

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Amylose cardiaque

Argumentaire

**Filière CARDIOGEN
Centre de référence Amyloses Cardiaques**

2020-2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Amylose cardiaque. Il a servi de base à l'élaboration du PNDP Amylose cardiaque.

Le PNDP est téléchargeable sur le site du centre de référence
des Amyloses cardiaques et des cardiomyopathies et des troubles du rythme
héréditaires ou rares; Filière Cardiogen

Sommaire

<i>Liste des abréviations</i>	<i>4</i>
<i>Préambule</i>	<i>5</i>
<i>Argumentaire</i>	<i>6</i>
<i>1 Stratégie de recherche bibliographique</i>	<i>6</i>
<i>2 Synthèse bibliographique</i>	<i>6</i>
2.1 Recommandations de bonne pratique	6
2.2 Revue systématique de la littérature.....	9
2.3 Etudes cliniques	10
<i>Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....</i>	<i>26</i>
<i>Annexe 2. Liste des participants</i>	<i>27</i>
<i>Références bibliographiques</i>	<i>28</i>

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins

Préambule

Le PNDS sur l'amylose cardiaque a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Stratégie de recherche bibliographique

La recherche documentaire a été réalisée en utilisant successivement les mots-clefs suivants :

- Cardiac amyloidosis
- ATTRwt, ATTRv, AL
- Cardiac amyloidosis treatment

Base de données consultées :

- PubMed (<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/>)
- GoogleScholar (<https://scholar.google.com/>)
- Orphanet (<https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR>)

Autres sites

- Legifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr/>)
- HAS (<https://www.has-sante.fr/>)

L'amylose a fait l'objet d'une recommandation internationale en 2020 sur laquelle l'argumentaire du PNDs repose sur les recommandations de la société internationale de l'amylose (Merrill D. Benson, et al., (2020, Amyloid, 27:4, 217-222, DOI: 10.1080/13506129.2020.1835263)

2 Synthèse bibliographique

2.1 Recommandations de bonne pratique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Elliott, P. et al. <i>Eur Heart J</i> 29, 270–276 (2008). Europe	Aider les cliniciens à aller au-delà des syndromes afin de parvenir à des diagnostics plus spécifiques et une prise en charge personnalisée.	Non	Oui Groupe de travail de la société européenne de cardiologie sur les maladies myocardiques et péricardiques	Non	Patients atteints de cardiomyopathie	Nouvelle classification des cardiomyopathies basée sur des regroupements de phénotypes morphologiques et fonctionnels spécifiques
Garcia-Pavia, P. et al. <i>Eur Heart J</i> 42, 1554–1568 (2021). Europe	Proposer une définition invasive et non invasive de l'amylose cardiaque, aborder les scénarios cliniques et les situations permettant de suspecter l'affection et propose un algorithme d'aide au diagnostic	Non	Oui Groupe de travail de la société européenne de cardiologie sur les maladies myocardiques et péricardiques	Non	Patients atteints d'amylose	Nouvelle définition de l'amylose cardiaque, développement d'un algorithme d'aide au diagnostic.
Gertz, M. et al. <i>BMC Fam Pract</i> 21, 198 (2020) Europe	Sensibiliser les médecins généralistes aux premiers symptômes de l'amylose ATTR afin de faciliter l'identification d'un patient présentant des signes et symptômes suspects.	Oui Recherche approfondie de la littérature effectuée à l'aide de PubMed Central	Oui Cencensus d'experts de l'amylose	Non	Patients atteints d'amylose	Un algorithme de diagnostic basé sur les symptômes initiaux du signal d'alarme et les manifestations de l'atteinte cardiaque ou neurologique facilitera l'identification par le médecin généraliste d'un patient présentant des symptômes cliniquement suspects, permettant ainsi d'orienter le patient vers un centre médical spécialisé multidisciplinaire.
Maurer, M. S. et al. <i>Circ Heart Fail</i> 12, e006075 (2019) International	Déterminer les meilleures pratiques pour la suspicion, le diagnostic et	Non	Oui Cencensus d'experts de l'amylose	Non	Patients atteints d'amylose	Cette revue décrit ces recommandations de consensus pour l'ATTR associée à

