

Amyloïdose cardiaque ATTR: espoir de traitement curatif?

Dr Philippe Meyer

L'amyloïdose cardiaque est initialement décrite en 1854, par Rudolf Virchow, qui décrit des dépôts similaires à de l'amidon. Il s'agit en fait d'un produit de dégradation de Bence Jones (1931). En 1978, la transthyrétine est identifiée comme un précurseur de la forme ATTR, auparavant nommée polyneuropathie amyloïde familiale.

Depuis, une cinquantaine de protéines précurseurs servent de nomenclature aux différentes formes d'amyloïdose.

En cardiologie, l'amyloïdose se limite à deux types:

- Amyloïdose à chaîne légère (AL)
- Amyloïdose Transthyrétine (ATTR), sur lequel se concentre ce colloque, et qui se divise en deux types: sauvage et familial
- D'autres types existent, extrêmement rares, qui ne seront pas traités.

L'amyloïdose cardiaque n'est pas aussi rare que ce que l'on a pu penser....12% des patients se présentant avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée sont atteints d'amyloïdose. C'est d'ailleurs son mode de présentation le plus fréquent.

Les signes typiques à l'échographie comprennent un épaississement des parois ventriculaires, avec un aspect scintillant du myocarde, des oreillettes élargies à cause de la dysfonction diastolique...

Le traitement actuel de la forme ATTR c'est le tafamidis (vyndaqel), qui évite le clivage de la transthyrétine.

Il n'a aucune action sur les dépôts se trouvant déjà dans le cœur, ce qui explique l'attente de 18 mois avant de voir une différence avec le groupe placebo, qui a alors accumulé plus de dépôts que le groupe intervention.

La forme ATTR a un mauvais pronostic, avec une survie médiane dans l'étude de 30 mois.

[L'étude du jour](#) teste la sécurité de l'anticorps NI006 pour diminuer la transthyrétine cardiaque. C'est une étude de phase 1, randomisée, contrôlée, en double aveugle.

C'est un anticorps humain, monoclonal, recombinant, issu de patients âgés chez qui l'on retrouve cet anticorps. Il est produit par une entreprise zurichoise.

Inclusion: ATTR sauvage ou familiale, FEVG > 40%, NYHA < 4, GFR > 30... Le tafamidis concomitant est autorisé.



Intervention: NI006 iv 1x/4 semaines, pendant 4 mois contre placebo, puis 8 mois de NI006 iv 1x/4 semaines pour les deux groupes.

Une batterie d'examens a ensuite lieu, avec IRM, scintigraphie...et questionnaires

Issue primaire: sécurité et profils d'effets secondaires.

Caractéristiques des patients

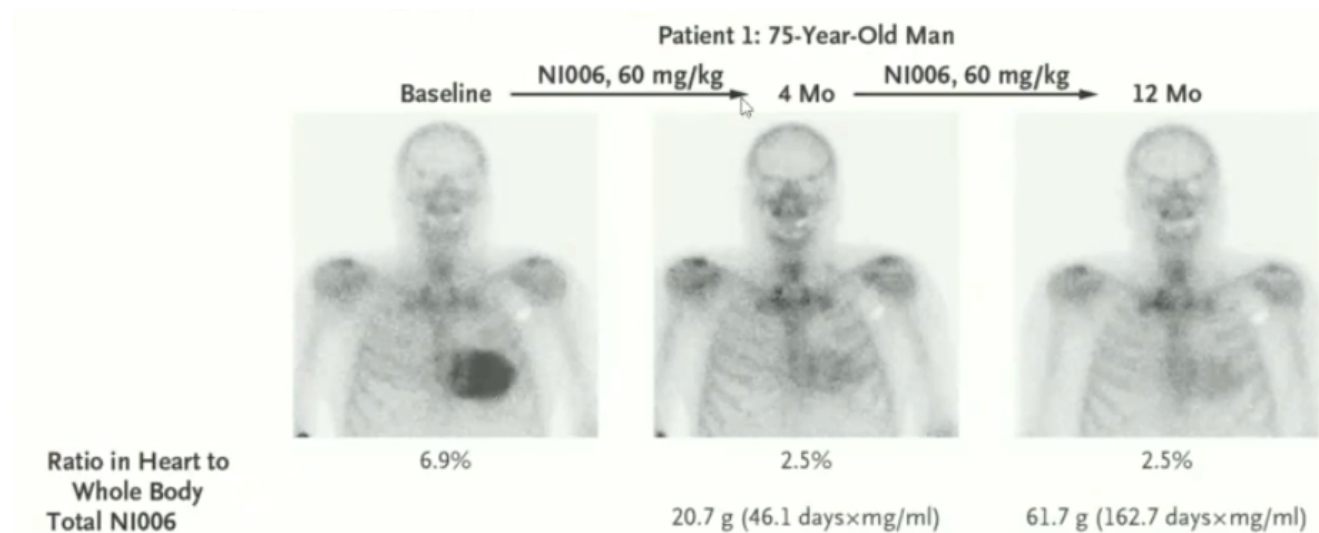
âge moyen 74 ans, principalement des hommes (normal, H:F 9:1), une majorité de forme sauvage, NYHA II et des Nt-proBNP à 2000 ng/l

Résultats

Sur 40 patients (37 interventions: 13 placebo), 6 patients du groupe NI006 ont des effets secondaires mineurs, comme de l'arthralgie ou une thrombocytopénie.

