

TABLE DES MATIERES :

I. AMYLOSE : Rappels	2
1. Généralités.....	2
2. Différents types d'amylose.....	2
a. L'amylose AL	2
b. Les amyloses à transthyréline	3
c. L'amylose AA.....	4
3. Épidémiologie / pronostic	4
4. Présentation clinique	5
5. Diagnostic.....	6
6. Possibilités thérapeutiques actuelles	11
II. Apports de l'échocardiographie dans l'amylose	15
1. Paramètres classiques	15
2. Nouveaux paramètres	16
III. Études sur les traitements de l'AC-TTR	19
1. ETUDE APOLLO	19
2. Etude Neuro-TTR :.....	21
3. Etude sur le Diflusal : Stabilization of cardiac function with diflusal in transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis, Graham Lohrmann, 2019	23
4. ETUDE ATTR-ACT	24
IV. NOTRE ETUDE : Évaluation multimodale à un an d'un traitement par Tafamidis chez des patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyréline et mise en évidence de facteurs pronostiques.....	27
RESUME.....	27
INTRODUCTION.....	29
METHODE	30
RESULTATS	32
DISCUSSION	36
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43

I. AMYLOSE : Rappels

1. Généralités

L'amylose est un vaste groupe de maladies. C'est une maladie rare pouvant toucher un très grand nombre d'organes tels que le cerveau, le cœur, les vaisseaux, les poumons, l'appareil digestif, ou l'appareil génito-urinaire. Elle résulte de la capacité de certaines protéines à adopter une structure tertiaire instable entraînant leur polymérisation en fibrilles insolubles. Leur accumulation dans l'espace interstitiel des différents tissus de l'organisme entrave leur fonctionnement. La fibrille amyloïde représente 95% de la substance amyloïde. Les deux principaux autres éléments connus sont :

-l'héparine sulfate protéoglycane ;

-le composant-P amyloïde qui est calcium dépendant et dont le rôle est la liaison des fibrilles entre elles.

C'est ce composant qui serait à l'origine de la fixation des biphosphonates technétiés à la scintigraphie, hypothèse non unanimement validée dans la littérature. La substance amyloïde a initialement été rapportée à de l'amidon, d'où le nom d'amylose proposé en 1860 par Mr Rudolf Virchow. Les formes multi-systémiques sont les plus fréquentes, tandis que les formes localisées sont possibles mais plus rares. Les manifestations cliniques et radiologiques sont très variées et le plus souvent non spécifiques, entraînant un retard diagnostique. Le contexte est le plus souvent évocateur : gammopathie monoclonale ou maladie inflammatoire chronique, orientant vers un type d'amylose bien précis.

2. Différents types d'amylose

Husby et al en 1990 ont proposé une classification des différents types d'amylose basée sur la nature de la protéine fibrillaire, le caractère sauvage ou muté de la protéine précurseur, et la forme clinique systémique ou localisée avec les différents organes cibles. Les formes les plus fréquentes sont l'amylose de type AL, l'amylose AA, l'amylose à transthyrétine mutée ou sauvage.

a. L'amylose AL

L'amylose AL représentait jusqu'à récemment la majeure partie des atteintes cardiaques d'amylose. L'amylose à chaînes légères (AL) est une maladie liée au dépôt extracellulaire de chaînes légères libres (ou plus rarement de chaînes lourdes : amylose AH) d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B de la moelle osseuse. Cette population est le plus souvent plasmocytaire avec une infiltration médullaire faible (en moyenne de 7 %) mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur la ponction médullaire et donc un diagnostic de myélome (1). L'amylose AL entre le plus souvent dans le cadre des gammopathies bénignes (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) avec surexpression d'une chaîne lourde (IgG, par exemple) à laquelle s'associe une chaîne légère (κ ou λ) qui est

responsable de l'amylose. La survenue d'une amylose est consécutive au changement structurel de la protéine monoclonale, qui sera responsable d'une anomalie de plissement de la chaîne légère. Le résultat est la formation de protofilaments dont l'organisation donne des fibrilles. Les patients atteints par ce type d'amylose sont le plus souvent caucasiens et ont un âge moyen de 60 ans.

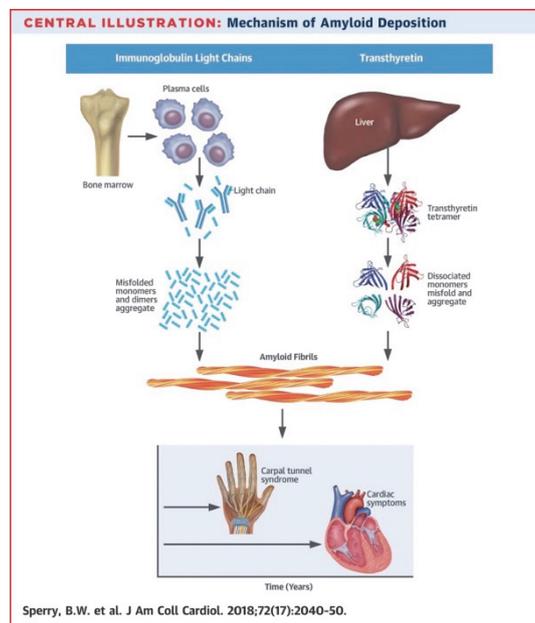


Figure 1 : Représentation schématique des deux principales étiologies d'amylose cardiaque avec atteinte cardiaque (Sperry, B.W et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release, J Am Coll Cardiol. 2018)

b. Les amyloses à transthyréline

Cette protéine TTR est synthétisée principalement par les hépatocytes sous forme de monomères s'assemblant ensuite en tétramères dont le rôle principal est celui de transporteur de protéines (thyroxine et rétinol) dans la circulation sanguine. L'amylose à transthyréline (TTR) se divise en deux groupes : l'amylose à transthyréline dite sénile avec précurseur transthyréline non mutée sauvage (ATTRwt), et l'amylose à transthyréline héréditaire de forme familiale, dans laquelle la transthyréline est mutée (ATTRh). Au sein de cette seconde entité à transmission autosomique dominante, plus de 100 mutations pathogènes du gène codant pour la TTR ont été identifiées. La mutation la plus fréquente serait Val30M et serait principalement présente chez les patients d'origine portugaise. La mutation Val122Ile toucherait principalement le myocarde (2-4). Anciennement appelée pré albumine, la TTR est une protéine de transport, présente dans le sang sous la forme d'un tétramère. Les mutations génétiques codant pour la TTR ou les transformations liées au vieillissement entraînent une instabilité de la protéine avec, pour conséquence un plissement aberrant des monomères, appelé *misfolding* (18). Le précurseur protéique anormal, prend alors une conformation en feuillet β -plissé. La polymérisation d'oligomères conduira à la constitution de

profilaments et de fibrilles amyloïdes. Ces fibrilles insolubles se déposent dans l'espace extracellulaire des tissus et entravent leur fonctionnement. Dans le myocarde, les dépôts amyloïdes intéressent le secteur interstitiel et le tissu de conduction.

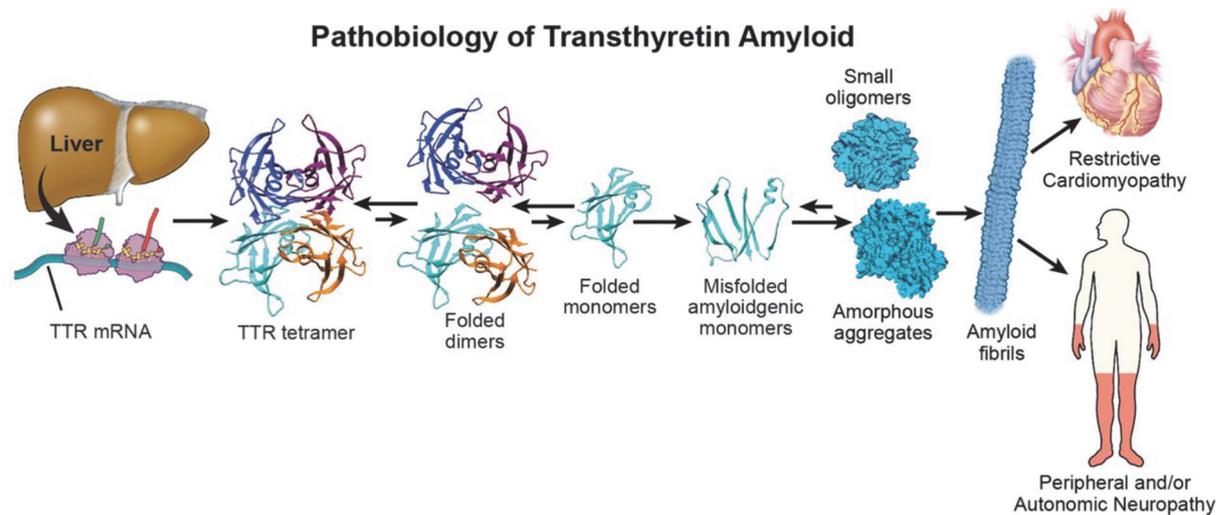


Figure 2 : Mécanisme physiologique de l'amylose à transthyrétine, Ruberg FL et al. J Am CollCardiol 2019

c. L'amylose AA

Anciennement connue sous le nom d'amylose secondaire, se rencontre principalement dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les infections chroniques comme la tuberculose ou l'ostéomyélite, ou la fièvre méditerranéenne familiale. Elle touche principalement les reins ; l'atteinte cardiaque est rare, avec des manifestations cardiaques seulement dans 2% des cas (5).

3. Épidémiologie / pronostic

L'amylose cardiaque (AC) a longtemps été considérée comme une maladie rare, grevée d'un mauvais pronostic avec un arsenal thérapeutique étroit. Ceci est, aujourd'hui, largement remis en question. On retrouve, dans des séries d'autopsies de personnes âgées de plus de 80 ans, jusqu'à 25% de dépôts amyloïdes cardiaques (6,7). Une analyse des données des *Centers for Medicare and Medicaid Services* a montré que la prévalence de l'AC est passée de 18 à 55 pour 100 000 habitants entre 2000 et 2012, probablement en raison d'une amélioration des méthodes de diagnostic, plutôt que d'une augmentation réelle de la prévalence. Ainsi, on s'attend à ce que le nombre de patients continue d'augmenter. L'amylose AL est plus rare. On considère qu'elle est 5 à 10 fois moins fréquente que le myélome

multiple et, si l'on retient la même incidence qu'aux États-Unis (9 cas/million d'habitants/an), l'incidence annuelle se situe grossièrement aux alentours de 500 cas en France. Les amyloses constituent un groupe hétérogène de pathologies de sévérité variable en fonction du sous-type, des organes atteints et du terrain sous-jacent. L'atteinte cardiaque est le principal déterminant. Le pronostic du sous-type amylose AL est probablement le plus défavorable avec une espérance de vie au moment du diagnostic d'environ un an selon les études voire seulement cinq mois. Dans une étude bi-centrique italienne, comparant la survie globale parmi trois sous-types d'amylose cardiaque (AL, ATTR mutée et ATTR *wild-type*), la survie non ajustée à deux ans était de 63% pour amylose AL, contre 98% et 100% dans les ATTR-h et ATTR-wt respectivement.

Celui de l'AC-TTR est meilleur que celui des amyloses AL mais il reste sombre. La survie médiane dépend du degré d'infiltration amyloïde. Elle est de 2 à 6 ans à partir du diagnostic et devient inférieure à 4 ans après un premier épisode d'insuffisance cardiaque (8), d'où l'importance d'en faire le diagnostic le plus précocement possible (2,9).

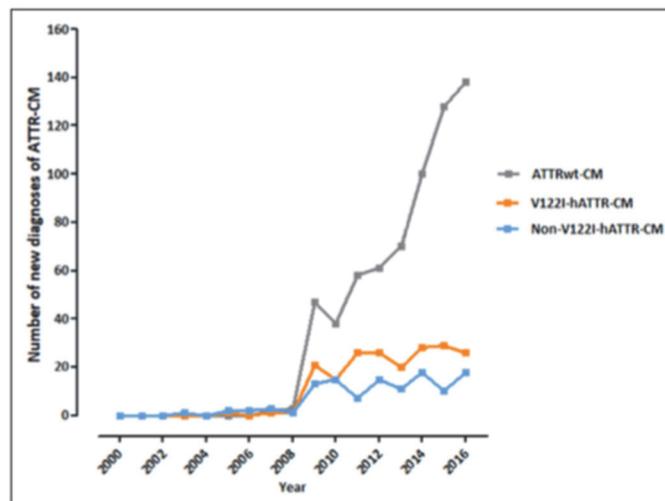


Figure 3 : Nombre de nouveaux diagnostics par an d'amylose cardiaque à transthyréline selon le sous-groupe génotypique (*Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis, Circulation. 2019*)

4. Présentation clinique

Un retard diagnostique est fréquent car les signes cliniques sont peu spécifiques, surtout au début de la maladie. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la dyspnée et l'asthénie. Les organes les plus touchés par les dépôts amyloïdes sont le rein, le cœur et le système nerveux périphérique. L'atteinte rénale se manifeste par un syndrome néphrotique avec une protéinurie massive et une chute du débit de filtration glomérulaire ; la taille des reins est fréquemment augmentée. L'atteinte neurologique se traduit par une dysautonomie et neuropathie périphérique des petites fibres nerveuses, associant des difficultés à la reconnaissance de la douleur et de la chaleur et des paresthésies à type de brûlures. L'atteinte cardiaque se rencontre plus fréquemment dans l'amylose de type AL ou l'amylose à transthyréline

(héréditaire ou sénile). Les dépôts amyloïdes au sein du myocarde sont responsables d'une cardiomyopathie restrictive. Une insuffisance cardiaque sévère est présente dans la moitié des cas au diagnostic. Des troubles du rythme et des troubles de la conduction sont fréquents. D'autres symptômes tels que l'hypotension orthostatique ont été rapportés. Des signes cliniques attestant d'une atteinte systémique peuvent être présents, notamment en rapport avec une infiltration des tissus mous, comme une macroglossie, des ecchymoses péri-orbitaires, une rupture du tendon du biceps ou un syndrome du canal carpien par exemple.

Amyloidosis type	Clinical presentation	Clinical outcome
AL	Heart failure, often with multiorgan involvement <i>especially hepatomegaly, peripheral and autonomic neuropathy, nephrotic syndrome, macroglossia and periorbital purpura</i>	With treatment and haematological response, patients' outcomes vary with organ involvement; patients with advanced cardiac involvement may experience sudden cardiac death despite haematological response <i>Without treatment, patients with cardiac involvement live <1 year</i>
ATTRm	Heart failure with peripheral or autonomic neuropathy; only 50% positive family history	Cardiomyopathy is slowly progressive, and patients may not present with symptoms until ventricular wall thickening causes functional deficits in cardiac function <i>Without treatment, patients with ATTR cardiac amyloidosis can survive from years to decades</i>
ATTRwt	Heart failure with carpal tunnel syndrome, biceps tendon rupture and spinal stenosis <i>Atrial fibrillation is a common feature, often several years before heart failure</i>	

Figure 4 : Comparaison des étiologies, de la présentation clinique et des résultats cliniques des principaux types d'amylose cardiaque (light-chain cardiac amyloidosis : strategies to promote early diagnosis and cardiac response)

5. Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments :

La clinique : Le diagnostic d'amylose cardiaque doit être évoqué chez les patients insuffisants cardiaques présentant une correction « naturelle » d'une hypertension, une mauvaise tolérance des bêta bloquants, une hypertrophie ventriculaire à « basse pression », un canal lombaire étroit, un syndrome du canal carpien. La présence d'une neuropathie périphérique ou dysautonomie inexplicquée suggère la possibilité d'une amylose ATTR-h, mais peut se produire dans la AL et, occasionnellement, dans la ATTRwt.

La biologie : il est courant de retrouver une élévation du taux de NT-pro BNP et de la troponine même en cas de stabilité de la maladie. Une classification pronostique de la Mayo Clinic (MC) a été élaborée à partir de ces éléments et de la fonction rénale (créatininémie et clairance) (8,10). Une électrophorèse des protéines sériques et une recherche de chaînes légères libres sériques par immunofixation devront être réalisées. Ces analyses seront complétées par une étude de la protéinurie à la recherche de chaînes légères urinaires (protéine de Bence-Jones). Il convient de noter qu'en cas d'insuffisance rénale, un rapport kappa/lambda légèrement élevé peut se produire, ce qui, en l'absence d'une gammopathie monoclonale sur l'immunofixation du sérum et/ou de l'urine, peut ne pas être significatif. Toutefois, cette constatation doit être discutée avec un hématologue.

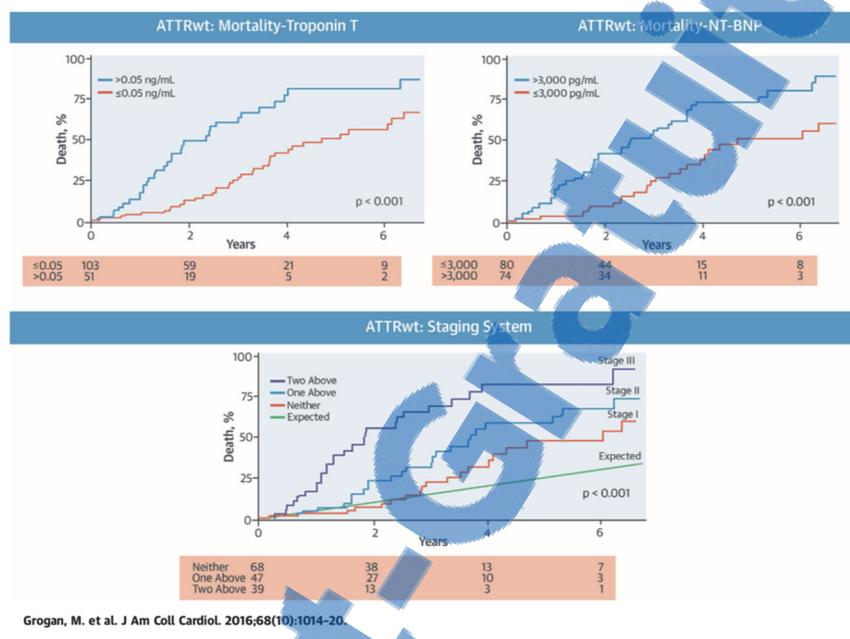


Figure 5 : Système de stadification des amyloses cardiaques à transthyréine sauvages (Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System, Martha Grogan, MD, JAM 2016)

L'électrocardiogramme : Un microvoltage des QRS, des pseudo-ondes Q, des QRS fragmentés et des troubles de la conduction à l'étage auriculo-ventriculaires (BAV) sont classiquement décrits dans les amyloses. Ces anomalies peuvent orienter le diagnostic surtout quand elles s'associent à une hypertrophie myocardique importante à l'échocardiographie qui contraste avec le microvoltage et/ou l'absence d'hypertrophie myocardique électrique (Indice de Sokolov <35mm). La fibrillation auriculaire (FA) est présente chez plus de la moitié des patients atteints d'AC-TTRwt (2) et, dans une moindre mesure, d'AC-TTRh.