	la caractérisation de l'amylose cardiaque					la cardiomyopathie comme une ressource pour aider les cardiologues et autres à reconnaître et diagnostiquer l'ATTR associée à la cardiomyopathie. Cette revue comprend une vue d'ensemble des signes et symptômes d'alerte et une approche diagnostique recommandée, y compris le test de la protéine monoclonale, la scintigraphie ou la biopsie et, si l'ATTR associée à la cardiomyopathie est identifiée, le génotypage de la TTR.
Conceição, I. et al. Amyloid 26, 3–9 (2019)	Methodologie de diagnostic précoce de l'amylose à ATTR par un suivi ciblé des porteurs identifiés de mutations du gène TTR	Non	Oui, Cliniciens	Non	ATTRv	Un consensus sur les critères minimaux de détection de la maladie symptomatique qui peuvent être utilisés dans le suivi ciblé des personnes ayant des antécédents familiaux connus d'amylose à ATTR devrait aider à diagnostiquer les patients au stade le plus précoce de la maladie symptomatique et permettre une gestion efficace de l'amylose à ATTR pour commencer.
McDonagh, T. A. et al. Eur Heart J 42, 3599–3726 (2021).	Proposer une ligne directrice pour la prise en charge thérapeutique des insuffisant cardiaque	Non	Oui, consensus d'experts	Oui, 2 représentants de patients	Insuffisant cardiaque	Les lignes directrices résument et évaluent les preuves disponibles dans le but d'aider les professionnels de la santé à proposer les meilleures stratégies de gestion pour un patient individuel

						souffrant d'une condition donnée.
--	--	--	--	--	--	-----------------------------------

2.2 Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Merlini, G. & Bellotti, V.. N Engl J Med 349, 583–596 (2003). Italie	Decrire les mécanismes moléculaires de l'amylose	Non				
Eicher, J. C., Audia, S. & Damy, T. Rev Med Interne 41, 673–683 (2020). France	Décrire les amyloses cardiaques, les populations à risques, le diagnostic, la prise en charge, le pronostic	Non Revue de la littérature				
Ternacle, J. et al. J Am Coll Cardiol 74, 2638–2651 (2019). France	Décrire l'importance de diagnostiquer une sténose aortique chez les patients atteints d'amylose cardiaque	Non Revue de la littérature				Chez les patients atteints de sténose aortique, l'amylose cardiaque est associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque, et mortalité. En cas de suspicion d'AC, il est donc crucial de confirmer le diagnostic pour guider la prise en charge thérapeutique de la sténose aortique et éventuellement mettre en œuvre le traitement pharmacologique récemment développé pour

						l'amylose à transthyrétine. Compte tenu du risque chirurgical élevé des patients atteints de SA et d'AC concomitante, le remplacement valvulaire aortique par cathétérisme peut être préféré à la chirurgie chez ces patients.
Donnellan, E. et al. J Am Heart Assoc 9, e017335 (2020).	Evaluation de l'impact de la CRT sur le statut	non		30 patients atteints d'ATTR-CA		La CRT devrait être envisagée chez les patients atteints d'ATTR-CA qui répondent aux critères des lignes directrices pour l'implantation d'un CRT.
Bumcrot, D., Manoharan, M., Koteliensky, V. & Sah, D. W. Y. Nat Chem Biol 2, 711–719 (2006).	Description du mécanisme d'action des ARN interférents					
Akinc, A. et al. Mol Ther 18, 1357–1364 (2010).	Description du mécanisme d'action des ARN interférents					
Sucker, C., Hetzel, G. R., Grabensee, B., Stocksclaeder, M. & Scharf, R. E. Am J Kidney Dis 47, 947–955 (2006).	Description des mécanismes de physiopathologiques, du diagnostic et des traitements thérapeutiques					

2.3 Etudes cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Le Bras, F. et al. Eur J Cancer 76, 183–187 (2017). France	L'objectif de l'étude de comprendre le mécanisme sous-jacent de toxicité cardiaque précoce de la chimiothérapie.	Etude prospective, monocentrique en ouvert	Amylose AL nouvellement diagnostiquée	Chimiothérapie CyBorD selon un schéma séquentiel	-Evolution des biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine)	Les résultats montrent que les corticoïdes peuvent déstabiliser le cœur par la rétention d'eau. Ainsi, un protocole séquentiel peut être une approche prometteuse pour traiter ces patients.
Damy, T. et al. Amyloid 23, 194–202 (2016).	Identification les facteurs prédictifs de mortalité chez les patients atteints d'amylose cardiaque AL, ATTRv et ATTRwt	Etude observationnelle prospective, entre 2005 et 2015	266 patients adressés pour suspicion d'amylose cardiaque			Le NT-proBNP est un fort facteur de pronostic dans les trois types d'amylose cardiaque. Un taux élevé de NT-proBNP, un faible débit cardiaque et un épanchement péricardique au moment du dépistage devraient inciter le médecin à adresser les patients à un centre de référence pour les amyloses.
Akinboboye, O. et al. Amyloid 27, 223–230 (2020). Etats-unis	Déterminer la fréquence de mutations dans le gène de la transthyrétine, et évaluer les caractéristiques de la maladie	Etude prospective multi-centrique	Patients suspectés d'amylose cardiaque		Présence ou non d'une mutation dans le gène de la transthyrétine	Des mutations pathogènes de la TTR sont apparues chez 8 % des patients américains

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						chez qui on soupçonnait une amylose cardiaque. La plupart des mutations étaient de type Val122Ile, presque exclusivement trouvées chez les patients noirs/africains américains. La maladie reste souvent non détectée jusqu'à un stade avancé et difficile à traiter.
Damy, T. et al. Eur Heart J 37, 1826–1834 (2016). France	Etablir la prévalence des mutations de la TTR et les caractéristiques cliniques des patients présentant une hypertrophie septale	Etude prospective transversale multi-centrique	298 patients présentant une hypertrophie septale		Présence ou non d'une mutation dans le gène de la transthyréline	5% des patients diagnostiqués avec une cardiomyopathie hypertrophique ont une amylose à TTR mutée. Le dépistage génétique de la transthyréline mutée est justifié chez les sujets âgés présentant une augmentation de la paroi postérieure du ventricule gauche, en particulier chez ceux

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						d'origine africaine présentant une neuropathie, un syndrome du canal carpien, une tension basse à l'ECG ou un réhaussement tardif à l'IRM.
Beneyto, M. et al. Open Heart 8, e001462 (2021). France	Phénotyper les patients adressés à un centre tertiaire pour l'exploration d'une hypertrophie ventriculaire gauche à partir de 12 mm d'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche	Etude retrospective observationnelle monocentrique	Patients adressés pour bilan étiologique d'une hypertrophie du ventricule gauche			Une légère hypertrophie du ventricule gauche cache de multiples étiologies qui peuvent conduire à un traitement spécifique, à un dépistage familial en cascade et à un suivi spécifique. Globalement, l'amylose cardiaque est aujourd'hui la principale cause d'hypertrophie ventriculaire gauche dans les centres tertiaires.
Bennani Smires, Y. et al. Int J Cardiovasc Imaging 32, 1403–1413 (2016).	Etablir le phénotype des patients de plus de 65 ans souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) en utilisant les modalités d'imagerie	Etude pilote prospective monocentrique	Patients de plus de 65 ans avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée		- Evaluation clinique - Evaluation biologique - ECG - Imagerie (ETT, IRM, scintigraphie aux diphosphonates)	Chez les patients de plus de 65 ans, l'HFpEF est un syndrome hétérogène avec une prévalence d'au moins 29 % de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cardiovasculaire complètes disponibles en clinique					cardiomyopathie amyloïde. L'IRM et la scintigraphie sont des outils d'imagerie utiles pour le phénotypage précis des patients susceptibles de recevoir un diagnostic histopathologique ou un test génétique, et devraient être considérées pour une gestion appropriée de cette population.
Gillmore, J. D. et al. <i>Circulation</i> 133, 2404–2412 (2016). International	Vérifier la valeur diagnostique de la scintigraphie osseuse dans l'amylose cardiaque	Etude rétrospective multi-centrique	1217 patients adressés pour suspicion d'amylose		- Biopsie cardiaque - Evaluation clinique et biologique - Imagerie	La scintigraphie osseuse permet de poser le diagnostic d'amylose ATTR cardiaque de manière fiable sans avoir recours à l'histologie chez les patients qui ne présentent pas de gammopathie monoclonale.
Kyle, R. A. et al. <i>N Engl J Med</i> 354, 1362–1369	Déterminer la prévalence de la gammopathie monoclonale de	Etude monocentrique prospective	Tous les habitants du comté d'Olmsted		Présence ou non d'une gammopathie monoclonale de	Dans la population étudiée, la MGUS a été