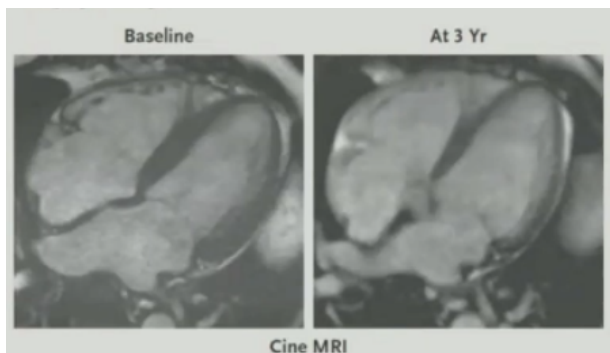
4 patients arrêtent l'étude à cause d'effets secondaires, 2 pour covid, 1 pour arthralgies et 1 pour thrombocytopénie.

A la scintigraphie comme à l'IRM, la quantité d'amyloïde dans le cœur diminue plus l'exposition au NI006 augmente, de façon statistiquement significative.



A 4 mois, la captation à la scintigraphie disparaît, et se maintient à 12 mois.

A l'IRM, il y a une diminution claire du volume extracellulaire (60%, puis 48% à 4 mois, puis 42% à 12 mois chez un patient)



Un mois plus tard, Dre Fontana publie une [lettre](#) depuis Londres dans le NEJM, où elle mentionne 3 patients/1600 patients atteints d'amyloïdose ATTR, qui montrent une régression inhabituelle à 3 ans:

Diminution de l'épaisseur des parois, du rehaussement, de captation et de volume extracellulaire, de façon spontanée.

Ces patients possédaient des anticorps IgG polyclonaux à haute dose, dirigés contre les fibrilles amyloïdes ATTR. Cela reste rare, mais intéressant de le voir dans la nature.

Conclusions

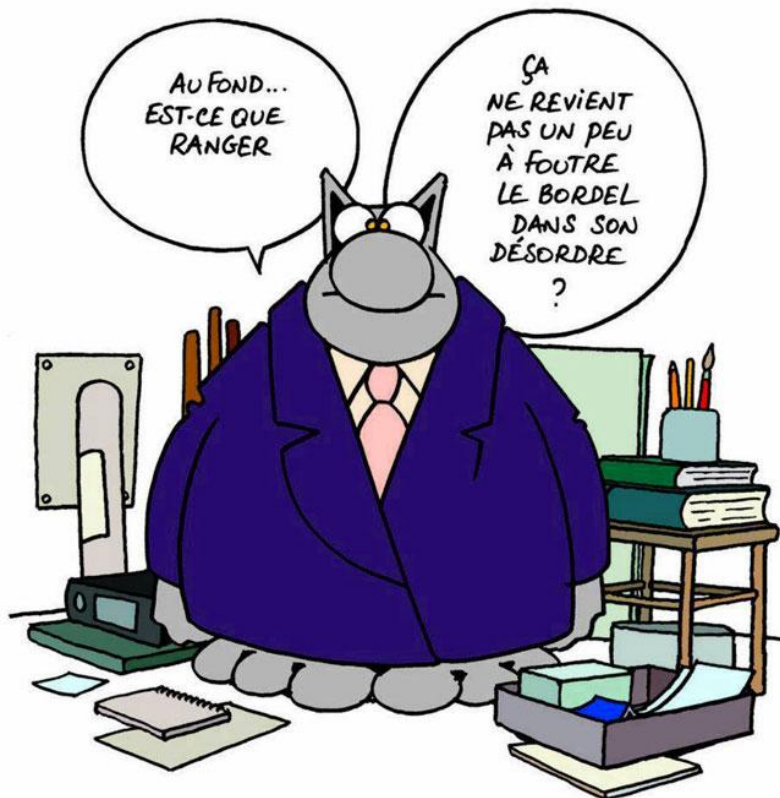
- le NI006 semble sûr et efficace pour le traitement de l'amyloïdose cardiaque ATTR
- Le même type d'anticorps a été mis en évidence in vivo
- Il est encore plus important de dépister de façon précoce, puisque des traitements efficaces sont à présent disponibles.

Un signe clinique à garder en tête est le signe de Popeye:



Questions- réponses

- Ces anticorps sont-ils testés avant le traitement?
- C'est possible, quoique pas une pratique courante encore
- Combien de temps faut-il traiter pour éviter la récurrence? Sur le long terme?
- C'est tout récent (6 sem), et c'est les seules données qui sont en notre possession.
- Résumé de la stratégie diagnostique?
- D'abord, recherche de gammopathie monoclonale pour déterminer s'il s'agit d'une amyloïdose AL, car celle-ci a un effet catastrophique, avec une survie médiane de 6 mois... Scintigraphie dpd permet de détecter les accumulations amyloïdes. Si gammopathie - et scintigraphie dpd + = diagnostic est clair, pas besoin de biopsie. Si gammopathie +, il pourrait y avoir une MGUS + amyloïdose ATTR, ce qui demande une biopsie. En cas de présentation en insuffisance cardiaque, privilégier la biopsie myocardique.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch