

# Thèse d'exercice

## Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 8 octobre 2021

Par Valérie Grivelet

Née le 4 août 2021 à Bressuire (79)

### **L'utilisation de TAFAMIDIS dans l'amylose cardiaque à Transthyrétine, expérience limousine**

Thèse dirigée par le Professeur Victor Aboyans

Examineurs :

M. le Professeur Victor Aboyans, CHU Limoges  
M. le Professeur Julien Magne, CHU Limoges  
M. le Professeur Jacques Monteil, CHU Limoges  
M. le Professeur Patrice Virot, CHU Limoges  
M. le Docteur Guillaume Lades, CHU Limoges

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité





# Thèse d'exercice

## Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 octobre 2021

Par Valérie Grivelet

Née le 4 août 2021 à Bressuire (79)

### **L'utilisation de TAFAMIDIS dans l'amylose cardiaque à Transthyrétine, expérience limousine**

Thèse dirigée par le Professeur Victor Aboyans

Examineurs :

M. le Professeur Victor Aboyans, CHU Limoges  
M. le Professeur Julien Magne, CHU Limoges  
M. le Professeur Jacques Monteil, CHU Limoges  
M. le Professeur Patrice Virot, CHU Limoges  
M. le Docteur Guillaume Lades, CHU Limoges

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 4 octobre 2020

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE

<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE

<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

#### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)

#### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	du 01-09-2021 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 25 février juin 2021

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GILBERT</b> Guillaume	ANESTHESIE-REANIMATION
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE-REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CAUDRON</b> Sebastien	RADIOLOGIE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PHYSCHIATRIE ADULTE
<b>COMPAGNON</b> Roxane	CHIURGIE INFANTILE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DESVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE

<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERLEY</b> Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE
<b>VIDAL</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**RUDELLE** Karen

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CHRISTOU** Niki CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE

**COMPAGNAT** Maxence MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION

**LAFON** Thomas

MEDECINE D'URGENCE

**SALLE** Henri

NEUROCHIRURGIE

*Un voyage de mille lieues commence toujours par un premier pas*  
**Lao Tseu**

## Remerciements

---

Au Professeur Aboyans, pour m'avoir proposé la réalisation de ce travail et de m'avoir guidée dans son élaboration, et pour votre aide tout au long de mon internat.

Au Professeur Virot, pour votre attention et votre participation à ce jury.

Au Professeur Jaccard, pour votre aide indispensable à l'élaboration de ce travail.

Au Professeur Magne, pour vos conseils avisés, votre aide indispensable dans la réalisation de ce travail, et à votre participation à ce jury.

Au Docteur Lades, merci de votre disponibilité et de votre aide dans ce travail.

Aux médecins qui m'ont accueillie, formée et inspirée tout au long de mon cursus universitaire.

A l'ensemble de mes co-internes de stage de Limoges, Périgueux, Guéret et Brive, pour ces excellents moments passés tout au long de ces 4 années.

A mes parents et mes frères, qui m'ont encouragée et soutenue depuis toujours, votre présence à mes côtés m'est précieuse.

A mes amis, pour tous ces moments géniaux partagés avec vous : Alice, Chloé, Yara, Simon, Maxime, Anaëlle, Antonio, Benjamin, Lisa, Antoine, Clémence, Thomas, Ilham, Jérémy, Margaux, Marie-Laure, Rémi.

A mes meilleurs amis, Manon et Romain, qu'importe le temps et la distance, vous me serez toujours aussi chers.

A Pierre, merci de ta présence à mes côtés et de ton soutien. J'ai hâte de parcourir le monde avec toi.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



# Table des matières

Introduction .....	19
I. Rappel sur l'amylose .....	20
I.1. Amylose AL.....	20
I.2. Amylose ATTR.....	21
I.2.1. Physiopathologie .....	21
I.2.1.1. Amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).....	22
I.2.1.2. Amylose à transthyrétine non mutée (wtATTR) .....	23
I.2.2. Présentation cardiaque.....	23
I.2.2.1. Clinique.....	23
I.2.2.2. Electrocardiogramme .....	24
I.2.2.3. Echographie cardiaque .....	24
I.2.2.4. Biologie .....	24
I.2.3. Présentation extra-cardiaque.....	25
I.2.4. Diagnostic .....	25
I.2.4.1. Histologie .....	25
I.2.4.2. IRM cardiaque.....	26
I.2.4.3. Scintigraphie .....	26
I.2.4.4. Recherche de mutation .....	27
I.2.5. Le traitement : .....	27
I.2.5.1. Historique.....	27
I.2.5.2. Tafamidis .....	28
II. Rationnel et objectifs de l'étude .....	30
III. Méthodes .....	31
III.1. Critères d'inclusion et d'exclusion : .....	31
III.2. Paramètres étudiés :.....	32
III.3. Analyses statistiques :.....	33
IV. Résultats.....	34
IV.1. Objectif n° 1 : Description de la population présentant une amylose cardiaque ATTR dans le Limousin : .....	34
IV.2. Objectif n°2 : Comparaison de la population traitée vs. non-traitée par Tafamidis.....	38
IV.3. Objectif n° 3 : Comparaison de la population limousine traitée par Tafamidis à celle de l'étude ATTR-ACT.....	43
V. Discussion .....	46
V.1. Objectif n° 1 : Description de la population du Limousin : .....	46
V.2. Objectif n°2 : Comparaison entre le groupe traités et non traités par Tafamidis.....	47
V.3. Objectif n° 3 : Comparaison des patients traités par Tafamidis dans l'essai ATTR-ACT et dans le Limousin .....	48
V.4. Limites de l'étude.....	48
Conclusion .....	50
Références bibliographiques .....	51
Serment d'Hippocrate.....	56

## Table des illustrations

---

Figure 1 - Physiopathologie de l'amylose à transthyrétine .....	22
Figure 2 - Répartition des mutations TTR à travers le monde.....	22
Figure 3 - Algorithme diagnostique des patients suspects de cardiopathie amyloïde.	27
Figure 4 - Zones d'action des différents traitements de l'amylose ATTR .....	28
Figure 5 - Définition des 3 temps de recueil en fonction du groupe étudié .....	32
Figure 6 – Diagramme de flux.....	34
Figure 7 - Répartitions des patients selon le traitement.....	34
Figure 8 - Comparaison facteurs de risque cardiovasculaires et comorbidités entre les 2 groupes .....	39
Figure 9 - Comparaison des données cliniques.....	40
Figure 10 - Comparaison des données électrocardiographiques.....	40
Figure 11 - Comparaison des données échographiques.....	41
Figure 12 - Comparaison des données scintigraphiques.....	42
Figure 13 - Analyse des courbes de survie selon Kaplan-Meier .....	42
Figure 14 - Comparaison des courbes de survie entre les 2 populations traitées par Tafamidis .....	45

## Table des tableaux

---

<b>Tableau 1 - Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardio-vasculaires et comorbidités.....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 2 - Caractéristiques cliniques et paracliniques hors imagerie.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 3 - Données d'imagerie.....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 4 - Comparaison des marqueurs biologiques.....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 5 - Comparaison des données échographiques.....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau 6 - Comparaison entre les données ECG et échographiques du temps 2 et 3 dans les 2 groupes.....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 7 - Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques à la mise sous Tafamidis des 2 populations.....</b>	<b>44</b>

## Introduction

---

L'amylose cardiaque à transthyrétine est une pathologie d'évolution progressive, avec un pronostic défavorable dans les années suivant son diagnostic.

Jusqu'à présent, il n'existait pas de traitement efficace spécifique à cette maladie. Récemment, un essai thérapeutique, ATTR-ACT, a démontré l'efficacité sur la morbi-mortalité du TAFAMIDS sur cette pathologie.

Il nous semble donc intéressant d'étudier cette maladie et sa prise en charge depuis la disponibilité de ce traitement.

Nous avons donc élaboré ce travail qui est composé de deux parties. La première partie est une mise point sur l'amylose et en particulier l'amylose cardiaque à transthyrétine. Nous avons rappelé la physiopathologie de la maladie, avons décrit les signes cliniques et paracliniques, les méthodes diagnostiques et enfin fait un point sur l'essai thérapeutique ATTR-ACT. La seconde est une étude observationnelle dans la région du Limousin que nous avons réalisée, portant sur cette pathologie, son évolution et sa prise en charge. Nous avons également comparé les données de la population limousine à celles de l'essai ATTR-ACT.

# I. Rappel sur l'amylose

---

L'amylose est une pathologie caractérisée par l'accumulation, dans l'espace extracellulaire des tissus et des organes, de protéines fibrillaires organisées en feuillets  $\beta$ -plissés.

Ces fibrilles sont formées à partir de protéines sériques qui se polymérisent pour acquérir une structure tertiaire solidement organisée et insoluble (1).

L'organisation particulière de ces fibrilles leur donne une caractéristique spécifique, à savoir, un dichroïsme avec biréfringence jaune-vert pomme, en lumière polarisée.

Le diagnostic est confirmé par l'histologie, par la visualisation au microscope optique de dépôts extracellulaires amorphes se colorant au rouge Congo.

La microscopie électronique peut être utile pour confirmer la présence de dépôts amyloïdes qui présentent généralement l'aspect ultrastructurel de fibrilles disposées aléatoirement. Le typage immunohistochimique est indispensable pour poser le diagnostic différentiel entre les différents types d'amyloses (AL, ATTR, SAA, autres précurseurs).

L'amylose fait partie des maladies rares ; sa prévalence est estimée à moins de 1/2000 personnes et son incidence annuelle autour de 1/100 000 personnes.

On distingue différents types d'amylose selon les précurseurs impliqués dans la formation des fibrilles amyloïdes, chacune avec ses caractéristiques cliniques. On dénombre ainsi plus d'une trentaine de précurseurs.

Ces pathologies, acquises ou héréditaires, parfois localisées, se présentent le plus souvent sous une forme systémique.

Parmi les atteintes possibles de ces maladies, l'atteinte cardiaque est l'une des plus graves. On retrouve alors dans l'espace extracellulaire du myocarde, une accumulation de fibrilles amyloïdes, issues de chaînes légères d'immunoglobulines dans le cadre de l'amylose AL, ou issues de la transthyrétine dans le cadre de l'amylose ATTR (1). Ces deux types d'amylose sont les plus fréquemment rencontrés lors d'une atteinte cardiaque mais de manière anecdotique, on peut également retrouver une atteinte cardiaque pour d'autres types d'amylose, comme l'amylose AA, issue de la protéine SAA « serum amyloid A protein », l'amylose héréditaire de la  $\beta$ 2 microglobuline ou l'amylose de la chaîne A alpha du fibrinogène.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'amylose à transthyrétine (ATTR), après une description rapide de l'amylose à chaînes légères (AL).

## I.1. Amylose AL

L'amylose AL est la plus fréquente des amyloses, représentant 78% des nouveaux cas d'amylose diagnostiqués. L'incidence est évaluée à environ 500 patients par an en France (2). Aux Etats-Unis, on recense approximativement 1,2 cas pour 100.000 personnes années, soit moins de 4000 nouveaux cas par an (3).

L'amylose AL est une maladie acquise, systémique, causée par la production incontrôlée de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales par un clone plasmocytaire, s'agrégeant en fibrilles amyloïdes qui se déposent au sein de divers tissus et organes entraînant leur dysfonction (4,5).

Tous les organes peuvent être atteints à l'exception du système nerveux central. Les principaux organes concernés dans l'amylose AL sont : le cœur dans 50 à 75% des cas (6), le rein dans plus de 70% des cas au diagnostic, le foie, le système nerveux périphérique dans 20% des cas et le tube digestif (2).

L'amylose AL peut se présenter notamment par une insuffisance cardiaque avec hypertrophie ventriculaire à l'échographie, une hépatomégalie, un syndrome néphrotique, une macroglossie, des ecchymoses péri-orbitaires, une neuropathie du système nerveux autonome et/ou périphérique, un syndrome du canal carpien, une claudication de la mâchoire, des dépôts articulaires (2).

Le diagnostic est suggéré par l'identification de la chaîne légère monoclonale pathologique, et confirmé par l'analyse anatomopathologique.

Le composant monoclonal est détecté dans le sang et/ou l'urine par immunoelectrophorèse chez 80 à 90% des patients et par mesure néphélométrique des chaînes légères dans le sang chez plus de 90% des patients. Un myélogramme est le plus souvent réalisé, retrouvant une plasmocytose dans plus de 50% des cas.

La biopsie peut se faire au niveau de la graisse abdominale, sensible dans 81% des cas. Les glandes salivaires ont une sensibilité de 60% lorsque la graisse abdominale revient négative. Si ces précédentes biopsies reviennent négatives, on peut également biopsier un organe atteint (rein, tube digestif, cœur) (7).

Le traitement varie selon la stratification du risque selon la classification de la Mayo Clinic. Les patients à bas risque sont traités par chimiothérapie et idéalement par greffe de cellules souches autologues précédée par un conditionnement type Melphalan. Les patients à risque intermédiaire sont traités par chimiothérapie et corticothérapie type Melphalan et Dexaméthasone. Chez les patients à haut risque, une chimiothérapie par Bortomesomib est préférée (8–10).

La splénectomie peut également être proposée en cas de splénomégalie (11).

