péricardique	12/24 (50%)											
BNP, pg/mL	866,8 ± 1364,5									16,9 ± 29,9		
NT-proBNP, pg/mL							538 [447-1723]		126 [69-349] *			3337 [1611-7500]
Créatinine, mg/dL				2,0 ± 2,0		0,9 [0,8-1,0]	106 [67-138]					
DFGe, mL/min/1,73m ²						102 [89-119]				86,8 ± 17,6		46,0 ± 15,4 †
Cholestérol, mg/dL								192,4 ± 52,3				
Troponine, ng/L							48 [35-64]			6,2 ± 11,3		
Azote d'urée sanguine, mg/dL				26 ± 21								

* significativement augmenté par rapport au comparateur ; † significativement diminué par rapport au comparateur

AL = amylose AL ; ARAlI = antagonistes de la recapture de l'angiotensine II ; ARIC = arteriosclerosis risk in communities study ; BAV = block auriculo-ventriculaire ; BNP = bone natriuretic peptide ; BSA = body surface area ; CHS = cardiovascular health study ; DAG = diamètre auriculaire gauche ; DFDVG = diamètre de fin de diastole VG ; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé ; DFSVG = diamètre de fin de systole VG ; EPPVG = épaisseur de la paroi postérieure VG ; FEAG = fraction d'éjection auricule gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventricule droit ; HVD = hypertrophie ventriculaire droite ; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IMC = indice de masse corporelle ; MVG = masse VG ; NAC = national amyloidosis center ; NT-proBNP = N-terminal-pro-Bone Natriuretic Peptide ; NYHA = New York Heart Association ; SCG = strain circonférentiel global ; SCS = strain circonférentiel systolique ; SLA = strain longitudinal apical ; SLB = strain longitudinal basal ; SLG = strain longitudinal global ; SLM = strain longitudinal médian ; SLS = strain longitudinal septal ; SRG = strain radial global ; SWI = stroke work index ; TDI = tissue Doppler imaging ; V122I = mutation Valine 122 Isoleucine ; V122V = Valine 122 Valine ; VAG = volume auriculaire gauche ; VES = volume d'éjection systolique ; VFDVG = volume de fin de diastole VG ; VFSVG = volume de fin de systole VG ; VG = ventricule gauche.

Transthyretin amyloid cardiomyopathy in 2022: evolutions in diagnosis and disease management, overview and outlook.

Alexandre COMBES

Thanks to non-invasive diagnosis and the arrival of a specific treatment, cardiomyopathic transthyretin amyloidosis has gone from an underdiagnosed disease with a poor prognosis to a disease identified earlier and treated in many patients. Today, particular attention must be paid to: gastroenterological disorders, which have a strong impact on infectious mortality and quality of life of patients; tegumentary symptoms, early signs of amyloid deposition; sub-populations suffering from greater diagnostic wandering, women and afro-caribbeans; management of associated disorders like heart failure, cardiac rhythm and conduction abnormalities or aortic stenosis; the arrival of new therapeutic options targeting the amyloidogenic process.

DISCIPLINE administrative : DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MOTS-CLES : amylose, transthyrétine, cardiomyopathie, ATTRwt, wild-type, ATTRv, mutation génétique, symptomatologie, pronostic, épidémiologie, insuffisance cardiaque, fraction d'éjection ventriculaire, diagnostic, anatomopathologie, immunobiologie, scintigraphie osseuse, échocardiographie, septum interventriculaire, électrocardiographie, IRM, intelligence artificielle, tafamidis, VYNDALAN, mortalité, hospitalisations cardio-vasculaires, RTU, AMM, profil patient, errance diagnostique, enjeux, atteintes extracardiaques, gastrointestinales, téno-synoviales, tégumentaire, syndrome du canal carpien, sténose lombaire étroite, canal lombaire rétréci, rupture du tendon du biceps, sous-diagnostic, différences hommes-femmes, afro-caribéens, afro-américains, V112I, I107V, troubles du rythme, troubles de la conduction, pacemaker, défibrillateur automatique implantable, anticoagulants, diurétiques, bêtabloquants, IEC, ARAI, inhibiteurs calciques, sténose aortique, TAVI, remplacement valvulaire aortique, stabilisateur, supprimeur de synthèse, thérapie génique, ARNi, siRNA, patisiran, ONPATTRO, vutrisiran, AMVUTTRA, inotersen, TEGSEDI, eplontersen, acoramidis, diflunisal, fibrilles amyloïdes, doxycycline, TUDCA, NNC6019-001, NI006.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de santé, département des sciences pharmaceutiques de l'Université de
Toulouse.

35, chemin des Maraîchers – 31 400 Toulouse, FRANCE

Directrice de thèse :
Dr. Amélie COUMERT