

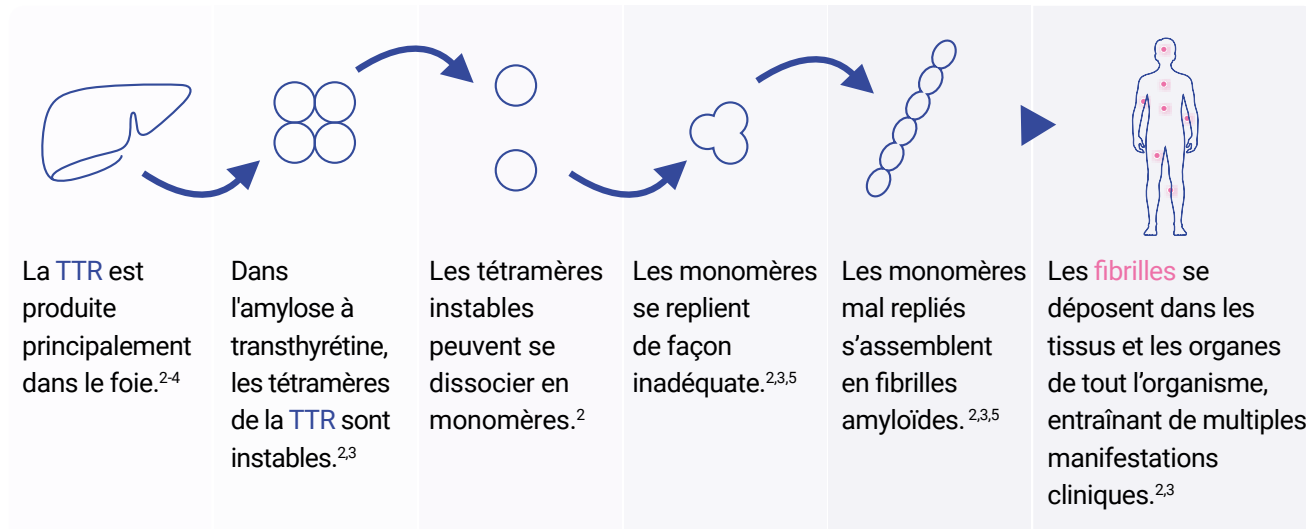
# ATTRv, RECONNAITRE LES SIGNES

L'identification précoce des patients assure un meilleur pronostic.<sup>1</sup>



# L'ATTR, une maladie systémique définie selon 2 types <sup>1,2</sup>

- ◆ L'amylose à transthyréine (ATTR) est une maladie due au repliement anormal d'une protéine : la transthyréine (TTR).<sup>2</sup>



L'ATTR est caractérisée par un dysfonctionnement multiorganique dû au dépôt systémique de fibrilles amyloïdes, qui met en danger la qualité de vie et la survie des patients.<sup>1,3</sup>

- ◆ La maladie est classée comme héréditaire (ATTRv) ou de type sauvage (ATTRwt).<sup>1,2</sup>