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(2006). Etats-Unis	signification inconnue dans une large population		(Minnesota, Etats-Unis)		signification inconnue	trouvée chez 3,2% des personnes âgées de 50 ans ou plus et 5,3 % des personnes âgées de 70 ans ou plus.
Rapezzi, C. et al. Eur Heart J 34, 520–528 (2013). Italie	Evaluer la prévalence, le contexte génétique et le profil de la maladie des cas présentant un phénotype exclusivement cardiaque, en soulignant les indices possibles pour le diagnostic différentiel avec la cardiomyopathie hypertrophique (HCM) et l'amylose TTR sénile	Etude multicentrique transversale	Tous les patients observés par notre réseau au moment du diagnostic définitif de l'ATTR, entre 1990 et décembre 2010			Les résultats de l'échocardiographie et de l'ECG sont utiles pour différencier l'ATTRv de l'hypertrophie cardiaque mais pas de l'ATTRwt. Le rôle de la transplantation hépatique chez ces patients doit être reconsidéré.
Dispenzieri, A. et al. J Clin Oncol 22, 3751–3757 (2004). Etats-unis	Développer un système de stadification pour les patients atteints d'AL	Etude retrospective mono-centrique	240 patients diagnostiqués d'amylose cardiaque entre avril 1979 et novembre 2000		Survie des patients	La stratification des patients atteints d'amylose AL en trois stades est possible grâce au dosage du NT-proBNP et de la troponine, facilement disponibles et reproductibles
Palladini, G. et al. Blood 126, 612–615 (2015). Europe	Démontrer l'efficacité de l'association cyclophosphamide / bortezomib/ dexaméthasone (CyBorD) dans le traitement de	Etude retrospective monocentrique	230 patients atteints d'amylose AL traités de novo par CyBorD	Cyclophosphamide/ bortezomib/ dexaméthasone	Survie des patients	Les patients de stade III cardiaque avancé présentaient des taux de réponse plus faibles (42%,

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	l'amylose AL					≥ VGPR 23%) et une survie plus faible (médiane, 7 mois). Néanmoins, la réponse hématologique a amélioré la survie chez ces sujets (67% à 2 ans), montrant l'importance de s'efforcer d'obtenir une bonne réponse même dans ce groupe.
Grogan, M. et al. J Am Coll Cardiol 68, 1014–1020 (2016).	Le but de cette étude était de déterminer l'histoire naturelle de l'ATTRwt et les prédicteurs de survie.	Etude retrospective mono-centrique	Patients atteints d'amylose sénile		Survie des patients	L'histoire naturelle de l'ATTRwt est médiocre. L'étude rapporte un nouveau système de stadification des biomarqueurs cardiaques qui permet une stratification du risque à une époque où des stratégies de traitement émergent.
Gillmore, J. D. et al. Eur Heart J 39, 2799–2806 (2018). Angleterre et France	Etablir et valider un nouveau système de stadification pronostique applicable aux patients atteints d'amylose à TTR	Etude retrospective monocentrique	Patients atteints d'amylose à TTR		Survie des patients	Mise en place d'un nouveau système de stadification simple et universellement applicable des amylose