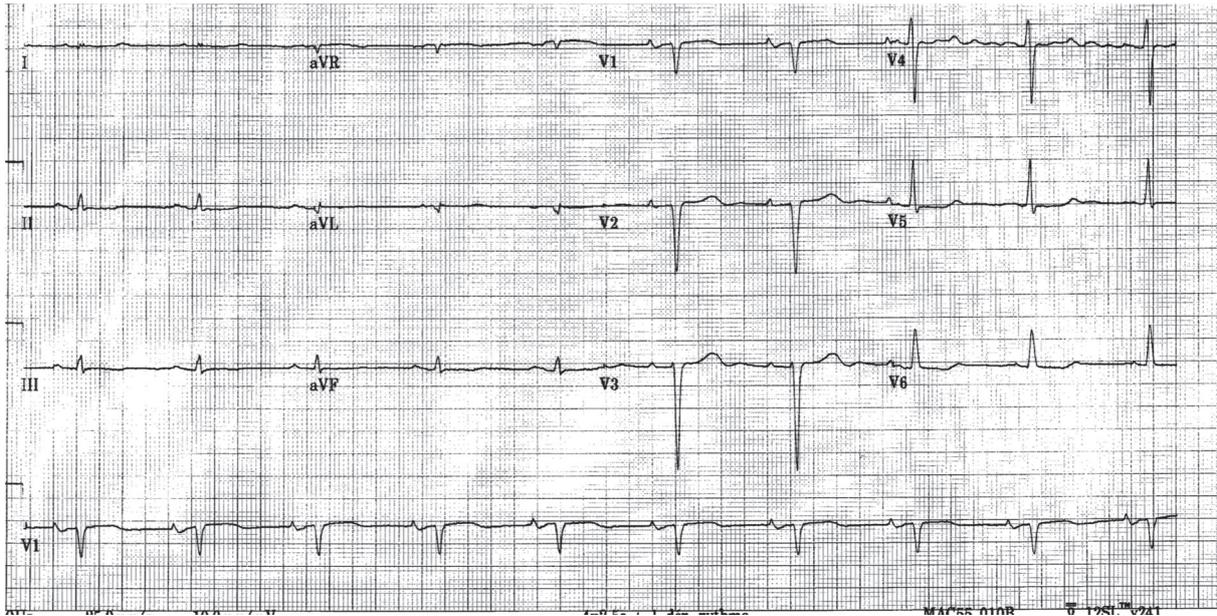


Figure 6 : électrocardiogramme d'un patient âgé de 70 ans porteur d'une amylose cardiaque à transthyrétine sauvage (épaisseur du septum interventriculaire télédiastolique mesuré en ETT à 20mm).

L'échocardiographie : Les paramètres échographiques seront détaillés plus loin.

L'IRM cardiaque : L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) fournit des informations détaillées sur la présence, la localisation et la distribution de l'hypertrophie, ainsi que sur la visualisation et la mesure de l'infiltration myocardique. Les nouvelles séquences de cartographie T1 ou T2 consistent à obtenir un ensemble d'images (durant une apnée) avec des pondérations T1 ou T2 bien connues puis, après correction des mouvements parasites, de construire (post-traitement) une « image paramétrique » (cartographie : mapping) dont la valeur de chaque pixel correspond au temps de relaxation T1 ou T2 après ajustement exponentiel (fitting). La cartographie T1, avant l'administration du contraste (4,11), permet alors de mesurer le signal intrinsèque du myocarde, et après l'administration de contraste à base de gadolinium, le T1 peut être utilisé pour calculer le volume extracellulaire du myocarde (ECV). Les valeurs normales du T1 myocardique sont de l'ordre de 1 000 ms pour un champ de à 1,5 Tesla et environ 20 % de plus à 3 Tesla. L'élévation du T1 natif avec un *cut off* à 1020 ms permet un diagnostic fiable à 92 % (12). La valeur du T1 natif du myocarde et le volume extracellulaire du myocarde ont tous deux été largement validés dans l'AC comme marqueurs de l'infiltration myocardique et marqueur pronostique (13). Un ECV > 45 multiplie la mortalité par un facteur cinq. Outre une caractérisation morphologique et fonctionnelle précise, l'imagerie par résonance magnétique cardiaque peut faire suspecter une amylose cardiaque sur la base d'un rehaussement tardif après injection de gadolinium. Dans la cardiopathie amyloïde, il peut être sous-endocardique ou diffus.

Bien qu'elles soient utiles pour différencier l'amylose des maladies non amyloïdes, ni l'échocardiographie ni l'IRM ne sont capables de différencier de manière fiable l'AC à TTR de l'AL (14,15).

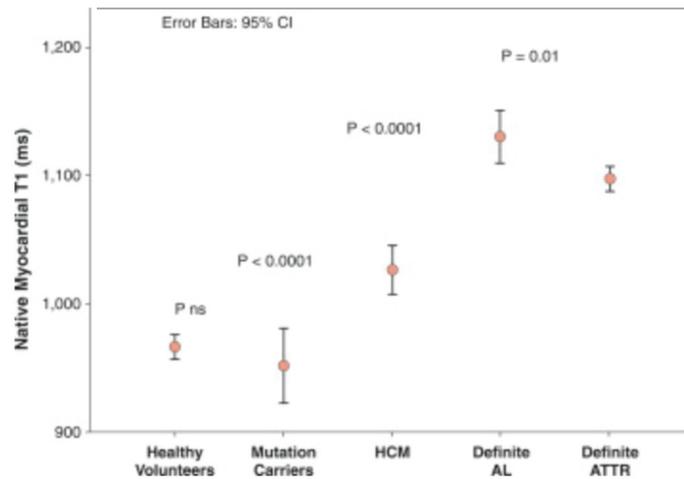


Figure 7 : Cartographie T1 chez des patients volontaires en bonne santé, des patients porteurs de mutations, porteurs d'une CMH, d'une amylose cardiaque AL et A TTR (Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. Fontana, 2014)

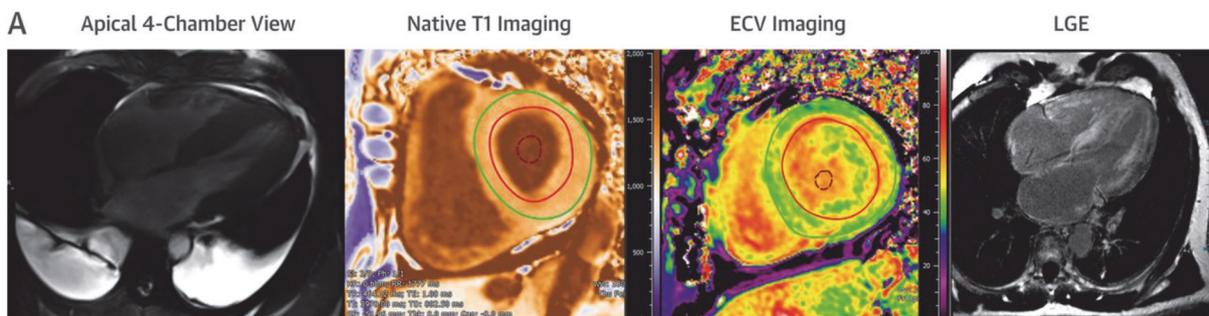


Figure 8 : Paramètres structurels et fonctionnels en IRM chez des patients porteurs d'amylose cardiaque (How to Image Cardiac Amyloidosis A Practical Approach, Sharmila Dorbala et al. JACC imaging 2020)

L'analyse histologique : La biopsie endomyocardique (BEM) reste le gold standard pour le diagnostic d'AC et est sensible et spécifique à près de 100 % si les échantillons de biopsie sont prélevés sur plusieurs sites et testés pour la présence de dépôts amyloïdes par coloration au rouge Congo (16). Les fibrilles amyloïdes sont visualisées sous forme de dépôts amorphes colorés par rouge Congo, présentant un dichroïsme avec une biréfringence jaune/vert en lumière polarisée. L'identification définitive de la protéine précurseur mal repliée doit être déterminée par immunohistochimie ou par immunofluorescence (63). Invasive, la BEM peut entraîner des complications graves telles que la perforation myocardique ou des lésions de la valve tricuspide (complications sévères estimées à <1%). D'autres biopsies tissulaires, telles que la biopsie des glandes salivaires, la graisse abdominale, ont une sensibilité bien inférieure.

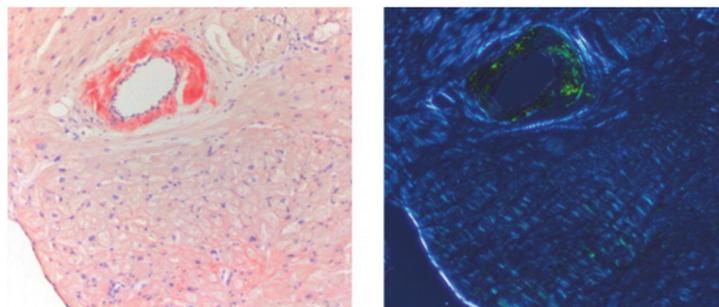


Figure 9 : Mise en évidence de l'amylose par la coloration par le rouge Congo, avec examen en lumière polarisée

La scintigraphie osseuse : seule modalité d'imagerie permettant de diagnostiquer avec précision l'AC-TTR. Trois radiotraceurs ostéotropes sont actuellement disponibles pour le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyréine : le ^{99m}Tc -DPD (c-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid) ; le ^{99m}Tc -PYP (Pyrophosphate) et le ^{99m}Tc -HMDP (Hydroxyméthylène diphosphonate). Le mécanisme qui soutient la rétention myocardique de ces traceurs dans l'AC-TTR n'est pas connu mais a été attribué à la présence de microcalcifications qui sont plus fréquentes dans le tissu cardiaque ATTR que AL (17,18). L'absorption des traceurs cardiaques est comparée à l'absorption osseuse de la côte selon un schéma simple et semi-quantitatif développé du grade 0 (pas d'absorption) au grade 3 (absorption cardiaque supérieure à la côte). Une collaboration internationale avec une large cohorte de cas d'AC-TTR avérées par biopsie endomyocardique a conclu que ces traceurs osseux conféraient une spécificité de 100 % lorsque l'absorption de grade 2 ou 3 était observée en l'absence de protéine monoclonale par des tests sériques et urinaires chez les patients présentant des arguments échographiques typiques d'amylose(19). Son utilisation plus large a permis de diagnostiquer un nombre beaucoup plus important de patients atteints d'amylose ATTR, principalement de type sauvage. Une étude a montré que 13% des patients hospitalisés, âgés de plus de 60 ans, pour une HFpEF, avec une épaisseur du septum interventriculaire >12mm, avaient une scintigraphie positive en faveur d'une AC-TTR (11). Les progrès de l'imagerie ont donc permis de reconnaître l'AC-TTR comme une cause fréquente d'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées.

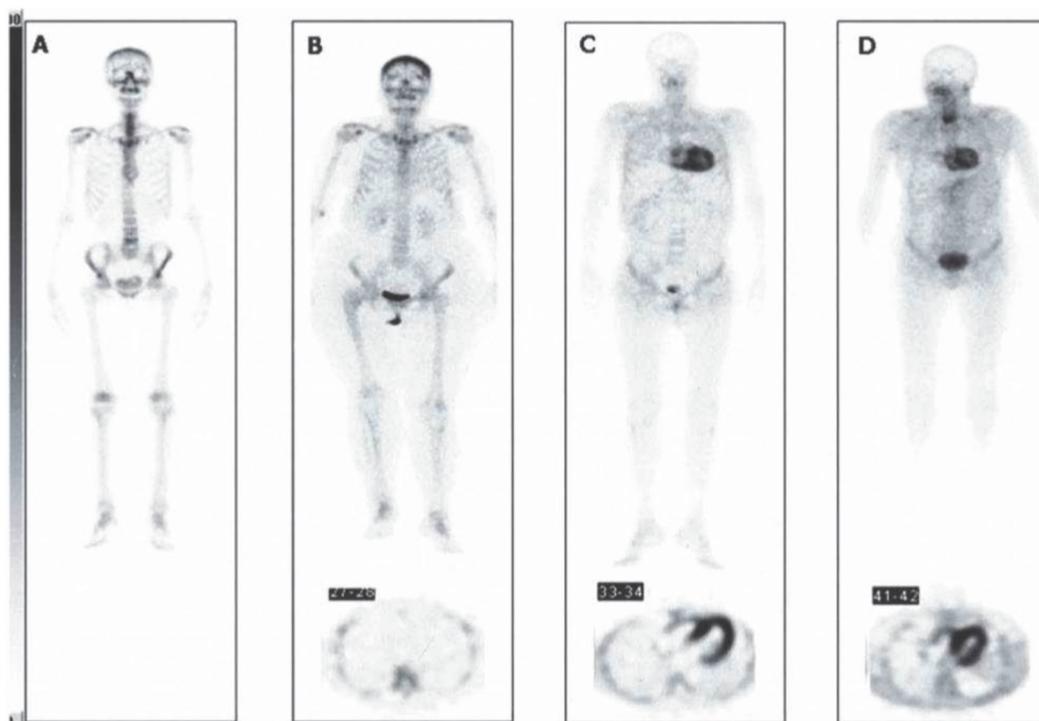


Figure 10 : Illustration des différents grades de fixation myocardique selon l'échelle visuelle de Perugini en scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.

L'analyse génétique : elle permet de différencier l'amylose cardiaque à transthyréine sauvage ou mutée.

6. Possibilités thérapeutiques actuelles

Les options thérapeutiques sont différentes selon le type d'amylose et requièrent une prise en charge multidisciplinaire entre hématologues, internistes et cardiologues.

a. Traitement non spécifique

Des traitements symptomatiques basés sur les diurétiques et la restriction hydro-sodée peuvent être utilisés ; à noter que les inhibiteurs calciques et les digitaliques sont non recommandés du fait de leur capacité à s'accumuler et à se lier aux fibrilles d'amylose. Dans l'amylose cardiaque, la baisse de la compliance du myocarde entraîne une baisse du volume télé-diastolique du VG. Les diurétiques sont donc à utiliser avec prudence puisqu'ils entraînent une diminution de la précharge. Ces deux mécanismes combinés peuvent aboutir à des hypotensions artérielles symptomatiques voire de véritables défaillances hémodynamiques. Pour la même raison, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) peuvent être mal tolérés hémodynamiquement, particulièrement en cas d'amylose AL. La tachycardie est le mécanisme prépondérant d'adaptation à la réduction du volume d'éjection dans les formes avancées. L'utilisation de médicaments chronotropes négatifs comme les β -bloquants est alors à proscrire. Les troubles de conduction sont fréquents. Les patients atteints peuvent avoir un stroke volume nettement réduit et sont souvent dépendants d'un stimulateur cardiaque. En conséquence, on craint que la stimulation apicale chronique du ventricule droit n'entraîne un asynchronisme du ventricule gauche, ce qui conduirait à une nouvelle réduction du débit cardiaque. Certains centres favorisent l'utilisation de la stimulation biventriculaire lorsqu'une indication de stimulation est présente. Lorsque les patients développent une HF qui s'aggrave avec le temps, la limite inférieure de la fréquence du stimulateur cardiaque peut être augmentée pour aider à maintenir le débit cardiaque. Enfin des transplantations d'organes défaillants tels que les reins ou le cœur sont rapportées.

b. Amylose AL

Il existe deux axes de traitement. La première option thérapeutique correspond à l'utilisation de chimiothérapies supprimant la production des protéines précurseurs des fibrilles, comme l'association Malphalan-Dexaméthasone ou Vincristine-Cyclophosphamide-Adriamycine L'association Thalidomide-Dexaméthasone est également une option possible. L'autogreffe de cellules souches en association à de fortes doses de Melphalan est une deuxième option. Elle est usuellement rapportée dans la littérature, mais contre indiquée chez les patients avec une atteinte cardiaque sévère. L'évaluation de la réponse au traitement se fait d'une part d'un point de vue hématologique et d'autre part d'un point de vue cardiologique. Une réponse hématologique partielle est définie par une réduction de 50% du taux de chaînes légères circulantes, une réponse satisfaisante requiert un taux de chaînes légères circulantes < 40 mg/l, et une réponse hématologique complète est définie par un ratio de chaînes légères circulantes

normal et une immunofixation sérique et urinaire négative (20,21). D'un point de vue cardiologique, une réduction de 30% du taux de NT-pro BNP par rapport au taux de base définit une réponse : elle est associée à une amélioration fonctionnelle et à un bénéfice en terme de survie.

c. Amylose à Transthyréline mutée

Bien que la transplantation hépatique ait été utilisée pour traiter l'AC-TTRm, en éliminant le TTR mutant du sang, la progression de la maladie peut se produire à la suite du dépôt de TTR de type sauvage sur des dépôts de TTR mutants préexistants (22).

Plus récemment, des traitements médicaux ont été approuvés dans l'atteinte neurologique de l'ATTRm et sont en cours d'évaluation pour traiter l'atteinte cardiaque. Ces agents agissent selon deux mécanismes principaux :

- Stabilisation du tétramère de TTR, qui ralentit sa dissociation en monomères, limitant ainsi le processus d'amyloïdogénèse (diflunisal, Tafamidis, AG10)
- Dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, entraînant une diminution de la synthèse de TTR (patisiran, APOLLO ; Vutrisiran, HELIOS-A ; Inotersen, NEURO-TTR).

Le diflunisal est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui a été reconverti en stabilisateur TTR ; il se lie sur les 2 sites de liaison de la thyroxine. Dans un essai de phase III, randomisé et contrôlé par placebo, sur des patients atteints de polyneuropathie ATTRm résultant de diverses mutations, le diflunisal (250 mg par voie orale deux fois par jour) a été bien toléré. Bien qu'il y ait eu une attrition significative des sujets, ce qui a nécessité une imputation multiple, les données ont néanmoins démontré que le diflunisal améliorait les symptômes de la neuropathie par rapport au placebo (23). L'expérience avec le diflunisal dans l'ATTR-CM a été limitée à des études ouvertes et unicentriques (24–27).

Le patisiran : Une étude de phase III multicentrique nommée APOLLO est parue en juillet 2018 comparant le patisiran à un placebo dans l'ATTR mutée. Le patisiran est un ARN interférent, ARN double-brin formulé en nanoparticules lipidiques qui cible spécifiquement l'ARN messager (ARNm) du gène TTR dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Il délivre spécifiquement le pARNi aux hépatocytes. L'ARNm ciblé est dégradé, provoquant le blocage de la production de protéine TTR (TTR tant mutée que sauvage) et réalisant l'équivalent d'un « gene silencing » (28). Ainsi il va permettre la réduction de la synthèse hépatique de transthyréline, mutée et sauvage. Seuls les patients avec une amylose systémique à transthyréline mutée présentant une neuropathie périphérique constatée cliniquement par le score Neuropathy Impairment Score (NIS) ont été inclus ; 56% d'entre eux présentaient cependant une atteinte cardiaque. L'injection de 0,3 mg/kg de patisiran en intra-veineux une semaine sur trois permettait une amélioration significative des neuropathies ($-6 \pm 1,7$ à 18mois de traitement sur le score mNIS+7, $p=0,001$) ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie selon l'échelle Norfolk QOL-DN (avec $-21,1$ points en moyenne, $p=0,0001$). Dans le sous-groupe avec atteinte cardiaque, l'aggravation de l'épaississement cardiaque et de l'indice de déformabilité strain était

significativement moindres ($p=0,02$ pour ces deux paramètres). Ces données suggèrent donc un bénéfice sur les paramètres échographiques dans l'ATTR mutée.

L'inotersen : Un autre essai nommé NEURO- TTR randomisé multicentrique de phase III a été publié en juillet 2018 dans *The New England Journal of Medicine* (29). Celui-ci a comparé l'efficacité de l'inotersen, un oligonucléotide antisens, à un groupe placebo avec la même méthodologie et les mêmes critères de jugement. L'inotersen est un oligonucléotide antisens qui permettrait d'inhiber la synthèse de transthyréline. Dans cet essai, il est également montré un bénéfice dans l'évolution de neuropathies et de la qualité de vie à 18 mois. A noter que 3% des patients traités ont présenté des glomérulonephrites sévères et 3% une thrombocytopenie se révélant mortelle chez l'un des patients.

Compte tenu du caractère héréditaire (autosomique dominant) des mutations du gène de la transthyréline, le conseil génétique est indispensable. Le dépistage des apparentés permet un dépistage précoce des patients encore asymptomatiques.

d. Amylose à transthyréline sauvage

Le Tafamidis est un composé de haute affinité et de forte sélectivité pour le site de liaison de la thyroxine sur la TTR. Il est formulé sous forme de tafamidis meglumine (comprimés de 20 mg) et de sel libre de tafamidis (comprimés de 61 mg). Des études de phase 1 ont montré qu'une dose quotidienne de 20 mg de tafamidis permettait de stabiliser à 50% le tétramère de TTR, sans effet secondaire majeur (30). Il a été approuvé en 2011 pour le traitement de l'AC-TTRm avec polyneuropathie de stade 1 et 2. Récemment, l'efficacité et la sécurité du tafamidis ont été démontrées dans la cardiomyopathie de l'AC-TTRwt et de l'AC-TTRm, dans l'essai ATTR-ACT publié en août 2018 dans le *NEJM* (31).