## ATTRv

Héréditaire (ou « mutée »), due à une mutation génétique.<sup>3</sup>

Plus de **150 variants** identifiés à ce jour.<sup>6</sup>

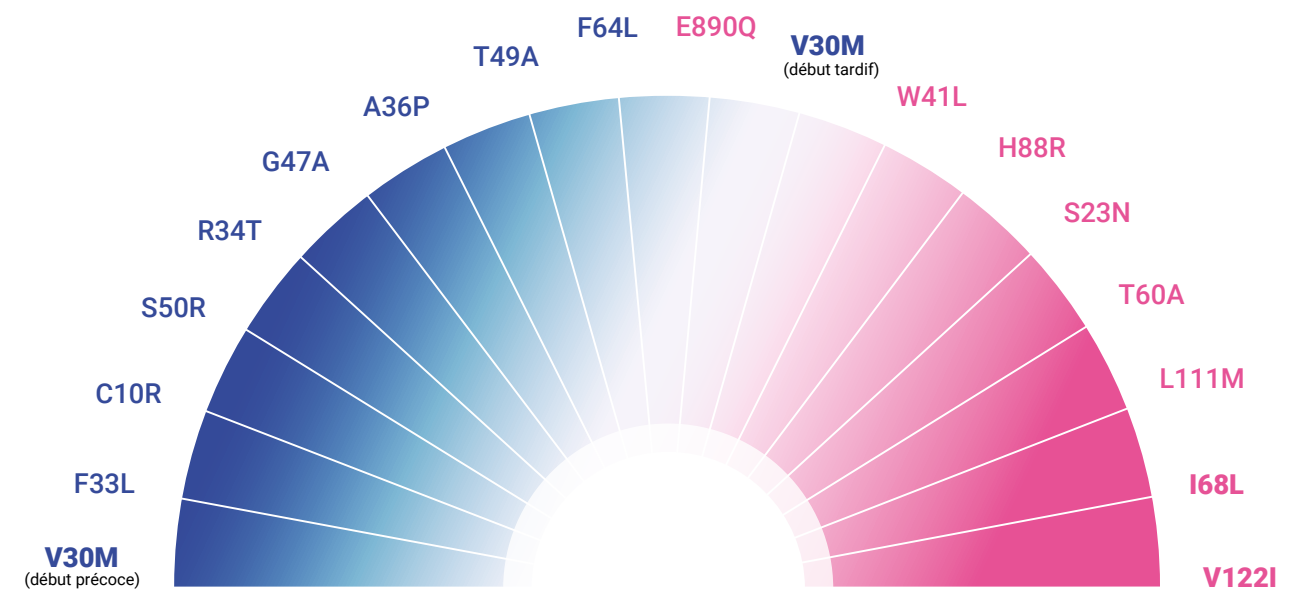
## ATTRwt

De type sauvage, due à des facteurs externes.<sup>3</sup>

Ce type représente **23,5%** des ATTR.<sup>7</sup>

# L'ATTRv, une présentation selon des phénotypes variés <sup>8</sup>

- ◆ Les patients présentent une hétérogénéité phénotypique considérable, allant de l'atteinte neurologique exclusive à un tableau principalement cardiaque.<sup>7,9,10</sup> La nature systémique de la maladie et la diversité des mutations génétiques impliquent que de nombreux patients présentent un phénotype mixte.<sup>7,11</sup>



## NEUROLOGIQUE

La polyneuropathie amyloïde à transthyréine héréditaire (ATTRv-PN) est définie par des manifestations qui affectent principalement le système nerveux périphérique des patients.<sup>12</sup>

La mutation Val30Met est principalement associée à un phénotype neuropathique.<sup>3,9</sup>

## MIXTE

Les phénotypes mixtes de l'ATTR présentent des atteintes à la fois neurologiques et cardiologiques.<sup>1,3</sup>

Environ **80%** des ATTRv-PN présentent une atteinte cardiaque.<sup>8</sup>

## CARDIAQUE

La cardiomyopathie amyloïde à transthyréine (ATTRv-CM) est définie par des manifestations qui affectent principalement le cœur des patients.<sup>1,13</sup>

Les mutations Val122Ile et Ile68Leu, en particulier, sont responsables d'un phénotype cardiaque.<sup>3,9</sup>

Schéma issu et modifié de Rapezzi 2013<sup>9</sup>  
ATTRv-PN : Polyneuropathie Amyloïde à Transthyréine Héréditaire ; CM : Cardiomyopathie ; PN : Polyneuropathie.

Le test génétique permet de déterminer si les patients sont atteints de l'ATTRv ou de l'ATTRwt.<sup>5,8</sup>

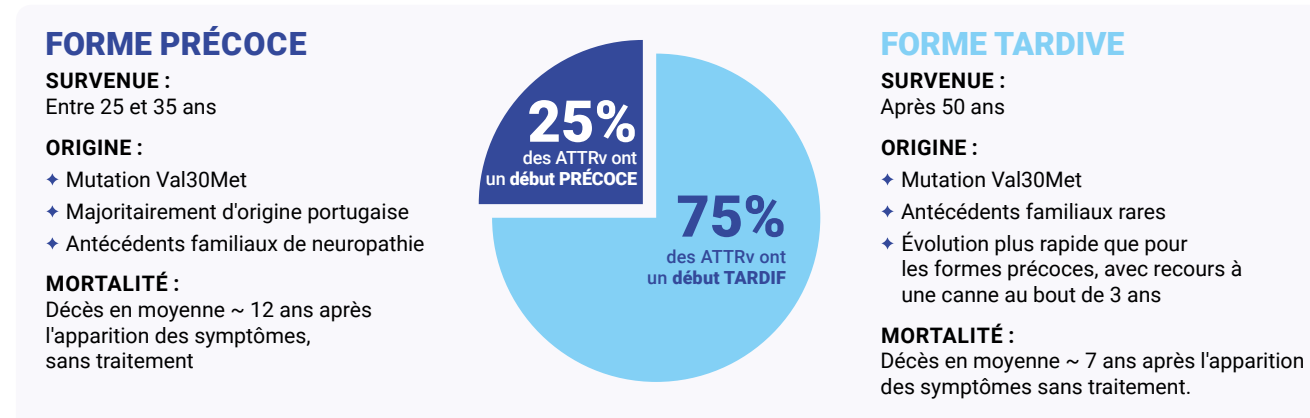
Il est essentiel d'envisager rapidement une présentation mixte de l'amylose ATTRv.<sup>14</sup>



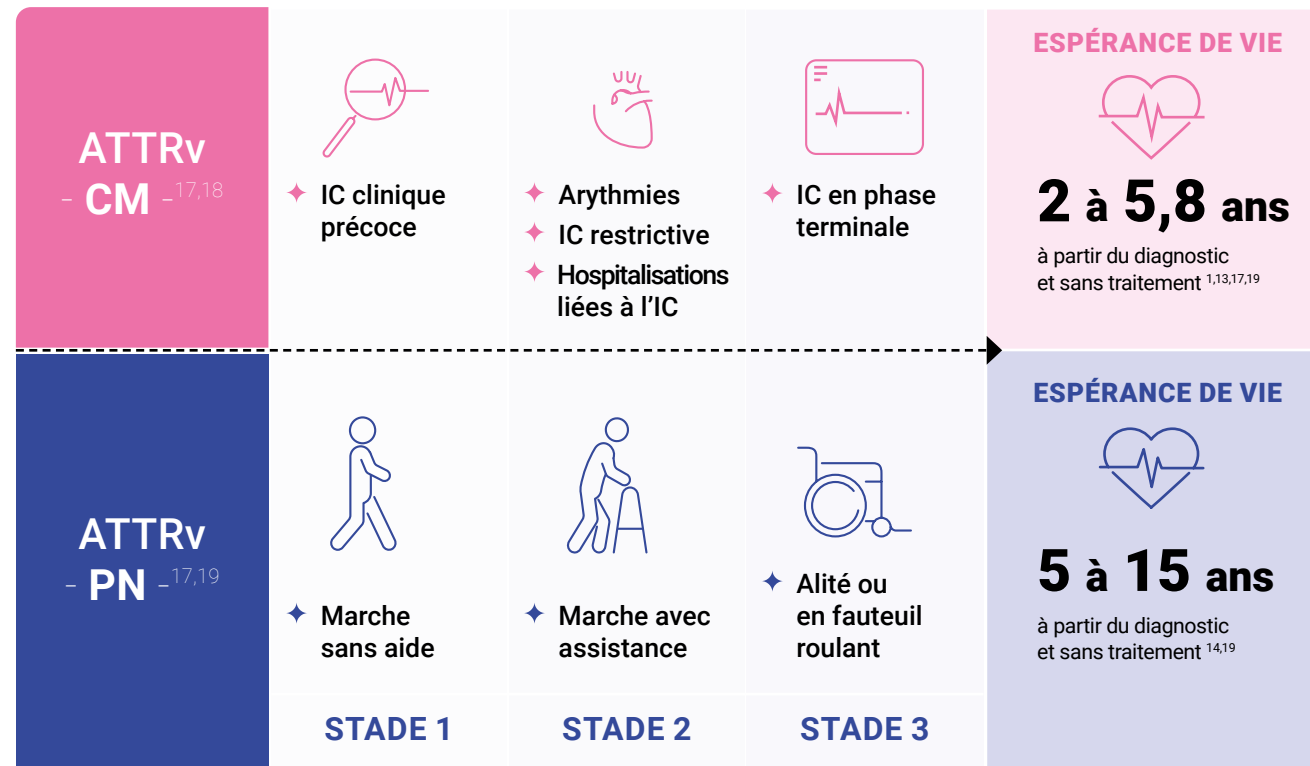
# ATTRv, deux formes selon l'âge d'apparition des symptômes <sup>15,16</sup>

On distingue les formes à **début précoce** (survenue avant 50 ans) et à **début tardif** (survenue après 50 ans) associé au variant Val30Met de l'amylose ATTRv. <sup>15,16</sup>

L'amylose ATTRv à début tardif est majoritaire et plus sévère avec moins d'options thérapeutiques et une moins bonne réponse.



Sans intervention, la progression de l'ATTRv impacte le pronostic vital des patients <sup>17,18</sup>



Le stade est déterminé par le score FAP (Functional Ambulation Profile).

