



Groupe Insuffisance Cardiaque et SFSD - Insuffisance cardiaque chronique : une pathologie multiforme

Amylose : Parcours diagnostique et progrès thérapeutiques

Pr Michel S SLAMA
Institut Mutualiste Montsouris
Hopital Bichat
Centre de Référence Amyloses Cardiaques Héritaires
CRMR-NNERF



Disclosures

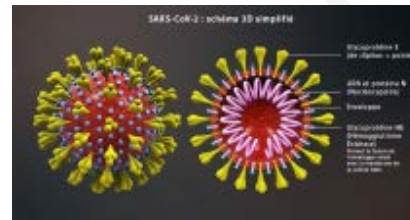
- PFIZER
- ALNYLAM
- Et merci à l'association Française contre l'Amylose
- Au Centre de Référence NNERF
- Et au Centre de Référence CERAMIC



CERAMIC **CARDIO**

Centre de Référence Neuropathies Amyloïdes Île-de-France Caraïbes
Cardiologie; Filière FILNEMUS

- Et PAS MERCI au SARSCOV2



Au départ, une histoire allemande

M Schleiden, R. Virchow N. Friedreich

- Schleiden: 1849, "Principles of Scientific Botany" ***substance amyloïde*** : corps cartilagineux, humide, gélatineux, clair et transparent,présente dans les cellules de cotyledon de Schotia latifolia....
- 1854 : Virchow 1ere description ds tissus humains, de dépôts ayant une réactivité identique à celle de l'amidon : **amylose**
- 1859 : Friedreich Kekulé: Dépôts **extracellulaires d'agrégats fibrillaires de protéines physiologiques**

Amylose = maladie du repliement des protéines

- Acquisée ou transmission autosomale dominante
- Nomenclature: A+Suffixe de la protéine; et dysfonction d'organe qui en découle
- Voisin: agrégats **intracellulaires (protéine Tau) et extracellulaires (peptides β et plaques amyloïdes)** (Alzheimer)



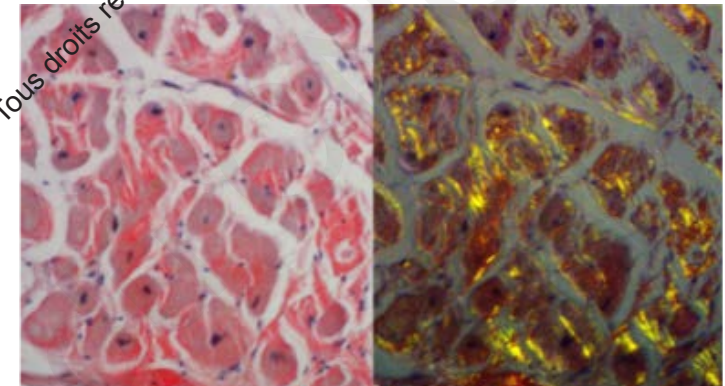
M Schleiden
(1804 - 1881)

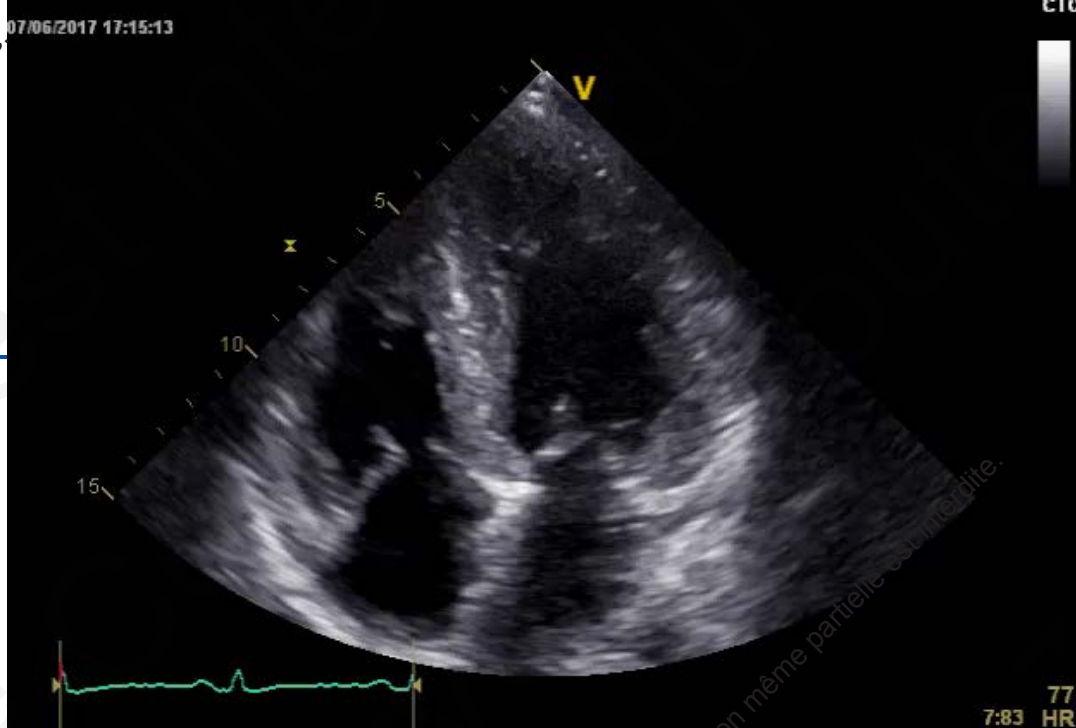


R. Virchow
(1821-1902)



N. Friedreich
(1825-1882)





Insuffisance cardiaque

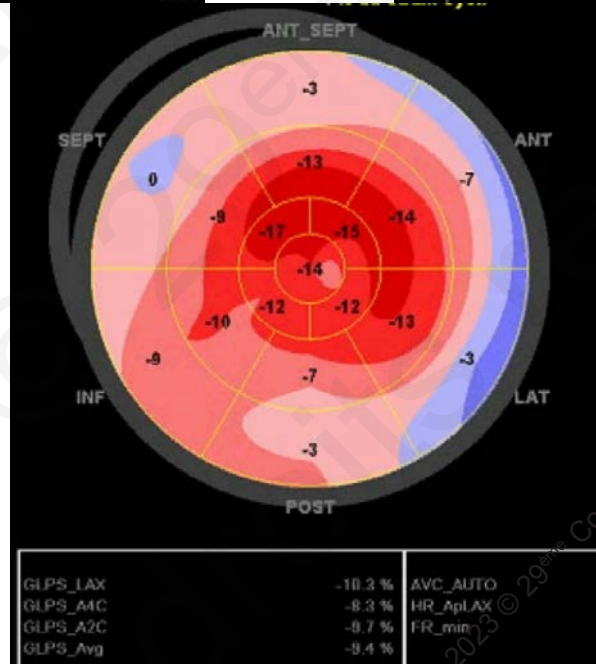
+
Fonction systolique préservée

+
Epaisseur myocardique augmentée

+
Anomalies du strain

+
Microvoltage

=



RED FLAGS

Canal carpien, canal lombaire étroit

Neuropathie périphérique

Histoire familiale

Troubles du rythme ou de conduction

MGUS

NCBI Resources How To

PubMed.gov
 PubMed cardiac amyloidosis AND 2019
 US National Library of Medicine
 National Institutes of Health
 Create RSS Create alert Advanced

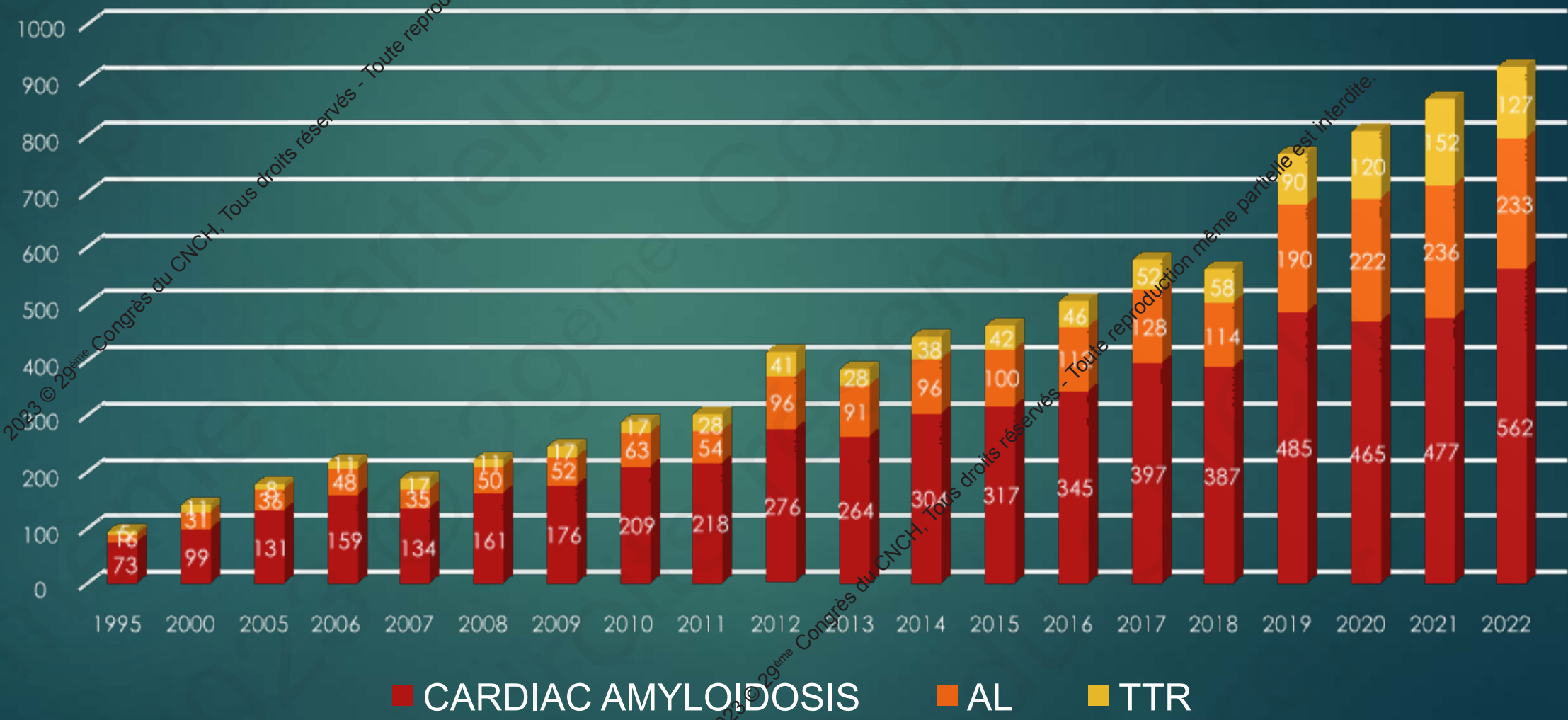
Article types
 Clinical Trial
 Review
 Customize ...

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

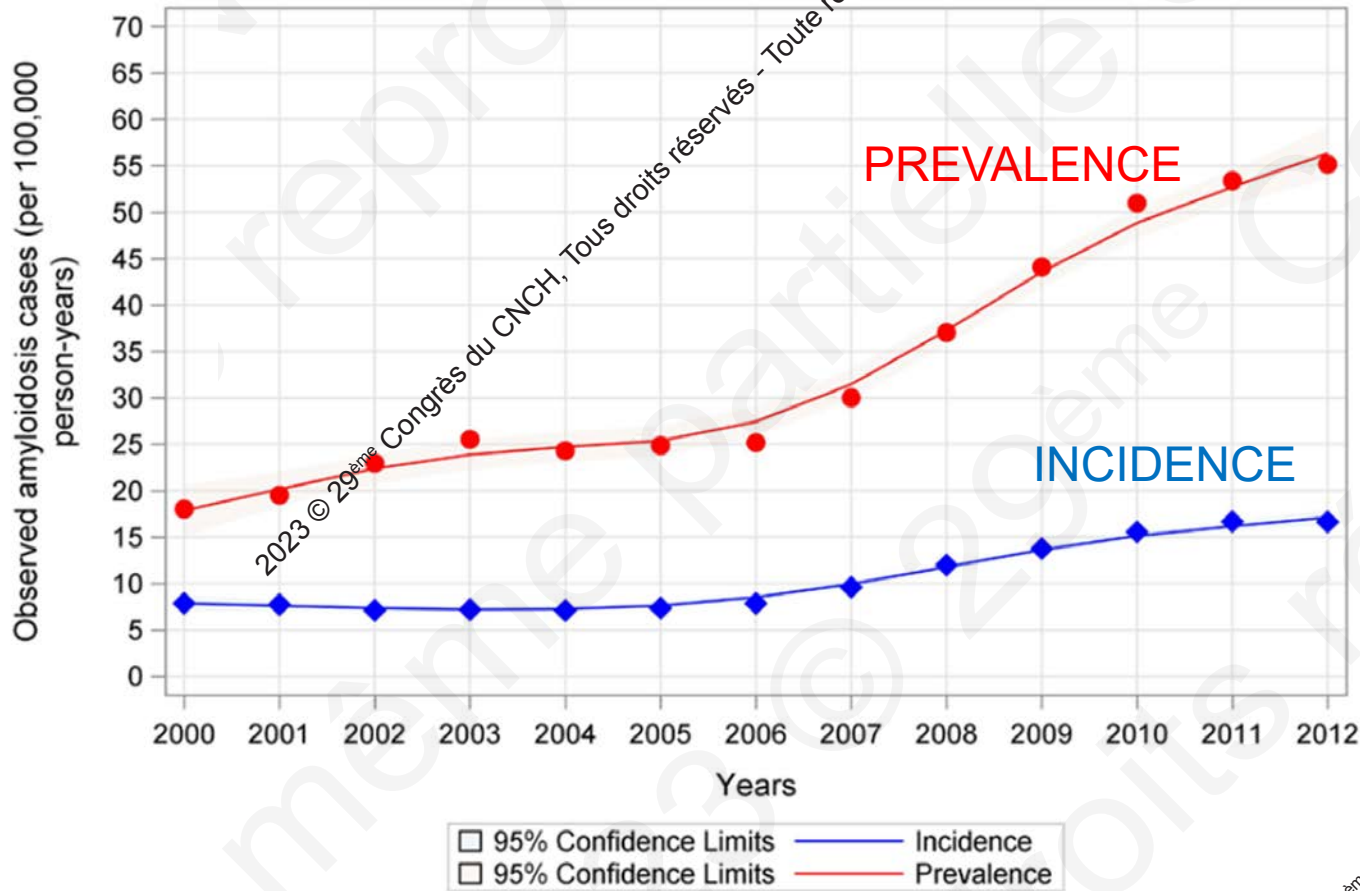
Search results
 Items: 1 to 20 of 431

Text availability

DATA FROM PUBMED 1995 2022



Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States



- ▶ prevalence rate of cardiac amyloidosis = more than double that of pulmonary hypertension
- ▶ Incidence rate of cardiac amyloidosis = infective endocarditis.

AMYLOSE ?

- **DIAGNOSTIC POSITIF ?**
- **DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ?**
- **TRAITEMENT ?**



LES DIFFERENTS TYPES D'AMYLOSE

Contexte	Type de protéine	Nomenclature: A + Suffixe de la protéine	frequence	Traitement
« Myélome » 20%	Chaîne légère Ig K ou λ	AL « primaire »	4-12 106/an	Chimiothérapie

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



LES DIFFERENTS TYPES D'AMYLOSE

Contexte	Type de protéine	Nomenclature: A + Suffixe de la protéine	frequence	Traitement
« Myélome » 20%	Chaîne légère Ig K ou λ	AL « primaire »	4-12 106/an	Chimiothérapie
Héréditaire: mutation génétique	Transthyréline	ATTR « mutée » ATTR-v	10k ATTR-PN, 40k w ATTR-CM	Transplant. hépatique Stabilisateurs Inhibiteurs synthèse

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



LES DIFFERENTS TYPES D'AMYLOSE

Contexte	Type de protéine	Nomenclature: A + Suffixe de la protéine	frequence	Traitement
« Myélome » 20%	Chaîne légère Ig K ou λ	AL « primaire »	4-12 106/an	Chimiothérapie
Héréditaire: mutation génétique	Transthyrétine	ATTR « mutée » ATTR-v	10k ATTR-PN, 40k w ATTR-CM	Transplant. hépatique Stabilisateurs Inhibiteurs synthèse
Sénile	Transthyrétine	ATTR « sénile » ATTR-wt	200k ATTRwt CM	Stabilisateurs inhibiteurs synthèse

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



LES DIFFERENTS TYPES D'AMYLOSE

Contexte	Type de protéine	Nomenclature: A + Suffixe de la protéine	frequence	Traitement
« Myélome » 20%	Chaîne légère Ig K ou λ	AL « primaire »	4-12 106/an	Chimiothérapie
Héréditaire: mutation génétique	Transthyrétine	ATTR « mutée » ATTR-v	10k ATTR-PN, 40k w ATTR-CM	Transplant. hépatique Stabilisateurs Inhibiteurs synthèse
Sénile	Transthyrétine	ATTR « sénile » ATTR-wt	200k ATTRwt CM	Stabilisateurs inhibiteurs synthèse
Inflammation chronique	Protéine amyloïde A	AA inflammatoire	?	

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.





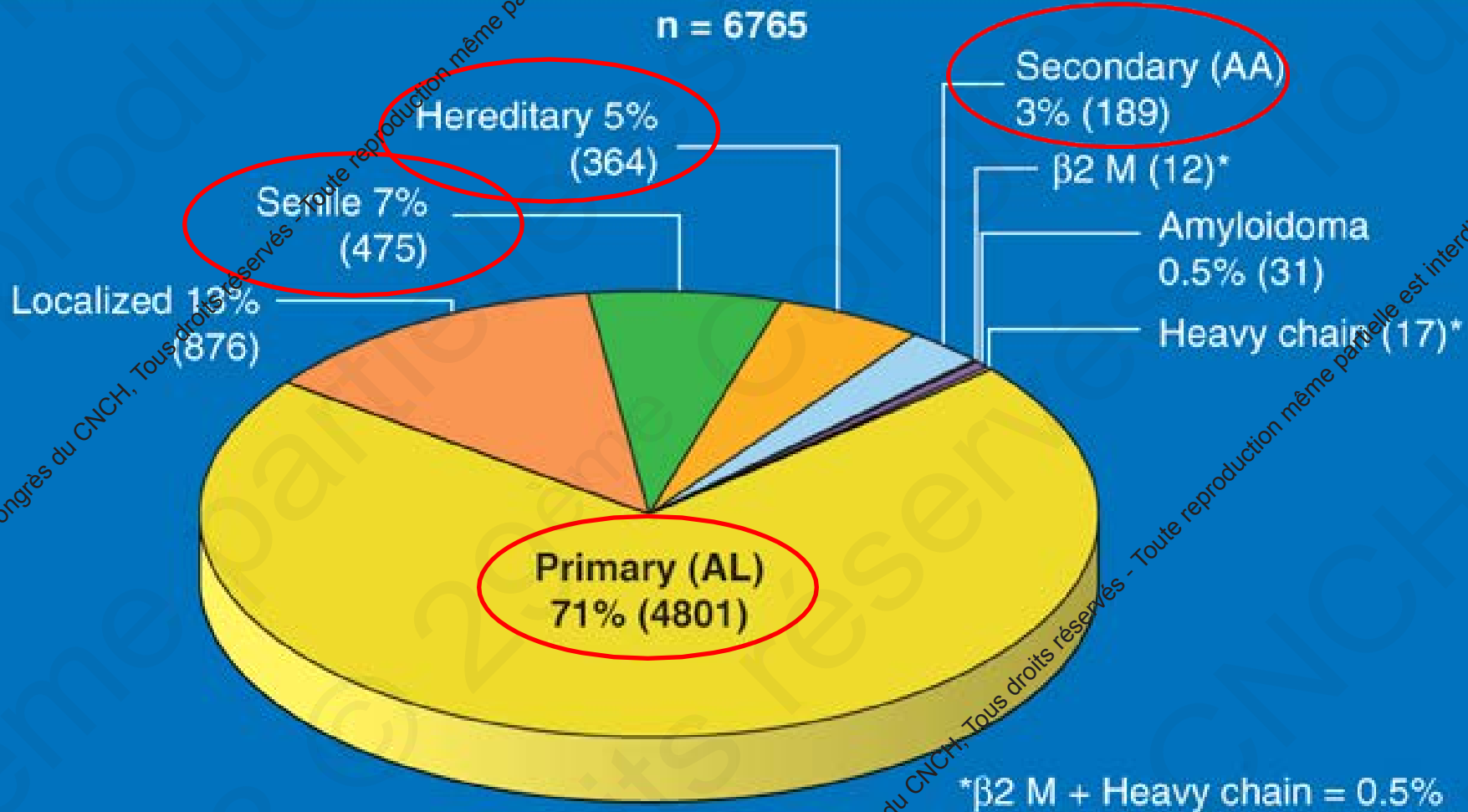
LES DIFFERENTS TYPES D'AMYLOSE

Contexte	Type de protéine	Nomenclature: A + Suffixe de la protéine	Traitement
« Myélome » 20%	Chaîne légère Ig κ ou λ	AL « primaire »	Chimiothérapie
Héréditaire: mutation génétique	Transthyrétine	ATTR « mutée » ATTR-v	Transplant. hépatique Stabilisateurs Inhibiteurs synthèse
Sénile	Transthyrétine	ATTR « sénile » ATTR-wt	Stabilisateurs inhibiteurs synthèse
Inflammation chronique	Protéine amyloïde A	AA inflammatoire	
hémodialyse	β-2 microglobuline	Aβ2M	

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Amyloidosis Mayo Clinic 1960–2014

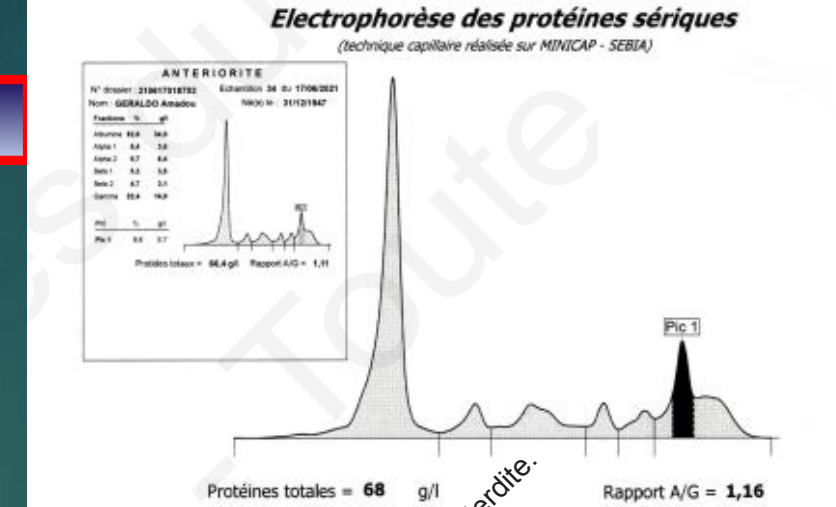


Source: R. R. Baliga, William T. Abraham:
Color Atlas and Synopsis of Heart Failure
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

