

LE MÉDICAMENT DU MOIS

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT D'UNE AMYLOÏDOSE CARDIAQUE À TRANSTHYRÉTINE.

THERAPEUTIQUE INNOVANTE AVEC LE TAFAMIDIS

LEGRAND D (1), NYSSSEN A (1), JACKERS L (1), BROGNEAUX C (1), PIROTTE I (2), GRAYET D (3),
LACREMAN D (4), MAGNÉE M (1)

RÉSUMÉ : L'amyloïdose cardiaque est une maladie rare et sévère. En cas d'insuffisance cardiaque, le pronostic est pire que pour les autres étiologies. L'amyloïdose à transthyrétine est une des formes d'amyloïdose dont le diagnostic peut être posé avec une grande spécificité grâce à la scintigraphie au technétium. Une lueur d'espoir est apportée par l'arrivée du tafamidis, une nouvelle classe thérapeutique. Ce médicament est le premier à avoir démontré une réduction de mortalité parmi les patients en classe NYHA I et II. Dans cet article, nous décrivons, à partir d'un cas clinique, les démarches diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la prise en charge d'un patient présentant une insuffisance cardiaque sur amyloïdose à transthyrétine.

MOTS-CLÉS : *Tafamidis - Amyloïdose - Transthyrétine - Insuffisance cardiaque*

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIAC TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS. INNOVATIVE THERAPY WITH TAFAMIDIS.

SUMMARY : Cardiac amyloidosis is a rare and severe disease with worse prognosis than classic cardiac insufficiency. Transthyretin amyloidosis is an underdiagnosed cause of amyloidosis. Technetium scintigraphy allows to confirm diagnosis of transthyretin amyloidosis with great specificity. A new hope is brought by tafamidis, a novel therapeutic option for this specific condition. This medication is the first one that proved a risk reduction in mortality among patients with cardiac amyloidosis in class NYHA I and II. In this article, we review across a clinical case the modalities for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis.

KEYWORDS : *Tafamidis - Amyloidosis - Transthyretin - Cardiac insufficiency - Heart failure*

INTRODUCTION

L'amyloïdose cardiaque est une pathologie rare avec un pronostic effrayant (1).

Elle est secondaire aux dépôts de fibres protéiques insolubles qui entraînent une infiltration des tissus extracellulaires. L'atteinte cardiaque se caractérise par une hypertrophie de l'ensemble des structures tant musculaires que valvulaires, par une perte de compliance ventriculaire et par une atteinte du tissu de conduction, le tout conduisant à une dysfonction systolo-diastolique fatale.

Il existe trois sous-groupes d'amyloïdoses : les AA (Amylose A) liées aux situations inflammatoires chroniques, les AL (Amylose à chaînes Légères) liées aux hémopathies et à la produc-

tion de chaînes légères et les ATTR (Amylose à TransThyrétine) liées à une modification de structure et à une mauvaise plicature de la protéine transthyrétine qui est héréditaire ou acquise avec l'âge.

Les amyloïdoses de type ATTR sont les plus fréquentes avec une incidence de 1 à 3 cas par 10.000 habitants contre 1 cas par 1.000.000 pour la AA. La forme sénile est plus fréquente que la forme héréditaire.

Les amyloïdoses AL et ATTR ont un tropisme cardiaque important. La survie médiane est de 43 mois lors du diagnostic en cas d'atteinte de type ATTR. Le ratio homme/femme serait de 20/1. La maladie serait sous-diagnostiquée chez les personnes âgées souffrant de dysfonction diastolique et de sténoses valvulaires sévères (2).

Jusqu'il y a peu, en cas d'atteinte de type ATTR héréditaire (ATTRm), aucun traitement autre que la greffe de foie ne pouvait être proposé (la transthyrétine est produite surtout par le foie). Actuellement, un regain d'intérêt pour cette maladie est apporté par la mise à disposition de nouveaux traitements dont le tafamidis (Vyndaqel®).