# Un diagnostic tardif ou erroné peut avoir des conséquences irréversibles <sup>1,18</sup>

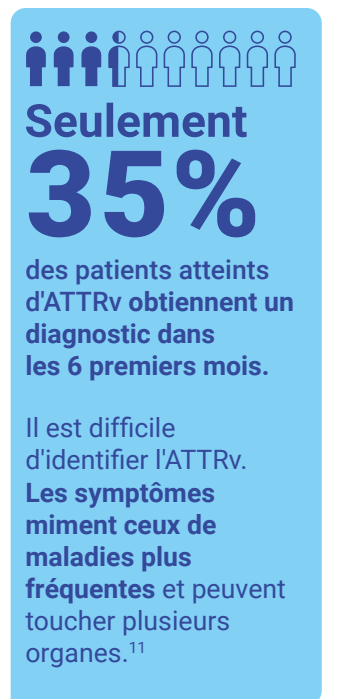
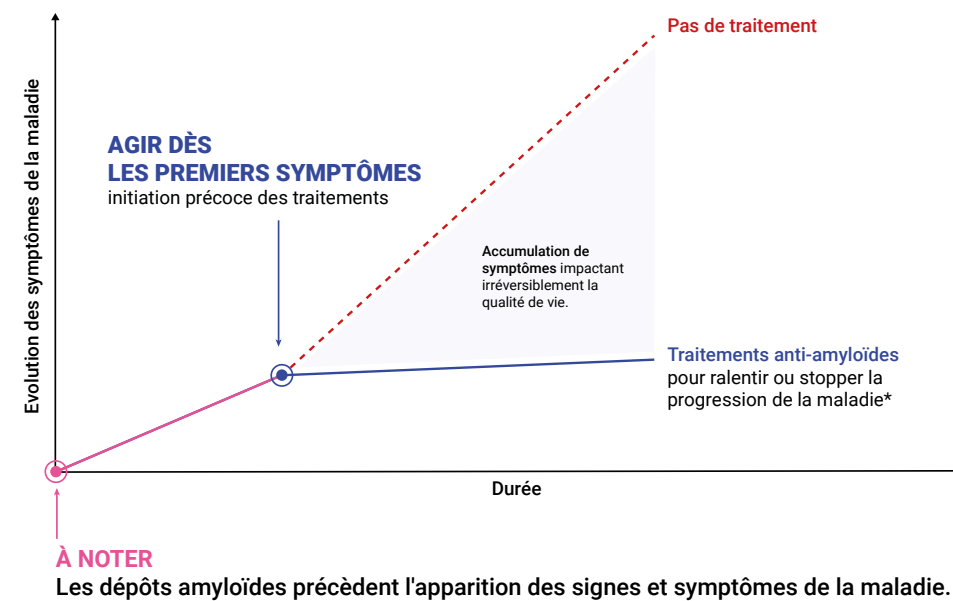


L'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces <sup>11</sup>

L'identification et l'intervention précoces sont cruciales pour améliorer le pronostic vital des patients. <sup>11</sup>

Il a été démontré que les traitements ont un effet thérapeutique maximal lorsqu'ils sont mis en œuvre dès les premiers stades de la maladie. <sup>11</sup>

Objectif recherché dans la prise en charge thérapeutique de l'ATTRv <sup>1,20</sup> :



\* Il convient d'envisager également les traitements symptomatiques et ceux des pathologies associées : cardiaque, rénale et oculaire <sup>20</sup>  
ATTRv-PN : Polyneuropathie Amyloïde à Transthyrétine Hériditaire ; IC : Insuffisance Cardiaque ; CM : Cardiomyopathie ; PN : Polyneuropathie.



Une suspicion clinique accrue permet une intervention à un stade plus précoce et une chance de maintenir la qualité de vie des patients plus longtemps. <sup>1</sup>

# 1 ATTRv, RECONNAITRE LES SIGNES <sup>1</sup>

- ◆ L'ensemble des signes cardiovasculaires et neurologiques sont à prendre en compte. L'ATTRv est une maladie systémique, une approche multidisciplinaire de la prise en charge est à considérer.<sup>20</sup>



## MUSCULO-SQUELETTIQUES <sup>1</sup>

- ◆ Syndrome du canal carpien bilatéral
- ◆ Rupture spontanée du tendon du biceps/signe de Popeye
- ◆ Antécédents de douleur ou d'intervention chirurgicale à l'épaule, au genou ou à la hanche
- ◆ Trouble de la marche



## POLYNEUROPATHIE <sup>1,3</sup>

- ◆ Neuropathie sensitive et/ou motrice dans les mains et les pieds
- ◆ Faiblesse musculaire
- ◆ Difficulté à marcher



## OCULAIRES <sup>23</sup>

- ◆ Opacification du corps vitré
- ◆ Sécheresse oculaire
- ◆ Glaucome
- ◆ Angiopathie amyloïde



## CARDIAQUES <sup>1</sup>

- ◆ IC (côté droit), IC-FEp, ou intolérance aux IEC, ARA, ARNi, ou  $\beta$ -bloquants
- ◆ Fibrillation auriculaire
- ◆ Bradycardie/ Troubles de la conduction/ Nécessité d'un stimulateur cardiaque



## DYSAUTONOMIE <sup>1</sup>

- ◆ Hypotension orthostatique
- ◆ Diarrhée
- ◆ Constipation
- ◆ Perte de poids inexplicée
- ◆ Dysfonction érectile

ATTRv-PN : Polyneuropathie Amyloïde à Transthyréline Héritaire ; IC : Insuffisance Cardiaque ; IC-FEp : Insuffisance Cardiaque avec Fraction d'Éjection Préservée ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; ARA : Angiotensin Receptor Antagonists ; ARNi : Inhibiteur du Récepteur de l'Angiotensine-néprilysine