AMYLOSE CARDIAQUE AL

prevalence estimée à 1/100 000

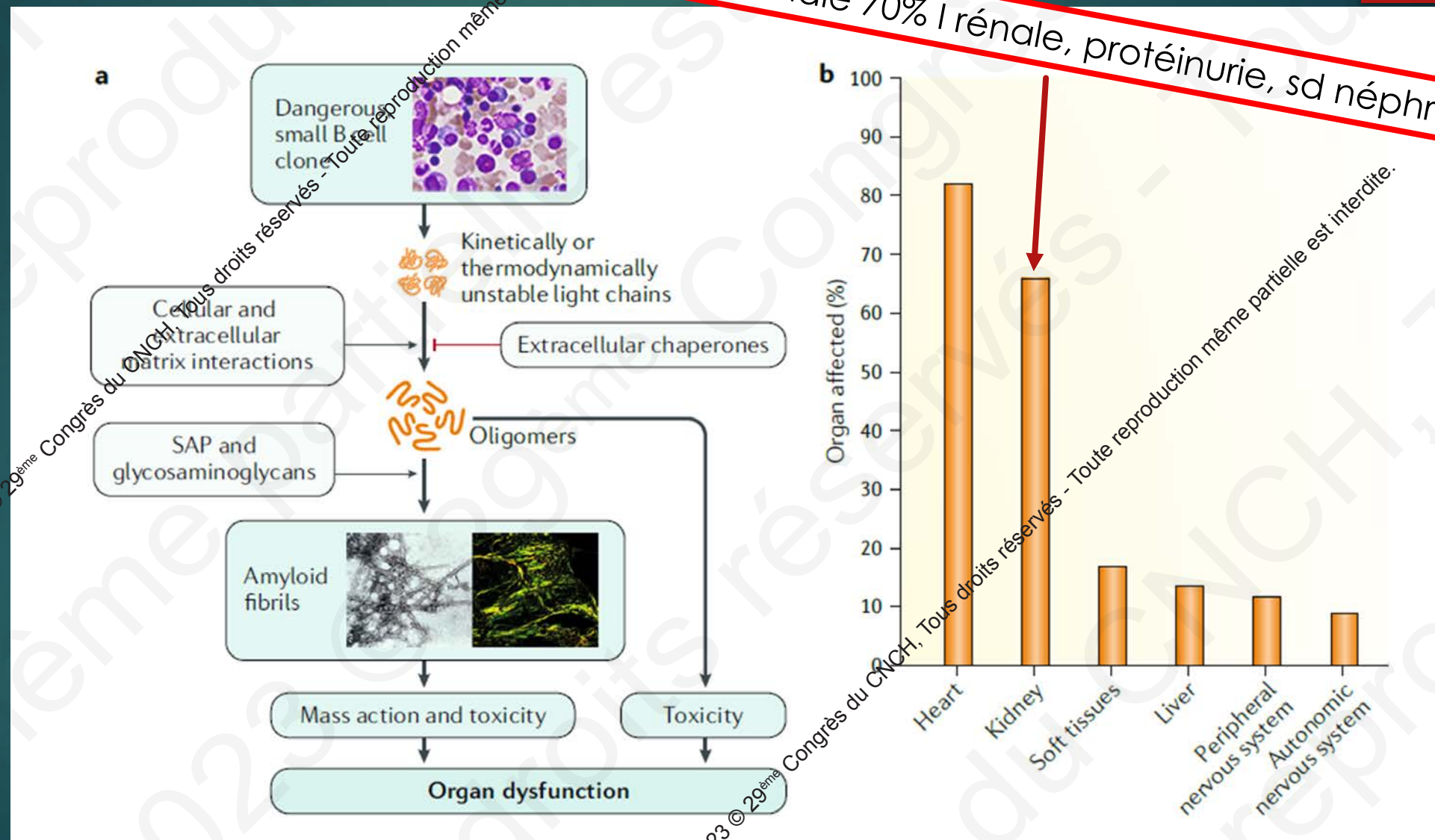
- ▶ Maladie rare 8-12 cas/10⁶ / an
- ▶ Insuffisance cardiaque à Fion systolique préservée, HVG
- ▶ Gammopathie monoclonale:
 - ▶ **MGUS 3.2% pts 50 ans , 5.3% pts >70 ans**
 - ▶ Progression vers AL = 1%/an
- ▶ Electrophorèse protéines sanguines et urinaires: pic: **Identifier la chaîne légère monoclonale circulante:**
 - ▶ immunofixation des protéines sanguines
 - ▶ **Dosage des chaînes légères libres kappa et lambda (85%)** examen le plus sensible pour la détection de la maladie et pour suivre une réponse ou non au traitement
 - ▶ Dans les amyloses AL, le **taux de chaînes légères libres Lambda est voisin de ceux observés dans les myélomes non sécrétants** et bien inférieur à ceux des myélomes à chaînes légères libres.
 - ▶ **Mettre en évidence l'amylose dans un tissu: biopsie**
 - ▶ PBR
 - ▶ Biopsie cardiaque
- ▶ **Attention: fréquence des MGUS chez sujet âgé: rechercher les autres causes d'amylose : test génétique**



Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis

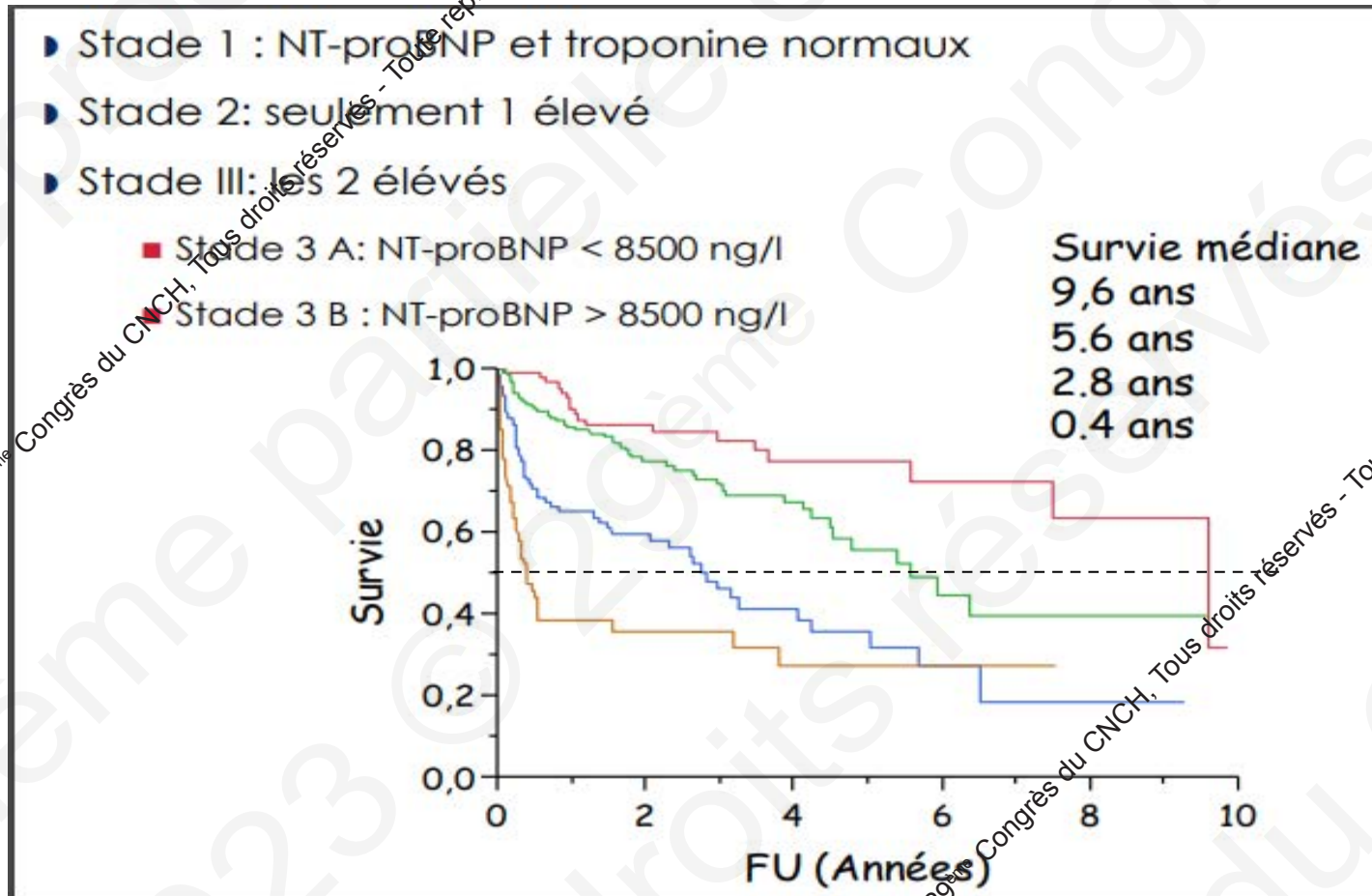
Giampaolo Merlini^{1,2*}, Angela Dispenzieri³, Vaishali Santhorawala⁴, Stefan O. Schönland⁵, Giovanni Palladini^{1,2}, Philip N. Hawkins⁶ and Morie A. Gertz³

Atteinte rénale 70% | rénale, protéinurie, sd néphrotique



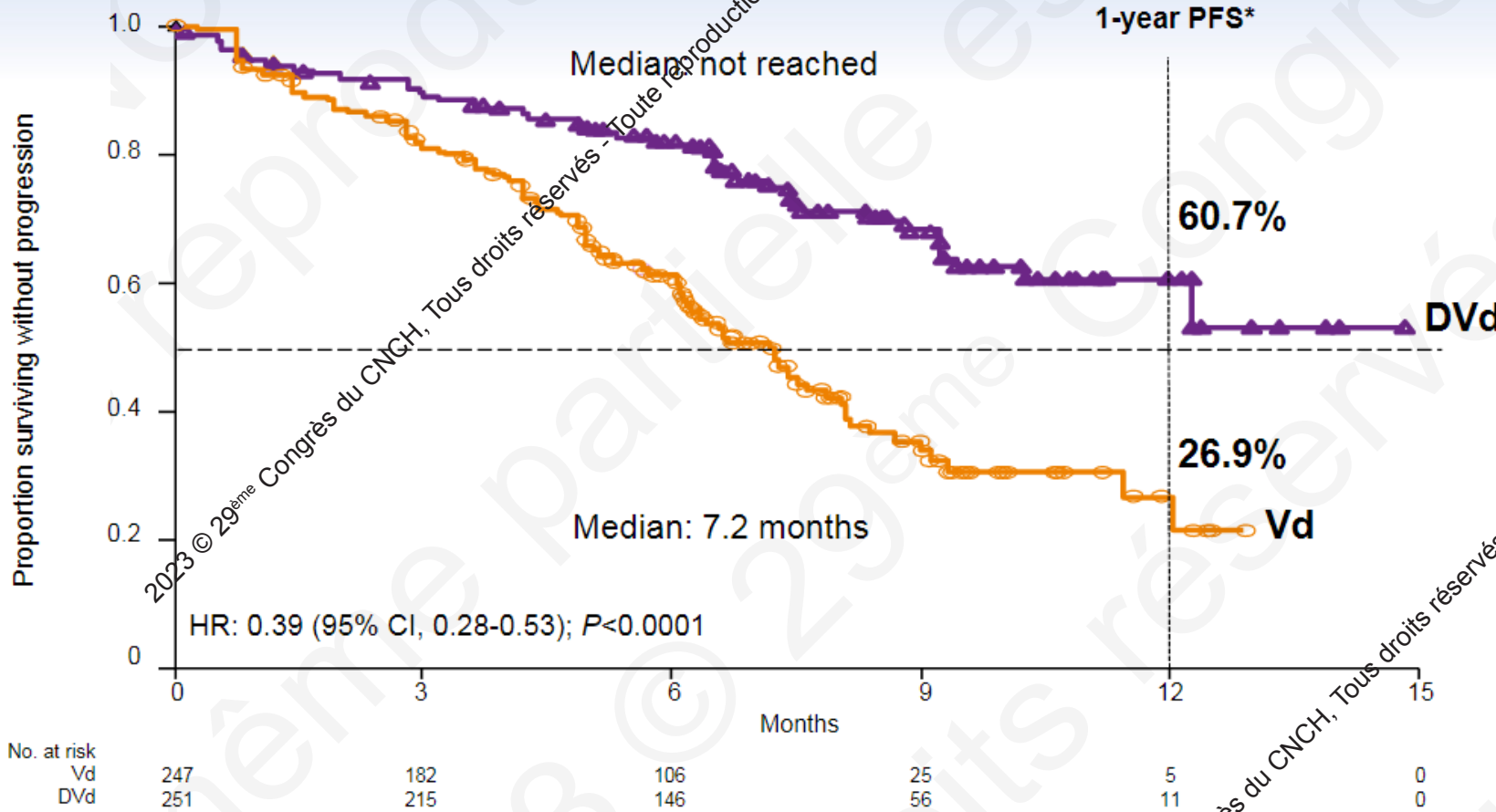
AMYLOSE AL

Médiane de survie a partir du diagnostic



Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma

daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (dara-CyBorD) = current standard of care. Autologous stem cell transplant in eligible patients who do not attain a satisfactory response to dara-CyBorD



(n = 251)
Daratumumab (16 mg/kg IV)
 Vel: 1.3 mg/m²SC,
 dex: 20 mg

Vd (n = 247)
 Vel: 1.3 mg/m²SC
 dex: 20 mg PO-IV,

61% reduction in the risk of disease progression or death for DVd vs Vd

Amyloses à Transthyretine

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

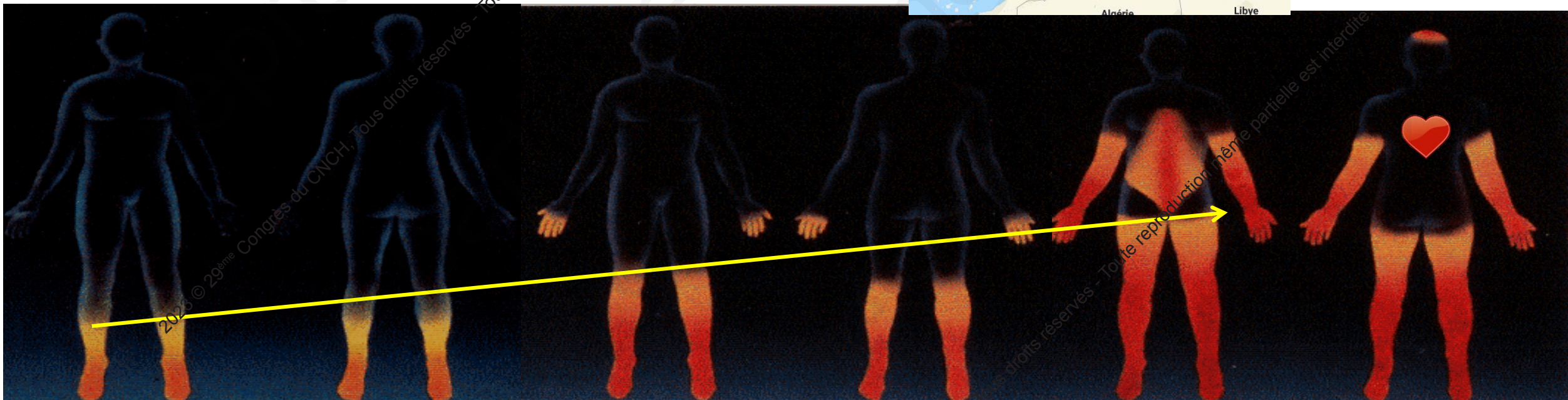
2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



NAH : histoire naturelle une neuropathie progressive

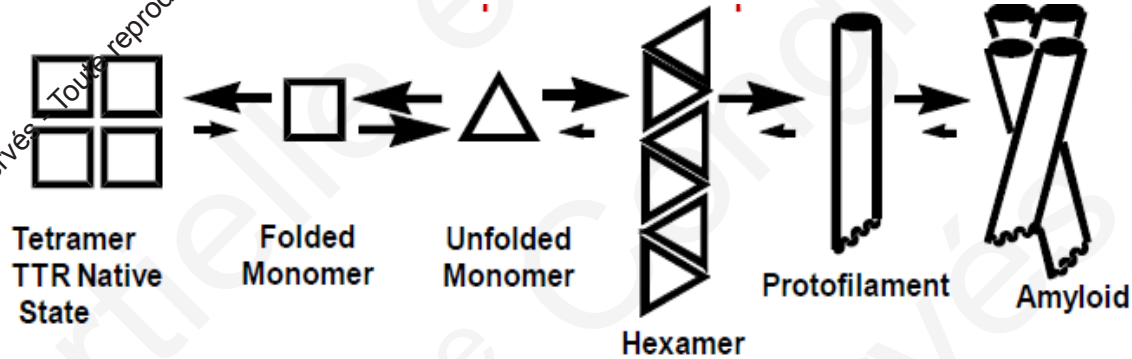
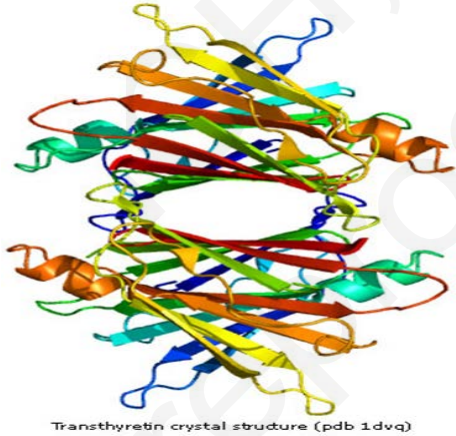


ANDRADE 1952
Val30Met



Polyneuropathie Axonale Ascendante Progressive
Perte de sensibilité température douleur

L'amylose héréditaire à transthyrétine



- **Transthyrétine**
 - **Trans**porteur
 - Hormones **Thyroidiennes**
 - **Retinol**
- Protéine mutée instable
- Maladie autosomique dominante. 120 mutations
- Pénétrance variable 10-90%
- Atteinte multisystémique. Cibles variables selon la mutation

- Production hépatique (>90%)
- Traitement :
 - transplantation hépatique
 - Stabiliser la TTR
 - Supprimer la production de TTR (SiRNA)
- Pas de modèle animal

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

AMYLOSES HEREDITAIRES

Transmission autosomique dominante,
Pénétrance variable, 65% des malades sont des hommes

prevalence estimated 1/100 000
50,000 pts world wide

Neuropathies amyloïdes: FAP

- ▶ **Début : pic à 20 ans (formes portugaises précoces) puis après 50 ans**
- ▶ **prevalence mondiale 1/ 100.000**
 - ▶ 1: 1,000 en zone endémique Nord Portugal, Suede, Japon
 - ▶ Cohorte CRMR NNERF : 900 +

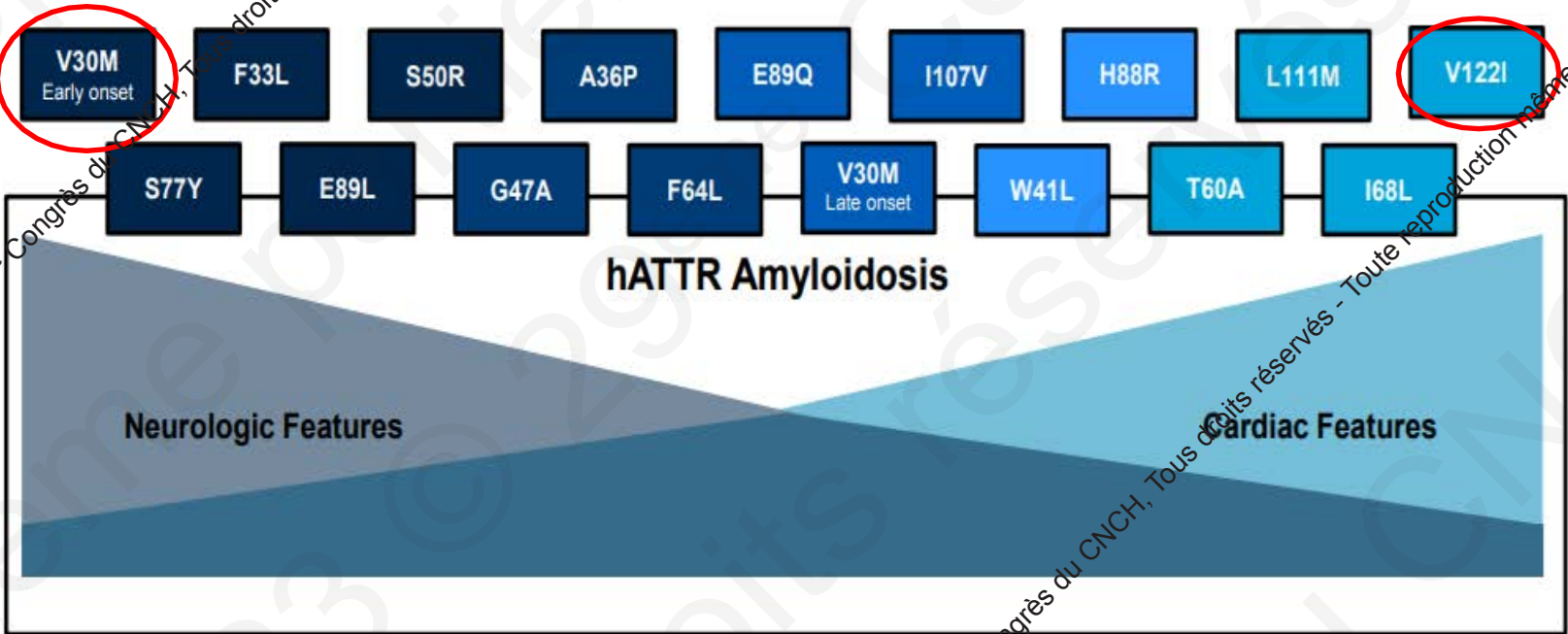
Cardiopathies amyloïdes héréditaires: FAC

- ▶ **Debut après 50 ans**
- ▶ **4x10⁴ ATTR-CM ?????**
- ▶ En cas de neuropathie: 60% d'atteintes cardiaques : prognostic
- ▶ TTR-FAC Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala and Ile68Leu.

60% of FAP have FAC

hATTR Amyloidosis Presents With a Heterogeneous Phenotype

- >120 amino acid substitutions have been reported in patients with hATTR amyloidosis¹
- Presentation can vary by TTR mutation, but mixed phenotype is often reported



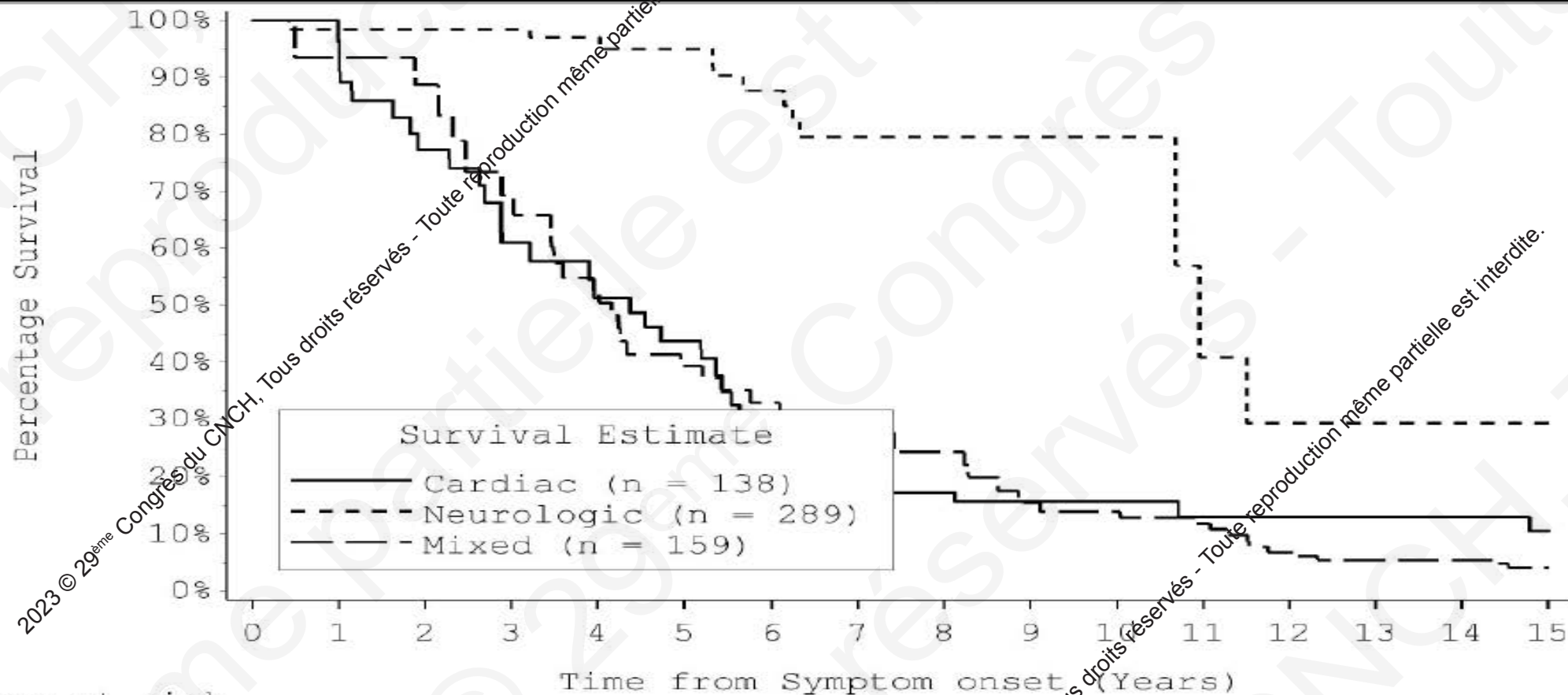
Type B deposits, intact TTR monomers form the fibrils, common in early onset V30M polyneuropathy subjects,.

Type A deposits aggregates of intact monomers and monomer fragments present in most cardiomyopathic mutations and ATTRwt associated cardiomyopathy.

Definition of Cardiac?