Au travers d'un cas clinique, nous vous proposons de parcourir les étapes diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

(1) Service de Cardiologie, CHR Verviers, Belgique.
(2) Service de Médecine nucléaire, CHR Verviers, Belgique.
(3) Service d'Imagerie médicale, CHR Verviers, Belgique.
(4) Service d'Anatomie pathologique, CHR Verviers, Belgique.

CAS CLINIQUE

Mr M, âgé de 78 ans, est originaire du Congo, il voyage au travers de l'Europe et se présente aux urgences 48 h après son arrivée en Belgique pour dyspnée de stade NYHA 2, douleur thoracique et œdème des membres inférieurs. Il signale avoir été hospitalisé en Pologne pour insuffisance cardiaque quelques semaines auparavant, sans plus de précision. Son traitement comporte un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un diurétique et un antidiabétique oral.

L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal, une onde Q antéroseptale et un micro-voltage léger (Figure 1). L'hypertrophie est classiquement peu marquée sur l'électrocardiogramme en cas d'amyloïdose, en discordance avec l'échographie. Un micro-voltage est observé dans 50 % des cas. Un trouble conducteur et des ondes Q évoquant des images de pseudo-infarctus sont souvent présents.

La biologie montre une formule hémo-leucocytaire normale, une insuffisance rénale chronique avec créatininémie à 1,5 mg/dl, les troponines I US (ultra-sensibles) sont de 149 ng/ml (légèrement majorées) et les CPK MB de 3,17 ng/ml (normales). La cinétique temporelle des troponines n'est pas ascendante, mais stable. Le diabète est bien équilibré avec un taux d'hémo-

globine glyquée à 5,8 %. L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sanguines et urinaires sont normales.

Une échographie cardiaque est réalisée et identifie une cardiopathie hypertrophique sévère, hyperéchogène diffuse (septum inter-ventriculaire en diastole 20 mm, paroi libre du ventricule droit 9 mm), avec épaississement non seulement du muscle, mais également du septum interatrial et des valves (Figure 2). La fonction systolique du ventricule gauche est normale (fraction d'éjection de 60 %), avec une dysfonction longitudinale (onde s' latérale 5 cm/sec) tandis que la fonction diastolique est altérée (rapport E/A de 2,4, E/e' latéral 23). Les oreillettes sont à peine dilatées (surface 23 cm² pour l'oreillette gauche en coupe apicale 4 cavités). L'évaluation des pressions artérielles pulmonaires (PAP), via la fuite de la valve pulmonaire, suggère une PAP moyenne à 36 mmHg et une PAP diastolique à 21 mmHg. La fuite tricuspiddienne n'est pas exploitable. La valve aortique présente une fuite légère, sans sténose. Il n'y a pas d'épanchement péricardique.

Au vu de ce résultat échographique suggérant une cardiopathie infiltrative, la coronarographie initialement demandée pour suspicion d'infarctus NSTEMI au service des urgences est convertie en cathétérisme gauche/droit avec réalisation de biopsies. Le patient présente,

Figure 1. Électrocardiogramme

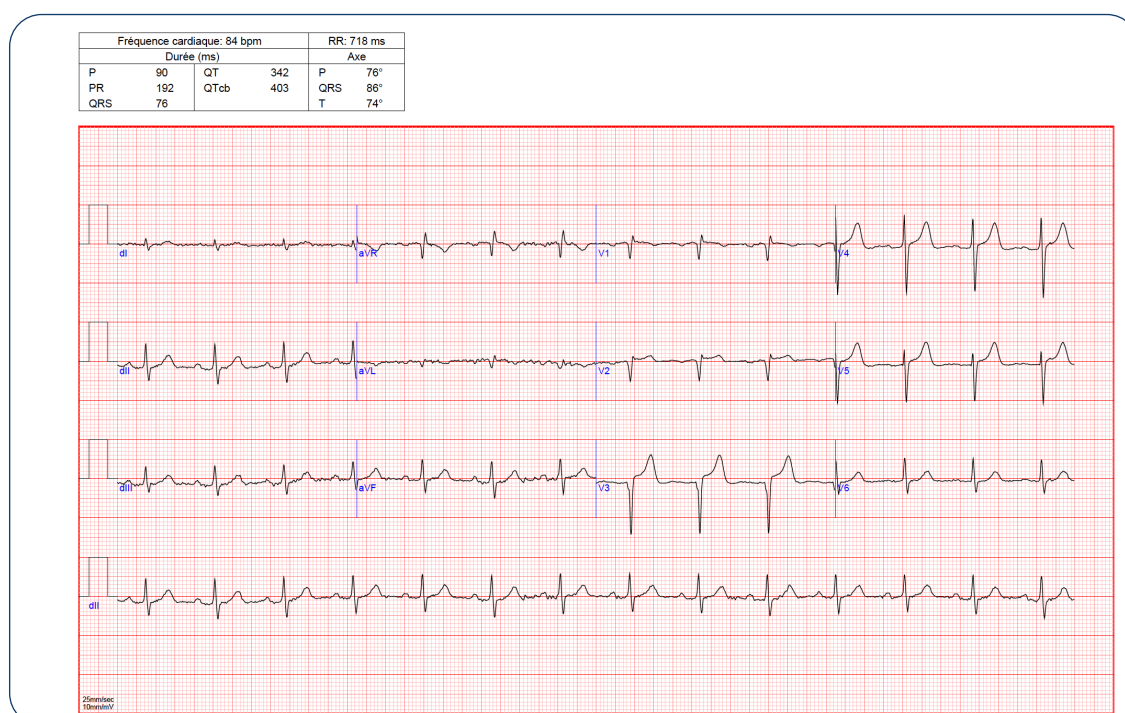


Figure 2. Échographie cardiaque

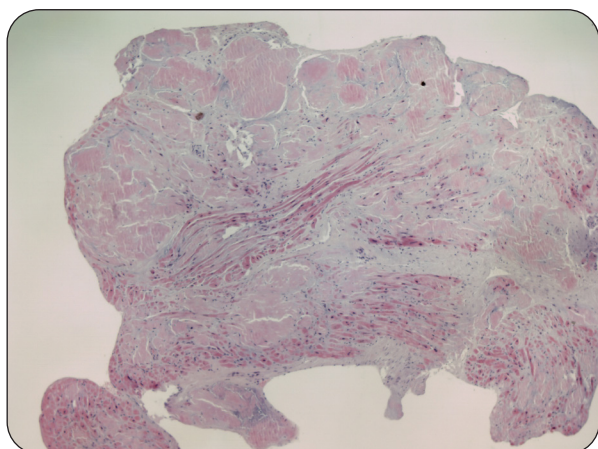
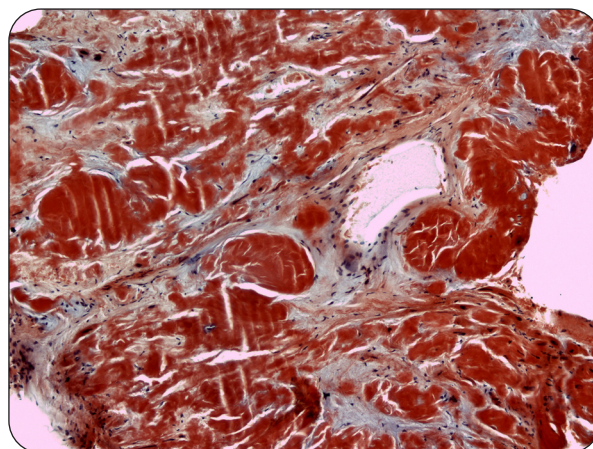
en effet, plusieurs éléments d'alerte, nommés «drapeaux rouges», suggérant le diagnostic d'amyloïdose (**Tableau I**). L'examen permet de prélever trois fragments myocardiques, de confirmer l'atteinte diastolique et d'exclure une atteinte coronarienne associée. Le débit cardiaque est de 4,5 l/min, les PAP sont hautes (44/28/37 mmHg), avec une pression capillaire bloquée de 27 mmHg et une pression de l'oreillette droite de 10 mmHg.