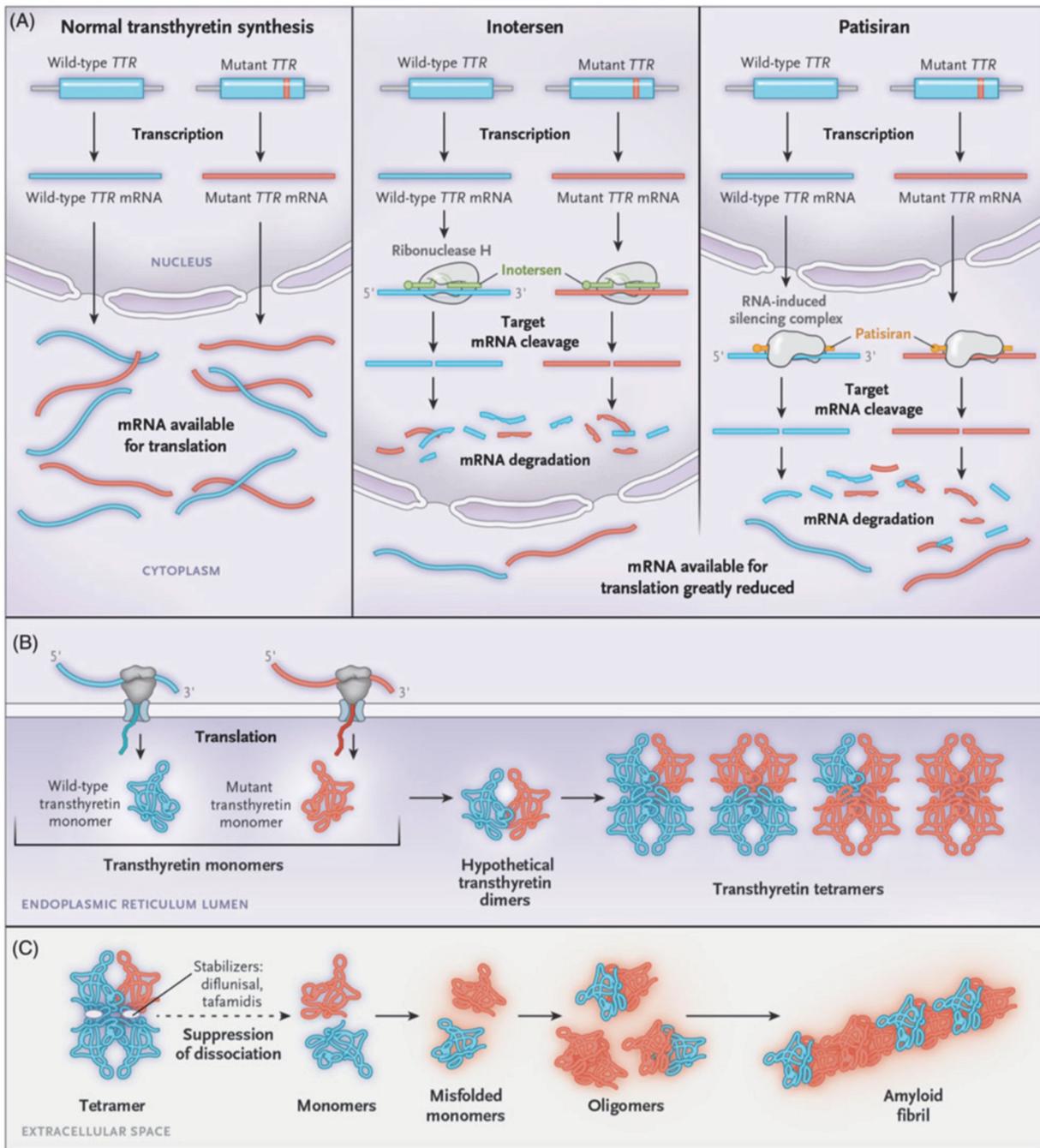


Figure 11: Thérapies actuelles dans l'amylose cardiaque à transthyréine (TTR).
 (Médicaments oligonucléotidiques pour l'amylose de la transthyréine. Buxbaum JN.
N Engl J Med. 2018)

II. Apports de l'échocardiographie dans l'amylose

1. Paramètres classiques

Les différents signes retrouvés à l'échocardiographie sont les suivants :

- un épaissement pariétal homogène et concentrique sans autre cause retrouvée, de l'ensemble des ventricules gauche et droit, des valves atrio-ventriculaires et surtout du septum interventriculaire. Le seuil de diagnostique actuellement accepté est une épaisseur septale interventriculaire >12 mm (33).
- un épanchement péricardique de faible abondance. L'association de l'épaississement pariétal des deux ventricules et d'un épanchement péricardique doit faire évoquer une cardiopathie infiltrative ; ces signes constituent fréquemment le point de départ des investigations à la recherche d'une amylose cardiaque
- un aspect granité et scintillant du myocarde. Ce signe n'est plus spécifique depuis l'utilisation des échographes récents et de la double harmonique
- des ventricules de taille normale et des oreillettes dilatées
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée ; son effondrement se retrouve dans les formes avancées ou en cas de comorbidités (cette situation est fréquente dans les ATTR séniles)
- une élévation des pressions de remplissage
- l'utilisation du Doppler transmitral retrouvant un aspect restrictif avec un rapport E/A>2 dans les formes tardives. L'onde E positive correspond au remplissage ventriculaire rapide et l'onde télédiastolique A à la contraction auriculaire tardive. On obtient donc un profil biphasique qui correspond au profil des pressions physiologiques lors du passage entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche en protodiastole et télédiastole. Le rapport E/A est classiquement à 1,5.
- un thrombus intra-cavitaire, même en cas de rythme sinusal

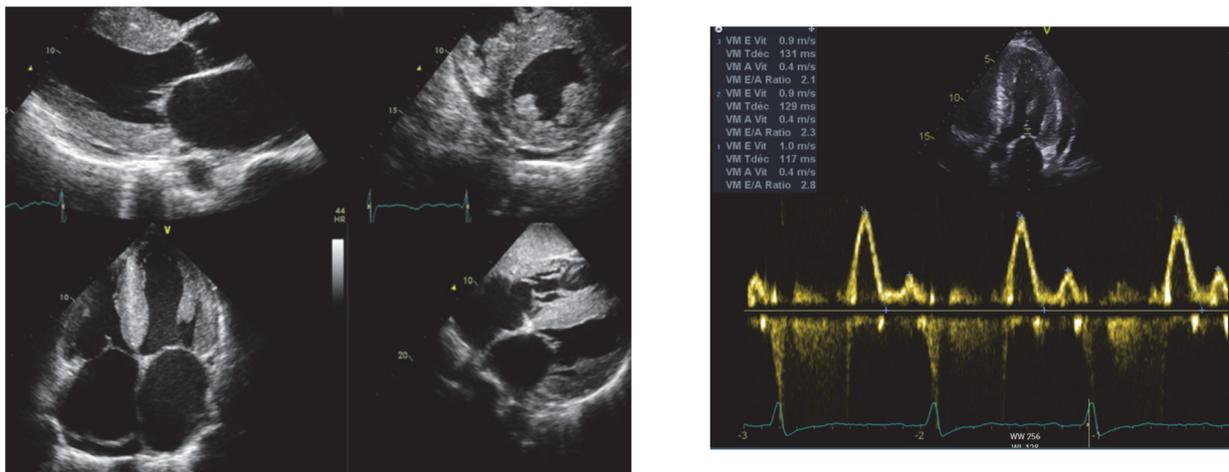


Figure 12 : Images échographiques d'un patient âgé de 76 ans porteur d'une amylose cardiaque à transthyrétine sauvage (hypertrophie myocardique, épanchement péricardique, profil restrictif).

2. Nouveaux paramètres

Le *strain* 2D ou *speckle tracking* exprime le pourcentage de déformation des fibres myocardiques. La FEVG résulte de la combinaison de trois principaux mouvements de déformation. Le *strain* s'exprime en pourcentage de variation de distance systolo-diastolique et chaque composante du *strain* doit être vue de façon simplifiée comme des composantes vectorielles de la FEVG. Il en résulte donc que le *strain* varie, comme la FEVG, avec les conditions des charges et la fréquence cardiaque. Cette méthode repose sur la détection et la poursuite des textures ultrasonores spécifiques du myocarde. Son utilisation doit être actuellement restreinte au *strain* longitudinal dont la reproductibilité et la courbe d'apprentissage sont compatibles avec une utilisation clinique.

Le *strain* longitudinal global (SLG) est obtenu par la sommation des *strains* régionaux au cours du cycle cardiaque et représente la fonction longitudinale globale de l'ensemble du ventricule gauche. De fortes corrélations ont été observées entre le SGL et la fonction ventriculaire gauche.

Le SGL n'a pas d'unité physique : il représente la déformation du myocarde par rapport à sa forme initiale. La valeur maximale est déterminée durant la phase systolique (avant la fermeture de la valve aortique). La valeur normale dans une population saine est en moyenne de $-19 \pm 1\%$ (-17% à -21%). Elle est maximale entre 15 et 20 ans (-20% à -25%) et diminue avec l'âge ; elle dépend de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Le SGL est mieux corrélé à la fibrose myocardique que la FEVG et son intérêt principal réside dans sa sensibilité à détecter les altérations précoces de la fonction systolique malgré une FEVG conservée. La fraction d'éjection n'est altérée que dans les stades les plus tardifs ce qui explique souvent un retard diagnostique (37). La baisse de l'indice de déformation n'est pas spécifique et est retrouvée dans d'autres causes de cardiopathie (post-hypertensive ou hypertrophique). La topographie de l'atteinte est cependant évocatrice, touchant principalement les segments basaux (*apical sparing pattern*). La valeur des 2D-*strain* est donc abaissée dans les segments basaux, cette baisse est corrélée au degré d'infiltration myocardique (32,33).

Le gradient base-apex est également retrouvé dans les autres étiologies (CMH, sténose aortique) mais il est significativement plus marqué dans l'amylose cardiaque. Le *relative apical longitudinal strain* est égal à l'*average apical longitudinal strain* sur la somme des *average longitudinal strain* basal et median. Un ratio supérieur à 1 permet de différencier l'amylose des autres causes d'hypertrophie ventriculaire avec une sensibilité et 93% et une spécificité de 82% (AUC=0,94) (9,34). De plus il a été démontré qu'un *strain* basal $< -11\%$ multipliait par 4.8 le risque de décès à un an (35).

L'AC est souvent diagnostiquée à tort comme une insuffisance cardiaque hypertensive (35%), une cardiomyopathie hypertrophique (25%), ischémique (11,8%), une HFpEF (8,8%) ou un rétrécissement aortique (8,8%) (36). L'échocardiographie joue un rôle clé dans l'évaluation diagnostique et pronostique des patients atteints d'amylose (37) et de nouveaux paramètres de *strain*, outre le gradient base-apex, se sont avérés intéressants pour la différenciation entre ces différentes entités, notamment le

rapport de la fraction d'éjection ventriculaire gauche sur le *strain* longitudinal moyen(EFSR), et le rapport de la FEVG sur le *strain* longitudinal basal moyen (EFBSR).

STRAIN VG	Abréviation	Formule
Strain longitudinal global du ventricule gauche	SLG	= moyenne SL basal + médian + apical
Épargne apicale « relative apical sparing »	RAS	= SL apical moyen / somme des SL basaux et médians
Rapport de la FEVG sur le SL global	EFSR	= FEVG / SLG
Rapport de la FEVG sur le SL basal moyen	EFBSR	= FEVG / SL basal moyen

Tableau 1 : Récapitulatif des différents paramètres de strain-2D du ventricule gauche

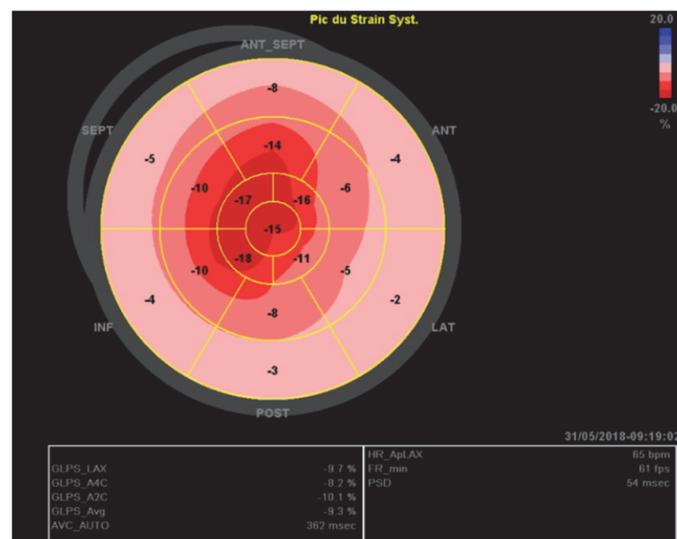


Figure 13 : Exemple de strain-2D du ventricule gauche illustrant l'épargne apicale couramment retrouvée en cas d'amylose cardiaque.

La dilatation de l'oreillette gauche ou bi-atriale est une constatation courante en cas d'AC. Cependant, la dilatation de l'oreillette gauche est une mesure anatomique et ne reflète pas nécessairement sa fonction. Celle-ci peut être analysée par *strain-2D* (14,38). La fonction de l'oreillette gauche module le remplissage du ventricule gauche par sa fonction réservoir (remplissage de l'OG pendant la systole ventriculaire), sa fonction conduit (passage du sang de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires vers le ventricule gauche au début de la diastole) et sa fonction pompe (contraction de l'oreillette à la fin de la diastole)(39,40). La fonction réservoir de l'OG représente la relaxation et la complaisance de l'OG, elle est modulée par la fonction systolique du VG. La fonction conduit de l'OG

est rattachée à la fonction diastolique du VG alors que la fonction pompe est basée sur la contraction intrinsèque de l'OG et la pression télédiastolique du VG. La perte de la fonction pompe (fibrillation atriale) est associée à une chute de 20 à 30% du volume d'éjection systolique. Cet effet est encore plus important en cas de dysfonction diastolique du VG. Un *strain*-2D de l'OG anormal, < 23 %, a été associé à une détérioration de la classe NYHA et à une élévation des pressions de remplissage du VG même en l'absence d'une dilatation de l'OG (41). La valeur normale du *strain* 2D de l'oreillette gauche a été évaluée pour la fonction réservoir à 42.2 ± 11.9 % et pour la fonction pompe à $16\% \pm 6\%$ chez le sujet de plus de 51 ans (42,43). La valeur rapportée pour le *strain* OG en cas d'amylose cardiaque à transthyrétine sauvage est de $16.1 \pm 9.1\%$ et mutée de $20.1 \pm 13.9\%$ (44). Dans une étude, Geidel et al. (45) ont montré que le meilleur prédicteur du maintien du rythme sinusal après une ablation de la FA ou une cardioversion est la fonction réservoir de OG plutôt que le volume maximal de OG.

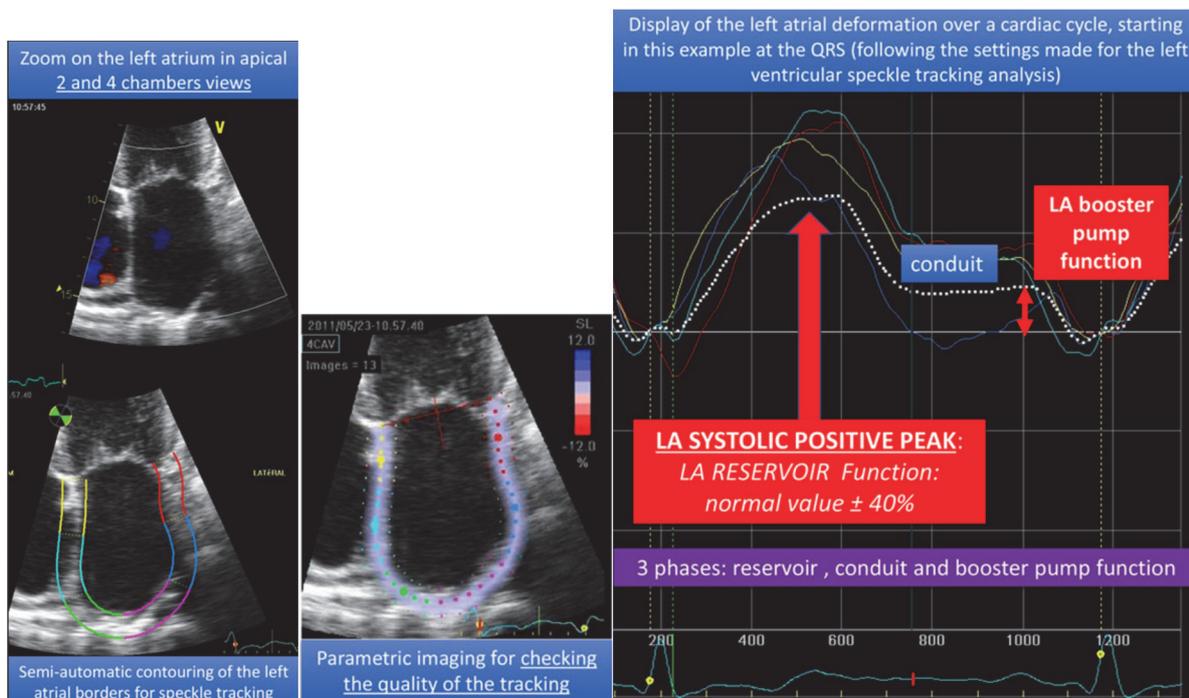


Figure 14 : STRAIN-2D de l'oreillette gauche
(Left Atrial Strain, Erwan Donal. Cardiovascular Imaging. Circulation: 2017)

III. Études sur les traitements de l'AC-TTR

1. ETUDE APOLLO

L'essai APOLLO (A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran [ALN-TTR02] in Transthyretin [TTR]-Mediated Polyneuropathy [Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP]) a testé avec succès l'hypothèse selon laquelle la réduction du taux de la protéine précurseur dans l'amylose hATTR permettrait d'améliorer le score modifié de déficience de la neuropathie(28). Au total, 225 patients atteints de polyneuropathie hATTR (dont 43 % présentaient la mutation Val30Met) ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du patisiran (n 148) ou un placebo (n 77) à une dose de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 18 mois. Le pourcentage de patients sortis de l'étude a été de 29 % dans le groupe placebo et de 7 % dans le groupe patisiran. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par patisiran ont été généralement légers à modérés et incluaient des œdèmes périphériques et des réactions à la perfusion.

Dans une sous-population prédéfinie de l'essai APOLLO, la fonction cardiaque a été évaluée par des critères biologiques et échographiques. Ainsi 126 patients ont été inclus entre décembre 2013 et janvier 2016, soit 56% de la population totale APOLLO ; 90 sous patisiran et 36 sous placebo. Population ainsi hétérogène selon les groupes : 47 % des patients du groupe placebo et 61 % des patients du groupe patisiran. L'étude a exclu les patients de la classe fonctionnelle NYHA III ou IV. L'âge moyen était de 60 ans ; <10% des patients avaient plus de 75 ans ; la clairance et le NT-pro BNP moyens de base était de 114.4 mL/min/1.73 m² et 756.4 pg/mL respectivement. La troponine I était indosable. Seulement 19% des patients présentaient une fibrillation atriale. La FEVG moyenne était de 60.6% et seulement 3.2% des patients présentaient une FEVG<40%. Le SLG moyen était de -15.1%. L'épaisseur moyenne de la paroi ventriculaire gauche 16.4 mm, le volume télédiastolique du VG moyen était de 81.2 mL, la masse ventriculaire gauche était de 264.9 g, le débit cardiaque était de 3.5 L/min.

Le traitement par le patisiran a eu un impact sur la vitesse de marche au test de marche de 10 mètres (10-MWT) dans la sous-population cardiaque, avec une augmentation par rapport au placebo de 0,161 m/s (95 % IC, 0,076-0,246) à 9 mois et de 0,354 m/s (95 % IC, 0,242-0,466) à 18 mois. Une amélioration significative de l'épaisseur du VG, du débit cardiaque, du SLG et du VTDVG a été retrouvée à 18 mois. Dans une analyse exploratoire « post hoc », les taux d'hospitalisations cardiaques et/ou de décès toutes causes confondues ajustés en fonction de l'exposition étaient plus faibles avec le patisiran qu'avec le placebo. Parmi les sujets décédés, 7 décès dans le groupe patisiran (4,7 %) étaient peut-être liés à l'insuffisance cardiaque (cause caractérisée par la mort cardiaque subite ou IC), alors qu'il n'y a eu qu'un seul décès de ce type dans le groupe placebo (avec une randomisation de 2 :1). De plus, un bloc atrio-ventriculaire nécessitant un stimulateur cardiaque a été observé chez 4 des 148 patients du groupe patisiran (2,7 %) contre 0 des 77 patients du groupe placebo (46).