Rowczenio, et al. *Hum Mutat* 2014;35:E2403–122; Rapezzi, et al. *Eur Heart J*. 2013;34:520–8; Buxbaum JN. *Amyloid*. 2019. PMID: 30907141

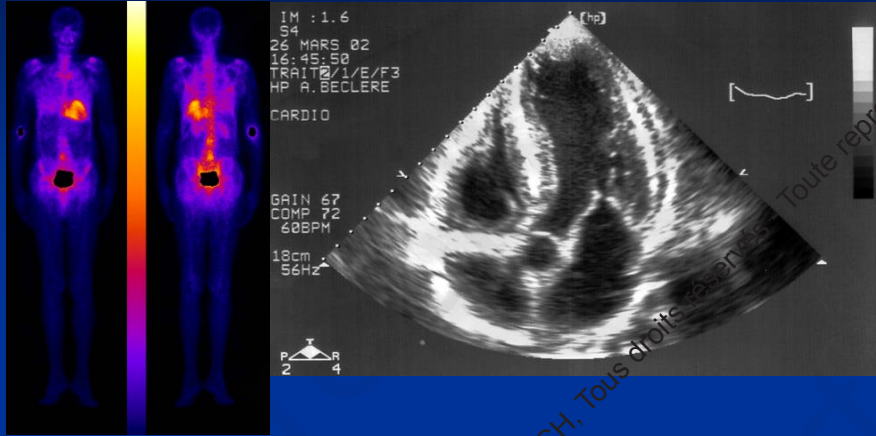
THAOS Registry, preliminary survival data, March 2014



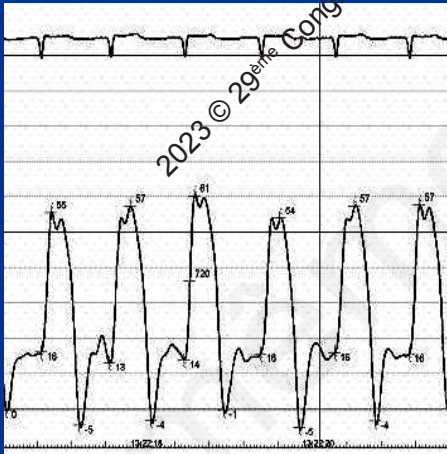
Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Cardiac	13	26	27	20	16	13	11	8	12	2	5	3	1	5	4	5
Neurologic	60	68	75	75	47	34	30	23	8	6	5	2	2	2	0	3
Mixed	19	16	16	20	24	19	13	11	9	7	13	11	10	9	8	6

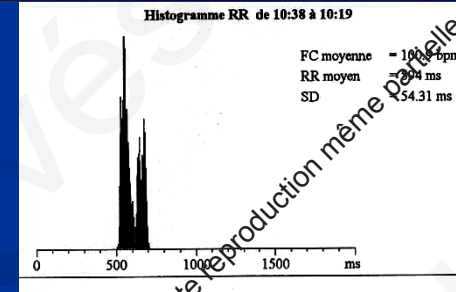
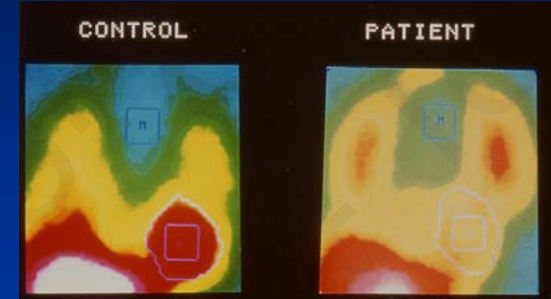
Infiltration de l'ensemble des structures cardiaques



Hypertrophy
infiltration



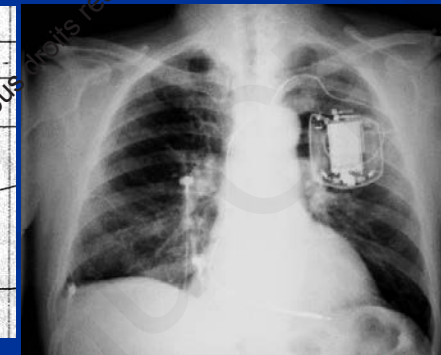
Restrictive Cardiomyopathy



Cardiac denervation



Conduction abnormalities
Sudden death ?



Amylose Cardiaque “sauvage” (wild type) ou sénile

- ▶ Depots de **TTR non mutée (wild-type)**
- ▶ Role de l' age (oxidative stress ?)
- ▶ Maladie systémique ; 10% neuropathies associées
- ▶ **+ 80 ans 95% hommes**
- ▶ Prevalence ????

prevalence estimated 3/10 000
200 to 500,000 worldwide

- ▶ SOUS DIAGNOSTIQUE
- ▶ SOUS PUBLIE
- ▶ SOUS TRAITE ,

LES AMYLOSE ATTR

80 ANS +

WT

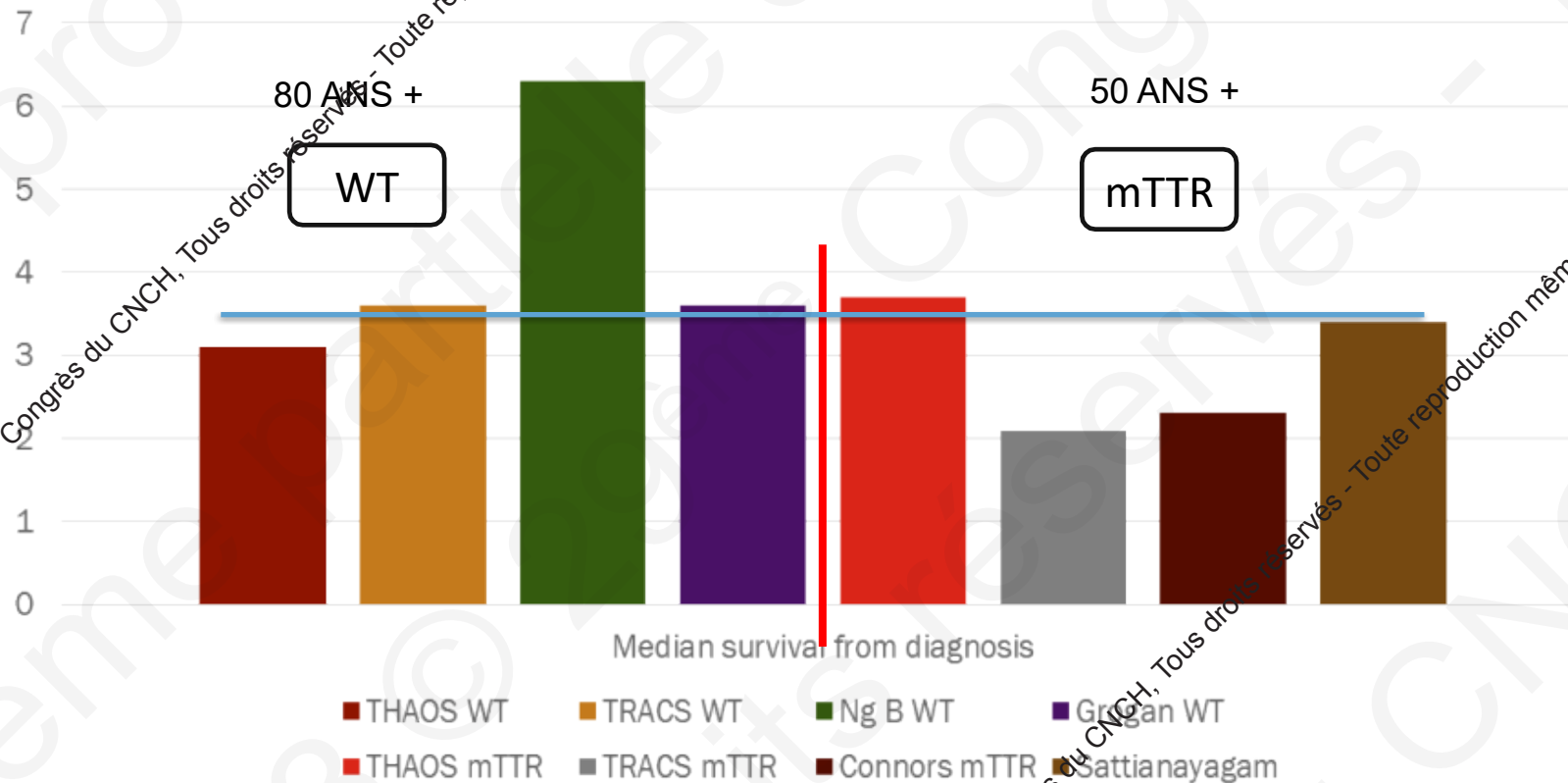
50 ANS +

mTTR

- THAOS : Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey <https://www.thaos.net/THAOS/aboutThaos.cfm>
- TRACS : Ruberg FL J. 2012;164(2):222-228
- Ng, B., et al. Arch Intern Med: 2005 165(12): 1425-1429.
- Grogan, M., et al. 2016; J Am Coll Cardiol 68(10): 1014-1020.
- Connors, L. H., et al. (2009). Am Heart J 158(4): 607-614.

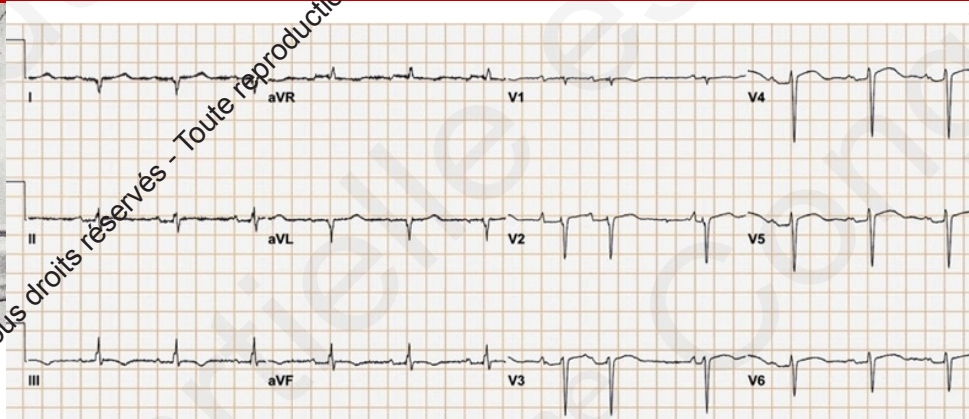
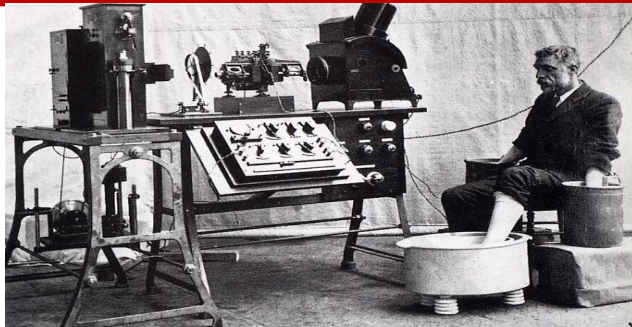
LES AMYLOSE ATTR

Médiane de survie à partir du diagnostic



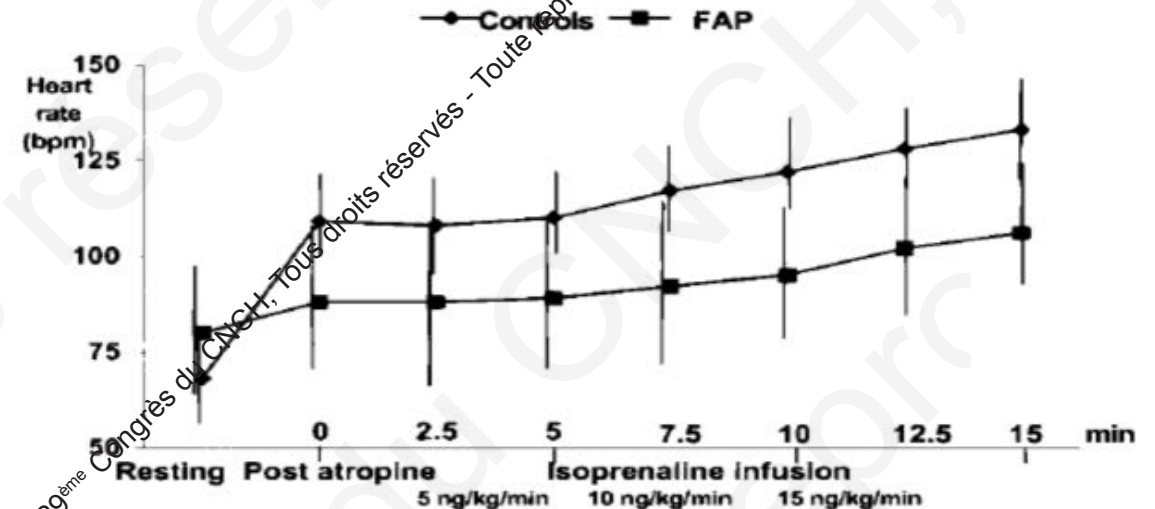
- THAOS : Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey <https://www.thaos.net/THAOS/aboutThaos.cfm>
- TRACS : Ruberg FL J. 2012;164(2):222-228
- Ng, B., et al. Arch Intern Med: 2005 165(12): 1425-1429.
- Grogan, M., et al. 2016; J Am Coll Cardiol 68(10): 1014-1020.
- Connors, L. H., et al. (2009). Am Heart J 158(4): 607-614.

ECG



Einthoven W. *Arch f d Ges Physiol.*
1895;60:101-123

- Microvoltage VS CMH/echo
- Bloc de branche, BAV
- Fibrillation atriale
- Incompétence chronotrope, bradycardie
- Diminution de la réponse à l'atropine

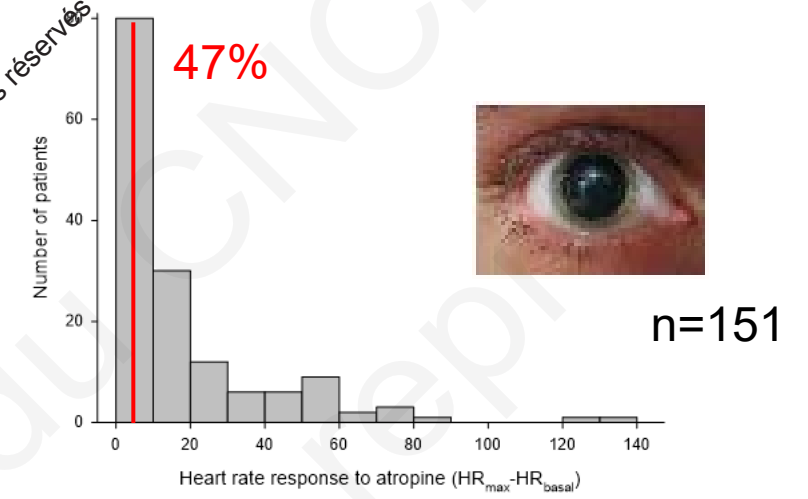
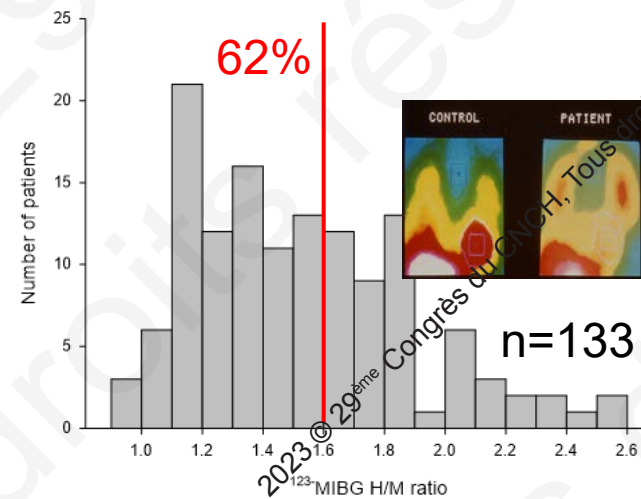
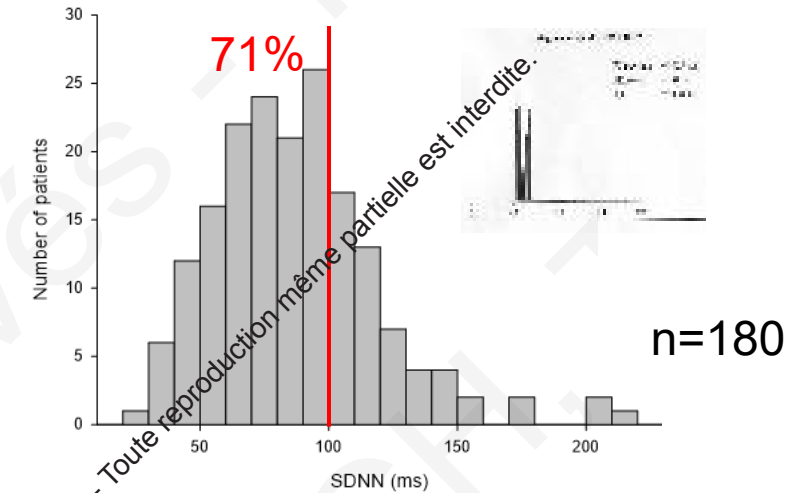
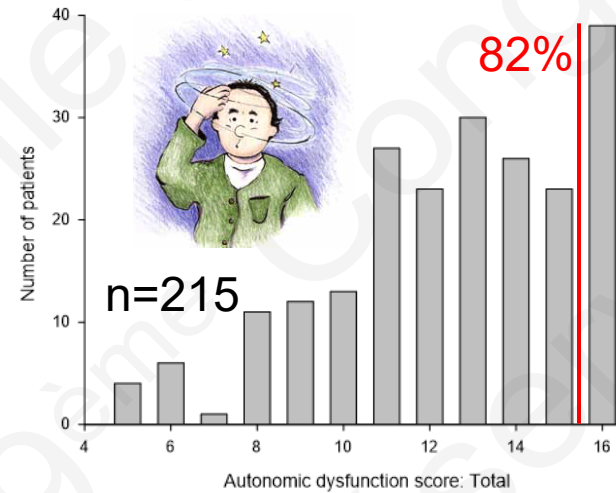


Falk RH *Cardiac Amyloidosis Circulation* 2011; 1079-1085

Delahaye et al, *Circulation.* 2001; 104:2911-2916 28

Denervation cardiaque

- **N=215 neuropathies amyloïdes**
- **97% des patients avaient au moins 1 test anormal**



Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis

Table 1 Frequency of atrial fibrillation in different types of cardiac amyloidosis

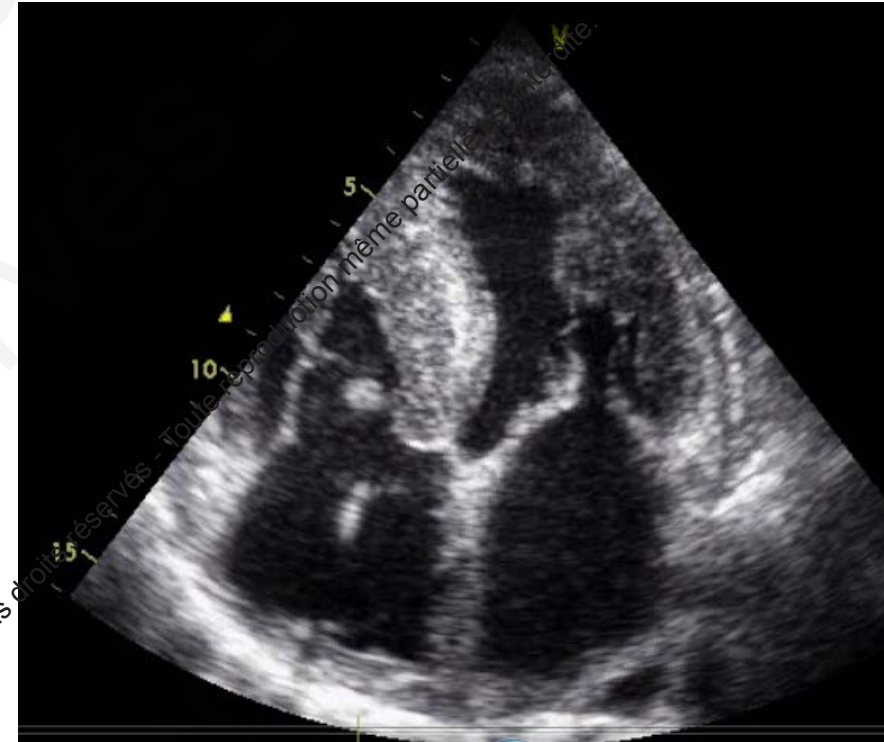
	N	AL amyloidosis (%)	ATTRm (%)	ATTRwt (%)
Rapezzi et al. ¹⁰	233	12	5	27
Longhi et al. ¹¹	262	9	11	40
Pinney et al. ¹²	138	16	NA	43
Kristen et al. ¹³	216	16	18	30
Grogan et al. ¹⁴	360	NA	NA	62

The study by Longhi et al. was the only one to focus on atrial fibrillation. Another limitation is that all five studies were retrospective.

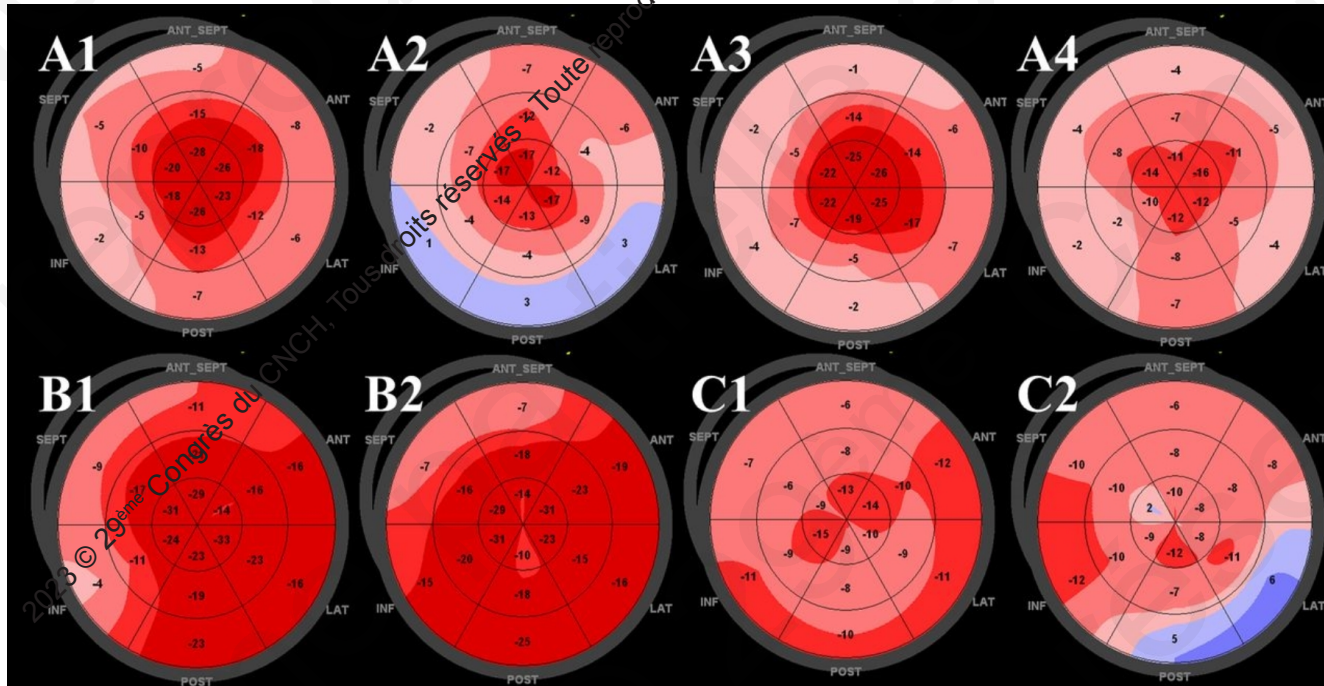
AL, amyloidosis immunoglobulin light chain-derived; ATTRm, amyloidosis transthyretin (TTR)-derived hereditary type; ATTRwt, amyloidosis transthyretin (TTR)-derived wild-type; NA, not applicable.

Echocardiography = HFpEF

- « Too easy » imaging, shiny image
- Excentric « hypertrophy » pattern
- $IVS > 12 \text{ mm}$ = ds criterion, cutoff value does not take into account the existence of a “grey zone”.
- RV thickening
- Restrictive mitral flow
- Thickened mitral and tricuspid leaflets
- Thickened atrial septum
- Pericardial effusion
- Preserved EF



LV STRAIN « Apical Sparing »

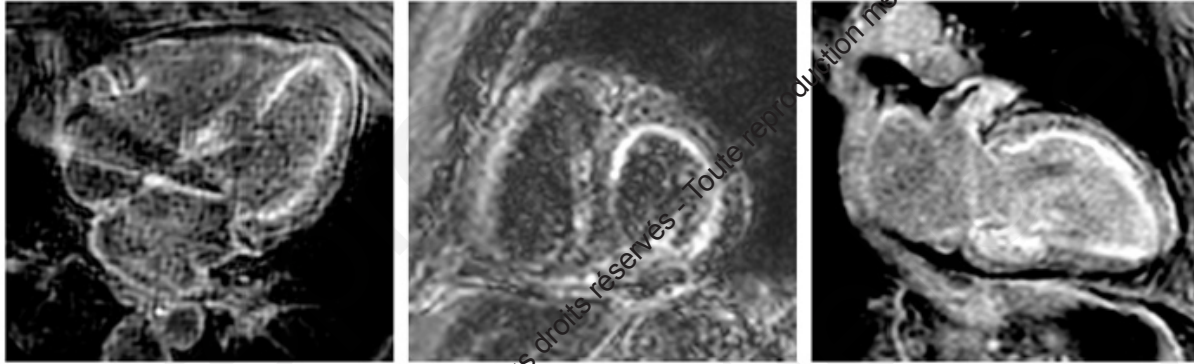


$$\text{Relative apical LS} = \frac{\text{Average apical LS}}{\text{Average basal LS} + \text{Average mid LS}}$$

If >1 = AMYLOIDOSIS
Sen 93%; Spe 82%

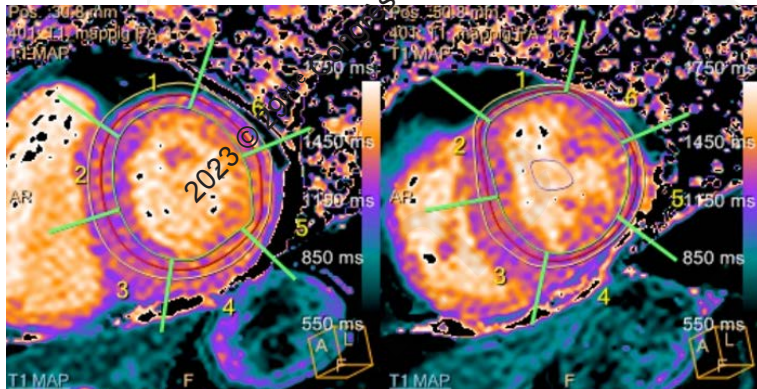
Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis, Phelan and al, Heart, 2012

IRM CARDIAQUE



sémiologie classique du rehaussement tardif de l'amylose cardiaque en IRM rehaussement sous-endocardique circonférentiel

Syed IS, et al. J Am Coll Cardiol Img 2010;3:155-164



cartographie du T₁ (T1 mapping): mesure du volume extra-cellulaire qui permet de quantifier la charge amyloïde: valeur pronostique.

Martinez-Naharro A, et al. J Am Coll Cardiol 2017;70:466-77

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis

Theodoros D. Karamitsos, MD, PhD,* Stefan K. Piechnik, PhD, MSCE,*

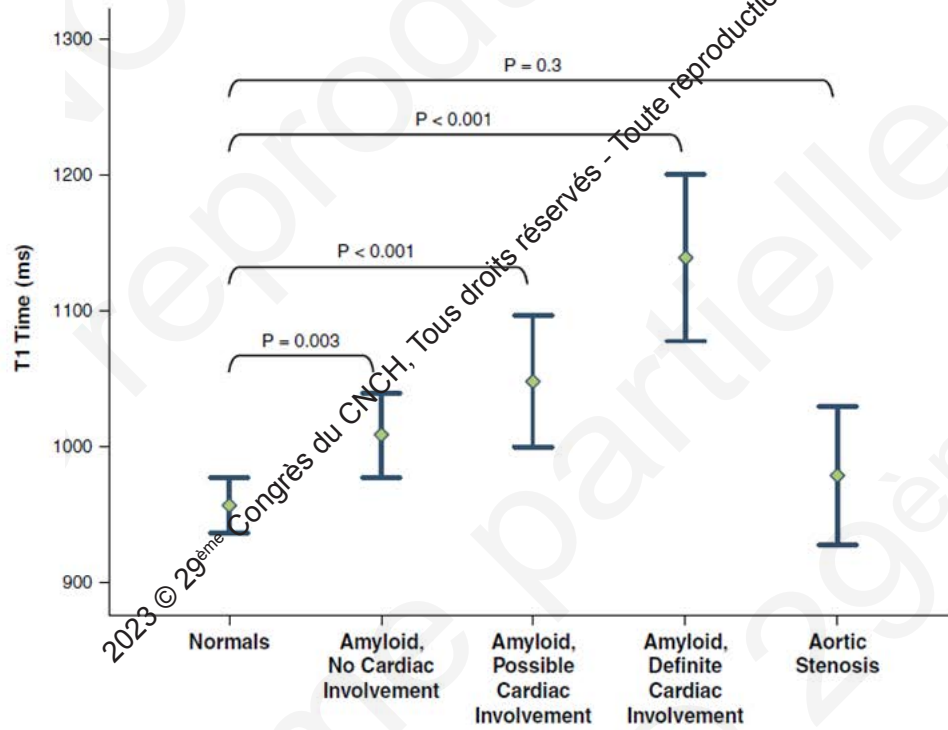


Figure 1. Myocardial T1 in Normal, Amyloid, and Aortic Stenosis

Mean noncontrast shortened modified look-locker inversion recovery (ShMOLLI) T1 values in 5 groups of patients. Error bars indicate ± 1 SD. Other between-groups comparisons: amyloid without cardiac involvement versus possible cardiac amyloid, $p = 0.265$; amyloid without cardiac involvement versus definite cardiac amyloid, $p < 0.001$; amyloid without cardiac involvement versus aortic stenosis, $p = 0.606$; possible cardiac amyloid versus definite cardiac amyloid, $p < 0.001$; possible cardiac amyloid versus aortic stenosis, $p = 0.001$; and definite cardiac amyloid versus aortic stenosis, $p < 0.001$.

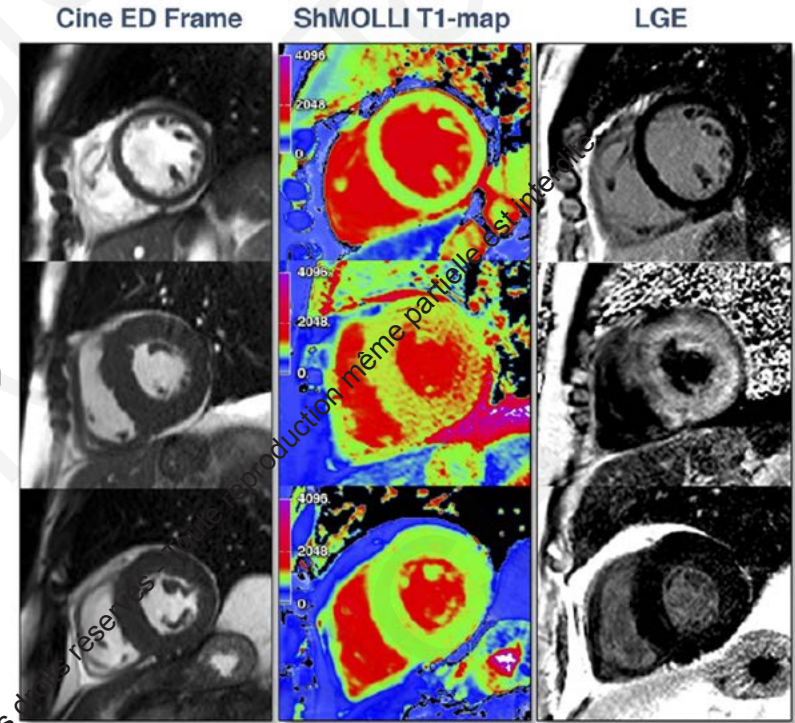


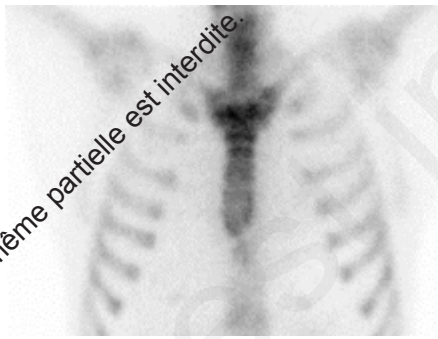
Figure 3. Characteristic Examples From CMR Scans

Cardiac magnetic resonance (CMR) end-diastolic frame from cine (left panel), ShMOLLI noncontrast T1 map (middle panel), and late gadolinium enhancement (LGE) images (right panel) in normal volunteer, aortic stenosis patient, and cardiac amyloid patient. Note the markedly elevated myocardial T1 time in the cardiac amyloid patient (1,170 ms, into the red range of the color scale) compared to the normal control (955 ms) and the patient with aortic stenosis and left ventricular hypertrophy (998 ms). ED = end diastolic; other abbreviations as in Figures 1 and 2.

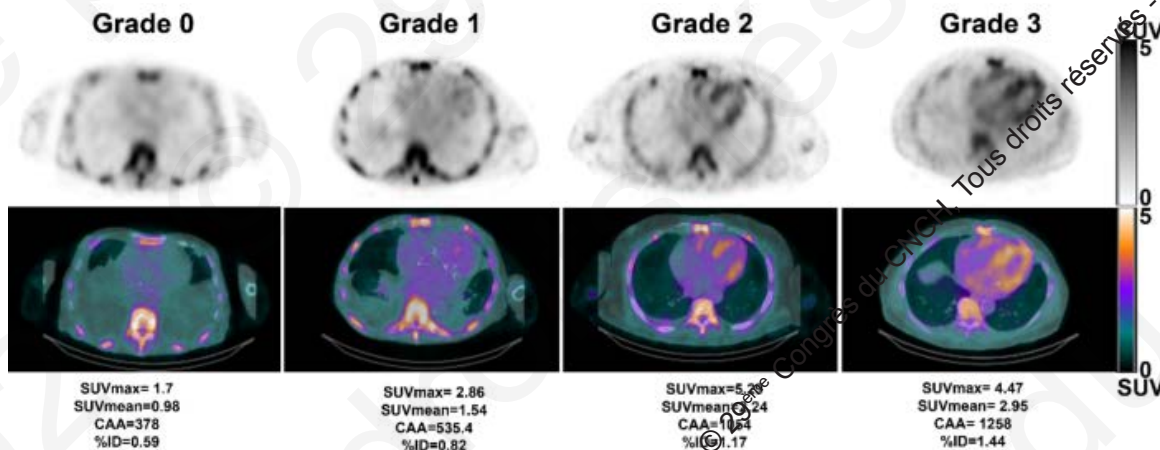
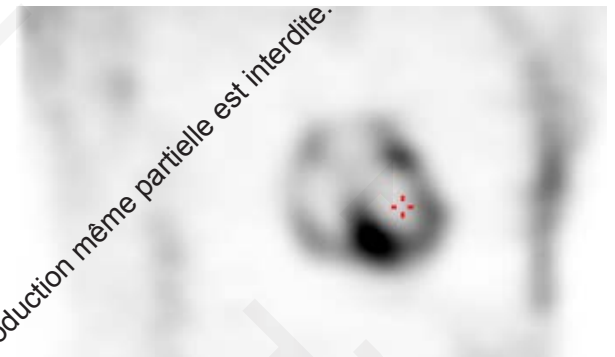
« Bone » scintigraphy

^{99m}Tc-DPD

- ^{99m}Tc-HMDP
- PYP
- Planar and SPECT acquisitions performed 3 hours after tracer injection.
- Cardiac uptake Perugini visual score:
 - grade 0=absent cardiac uptake;
 - grade 1=mild uptake less than bone;
 - grade 2=moderate uptake equal to bone
 - grade 3=high uptake greater than bone.
- Quantification: rapport cœur/poumon



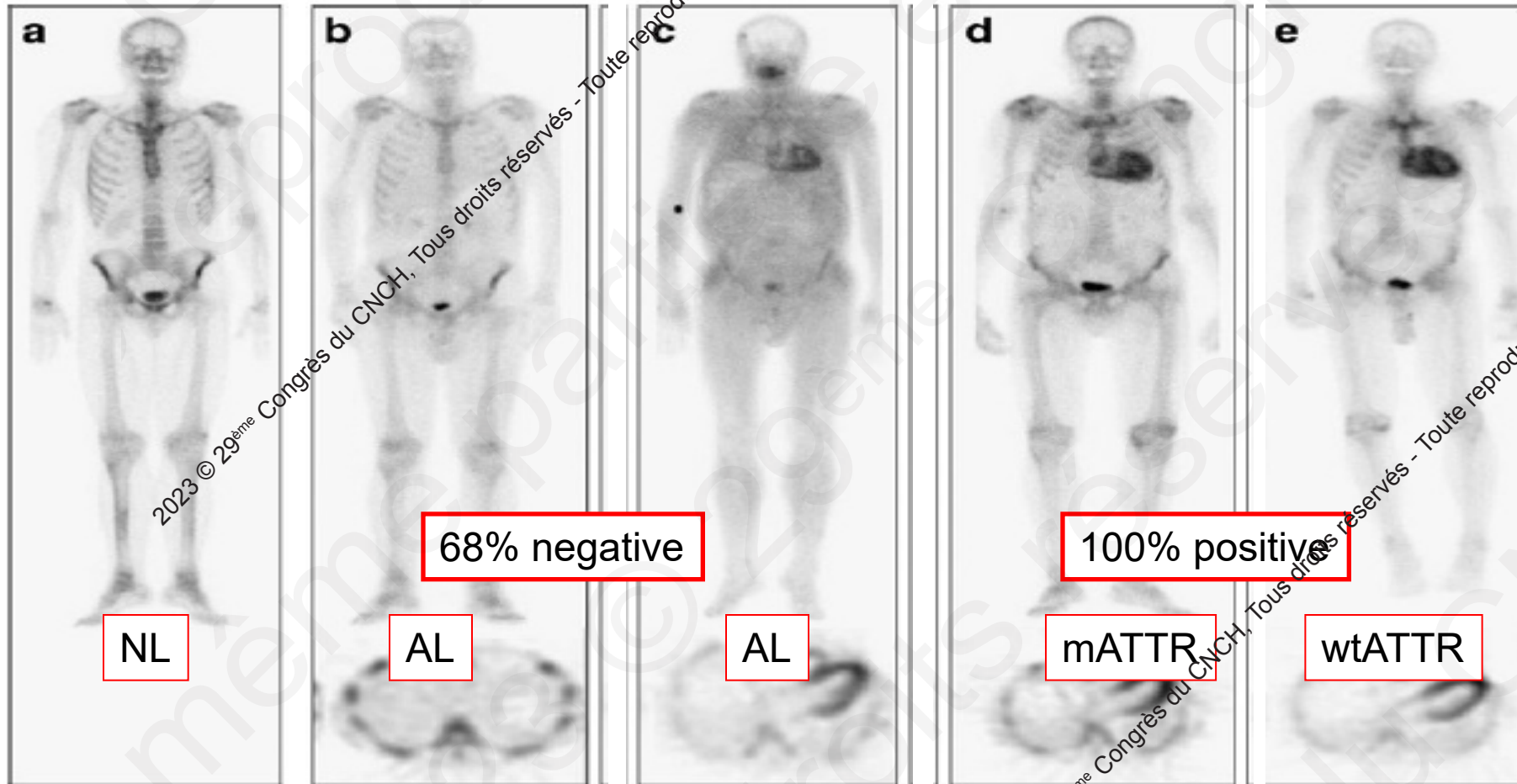
Score: 3; H/L: 11



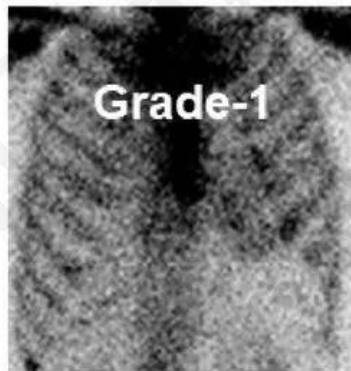
Absolute Quantitation of Cardiac ^{99m}Tc-pyrophosphate Using Cadmium Zinc Telluride-based SPECT/CT

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

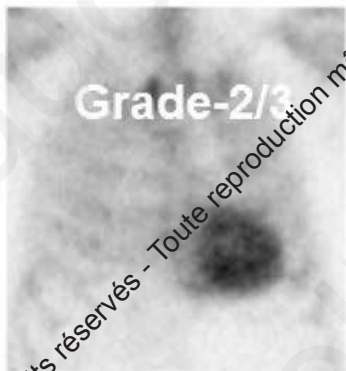
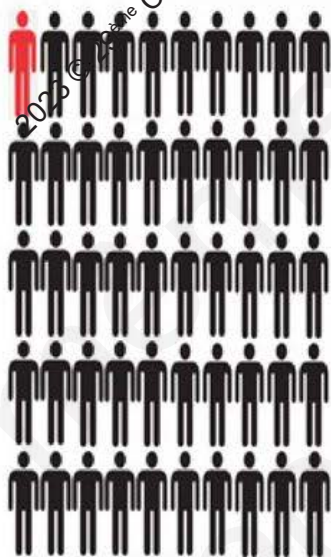
Usefulness and limitations of ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy



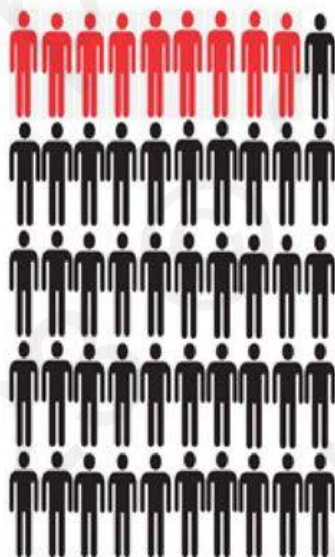
Diagnosed by DPD Bone Scintigraphy



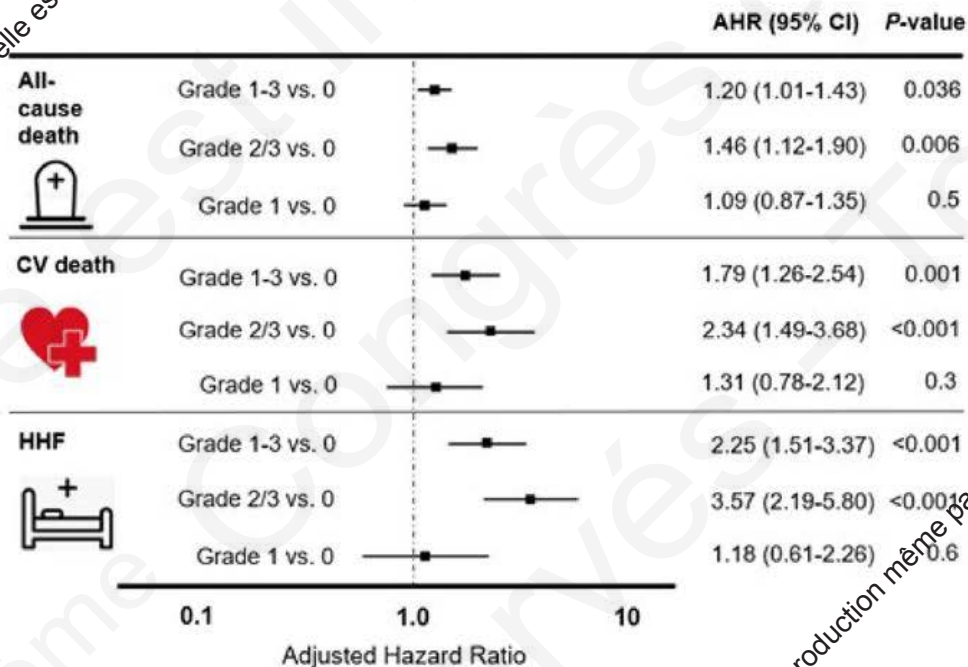
1:50 Patients
of Non-Cardiac
Referrals



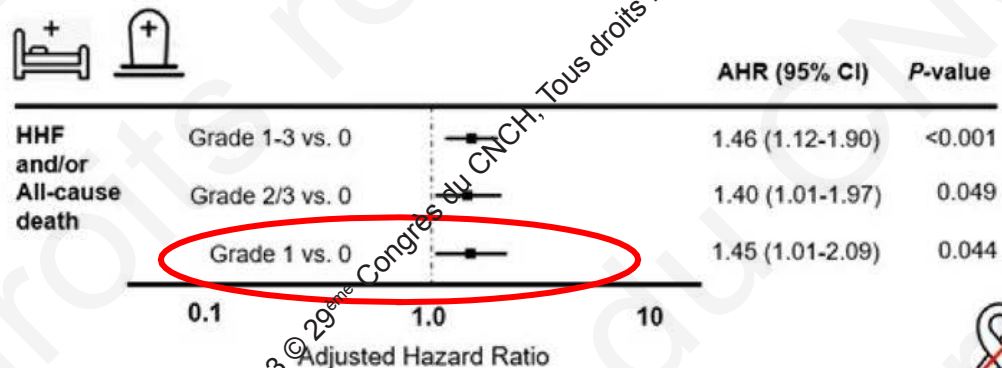
9:50 Patients
of Cardiac
Referrals



All-Comers: DPD+ Associates with Adverse Outcomes



Cancer-Free Cohort: Grade-1 Also has Worse Outcomes



EN PRATIQUE

■ PATIENT ADRESSE POUR SUSPICION D'AMYLOSE

- HFpEF
- biomarqueurs
- ECG, Holter
- Echo (IRM)

Scinti DPD

chaines légères

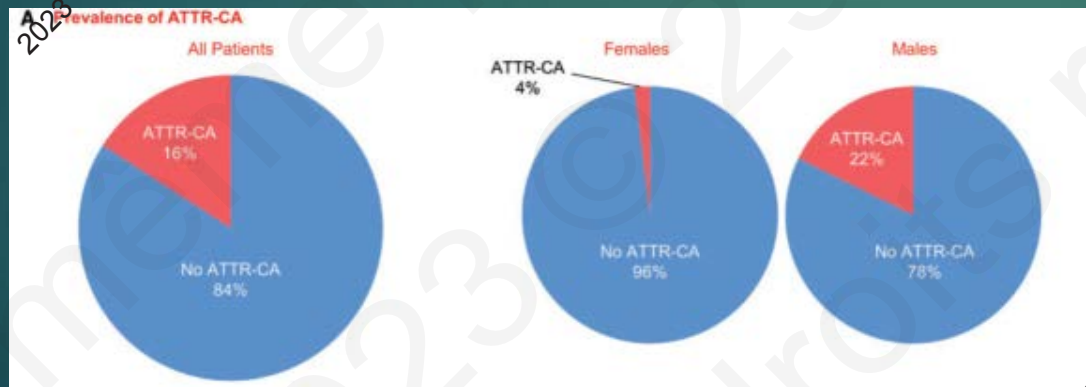
test génétique

■ PORTEUR DE MUTATION (test génétique +)

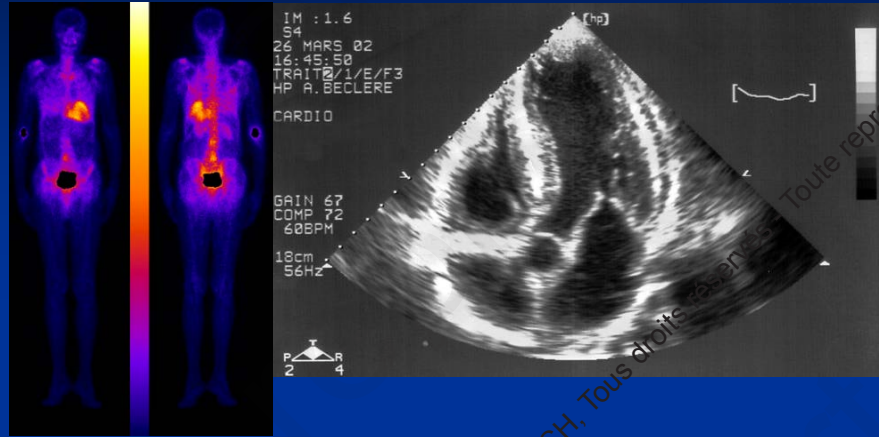
- Surveillance clinique + ECG + NTpBNP
- Début de la maladie ?
- Imagerie multimodalité
 - Echo
 - IRM
 - Scinti DPD

SITUATIONS PARTICULIERES

- ▶ Découverte fortuite / scintigraphie osseuse: 1,4% après 80 ans
- ▶ Séries autopsiques « tout venant » HFPEF: 5% amyloses cardiaques (25-60% de présence de dépôts)
- ▶ Séries scintigraphiques HFPEF: 13% dues a amylose
- ▶ CMH : 9%
- ▶ 2 séries RAC/TAVI: 14 et 16% France : 15 000 TAVR/an = 2250WT/an ?

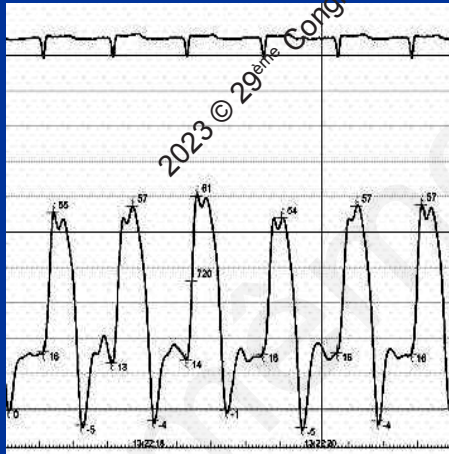


Infiltration de l'ensemble des structures cardiaques



Hypertrophy
infiltration

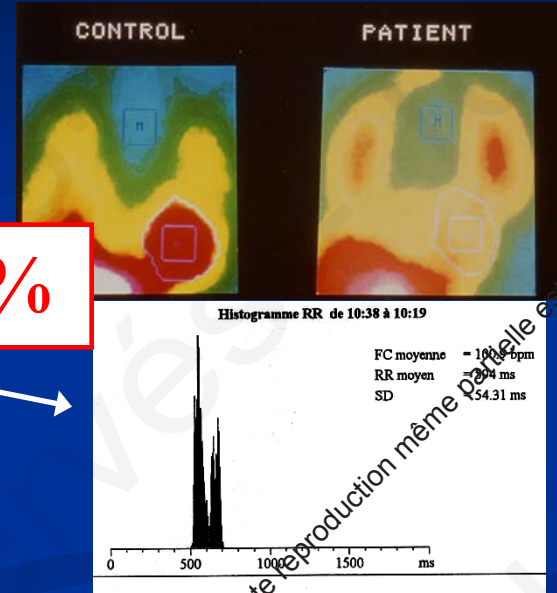
25-65%



Restrictive Cardiopathy

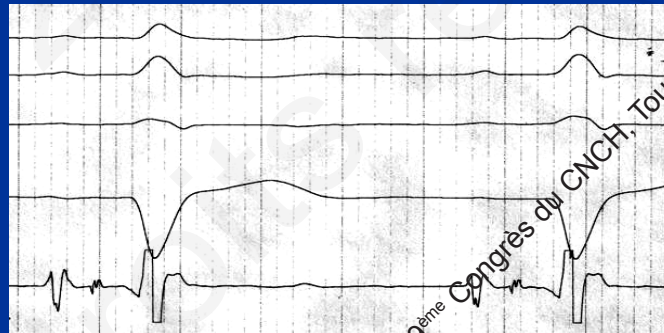


85%

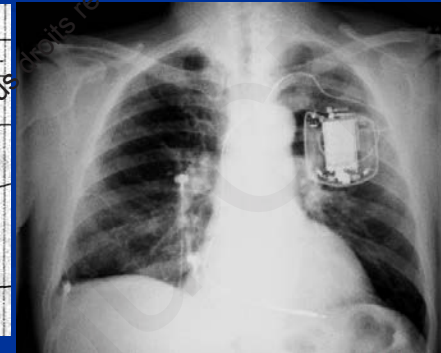


Cardiac denervation

35%



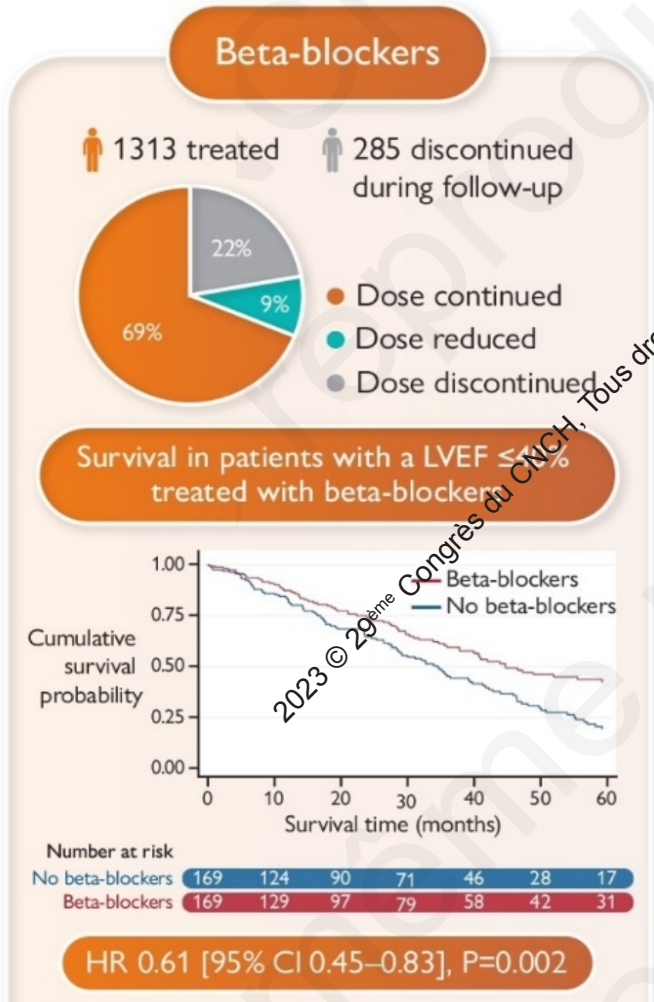
Conduction abnormalities
Sudden death ?



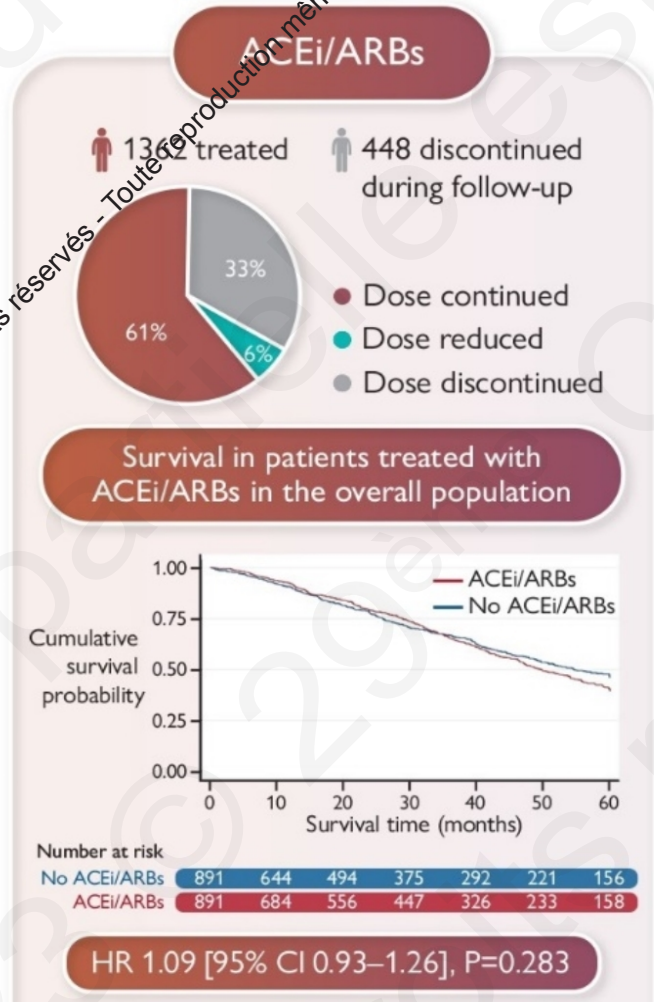
Traitements conventionnels dans l'amylose cardiaque :

- Pas d'insuffisance cardiaque: NYHA Cl 1 , BNP normal, écho normal: surveillance
- FAC asymptomatique:
 - épaissement à l'échographie/IRM/scintigraphie +/-, dénervation+/-: surveillance
 - trbles conductifs: PM
- Insuffisance cardiaque débutante: Clinique, NTproBNP
 - Traitement diurétique +++++, éducation thérapeutique
 - Attention à la bradycardie, facteur d'aggravation: les β -bloquants sont délétères
 - Anticalciques, digoxine : non
- Insuffisance cardiaque récidivant sous traitement:
 - Nécessité d'augmenter les doses de diurétiques
 - Réhospitalisations
 - **Transplantation cardiaque?**

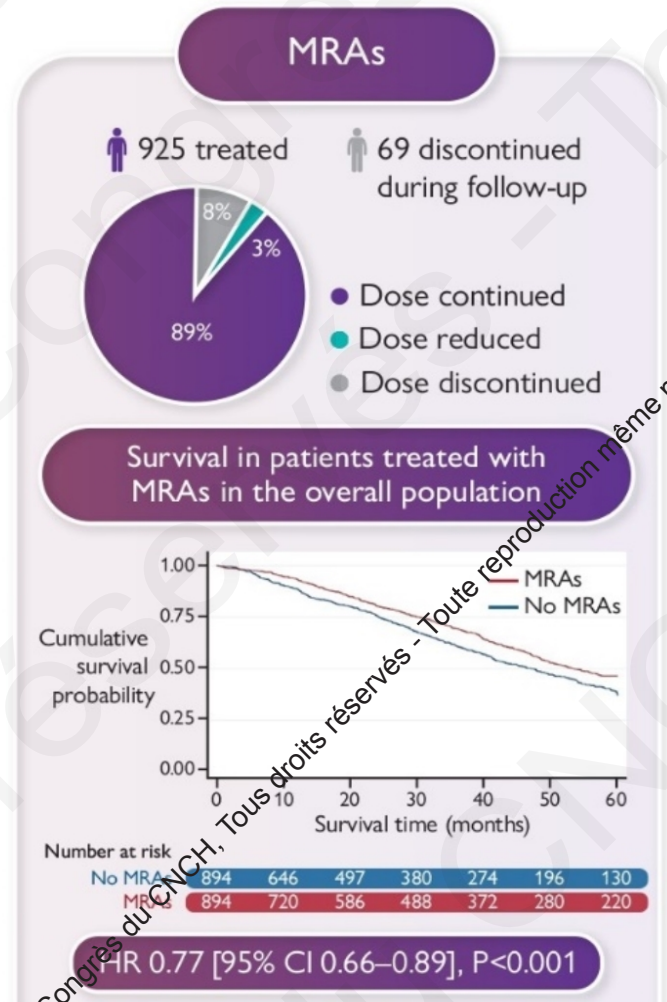
Traitements conventionnels dans l'amylose cardiaque : lesquels sont vraiment contre indiqués ?



LVEF ≤ 40%



No effect

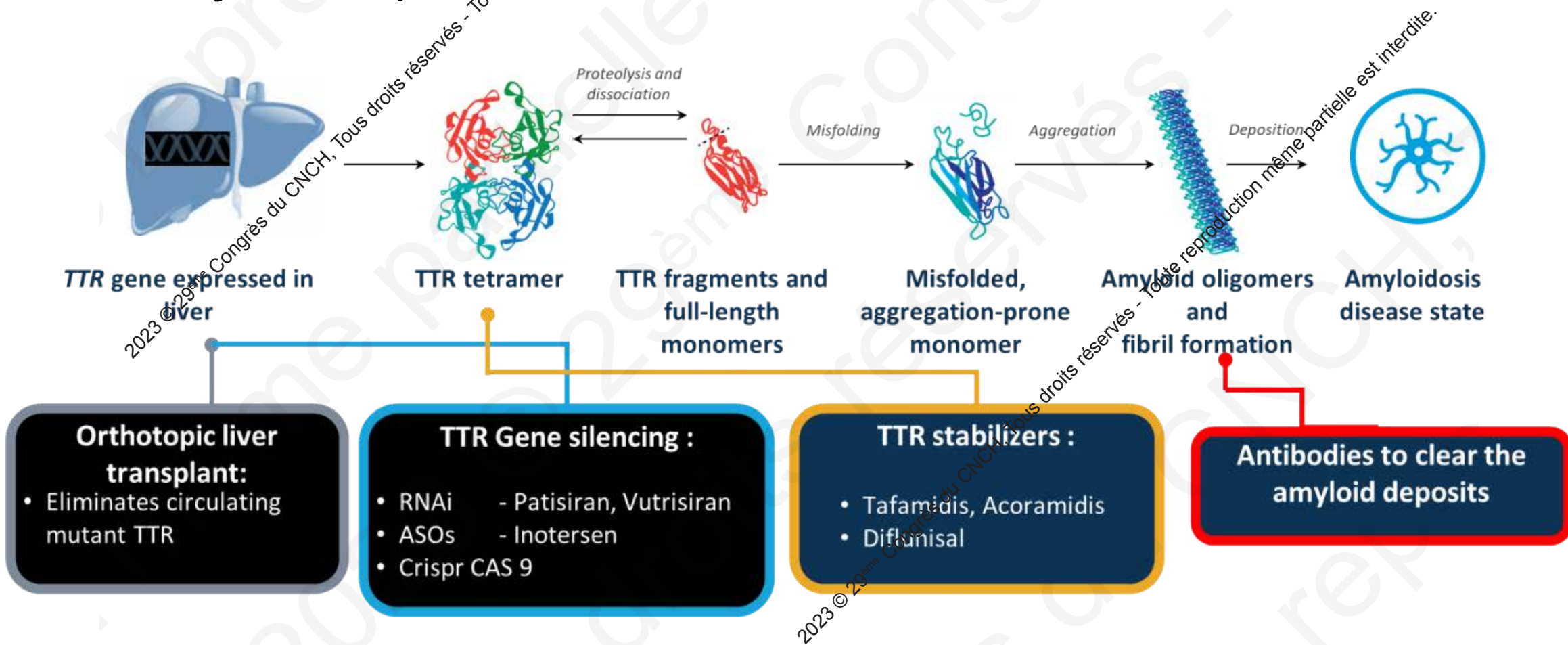


LVEF >40%

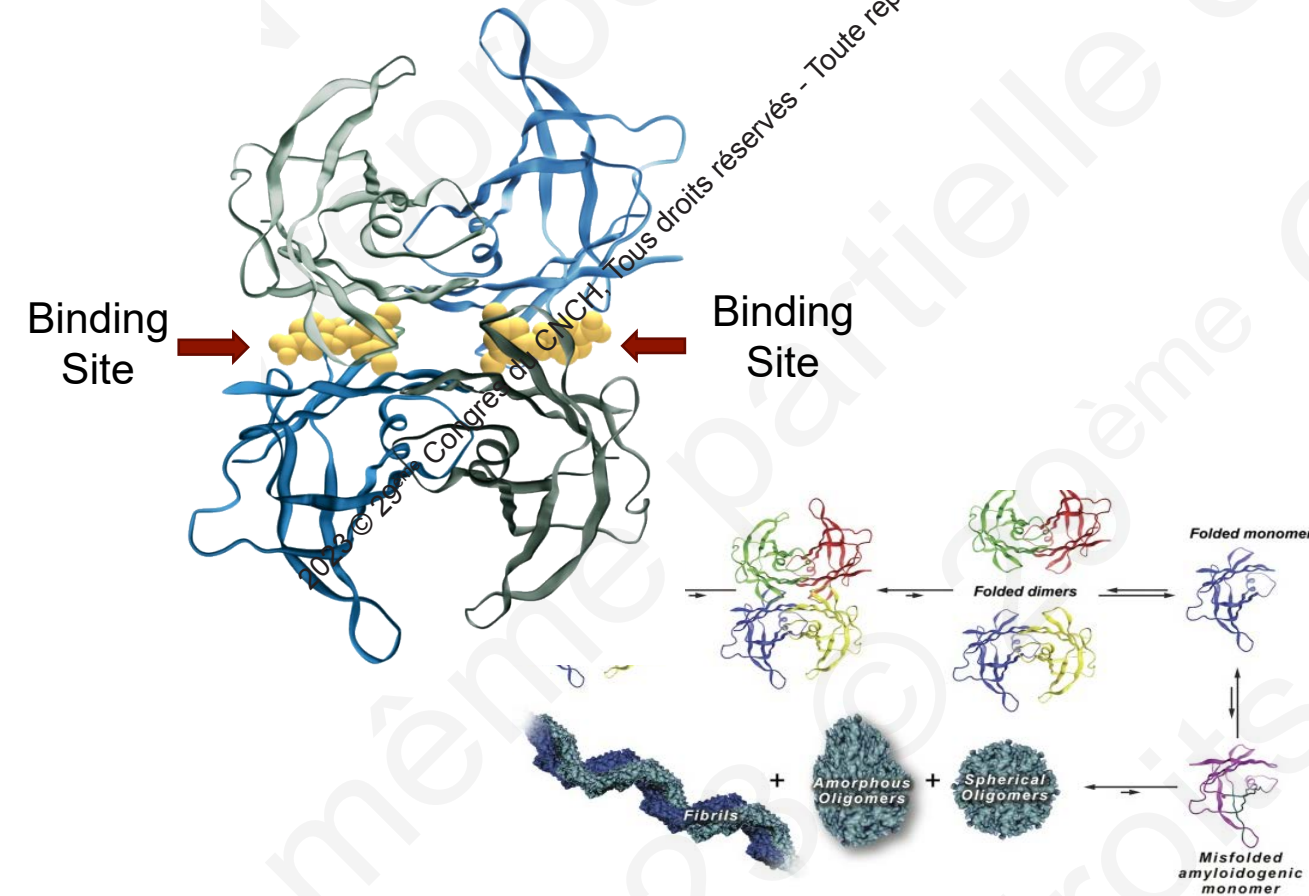
- => approche pragmatique!!
- Limites
 - retrospectif
 - Appariement ?
 - Tt antiamyloïde?

Traitement spécifique

■ Antiamyloid therapies:



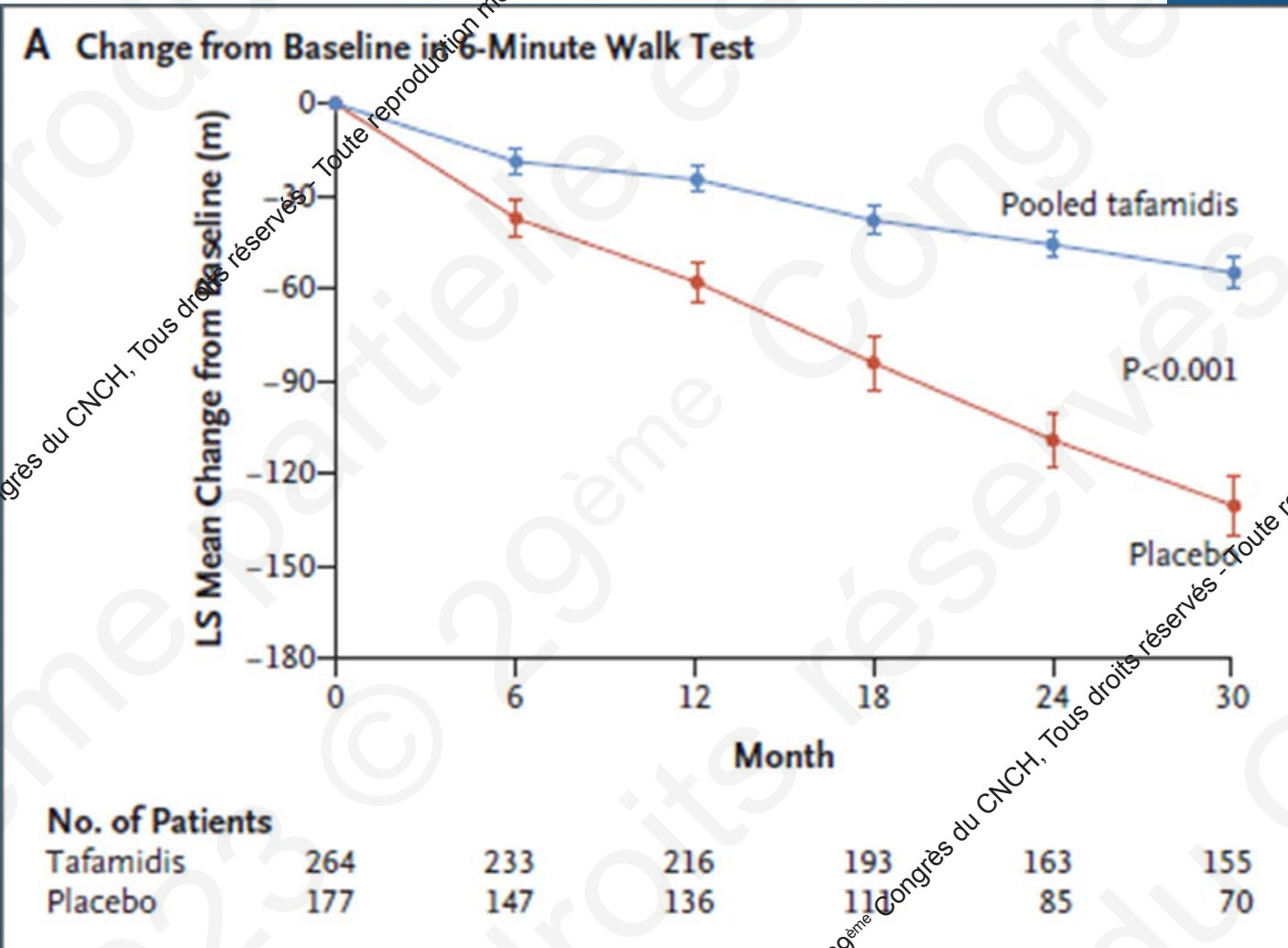
Vyndapel® (Tafamidis)



- Selective transthyretin stabilizer
- Avoids the rate-limiting step of tetramer dissociation
- Since 2011 approved for treatment of hereditary ATTR polyneuropathy stage I by EMA, but not by the FDA
- Approval FDA and EMA 2019 for amyloid cardiomyopathy (FAC and WT)

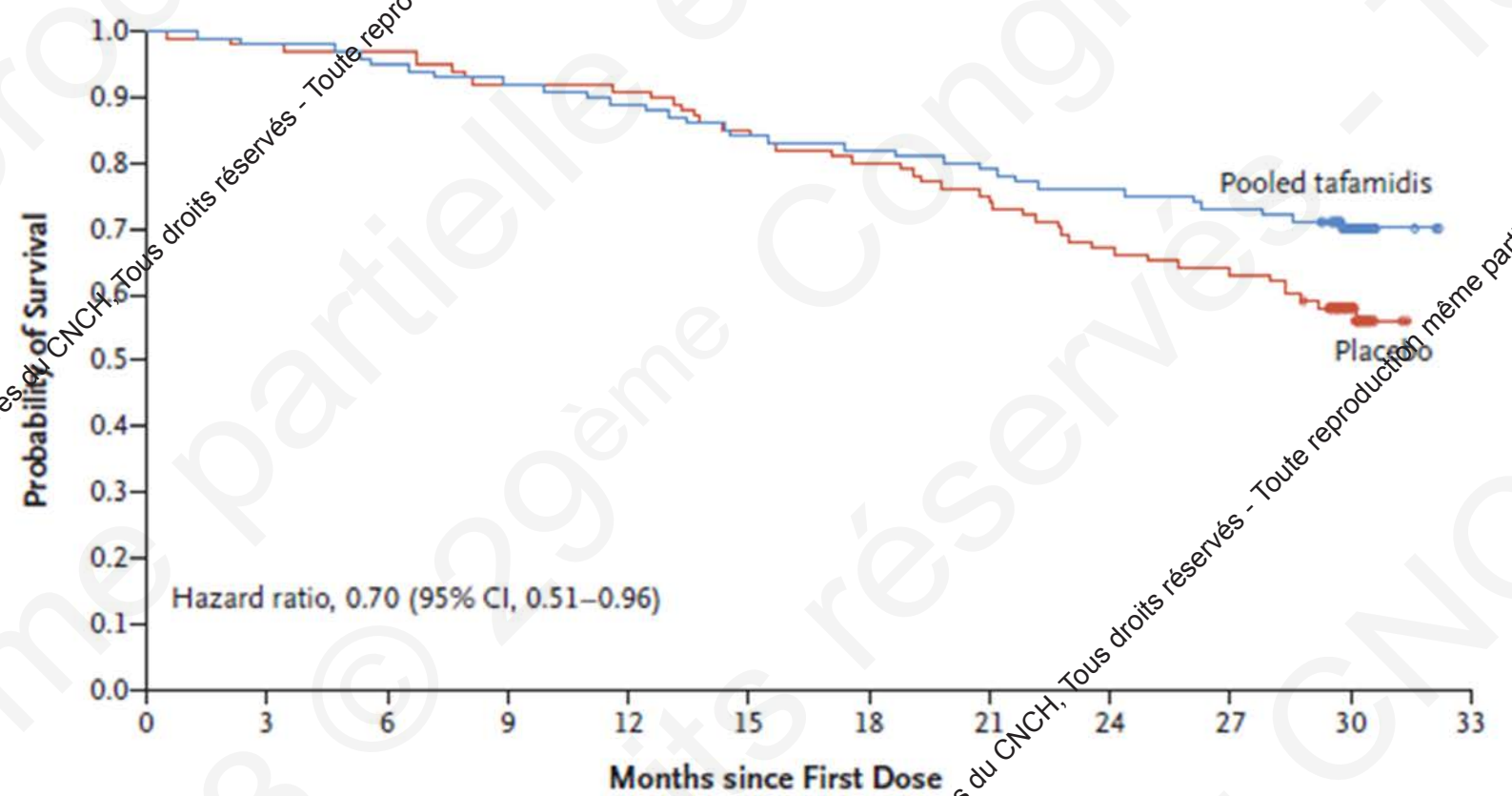
Bulawa, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2012).