## **I.2. Amylose ATTR**

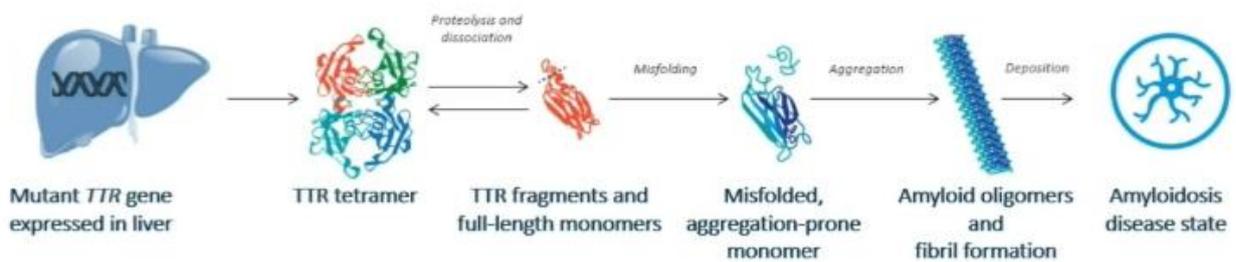
### **I.2.1. Physiopathologie**

La transthyrétine est synthétisée en majorité par le foie puis sécrétée dans la circulation sanguine. Il existe aussi une très faible sécrétion par le plexus choroïde et par les cellules épithéliales pigmentées de la rétine. Physiologiquement, elle circule dans le sang sous forme tétramérique pour transporter les protéines de liaison du holo-retinol, et la thyroxine.

Dans l'amylose ATTR, la transthyrétine tétramérique se désassemble en monomères et s'agrège en fibrilles insolubles, qui vont s'accumuler dans la matrice extracellulaire des tissus et mener à leur dysfonction (**Figure 1**).

Il existe de 2 types d'amylose à transthyrétine : l'amylose héréditaire (hATTR) et l'amylose non mutée (wtATTR).

## ATTR pathophysiology: What do we know



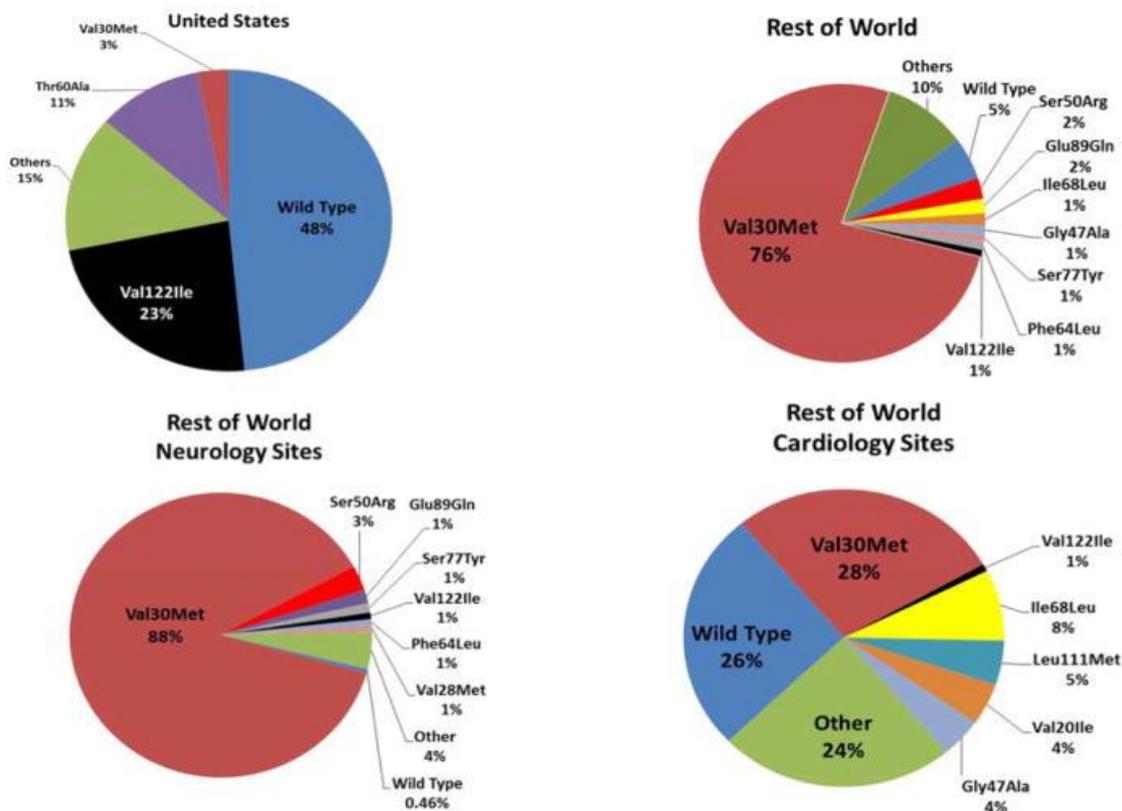
**Figure 1 - Physiopathologie de l'amylose à transthyréline**

Source : Réseau Amylose

### I.2.1.1. Amylose à transthyréline héréditaire (hATTR)

L'amylose hATTR est une maladie autosomique dominante avec plus de 100 mutations identifiées, localisées sur le chromosome 18 porteur du gène TTR. La mutation d'un seul des 127 acides aminés composant la séquence du gène TTR déstabilise l'hétéro-tétramère et facilite son agrégation en fibrilles.

Les plus fréquentes mutations retrouvées sont la mutation Val30Met, la mutation Val122Ile et la mutation Thr60Ala (**Figure 2**) (12).



**Figure 2 - Répartition des mutations TTR à travers le monde.**

Source : article « Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis » (12)

La prévalence de ces mutations varie selon l'ethnie et la localisation géographique mais on peut noter que la mutation Val122Ile est particulièrement courante chez les afro-américains, concernant 3.5% de cette population (13). Généralement, les signes cliniques apparaissent après la cinquième décennie, mais du fait d'une pénétrance variable, l'âge de début des symptômes, la présentation et l'évolution clinique varient selon la mutation et au sein même des familles (14).

Au diagnostic, les patients présentent habituellement une cardiopathie et/ou une neuropathie. Cependant, l'atteinte cardiaque est déterminante pour le pronostic de ces patients : en effet la médiane de survie des patients avec seulement une polyneuropathie est de 8 à 10 ans, contre 2,5 à 3,5 ans en cas d'une atteinte cardiaque (15).

### **I.2.1.2. Amylose à transthyrétine non mutée (wtATTR)**

Dans l'amylose non mutée (« wild type »), également dénommée sénile, la séquence génétique codant la transthyrétine n'est pas modifiée. Le processus responsable de la perte de la structure habituelle de la transthyrétine n'est pas totalement compris, mais celui-ci est probablement en lien avec la sénescence de l'organisme (15,16).

L'incidence de l'amylose wtATTR est évaluée à 1/100 000 mais est fortement sous-estimée. En effet, dans des séries autopsiques, les dépôts amyloïdes cardiaques ont été retrouvés chez 25% des sujets de plus de 80 ans et chez 35% des patients de plus de 95 ans, avec une expression clinique variable (17,18). De même, chez des patients de plus de 60 ans présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et chez des patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique en percutané (TAVI), respectivement 13% et 16% ont été diagnostiqués d'une amylose cardiaque ATTR (19,20).

La maladie touche presque exclusivement des hommes caucasiens, dans plus de 90% des cas, avec un âge moyen de 73 ans (21).

L'atteinte principale est cardiaque, la neuropathie étant moins fréquemment associée. Le pronostic est aussi sombre que les patients atteints d'amylose cardiaque héréditaire, avec une médiane de survie de 3,6 ans (8).

### **I.2.2. Présentation cardiaque**

L'atteinte cardiaque est systématique dans l'amylose ATTR mais d'expression clinique variable. Le diagnostic est souvent confondu avec la cardiopathie hypertensive, expliquant en partie la sous-estimation de la prévalence de cette maladie.

#### **I.2.2.1. Clinique**

L'amylose cardiaque étant une pathologie infiltrative, celle-ci mène progressivement à un épaississement du myocarde, provoquant une insuffisance cardiaque restrictive.

Cette cardiopathie restrictive se manifeste par des symptômes aspécifiques tels qu'une asthénie, une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs. Les patients peuvent également présenter des lipothymies voire des syncopes en rapport avec cette cardiopathie restrictive, une hypovolémie sur l'utilisation de diurétiques, mais aussi une atteinte des tissus de conduction (bloc auriculo ventriculaire, dysfonction sinusale), ou l'existence d'une arythmie ventriculaire (22).

Le risque de formation de thrombus intracardiaque est augmenté chez ces patients et peut survenir malgré un rythme sinusal (23).

### **I.2.2.2. Electrocardiogramme**

L'électrocardiogramme est anormal dans plus de 90%, des cas sans pour autant avoir de tracés spécifiques (7,24). Un quart des patients présentent un microvoltage dans les dérivations frontales (QRS<5mm) ou un faible voltage discordant avec l'hypertrophie ventriculaire observée en échographie. On peut aussi retrouver des ondes q de pseudo nécrose sur les dérivations antérieures avec rabetage des ondes R de V1 à V4. Les troubles de conduction sont relativement fréquents, nécessitant l'implantation d'un pacemaker chez un tiers des patients atteints d'une cardiopathie wtATTR (24,25). Enfin, il peut exister des arythmies supraventriculaire (concernant 30 à 60% des cardiopathies wtATTR) (22) et plus rarement une arythmie ventriculaire.

### **I.2.2.3. Echographie cardiaque**

Sur le plan morphologique, l'amylose cardiaque se caractérise par un épaississement du myocarde secondaire à l'infiltration amyloïde, avec parfois un aspect granité et scintillant du myocarde, sensible mais non spécifique de l'amylose. Le volume du ventricule gauche reste normal, voire diminué. Les oreillettes sont dilatées par l'augmentation des pressions de remplissage secondaire à la dysfonction diastolique. Les valves cardiaques sont épaissies, pouvant occasionner un rétrécissement au niveau de la valve aortique.

La fonction diastolique est altérée. Au stade précoce, il existe un trouble de la relaxation avec un rapport E/A<1 au niveau du flux mitral. A un stade plus avancé, il apparaît un profil mitral restrictif avec un rapport E/A>2 au niveau du flux mitral et des pressions de remplissage augmentées avec E/E' mitral >14.

La FEVG reste longtemps conservée et s'altère lorsque la cardiopathie est avancée. Parfois des troubles de la cinétique peuvent être décrits au niveau de la base avec conservation de la cinétique apicale. Le Strain Global Longitudinal (2D- GLS) est un indice de déformation du myocarde dont la détérioration signe l'atteinte de la fonction systolique longitudinale. Cet indice est plus sensible que la FEVG pour évaluer l'atteinte cardiaque de l'amylose car il s'altère à un stade plus précoce de la maladie (26). L'altération des indices de déformation myocardique est plus marqué dans l'amylose que dans les autres étiologies d'hypertrophie ventriculaire gauche (27), et, de manière spécifique à l'amylose cardiaque, il prend un aspect en cocarde avec un gradient apex-base (28).

Le ventricule droit peut être hypertrophié, dilaté, avec une fonction systolique altérée.

Assez rarement, un épanchement péricardique de faible abondance peut être décrit (7,29–31).

### **I.2.2.4. Biologie**

On retrouve une discordance clinico-biologique avec une élévation des NT-proBNP et de la troponine sans ischémie ni insuffisance cardiaque, et une importante élévation de ces marqueurs pour de minimes signes d'insuffisance cardiaque.

Ces marqueurs cardiaques sont utilisés pour évaluer le pronostic des patients présentant une cardiopathie ATTR. Le système de classification des cardiopathies wtATTR de la Mayo

Clinic utilise les seuils suivants : >0,05ng/ml pour la troponine et >3000pg/ml pour les NT-proBNP.

Trois stades sont ainsi définis :

- Stade I si les deux biomarqueurs sont en-dessous de ces seuils.
- Stade II si l'un de ces biomarqueurs est au-dessus du seuil
- Stade III si les deux biomarqueurs sont au-dessus des seuils.

La médiane de survie varie en fonction du stade : 66 mois pour le stade I, 42 mois pour le stade II et 29 mois pour le stade III (8).

De la même façon, le système de classification du Centre d'Amylose National du Royaume-Uni utilise les NT-proBNP avec le seuil >3000pg/ml, et le débit de filtration glomérulaire avec le seuil <45ml/min. La médiane de survie dépend du stade ainsi calculé : elle est de 69,2 mois pour le stade 1, de 46,7 mois pour le stade 2 et de 24,1 mois pour le stade 3 (32).

### **I.2.3. Présentation extra-cardiaque**

L'agrégation des fibrilles de transthyréline se localise également dans les tissus mous, pouvant se manifester par un syndrome du canal carpien, généralement bilatéral et apparaissant 10 à 15 ans avant le diagnostic d'amylose (29). On peut également retrouver un canal lombaire étroit, une rupture de tendon du biceps, des prothèses des hanches et genoux, une hypoacousie, un SAOS ou des troubles gastro-intestinaux à type de diarrhées (33–40).

Le système nerveux périphérique est atteint au niveau axonal, provoquant le plus fréquemment des dysesthésies, des troubles moteurs et une dysautonomie (41,42).

Dans l'amylose hTTR, l'atteinte neurologique est plus marquée que dans la wtTTR, et l'on peut également retrouver des dépôts vitreux (43), une atteinte rénale (44) qui sont exceptionnels dans la forme wtTTR.

### **I.2.4. Diagnostic**

#### **I.2.4.1. Histologie**

Le diagnostic de certitude de l'amylose ATTR repose sur l'analyse histologique. En première intention, les biopsies sont réalisées sur les tissus périphériques notamment les glandes salivaires ou la graisse abdominale, mais sont d'un rendement diagnostique plus faible par rapport à l'amylose AL (45). Il arrive parfois de retrouver les dépôts sur des échantillons provenant du tissu ténosynovial lors de la chirurgie du canal carpien (46).

Le gold-standard reste la biopsie cardiaque, avec une sensibilité et spécificité proche de 100% si elle est réalisée sur différents sites myocardiques (47).

La nature des dépôts amyloïdes est déterminée par immunohistochimie ou par des techniques de spectroscopie de masse (48) et permet de poser le diagnostic de certitude d'amylose ATTR.