A 18 mois le patisiran a permis de réduire l'épaisseur moyenne de la paroi ventriculaire gauche (base : 16.4 mm ; groupe traité : -1mm, groupe placebo -0.1 ; p 0.036), d'augmenter le volume télédiastolique (base 81.2 mL ; groupe traité : -5.13mL, groupe placebo -13.44 ; p 0.017), d'améliorer le *strain* longitudinale globale (base : -15.1% ; groupe traité : 0.08, groupe placebo 1.46 ; p 0.015) et d'augmenter le débit cardiaque (base 3.5 L/min ; groupe traité : -0.18, groupe placebo -0.56 ; p 0.048) au mois 18 par rapport au placebo.

Bien que les effets myocardiques aient mis 18 mois à être observés, la baisse du peptide natriurétique de type NT-proBNP s'est produite dès le 9^{ème} mois et a persisté pendant 18 mois de traitement. Dans le groupe patisiran, 31,6% des patients évaluable ont présenté une baisse du NT-proBNP ≥ 30 pg/mL au 18^{ème} mois, alors qu'aucun patient sous placebo n'a eu une telle diminution du NT-proBNP. Inversement, au 18^{ème} mois, une proportion plus faible de patients évaluable dans le groupe patisiran par rapport au groupe placebo a connu une augmentation du NT-proBNP $\geq 30\%$ et ≥ 300 pg/mL (21,1% contre 58,3%). La réduction de la NT-proBNP était similaire chez les personnes recevant des diurétiques (réduction relative de 56 %) et chez celles ne recevant pas de diurétique (réduction relative de 55 %). La majorité des valeurs de troponine I (90,2 %) a été rapportée comme $< 0,1$ $\mu\text{g/L}$, ce qui est également la limite de détection du test de la troponine I utilisé dans l'étude. En conséquence, les données sur la troponine I ont empêché une évaluation précise de l'effet du traitement par le patisiran sur cet élément.

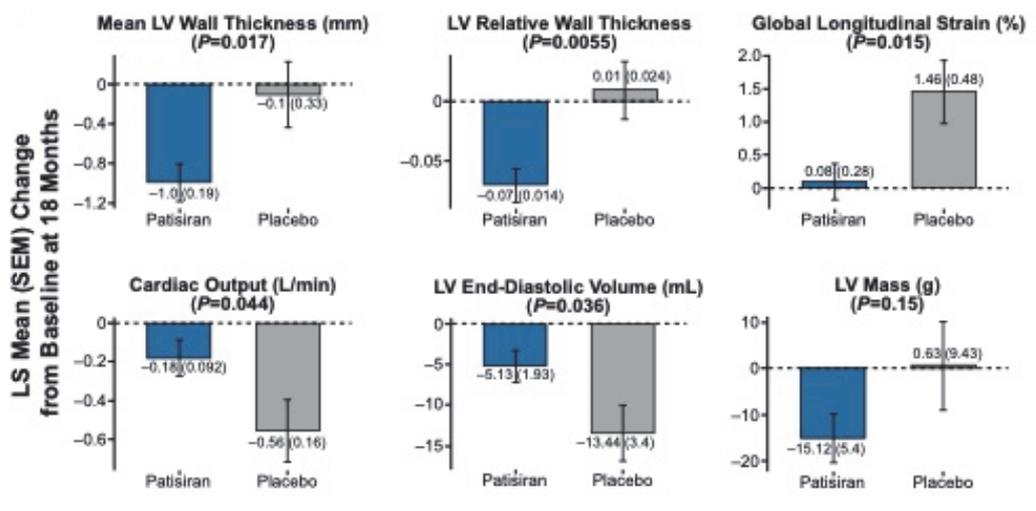


Figure 15 : Modification des paramètres échocardiographiques dans les groupes placebo et patisiran (sous-population cardiaque ; Etude APOLLO)

2. Etude Neuro-TTR :

NEURO-TTR (A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy) est un essai de phase III chez des adultes atteints de polyneuropathie hATTR de stade 1 ou 2 qui ont reçu de l'inotersen (300 mg par voie sous-cutanée chaque semaine) ou un placebo dans un rapport de randomisation 2:1. Le critère d'évaluation principal comprenait la modification du score modifié de déficience de la neuropathie et du questionnaire de Norfolk sur la qualité de vie et la neuropathie diabétique (47). L'évaluation du critère primaire d'efficacité a favorisé l'inotersen. Cinq décès sont survenus dans le groupe inotersen et aucun dans le groupe placebo. Les effets indésirables graves les plus fréquents dans le groupe inotersen étaient la glomérulonéphrite (3 %) et la thrombocytopénie (3 %) (un décès étant associé à la thrombocytopénie). L'Inotersen a été approuvé par la FDA en octobre 2018 pour la polyneuropathie hATTR avec un contrôle hebdomadaire de la numération plaquettaire et toutes les deux semaines de la fonction rénale et des protéines urinaires.

Les données échographiques d'une sous-population de patients (108 patients, 33 patients provenant du groupe placebo et 75 du groupe inotersen) présentant une atteinte cardiaque ($SIVd \leq 13\text{mm}$) ont été rapportées. L'étude a exclu les patients de classe fonctionnelle NYHA III ou IV. L'âge moyen était de 59 ans. La FEVG moyenne était de 71%, le SLG moyen était de -14.44%, l'épaisseur du SIVd était de 16.4mm, la masse moyenne de 265.98g. A 15 mois l'Inotersen a permis de réduire l'augmentation de l'épaisseur moyenne de la paroi ventriculaire gauche (base : 16.4mm ; groupe traité : -0.042mm, groupe placebo +0.015 ; p 0.270), de réduire la masse du VG (base : 265.98g; groupe traité : -5.58g, groupe placebo -2.72g ; p 0.768). Le traitement n'a pas eu d'effet sur l'évolution du SGL (base : -14.44% ; groupe traité : 0.94, groupe placebo 1.14 ; p 0.771) et sur la FEVG (base : 64.8% ; groupe traité : -1.81%, groupe placebo +0.19 ; p 0.768).

Une étude ouverte, monocentrique, prospective sur l'inotersen dans l'amylose cardiaque a été menée(48). En octobre 2018, 33 sujets ont participé à l'étude. Un suivi d'un, deux ou trois ans a été réalisé chez respectivement 20, 16 et 14 patients. Les critères d'inclusion comprenaient : une amylose cardiaque ATTR (10 ATTR-h et 23 ATTR-wt) prouvée par biopsie avec IC (NYHA I-III) et une épaisseur de paroi ventriculaire gauche $\geq 1,3$ cm. Dans le groupe ATTR-h l'âge moyen était de 63,4 ans, l'épaisseur du septum interventriculaire variait de 1,3 à 2,2 cm avec une moyenne de 1,85 cm, la FEVG était de ≥ 50 % chez la majorité des patients, et la valeur moyenne du SLG était de - 13,3%. Dans le groupe de type sauvage, l'âge moyen était de 76,2 ans, l'épaisseur du SIV variait de 1,4 à 2,8 cm, avec une moyenne de 2 cm, la majorité des patients avaient une FEVG moyenne $\leq 50\%$, et celle du SLG de - 9,2%. Neuf sujets ont quitté l'étude. La masse ventriculaire gauche (MVG) moyenne calculée par IRM, a montré une décroissance progressive à un an (0,54%), deux ans (8,5%) et trois ans (11,5%). Cette

diminution a été observée à la fois dans l'ATTR héréditaire et sauvage. Seuls 2 patients ont présenté une augmentation de la MVG sur la période d'observation de 3 ans et tous deux avec moins de 10 % de changement. Leur suivi a montré par la suite une diminution ce qui suggère que ces augmentations se situaient dans la marge d'erreur prévue pour les calculs. L'épaisseur du SIVd était stable à un an, a diminué de 0,14 cm à 2 ans et de 0,3 cm à 3 ans ($p=0,019$). Après 2 ou 3 ans de traitement par inotersen, la FEVG est restée stable chez la plupart des patients. Le SLG s'est amélioré de $0,3 \pm 0,9\%$ à 3 ans. L'amélioration a été principalement constatée chez les patients ATTR-h qui ont montré une amélioration de 1,3 par rapport à la ligne de base à 3 ans alors qu'il a baissé 1,4 chez les patients ATTR-wt. Le BNP moyen est passé de 353,8 pg/dl initialement à 321,7 pg/dl, 319,4 pg/dl et à 260,8 pg/dl à 1, 2 et 3 ans respectivement. La tolérance à l'exercice a augmenté de 20,2 mètres au test de marche de 6 minutes, à 2 ans.

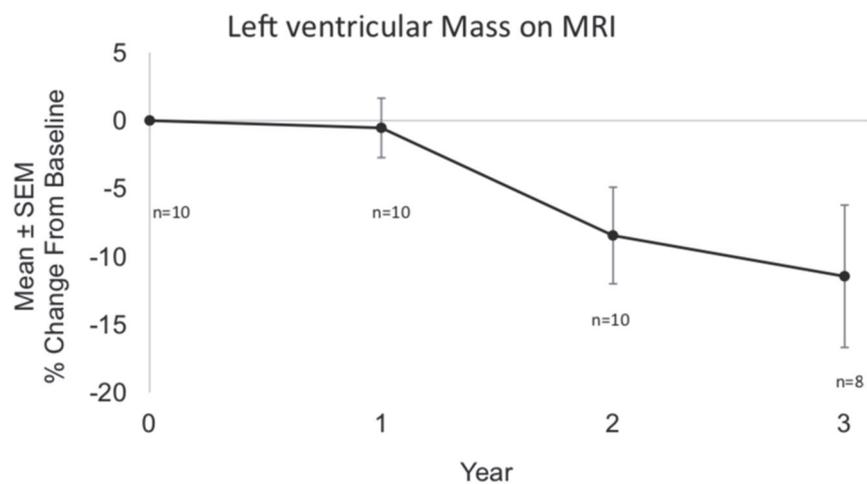


Figure 16 : Évolution de la masse ventriculaire gauche.
(Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy, Noel R. Dasgupta, 2019)

3. Etude sur le diflusal : *Stabilization of cardiac function with diflusal in transthyretin cardiac amyloidosis, Graham Lohrmann, 2019*

Étude rétrospective, ayant identifié rétrospectivement 81 patients porteurs d'AC-TTR (53 ATTR-wt et 28 ATTR-h), dont 41% traités avec 250 mg de diflusal deux fois par jour, avec un suivi médian de 1 an, comprenant données biologiques et échocardiographiques. Au départ, les patients traités avec le diflusal étaient plus jeunes, 68 ans contre 77 ans dans le groupe témoins ($p=0,0001$) et présentaient une concentration plus faible de BNP (BNP, 249 contre 545 pg/ml, $p=0,009$) et de créatinine sérique (1,1 contre 1,2 mg/dl, $p=0,04$), mais des valeurs similaires de TTR ($p=0,31$), de troponine I (100 ng/L, $p=0,06$), de FEVG (43%, $p=0,71$) et de SLG (-9.6%, $p=0,67$). Au cours du suivi, les patients témoins ont montré par rapport aux patients traités par diflusal une augmentation significative du volume de l'oreillette gauche (+4,6 contre -1,4 ml/m², $p=0,002$) et de troponine I (+0,03 contre -0,01 ng/ml, $p=0,01$). Parmi le sous-ensemble avec ATTR de type sauvage ($n=53$), le traitement diflusal a été associé à une moindre altération du SLG (+1,2% non traité vs +0,1% traité, $p=0,03$). Les changements d'épaisseur du SIVd (base=16, témoins +1.5mm, diflusal +1mm ; $p=0,2$), de fraction d'éjection ventriculaire gauche (témoins -1%, diflusal -2% ; $p=0,71$), et de BNP (base 545 pg/mL, témoins -67, diflusal +7 ; $p=0,42$) étaient similaires entre les groupes. A noter, seuls les patients qui ont participé à une visite de suivi à un an ont été inclus dans cette étude, ce qui peut constituer un biais majeur.

	ATTR-ACT placebo (n=177)	ATTR-ACT Tafamidis (n=264)	APOLLO Placebo (n=36)	APOLLO Patisiran (n=90)	Neuro-TTR Placebo (n=33)	Neuro-TTR Inotersen (n=75)	Diflusal Placebo (n=48)	Diflusal Traitement (n=33)
Suivi	30 mois		18 mois		15 mois		12 mois	
Age moyen	75 (46 à 88)		61 (54 à 67)		60	59	77	68
ATTR-h (%)	24	24	100		100		33	51.5
ATTR-wt (%)	76	76	0		0		77	48.5
NYHA (%)	I : 7 II : 57 III ou IV : 36	I : 9 II : 61 III ou IV : 30	I : 38 II : 62 III ou IV : 0	I : 40 II : 60 III ou IV : 0	III ou IV : 0	III ou IV : 0		
NT-proBNP (différence)	3161	2996	711 (405)	726 (-182)				
Troponine (différence)							100 (+30)	80 (-10)
FEVG (différence)	48.4 (-4.34)	48.6 (-2.82)	62.21 (0.57)	60 (1)	64.2 (0.19)	64.8 (-1.81)	42 (-1)	43 (-2)
SIVd (différence)	16.2 (0.33)	16.7 (-0.11)	15.68 (-0.007)	15.76 (-0.072)	15.55 (0.015)	16.4 (-0.042)	-15.5 (1.5)	-16 (1)
SLG (%) (différence)	-9.3 (2.16)	-9.4 (1.46)	-16.31 (1.46)	-15.88 (0.08)	-14.64 (1.14)	-14.44 (0.94)	-9.1 (0.9)	-9.6 (1)
SV (différence)	45.1 (-11.66)	45.8 (5.38)						

Tableau 2 : Principales caractéristiques et résultats des études ayant évalué le tafamidis (ATTR-ACT(31)), le patisiran (APOLLO (28,46)), l'inotersen (Neuro-TTR (29)) et le diflusal ((49)).

4. ETUDE ATTR-ACT

L'étude ATTR-ACT est un essai clinique de phase 3, multicentrique, international, randomisé, en bras parallèles, contrôlé, versus placebo, publié en août 2018 dans le NEJM, comparant l'effet du tafamidis méglumine à la posologie de 20 ou 80 mg par jour versus placebo, en intention de traiter, sur la mortalité toutes causes et le nombre d'hospitalisations de causes cardiovasculaires après 30 mois de traitement (31). Sur 548 patients *screenés*, 441 patients ont été randomisés, 264 dans le bras tafamidis et 177 dans le bras placebo (ratio 2:1:2).

Les patients étaient inclus s'ils répondaient aux caractéristiques suivantes : patients âgés de 18 à 90 ans, ATTRwt ou ATTRm avec une épaisseur de paroi septale interventriculaire en fin de diastole supérieure à 12 mm ; antécédents d'insuffisance cardiaque (au moins une hospitalisation antérieure pour insuffisance cardiaque ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque) ; un taux de NT-proBNP supérieur ou égal à 600 pg/mL ; et une distance de test de marche de 6 minutes supérieure à 100 m.

Les critères d'exclusion retenus étaient : insuffisance cardiaque non due à une cardiomyopathie amyloïde transthyrétinienne ; une insuffisance cardiaque de classe IV de la New York Heart Association (NYHA) ; la présence d'une amylose à chaîne légère ; des antécédents de transplantation hépatique ou cardiaque ; un dispositif cardiaque implanté ; un traitement antérieur au tafamidis ; un taux de filtration glomérulaire estimé inférieur à 25 ml par minute pour 1.73 m² de surface corporelle ; ou des taux de transaminases hépatiques dépassant deux fois la limite supérieure de la normale ; malnutrition grave, définie par un indice de masse corporelle modifié inférieur à 600 (taux d'albumine sérique g/L multiplié par l'IMC) ; traitement simultané avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du tauroursodésoxycholate, de la doxycycline, des inhibiteurs calciques ou de la digitaline.

La population de l'étude était composée de patients âgés en moyenne de 74 ans et d'environ 90% d'hommes. La répartition était d'environ 24% de forme mutée et d'environ 76% de forme sénile. Environ 30% des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA III. En moyenne la toponine et le NT-pro BNP étaient de 58.8 ng/mL et 2995.9 pg/mL respectivement. L'épaisseur moyenne du septum interventriculaire était de 16.7mm, la FEVG était de 48.4%, le stroke volume moyen était de 45.8mL et le *strain* global longitudinal était de -9.3%.

Les résultats de l'analyse primaire d'efficacité montrent une supériorité du tafamidis par rapport au placebo à la fois sur les doses poolées ($p < 0.001$), le dosage 80 mg ($p = 0.003$) et le dosage 20 mg ($p = 0.005$), selon l'analyse de Finkelstein-Schoenfeld, qui est une analyse hiérarchique par rangs et par sommes dans laquelle la mortalité toutes causes confondues a été évaluée en premier lieu, suivie des taux d'hospitalisation pour cause de maladie cardiovasculaire. Le paramètre principal a été atteint avec un rapport de gain (le nombre de paires de patients traités "gagne" divisé par le nombre de paires de patients sous placebo gagne) de 1,70 (intervalle de confiance de 95% : 1,26 à 2,29 ; $p = 0,0006$).

L'analyse des composantes du critère primaire d'efficacité montre une diminution relative de la mortalité toutes causes sous tafamidis de 30% (HR 0.70 ; 95%IC, 0.51-0.96) et absolue de 13.5% : 29.5% sous tafamidis 20 mg/80 mg vs 42.9% sous placebo, après 30 mois de traitement. Cela s'est traduit par un nombre nécessaire à traiter de 7,5 pour prévenir un décès après 2,5 ans de traitement.

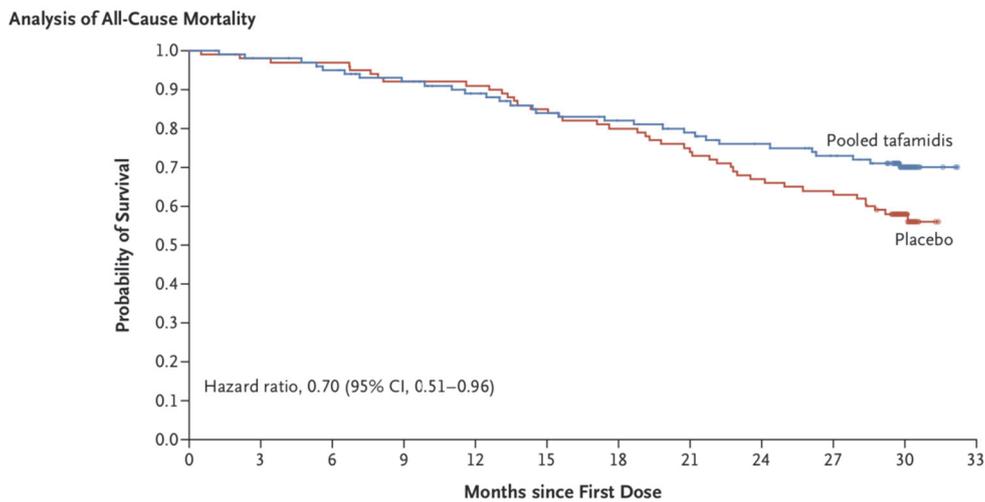


Figure 17 : Analyse primaire

(Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, Maurer M et al, N Engl J Med 2018)

Le nombre d'hospitalisations de causes cardiovasculaires a été diminué de 32% (RR 0.68 ; 95%IC, 0.56-0.81) : 0.48/an sous tafamidis 20 mg / 80 mg vs 0.70 / an sous placebo, après 30 mois de traitement. Sur les courbes de survie de Kaplan-Meier, la différence entre les groupes tafamidis et placebo n'apparaît qu'à partir du 18ème mois de traitement pour la mortalité mais dès le 9^{ème} mois pour le taux d'hospitalisation. Le traitement par tafamidis a entraîné un taux de diminution plus faible dans le test de marche de 6 minutes ($p < 0,001$) et dans le score du questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City ($p < 0,001$). Le ralentissement de la dégradation des paramètres fonctionnels a été plus précoce, dès le 6^{ème} mois.