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy



Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

B Analysis of All-Cause Mortality



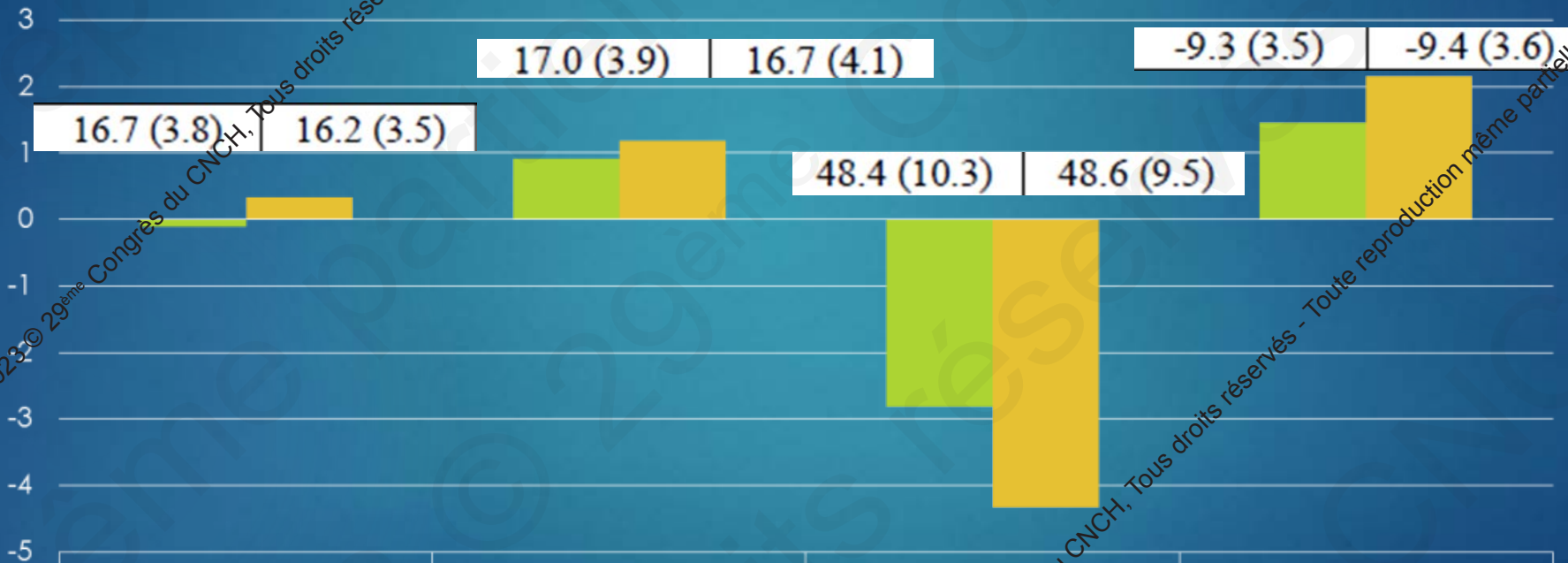
No. at Risk (cumulative no. of events)

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

N=441
75% wild type
25% mutés

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

EVOLUTION DES PARAMETRES ECHOGRAPHIQUES



■ TAFAMIDIS n=264

■ PLACEBO n=177

IVS

-0,11

0,33

PW

0,92

1,19

EF

-2,82

-4,34

GLS

1,46

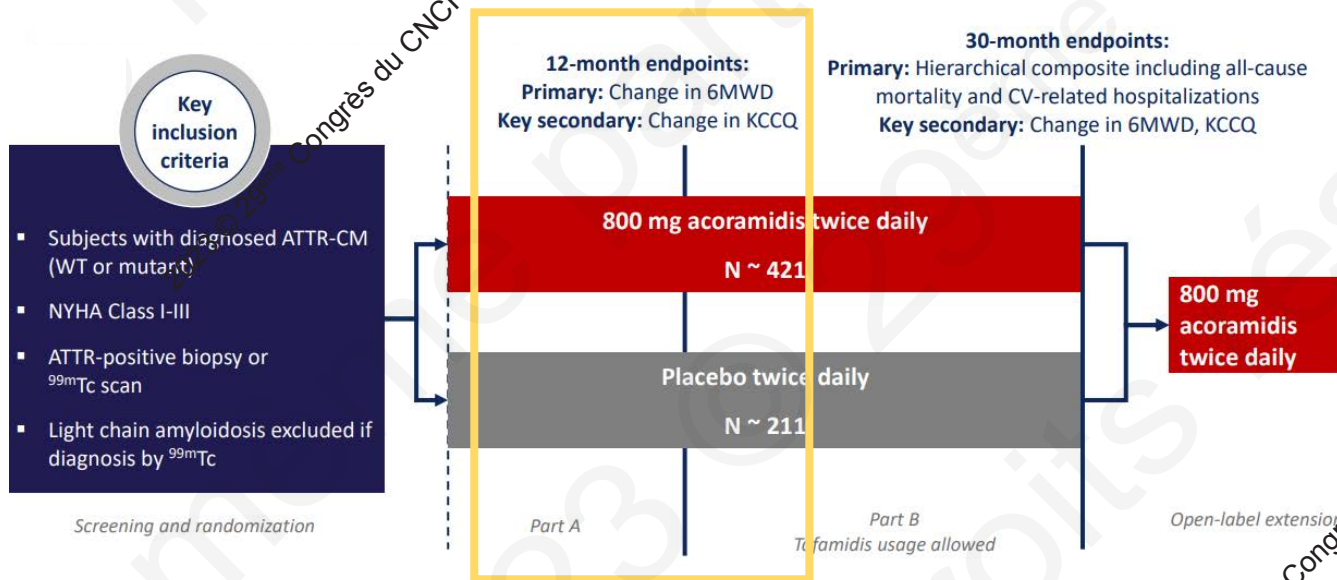
2,16



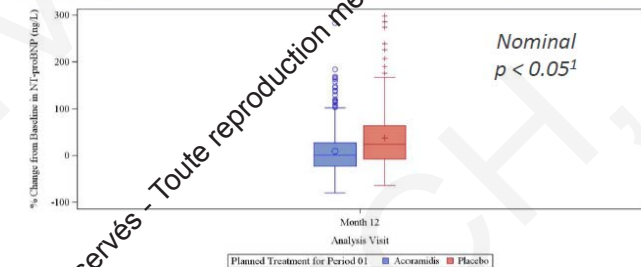
Phase 3 ATTRibute-CM (acoramidis)

Outcomes in patients with ATTR cardiomyopathy in the ATTRibute-CM trial

- **At 12 months, acoramidis treatment did not demonstrate improvement in 6MWT (primary endpoint).**
- At 12 months, positive improvement in KCCQ-OS, positive reduction in NTproBNP and serum TTR were observed (secondary endpoints).
No safety signals of clinical concern

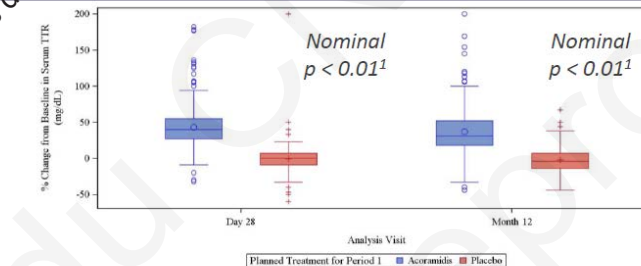


Percent change from baseline in NT-proBNP²



Note: to facilitate a focused review of the vast majority of the data, outliers greater than 300% change from baseline are not included in this plot.

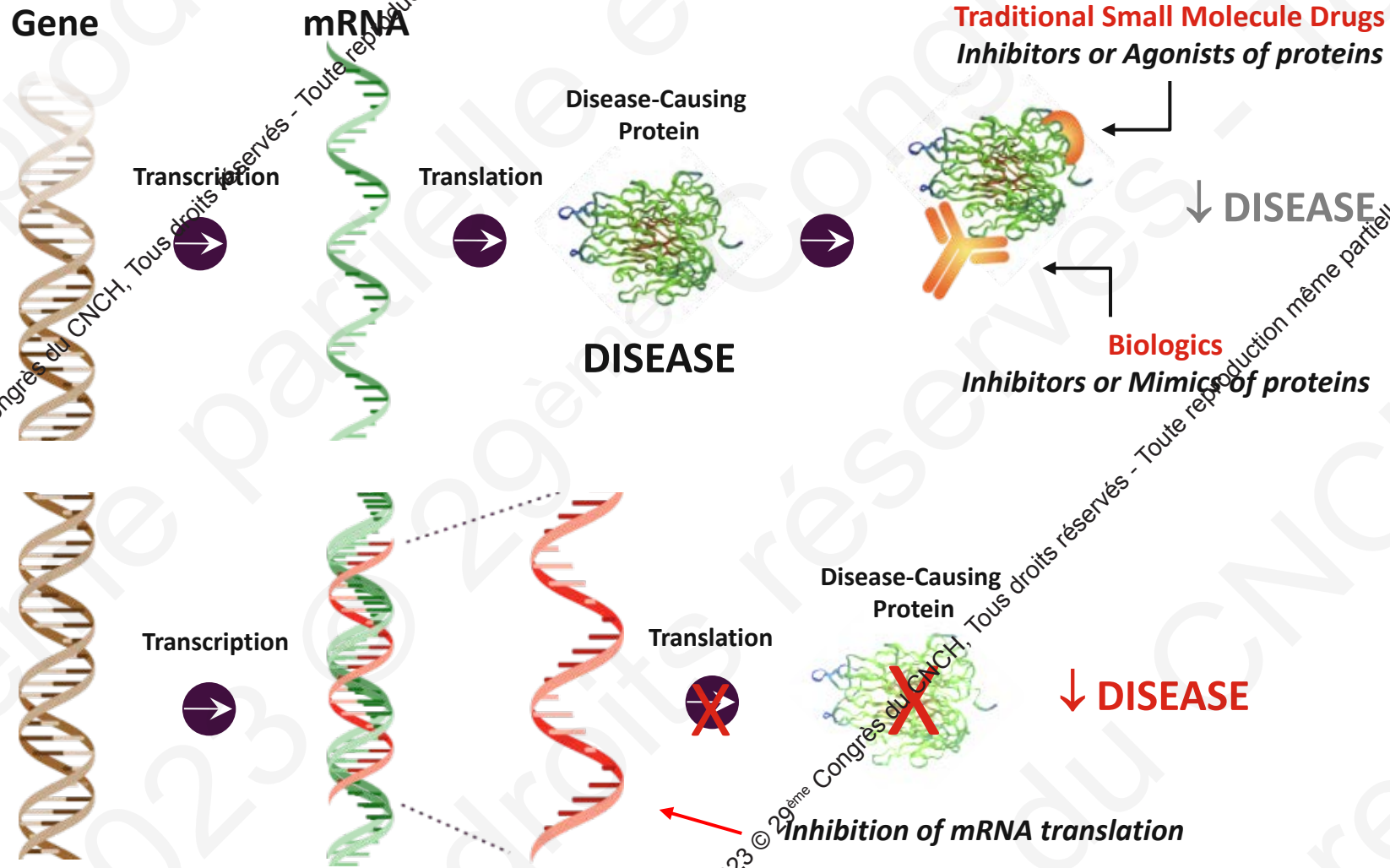
Percent change from baseline in serum TTR²



Note: to facilitate a focused review of the vast majority of the data, outliers greater than 200% change from baseline are not included in this plot.

REVOLUTION

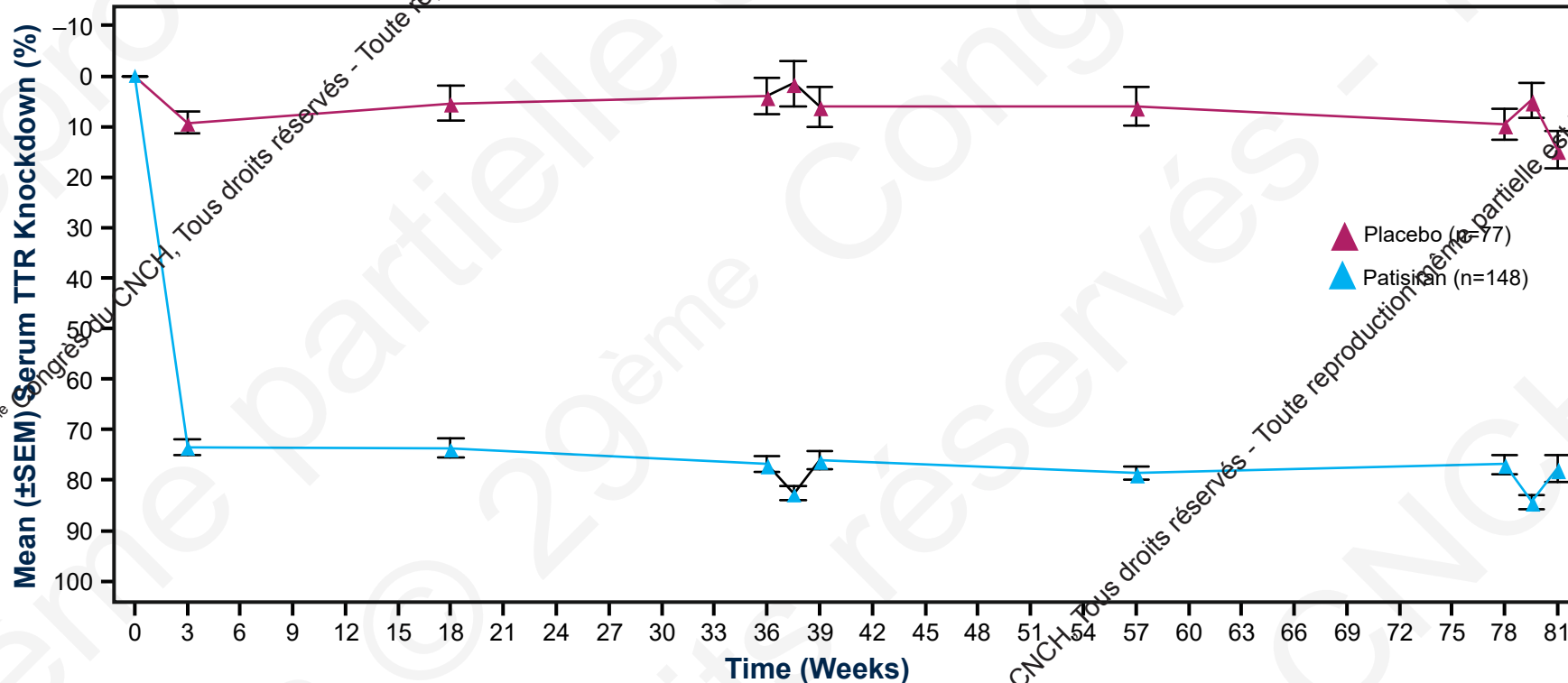
Small interfering RNA siRNA



Patisiran Phase 3 APOLLO Study Results

Serum TTR Reduction

81% median serum TTR reduction in the patisiran group during the 18 months¹

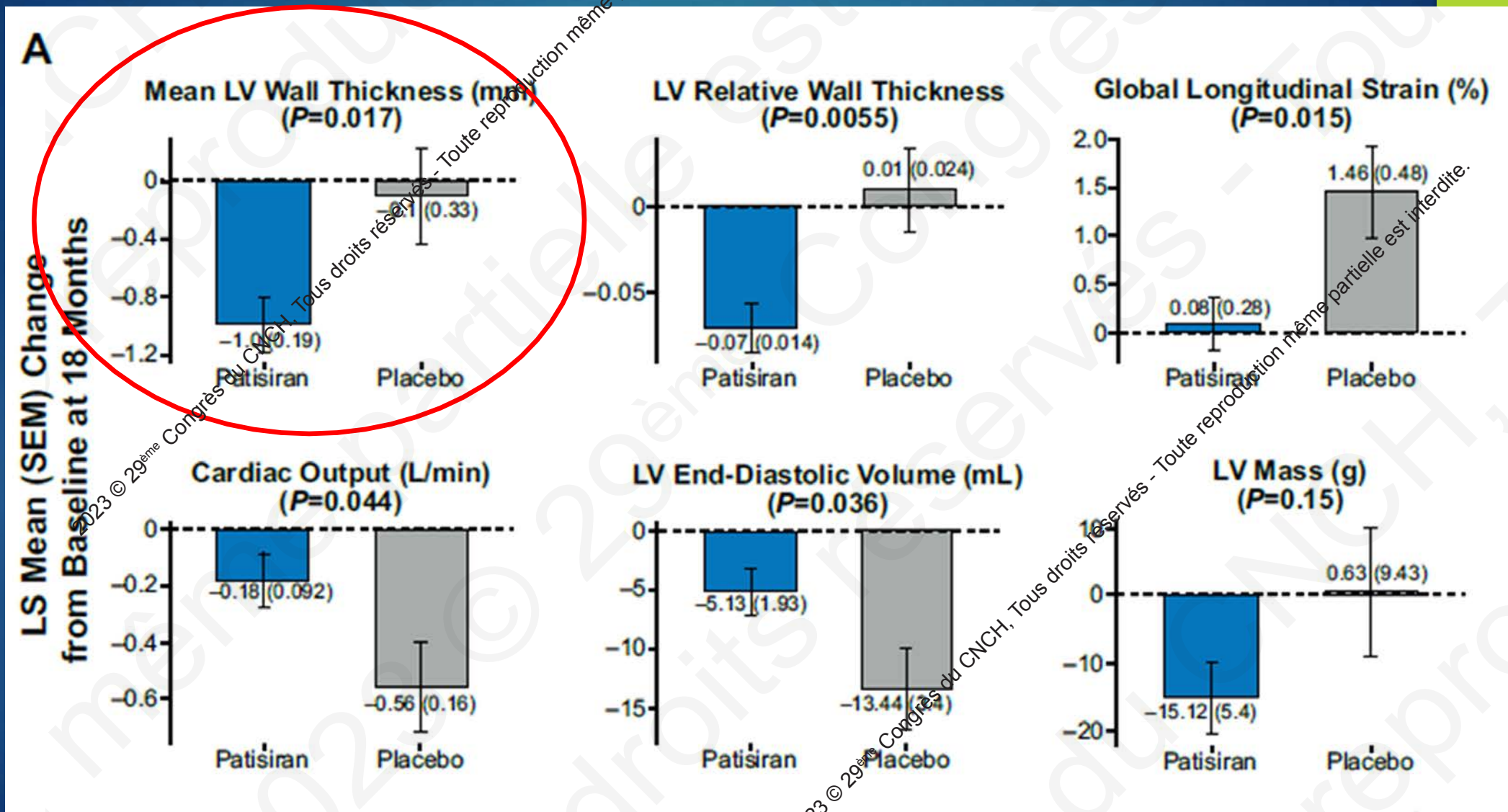


TTR Change	CFB at 9 months		CFB at 18 months	
	Placebo (n=77)	Patisiran (n=148)	Placebo (n=77)	Patisiran (n=148)
Mean (SEM) serum TTR knockdown ²	1.5% (4.47)	82.6% (1.36)	4.8% (3.38)	84.3% (1.48)

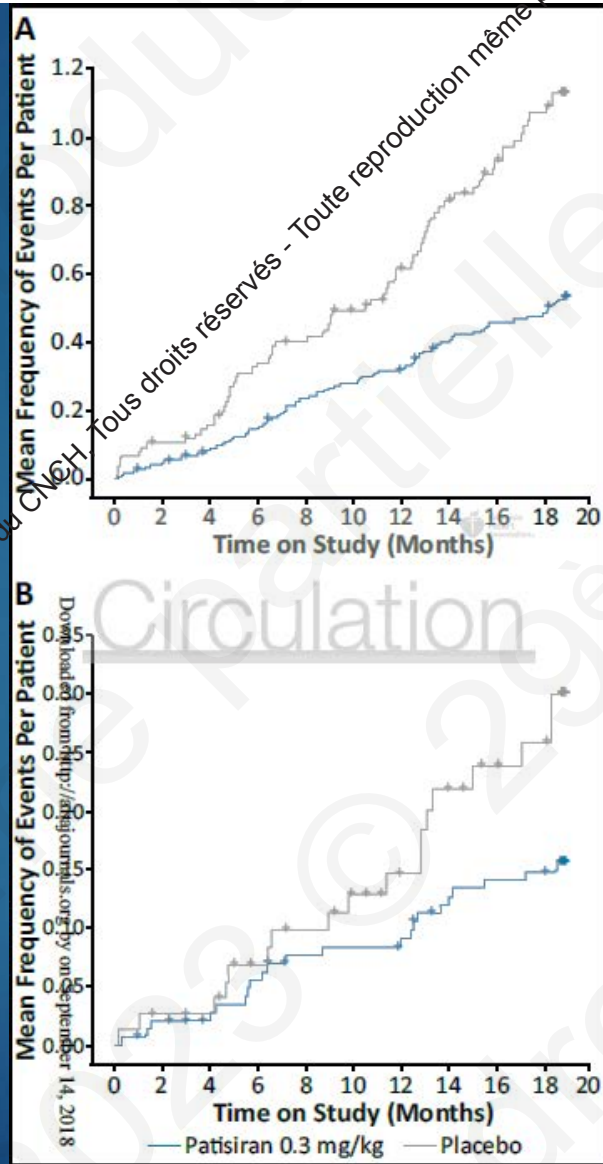
1. Adams et al. *N Engl J Med* 2018;379:11–21; 2. Adams et al. *First European Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients* 2017 Oral Presentation 09

Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of the APOLLO Study

cardiac subpopulation
(n=126; 56% of total population)