### I.2.4.2. IRM cardiaque

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque a une sensibilité et une spécificité proche de 85-90% pour l'amylose cardiaque, mais ne permet pas de différencier l'amylose AL de l'amylose ATTR (49,50).

Elle permet la mesure précise des parois des cavités cardiaques, du volume des oreillettes et la détection d'un épanchement péricardique. Elle permet également la caractérisation tissulaire du myocarde avec, dans l'amylose cardiaque, un rehaussement tardif de gadolinium, souvent sous endocardique ou transmural, par augmentation du volume interstitiel avec l'accumulation de fibrilles amyloïdes extracellulaires. De la même manière, le T1 mapping, mesurant l'espace extracellulaire, est augmenté. L'impossibilité d'annuler le signal myocardique avec inversion du T1 est également un marqueur d'amylose.

### I.2.4.3. Scintigraphie

La scintigraphie utilisant des radiotraceurs osseux permet le diagnostic sans nécessité de biopsie invasive cardiaque (51).

En effet, les radiotraceurs marqués au technetium (Tc-99m-PYP, Tc-99m-3,3-diphosphono-1,2-propanoicarboxylic acid PDP et Tc-99m-hydroxyméthylène diphosphonate HMPD) ont été étudiés cliniquement et se fixent au niveau cardiaque lorsqu'il existe une atteinte cardiaque de l'amylose ATTR (52–54). Le mécanisme est inconnu mais est probablement lié à la présence de microcalcifications dans le tissu cardiaque secondaires aux dépôts amyloïdes de transthyrétine (14,55).

La classification de Perugini stratifie le taux de fixation myocardique par rapport à la fixation osseuse (52).

Devant un tableau clinique et échographique évocateur d'une amylose cardiaque ATTR, si la fixation cardiaque est équivalente (stade 2 de Perugini) ou supérieure (stade 3 de Perugini) à la fixation osseuse, le diagnostic d'amylose ATTR peut être affirmé, à condition de s'assurer de l'absence de chaînes légères ou de pic monoclonal sur les examens sanguins et urinaires (**Figure 3**).

Si la fixation est inférieure au stade 2 de Perugini à la scintigraphie osseuse ou si une chaîne légère est retrouvée à la biologie, une biopsie devra être discutée.

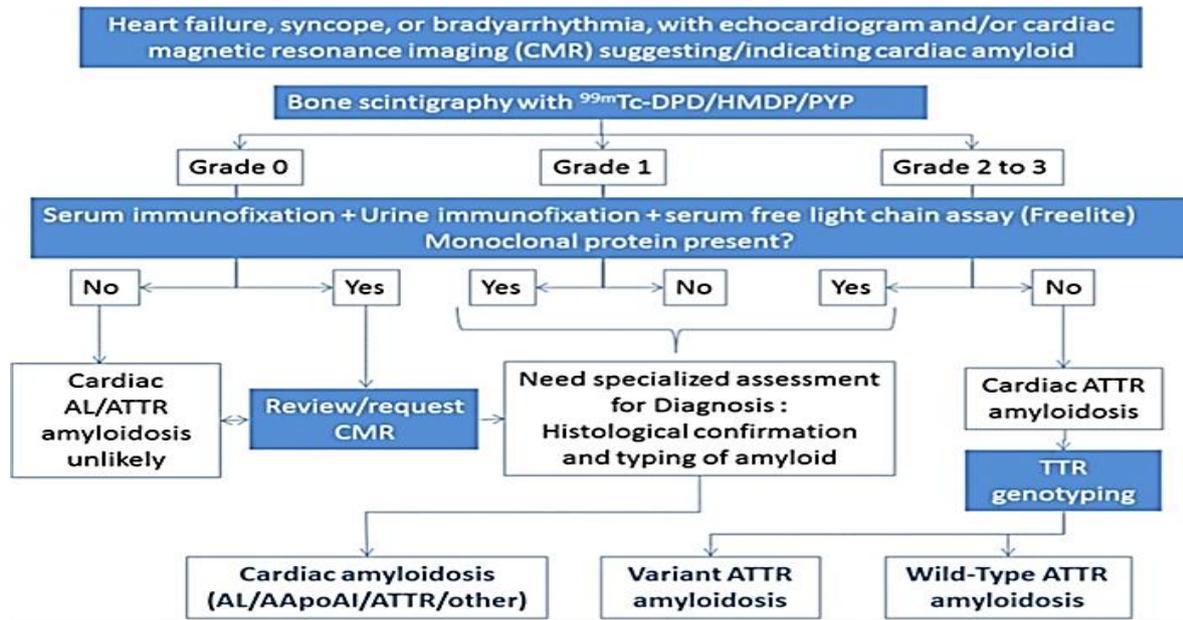


Figure 3 - Algorithme diagnostique des patients suspects de cardiopathie amyloïde.

Source : article « Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis » (51).

#### I.2.4.4. Recherche de mutation

Lorsque le diagnostic d'amylose ATTR est confirmé, même chez les personnes âgées, il est fortement conseillé de réaliser une recherche de mutation du gène de la transthyréine.

En effet, du fait de la pénétrance variable, une amylose héréditaire peut se manifester tardivement et passer pour une forme sénile. Si une mutation est découverte, le dépistage des apparentés devra être réalisé afin qu'un traitement puisse être mis en place précocement afin d'espérer un gain pronostique.

#### I.2.5. Le traitement :

##### I.2.5.1. Historique

Historiquement, le seul traitement disponible était la greffe hépatique, réalisée principalement chez les patients atteints d'amylose héréditaire du fait d'un âge de découverte plus jeune. Elle permet de stopper la production de transthyréine, précurseur des fibrilles amyloïdes. Cependant on constate, malgré la transplantation hépatique, une progression de l'atteinte cardiaque (56).

Une étude monocentrique allemande de faible taille et non comparative a montré une stabilisation de la maladie sous Epigallocatechin-3-gallate, et une diminution de la masse ventriculaire gauche à l'IRM (57–59). In vitro, cette molécule issue du thé vert inhibe la formation des fibrilles amyloïdes à partir des protéines précurseurs amyloïdogéniques, dont la transthyréine.

Des médicaments ont progressivement été développés comme les stabilisateurs de la transthyréine : le Tafamidis (disponible en France depuis 2009) que nous allons étudier plus en détail dans cette étude, et le Diflunisal.

Le Diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui stabilise la protéine de transthyréine en se liant à des sites de fixation de la thyroxine. Lors d'un essai randomisé

contre placebo, il a été montré que ce traitement améliorerait les symptômes de neuropathie (60).

Plus récemment, sont sorties de nouvelles classes thérapeutiques à base d'ARN interférent : le Patisiran et l'Inotersen (61,62). Ils sont composés de nucléotides et induisent, dans la cellule hépatique, une inactivation de l'ARN à l'origine de la synthèse de la transthyréline.

Le Patisiran est actuellement disponible en France dans l'indication de la polyneuropathie amyloïde à transthyréline héréditaire uniquement.

### Treatment Strategies for hATTR : Available Therapies

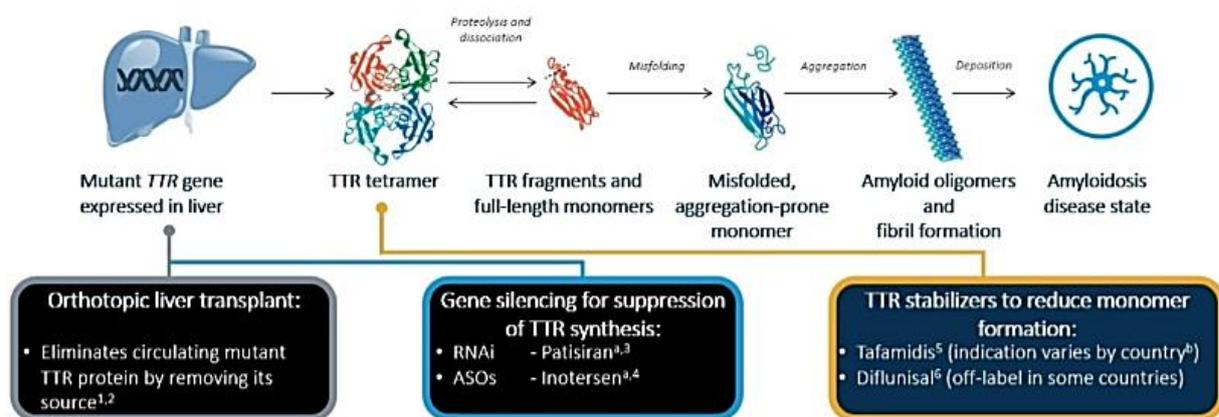


Figure 4 - Zones d'action des différents traitements de l'amylose ATTR

Source : Réseau amylose

#### I.2.5.2. Tafamidis

Le Tafamidis est dérivé d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il se lie au niveau du site de liaison de la thyroxine et permet de maintenir sa conformation en tétramère, limitant ainsi son désassemblage en monomères qui forment ensuite les fibrilles (63). Depuis 2009, il est disponible en AMM pour l'atteinte neurologique de l'amylose hATTR (64,65).

L'essai ATTR-ACT (66), étude multicentrique internationale en double aveugle randomisée, a pu démontrer l'efficacité du Tafamidis vs. placebo sur la réduction de la mortalité et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En effet, le taux d'hospitalisation par an des patients sous Tafamidis est de 55% contre 77% pour les patients sous placebo (RR à 0,68 ; 95%CI : 0.56 à 0.81). L'étude met également en évidence une diminution toutes causes de mortalité à 30 mois de traitement (HR : 0,70 ; 95%CI : 0,51-0,96), les courbes de survie divergeant après environ 18 mois de traitement. Le Tafamidis ralentit le déclin de la performance du patient au test de marche de 6min avec une différence de 75m (p<0,001) à 30 mois entre les 2 groupes. L'étude met aussi en avant l'amélioration de la qualité de vie des patients estimée par le score KCCQ-OS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary) avec une différence de 13 points (p<0,001). Les premières différences s'observent dès 6 mois de traitement.

L'efficacité du Tafamidis a été confirmée dans une extension de l'étude princeps. Cette extension a mis en évidence une meilleure efficacité du Tafamidis 61mg (équivalent au Tafamidis Meglumine 80mg) par rapport au Tafamidis Meglumine 20mg (67,68).

Le traitement par Tafamidis a été mis à disposition des cardiologues par une autorisation temporaire d'utilisation, pour traiter les amyloses cardiaques ATTR, mutées ou non, à partir de novembre 2018.

## II. Rationnel et objectifs de l'étude

---

A la lumière de ces éléments, nous nous sommes interrogés sur la façon dont étaient traités les patients du Limousin atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine, en vie réelle.

Le premier objectif de cette étude est de décrire la population présentant une amylose cardiaque ATTR dans le Limousin.

Le second objectif est de comparer la population traitée par Tafamidis à celle non traitée par un médicament spécifique de l'amylose ATTR, afin de déterminer les facteurs expliquant l'abstention thérapeutique. Nous allons également comparer l'évolution des paramètres cliniques et paracliniques dans ces deux groupes.

Le troisième objectif consiste à comparer la population limousine traitée par Tafamidis à celle de l'essai ATTR-ACT, afin d'évaluer l'applicabilité d'un essai thérapeutique dans la vraie vie.

### III. Méthodes

---

Nous avons réalisé une étude observationnelle historico-prospective, multicentrique, du 1er janvier 2019 au 15 avril 2021, à partir de données issues des centres de cardiologie des différents hôpitaux et cliniques de la région Limousin : le Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, la Clinique Chénieux à Limoges, le Centre Hospitalier de Guéret, La Clinique de la Marche à Guéret, le Centre Hospitalier de Tulle, le Centre Hospitalier de Saint-Junien, le Centre Hospitalier d'Ussel, le Centre hospitalier de Brive, la Clinique des Cèdres à Brive, la SCP de Brive.

La liste des patients atteints par une amylose cardiaque ATTR est issue en grande partie de la base de données des hématologues du CHU de Limoges, en leur qualité de Centre de Référence National de l'Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales.

Des patients ont été répertoriés en contactant directement chacun des cardiologues pratiquant dans les différents centres de cardiologie de la région limousine.

Le service de neurologie du CHU de Limoges, en sa qualité de Centre de Référence Nationale de l'Amylose ATTR mutée, a été contacté, afin de répertorier les patients présentant une amylose hATTR avec atteinte cardiaque.

Enfin, afin d'être le plus exhaustif, nous avons également examiné les scintigraphies osseuses de tous les patients de plus de 65 ans, entre 2017 et 2020, en recherchant une fixation myocardique de grade 2 ou 3 selon le score de Perugini. De cette liste ont été retirés : les patients décédés avant 2019, ayant un diagnostic d'amylose cardiaque AL, avec un état cognitif altéré ou une pathologie engageant le pronostic vital à court terme. Les patients restants ont reçu une convocation pour bénéficier d'un bilan cardiaque, clinique, échographique et biologique. Si à la suite de ce bilan, le diagnostic d'amylose cardiaque ATTR était retenu, comme déterminé selon l'algorithme de diagnostic issu de l'étude « Nonbiopsy Diagnostic of Cardiac Amyloidosis Transthyretin » (**Figure 2**), les patients étaient inclus dans notre base de données.