# 2

## DIAGNOSTIQUER PRÉCOCEMENT

### ◆ Diagnostiquer l'ATTRv-PN

Les principaux symptômes de l'ATTRv sont neuropathiques, et dépendent de la mutation du gène en cause et de l'âge d'apparition.<sup>20</sup>

La maladie étant systémique, il est important d'envisager des atteintes cardiaques, oculaires et rénales, qui justifient une approche multidisciplinaire de la prise en charge.<sup>20</sup>

#### SUSPICION CLINIQUE<sup>15</sup>

Polyneuropathie évolutive, sensitive ou sensitivomotrice d'étiologie indéterminée ou neuropathie étiquetée comme neuropathie diabétique, PIDC avec une évolution inattendue par rapport au diagnostic initialement retenu, a fortiori si :

- ◆ Présence d'une dysautonomie (troubles érectiles, diarrhée, hypotension orthostatique) sans diabète associé.
- ◆ Aggravation rapide du déficit sur quelques mois ou années, avec une extension progressive des troubles sensitifs puis moteurs, sur un profil longueur-dépendant.
- ◆ Polyneuropathie invalidante avec troubles de la marche précoces.
- ◆ Associée à un amaigrissement important de 10%.
- ◆ Association à une cardiopathie infiltrative ou à des troubles de conduction sévères.

#### ELECTROPHYSIOLOGIE<sup>15</sup>



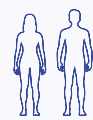
##### Sudoscan

- ◆ Recherche d'une atteinte des petites fibres



##### ENMG (electroneuromyogramme)

- ◆ Recherche d'une neuropathie sensitivomotrice (à faire sur les 4 membres)



#### HISTOIRE FAMILIALE D'ATTR<sup>3,11</sup>



#### MISE EN ÉVIDENCE DE DÉPÔTS AMYLOÏDES<sup>3</sup>

- ◆ Biopsie tissulaire



#### SÉQUENÇAGE DE L'ADN<sup>3,11</sup>

- ◆ Séquençage du gène TTR pour identifier le variant



### Tableau des diagnostics différentiels multiples de l'ATTRv-PN<sup>25</sup>

Chez les patients atteints d'ATTR, une errance et des erreurs diagnostiques sont souvent constatées, du moins au début de la maladie, en raison du caractère non spécifique, hétérogène et systémique de la maladie.<sup>1</sup>

Phénotype ou manifestation neuropathique	Diagnostiques erronés fréquents	Facteurs motivant une évaluation diagnostique différentielle	Caractéristiques suggérant une ATTRv
◆ Neuropathie périphérique longitudinale	◆ Neuropathie diabétique ◆ Neuropathie idiopathique ◆ Neuropathie alcoolique	◆ Diabète léger avec neuropathie sévère ◆ Faiblesse avec anomalies sensorielles ; progression rapide ◆ Développement simultané d'autres symptômes (dysfonction érectile, troubles intestinaux) ; antécédents d'autres troubles (par exemple, perte de poids inexpliquée)	◆ Maladie cardiaque concomitante ◆ Résultats de la biopsie nerveuse ◆ Antécédents cardiaques concomitants : ICC, arythmie ou syncope ◆ Implication motrice précoce ◆ SCC précédent ou concomitant
◆ Neuropathie démyélinisante	◆ PIDC	◆ Polyneuropathie axonale principalement ; absence ou mauvaise réponse à une immunothérapie antérieure ; symptômes autonomes associés	◆ Antécédents familiaux ou autre complication amyloïde
◆ Neuropathie motrice	◆ Maladie du motoneurone/SLA ◆ PIDC	◆ Composante sensorielle concomitante	◆ Autre implication organique ◆ Symptômes sensoriels marqués distinguant de la SLA
◆ Neuropathie des petites fibres	◆ Fibromyalgie ◆ Neuropathie des petites fibres idiopathique	◆ Autres caractéristiques associées à l'amylose ATTRv ◆ Neuropathie des petites fibres progressant rapidement vers une neuropathie des fibres mixtes (petites et grandes)	◆ Autre implication organique ; constellation de "red flags"
◆ SCC bilatéral	◆ SCC professionnel	◆ Nouveau SCC malgré l'absence d'antécédents de travail récents/histoire de mouvements répétitifs	◆ Présence d'autres complications (par exemple, IC) ◆ Neuropathie idiopathique concomitante ou dysfonction autonome ◆ Doigt à ressaut ; sténose lombaire ◆ SCC récurrent
◆ Perte de poids inattendue	◆ Cancer ou maladie auto-immune	◆ Autres caractéristiques associées à l'amylose ATTRv	