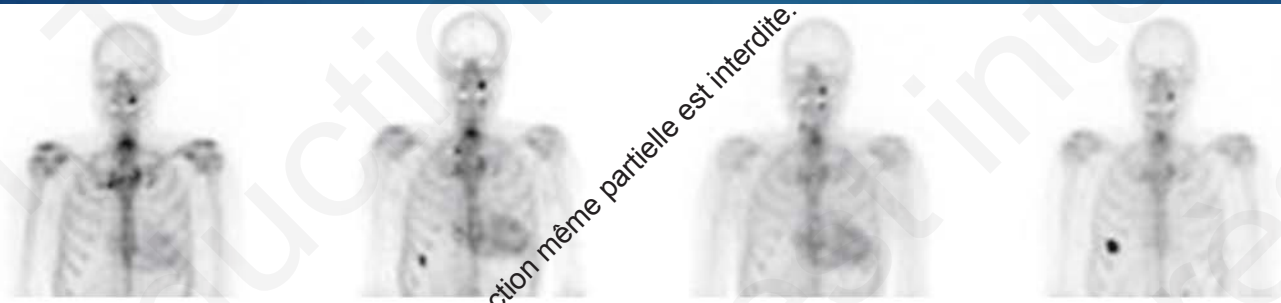


Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of the APOLLO Study



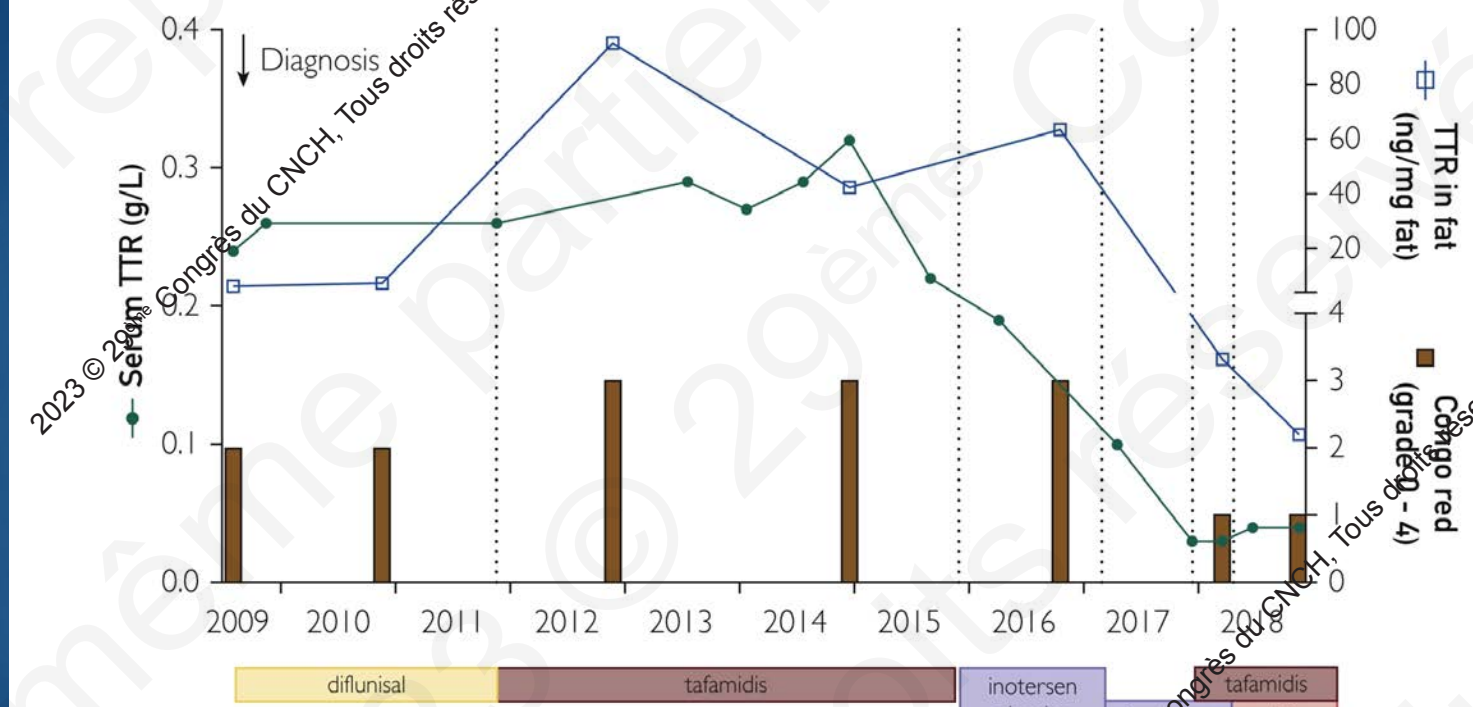
ALL CAUSE HOSPITALIZATION AND DEATH

CARDIAC HOSPITALIZATION AND DEATH



	2012	2014	2016	2018
Perugini grade	1	2	2	0
H/B ratio	1.20	1.62	1.60	0.92

A

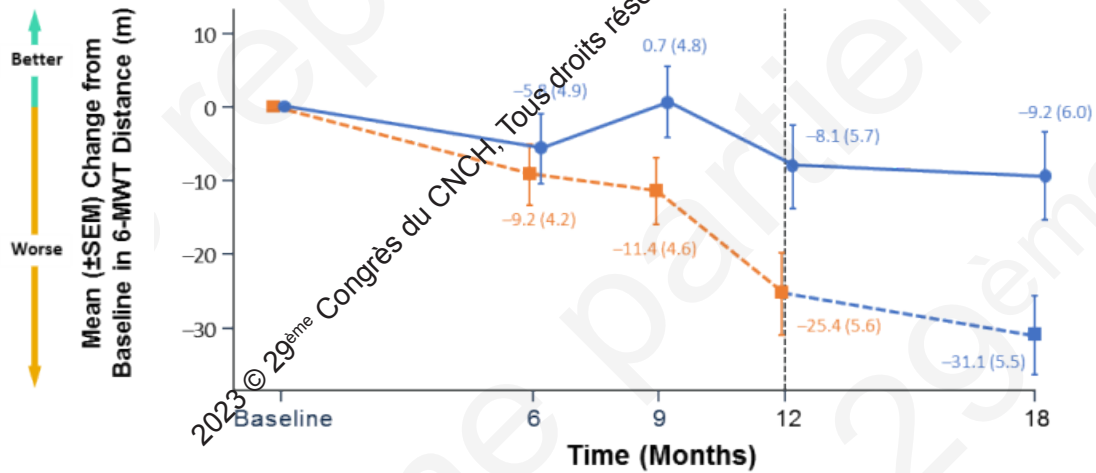


B



Anti-amyloid therapies: Apollo-B

Primary endpoint:
Mean Change from Baseline in 6-MWT

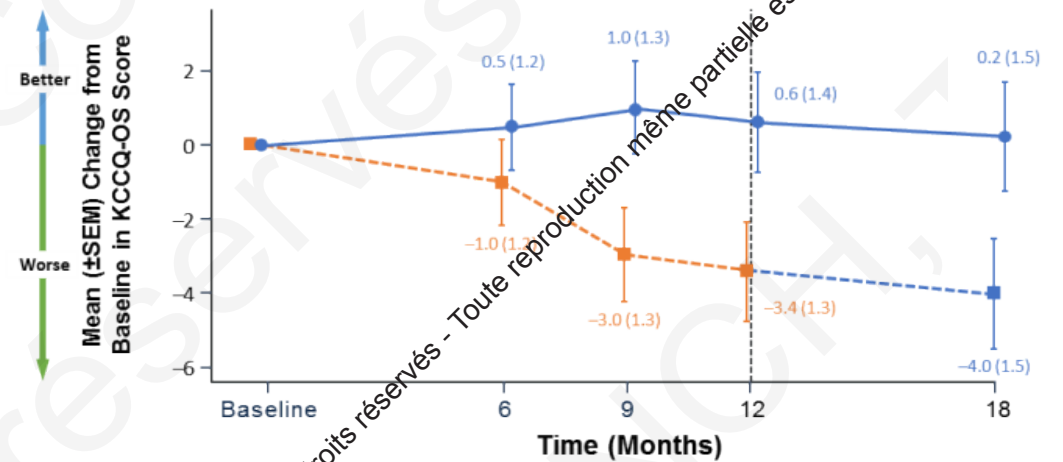


No. of patients	Baseline	6	9	12	18
Placebo	178	165	165	164	146
Patisiran	181	162	167	167	149

■ Patisiran ■ Placebo

Secondary endpoint:

Mean Change from Baseline in KCCQ-OS



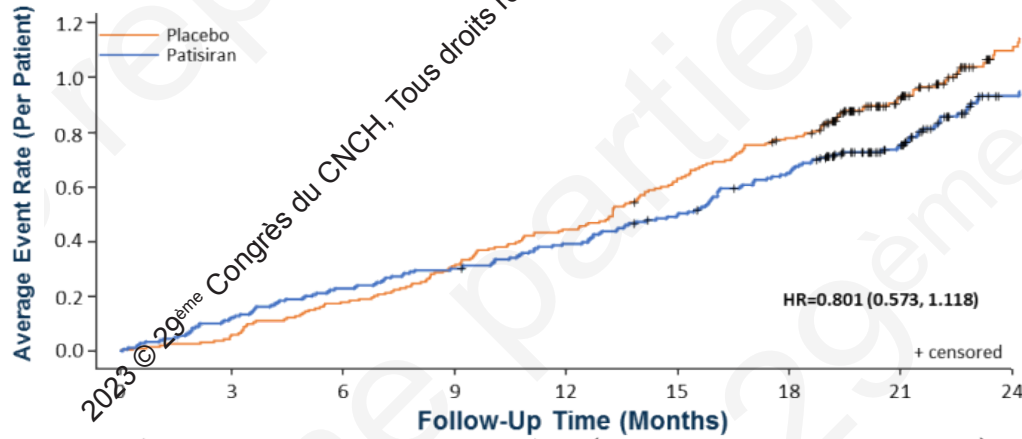
No. of patient	Baseline	6	9	12	18
Placebo	178	171	168	167	155
Patisiran	181	170	171	171	157

■ Patisiran ■ Placebo

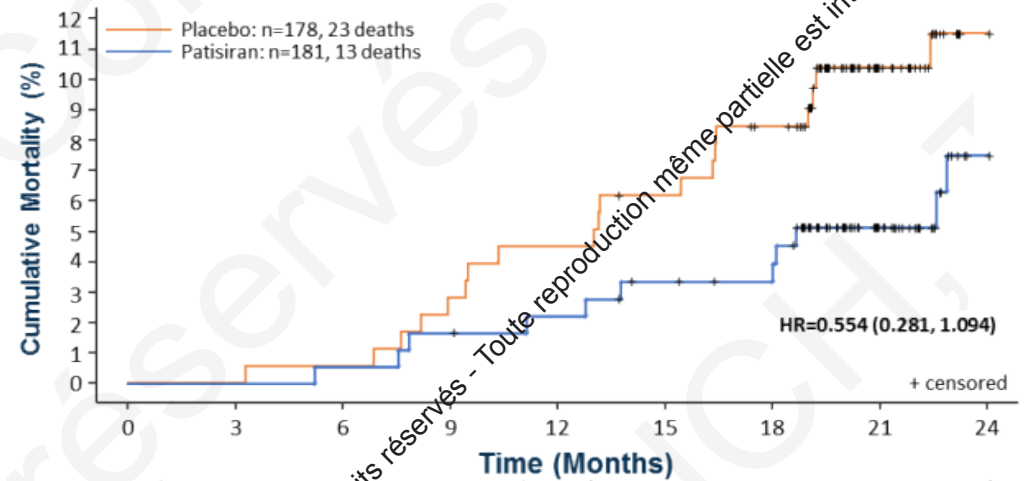
2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Apollo-B: « Hard » endpoints

All cause Mortality + Hospit
+ HF urgent visit



All-Cause Death



	0	3	6	9	12	15	18	21	24
No. of patients	178	178	177	174	170	165	159	103	66
Placebo	178	178	177	174	170	165	159	103	66
Patisiran	181	181	180	178	176	165	163	108	71

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
No. of patients (deaths)	178 (0)	178 (0)	177 (1)	173 (5)	170 (8)	165 (11)	159 (15)	96 (18)	66 (19)
Placebo	178 (0)	178 (0)	177 (1)	173 (5)	170 (8)	165 (11)	159 (15)	96 (18)	66 (19)
Patisiran	181 (0)	181 (0)	180 (1)	178 (3)	176 (4)	165 (6)	163 (6)	105 (9)	71 (11)

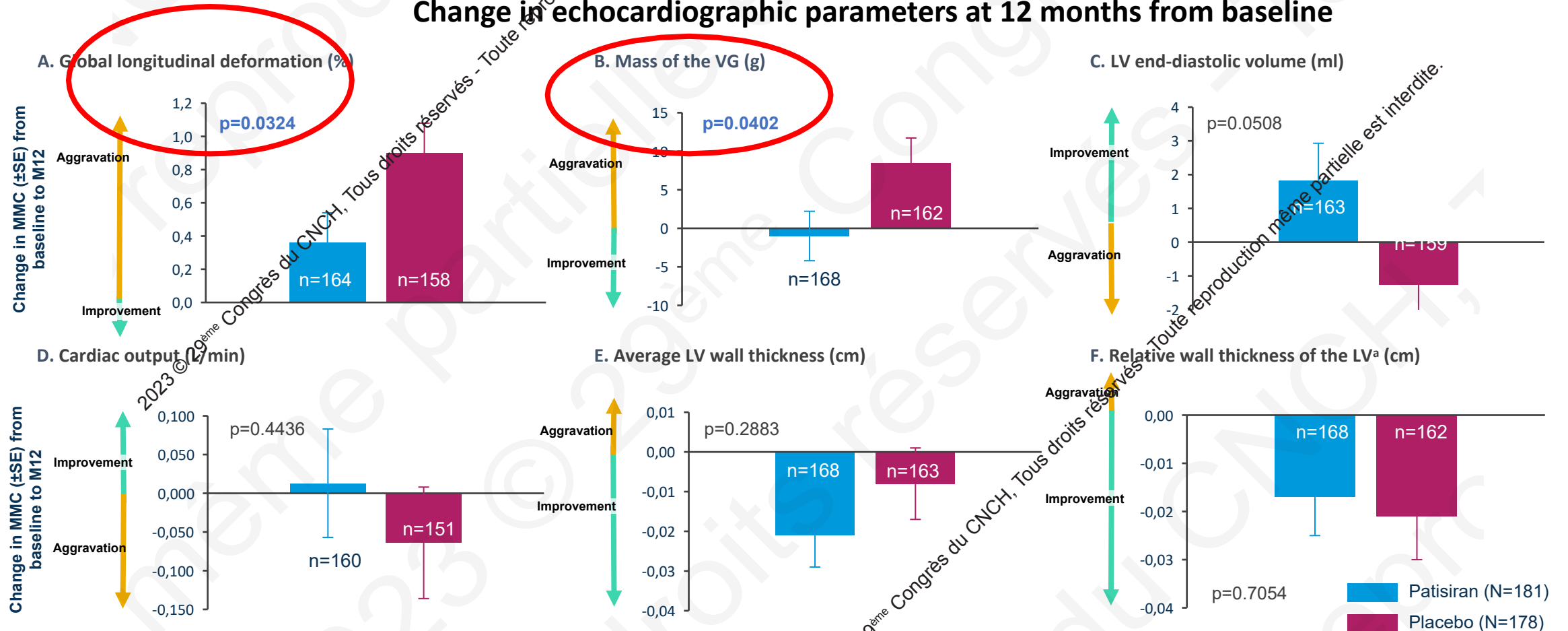
■ Patisiran

■ Placebo

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Apollo-B: echocardiography

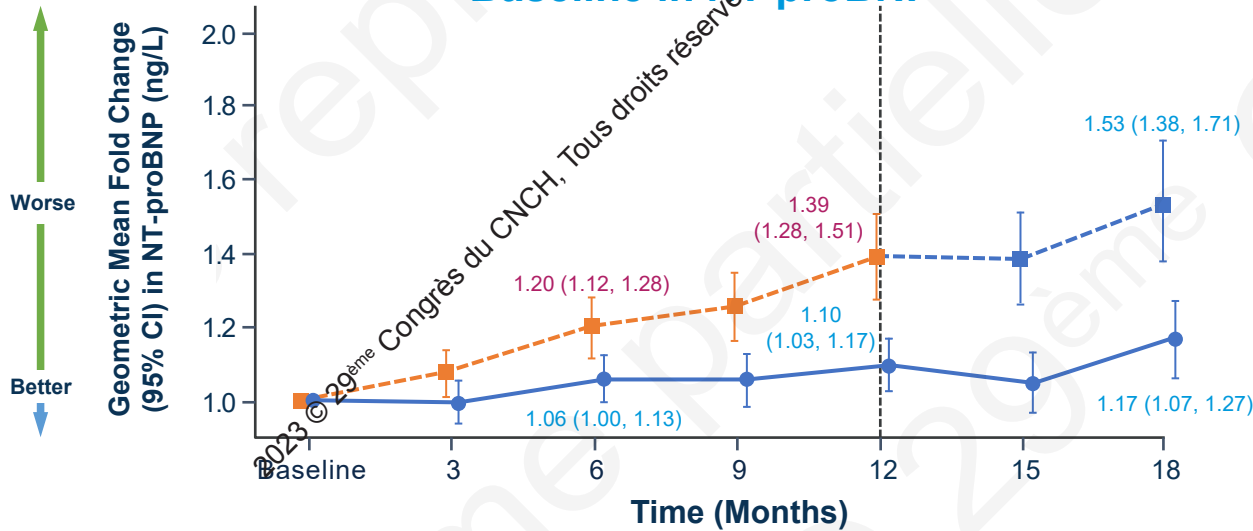
Change in echocardiographic parameters at 12 months from baseline



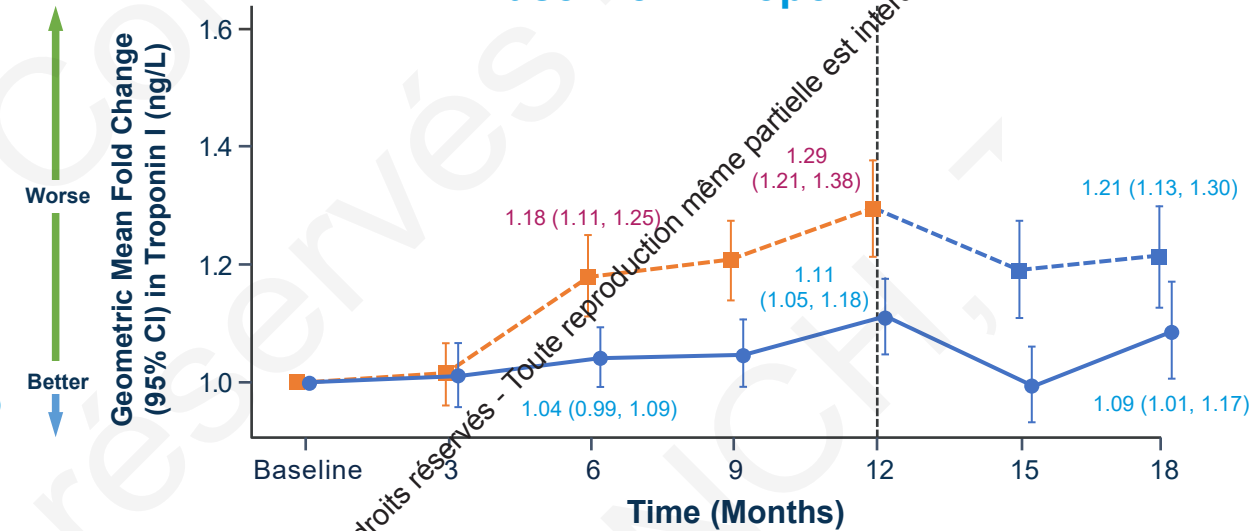
• ANCOVA model. Nominal p value of the difference in mean MCs of patisiran-placebo.^a is obtained by performing the ratio "2 X posterior wall thickness / LV diastolic diameter".
 • Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; MC, least squares; LV, left ventricle; SE, standard error.

Apollo-B: cardiac biomarkers

Geometric Mean Fold Change from Baseline in NT-proBNP^a



Geometric Mean Fold Change from Baseline in Troponin I



No. of patients
 Placebo
 Patisiran

178
 181

168
 171

165
 169

164
 169

163
 167

156
 157

152
 157

No. of patients
 Placebo
 Patisiran

172
 174

158
 161

162
 162

156
 160

155
 158

150
 146

145
 147

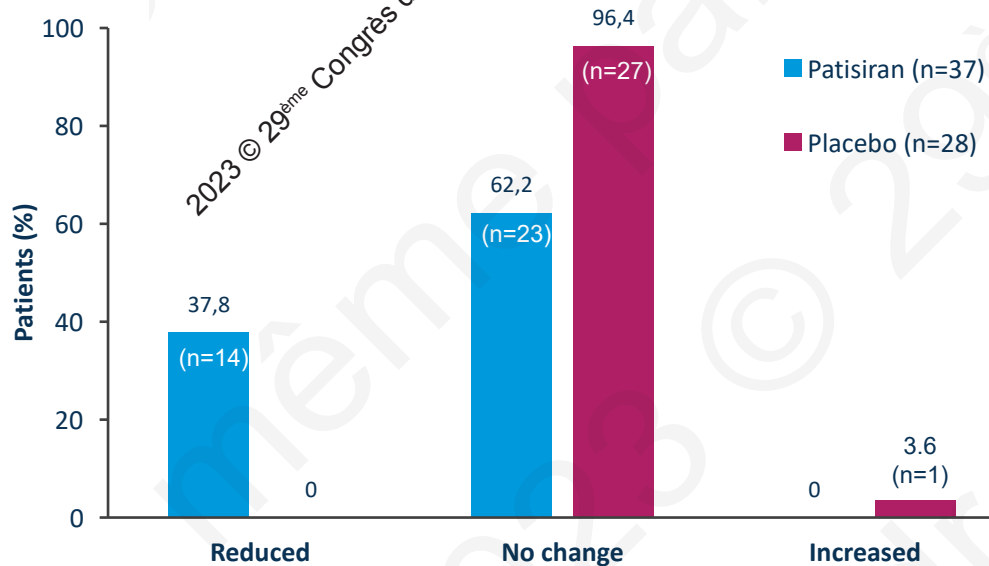
■ Patisiran ■ Placebo

^aVisits with number of patients on both treatment arms ≥ 60 are presented. Baseline is defined as the last non-missing value available on or before the date of first dose of study drug in the DB period. All patients are included in the OLE period. DB, double-blind; NT-proBNP, N-terminal pro-hormone of B-type natriuretic peptide; OLE, open-label extension.

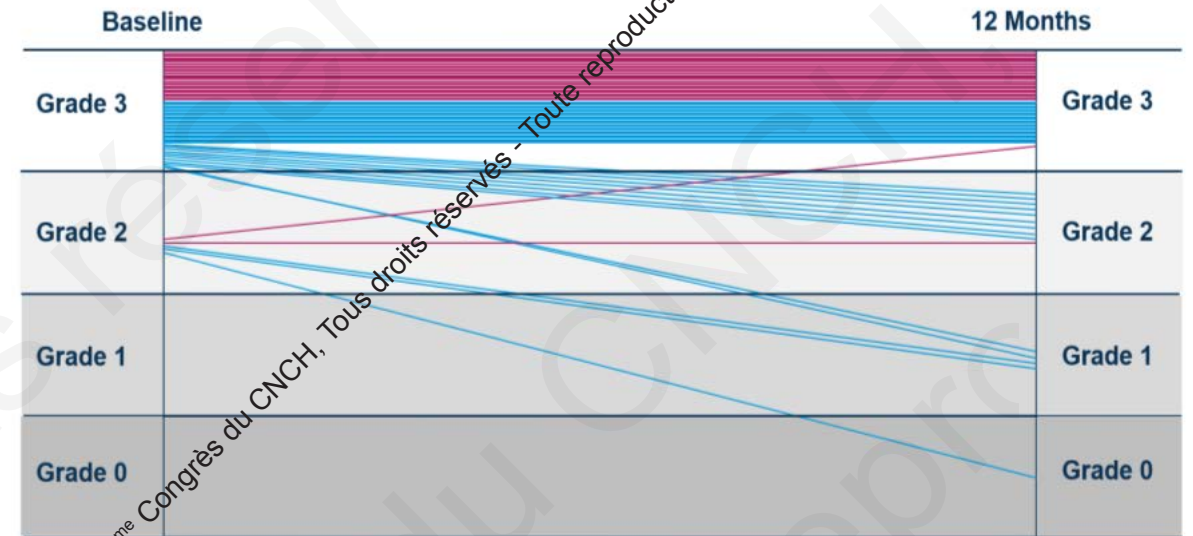
Apollo-B: Perugini grade at M12

Exploratory analysis of technetium scintigraphy

Change from baseline in Perugini grade for all evaluable patients at month 12^a



Individual trajectories of all evaluable patients in terms of change in Perugini grade from baseline^a

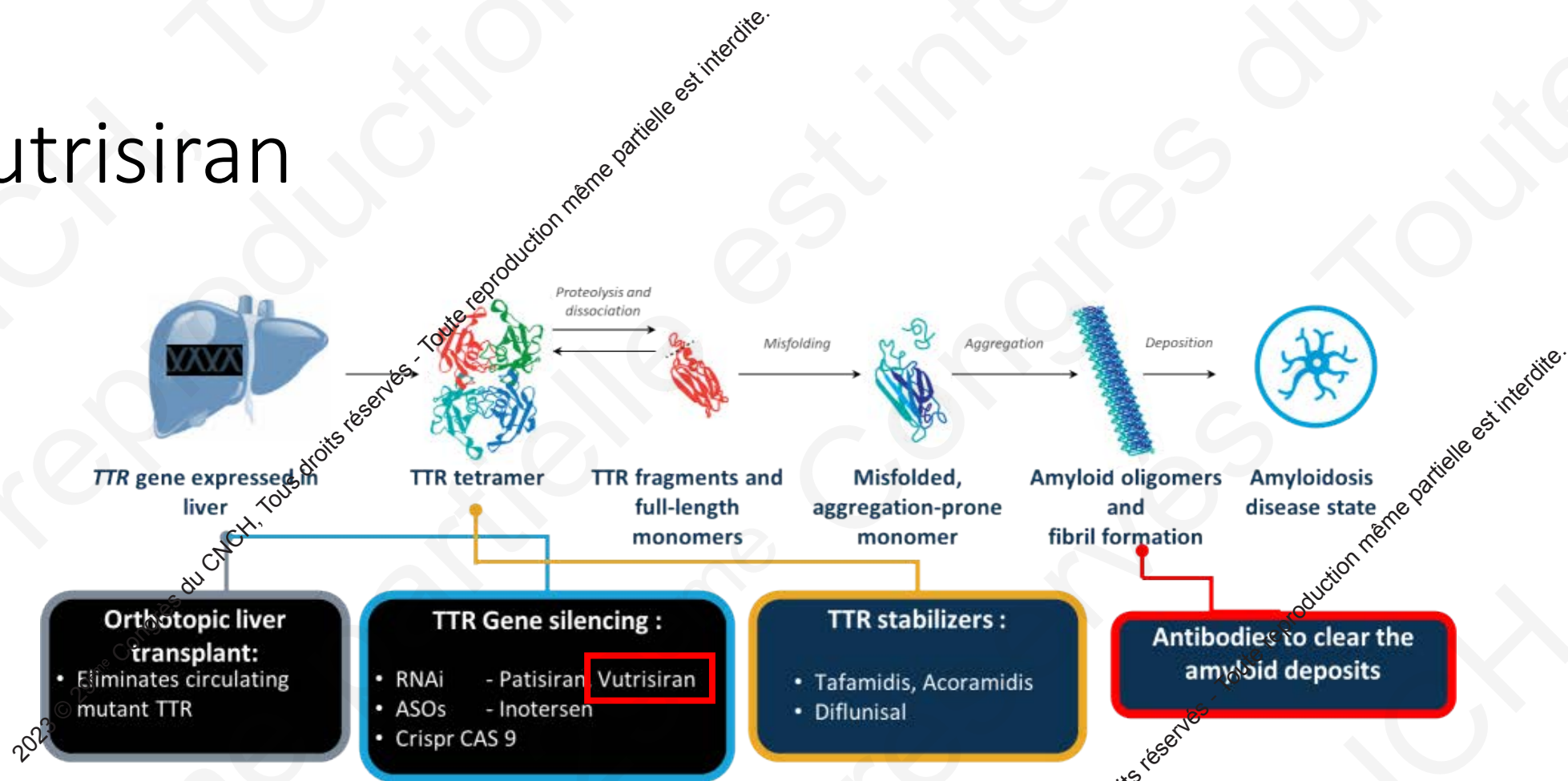


^aThe analysis includes patients with evaluable data at baseline and month 12 (N=65)

Legend:
■ Patisiran (n=37)
■ Placebo (n=28)

^aThe analysis includes patients in the patisiran (n=37) and placebo (n=28) arms of the full analysis set with evaluable data at baseline and month 12. 40 patients in the patisiran arm and 37 patients in the placebo arm were evaluated at baseline. 37 patients in the patisiran group and 28 patients in the placebo group were evaluated at month 12.