#### III.1. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Pour faire partie de notre étude, les patients de notre base de données devaient remplir les critères d'inclusion suivants :

- Diagnostic d'amylose cardiaque ATTR avant la fin de l'étude, le 15 avril 2021.
- Etre vivant le 1<sup>er</sup> janvier 2019, date de début de l'étude.
- Etre suivi dans la région du Limousin

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Diagnostic d'amylose cardiaque ATTR exclu ou douteux
- Diagnostic d'amylose AL
- Patients décédés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2019
- Suivi cardiologique réalisé en dehors de la région du Limousin

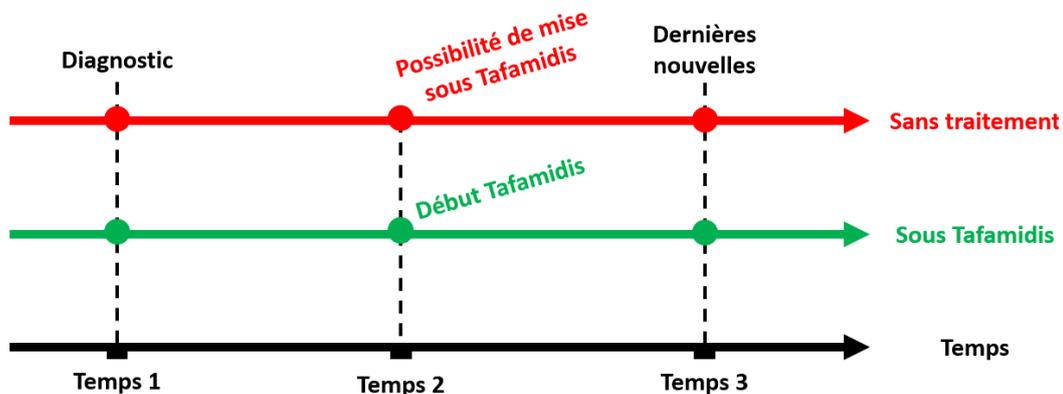
### III.2. Paramètres étudiés :

Nous avons recueilli les données démographiques, les antécédents en lien avec l'amylose ATTR (surdité, rupture du biceps, SAOS, chirurgie du canal carpien, chirurgie du canal lombaire étroit) et les antécédents cardiologiques : remplacement valvulaire aortique par chirurgie conventionnelle et par voie percutanée (TAVI), arythmies atriales, présence d'un pacemaker ou défibrillateur implantable, cardiopathie ischémique relevant d'un traitement par angioplastie ou pontage.

Nous avons également noté les maladies sévères telles que l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'insuffisance rénale (définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/mn), les néoplasies. La date du premier épisode de décompensation cardiaque ayant nécessité des diurétiques ainsi que la date de découverte d'une hypertrophie ventriculaire échographique ont également été relevées.

Nous avons suivi des critères cliniques et paracliniques à trois temps différents (**Figure 5**):

- **Temps 1** : date du diagnostic d'amylose cardiaque ATTR
- **Temps 2** :
  - Pour les patients traités par Tafamidis : date du début du traitement par Tafamidis
  - Pour les patients sans traitement spécifique de l'amylose : date à partir de laquelle le patient aurait pu bénéficier du Tafamidis.Ainsi, si le diagnostic est antérieur au 1<sup>er</sup> Janvier 2019, le temps 2 sera le 1<sup>er</sup> janvier 2019, correspondant à la mise sur le marché du Tafamidis.  
Si le diagnostic est posé après le 1<sup>er</sup> Janvier 2019, le temps 2 correspond à la date du diagnostic.
- **Temps 3** : date des dernières nouvelles.



**Figure 5 - Définition des 3 temps de recueil en fonction du groupe étudié**

Sur le plan clinique, la tension artérielle et la fréquence cardiaque au diagnostic ont été recherchées. La dyspnée évaluée selon le score de NYHA a été relevée aux 3 temps, ainsi que les résultats du test de marche de 6mn : distance en mètres, correspondant à un pourcentage d'une distance théorique calculée pour chaque patient selon l'équation de Troosters. La dyspnée lors du test de marche a été cotée selon l'échelle de Borg modifiée (score sur 10).

Au niveau électrocardiographique, nous avons recueilli aux trois temps : la durée de l'espace PR en l'absence d'une arythmie atriale ou d'un rythme électro-entraîné et la durée du QRS

en l'absence de rythme électro-entraîné à l'étage ventriculaire. La présence d'un bloc de branche droit et gauche a été relevée au diagnostic.

Au niveau biologique, les NT-proBNP (ng/l) et la Troponine ultra-sensible (ng/l) ont été suivis aux 3 temps.

Au niveau échographique, les données ont été interprétées après relecture des comptes rendus d'échographies. Pour les diagnostics plus récents, les imageries ont été réalisées en partie par notre équipe dans le cadre du suivi prospectif.

Nous avons recueilli la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et le Strain Global Longitudinal (2D-GLS) aux 3 temps.

La FEVG était évaluée par la méthode de Simpson en Biplan, mais également par l'estimation visuelle. Lorsque la FEVG était notée « normale » ou « préservée » dans les comptes rendus, nous considérions qu'elle était à 55%.

Les cavités cardiaques ont été décrites de façon à obtenir : l'épaisseur du septum inter-ventriculaire, le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle, l'oreillette droite a été qualifiée comme dilatée ou non, le ventricule droit comme dilaté et/ou hypertrophié.

Les fuites mitrales, aortiques et tricuspides ont été cotées de 1 à 4 selon la sévérité des fuites décrites, le gradient moyen entre le ventricule gauche et l'aorte et la vitesse maximale aortique ont été notés. Le rétrécissement aortique a été coté de 0 à 3 : 0 : pas de rétrécissement, 1 : lâche, 2 : modéré, 3 : serré, selon la classification de l'ESC et l'interprétation du cardiologue réalisant l'échographie (69).

La fonction du ventricule droit a été décrite comme altérée ou conservée selon le seuil de l'onde S à 9.5cm/s et/ou TAPSE à 15mm, ou selon la conclusion du cardiologue réalisant l'examen.

Le profil mitral et les pressions de remplissage ont été évaluée selon le rapport E/A si le patient ne présentait pas d'arythmie atriale, et le rapport E/E'. Si les pressions de remplissage étaient décrites dans les comptes rendus comme augmentées, la valeur de E/E' était notée à 15.

La présence d'un épanchement péricardique a été relevée.

### **III.3. Analyses statistiques :**

La comparaison des variables continues entre le groupe non traité et traité par Tafamidis a été réalisée selon le test *t*. Les variables ordinales ou qualitatives ont été analysée selon les tests de Fisher et Chi-2.

Les courbes de survies dans la population non traitée et dans la population sous Tafamidis ont été analysées selon la méthode Kaplan-Meier à partir du temps 2.

La comparaison des variables continues entre la population de l'étude ATTR-ACT et celle notre étude a été réalisée selon des tests non paramétriques. Les variables ordinales et qualitatives ont été analysées selon les tests de Fisher et Chi-2.

## IV. Résultats

Le diagramme de flux de l'étude est représenté ci-dessous (**Figure 6**).

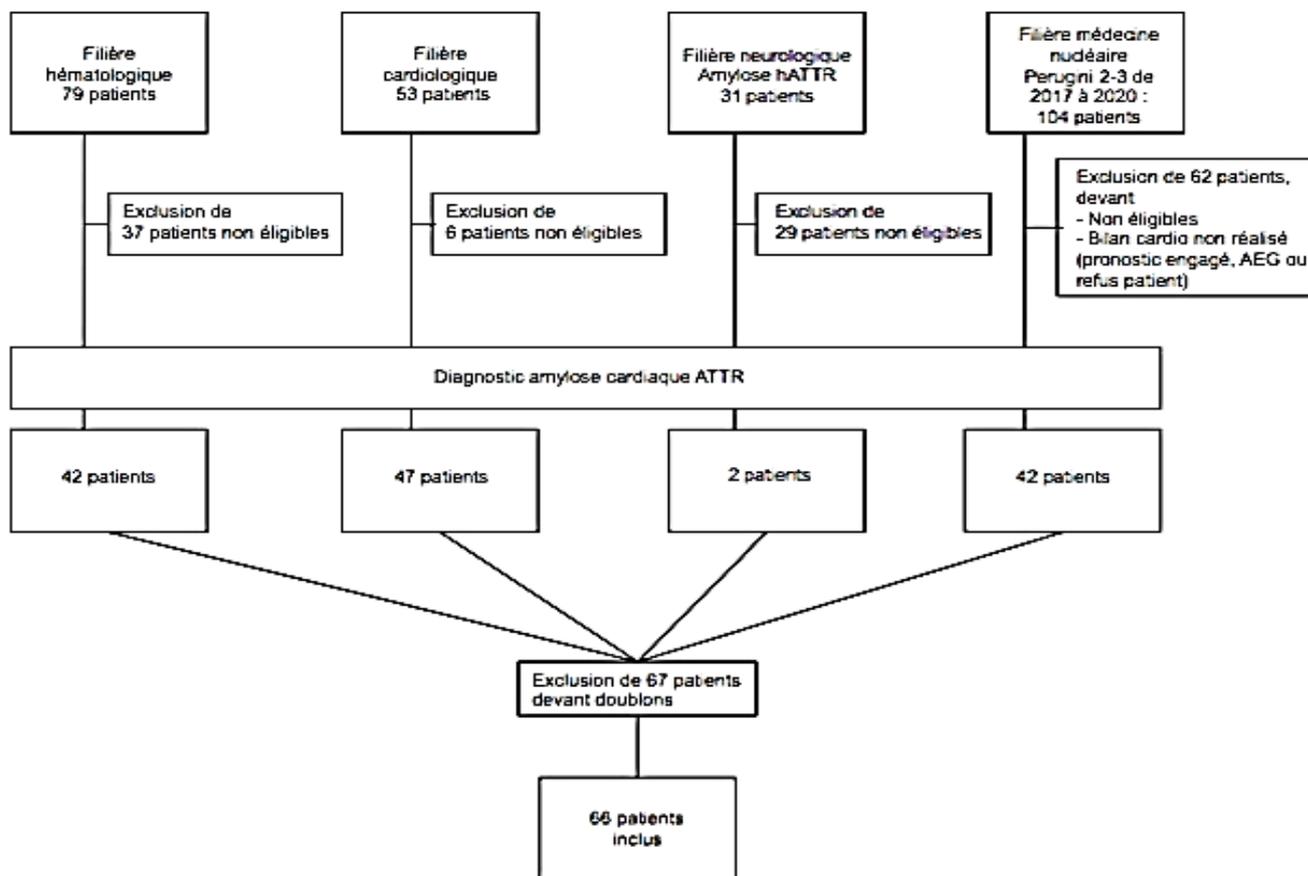


Figure 6 – Diagramme de flux

### IV.1. Objectif n° 1 : Description de la population présentant une amylose cardiaque ATTR dans le Limousin :

Les caractéristiques des patients au diagnostic sont résumées dans les **Tableaux 1, 2 et 3**.

La population de l'étude est constituée majoritairement d'hommes âgés de plus de 80 ans. Le traitement de l'amylose ATTR des 66 patients est représenté sur la **Figure 7**.

La durée moyenne entre le premier épisode de décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque ATTR est de  $599,4 \pm 837,7$  jours. La durée moyenne entre la découverte d'une hypertrophie ventriculaire échographique et le diagnostic est de  $579 \pm 764,9$  jours.

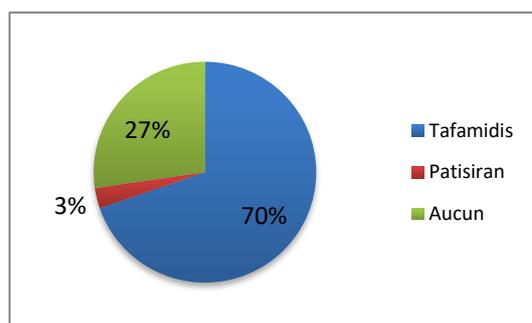


Figure 7 - Répartitions des patients selon le traitement

**Tableau 1 - Caractéristiques démographiques, facteurs de risque cardio-vasculaires et comorbidités**

<b>Variables, n (%) ou moyenne ± écart type</b>	<b>Population totale (n=66)</b>
<b>Données démographiques</b>	
Age, années	80,8 ± 6.7
Sexe masculin	58 (87.9)
IMC	24.8 ± 4.1
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires</b>	
Tabagisme actif	2 (3)
HTA	48 (78.8)
Dyslipidémie	33 (50)
Diabète	14 (21.2)
<b>Comorbidités amylose</b>	
Canal carpien	39 (59.1)
Canal lombaire étroit	19 (28.8)
Prothèse genou/hanche	24 (36.4)
Surdité	24 (36.4)
SAOS	12 (18.2)
<b>Comorbidités cardiologiques</b>	
CMI	17 (25.8)
Arythmie atriale	52 (78.8)
TAVI	3 (4.5)
RVAo	2 (3)
PM	20 (30.3)
DAI	4 (6.1)
<b>Comorbidités générales</b>	
Néoplasie	25 (37.9)
Insuffisance rénale (CL<60ml/mn)	34 (51.5)
AVC ischémique	9 (13.6)
AVC hémorragique	3 (4.5)

AVC : accident vasculaire cérébral, CL : clairance de créatinine, CMI : cardiomyopathie ischémique, DAI : défibrillateur implantable, IMC : index de masse corporelle, n : nombre, PM : pacemaker, RVAo : remplacement valvulaire aortique par chirurgie conventionnelle, SAOS : syndrome d'apnée du sommeil, TAVI : remplacement valvulaire aortique par voie percutanée

**Tableau 2 - Caractéristiques cliniques et paracliniques hors imagerie**

<b>Variables, n (%) ou moyenne ± écart-type</b>	<b>Population totale (n=66)</b>
<b>Données hémodynamiques</b>	
Pression artérielle systolique (mmHg)	129,1 ± 17,3
Pression artérielle diastolique (mmHg)	75,2 ± 9,6
Fréquence cardiaque (bpm)	72,3 ± 11,3
<b>Classe fonctionnelle dyspnée</b>	
NYHA 1	15 (22,7)
NYHA 2	26 (39,4)
NYHA 3	21 (31,8)
NYHA 4	4 (6,1)
<b>Données électrocardiographiques</b>	
PR (ms)	226,8 ± 55,3
QRS (ms)	104,2 ± 24
Bloc de branche droit	11 (16,7)
Bloc de branche gauche	5 (7,6)
<b>Données biologiques</b>	
Troponine	71,5 ± 49
NT-ProBNP	3711,8 ± 3293
<b>Données génétiques :</b>	
<b><i>Mutation TTR</i></b>	
Muté	3 (4,5)
Non Muté	43 (65,1)
Non réalisée	15 (22,7)

Bpm : battement par minutes, n : nombre, TTR : gène codant la transthyrétine

Tableau 3 - Données d'imagerie

Variables, n (%) ou moyenne ± écart-type	Population totale (n=66)
<b>Données scintigraphiques :</b>	
<b>Score de Perugini</b>	
Score 1	4 (6.1)
Score 2	40 (60.6)
Score 3	22 (33.3)
<b>Données échographiques</b>	
FEVG (%)	51,8 ± 10,1
2D-GLS (%)	-12.2 ± 4.4
SIV (mm)	16,3 ± 3,3
Volume OG indexé (ml/m <sup>2</sup> )	50.6 ± 16.2
Gradient moyen VG-Ao (mmHg)	8 ± 6,7
Vmax Ao (cm/s)	155 ± 67,4
E/A	1.8 ± 1
E/E'	14.7 ± 6.1
Fonction VD altérée	27 (40.9)
OD dilatée	37 (56.1)
VD dilaté	10 (15.2)
VD hypertrophié	22 (33.3)
Epanchement péricardique	7 (10.6)
<b>Rao stade</b>	
Lâche	7 (10.6)
Modéré	5 (7.6)
Serré	1 (1.5)
<b>IAo grade</b>	
1	20 (30.3)
2	4 (6.1)
3-4	0 (0)
<b>IM grade</b>	
1	31 (47)
2	15 (22.7)
3-4	0 (0)
<b>IT grade</b>	
1	26 (39.4)
2	6 (9.1)
3-4	5 (7.6)
<b>HTAP</b>	
Minime	20 (30.3)
Modérée	11 (16.7)
Sévère	6 (9.1)

2D-GLS : Strain Global Longitudinal, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, IAo : insuffisance aortique, IM : insuffisance mitrale, IT : insuffisance tricuspide, n : nombre, OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, Rao : rétrécissement aortique, SIV : septum inter ventriculaire, Vmax Ao : vitesse maximale aortique, VD : ventricule droit

#### **IV.2. Objectif n°2 : Comparaison de la population traitée vs. non-traitée par Tafamidis**

L'âge moyen des patients non traités par un traitement spécifique de l'amylose ATTR et des patients traités par Tafamidis n'est pas différent significativement, respectivement de  $83,1 \pm 6,2$  ans et  $81,1 \pm 6,3$  ans ( $p = 0,255$ ). Le pourcentage d'hommes dans ces 2 groupes est comparable, de 88,9% dans le groupe non traités et 89,1% dans le groupe sous Tafamidis ( $p = 1$ ). L'indice de masse corporel est différent significativement, en moyenne à  $23,3 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup> dans le groupe non traité et  $25,7 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> dans le groupe sous Tafamidis ( $p = 0,028$ ).

La **Figure 8** compare les différents antécédents entre la population traitée et non traitée par Tafamidis. Les données cliniques et paracliniques sont exprimées dans les **Tableaux 4 et 5** et les **Figures 9 à 12**.

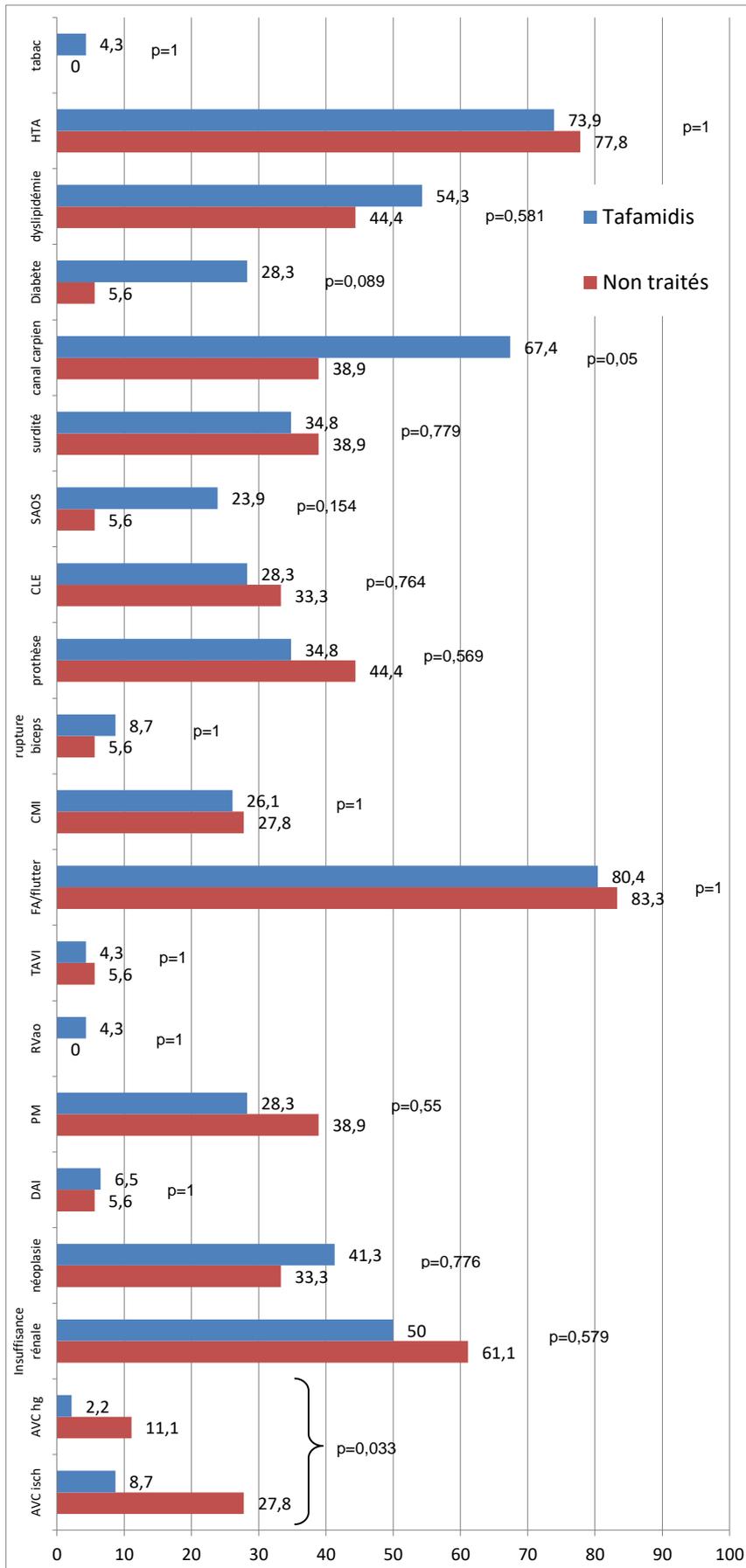
Nous pouvons noter une différence significative entre les 2 groupes sur la fréquence de chirurgie du canal carpien et d'AVC, la durée du QRS, le score Perugini et la sévérité de la fuite tricuspide.

On constate une absence de différence significative notamment sur la dyspnée, les paramètres biologiques, la FEVG et la valeur du 2D-GLS.

La durée moyenne de suivi entre le diagnostic et la date de dernières nouvelles est de  $595 \pm 501,9$  jours.

La **Figure 13** compare les courbes de survie de la population traitée par Tafamidis à celle non traitée, à partir du temps 2.

La mortalité dans la population traitée par Tafamidis est plus faible que celle non-traitée (HR : 0,246 ; 95%IC : 0,093-0,649). Le taux de survie dans la population non traitée est de 89% à 3 mois, 77% à 6 mois, 58% à 12 mois et 26% à 18 mois. Pour la population traitée, la proportion de survie est de 98% à 3 mois, 91% à 6 mois, 87% à 12 mois et 76% à 18 mois.



**Figure 8 - Comparaison facteurs de risque cardiovasculaires et comorbidités entre les 2 groupes**

AVC isch/Hg : accident vasculaire cérébral ischémique/hémorragique, CLE : canal lombaire étroit, CMI : cardiopathie ischémique, DAI : défibrillateur implantable, PM : pacemaker, RVAo : remplacement valve aortique par chirurgie conventionnelle, SAOS : syndrome d'apnée du sommeil, TAVI : remplacement valve aortique en percutané.

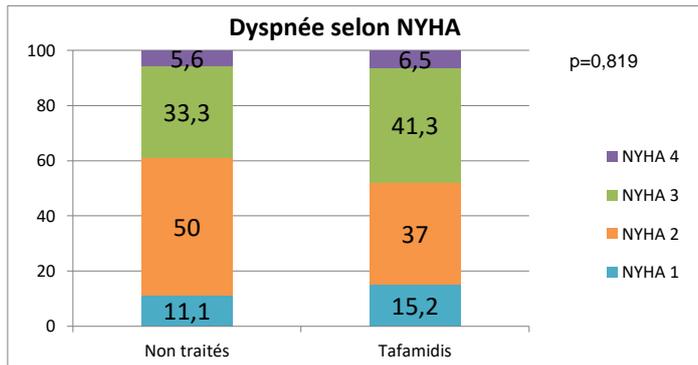


Figure 9 - Comparaison des données cliniques

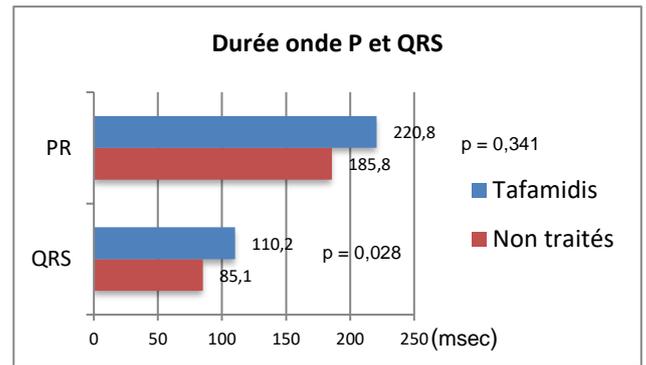


Figure 10 - Comparaison des données électrocardiographiques

Tableau 4 - Comparaison des marqueurs biologiques

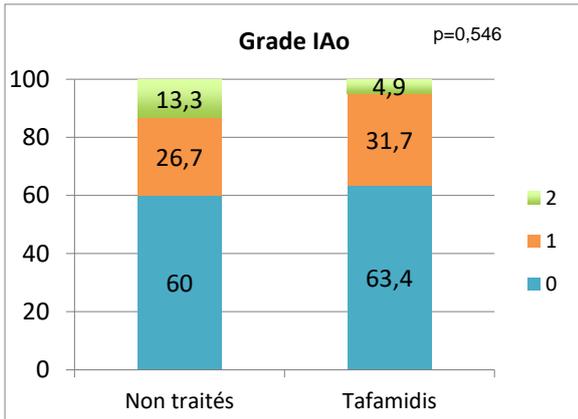
Variables, moyenne ± écart-type	Non traités (n=18)	Tafamidis (n=46)	Valeur de p
Troponine US (ng/l)	100,3 ± 75,7	75,4 ± 48,5	0,283
NT-proBNP (ng/l)	7546,8 ± 7899,4	5582,5 ± 13891,6	0,607

Tableau 5 - Comparaison des données échographiques

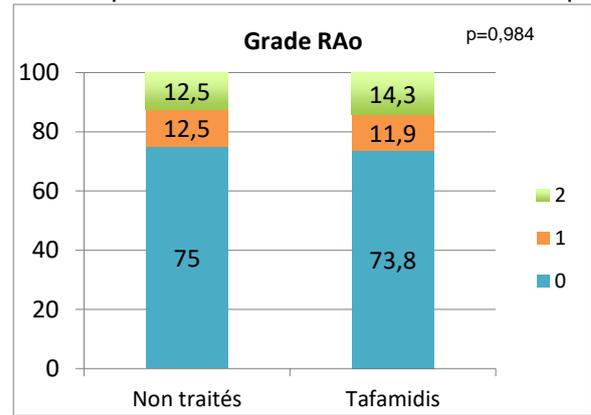
Variables, moyenne ± écart-type	Non traités (n=18)	Tafamidis (n=46)	Valeur de p
FEVG (%)	44,5 ± 11,6	49,6 ± 10,7	0,109
2D-GLS (%)	-10,6 ± 3,4	-11,9 ± 3,7	0,435
SIV (mm)	15,8 ± 2,8	16,4 ± 3,5	0,536
Volume OG indexé (ml/m <sup>2</sup> )	51,6 ± 17,8	51,4 ± 15,8	0,961
Gradient moyen VG-Ao (mmHg)	6,3 ± 3,8	7,4 ± 5,6	0,54
Vmax Ao (cm/s)	149,8 ± 45,6	151,9 ± 59,2	0,919
E/A	1,5 ± 0,8	1,9 ± 1,3	0,665
E/E'	15,2 ± 3,3	14 ± 6,2	0,525

2D-GLS : Strain Global Longitudinal, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, n : nombre, OG : oreillette gauche, SIV : septum inter ventriculaire, Vmax Ao : vitesse maximale aortique