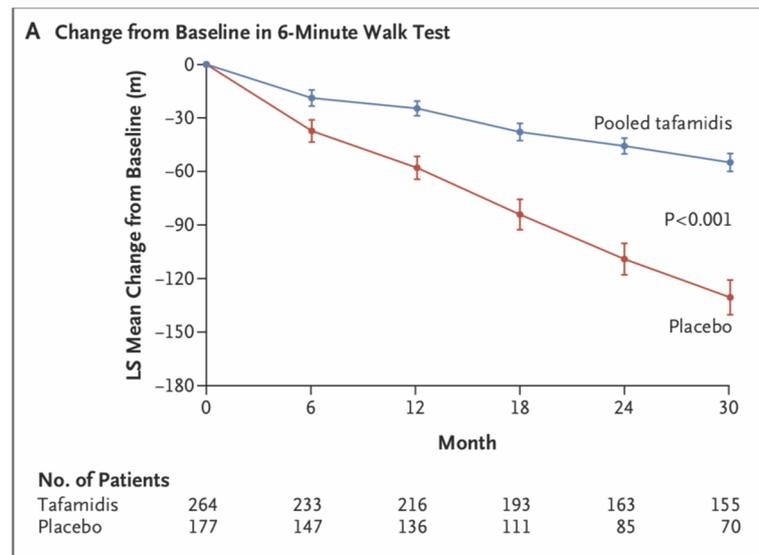


Figure 18 : Évolution au cours du temps des paramètres du test de marche de 6 minutes (Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, Maurer M et al, N Engl J Med 2018)

Le tafamidis a été bien toléré, l'incidence et les types d'effets indésirables ne différant pas de ceux du placebo. Dans 11 sous-groupes prédéterminés, les estimations ponctuelles des rapports hazard ont favorisé le tafamidis par rapport au placebo, sauf chez les sujets de la classe fonctionnelle III de la New York Heart Association au départ, pour lesquels les taux d'hospitalisation pour troubles cardiovasculaires étaient plus élevés chez les patients ayant reçu le tafamidis. Ces données ont souligné l'importance d'un diagnostic précoce pour optimiser les bénéfices du traitement par le tafamidis.

Les modifications échocardiographique retrouvées à 30 mois étaient : une baisse non significative de l'épaisseur du septum interventriculaire télédiastolique de -0.11 mm (témoins 0.33 mm, différence -0.44), une moindre baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (groupe traité : -2.82% ; groupe témoins -4.34% ; différence 1.51), du stroke volume (groupe traité : -2.82% ; groupe témoins -4.34% ; différence 6.28 mL/min) et du *strain longitudinal global* (groupe traité : 1.46% ; groupe témoins 2.16% ; différence -0.70). L'incidence de fibrillation atriale dans le groupe tafamidis a été de 19.3% et dans le groupe placebo 18.6%. ATTR-ACT est donc le premier essai montrant une amélioration de la morbi-mortalité dans l'AC-TTR, sans différence sur les critères de sécurité. Le tafamidis a donc reçu la désignation de " percée " par la FDA en mai 2018 et l'autorisation de traiter l'AC-TTR en février 2020. Toutefois, le coût pourrait s'avérer être un obstacle important à une utilisation généralisée.

Il persiste certaines questions : Que faire chez les patients asymptomatiques ? Intérêt des associations thérapeutiques ? Existe-t-il un effet dose ? Existe-t-il des patients répondeurs/non répondeurs ? Qu'en est-il chez les patients avec une insuffisance cardiaque plus avancée (NYHA III) ? La différence sur la survie n'apparaît clairement qu'au bout de deux années de traitement, existe-t-il une amélioration plus précoce de paramètres échographiques, notamment du *strain-2D* pouvant coïncider avec l'amélioration des paramètres fonctionnels ?

IV. NOTRE ETUDE :

Évaluation multimodale à un an d'un traitement par tafamidis chez des patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyrétine et mise en évidence de facteurs pronostiques.

RESUME

Contexte : La cardiomyopathie amyloïde (CA) à transthyrétine est une étiologie sous-estimée d'insuffisance cardiaque. Elle est secondaire à un dépôt myocardique de protéines anormales résultant soit d'un processus secondaire au vieillissement (ATTR-wt), soit d'une mutation génétique (ATTR-h). Des paramètres échographiques de *strain*, notamment l'épargne apicale et le rapport de la FEVG sur le *strain* longitudinal global (EFSR) se sont avérés intéressants pour différencier la cardiomyopathie hypertrophique et la CA. La fonction de l'oreillette gauche est également altérée dans l'amylose cardiaque. De récentes études ont montré que la mesure du *strain* de l'oreillette gauche avait une valeur pronostique dans ce contexte (48). Considérée jusqu'à récemment comme une pathologie incurable, de nouveaux traitements sont en cours d'émergence, notamment le tafamidis (étude ATTR-ACT(31)). Il existe peu d'informations concernant l'influence de ce traitement sur les paramètres échocardiographiques, notamment de *strain* dans la vie réelle. Un ralentissement de la dégradation des paramètres fonctionnels a été observé dès le 6ème mois dans l'étude ATTR-ACT alors que les effets sur la courbe de survie ont mis 24 mois à être observés. Les paramètres de déformation myocardique peuvent-ils être un signe précoce de réponse au tafamidis ?

Objectif : L'objectif principal sera d'évaluer l'évolution des paramètres de *strain-2D* du ventricule et de l'oreillette gauche après un an de traitement par tafamidis. L'objectif secondaire consistera à analyser les paramètres échographiques et d'imagerie par résonance magnétique afin d'évaluer leurs valeurs pronostiques.

Méthodes : Entre décembre 2018 et août 2019, 45 patients (âge moyen 80 ans) porteurs d'une amylose cardiaque à transthyrétine mutée ou sauvage et présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III ont été inclus de manière prospective et monocentrique (CHU Timone, Marseille). Lors de leur visite d'inclusion et lors de leur réévaluation à un an, une analyse multimodale était effectuée comprenant : un examen clinique complet associé à un test de marche de six minutes, un électrocardiogramme, des dosages biologiques, une échocardiographie et une IRM cardiaque.

Résultats : Le suivi moyen était de 13.46 mois (médiane 12.13 mois). Nous rapportons trois décès, survenus en moyenne 3 mois après l'initiation du tafamidis. Onze patients ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque, 8 ont présenté un trouble du rythme supraventriculaire et 1 un événement embolique. Parmi les paramètres échographiques standards, aucun n'a varié de manière significative après un an de traitement par tafamidis. Il n'y a pas eu de baisse significative du SLG (0.45%, p 0.27) et du gradient base-apex (-0.01, p 0.07). Une amélioration non statistiquement significative du *strain* de l'OG (0.65, p 0.088) a été retrouvée. En dépit de paramètres de *strain* plus altérés dans le groupe de patients ayant présenté un critère du jugement principal composite (décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, arythmie et événement embolique), aucune valeur pronostique n'a pu être établie.

Conclusion : Nous rapportons l'évolution sous tafamidis de paramètres cliniques, biologiques échographiques et d'IRM chez une cohorte de patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyrétine sauvage et mutée. Si l'impact du tafamidis sur la survie n'est observable, dans la littérature, qu'à partir de 24 mois, il semble y avoir dès 12 mois une tendance à l'amélioration des paramètres de *strain* VG par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. L'amélioration, même si non statistiquement significative, du *strain* de l'oreillette gauche est un nouvel élément encourageant et pourrait devenir un outil de surveillance de l'efficacité thérapeutique dans l'amylose cardiaque. De même le T1 *mapping* n'a montré aucune aggravation significative après 12 mois de traitement, ce qui suggère que le tafamidis pourrait avoir ralenti la progression de l'infiltration amyloïde myocardique. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette observation et déterminer si ces paramètres pourraient permettre d'identifier des profils de patients répondeurs au traitement.

Abstract :

Background: Transthyretin amyloid cardiomyopathy (AC) is an underestimated etiology of heart failure secondary to myocardial deposition of abnormal proteins resulting from either an age-related process (ATTR-wt) or a gene mutation (ATTR-h). Strain-2D parameters have been shown to be of interest in differentiating between hypertrophic cardiomyopathy and AC, including apical sparing and the ejection fraction strain ratio (EFSR). Left atrial (LA) function is also impaired in AC and recent studies have shown that measurements of left atrial strain have prognostic value in this context. Considered until recently as an untreatable pathology, new treatments are emerging, notably tafamidis (ATTR-CT study). There is not much information concerning their influence on echocardiographic and strain parameters in real life and their prognostic value. A slowdown in the degradation of functional parameters was observed as early as the 6th month in the ATTR-ACT study, whereas effects on the survival curve took 24 months to be observed. Can myocardial deformation parameters be an early sign of response to tafamidis?

Purpose: The main objective will be to evaluate the evolution of the left ventricular and atrial strain-2D parameters after one year of treatment with tafamidis.

The secondary objective will be to analyze the ultrasound and magnetic resonance imaging parameters to evaluate their prognostic values in order to establish a profile of the patient responder to this treatment.

Methods: Monocenter registry prospectively including between December 2019 and August 20A9, 45 patients (mean age 80 years) with mutated or wild-type transthyretin cardiac amyloidosis with restrictive NYHA Class I, II or III heart failure. At their inclusion visit and reassessment at one year, a multimodal analysis was performed including: a complete clinical examination combined with a six-minute walk test, electrocardiogram, bioassays, echocardiography and cardiac MRI.

Results: Mean follow-up was 13.46 months (median 12.13 months). We report three deaths, occurring on average 3 months after initiation of tafamidis. 11 patients were hospitalized for heart failure, 8 had a heart rhythm disorder and 1 had an embolic event. None of the standard ultrasound parameters changed significantly after one year of treatment with tafamidis. A relative, non-significant improvement in LGS (0.45%, p 0.27), RAS (-0.01, p 0.07) and LA strain (0.65, p 0.088) was found. Although more altered strain parameters could be found in the group with the main endpoint, no prognostic value could be established.

Conclusion: We report for the first time the evolution of strain parameters and T1 mapping in real life. There seems to be a relative improvement in LV and LA strain parameters at 12 months of treatment, which are prognostic markers in CA more sensitive than standard ultrasound parameters. This improvement, even if not significant, could become a tool for monitoring therapeutic efficacy in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. Further studies will be required to determine whether these parameters could identify profiles of patients who respond to treatment.

INTRODUCTION :

La cardiomyopathie amyloïde à transthyréine est une étiologie sous-estimée d'insuffisance cardiaque résultant du dépôt myocardique de transthyréine. La formation de fibrilles amyloïdes résulte soit d'une mutation dans l'amylose à transthyréine héréditaire (ATTR-h) soit d'un processus lié au vieillissement dans l'amylose ATTR de type sauvage (ATTR-wt). Le diagnostic est établi en l'absence de gammopathie monoclonale par scintigraphie osseuse. L'atteinte cardiaque dans l'amylose est fréquente et associée à un mauvais pronostic. Le dépôt amyloïde provoque un épaississement des parois ventriculaires et un dysfonctionnement progressif du ventricule gauche, entraînant une insuffisance cardiaque grave. Des études récentes ont suggéré que jusqu'à 15 % des adultes âgés atteints d'insuffisance cardiaque pourraient présenter une ATTR-wt. L'échocardiographie joue un rôle clé dans l'évaluation diagnostique et pronostique des patients atteints d'amylose (37) et de nouveaux paramètres de *strain* se sont avérés intéressants pour la différenciation entre la cardiomyopathie hypertrophique et la CA (50–52), notamment l'épargne apicale et le rapport de la FEVG sur le *strain* longitudinal global (EFSR). La fonction de l'oreillette gauche est également altérée dans l'amylose cardiaque et des études récentes ont montré que les mesures du *strain* de l'oreillette gauche avaient une valeur diagnostique et pronostique dans ce contexte (53).

De nouvelles thérapies ont été proposées dans l'amylose TTR (28,29,31), en particulier le Tafamidis, mais il existe peu d'informations concernant leur influence sur les paramètres échocardiographiques et de *strain* dans la vie réelle et leur valeur pronostique. Un ralentissement de la dégradation des paramètres fonctionnels a été observé dès le 6^{ème} mois dans l'étude ATTR-ACT et une baisse du NT-proBNP s'est produite dès le 9^{ème} mois dans l'étude APOLLO alors que les effets myocardiques et sur la courbe de survie ont mis respectivement 18 et 24 mois à être observés.

Les paramètres de déformation myocardique peuvent-ils être un signe précoce de réponse au tafamidis? Pour cela, nous rapportons les données cliniques, biologiques et d'imageries de notre cohorte de patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyréine ayant bénéficié pendant un an d'un traitement par tafamidis.

L'objectif principal sera d'évaluer l'évolution des paramètres de *strain*-2D du ventricule et de l'oreillette gauche après un an de traitement par tafamidis.

L'objectif secondaire consistera à analyser les paramètres échographiques et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin d'évaluer leurs valeurs pronostiques en vue d'établir un profil de patient répondeur à ce traitement.

METHODE

Design de l'étude :

Nous avons mené une étude prospective monocentrique, au sein du centre de compétence des cardiomyopathies (CCC), de l'hôpital de la Timone à Marseille. Sur une base de données de 150 patients atteints d'amylose cardiaque, nous avons contacté tous ceux porteurs d'amylose cardiaque à transthyréline. Parmi ces 97 patients, 28 étaient porteurs d'AC-TTRh dont 13 décédés et 69 avaient une AC-TTRwt dont 32 décédés. Tous les patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyréline, de forme héréditaire ou sénile présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III issus de cette base de données et ceux nouvellement diagnostiqués, ont bénéficié d'un traitement par tafamidis 20 ou 61mg et ont été inclus de manière prospective entre décembre 2018 et août 2019 (n=45). Les critères d'exclusion étaient les suivants : âge inférieur à 18 ans, grossesse, traitement spécifique de l'AC ou traitement par anti-inflammatoire indispensable.

Le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyréline avait été posé au préalable selon les données récentes de la littérature (19), reposant sur la combinaison de plusieurs éléments :

- des signes d'insuffisance cardiaque restrictive à l'échocardiographie ou l'IRM cardiaque
- une scintigraphie osseuse au Tc99 positive confirmant l'atteinte cardiaque, couplée au dosage des chaînes légères libres, à l'électrophorèse des protéines sériques et à la protéinurie de Bence Jones négatifs (afin d'écarter une amylose AL)
- un test génétique permettant de caractériser une amylose héréditaire ou sénile.

En dernier lieu, une biopsie extracardiaque (salivaire, tissus adipeux,...) ou cardiaque pouvait confirmer la suspicion d'amylose TTR préétablie par scintigraphie osseuse.

Lors de leur visite d'inclusion et lors de leur réévaluation à un an, une analyse multimodale était effectuée comprenant : un examen clinique complet associé à un test de marche de six minutes (54) , un électrocardiogramme, des dosages biologiques, une échocardiographie et une IRM cardiaque (en l'absence de contre-indication).

Un patient sera défini comme répondeur au traitement s'il répond à un critère composite de jugement comprenant les décès, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les événements emboliques et les complications rythmiques.

Électrocardiogramme :

Un électrocardiogramme (ECG) standard 12 dériviations a été réalisé chez chaque patient (25 mm/s, 0,1 mV/mm). Le microvoltage était défini comme une amplitude des QRS <0,5 mV dans les dériviations frontales et <1,0 mV dans les dériviations précordiales. L'indice de Sokolow était représenté par la somme de l'onde S en V1 et de l'onde R en V5 ou V6. De plus, les troubles de conduction, les blocs de branche, les troubles du rythme, ainsi que les signes de nécrose ou d'ischémie myocardique ont été systématiquement recherchés sur chaque ECG.

Échocardiographie transthoracique :

Les critères échographiques suivants ont été enregistrés lors de la visite initiale et à un an de traitement par tafamidis :

- Dimension, masse, volume et fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Dimension, volume et fraction de raccourcissement du ventricule droit
- Volumes et surfaces de l'oreillette droite et de l'oreillette gauche.
- Estimation des pressions de remplissage droite et gauche.
- Quantification des sténoses et fuites valvulaires significatives.

L'analyse fine de la contractilité par les indices de déformation (*2D-strain*) a également été réalisée lors de la visite initiale et lors de la visite de suivi à un an de traitement par tafamidis :

- *Strain* longitudinal segmentaire et global du ventricule gauche
- Épargne apicale (*relative apical sparing* = strain longitudinale (SL) apical / somme des LS basaux et médians)
- Rapport de la FEVG sur le SL global ($EFGR = FEVG/SLG$)
- Rapport de la FEVG sur le SL basal moyen ($EFBSR$)
- Pic du strain longitudinal de l'oreillette gauche analysant sa fonction réservoir (*PALS*), sa fonction conduit et sa fonction pompe (*PACS*).

Imagerie par résonance magnétique cardiaque :

Les paramètres d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque recueillis lors de la visite initiale et à un an de traitement étaient :

- Dimension, masse, volume et fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Cartographie T1, avant administration de contraste, permettant de mesurer le signal intrinsèque du myocarde.
- Présence d'un épanchement péricardique.
- Rehaussement tardif après injection de gadolinium.

Critères de jugement :

1 - Le critère de jugement principal sera : variation du strain VG global et du strain longitudinal de l'OG après un an de traitement par tafamidis.

2 - Les critères de jugement secondaires seront :

- Évolution du *T1 mapping* (1,5 tesla) après un an de traitement.
- Variations en pourcentage du stroke volume, de la FEVG, de la FRVD, des volumes et surfaces VG, VD, OG, OD sous traitement.
- Modification de la distance parcourue au cours du T6M, du NT proBNP et de la troponine après un an de traitement.
- Incidence des décès à un an et facteurs prédictifs de survenue d'un décès.
- Incidence d'un critère composite de jugement (décès + hospitalisation pour insuffisance cardiaque + événement embolique + complication rythmique) pendant le suivi sous thérapie et facteurs prédictifs de survenue de ce critère.

Analyse statistique :

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne, médiane, écart-type, valeur minimum et maximum, 1^{er} et 3^{ème} quartile. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Les variables continues ont été comparées par le test des rangs signés de Wilcoxon ou le test de Student pour les données appariées, et par le test de Mann-Whitney pour les données non appariées. Les variables catégorielles ont été comparées par le test de McNemar pour les données appariées et par le test exact de Fisher ou le test du Chi-2, selon les conditions d'application. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p \leq 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.6.2).

RESULTATS :

Caractéristiques initiales des patients (Tableau 1) :

De décembre 2018 à août 2019, 45 patients ont été inclus. Initialement, 98% des patients ont été mis sous tafamidis 20 mg. Seul un patient a été mis directement sous 61mg. 55.55% (n=25/45) des patients ont ensuite bénéficié d'une optimisation de la posologie à 61mg. La durée moyenne sous 20 mg de tafamidis était de 5.65 ± 2.2 mois. L'âge moyen était de 80 ± 7.3 ans (médiane à 81 ans) avec une prédominance masculine à 84.4%. Les amyloses sauvages représentaient la grande majorité des cas : 91.1% (n=41/45). Parmi les 4 patients inclus avec une amylose cardiaque à transthyréline héréditaire on retrouvait quatre types de mutations : pThr69Ile, 2 VAL122Ile, VALMET30, GLU89GLn. Une preuve

anatomopathologique a été apportée chez 42.2% (n=19/45) dont 10 biopsies des glandes salivaires accessoires positives sur 35, et 9 biopsies endomyocardiques positives sur 11, compliquée dans un cas d'une tamponnade. Une scintigraphie myocardique était positive chez tous les patients. Le motif de première consultation était une dyspnée (49%), un bilan dans le cadre d'une HVG (19.6%), un épisode d'insuffisance cardiaque (19.6%), une fibrillation atriale (5.9%), un dépistage dans le cadre d'une gammopathie monoclonale (2%), une scintigraphie osseuse positive réalisée pour une autre indication (4%). Le délai moyen entre le premier symptôme et le diagnostic d'amylose cardiaque était de 19 mois. 51.3% des patients présentaient un antécédent de tachycardie supra-ventriculaire, principalement une fibrillation atriale avec 8.7% d'antécédent d'accident vasculaire cérébral. 15.2 et 10.9% des patients étaient appareillés un pace maker et d'un défibrillateur respectivement dont 17.4% avec une fonction de resynchronisation. Les patients présentaient un terrain cardio-vasculaire à risque, avec 60.8% de patients hypertendus, 40% de dyslipidémique et 15.2% de diabétiques. L'indice de masse corporelle moyen était de 25.2.

69.6% des patients étaient sous diurétiques.

Clinique et biologique :

Avant l'introduction de tafamidis, le stade de dyspnée NYHA était classé respectivement de stade I, II, III pour 11.1%, 42.2% et 46.6%. La distance moyenne parcourue lors du test de marche était de 332.1m soit 73.23% de la théorique. Le taux moyen de BNP, de troponine, de créatinine et le débit de filtration glomérulaire (DFG) étaient dosés respectivement à 4991.4 ± 6202.32 (Médiane : 2787), 72.2 ± 50.27 (Médiane : 64), $102.69 (\pm 32.85 ; \text{Médiane} : 93)$ et 56.87 ± 24.13 (Médiane : 56). L'électrocardiogramme s'inscrit en tachycardie supraventriculaire chez une part non négligeable des patients (43.5%). Un microvoltage est observé chez 61.9% des patients avec une prédominance dans les dérivations frontales par rapport aux dérivations précordiales (53% versus 32.5%). Des signes de nécrose antérieure sont fréquemment observés 60% et inférieure à un moindre degré 17.9%. Un bloc atrioventriculaire du premier degré est retrouvé chez 15 patients soit 33.33% de l'ensemble des patients, mais 62.5% des patients en rythme sinusal, avec une durée moyenne du segment PR mesurée à $215.18 \pm 49.8\text{ms}$.

Échocardiographie :

A l'échocardiographie, un épanchement péricardique de faible abondance était retrouvé chez 13.3% des patients. Une hypertrophie ventriculaire gauche était retrouvée chez 98% des patients. La masse VG obtenu par mode TM était en moyenne de $210.6 (\pm 76.2) \text{ g/m}^2$. L'épaisseur moyenne du septum interventriculaire était de $18.6 (\pm 4.4) \text{ mm}$ et celle du VD était de $9.31 (\pm 1.63) \text{ mm}$. Le ventricule gauche était rarement dilaté : DTDVG moyen à $43.5 \pm 8.14\text{mm}$, VTDVG moyen à $112.7 \pm 42.13 \text{ mL}$. Un Doppler pulsé transmitral avec un aspect restrictif a été observé chez 64.1% des patients. La fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était à 55.65%, et seulement 11.11% des patients présentaient

une FEVG<40%. Le *strain*-2D global du ventricule gauche observé était bas avec une moyenne à -10.3% (\pm 3.31). Cette altération prédominait sur les segments basaux avec une préservation des segments apicaux créant un gradient basal-apical à 2.46. La dilatation de l'oreillette gauche était retrouvée chez 72.5% (Volume OG moyen indexé : 47.26 mL /m²) des patients. La fonction de l'oreillette gauche évaluée par *strain*-2D était péjorative avec une fonction réservoir et conduit abaissées à -12.3 et -4.49%.

Imagerie par résonance magnétique :

28 patients sur 45 ont bénéficié d'une IRM cardiaque avant introduction de tafamidis. Le facteur limitant étant la présence ou non d'un stimulateur ou défibrillateur cardiaque. La FEVG moyenne mesurée par IRM (50.6%) est légèrement plus basse que celle retrouvée par échocardiographie (58.91%). L'épaisseur moyenne obtenue est de 17.96 \pm 4.4mm. La masse VG indexée moyenne est de 119.16 g/m² (\pm 27.2). Comme attendu, nous retrouvons une élévation de la valeur du T1 natif à 1270ms ainsi qu'un taux important de rehaussement tardif essentiellement diffus (92.3%).

Suivi sous traitement (tableau 2) :

Les données de suivi sont rapportées dans le tableau 2. La durée de suivi moyen était de 13.5 mois (\pm 1.1) pour une médiane de 12.1 mois. Nous rapportons trois décès d'origine cardio-vasculaire, survenus en moyenne 3 \pm 1.3 mois après l'initiation du tafamidis. Les patients ayant arrêté l'étude sont au nombre de 10 (22.2%). Le motif d'arrêt prématuré de l'étude le plus représenté, concernant 11 % des patients, était le retrait du consentement devant l'absence d'effet immédiat. Les autres motifs d'arrêt étaient : un épisode d'hématurie, la survenue de troubles digestifs (3 patients), un patient perdu de vue pour déménagement.

Clinique et biologique (Tableau 3) :

Les données sur l'évolution des paramètres cliniques et biologiques sont rapportées dans le tableau 3. 32 patients ont bénéficié d'une évaluation avant traitement et 12 mois après son introduction. Une amélioration significative a été observée sur le plan fonctionnel au niveau de la classification NYHA ($p=0.003$). Ainsi, 5 patients sont passés de la classe NYHA III à la classe NYHA II. Par contre, il n'y a pas eu de différence significative quant à la distance parcourue au cours du test de marche de 6 min. De manière non significative, ont été retrouvées une hausse du NT-pro BNP et une baisse de la troponine. Sur 12 mois, on peut noter une augmentation non significative de l'espace PR (+11.34ms) et du nombre d'arythmies atriales.

Échocardiographie (Tableau 4) :

Les données sur l'évolution des paramètres échocardiographiques standards et de *strain* sont rapportées dans le tableau 4.

Le traitement par tafamidis a permis d'obtenir une relative stabilité des paramètres échographiques. Même si une amélioration des paramètres de *strain* VG et OG semble apparaître, celle-ci ne ressort pas significativement.

Imagerie par résonance magnétique (Tableau 5) :

Les données sur l'évolution des paramètres d'IRM sont rapportées dans le tableau 5. Le tafamidis semble permettre d'obtenir une stabilisation de la valeur du T1 *mapping*. On peut noter une amélioration des volumes télédiastoliques du ventricule gauche (+3.06mL), une baisse de l'épaisseur du SIVd (1.24mm) et de la masse ventriculaire gauche indexée (-5.9 g/m²).

Valeur pronostique (Tableau 6) :

Les données sur la valeur pronostique de ces paramètres sont rapportées dans le tableau 6.

Les facteurs pronostiques ressortant sur le décès sont : les taux de NT-pro BNP et de troponine, la dysfonction ventriculaire gauche, le VES, la taille de l'oreillette gauche. Pour le critère de jugement principal : les taux de NT-pro BNP et de troponine, la créatinine, le débit de filtration glomérulaire, l'espace PR, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le VES, la taille de l'oreillette gauche (surface et volume) et le temps de décélération de l'onde E.

DISCUSSION :

Le tafamidis est actuellement le seul médicament spécifique disponible dans le traitement de l'AC-TTRwt. Or cette pathologie semble représenter au moins 13% des cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. De plus son coût n'est pas négligeable, annoncé à plus de 250 000 dollars, et certaines questions persistent.

Nous rapportons les données initiales et à un an de traitement par tafamidis, de notre cohorte marseillaise de patients porteurs d'une cardiomyopathie amyloïde à transthyréline mutée et sauvage, et notamment les valeurs de *strain* dont l'évolution sous tafamidis est encore peu connue.

Parmi les paramètres échographiques standards, aucun n'a varié de manière significative après un an de traitement par tafamidis. Sans traitement on retrouve dans la littérature une altération de ces paramètres au cours du temps. Ainsi, une diminution de la FEVG de 3.2% tous les six mois était observée lors du suivi sans traitement de patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyréline sauvage et mutée dans l'étude TRACS (55). Dans le groupe témoins de l'étude sur le diflusinal une baisse de la FEVG de 2% était observée à 12 mois et de 4.34% à 30 mois dans celui de ATTR-ACT. Nous rapportons une baisse non significative de 1.54% à 12 mois. Dans ATTR-ACT à 30 mois, on observait une baisse de 2.82% chez les patients traités par tafamidis. Une amélioration de la FEVG avait été retrouvée à la fois dans le groupe traitement (1%) et placebo (0.57%) de l'étude APOLLO. A 12 mois, l'épaisseur du septum interventriculaire dans notre cohorte n'a pas augmenté de manière significative (0.79 mm) et cette augmentation est inférieure aux groupes témoins et traités par diflusinal de l'étude de Graham Lohrmann de 2019 (augmentation de 1.5mm dans le groupe placebo de 1 mm dans le groupe diflusinal) (49). Au contraire, une diminution de l'épaisseur myocardique de 0.11mm a été retrouvée à 30 mois dans le groupe traité par tafamidis de l'étude ATTR-ACT (31). L'épaississement de la paroi ventriculaire gauche, causée par l'infiltration myocardique, est associée à une altération de la fonction myocardique, une augmentation de 1 mm étant associée à une altération de la contrainte longitudinale globale (14). La modification de l'épaisseur des parois ventriculaires, observée dans APOLLO est également associée à une augmentation du VTDVG. Si nous n'avons pas pu montrer d'amélioration de l'épaisseur du SIV nous rapportons une augmentation du VTDVG de 0.58 mL. Étant donné que la capacité ventriculaire, reflétée par le VTDVG, est au cœur de la physiopathologie du dysfonctionnement diastolique dans l'AC-TTR, cette modification du volume de la cavité ventriculaire gauche peut refléter une diminution de l'infiltration myocardique et potentiellement une réduction des dépôts amyloïdes préexistants (28). Plusieurs paramètres structurels et fonctionnels observés à l'échocardiographie sont en corrélation avec le pronostic dans l'AC-TTR. Selon une évaluation multivariée, l'excursion systolique du plan annulaire tricuspide (TAPSE) et le stroke volume (SV) semblent être les plus forts marqueurs pronostiques chez les patients atteints d'AC (56). Le rôle pronostique du SV (56) est conforme aux caractéristiques attendues d'une cardiomyopathie restrictive caractérisée par un faible SV malgré une FE relativement préservée. Dans l'étude ATTR-ACT, à 30 mois, le stroke volume a été

réduit de 11.66 mL/min dans le groupe placebo et de 5.38mL/min dans le groupe traité. A 18 mois le patisiran a permis de limiter la baisse du débit cardiaque par rapport au placebo (base 3.5 L/min ; groupe traité : - 0.18, groupe placebo - 0.56 ; p 0.048). Nous avons retrouvé une baisse du SV indexé de 1.20 mL/min/m² et de l'index cardiaque de 0.07 L/min/m² à 12 mois de traitement par tafamidis, ce qui semble au moins aussi bien que les données d'ATTR-ACT et d'APOLLO.

Alors que la dysfonction ventriculaire droite est un facteur indépendant bien connu du pronostic chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque gauche, la principale raison de l'importance pronostique du TAPSE dans l'AC est probablement l'infiltration sous-endocardique du VD plutôt que le dysfonctionnement VD secondaire à l'insuffisance VG. Peu de données sur l'évolution des marqueurs échographiques du ventricule droit existent dans la littérature. Nous rapportons à un an de traitement par tafamidis une augmentation non significative de la surface de l'oreillette droite, de la surface télédiastolique du ventricule droit en lien avec une diminution de l'épaisseur du VD. Les paramètres systoliques du VD semblent stabilisés par le traitement (augmentation de la FRVD, diminution non significative du TAPSE et de l'onde S). On note une baisse des PAPS de 0.6 mmHg. Nous rapportons, pour la première fois à notre connaissance, l'évolution des paramètres échographiques du VD après un an de traitement par tafamidis.

Nous retrouvons une augmentation des volumes de l'OG (+8.7mL) supérieur aux données rapportées dans l'étude diflusinal (base : 43.7mL/m² ; +4.3 mL/m² dans le groupe placebo et -1mL /m² dans le groupe traité). Cette augmentation peut s'expliquer par le fait que notre cohorte présentait un taux d'arythmies atriales plus important (46% contre 21%).

Par rapport aux données de la littérature notre population se rapproche essentiellement de la population de l'étude ATTR-ACT et du diflusinal qui évaluent respectivement l'efficacité dans une population d'AC-TTR mutée ou sauvage du tafamidis à 30 mois et du diflusinal à 12 mois. L'âge moyen de notre population est de 80 ans, ce qui est bien plus élevé que l'âge moyen des patients de l'étude APOLLO ou NEURO-TTR évaluant respectivement le patisiran et l'inotersen, qui était de 60 ans. 91% des patients présentent une amylose cardiaque à transthyrétine sauvage contrairement à l'étude APOLLO et NEURO-TTR qui s'intéresse à l'effet d'un traitement chez des patients porteurs d'une AC-TTRh. De plus, APOLLO et Neuro-TTR ont exclu les patients de la classe fonctionnelle NYHA III ou IV. L'atteinte cardiaque dans notre cohorte est plus importante que celle de ces deux dernières études et se rapproche de celle rapportée dans l'étude ATTR-ACT et diflusinal. Ainsi notre cohorte présente comme caractéristique de base une épaisseur moyenne du SIVd de 18.63mm, une FEVG moyenne 55.65% et SGL à -9.94%. Le SLG moyen était respectivement de -9.1, -9.6, -15.5 et -16.49% dans l'étude diflusinal, ATTR-ACT, APOLLO et Neuro-TTR. De même, le SIVd était de 15.5mm dans diflusinal et Neuro-TTR, 16.2mm dans ATTR-ACT. Il faut noter que dans l'étude évaluant le diflusinal seuls les patients qui se présentaient à une visite de contrôle à un an était inclus ce qui a pu engendrer un important biais.

L'analyse fine de la contractilité est permise par l'étude des indices de déformation myocardique. Le *strain*-2D global du ventricule gauche est diminué avec une atteinte préférentielle des segments basaux et une préservation des segments apicaux créant un gradient base-apex corrélé au degré d'infiltration myocardique (32,33). Chez les patients en insuffisance cardiaque, le SLG a une valeur pronostique supérieure à la FEVG (57). Une déformation longitudinale globale anormale est un prédicteur indépendant d'une faible survie dans les deux formes d'AC (14,35) et est associé de manière significative à d'avantage d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport aux paramètres échocardiographiques traditionnels (58). A notre connaissance aucune étude évaluant l'efficacité d'un traitement n'a montré d'amélioration absolue du SLG dans l'amylose cardiaque. Une hausse (correspondant à une altération) du SLG de 0.45% a été retrouvée dans notre cohorte de patients à 12 mois de traitement par tafamidis. Sans traitement, il est observé dans la littérature, une hausse du SLG de 0.9% (diflusal, groupe ATTR-wt et ATTR-h) à 1.2% (sous-groupe ATTR-wt) à 12 mois, de 0.86 à 15 mois (Neuro-TTR), de 1.46% à 18 mois (APOLLO) et de 2.16% à 30 mois (ATTR-ACT). Il semble donc y avoir, dès douze mois de traitement par tafamidis, une amélioration des paramètres du SLG, marqueur plus sensible que la FEVG dans le pronostic de l'AC. Nos valeurs correspondent à celles retrouvées dans l'étude ATTR-ACT (+1.46% à 30 mois) car si on les extrapole à 30 mois nous retrouvons une altération du SLG de 1.35%. L'altération du SLG semble être moins sévère dans le groupe patisiran (18 mois) et inotersen (15 mois), +0.08 et +0.55% respectivement. La différence au niveau du *strain* longitudinal globale observée entre le groupe patisiran et le groupe placebo a été démontrée pour prédire indépendamment la survie des patients atteints d'amylose ATTR-h. Cependant il faut noter que leur population plus jeune, ne comprend que des AC à TTR-h, présentant de base un SLG bien moins altéré (-16.49% vs -10.49% dans notre étude).

Nous rapportons également les valeurs du *RAS*, de l'*EFSSR* et de l'*EFBSR*, dont l'évolution sous tafamidis n'avait à ce jour pas encore été décrite. Ainsi, nous pouvons noter à 12 mois de traitement, une relative stabilité de ces paramètres. L'épargne apicale du ventricule gauche (*RAS*) reflète l'atteinte préférentielle du *strain* longitudinal des segments médians et basaux par rapport aux segments apicaux (51). Les résultats obtenus par le diflusal sont semblables aux nôtres et montrent en absence de traitement une altération du *RAS* de 0.1 (base : 1.9, suivi à 12 mois 2.0) et, en cas de traitement, dans le sous-groupe AC-TTRwt, une amélioration de 0.1 (base : 2.2, suivi à 12 mois 2.1, p0.063). Il a été démontré qu'un *RAS* élevé est de mauvais pronostic. Il est associé à un risque de décès ou de nécessité de transplantation cardiaque plus important (35). La stabilité du *RAS* est donc un nouvel élément encourageant en faveur de ce traitement et serait plus sensible que le SLG et la FEVG pour montrer l'évolution sous traitement.

Les indices de déformation myocardique permettent d'analyser également la fonction de l'oreillette gauche. En effet, l'OG se dilate progressivement avec l'aggravation de la fonction diastolique du VG en raison de ses parois fines et de ses propriétés élastiques (59). Ainsi, la taille de l'OG a

traditionnellement été utilisée comme paramètre de substitution pour évaluer la présence et la chronicité de pressions de remplissage élevées du VG. En plus de l'augmentation du volume de l'OG, le dépôt de fibres amyloïdes dans la paroi de l'OG réduit encore sa fonction totale et ses caractéristiques de compliance (60). La dilatation de l'oreillette gauche ou bi-atriale est une constatation courante en cas d'AC. Cependant, la dilatation de l'oreillette gauche est une mesure anatomique et ne reflète pas nécessairement sa fonction qui peut être analysée par *strain*-2D (14,38). La fonction de l'oreillette gauche module le remplissage du ventricule gauche par sa fonction réservoir (remplissage de OG pendant la systole ventriculaire), sa fonction conduit (passage du sang de l'oreillette gauche et des veines pulmonaires vers le ventricule gauche au début de la diastole) et sa fonction pompe (contraction de l'oreillette à la fin de la diastole) (39,40). La valeur normale du *strain* 2D de l'oreillette gauche a été évaluée à 39%, 24% et 17.4% respectivement pour la fonction réservoir, fonction et pompe (42,61). La valeur rapportée pour le *strain* OG en cas d'amylose cardiaque à transthyrétine sauvage est de $16.1 \pm 9.1\%$ et mutée de $20.1 \pm 13.9\%$ (44), ce qui concorde avec nos résultats ($13.62\% \pm 7.5$). Une corrélation significative a été retrouvée entre la fonction contraction et le *strain* VG (62). La fonction OG semble être un facteur pronostique. Ainsi, par rapport aux patients des stades MC II et MC I, ceux du stade MC III avaient des volumes OG indexés significativement plus importants (MCIII : 46.15 mL/m^2 , MC II : 38.12 mL/m^2 , et MC I : 23.9 mL/m^2 , $p < 0.0001$), une fonction vidange 3D plus faible (21.13% vs. 31.15% vs. 43.7% , respectivement, $p < 0,0001$), et un PALS 3D de OG plus bas (11.9% vs. 18.13% vs. 20.7% , respectivement, $p = 0,007$). La survie à deux ans était significativement plus faible chez les patients une fonction réservoir $< 34\%$ ($p = 0,003$) et chez ceux avec un pic de déformation longitudinale $< 14\%$ ($p = 0,034$). Les deux paramètres ont fourni une valeur pronostique incrémentielle par rapport au volume maximal de OG dans l'analyse multivariée (38). Henein MY and al. ont montré que les patients atteints d'AC-TTR avaient une fonction myocardique altérée de l'oreillette gauche, indépendamment de la taille de la taille de l'OG et que la réduction du *strain* OG était un facteur prédicteur important de troubles du rythme supraventriculaire (63,64). La relation entre la fonction de l'OG et l'apparition d'une nouvelle FA chez les patients atteints d'amylose au cours du suivi pourrait donc être d'un grand intérêt clinique. Même si nous n'avons pas réussi à atteindre des seuils de significativité, nous rapportons une amélioration du *strain* de l'OG à 12 mois de traitement par tafamidis.

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) fournit des informations détaillées sur la présence, la localisation et la distribution de l'hypertrophie, ainsi que sur la visualisation et la mesure de l'infiltration myocardique. L'élévation du T1 natif avec une limite à 1020 ms permet un diagnostic fiable à 92 % (13). Dans cette étude prospective monocentrique, nous décrivons également les caractéristiques morphologiques et tissulaires spécifiques de l'AC-TTR par IRM. À notre connaissance, il n'existe qu'un « case report » publié, qui a décrit l'évolution de la valeur du T1 natif et de l'ECV sous tafamidis, dans la cardiomyopathie amyloïde TTR (65). Ils rapportent ainsi le cas d'un patient âgé de 73 ans, porteur d'une AC-TTRh. Une IRM cardiaque 3 tesla était réalisée initialement puis après un an

de traitement (T1 base : 1387 ; un an : 1356 ms, ECV base : 42.0 ; un an : 40.4%). Le T1 natif et l'ECV n'ont montré aucune aggravation significative après 12 mois de traitement par tafamidis, ce qui suggère que le tafamidis pourrait avoir ralenti la progression de l'infiltration amyloïde myocardique. La valeur du T1 natif du myocarde et le volume extracellulaire du myocarde ont tous deux été largement validés dans l'AC comme marqueurs de l'infiltration myocardique et ont une valeur pronostique (13,66). On peut supposer qu'en ralentissant l'évolution du T1 natif et de l'ECV, le tafamidis ralentit l'évolution de l'amylose cardiaque (67). Nous n'avons pas constaté non plus de progression significative à 12 mois de la valeur du T1 *mapping* (1220 initialement, 1222.5 à un an, p : 0.43) et de la masse du VG (diminution de 5.1% par IRM), contrairement à la progression rapide signalée dans la cardiomyopathie amyloïde TTR (augmentation de la masse du VG en 12 mois : 9 % par IRM) (68,69). La variation moyenne de la masse du VG à 12 mois selon l'IRM est cohérente dans la littérature avec les données d'autopsie. L'analyse par IRM de la MVG chez les patients ayant une épaisseur de paroi VG >1,5 cm a montré une augmentation moyenne de 14% à 12 mois, alors que pour les sujets ayant une épaisseur de paroi VG < 1,5 cm cette augmentation était de 2% (68). Dans une étude ouverte, monocentrique, prospective sur l'inotersen, la masse ventriculaire gauche moyenne calculée par IRM, a montré une décroissance progressive à un an (0,54%), deux ans (8,5%) et trois ans (11,5%). Cette diminution a été observée à la fois chez les patients porteurs d'une AC-TTR héréditaire et sauvage. Seuls 2 patients ont présenté une augmentation de la masse ventriculaire gauche sur la période d'observation de 3 ans et tous deux avec moins de 10 % d'augmentation. Leur suivi a montré par la suite une diminution de la MVG à l'IRM, ce qui suggère que ces augmentations se situaient dans la marge d'erreur prévue et n'étaient pas significatives. Alors que le calcul de la MVG par échographie cardiaque donnait des résultats variables, la surveillance de l'épaisseur SIVd était généralement en accord avec la diminution de la MVG calculée par l'IRM. (29).

Les peptides natriurétiques et la troponine sont fréquemment augmentés dans les formes sévères de cardiopathie amyloïde. L'élévation de ces marqueurs témoigne d'une souffrance myocardique secondaire à l'infiltration tissulaire. Il a été démontré que l'élévation du BNP est fortement corrélée à l'épaisseur du septum interventriculaire (70). En utilisant ces marqueurs, un système de stadification pronostique a été développé (8). Étant donné l'importance pronostique du NT-proBNP, de la troponine et du débit de filtration glomérulaire au moment du diagnostic, des analyses longitudinales de ces 3 variables, couplées à celles obtenues par le T6M ont été entreprises. Sans traitement, l'augmentation moyenne de la concentration absolue de NT-proBNP entre le diagnostic et 12 mois, retrouvée dans la littérature, est de 842 ng/L chez les patients atteints d'AC-TTRwt, de 1043 ng/L chez les patients atteints d'AC-TTRh non V122I et de 2678 ng/L chez les patients atteints d'AC-TTRh V122I. (71). La baisse moyenne du DFG et de la distance du T6M était de 8 mL pour AC-TTRwt et 9 mL pour ATTRm et de 50 m pour AC-TTRwt et 70 m pour AC-TTRh respectivement (p non significatif) (71). Dans l'étude TRACS, tous les six mois, la distance moyenne de marche effectuée en 6 minutes a diminué de 25,8 m

et le NT-proBNP a augmenté de 1 816 pg/mL(55). Cette diminution de distance parcourue lors du test de marche, concorde avec la valeur retrouvée dans l'étude ATTR-ACT : -50m à un an dans le groupe placebo contre -20m dans le groupe tafamidis. Dans le groupe patisiran, 31,6 % des patients ont connu une diminution du NT-proBNP $\geq 30\%$ et ≥ 300 pg/mL à 18 mois, alors qu'aucun patient sous placebo n'a connu une telle diminution (28). Il est important de noter que la réduction relative avec le patisiran était apparente dès le 9^{ème} mois, malgré l'absence d'amélioration discernable des mesures échocardiographiques à ce stade. Cette constatation suggère que le NT-proBNP pourrait être un indicateur plus précoce de l'effet du patisiran sur la fonction cardiaque que l'échocardiographie, mais également que les formes circulantes de TTR pourraient avoir un effet cardiotoxique au-delà du dépôt amyloïde dans le cœur. De même, dans Neuro-TTR, la diminution moyenne du NT proBNP était également prometteuse, cependant, l'interprétation est limitée par le fait que les changements du BNP peuvent résulter d'une thérapie spécifique avec l'inotersen ainsi que de thérapies non spécifiques comme les diurétiques, l'optimisation de l'état volémique et le contrôle du rythme cardiaque (29). Nos résultats concordent avec ces données. Nous rapportons ainsi, une amélioration dans la classification NYHA, une diminution de la distance parcourue en six minutes de 30 m en 12 mois, une hausse du NT pro BNP de 478 pg/mL, une diminution de la troponine US de 3.5 ng/L et une baisse de la clairance de la créatinine de 3.7 mL/min/m².

L'amylose cardiaque est sans aucun doute sous-diagnostiquée. Une prise de conscience grandissante de cette maladie et la possibilité d'un diagnostic non invasif par scintigraphie au traceur osseux, sont en train de redéfinir la prévalence de cette pathologie. Le nombre de patients diagnostiqués à un stade précoce est donc destiné à augmenter de manière significative mais un pourcentage encore important de patient est diagnostiqué à un stade avancé d'AC (NYHA III-IV). Près d'un tiers des patients de l'essai ATTR-ACT présentait une insuffisance cardiaque de classe NYHA III, ce qui indique qu'un nombre substantiel de patients NYHA de classe III sont atteints d'ATTR-CM dans le monde réel. Cependant, l'effet du tafamidis n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de NYHA classe III dans l'essai ATTR-ACT. Théoriquement, le tafamidis n'est pas capable de dégrader les fibrilles amyloïdes pour inverser l'état de la maladie contrairement à l'inotersen et au patisiran. Il est donc impératif d'aborder le rôle du tafamidis chez les patients présentant un stade avancé d'atteinte cardiaque.

Le tafamidis ayant peu d'effets secondaires est susceptible d'être largement prescrit, mais son coût est élevé, fixé à 225 000 dollars par an.

Les patients présentant une AC-TTR bénéficient-ils tous du tafamidis, et doit-il donc être largement prescrit ? (72). Nous avons voulu définir un groupe de patients non-répondeurs chez lequel ce traitement ne serait pas bénéfique et qui pourrait bénéficier d'un traitement autre que le tafamidis. Ainsi les facteurs pronostiques ressortant sur le décès sont : le taux de NT-pro BNP, de troponine, la dysfonction ventriculaire gauche, le VES, la taille de l'oreillette gauche. Pour le critère de jugement principal : le

taux de NT-pro BNP, de troponine, la créatinine, et le débit de filtration glomérulaire, l'espace PR, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le VES, la taille de l'oreillette gauche (surface et volume) et le temps de décélération de l'onde E. Ces critères devraient nous permettre d'introduire de manière plus ciblée les traitements actuellement disponibles. Il n'a pas été montré d'intérêt pronostique des valeurs de *strain* même si le groupe n'ayant pas présenté le critère de jugement principal montrait des valeurs de *strain* VG et OG plus élevées (sans différence significative).

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il n'y a pas de groupe contrôle. Ceci limite fortement l'interprétation de nos résultats puisque nous ne pouvons pas les comparer avec l'évolution naturelle de cette pathologie. Deuxièmement, un biais important peut exister du fait d'un faible effectif, pouvant être expliqué par le caractère relativement rare de cette pathologie et le taux important de patients n'ayant pas terminé le suivi. Cette étude a cependant pour intérêt majeur de rapporter l'évolution des paramètres d'imagerie et de biologie après un an de traitement par tafamidis avec notamment l'évolution des données nouvelles de *strain* et du T1 *mapping*, jusqu'à présent non décrites.

CONCLUSION :

Nous rapportons l'évolution sous tafamidis de paramètres cliniques, biologiques échographiques et d'IRM chez une cohorte de patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyrétine sauvage et mutée. Si l'impact du tafamidis sur la survie n'est observable, dans la littérature, qu'à partir de 24 mois, il semble y avoir dès 12 mois une tendance à l'amélioration des paramètres de *strain* VG par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. L'amélioration, même si non statistiquement significative, du *strain* de l'oreillette gauche est un nouvel élément encourageant et pourrait devenir un outil de surveillance de l'efficacité thérapeutique dans l'amylose cardiaque. De même le T1 *mapping* n'a montré aucune aggravation significative après 12 mois de traitement, ce qui suggère que le tafamidis pourrait avoir ralenti la progression de l'infiltration amyloïde myocardique. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette observation et déterminer si ces paramètres pourraient permettre d'identifier des profils de patients répondeurs au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2011;29(14):1924-33.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 4 sept 2012;126(10):1286-300.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 11 2019;73(22):2872-91.
4. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 4 avr 2017;135(14):1357-77.
5. Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol*. févr 2013;38(2):53-96.
6. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. oct 1983;75(4):618-23.
7. 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.
8. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 06 2016;68(10):1014-20.
9. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq 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*. 7 oct 2017;38(38):2879-87.
10. 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*. 07 2018;39(30):2799-806.
11. 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*. 7 oct 2015;36(38):2585-94.
12. Banyersad SM, Sado DM, Flett AS, Gibbs SDJ, Pinney JH, Maestrini V, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 janv 2013;6(1):34-9.
13. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. avr 2013;6(4):488-97.
14. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 6 mai 2014;129(18):1840-9.
15. Dzungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2014;7(2):133-42.

16. 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.* mars 1988;148(3):662-6.
17. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci.* 2016;121(1):17-24.
18. 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 Off J Soc Cardiovasc Pathol.* oct 2016;25(5):413-7.
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 14 juin 2016;133(24):2404-12.
20. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2012;30(36):4541-9.
21. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93-106.
22. Vollmar J, Schmid JC, Hoppe-Lotichius M, Barreiros AP, Azizi M, Emrich T, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in donors and recipients after domino liver transplantation-a prospective single-center cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2018;31(11):1207-15.
23. 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.* 25 déc 2013;310(24):2658-67.
24. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* déc 2012;18(6):315-9.
25. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2015;22(2):79-83.
26. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated With Improved Survival in Patients With TTR Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004769.
27. Ikram A, Donnelly JP, Sperry BW, Samaras C, Valent J, Hanna M. Diflunisal tolerability in transthyretin cardiac amyloidosis: a single center's experience. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* sept 2018;25(3):197-202.
28. 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.* 05 2018;379(1):11-21.
29. 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.* 5 juill 2018;379(1):22-31.
30. 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.* 12 juin 2012;109(24):9629-34.

31. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 sept 2018;379(11):1007-16.
32. 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*. févr 2016;9(2):126-38.
33. Braunauer K, Düngen H-D, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, et al. Potential usefulness and clinical relevance of a novel left atrial filling index to estimate left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2020;21(3):260-9.
34. Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 14 déc 2016;37(47):3525-31.
35. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Kusunose K, Thavendiranathan P, Jaber W, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart Br Card Soc*. 15 2016;102(10):748-54.
36. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, Salerno S, Castelletti S, Dagradi F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 01 2020;300:191-5.
37. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RMT, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2006;13(3):143-53.
38. Mohty D, Pibarot P, Dumesnil JG, Darodes N, Lavergne D, Echahidi N, et al. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis*. déc 2011;104(12):611-8.
39. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart Br Card Soc*. déc 2011;97(23):1982-9.
40. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mai 2014;27(5):463-78.
41. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-15.
42. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. avr 2015;16(4):364-72.
43. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 23 2019;73(15):1961-77.
44. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, Roca GQ, Rapezzi C, Falk RH, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 oct 2017;18(10):1128-37.

45. Geidel S, Lass M, Ostermeyer J. Seven-year experience with ablation of permanent atrial fibrillation concomitant to mitral valve surgery in 152 patients. *Heart Surg Forum*. 2008;11(3):E175-180.
46. Solomon Scott D., Adams David, Kristen Arnt, Grogan Martha, González-Duarte Alejandra, Maurer Mathew S., et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 22 janv 2019;139(4):431-43.
47. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2017;24(4):219-25.
48. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2020;27(1):52-8.
49. Lohrmann G, Pipilas A, Mussinelli R, Gopal DM, Berk JL, Connors LH, et al. Stabilization of Cardiac Function With Diflunisal in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *J Card Fail*. 2 déc 2019;
50. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. mars 2017;10(3):e005588.
51. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart Br Card Soc*. oct 2012;98(19):1442-8.
52. Pagourelis ED, Mirea O, Vovas G, Duchenne J, Michalski B, Van Cleemput J, et al. Relation of regional myocardial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy and amyloïdois: a combined two-dimensional speckle tracking and cardiovascular magnetic resonance analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 01 2019;20(4):426-37.
53. Mohty D, Petitalot V, Magne J, Fadel BM, Boulogne C, Rouabhia D, et al. Left atrial function in patients with light chain amyloidosis: A transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol*. 2018;71(4):419-27.
54. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2002;166(1):111-7.
55. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. août 2012;164(2):222-228.e1.
56. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, et al. Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):823-33.
57. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 08 2018;71(18):1947-57.

58. Kado Y, Obokata M, Nagata Y, Ishizu T, Addetia K, Aonuma K, et al. Cumulative Burden of Myocardial Dysfunction in Cardiac Amyloidosis Assessed Using Four-Chamber Cardiac Strain. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(11):1092-1099.e2.
59. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 1 oct 2003;42(7):1206-7.
60. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, Lacy M, Khandheria BK, Pellikka PA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J.* janv 2005;26(2):173-9.
61. Buggey J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(5):479-85.
62. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 18 févr 2014;63(6):493-505.
63. Henein MY, Suhr OB, Arvidsson S, Pilebro B, Westermark P, Hörnsten R, et al. Reduced left atrial myocardial deformation irrespective of cavity size: a potential cause for atrial arrhythmia in hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* mars 2018;25(1):46-53.
64. de Gregorio C, Dattilo G, Casale M, Terrizzi A, Donato R, Di Bella G. Left Atrial Morphology, Size and Function in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Primary Hypertrophic Cardiomyopathy - Comparative Strain Imaging Study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 25 juill 2016;80(8):1830-7.
65. Shintani Y, Okada A, Morita Y, Hamatani Y, Amano M, Takahama H, et al. Monitoring treatment response to tafamidis by serial native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):232-6.
66. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* févr 2014;7(2):157-65.
67. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(5):810-9.
68. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of progression of transthyretin amyloidosis. *Am J Cardiol.* 15 juill 2011;108(2):285-9.
69. Amano M, Izumi C, Nishimura S, Kuroda M, Sakamoto J, Tamaki Y, et al. Predictors of Prognosis in Light-Chain Amyloidosis and Chronological Changes in Cardiac Morphology and Function. *Am J Cardiol.* 1 déc 2017;120(11):2041-8.
70. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med.* mars 2008;263(3):294-301.
71. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 02 2019;140(1):16-26.
72. Falk RH. Tafamidis for transthyretin amyloid cardiomyopathy: the solution or just the beginning of the end? *Eur Heart J.* 21 2019;40(12):1009-12.

Annexes :**TABLEAU 1 : Caractéristiques initiales des patients :**

	TOTAL (n=45)
Sexe masculin	38 (84.44%)
Age	80 (\pm 6.3)
IMC	25.2 (\pm 2.6)
TYPE AMYLOSE	
TTR sauvage	41 (91.1%)
TTR muté	4 (8.9%)
Preuve anatomopathologique	19 (42.2 %)
Biopsie des glandes salivaires accessoires	10/35 (28.5%)
Biopsie endomyocardique	9/11 (81.82%)
Scintigraphie osseuse positive	45 (100%)
AUTRE ATTEINTE	
Canal lombaire étroit	6 (13.3%)
Canal carpien	20 (44.4%)
Unilatéral	3 (15%)
Bilatéral	17 (85%)
FDR CV	
HTA	28 (60.8%)
Diabète	7 (15.2%)
Insuffisance rénale \geq modérée	13 (28.8%)
Tabagisme actif	4 (8.8%)
ATCD CV	
Coronaropathie	7 (15.2%)
AVC	4 (8.7%)
Tachycardie supra ventriculaire	20 (51.3%)
Pacemaker	7 (15.2%)
Défibrillateur	5 (10.9%)
Resynchronisation	8 (17.4%)
TRAITEMENT	
Diurétiques	32 (71.1%)
IEC/ARA2	19 (42.2%)
Inhibiteur calcique	4 (8.9%)
Beta-bloquant	11 (24.44%)
Cordarone	9 (20%)
Anti-coagulant	19 (42.22%)
CLINIQUE	
Pression artérielle systolique	13.8 (\pm 2)
Pression artérielle diastolique	6.5 (\pm 2.4)
Fréquence cardiaque	71.3 (\pm 12.1)

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type ou pourcentages

TABLEAU 2 : Suivi sous TAFAMIDIS

	TOTAL (n=45)
TAFAMIDIS	
Durée totale moyenne sous traitement (mois)	13.11 (\pm 1.6)
Durée moyenne sous 20 MG (mois)	5.65 (\pm 2.2)
Arrêt prématuré du traitement	10 (22.2 %)
EVOLUTION	
Décès	3 (6.7%)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	11 (24.4%)
Évènement embolique	1 (2.2%)
Trouble du rythme	8 (17.8%)
Critère de jugement composite	16 (35.6%)
Répondeur au traitement	19 (42.2%)

TABLEAU 3 : Caractéristiques clinico-biologiques initiales et à 1 an de traitement chez population comparable :

	COHORTE INITIALE N=45	COHORTE INITIALE COMPARATIVE N=32	COHORTE à 1 AN N=32	Différence	p-value
CLASSE NYHA :	(n=45)		(n=32)		
I	5 (11.1%)	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0	0.003
II	19 (42.2%)	14 (43.75%)	19 (59.4%)	5	
III	21 (46.6%)	14 (43.75%)	9 (28.1%)	-5	
T6M :	(n=38)		(n=17)		
Distance parcourue	332.1 (±102.12)	354.88 (±112.8)	324.52 (±87.59)	-30.36	0.34
Pourcentage de la théorique	73 (±20.3)	76.23 (±23.13)	71.76 (±18.78)	-4.47	0.20
BIOLOGIE	(n=45)		(n=32)		
NT-pro BNP	Moyenne : 4991.4 (±6292.32) Médiane : 2787	Moyenne : 2995,69 (±6292.32) Médiane : 2050,5	Moyenne : 3473.54 (±3259.2) Médiane : 2179.5	+477.85	0.52
Troponine US	Moyenne : 72.2 (± 50.27) Médiane : 64	Moyenne : 56,55 (± 50.27) Médiane : 57	Moyenne : 53.0 (±32.71) Médiane : 55.7	-3.55	0.67
Créatinine	Moyenne : 102.69 (±32.85) Médiane : 93	Moyenne : 99,46 (±32.85) Médiane : 90.5	Moyenne : 112.88 (±44.7) Médiane : 106	+13.41	0.17
Débit de filtration glomérulaire	Moyenne : 56.87 (± 24.13) Médiane : 56	Moyenne : 60,56 (± 24.13) Médiane : 57	Moyenne : 56.33 (±23) Médiane : 55.7	-4.23	0.49
ELECTROCARDIOGRAMME	(n=45)		(n=32)		
Sinusal (n=32)	26 (56.5%)	21 (65.62%)	19 (58.37%)	-2	0.39
TSV (n=30)	20 (43.5%)	9 (30%)	11 (36.37%)	+2	0.15
Microvoltage (n=28)	26 (61.9%)	20 (71.43%)	20 (71.43%)	0	1
Précordial (n=28)	13 (32.5%)	12 (35.71%)	10 (35.71%)	0	1
Frontal (n=28)	27 (53%)	17 (68%)	17 (68%)	0	0.18
Nécrose antérieure (n=25)	19 (60%)	11 (64%)	11 (64%)	0	0
Nécrose inférieure (n=25)	8 (17.9%)	5 (12%)	7 (36%)	+2	0.50
Déviations axiales gauches (n=23)	14 (35.9%)	7 (28%)	8 (32%)	+1	0.65
Déviations axiales droites (n=23)	6 (15%)	3 (12%)	2 (8%)	-1	0.25
Déviations axiales extrêmes (n=23)	5 (13%)	4 (16%)	5 (20%)	+1	1
Bloc atrio-ventriculaire de haut grade (n=31)	7 (16%)	6 (18.75%)	6 (18.75%)	0	1
Bloc de branche gauche (n=24)	5 (12%)	3 (12%)	4 (16%)	+1	1
Bloc de branche droit (n=24)	4 (9.8%)	3 (12%)	3 (12%)	0	1
SOKOLOW (n=24)	11.58 (±5.3)	11.96 (±6.1)	12.61 (±6.7)	+0.65	0.58
Espace PR (n=15)	215.18 (±49.8)	223.33 (±47.75)	234.67 (±47.33)	+11.34	0.18

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou pourcentages

TABLEAU 4 : Caractéristiques échographiques initiales et à 1 an de traitement :

	COHORTE INITIALE N=45	COHORTE INITIALE COMPARATIVE (n=32)	COHORTE à 1 AN (n=32)	Différence	p-value
Épanchement péricardique (n=30)	6 (13.3%)	1 (3.31%)	4 (13.33%)	3	0.72
MODE TM VG					
DTDVG (mm) (n=30)	43.5 (8.14)	45.54 (8.14)	45.77 (± 7.1)	+0.23	0.55
SIVd (mm) (n=30)	18.6 (±4.4)	17.96 (±4.4)	18.75 (± 3.4)	+0.79	0.94
PPd (mm) (n=30)	15,26 (± 4.13)	14.61 (± 4.13)	15.97 (± 3.2)	+1.36	0.44
Masse VG indexée (g/m ²) (n=28)	210.6 (± 76.2)	195.19 (± 76.2)	208.28 (± 69.4)	+13.09	0.62
Hémodynamique					
VTD (mL) (n=30)	112.7 (± 42.13)	116.84 (± 42.13)	117.42 (± 39.5)	+0.58	0.46
FEVG (%) (n=30)	55,65 (± 12.76)	58.91 (± 12.76)	57.37 (± 10.6)	-1.54	0.63
Index cardiaque (L/min/m ²) (n=26)	2.41 (± 0.71)	2.44 (± 0.71)	2.37 (± 0.6)	-0.07	0.64
VES indexé (mL/min/m ²) (n=26)	34.86 (± 11.98)	37.02 (± 11.98)	35.82 (± 9.3)	-1.2	0.47
Oreillette Gauche					
Diamètre OG (mm) (n=28)	43.5 (± 8.14)	43.85 (±)	44.56 (±)	+0.71	0.26
Surface OG (cm ²) (n=29)	26.87 (± 6.69)	26.27 (±)	27.18 (±)	+0.91	0.43
Volume OG (mL) (n=26)	90.73 (± 38.34)	80.93 (± 38.34)	89.21 (± 29.5)	+8.28	0.12
PRVG					
Onde E (cm/s) (n=24)	6.9 (± 2.7)	6.72 (± 2.7)	8.25 (± 9.3)	+1.53	0.057
Onde A (cm/s) (n=18)	4.2 (± 1.9)	4.81 (± 1.9)	4.82 (± 2.1)	+0.01	0.6
E/A (n=16)	2.2 (± 1.4)	2.06 (± 1.4)	1.93 (± 1.0)	-0.13	0.27
Temps de décélération de l'onde E (ms) (n=24)	190.15 (± 78.4)	199.88 (± 78.4)	215.52 (± 70.8)	+15.64	0.07
E/E' lat (n=5)	15.54 (± 5.3)	13.58 (± 5.3)	15.06 (± 1.7)	+1.48	0.53
Cavités droites					
Surface OD (cm ²) (n=26)	23.9 (± 5.4)	23.27 (± 5.4)	24.85 (± 5.09)	+1.58	0.3
Volume OD (mL) (n=26)	81.01 (± 30.6)	81.01 (± 30.6)	90.16 (± 38.6)	+9.15	0.16
HVD (mm) (n=28)	9.31 (± 1.63)	9.31 (± 1.63)	8.59 (± 1.7)	-0.72	0.26
STD VD (cm ²) (n=24)	17.65 (± 6.01)	18.07 (± 6.01)	19.55 (± 5.0)	+1.48	0.07
FRSVD (%) (n=24)	41.6 (± 10.16)	41.83 (± 10.16)	42.21 (± 11.3)	+0.38	0.76
TAPSE (mm) (n=25)	19.2 (± 5.2)	20.07 (± 5.2)	18.88 (± 5.4)	-1.19	0.74
Onde S (cm/s) (n=24)	10.87 (± 3.49)	11.7 (± 3.49)	10.78 (± 3.2)	-0.92	0.87
Estimation des PAPS (n=22)	44.14 (± 10.06)	45.27 (± 10.06)	44.68 (± 15.1)	-0.59	0.87
STRAIN-2D VG					
Strain Global VG (%) (n=30)	-10.03 (± 3.31)	-10.49 (± 3.31)	-10.05 (± 3.3)	+0.45	0.27
Relative Apical Sparing (n=29)	2.46 (± 1.11)	2.50 (± 1.13)	2.49 (± 1.1)	-0.01	0.07
EFBSR (n=29)	-6.25 (± 2.53)	-6.11 (± 2.53)	-5.82 (± 2.53)	+0.29	0.96
EFBSR (n=29)	-12.04 (± 6.95)	-11.20 (± 6.95)	-11.40 (± 6.9)	-0.2	0.11
Basal moyen (n=29)	-5.89 (± 2.8)	-5.83 (± 2.7)	-5.04 (± 2.3)	+0.79	0.45
Apical moyen (n=29)	-15.73 (± 3.2)	-15.90 (± 4.11)	-15.59 (± 2.23)	+0.31	0.78
STRAIN-2D OG					
Réservoir 4 cavités (%) (n=25)	12.26 (± 9.01)	13.38 (± 8.01)	14.03 (± 9.2)	+0.65	0.088
Réservoir 2 cavités (%) (n=25)	12.4 (± 6.06)	13.86 (± 6.9)	15.15 (± 8.8)	+1.29	0.34
Conduit 4 cavités (%) (n=25)	7.84 (± 6.1)	8.26 (± 7.1)	8.51 (± 65.6)	+0.25	0.47
Conduit 2 cavités (%) (n=25)	7.84 (± 6.24)	8.11 (± 5.9)	7.72 (± 6.1)	-0.39	0.098
Pompe 4 cavités (%) (n=25)	4.42 (± 6.02)	5.12 (± 6.02)	5.52 (± 6)	+0.40	0.07
Pompe 2 cavités (%) (n=25)	4.56 (± 4.93)	5.75 (± 4.93)	7.43 (± 5.8)	+1.68	0.56

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou pourcentages

TABLEAU 5 : Caractéristiques IRM initiales et à 1 an de traitement

	COHORTE INITIALE (n=28)	COHORTE INITIALE Comparative (n=22)	COHORTE à 1 AN (n=22)	Différence	p-value
Épaisseur maximale (mm)	20.36 (±3.4)	20.0 (±2.3) (n=17)	18.76 (± 2.9) (n=17)	-1.24	0.14
VTDVGi (mL/m ²)	76.62 (±16.5)	76.25 (±13.4) (n=21)	79.31 (±19) (n=21)	+3.06	0.49
FEVG (%)	50.96 (±14.8)	55.41 (±12.5) (n=22)	50.64 (± 11.3) (n=22)	-4.77	0.6
Masse indexée (g/m ²)	119.76 (±27.08)	115.6 (±21.8) (n=22)	109.75 (± 28.1) (n=22)	-5.9	0.47
Épanchement péricardique	12 (35.3%)	4 (26.67%) (n=22)	7 (46.15%) (n=22)	+3	0.083
T1 mapping (1.5T)	1270 (±105.8)	1220.00 (±91.47) (n=9)	1222.5 (±92.35) (n=9)	+2.5	0.43
Rehaussement tardif	24 (92.3%)	22 (87.5%) (n=22)	20 (94.12%) (n=22)	-2	0.54

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou pourcentages

Tableau 6 : Facteurs Prédicatifs de réponse au traitement

	Vivant (n=32)	Décédé (n=3)	Valeur de P	CJP (NON) n=19	CJP (OUI) n=16	Valeur de p
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL						
STRAIN Ventricule Gauche						
Strain Global VG (%)	-10,47 (±3,25)	-6.76	0.23	-10.79 (±2.8)	-9.74 (±3.88)	0.254
RAS	2,46 (±1.11)	1.91	0.681	2.51 (±1.27)	2.39 (±0.96)	0.841
EFSR	-6,25 (±2.53)	-7.69	0.274	-6.14 (±2.66)	-6.09 (±2.2)	0.737
EFBSR	-12,04 (±2.53)	-13	0.526	-10.49 (±6.46)	-10.13 (±9)	0.798
Strain basal	-4.73	-2.69	0.67	-5,27	-6,06	0.74
STRAIN Oreillette Gauche						
Réservoir 4 cavités (%)	12,62 (± 8.95)	1.72	0.106	12.13 (±5.34)	13.76 (±13.5)	0.388
Réservoir 2 cavités (%)	12.61 (± 6.11)	7.8	0.353	14 (±6.08)	12.26 (±5.6)	0.38
Pompe 4 cavités (%)	4.56 (± 6,08)	0.5	0.149	3.66 (±2.97)	6.46 (±9.1)	0.657
Pompe 2 cavités (%)	4.65 (±5)	2	0.804	5.50 (±5.93)	4.59 (±3.95)	0.977
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES						
NYHA I-II	23 (54.76%)	1 (33.3%)	0.592	12 (63.16)	7 (43.75%)	0.419
NYHA III	19 (45.24%)	2 (66.67%)		7 (36.84)	9 (56.25%)	
Distance T6M				339.92 (±106.99)	365.75 (±105.11)	0.728
% théorique T6M				75.50 (±22.71)	75.62 (±20.9)	0.537
NT-pro BNP	4283.19 (±5776.51)	14906,33 (±5386,51)	0.00437	2417.58 (±2141.63)	5915.44 (±5710.12)	0.0288
Troponine US	65.29 (±37.27)	168,67 (± 110,29)	0.0305	43.32 (±19.77)	96.94 (±63.51)	0.00116
Créatinine	100.2 (±31.27)	136,33 (±43.36)	0.101	82.74 (±20.81)	126.25 (±31.6)	0.0006106
Débit de filtration glomérulaire	57.62 (±24.64)	46.33 (±13.43.)	0.328	68.16 (±28.05)	48.88 (±15.83)	0.0107
Electrocardiogramme						
Micro voltage	25 (67.57%)	1 (33.33%)	0.547	11 (68.75%)	11 (78.57%)	0.456
Axe Gauche	12 (34.29%)	2 (66.67%)	0.542	6 (37.5%)	5 (38.46%)	1
Axe droit	5 (15.15%)	1 (33.33%)	0.431	2 (12.5)	3 (23%)	0.624
Axe extreme	5 (15.15%)	0	1	3 (18.75%)	1 (8%)	0.606
BBG	4 (10.81%)	1 (33.33%)	0.338	1 (5.88%)	4 (29%)	0.148
BBDt	4 (10.81%)	0	1	4 (23.52%)	0	0.107

	Vivant (n=32)	Décédé (n=3)	Valeur de P	CJP (NON) n=19	CJP (OUI) n=16	Valeur de p
TSV	17 (40.148%)	2 (66.67%)	0.565	8 (42.10%)	6 (37.5%)	1
BAV haut grade	5 (12.5%)	1 (33.33%)	0.37	2 (11.11%)	4 (25%)	0.387
PR				205.00	238	0.0874
Échographie Trans-thoracique						
Épanchement péricardique	3 (7.32%)	3 (100%)	0.00151	1 (5.55%)	3 (18.76)	0.323
DTDVG (mm)	45,28 (±6.83)	43.33 (±5.13)	0.632	44.76 (±)	45.6 (±)	0.808
SIVd (mm)	18,47 (±4)	20.67 (±6.66)	0.403	18.79 (±)	18.35 (±)	0.863
PPd (mm)	15,13 (±4.18)	17 (± 3.61)	0.459	15.73 (±)	14.19 (±)	0.261
Masse VG indexée (g/m ²)	208.43 (±76.88)	225.33 (± 65)	0.521	215.61 (±)	180.41 (±)	0.197
VTd (mL)	113,83 (±42.31)	91 (±31.51)	0.345	117.95 (±)	109.86 (±)	0.63
FEVG (%)	56.98 (±11.89)	38.33 (±13.05)	0.0378	61.29 (±)	51.93 (±)	0.0286
Index cardiaque (L/min/m ²)	2,36 (±0.64)	3.05 (±1.20)	0.289	2.58 (±)	2.39 (±)	0.371
VES indexé (mL/min/m ²)	36,09 (±11.42)	19.73 (±3.37)	0.0137	39.32 (±)	30.40 (±)	0.0143
Surface OG (cm ²)	25.84 (±5.07)	40.70 (±11.02)	0.00961	24.76(±)	24.71 (±)	0.0196
Volume OG (mL)	85.28 (±30.22)	161.67 (±68.25)	0.0203	73.18 (±)	113.44 (±)	0.00922
Onde E (cm/s)	7.12 (±2.62)	4.2 (±2.86)	0.0769	73.53 (±)	57.38 (±)	0.153
Onde A (cm/s)	4.17 (±2)	38.50 (±13.4)	0.901	(49.69 ±)	(39 ±)	0.202
E/A	2.22 (±1.49)	1.65 (±0.83)	0.717	1.96 (±)	2.11 (±)	0.91
Temps de décélération de l'onde E (ms)	191.3 (±78.07)	151.75 (±82.38)	0.627	230.61 (±)	152.37 (±)	0.0176
E/E'lat	16.11 (±5.42)	14.2 (±0.42)	0.57	14.47 (±)	13.70 (±)	0.759
Surface OD (cm ²)	23.65 (5.48)	27.93 (±3.43)	0.2	23.23 (±)	24.10 (±)	0.593
Volume OD (mL)	79.41 (±30.58)	105 (±25.46)	0.15	78.36 (±)	86.58 (±)	0.379
HVD (mm)	9.19 (±1.65)	10.67 (±0.58)	0.0663	8.95 (±)	9.65 (±)	0.403
STD VD (cm ²)				17.32 (±)	18.98 (±)	0.257
FRSVD (%)				42.59 (±)	39.93 (±)	0.692
TAPSE (mm)	19.15 (±5.32)	16.70 (±3.11)	0.439	20.61 (±)	18.37 (±)	0.17
Onde S (cm/s)	10.91 (±3.51)	10.43 (±3.87)	0.709	12.04 (±)	10.87 (±)	0.373
Estimation des PAPS	43.94 (±10.5)	46.33 (±1.53)	0.657	46.20 (±)	44.77 (±)	0.982
IRM cardiaque						
Épaisseur maximale (mm)	19.91 (±3.19)	18 (±8.49)	0.792	19.64 (±3.47)	18.83 (±4.31)	0.84
VTdVGi (mL/m ²)				71.75 (±14.34)	78.83 (±24.44)	0.542
FEVG (%)	51.56 (±14)	35	0.292	57.33 (±12.26)	47.88 (±13.4)	0.113
Masse indexée (g/m ²)				113.73 (±25.97)	122.67 (±32.79)	0.725
Épanchement péricardique	11 (44%)	1 (100%)	0.462	4 (40%)	1 (12.5)	0.314
T1 mapping 1.5T (ms)	1260.42 (±138.71)	1500	0.125	1256 (±81.73)	1130 (±28.28)	0.0705
Rehaussement tardif	23 (92%)	1 (100%)	1	10 (90.91%)	7 (87.5%)	1

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type ou pourcentages

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME

Contexte : La cardiomyopathie amyloïde (CA) à transthyrétine est une étiologie sous-estimée d'insuffisance cardiaque. Elle est secondaire à un dépôt myocardique de protéines anormales résultant soit d'un processus secondaire au vieillissement (ATTR-wt), soit d'une mutation génétique (ATTR-h). Des paramètres échographiques de *strain*, notamment l'épargne apicale et le rapport de la FEVG sur le *strain* longitudinal global (EFSR) se sont avérés intéressants pour différencier la cardiomyopathie hypertrophique et la CA. La fonction de l'oreillette gauche est également altérée dans l'amylose cardiaque. De récentes études ont montré que la mesure du *strain* de l'oreillette gauche avait une valeur pronostique dans ce contexte (48). Considérée jusqu'à récemment comme une pathologie incurable, de nouveaux traitements sont en cours d'émergence, notamment le tafamidis (étude ATTR-ACT(31)). Il existe peu d'informations concernant l'influence de ce traitement sur les paramètres échocardiographiques, notamment de *strain* dans la vie réelle. Un ralentissement de la dégradation des paramètres fonctionnels a été observé dès le 6ème mois dans l'étude ATTR-ACT alors que les effets sur la courbe de survie ont mis 24 mois à être observés. Les paramètres de déformation myocardique peuvent-ils être un signe précoce de réponse au tafamidis ?

Objectif : L'objectif principal sera d'évaluer l'évolution des paramètres de *strain-2D* du ventricule et de l'oreillette gauche après un an de traitement par tafamidis. L'objectif secondaire consistera à analyser les paramètres échographiques et d'imagerie par résonance magnétique afin d'évaluer leurs valeurs pronostiques.

Méthodes : Entre décembre 2018 et août 2019, 45 patients (âge moyen 80 ans) porteurs d'une amylose cardiaque à transthyrétine mutée ou sauvage et présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III ont été inclus de manière prospective et monocentrique (CHU Timone, Marseille). Lors de leur visite d'inclusion et lors de leur réévaluation à un an, une analyse multimodale était effectuée comprenant : un examen clinique complet associé à un test de marche de six minutes, un électrocardiogramme, des dosages biologiques, une échocardiographie et une IRM cardiaque.

Résultats : Le suivi moyen était de 13.46 mois (médiane 12.13 mois). Nous rapportons trois décès, survenus en moyenne 3 mois après l'initiation du tafamidis. Onze patients ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque, 8 ont présenté un trouble du rythme supraventriculaire et 1 un événement embolique. Parmi les paramètres échographiques standards, aucun n'a varié de manière significative après un an de traitement par tafamidis. Il n'y a pas eu de baisse significative du SLG (0.45%, p 0.27) et du gradient base-apex (-0.01, p 0.07). Une amélioration non statistiquement significative du *strain* de l'OG (0.65, p 0.088) a été retrouvée. En dépit de paramètres de *strain* plus altérés dans le groupe de patients ayant présenté un critère du jugement principal composite (décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, arythmie et événement embolique), aucune valeur pronostique n'a pu être établie.

Conclusion : Nous rapportons l'évolution sous tafamidis de paramètres cliniques, biologiques échographiques et d'IRM chez une cohorte de patients porteurs d'amylose cardiaque à transthyrétine sauvage et mutée. Si l'impact du tafamidis sur la survie n'est observable, dans la littérature, qu'à partir de 24 mois, il semble y avoir dès 12 mois une tendance à l'amélioration des paramètres de *strain* VG par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. L'amélioration, même si non statistiquement significative, du *strain* de l'oreillette gauche est un nouvel élément encourageant et pourrait devenir un outil de surveillance de l'efficacité thérapeutique dans l'amylose cardiaque. De même le T1 *mapping* n'a montré aucune aggravation significative après 12 mois de traitement, ce qui suggère que le tafamidis pourrait avoir ralenti la progression de l'infiltration amyloïde myocardique. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette observation et déterminer si ces paramètres pourraient permettre d'identifier des profils de patients répondeurs au traitement.