## POUR INITIER UN MEILLEUR TRAITEMENT<sup>11</sup>

### ◆ Diagnostiquer l'ATTRv-CM

La cardiomyopathie amyloïde est une maladie dans laquelle les parois du cœur s'épaississent et se rigidifient en raison du dépôt extracellulaire de fibrilles amyloïdes.<sup>22</sup>

Une fois l'amylose cardiaque suspectée, un diagnostic définitif doit être posé rapidement.<sup>23</sup>

#### SUSPICION CLINIQUE<sup>24</sup>

##### Symptômes cardiaques et extra-cardiaques

- ◆ Insuffisance cardiaque
- ◆ Troubles du rythme
- ◆ Atteinte tégumentaire : syndrome du canal carpien, canal lombaire étroit, syndrome Dupuytren, doigt à ressaut, rupture du tendon bicipital, lésions unguéales
- ◆ Dysphonie, Dysphagie
- ◆ Surdité
- ◆ Dysautonomie
- ◆ Neuropathie sensitive ou sensitivo-motrice. (voir diagnostic ATTRv-PN page 8)



#### HISTOIRE FAMILIALE D'ATTR<sup>11</sup>

#### BILAN INITIAL<sup>22</sup>



##### Dosage des biomarqueurs

- ◆ Augmentation des biomarqueurs cardiaques (NTproBNP et/ou Troponine)



##### Electrocardiogramme

- ◆ Microvoltage, absence d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique contrastant avec l'hypertrophie morphologique
- ◆ Troubles de la conduction



##### Echocardiographie transthoracique

- ◆ Épaississement des parois myocardiques inexpliqué  $\geq 12$ mm avec au moins un des signes suivant :
  - ◆ Dysfonction diastolique de grade 2 ou plus
  - ◆ Réduction des vitesses (s ou e) VG en doppler tissulaire ( $< 5$ cm/s) à l'anneau mitral
  - ◆ Altération de la contractilité longitudinale du ventricule gauche avec altération du strain VG global (valeur absolue  $< -15\%$  ; avec aspect en cocarde, avec un gradient apex-base).



##### IRM cardiaque

- ◆ Rehaussement tardif sous-endocardique ou transmural, voire patchy après injection de gadolinium
- ◆ Augmentation du T1 natif et du volume extracellulaire de plus de 40%.



#### FIXATION CARDIAQUE DE GRADE 2 OU 3<sup>3,11</sup>

- ◆ Scintigraphie osseuse du corps entier + bilan immunologique complet (absence de gammopathie)