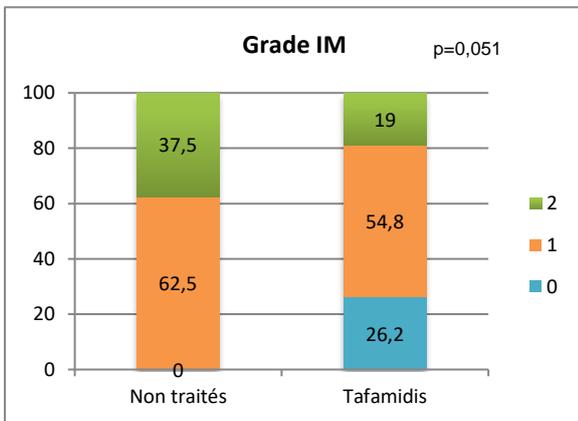
A - Comparaison sévérité fuite aortique



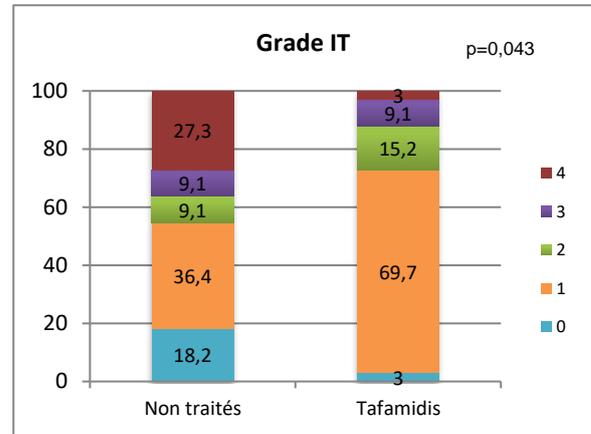
B - Comparaison sévérité rétrécissement aortique



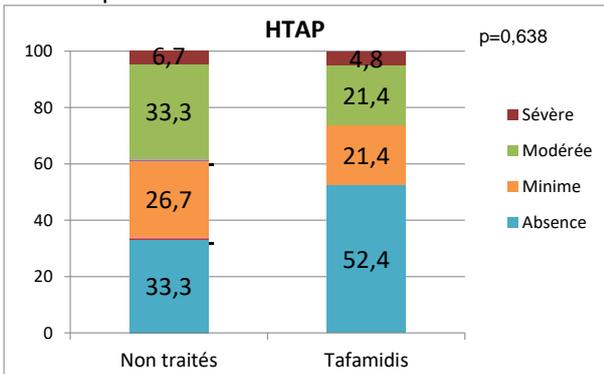
C - Comparaison sévérité fuite mitrale



D - Comparaison sévérité fuite tricuspide



E - Comparaison sévérité HTAP



F - Comparaison données VD et épanchement péricardique

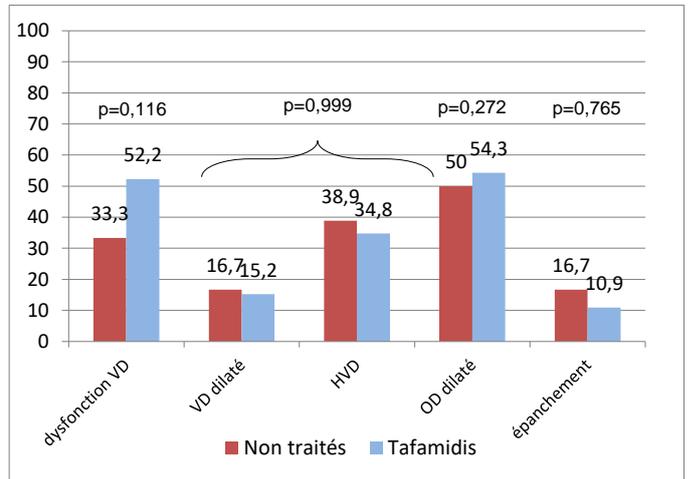


Figure 11 - Comparaison des données échographiques

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, HVD : hypertrophie ventricule droit, IAo : insuffisance aortique, IM : insuffisance mitrale, IT : insuffisance tricuspide, OD : oreillette droite, VD : ventricule droit

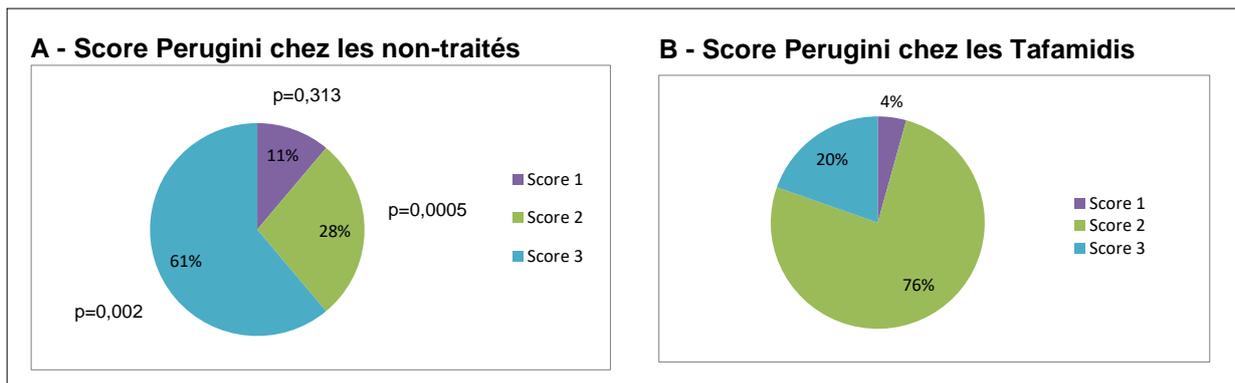


Figure 12 - Comparaison des données scintigraphiques

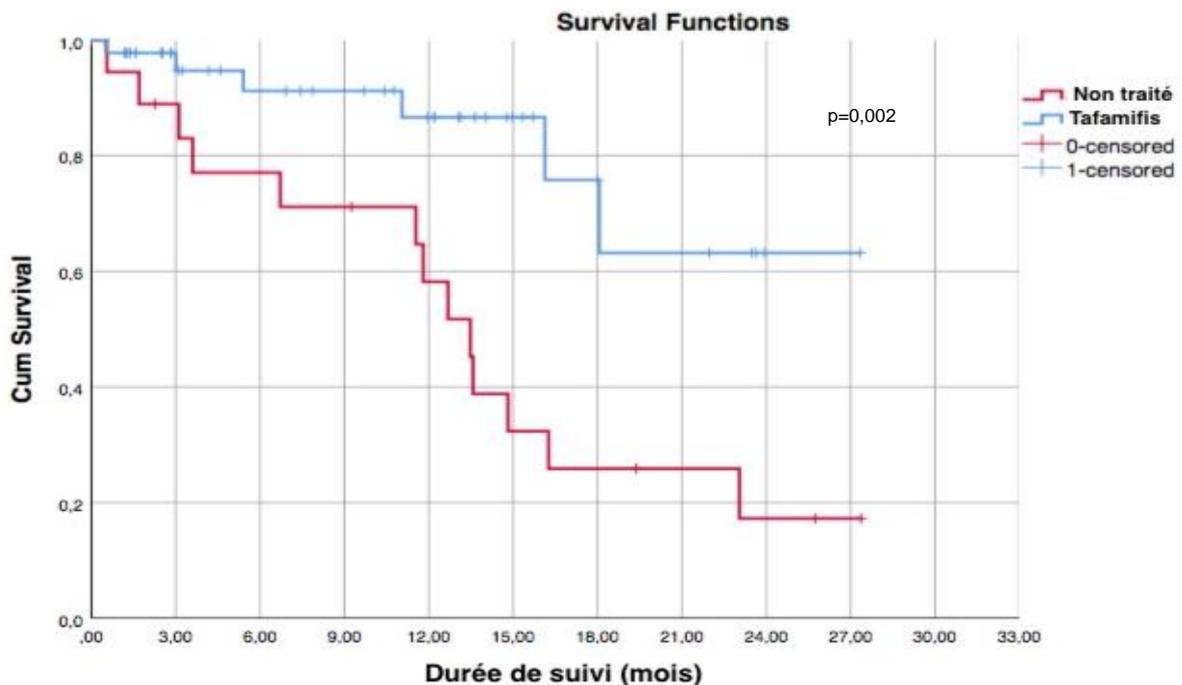


Figure 13 - Analyse des courbes de survie selon Kaplan-Meier

Nous avons ensuite comparé les données entre le temps 2 et 3 chez la population traitée et non traitée par Tafamidis. L'évolution de la dyspnée dans le temps n'est pas significative entre les deux groupes ( $p=0,46$ ). Nous ne constatons pas de différence significative sur les données électrocardiographiques et échographiques (**Tableau 6**). Il existe une différence significative concernant le taux de NT-proBNP.

L'évolution des fuites mitrales ( $p = 1$ ), tricuspides ( $p = 0,175$ ) aortiques ( $p = 0,27$ ) ainsi que du rétrécissement aortique ( $p = 0,521$ ) entre les deux groupes n'est pas significative. La différence n'est pas significative concernant l'évolution de l'hypertension artérielle pulmonaire entre les 2 populations ( $p = 0,531$ ).

La durée moyenne entre le diagnostic et le traitement par Tafamidis est de  $246,8 \pm 424,7$  jours. La durée moyenne entre le début du traitement par Tafamidis (temps 2) et les dernières nouvelles (temps 3) est de  $287,6 \pm 230,7$  jours. La durée moyenne entre la possibilité de traitement (temps 2) par Tafamidis et les dernières nouvelles (temps 3) dans le groupe non traité est de  $306,1 \pm 241,3$  jours.

**Tableau 6 - Comparaison entre les données ECG et échographiques du temps 2 et 3 dans les 2 groupes**

Variables, moyenne ± écart-type	Non traités (n=18)		Tafamidis (n=46)		Valeur de p
Nombre de patients avec données présentes aux 2 temps	n		n		
<b>Données ECG</b>					
PR (ms)	0	/	6	20,83 ± 19,78	NC
QRS (ms)	7	15,71 ± 29,22	14	6,86 ± 5,59	0,488
<b>Données biologiques</b>					
Troponine (ng/l)	3	65 ± 96,35	15	26,47 ± 34,5	0,654
NT-proBNP (ng/l)	5	12014 ± 15492	16	2295,69 ± 3740,61	0,019
<b>Données échographiques</b>					
FEVG (%)	7	5,14 ± 7,17	23	8,74 ± 8,08	0,131
2D-GLS (%)	0	/	7	2,9 ± 2,99	NC
SIV (mm)	7	0,54 ± 0,69	21	1,82 ± 2,03	0,09
Volume OG indexé (ml/m <sup>2</sup> )	6	8,18 ± 9,09	20	10,67 ± 8,6	0,457
Gradient moyen VG-Ao (mmHg)	4	1,5 ± 2,38	15	2,13 ± 2,33	0,53
Vmax Ao (cm/s)	3	5 ± 4,58	13	25,75 ± 24,26	0,111
E/A	0	/	7	0,36 ± 0,37	NC
E/E'	3	0,75 ± 1,31	11	3,7 ± 4,68	0,088
<b>Données TDM6</b>					
Distance (m)	0	/	5	59 ± 46,28	NC
Distance % de la théorique (%)	0	/	5	10,14 ± 8,04	NC

2D-GLS : Strain Global Longitudinal, FEVG : fraction éjection du ventricule gauche, n : nombre, NC : non calculable, OG : oreillette gauche, SGL : Strain Global Longitudinal, SIV : septum inter ventriculaire, TDM6 : test de marche de 6mn, Vmax Ao : vitesse maximale aortique

### IV.3. Objectif n° 3 : Comparaison de la population limousine traitée par Tafamidis à celle de l'étude ATTR-ACT

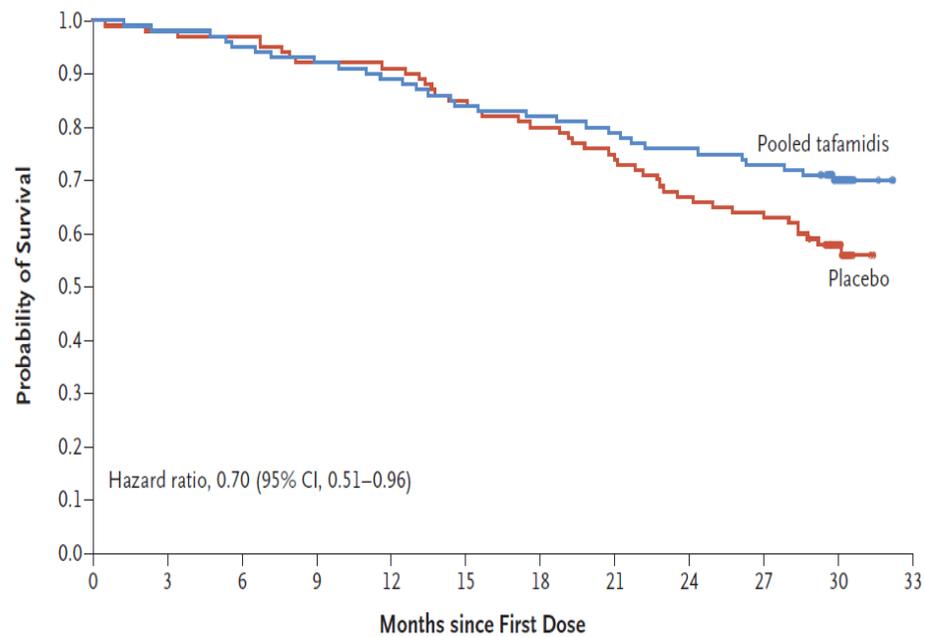
Le **Tableau 7** résume les caractéristiques des patients traitées par Tafamidis, appartenant à l'essai ATTR-ACT, comparées aux patients traités par Tafamidis du Limousin. On peut noter des différences significatives sur l'âge, l'ethnie, le génotype, la tension artérielle, la dyspnée, HTA, diabète et le Strain Global Longitudinal. Le taux de NT-proBNP n'a pu être comparé, n'ayant pas les informations nécessaires à la comparaison.

Les courbes de survies sont représentées sur la **Figure 13**. Dans la population ATTR-ACT, la proportion de survie est à 98% à 3 mois, 95% à 6 mois, 89% à 12 mois, 82% à 18 mois et 76% à 24 mois. Dans notre étude, la proportion de survie sous Tafamidis est à 0,98 à 3 mois, 91% à 6 mois, 87% à 12 mois, 76% à 18 mois et 63% à 24 mois. On constate des perdus de vue dès le premier trimestre sur la courbe de notre étude.

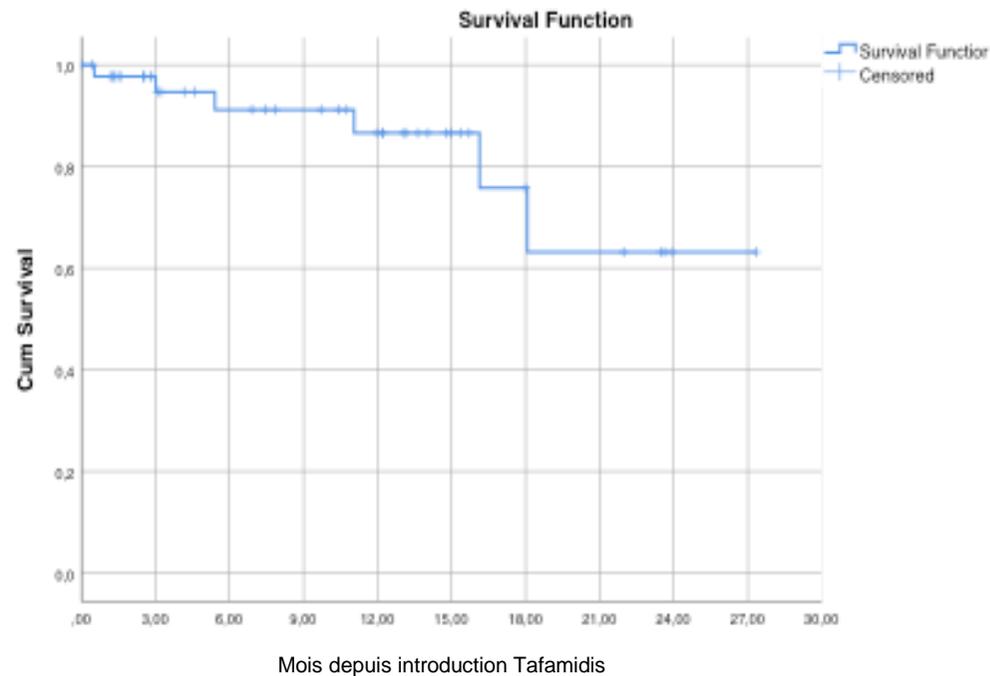
**Tableau 7 - Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques à la mise sous Tafamidis des 2 populations**

Variables	ATTR-ACT (n=264)		Etude (n=46)		Valeur de p
Nombre de patients	n		n		
<b>Age – ans</b> Age – moyenne ± écart-type	264	74,5±7,2	46	81,1±6,3	<0,0001
<b>Sexe – n (%)</b> Homme Femme	264	241 (91,3) 23 (8,7)	46	41 (89,1) 5 (10,9)	0,58
<b>Ethnie – n (%)</b> Blanc Noir Asiatique Autre	264	211 (79,9) 37 (14) 13 (4,9) 3 (1,1)	46	46 (100)	0,0001
<b>Génotype TTR – n (%)</b> Muté Non muté	264	63 (23,9) 201 (76,1)	32	0 (0) 32 (69,6)	0,0004
<b>TA – mmHg</b> Systolique – moyenne ± écart-type Diastolique— moyenne ± écart-type	264 264	115,4±15,4 70,4±10,3	46 46	129,8±16,8 75,8±9,4	<0,0001 0,001
<b>FC (bpm) – moyenne ± écart-type</b>	264	70,7±12,3	46	74,3±13,8	0,0731
<b>NYHA – n (%)</b> I II III IV	264	24 (9,1) 162 (61,4) 78 (29,5) 0 (0)	46	7 (15,2) 17 (37) 19 (41,3) 3 (6,5)	0,19 0,002 0,112 0,003
<b>IMC modifié</b>	264	1058,8±173,8	42	1065,9±204,5	0,81
<b>NT-proBNP –pg/ml</b> Médian Rang interquartile	264	2995,9 1751,5-4861,5	42	2566,5 1486-5128,5	NC
<b>ETT</b> FEVG (%) – moyenne ± écart-type SIV (mm) – moyenne ± écart-type 2D-GLS (%) – moyenne ± écart-type	264 264 264	48,4±10,3 16,7±3,8 -9,3±3,5	46 45 28	49,6±10,7 16,4±3,5 -11,9±3,7	0,47 0,62 0,0002
<b>Comorbidités – n (%)</b> HTA Diabète PM DAI		145 (54,9) 20 (7,6) 13 (4,9) 16 (6,1)		34 (73,9) 13 (28,3) 13 (28,3) 3 (6,5)	0,016 0,0002 <0,0001 1
<b>TDM6 (m) – moyenne ± écart-type</b>	264	350,6 (121,3)	19	310,4 (190,4)	0,18

2D-GLS : Strain Global Longitudinal, FEVG : fraction éjection du ventricule gauche, IMC modifié : index de masse corporel (kg/m<sup>2</sup>) multiplié par albumine (g/l), n : nombre, NC : non calculable, SIV : septum inter ventriculaire, TDM6 : test de marche de 6mn



**A - Courbes de survie issues de l'étude ATT-ACT**



**B - Courbe de survie de la population étudiée, traitée par Tafamidis**

**Figure 14 - Comparaison des courbes de survie entre les 2 populations traitées par Tafamidis**



## V. Discussion

---

### V.1. Objectif n° 1 : Description de la population du Limousin :

Notre population est, au moment du diagnostic de l'atteinte cardiaque d'une amylose à transthyrétine, âgée de plus de 80 ans et majoritairement masculine, à presque 90%. On constate une importante proportion de patients présentant des antécédents d'HTA, environ 80%, pouvant expliquer un retard de diagnostic, l'hypertrophie ventriculaire étant souvent associée à une cardiopathie hypertensive. En effet, le délai de diagnostic est mesuré à plus de 18 mois après la découverte d'une hypertrophie ventriculaire échographique ou après la première décompensation cardiaque.

Les comorbidités liées à l'amylose ATTR sont assez fréquentes dans notre population, notamment l'antécédent de chirurgie du canal carpien présent chez presque 60% de la population.

Parmi les comorbidités cardiologiques, on note une grande prévalence de l'arythmie atriale concernant près de 80% des patients, alors que les études (70) retrouvent une prévalence autour de 69%. L'âge plus élevé de notre population explique en partie cette augmentation de cas.

Dans la littérature (20,71), près d'un patient sur 6 bénéficiant d'un remplacement aortique par voie percutanée (TAVI) a une amylose cardiaque ATTR. Dans notre étude, moins de 5% des patients ont bénéficié d'un remplacement valvulaire par TAVI. Une piste de réflexion intéressante serait de dépister l'amylose cardiaque chez les patients ayant l'indication d'un remplacement valvulaire aortique par TAVI, en utilisant la mesure par Strain à l'échographie cardiaque, voire d'une scintigraphie.

La proportion de patients porteurs d'un pacemaker est de 30% dans notre population, ce qui est comparable à ce que l'on retrouve dans la littérature (22).

Un taux conséquent de néoplasie est constaté dans la population étudiée. Il faut cependant nuancer ce propos. En effet, tous types de néoplasies ont été répertoriés, sans notion de gravité, comme la présence de métastases. De plus, il existe un biais de sélection probable étant donné qu'une partie des patients a été recrutée à partir d'une scintigraphie réalisée le plus souvent pour bilan de néoplasie prostatique.

On note également une forte proportion d'insuffisance rénale, plus de la moitié de la population. Les comorbidités comme l'HTA et le diabète, le syndrome cardio-rénal consécutif à l'amylose cardiaque, les traitements potentiellement néphrotoxiques peuvent expliquer cette prévalence. Selon le rapport REIN 2019, une insuffisance rénale peut se retrouver chez 25 à 50% des patients de 80 ans, du fait des comorbidités vasculaires fréquemment associées mais aussi liée à la sénescence rénale physiologique.

Au niveau des paramètres cliniques, on remarque une tension artérielle dans les normes, contrastant avec la prévalence d'HTA. Cette discordance peut être expliquée par la maladie amyloïde mais également les traitements pris par les patients.

Parmi les paramètres électrocardiographiques, on constate une durée de l'espace PR et des QRS allongée, confirmant l'atteinte des tissus conductifs cardiaques.

Une très faible proportion de patients présente un génotype muté. Ceci peut s'expliquer d'une part, que près d'un quart de la population n'a pas eu de recherche génétique (pas de



recherche réalisée, refus du patient) et d'autre part, que les génotypes mutés s'expriment le plus souvent d'abord par un phénotype neurologique sans atteinte cardiaque, causant un biais de sélection, ces patients n'ayant pas été inclus. De plus, plusieurs mois sont nécessaires avant d'obtenir les résultats ou une consultation en génétique, expliquant les 5 patients manquants dans l'analyse, les résultats étant en attente.

Les données échographiques correspondent avec ce que l'on retrouve dans la littérature, avec une FEVG conservée mais un Strain Global Longitudinal diminué. La mesure par Strain reste faiblement utilisée car difficile d'utilisation, mais reste une aide au diagnostic.

## **V.2. Objectif n°2 : Comparaison entre le groupe traités et non traités par Tafamidis**

Au niveau des caractéristiques démographiques, l'IMC est significativement différent entre les 2 groupes avec un IMC en moyenne plus faible dans la population non traitée. Cela peut s'expliquer par un IMC souvent plus faible chez les patients en mauvais état général et dont l'état général n'incite pas à débiter le traitement par Tafamidis, compte tenu d'une espérance de vie trop faible pour espérer un bénéfice du traitement.

On constate de manière significative, des antécédents d'AVC plus fréquents dans la population non traitée. On peut supposer que ces AVC ont pu entraîner des séquelles fonctionnelles limitant l'autonomie des patients et chez qui, l'impact du Tafamidis serait moindre, rendant l'indication du traitement moins intéressante. De plus, concernant les AVC ischémiques, ils ont pu être consécutifs à une arythmie non anticoagulée volontairement, du fait d'un risque hémorragique important, notamment chez les patients à risques de chutes. Ce sont également des arguments pour ne pas introduire un traitement au coût conséquent chez ces patients dont le bénéfice sera limité par leur état global déjà altéré.

La différence significative sur la durée du QRS est à nuancer, le nombre de données disponibles étant limité par la présence d'un stimulateur cardiaque et par l'accès limités aux ECG réalisés.

Sur le plan échocardiographique, la FEVG et la valeur du 2D-GLS entre les 2 groupes ne sont pas significativement différentes, n'entrant pas en compte lors de l'introduction du traitement par Tafamidis. La seule différence significative mise en évidence concerne les fuites tricuspides. Celles-ci étaient retrouvées plus importantes dans la population non traitée. Ces insuffisances tricuspides pouvant provoquer des signes d'insuffisance cardiaque droite non recherchés dans cette étude, ont pu avoir un impact sur l'état global des patients et sur leur fonction hépatique. Le Tafamidis n'ayant pas été étudié chez les patients avec une insuffisance hépatique avec les transaminases supérieures à 2 fois la normale (66), cela a pu être un frein à sa prescription.

On note également une différence significative concernant les données scintigraphiques, avec un score de Perugini plus élevé chez les non traités. Dans la littérature, il n'a pas été démontré de différence de pronostic selon le stade Perugini (72).

En analysant les courbes de survie, on observe bien une différence significative sur la mortalité entre les 2 groupes. Au total, 13 décès (72,2%) sur les 18 patients sont survenus dans la population non traités, dont 4 (30,7%) en moins de 6 mois et 7 (53,9%) en moins d'un an à partir de la mise sur le marché du Tafamidis. Le traitement ayant montré un effet sur la mortalité et l'hospitalisation à partir de 18 mois de traitement, le Tafamidis n'aurait pas changé le pronostic de ces patients décédés avant un an.

Lors de la comparaison de l'évolution entre le temps 2 et 3 chez ces deux groupes, on ne constate que très peu de différences. Certaines valeurs n'ont pu être comparées par manque de données, une des principales limites de cette étude. Dans la littérature (66), le Tafamidis ne permet pas d'améliorer significativement les paramètres échographiques 30 mois après l'introduction du Tafamidis. La moyenne de notre suivi étant de moins d'un an, l'absence de différence était donc attendu.

### **V.3. Objectif n° 3 : Comparaison des patients traités par Tafamidis dans l'essai ATTR-ACT et dans le Limousin**

En comparant notre population et celle de l'essai ATTR-ACT, nous constatons que notre population est significativement plus âgée, de 7 ans en moyenne.

Les caractéristiques des deux études divergent sur l'ethnie et le génotype TTR. En effet, l'essai ATTR-ACT est multicentrique et mondiale, la population étudiée étant issus de 13 pays différents, dont des pays avec des populations ayant plus fréquemment des mutations génétiques de la protéine comme aux Etats-Unis, le Portugal et la Suède.

On retrouve également des antécédents d'hypertension artérielle et de diabète plus marquée dans la population limousine, probablement liée en partie à la population plus âgée, mais aussi compte tenu de l'exclusion des patients avec un débit de filtration glomérulaire <25ml/mn dans l'étude ATTR-ACT. Ainsi, les patients avec un fort retentissement rénal de l'hypertension artérielle et du diabète n'ont pas été analysés, expliquant la sous-représentation de ces comorbidités dans l'étude princeps par rapport à notre étude.