La biopsie confirme rapidement le diagnostic avec des dépôts amyloïdes interstitiels visibles sur les lames colorées à l'hématoxyline-éosine (colorations standard) ainsi qu'à la coloration au rouge Congo assez spécifique de l'atteinte amyloïde (**Figures 3 et 4**). Des examens immunohistologiques complémentaires excluent la présence de chaînes légères et de dépôts de type SAA (Sérum Amyloïde A).

Tableau I. Signes évocateurs d'un diagnostic possible d'amyloïdose cardiaque. Adapté de la référence (1).

Catégories	Drapeaux rouges
Démographie	Hommes > 60 ans
Histoire familiale	Neuropathie progressive Insuffisance cardiaque à un jeune âge
Histoire clinique	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée en l'absence d'hypertension artérielle Syndrome du canal carpien bilatéral Sténose canal lombaire Cardiomyopathie hypertrophique récemment diagnostiquée Angor à coronaires saines Accidents vasculaires emboliques répétitifs PCMK pour bloc auriculoventriculaire de haut grade ou bradycardie symptomatique
Examen clinique	Signe d'insuffisance cardiaque droite Épanchements pleuraux à répétition Polyneuropathie périphérique Hypotension orthostatique
Imagerie	Microvoltage du QRS, aspect de pseudo-infarctus à l'ECG Tout bloc auriculoventriculaire à l'ECG Fibrillation auriculaire à l'ECG Hypertrophie ventriculaire droite à l'échographie cardiaque Dilatation biatriale avec ventricules de taille normale à l'échographie cardiaque Épaississement des valves et septum interatrial à l'échographie cardiaque Épanchement péricardique Profil de remplissage restrictif à l'échographie cardiaque Préservation de la contractilité apicale lors de mesure en «strain» à l'échographie cardiaque Présence d'un rehaussement tardif en résonance magnétique cardiaque
Signaux d'alerte	Intolérance aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque Hypotension symptomatique, disparition d'une hypertension ancienne

ECG : électrocardiogramme. PCMK : pacemaker.

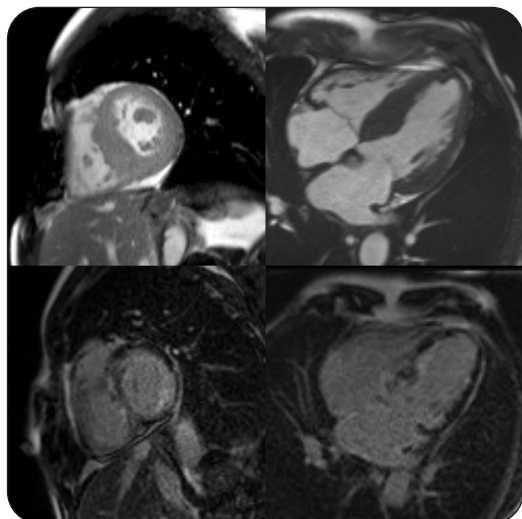
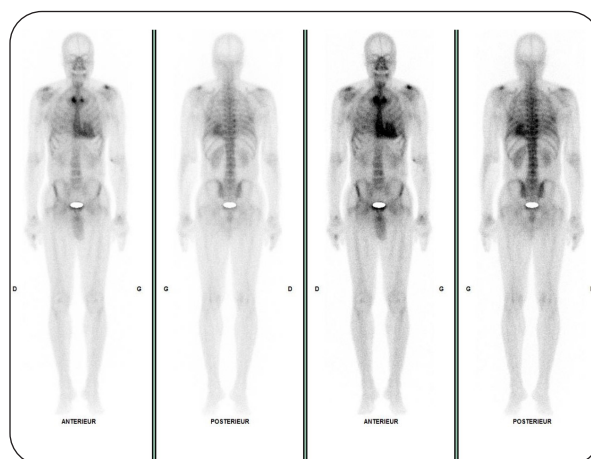
Figure 3. Coupe colorée à l'hématoxyline-éosine**Figure 4. Coupe colorée au rouge Congo**

L'IRM cardiaque abonde également en faveur du diagnostic d'amyloïdose cardiaque, avec une atteinte infiltrative diffuse, une perturbation de la séquence Ti-scout et un rehaussement tardif diffus sous-endocardique dans la paroi du ventricule gauche, prédominant au niveau de la paroi inféro-latérale et du septum interventriculaire. Les parois des oreillettes sont également rehaussées. Le septum est mesuré à 25 mm dans sa région basale et la fraction d'éjection du ventricule gauche est évaluée à 54 % (Figure 5).