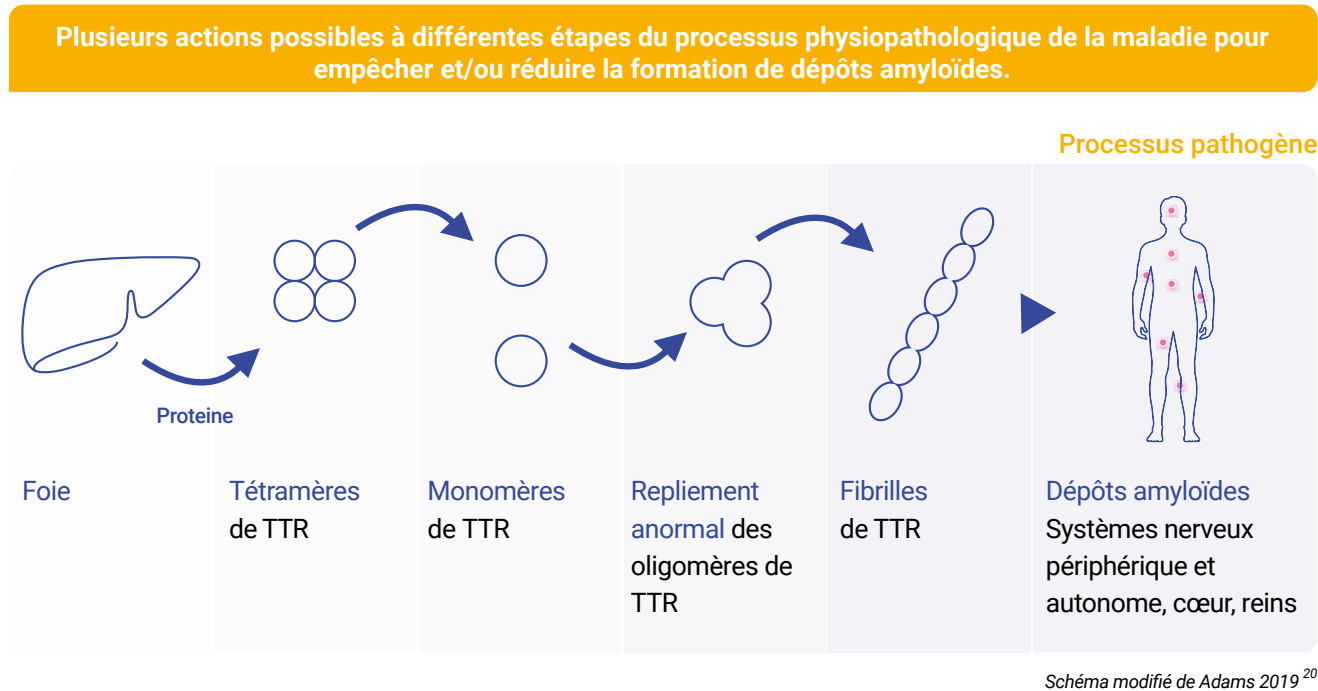
#### SÉQUENÇAGE DE L'ADN<sup>3,11</sup>

- ◆ Séquençage du gène TTR pour identifier le variant

AL : Amylose à Chaînes Légères ; ATTRv-PN : Polyneuropathie Amyloïde à Transthyréline Héritaire ; CM : Cardiomyopathie ; IC : Insuffisance Cardiaque ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; PIDC : Polyneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique ; PN : Polyneuropathie ; SBMA : Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (maladie de Kennedy) ; SCC : Syndrome du Canal Carpien ; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique.

### 3 TRAITER AVEC DES THÉRAPIES SPÉCIFIQUES<sup>17</sup>

La compréhension des causes de la maladie permet d'intervenir précocement dans le cycle pathogène amyloïde, notamment dans l'ATTRv-PN.<sup>17</sup>



La recherche sur l'ATTR évolue. Les consensus d'experts recommandent une intervention précoce dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients.<sup>1,17</sup>

Un ensemble complet de soins et une approche multidisciplinaire sont nécessaires pour gérer cette maladie systémique.<sup>20</sup>

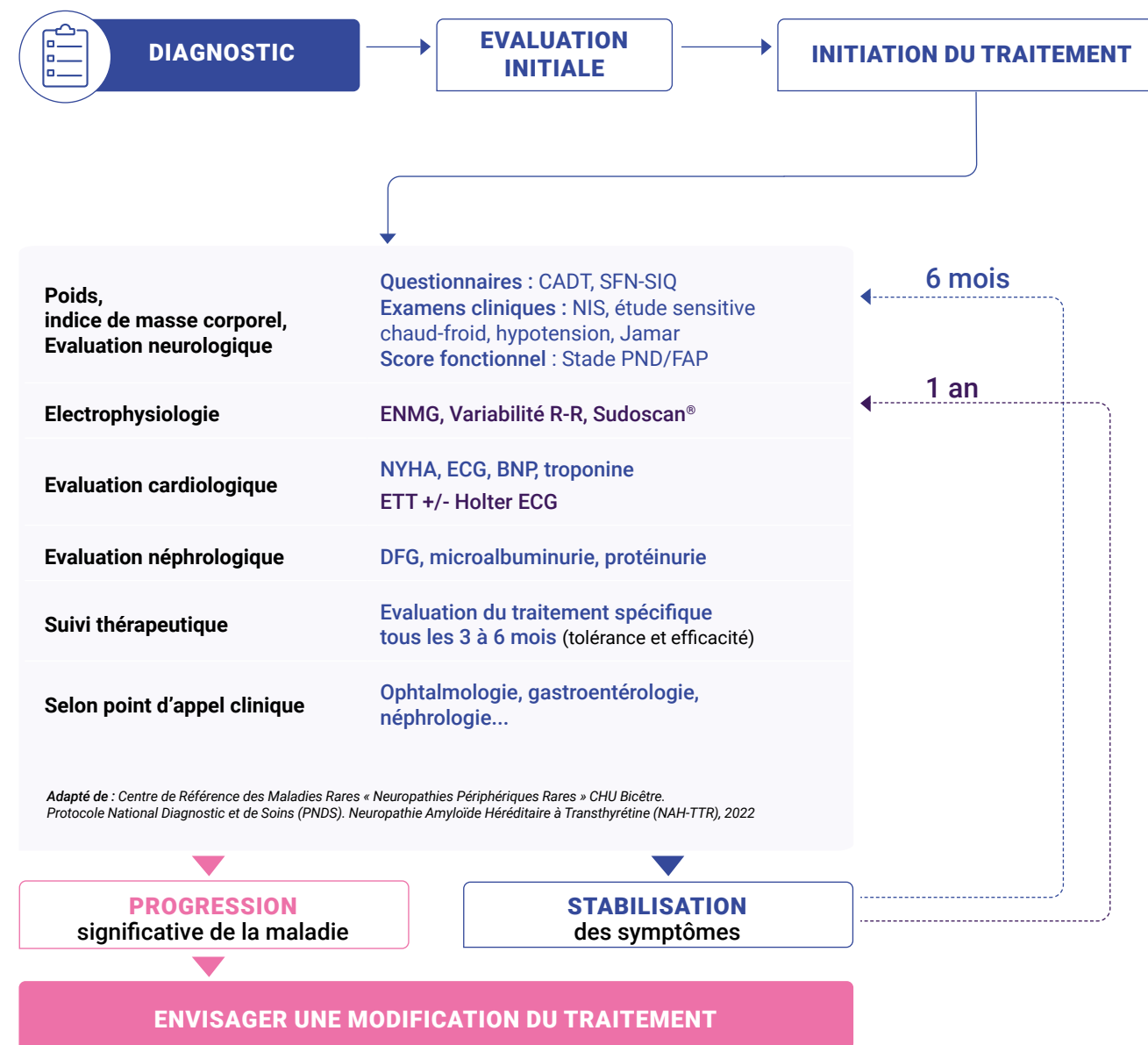
- 1 Traitement spécifique de l'ATTR pour limiter la formation de dépôts amyloïdes.<sup>20</sup>
- 2 Traitement symptomatique de la polyneuropathie sensitivomotrice et autonome et des troubles cardiaques, rénaux et oculaires.<sup>20</sup>