On note une très faible prévalence (4,9%) de pacemaker dans la population de l'essai ATTR-ACT. En effet, les patients possédant un dispositif intra-cardiaque n'ont pas été inclus dans l'essai.

Il existe également une différence significative au niveau du stade de la dyspnée, avec une plus grande proportion de dyspnée NYHA 2 dans l'essai ATTR-ACT et un plus faible nombre de dyspnée NYHA 3 par rapport à notre étude. De plus, aucun patient stade NYHA 4 n'a été inclus dans l'essai ATTR-ACT contre 3 patients dans notre cohorte limousine. On constate qu'en vie réelle, le Tafamidis étant le seul traitement disponible par l'amylose cardiaque ATTR, il semble donc être prescrit malgré la dyspnée de stade élevé.

Concernant la survie, nous semblons obtenir les mêmes résultats que l'essai ATTR-ACT avec un taux de survie d'environ 80% à 18 mois, mais le nombre de perdus de vue dès les premiers mois dans la population du Limousin reste une limite pour la comparaison. L'efficacité sur la mortalité semble être maintenue malgré l'âge plus élevé de notre population étudiée.

### **V.4. Limites de l'étude**

Notre étude est limitée par son caractère observationnel, avec un recueil limité souvent aux comptes rendus électrocardiographiques et échographiques rédigés par le cardiologue, non standardisés et dépendant de l'appréciation de celui-ci. Il existe en effet une variabilité inter opérateurs dans la réalisation des échographies cardiaques, avec un biais dans la précision des mesures affectant l'analyse des données.

De même, les normes de dosage de la Troponine et NT-proBNP sont différentes dans le territoire limousin, limitant la comparaison.

Enfin, de nombreux patients ayant été récemment mis sous Tafamidis, il manque le recul nécessaire pour une analyse plus précise de son efficacité sur la population limousine.

Il serait intéressant de poursuivre le suivi de ces patients afin de suivre les paramètres cliniques et paracliniques dans le temps et pouvoir comparer nos données à celle de l'essai ATTR-ACT. De plus, les patients ont été en majorité traités par Tafamidis Meglumine 20 mg mais depuis l'extension de l'essai publiée en février 2021 (67), une meilleure efficacité a été prouvée avec le Tafamidis 61mg. On pourrait ainsi suivre cette modification de dose dans la population limousine.

## Conclusion

---

Notre analyse de l'utilisation du TAFAMIDIS dans la région limousine révèle des différences avec l'étude ATTR-ACT, avec une sévérité de la dyspnée plus prononcée et un âge plus avancé, allant de pair avec des comorbidités plus marquées.

Malgré ces différences, il semblerait que l'efficacité du Tafamidis soit comparable avec un taux de mortalité similaire, mais cette donnée est à confirmer sur une durée de suivi plus longue.

La décision d'abstention thérapeutique concernant les patients les plus altérés semble être raisonnable au vu de leur décès le plus souvent dans les 6 mois suivant le diagnostic, délai pour lequel le Tafamidis n'aurait pas apporté de bénéfice significatif sur les symptômes d'amylose cardiaque, ni sur la mortalité.

A la lumière de ces données, il semblerait que l'amylose cardiaque à transthyrétine soit diagnostiquée chez des patients plus âgés et avec plus de comorbidités que dans l'essai ATTR-ACT. Cela peut être dû à un retard de diagnostic, mais aussi à l'exclusion de ces patients âgés et comorbides de l'essai. Pour confirmer la notion de diagnostic tardif, il faudrait pouvoir comparer à des cohortes semblables à notre population.

On peut néanmoins améliorer le temps diagnostic, en proposant une scintigraphie avec radiotraceurs osseux, aux patients présentant échographiquement une hypertrophie ventriculaire associée à un Strain altéré, sur terrain de rétrécissement aortique, d'arythmie supraventriculaire ou d'antécédent de syndrome du canal carpien.

## Références bibliographiques

---

1. Ad W, Jd G, Pn H. Systemic amyloidosis. *Lancet* (London, England) 2016
2. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. [AL amyloidosis]. *Rev Med Interne*. 2015;36(2):89-97.
3. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc*. march 2019;94(3):465-71.
4. Ra K, A L, Cm B, Rp L, Ma G, Wm O, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992
5. Tp Q, T Y, E C, S G, Ms B. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood advances*. 2018
6. Rh F, Km A, R L, S D. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* . sept 2016
7. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. oct 2013;106(10):528-40.
8. M G, Cg S, Ra K, Sr Z, Ma G, G L, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016
9. A K, A G, Sb R, K K, S G, G T, et al. Revisiting renal amyloidosis with clinicopathological characteristics, grading, and scoring: A single-institutional experience. *Journal of laboratory physicians* 2018
10. H E, A Z, He M, Mk M, K D, M M, et al. Treatment of systemic AL amyloidosis: about 25 cases. *The Pan African medical journal*. oct 2017
11. T P, R H, T J. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *British journal of haematology*. 2020
12. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-72.
13. Jn B, FI R. Transthyretin V122I (pV142I)\* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017
14. B P, Ob S, U N, P W, P L, T S. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Upsala journal of medical sciences* 2016
15. FI R, JI B. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* . 2012;126(10).
16. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. apr 1990;87(7):2843-5.
17. Pomerance A. Senile cardiac amyloidosis. *Br Heart J*. sept 1965;27(5):711-8.
18. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I-L, Sulkava R, Hardy J, 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*. 2008;40(3):232-9.
19. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart

- failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* oct 2015;36(38):2585-94.
20. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* oct 2017;38(38):2879-87.
  21. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1425-9.
  22. C R, G M, Cc Q, L R, S L, O L, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* . sept 2009
  23. D F, Wd E, Jk O, K C, M G, Mw M, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* . nov 2007 1;116(21).
  24. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation.* 2016;133(3):282-90.
  25. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail.* oct 2018;5(5):772-9.
  26. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* may 2003;107(19):2446-52.
  27. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol.* 2009;103(3):411-5.
  28. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, Audureau E, Rappeneau S, Lim P, et al. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(2):126-38.
  29. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* sept 2009;120(13):1203-12.
  30. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* dec 2019;6(6):1128-39.
  31. Wang TKM, Abou Hassan OK, Jaber W, Xu B. Multi-modality imaging of cardiac amyloidosis: Contemporary update. *World J Radiol.* 2020;12(6):87-100.
  32. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799-806.
  33. Bartier S, Bodez D, Kharoubi M, Guellich A, Canoui-Poitaine F, Chatelin V, et al. Association between hearing loss and hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid.* dec 2019;26(4):234-42.
  34. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA.* sept 2017;318(10):962-3.
  35. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(1):58-63.

36. Rubin J, Alvarez J, Teruya S, Castano A, Lehman RA, Weidenbaum M, 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*. dec 2017;24(4):226-30.
37. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1826-34.
38. Bodez D, Guellich A, Kharoubi M, Covali-Noroc A, Tissot C-M, Guendouz S, et al. Prevalence, Severity, and Prognostic Value of Sleep Apnea Syndromes in Cardiac Amyloidosis. *Sleep*. 2016;39(7):1333-41.
39. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:61.
40. Eicher JC, Audia S, Damy T. [Transthyretin cardiac amyloidosis]. *Rev Med Interne*. oct 2020;41(10):673-83.
41. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. oct 2019;39(5):578-88.
42. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, Topakian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(2):92-105.
43. Dammacco R, Merlini G, Lisch W, Kivelä TT, Giancipoli E, Vacca A, et al. Amyloidosis and Ocular Involvement: an Overview. *Semin Ophthalmol*. 2020;35(1):7-26.
44. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1337-46.
45. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1905-8.
46. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. oct 2018;72(17):2040-50.
47. Pellikka PA, Holmes DR, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik AJ, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med*. 1988;148(3):662-6.
48. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. dec 2009;114(24):4957-9.
49. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
50. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. june 2016;16:129.
51. Jd G, Ms M, Rh F, G M, T D, A D, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* . june 2016
52. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. Sept 2005;46(6):1076-84.
53. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-

pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201.

54. Rapezzi C, Guidalotti P, Salvi F, Riva L, Perugini E. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1509-10; author reply 1510.

55. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. oct 2016;25(5):413-7.

56. Hörnsten R, Wiklund U, Olofsson B-O, Jensen SM, Suhr OB. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation*. july 2004;78(1):112-6.

57. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319-25.

58. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. oct 2012;101(10):805-13.

59. aus dem Siepen F, Buss SJ, Andre F, Seitz S, Giannitsis E, Steen H, et al. Extracellular remodeling in patients with wild-type amyloidosis consuming epigallocatechin-3-gallate: preliminary results of T1 mapping by cardiac magnetic resonance imaging in a small single center study. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(8):640-7.

60. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. dec 2013;310(24):2658-67.

61. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. july 2018;379(1):11-21.

62. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. july 2018;379(1):22-31.

63. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.

64. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.

65. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. nov 2013;260(11):2802-14.

66. Ms M, Jh S, B G, Pm E, G M, M W-C, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. sept 2018

67. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, 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*. febr 2021;23(2):277-85.

68. Lockwood PA, Le VH, O’Gorman MT, Patterson TA, Sultan MB, Tankisheva E, et al. The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 x 20-mg Capsules in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* oct 2020;9(7):849-54.
69. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* january 2007;28(2):230-68.
70. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. *JACC Clin Electrophysiol.* sept 2020;6(9):1118-27.
71. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2nov 2019;74(21):2638-51.
72. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley A-M, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Dec 2017;18(12):1344-50.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## L'utilisation du TAFAMIDIS dans l'amylose cardiaque à Transthyrétine, expérience limousine

---

**Introduction :** L'amylose cardiaque ATTR est une maladie rare, sous-diagnostiquée, responsable d'une insuffisance cardiaque restrictive, conduisant au décès. Le Tafamidis a prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité des amyloses cardiaques ATTR. Disponible en France depuis peu, nous n'avons que peu de données sur son utilisation en France.

**Objectifs :** Etudier les caractéristiques des patients atteints par une amylose cardiaque ATTR suivis dans la région du Limousin, et l'utilisation du Tafamidis dans cette population, et comparer les patients de notre population traités par Tafamidis avec ceux issus de l'essai de référence, ATTR-ACT.

**Méthodes et Résultats :** Les 66 patients de l'étude sont majoritairement masculins (87.9%) avec un âge moyen de  $80,8 \pm 6,7$ ans. Le diagnostic est souvent porté après un long délai, de plus de 18 mois après la découverte d'une hypertrophie ventriculaire gauche échographique ou après un premier épisode de décompensation cardiaque. 46 patients sont traités par Tafamidis, 2 par Patisiran et 18 ne bénéficient pas de traitement spécifique de l'amylose ATTR. Les patients non traités ont significativement un IMC plus bas et des antécédents d'AVC plus nombreux par rapport aux patients sous Tafamidis, suggérant une abstention thérapeutique liée à un moins bon état général. La survie est significativement meilleure chez les patients traités. Des différences significatives existent entre la population traitée par Tafamidis de l'étude ATTR-ACT et celle de notre étude, cette dernière étant plus âgée en moyenne de 7 ans, et ayant plus fréquemment du diabète et de l'HTA. Les courbes de survie de ces deux populations semblent superposables, avec un taux de survie d'environ 80% à 18 mois.

**Conclusion :** Les patients de la région du Limousin présentant une amylose cardiaque ATTR sont plus âgés que ceux de l'essai ATTR-ACT, avec plus de comorbidités. L'efficacité du Tafamidis sur la mortalité semble comparable. L'abstention thérapeutique semble être guidée par un pronostic engagé sur le court terme. Etant donné l'âge de découverte tardive, chez des patients très malades, et du délai de diagnostic, il serait judicieux d'améliorer le dépistage de cette maladie dans le Limousin.

---

Mots-clés : amylose cardiaque à transthyrétine, Tafamidis, étude observationnelle

## Use of TAFAMIDIS in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, our experience in Limousin, France

---

**Introduction:** Transthyretin amyloid cardiomyopathy is an uncommon disease, underdiagnosed but responsible for a restrictive heart failure leading to death. Recently available in France, Tafamidis has proven to be effective on mortality of ATTR cardiomyopathy. However we have sparse data on its use in real life in our country.

**Objectives:** To study the characteristics of patients with ATTR cardiomyopathy followed in Limousin, France, and the use of Tafamidis in this population, and to compare these patients with those from the ATTR-ACT trial.

**Methods and results:** We collected the data of 66 patients identified in our region. They were mainly male (87.9%) with an average age of  $80.8 \pm 6.7$  years. The diagnosis was often delayed for more than 18 months after the ultrasound diagnosis of a left ventricle hypertrophy or after a first episode of heart failure. 46 patients were treated with Tafamidis, 2 with Patisiran and 18 with nonspecific treatment of ATTR cardiomyopathy. Untreated patients had significantly a lower BMI and a higher stroke history suggesting therapeutic abstention due to lower overall condition. Survival is significantly better in treated patients. Significant differences exist between the population treated with in the ATTR-ACT trial and those treated in our clinical experience, with the latter being 7 years older and more likely with diabetes or hypertension. The survival curves of these two populations are similar, with an 18-months survival rate of 80%.

**Conclusion:** Patients with ATTR cardiomyopathy in the real-life context in our region were older than those enrolled in the landmark trial, with more underlying conditions. The mortality rated under Tafamidis in both studies appears similar. Therapeutic abstention appears to be guided by the short-term prognosis. Given the late age of discovery in severely altered performance status patients, and the delay in diagnosis, it would be advisable to improve the screening of this disease in Limousin.

---

Keywords : Transthyretin amyloid cardiomyopathy, Tafamidis, observational study