La scintigraphie osseuse au technétium (99mTc HDP), dernier examen réalisé, s'avère également contributive, avec une fixation intense du traceur au niveau du muscle car-

diaque (Figure 6). Cette captation est typique des amyloïdoses à transthyréline. Les autres types d'amyloïdose ne s'accompagnent pas d'une captation (sauf parfois les AL, d'où l'intérêt d'une électrophorèse des protéines préalable). La scintigraphie est très sensible et spécifique et sa positivité pourrait précéder les remaniements hypertrophiques et les symptômes. La scintigraphie permet, lorsque les autres critères diagnostiques sont rencontrés au travers des examens d'imagerie, d'éviter une biopsie endomyocardique (3).

L'évolution clinique du patient est favorable sous un traitement diurétique de l'anse. L'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angioten-

Figure 5. Résonance magnétique nucléaire**Figure 6. Scintigraphie osseuse au technétium avec fixation cardiaque du traceur**

sine est maintenu au vu de sa bonne tolérance. Une demande de régularisation sociale a été introduite afin que le patient puisse accéder au traitement spécifique qu'est le tafamidis (Vyndaqel®).

DISCUSSION

INEFFICACITÉ DES TRAITEMENTS CLASSIQUES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les atteintes infiltratives, comme celles observées dans les amyloïdoses, se caractérisent par une intolérance au traitement classique de l'insuffisance cardiaque, notamment aux bêta-bloquants et aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine (1). Cet apparent paradoxe s'explique par l'impossibilité qu'a le muscle de majorer le débit cardiaque par une augmentation du remplissage diastolique et du volume éjecté. Seule la tachycardie permet une adaptation du débit, phénomène inhibé par les bêta-bloquants, mais aussi par la digoxine. La digoxine aurait, par ailleurs, un effet négatif supplémentaire en interagissant avec les fibrilles amyloïdes. L'effet vasodilatateur des antagonistes du système rénine-angiotensine, non compensé par une majoration du volume éjecté, peut également être mal toléré. Le traitement sera donc souvent réduit à une gestion de la congestion via une adaptation des traitements diurétiques (de l'anse, principalement).

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES DANS L'AMYLOÏDOSE

Trois nouveaux traitements ont été développés pour contrer l'atteinte neurologique en cas de polyneuropathie amyloïde. Il s'agit du patisiran (Onpattro®), un ARN inhibiteur (4), de l'inosens (Tegsedi®), un oligonucléotide antisens bloquant la production de la protéine (5), et du tafamidis (Vyndaqel®), un stabilisateur de la protéine (6). Parmi ceux-ci, et dans l'état d'avancement des différentes études, le tafamidis est le premier à avoir montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire. Le tafamidis se lie à la transthyrétine, qui est un tétramère, et empêche sa dissociation en monomères ou oligomères inducteurs des dépôts d'amyloïdes.

Ces médicaments ont d'abord démontré leur efficacité en neurologie pour le traitement des polyneuropathies. Les études cardiologiques arrivent dans la deuxième phase du développement de ces molécules.