Il est recommandé d'offrir un conseil génétique aux patients et à leurs proches.

### 4 SUIVRE RÉGULIÈREMENT<sup>23</sup>

Les évaluations peuvent être ajustées en fonction de l'évolution des symptômes du patient.<sup>23</sup>

Le suivi doit être fait tous les 6 à 12 mois selon l'état du patient et la stabilité des symptômes.<sup>23</sup>



BNP : B-type natriuretic peptide ; CADT : Compound Autonomic Dysfunction Test ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; ECG : Electrocardiogramme ; ENMG : Électroneuromyogramme ; FAP : Functional Ambulation Profile ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; JAMAR : Dynamomètre de Main Hydraulique Jamar® ; NIS : Neuropathy Impairment Score ; NYHA : New York Heart Association ; PND : Peripheral Nerve Disability ; SFN-SIQ : Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire.



# ATTRv, RECONNAITRE LES SIGNES

## ✦ SUSPECTER

Reconnaître les atteintes de l'ATTRv.

## ✦ DIAGNOSTIQUER

Identifier précocement les patients atteints d'ATTRv.

## ✦ TRAITER

Permettre une intervention précoce dès l'apparition des symptômes pour maintenir la qualité de vie.

**L'ATTRv évolue rapidement et ses conséquences sont irréversibles.<sup>1, 17</sup>**

### References

1. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev.* 2022;27(3):785-793.
2. Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA targeting and gene editing strategies for transthyretin amyloidosis. *BioDrugs.* 2023;37(2):127-142.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
4. Misumi Y, Narita Y, Oshima T, et al. Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016;22(5):656-664.
5. Tschöpe C, Elsanhoury A. Treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy: the current options, the future, and the challenges. *J Clin Med.* 2022;11(8):2148.
6. Adams D, et al. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2023;22(11):1061-74.
7. Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Gonzalez-Moreno J, Maurer MS, Grogan M, Chapman D, Amass L, THAOS investigators. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 18;17(1):236.
8. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1086-1097.
9. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlino S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* 2013 Feb;34(7):520-8.
10. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, Judge DP, Lenihan DJ, Gottlieb SS, Shah SJ, Steidley DE, Ventura H, Murali S, Silver MA, Jacoby D, Fedson S, Hummel SL, Kristen AV, Damy T, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Mundayat R, Suhr OB, Waddington Cruz M, Rapezzi C; THAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 12;68(2):161-72.
11. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):198.
12. Rintel D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, Gagnon B, Turtle C, Cohen A, Kalmykov E, Fox J. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 8;16(1):70.
13. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(8):709-716.
14. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care.* 2017;23(7 Suppl):S107-S112.
15. Centre de Référence des Maladies Rares « Neuropathies Périphériques Rares » CHU Bicêtre. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Neuropathie amyloïde héréditaire à transthyréline (NAH-TTR). Juillet 2022. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pnds\\_-\\_neuropathies\\_amyloides\\_familiales.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pnds_-_neuropathies_amyloides_familiales.pdf) Consulté le 08/05/2024.
16. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2016 Mar;21(1):5-9.
17. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(11):1076-1126.
18. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies. *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):488-505.
19. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzieri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med.* 2015;47(8):625-638.
20. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol.* 2019 Jul;15(7):387-404.
21. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, Atherton JJ, Stewart GJ, Fatkin D. Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020 Apr;29(4):575-583.
22. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021 Apr 21;42(16):1554-1568.
23. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268(6):2109-2122.
24. Damy T, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). AMYLOSES CARDIAQUES. Filière CARDIOGEN. Centre de référence Amyloses Cardiaques 2020-2021.
25. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH 3rd, Polydefkis M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve.* 2024 Mar;69(3):273-287.