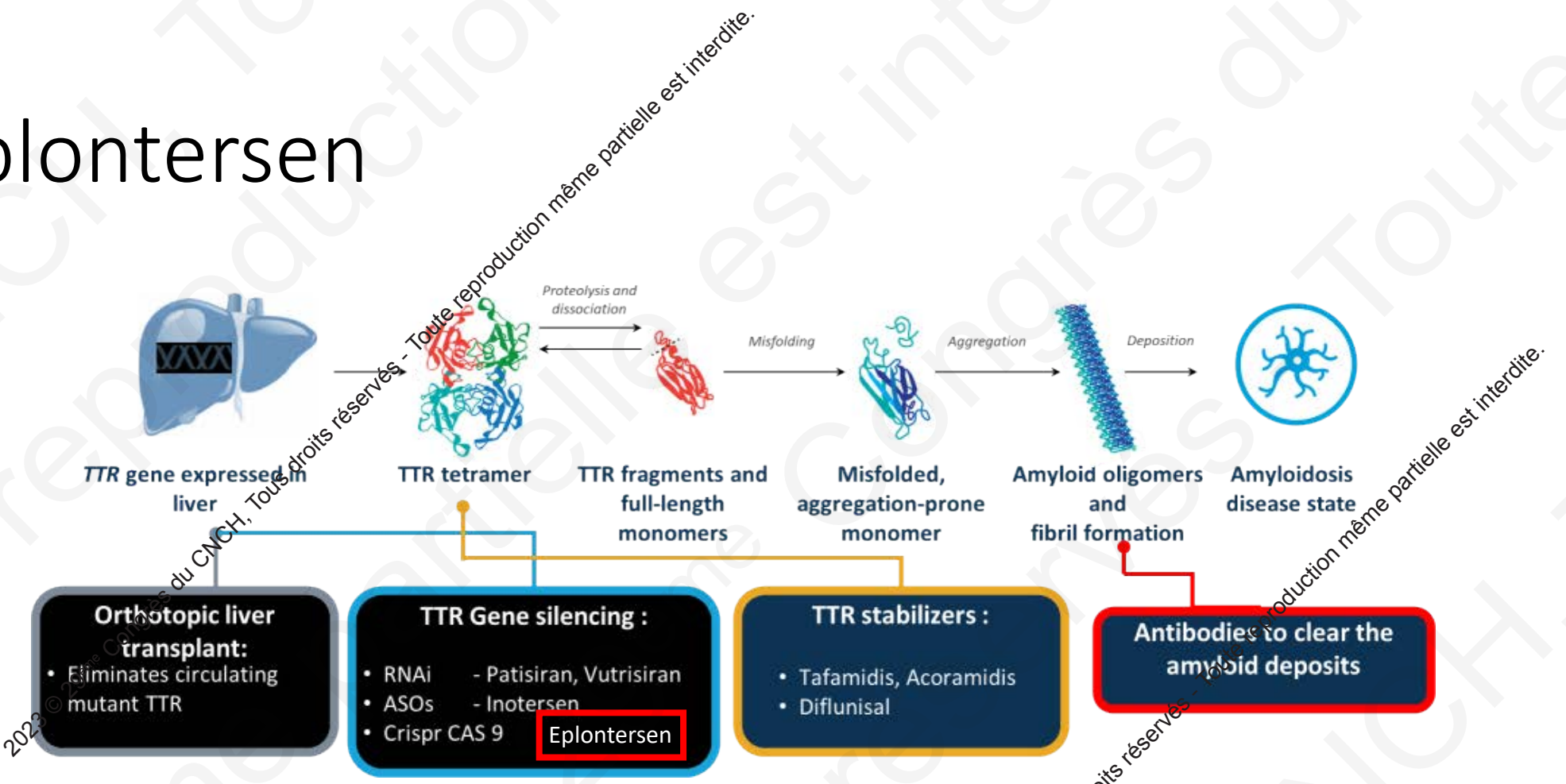
Vutrisiran



Helios-A : D.Adams et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial, Amyloid, Published online: 23 Jul 2022

Amvuttra => indicated for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with Stage 1 or Stage 2 polyneuropathy (Amvuttra SmPC). Today Amvuttra is available in an early access (AP2) setting.

Eplontersen



2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Perspectives

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Intelligence humaine

WHY:

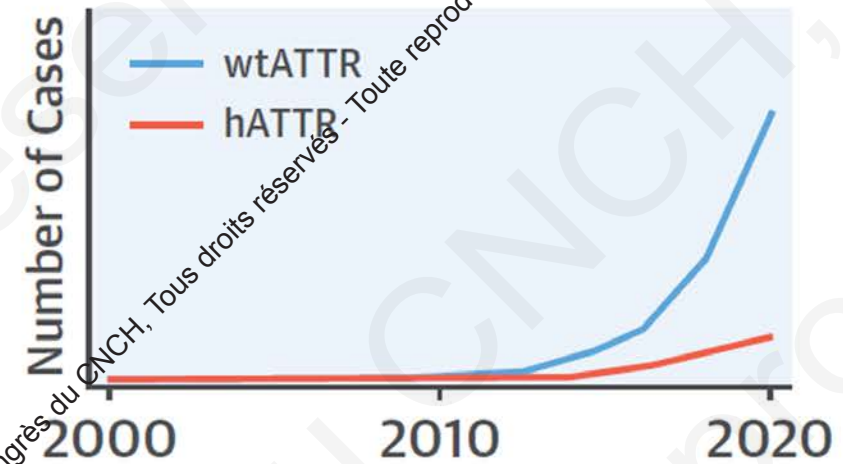
- AWARENESS
- READ THE RED FLAGS
- ECHO/BONE SCAN/CMR = multimodal imaging
- GENE TESTING
- TREATMENTS

Epidemiology



Present/Future

Recognition of ATTR-CM



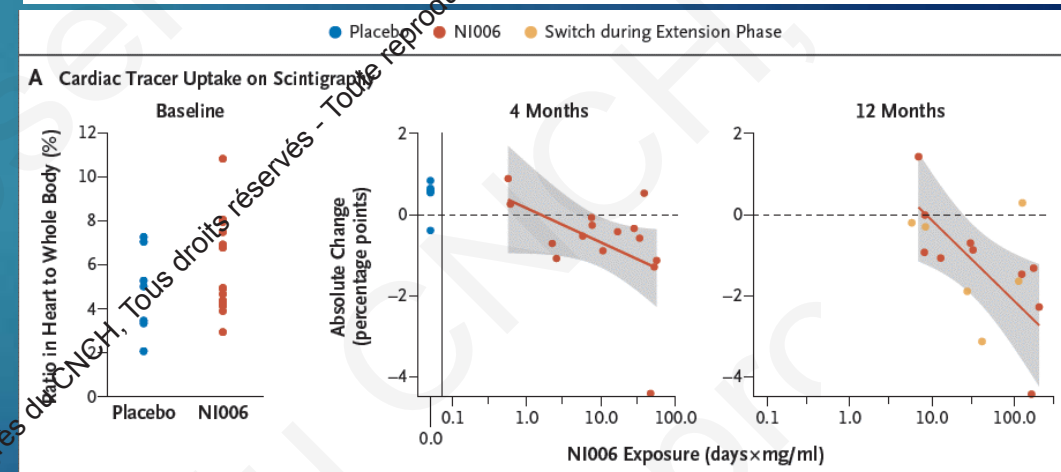
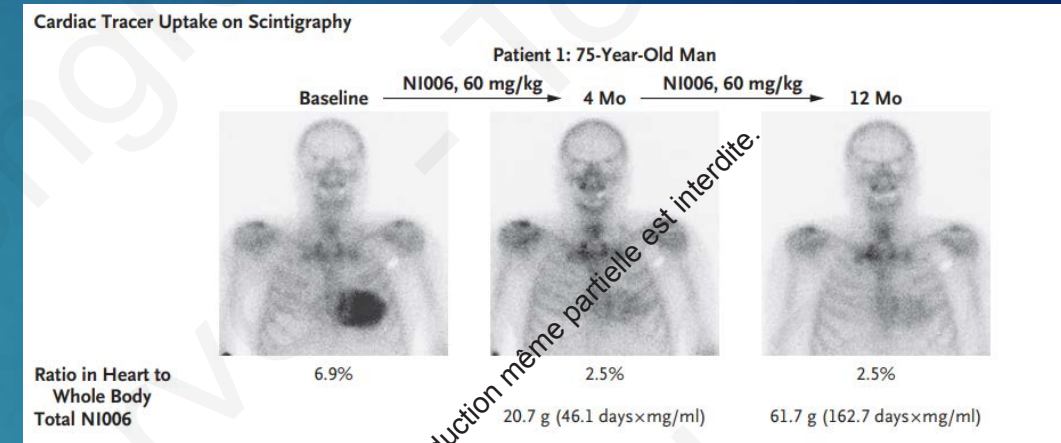
INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

- ▶ Aide majeure pour interprétation imagerie:
diagnostic positif précoce, et outil de suivi sous
traitement
 - ▶ IRM
 - ▶ SCINTI ?
 - ▶ ECHO +++

Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid

First results of NI006 (phase I)

- ▶ NI006 is a recombinant human anti-ATTR antibody developed for the removal of misfolded TTR by phagocytic immune cells
- ▶ Phase 1, double-blind trial, randomization (in a 2:1 ratio) of 40 patients with wtATTR or ATTRv cardiomyopathy and chronic HF to receive IV infusions of either NI006 or placebo every 4 weeks for 4 months
- ▶ Results:
 - ▶ No apparent drug-related SAEs
 - ▶ Cardiac tracer uptake on scintigraphy and EC volume on CMR imaging appeared to be reduced over a period of 12 months
 - ▶ Median N-terminal pro-BNP and troponin T levels seemed to be reduced

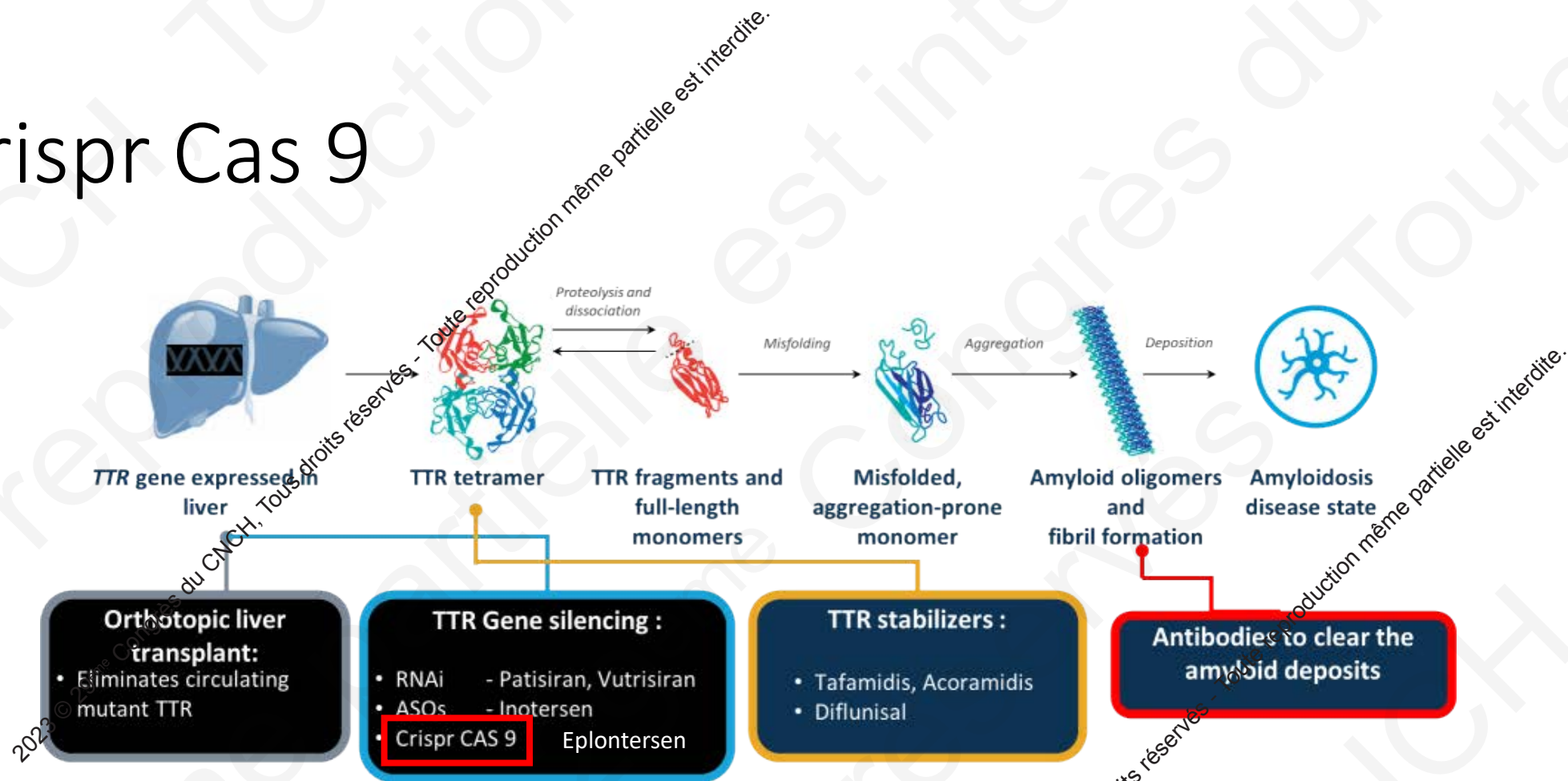


Aubin Michalon, Nat com 2021

Pablo Garcia-Pavia et al, NEJM 2023, NEJM 2023, published online on

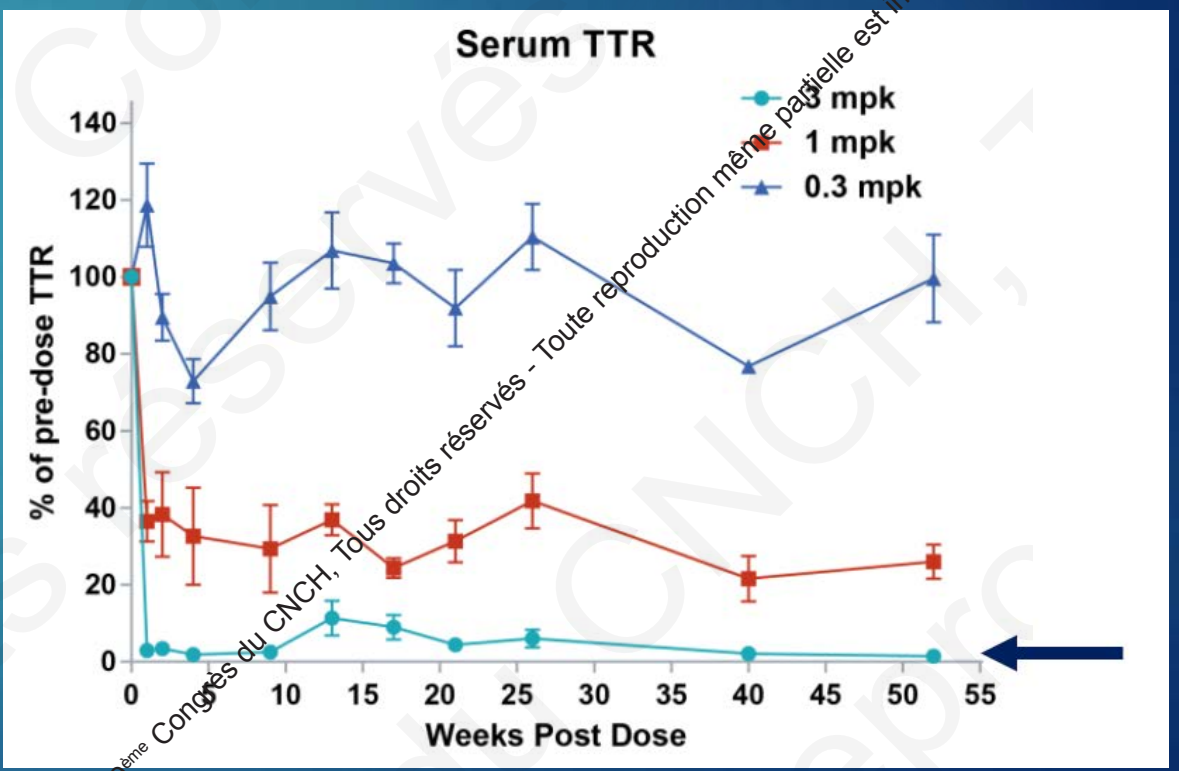
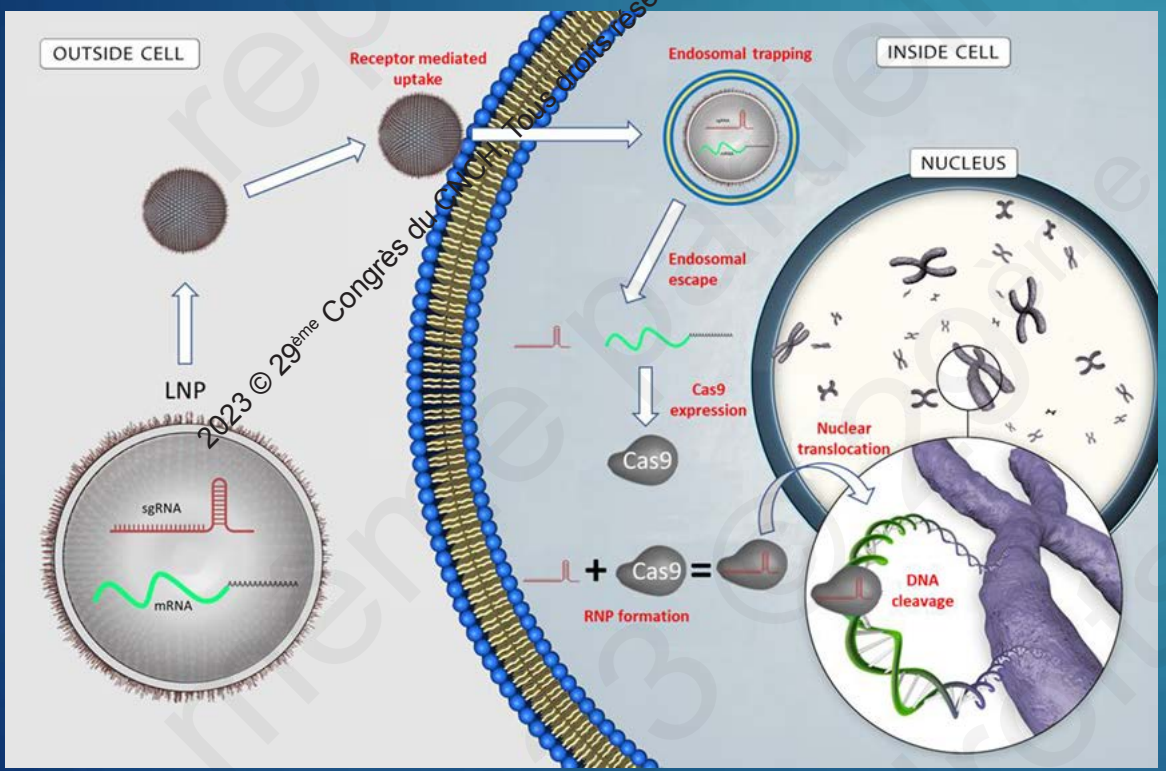
May 20

Crispr Cas 9





► **CRISPR/CAS9 (INTELLIA) one shot blockade of TTR synthesis**



2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

PROBLEMES NON RESOLUS

1. Quel traitement pour quel patient

- Taille unique ?
- Futilité ?

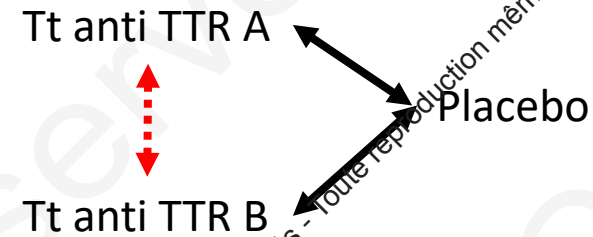
2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

PROBLEMES NON RESOLUS

1. **Quel traitement pour quel patient**
2. **Comment les comparer ?**

- Pas d'études comparatives
- Comparaisons Indirectes ?



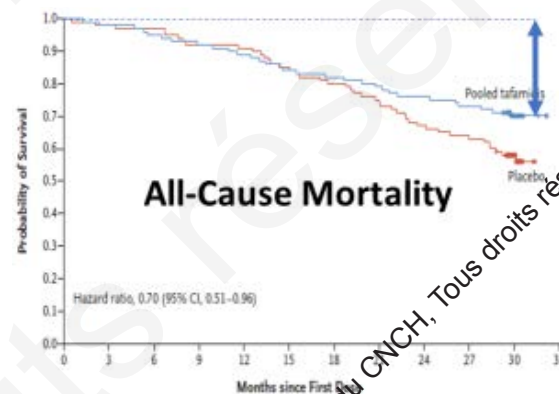
V Planté-Bordeneuve, EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY 2019
P Socie, Amyloid 2023

PROBLEMES NON RESOLUS

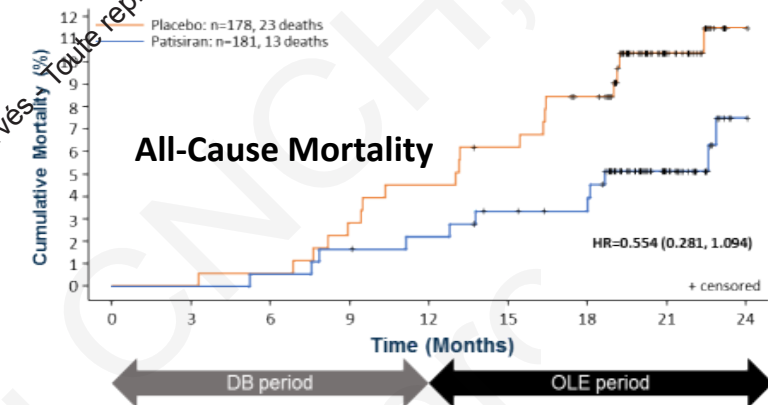
1. Quel traitement pour quel patient
2. Comment les comparer ?
3. Non répondeurs

- Il y en a avec chaque ttt
- Definition ?
- profil ?

ATTR-ACT



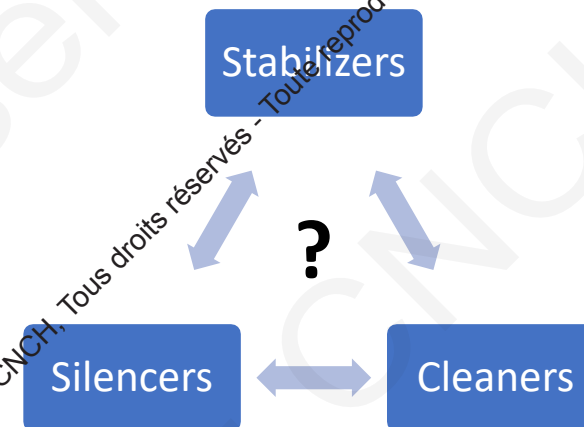
APOLLO B



PROBLEMES NON RESOLUS

1. **Quel traitement pour quel patient**
2. **Comment les comparer ?**
3. **Non répondeurs**
4. **Stratégies thérapeutiques**

- Second line tt
 - ATTR-CM with new PN => siRNA?
 - ATTR-PN with new CM => tafamidis?
- Therapeutic associations



Conclusion

- **Maladie rare, sous diagnostiquée, grave**
- **Amylose AL la + fréquente, urgence chimio**
- **Amyloses TTR**
 - Formes séniles : 95% hommes, + 80 ans; prévalence en hausse
 - Formes familiales neuropathies: 60% ont une atteinte cardiaque ; âge de début cardiaque : 50 - 60 ans Variations individuelles +++,
 - Esperance de vie 3-5 ans après 1ers signes d'IC
- **Diagnostic:**
 - **Imagerie multimodalité (Scintigraphie DPD ++) + chaines légères + test génétique**
 - Pas de contexte familial connu: pb du Dg etiologique d'une CMH ≠ 5% d'amylose
 - TAVI : 15% (25% des hommes >80 ans)
 - Contexte familial: si porteur de mutation, surveillance et ttt dès premiers signes neuro ou cardio
 - Traiter précocément
- **Traitement symptomatique : ≠ recommandations**
- **Traitement spécifique: Tafamidis, Acoramidis, Patisiran, Eplotersen, NIOO6, CRISPR CASE 9,**



1/ Y penser

2/ Chaines légères et scint DPD

3/ Les nouveaux traitements visent la cascade physiopathologique: ça marche !

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2023 © 29^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



29^{ème}
CONGRES
CNCH



Collège
National des
Cardiologues des
Hôpitaux

Suivez le CNCH sur le Social Média !

#CNCHcongres



@CNCHcollege



@CNCHcollege



@CNCHcollege



Si vous voulez devenir Ambassadeur social média CNCH adressez-nous un email à cnch@sfcadio.fr