DÉMONSTRATION DE L'EFFICACITÉ DU TAFAMIDIS DANS L'AMYLOÏDOSE CARDIAQUE

Une étude de phase 3 avec le tafamidis a été consacrée à l'atteinte cardiaque et publiée en 2018 dans le New England Journal of Medicine : ATTR-ACT trial (6). Au terme des 30 mois d'étude, la mortalité globale est réduite de 30 % (hasard ratio ou HR = 0,7, intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % 0,51-0,96) par rapport au placebo, et les courbes se séparent dès le 18^{ème} mois de traitement. Le risque relatif d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire est également significativement réduit (HR = 0,68, IC 95 % 0,56-0,81). Une réduction dans le déclin des capacités fonctionnelles évaluée par le test de marche de 6 minutes et par les questionnaires de bien-être (KCCQ-OS score) apparaît dès le 6^{ème} mois de traitement.

MODALITÉS D'UTILISATION ET DE REMBOURSEMENT DU TAFAMIDIS

Le dosage du tafamidis utilisé pour les cardiomyopathies est différent de celui utilisé pour les polyneuropathies. La dose de 20 mg suffit pour les polyneuropathies alors qu'une dose de 80 mg a été étudiée pour l'atteinte cardiaque. La formulation galénique a été adaptée pour concentrer le principe actif et obtenir un comprimé de 61 mg en une administration journalière.

Le tafamidis ne sera pas prescrit chez les patients en insuffisance cardiaque avancée (NYHA IV, périmètre de marche < 100 mètres au test de marche de 6 minutes). Le patient devra être en classe NYHA I ou II. Le médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire ou DFG < 25 ml/min). Comme le tafamidis a un noyau benzolé similaire à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prudence sera de mise en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG < 40 ml/min) et/ou de thrombopénie.

Le coût du tafamidis (Vyndaqel®, Pfizer), en tant que médicament orphelin, est important, mais n'est pas encore rendu public. Le remboursement est conditionné par les critères suivants :

- Patient en classe NYHA I ou II.
- Exclusion d'une amyloïdose de type AL via la réalisation d'une électrophorèse avec immunofixation du sérum et de l'urine.
- Confirmation du diagnostic par l'un des examens suivants :
 - via une scintigraphie au 99 Tc DPD ou 99 Tc PYP ou 99 Tc HDMP;

- via une analyse immunohistochimique avec un anticorps c antiTTR ou spectrométrie de masse sur biopsie cardiaque;

- via un test immunohistologique sur biopsie cardiaque qui démontre une coloration rouge Congo ou bleu alcian.

- Proposition de réalisation d'un génotypage pour différencier le type sénile du type héréditaire.

L'autorisation aura une durée de 6 mois renouvelable pour autant que le patient n'ait pas présenté d'aggravation de son statut fonctionnel (pas plus de 6 mois en classe NYHA III). Le médicament sera délivré via les pharmacies hospitalières des institutions disposant d'un programme de soins en pathologie cardiaque B1-B2.

CONCLUSION

La cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine est rare, mais certainement sous-diagnostiquée. La découverte de cardiopathie diastolique et hypertrophique chez la personne de plus de 60 ans doit inciter à prescrire une scintigraphie au technétium afin de ne pas omettre le diagnostic, surtout si d'autres signaux d'alerte, comme une atteinte du système nerveux autonome, un syndrome du canal carpien bilatéral, sont présents. La cardiomyopathie et la polyneuropathie sont les deux versants d'une même maladie, avec des expressions cliniques qui ne se chevauchent pas toujours. Une analyse génétique est conseillée pour différencier une atteinte sénile d'une atteinte héréditaire vu le caractère mendélien de cette dernière. La réalisation de biopsies myocardiques/extramycardiques et le recours à l'IRM renforcent le diagnostic, mais ne sont pas des prérequis au remboursement du médicament. Le tafamidis ouvre une nouvelle perspective dans le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine, maladie jusqu'à ce jour rapidement mortelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hiroyuki Y, Tomoki Y. Transthyretin cardiac amyloidosis : an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure* 2019;**6**: 1128–39.
2. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;**57**:829-37.
3. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Non biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**: 2404-12.
4. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;**379**:11-21.
5. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;**379**:22-31.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patient with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;**379**:1007-16.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Legrand D, Service de Cardiologie, CHR Verviers, Belgique.
Email : delphine.legrand@chrverviers.be