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						TTR, reposant sur le NT-proBNP et le DFG
Aouate, D., Menet, A., Bellevre, D., Damy, T. & Marechaux, S. Eur Heart J Case Rep 4, 1–5 (2020).		Cas clinique	Deux cas de patients atteints d'amylose à transthyrétine (ATTR) à FEVG	Observationnel	Signes cliniques	Dans nos cas, l'effet néfaste de la stimulation VD permanente sur la fonction systolique ventriculaire gauche (VG) et les symptômes d'insuffisance cardiaque a été suggéré à la fois par le déclin fonctionnel permanent de la stimulation VD et de la fonction ventriculaire gauche et l'inversion de la dysfonction systolique du ventricule gauche après CRT avec réduction de la largeur QRS
Algalarrondo, V. et al. Heart Rhythm 9, 1069–1075 (2012)	Evaluer les troubles de la conduction dans une série de PAF et l'incidence du bloc auriculo-ventriculaire (AV) de haut degré chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque prophylactique (PM).	Etude rétrospective, monocentrique	262 patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale (PAF)	Observationnel	Signes cliniques	Dans la PAF avec troubles de la conduction, l'implantation prophylactique de PM a empêché des événements cardiaques majeurs chez 25 % des patients sur un suivi moyen de 45 mois. Il est suggéré que

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						l'implantation prophylactique de PM a empêché la bradycardie symptomatique chez ces patients.
Rapezzi, C. et al. JACC Heart Fail 9, 115–123 (2021).	Evaluation les différences d'effets du Tafamidis entre les ATTRv et ATTRwt.	Comparaison des caractéristiques de base : la mortalité toutes causes confondues, et le changement par rapport à la ligne de base au mois 30 dans la distance du test de marche de 6 minutes et le score récapitulatif global du questionnaire Kansas City Cardiomyopathy ont été comparés chez les patients avec ATTRwt et ATTRv.	335 patients ATTRwt 106 patients ATTRv	Observationnelle	Signes cliniques et paracliniques	Les analyses pré-spécifiées d'ATTR-ACT confirment le mauvais pronostic de la cardiomyopathie liée à l'ATTRv non traitée par rapport à l'ATTRwt, mais montrent que la réduction de la mortalité et du déclin fonctionnel avec le traitement par tafamidis est similaire dans les deux sous-types de maladie.
Donnelly, J. P. et al. Am J Cardiol 133, 134–138 (2020).	Description des données d'utilisation de la Digoxine chez les ATTR-CA et AL-C par l'évaluation du taux d'arythmie et de toxicité liés à la Digoxine.	Etude retrospective, monocentrique	69 patients ATTR-CA et AL-CA (42 ATTR et 27 AL)	Non	Signes cliniques	La digoxine peut être une option thérapeutique pour le contrôle de la fréquence et des symptômes chez certains patients atteints d'AL-CA et d'ATTR-CA. Une sélection

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						rigoureuse des patients est recommandé et les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'administration de la digoxine.
Piekarski, E. et al.. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45, 1108–1118 (2018).	Comparer les résultats d'imagerie de l'évaluation de l'atteinte cardiaque entre scintigraphie au ^{99m} Tc-diphosphonate (DPD, détection des dépôts amyloïdes) et de l' ¹²³ I-MIBG (MIBG, évaluation de la dénervation sympathique cardiaque) chez des patients porteurs d'une mutation TTR génétiquement prouvée référés pour l'évaluation de l'atteinte cardiaque	Etude prospective, monocentrique	75 patients ATTR-CA	Observationnel	Signes cliniques	Chez les porteurs de la mutation TTR, la dénervation sympathique cardiaque mise en évidence par une diminution de l'absorption de MIBG est détectée plus tôt que la charge amyloïde mise en évidence par la DPD. Ces résultats soulèvent la possibilité d'un rôle diagnostique de la scintigraphie MIBG à un stade précoce de l'atteinte cardiaque chez les porteurs mutés par TTR, en plus de sa valeur pronostique bien établie.
Kharoubi, M.	Déterminer la	Etude	Amylose à TTR	Test du Sudoscan	Mesure de la	Une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>et al. ESC Heart Fail 8, 1656–1665 (2021).</i>	prevalence de la neuropathie autonome chez les patients atteints d'amylose cardiaque à TTR sénile par une méthode non invasive, le Sudoscan	prospective monocentrique	sénile		conductance électrochimique de la peau au niveau des mains et des pieds	réduction de la conductance électrochimique a été observée chez près de 50 % des patients atteints d'amylose cardiaque à TTR sénile et a été associée à un pronostic plus défavorable. Le Sudoscan® pourrait facilement être utilisé pour dépister la présence de l'AN chez les patients atteints d'ATTRwt-CA et identifier les patients présentant un risque élevé de mauvais pronostic.
<i>Broussier, A. et al. J Clin Med 10, 3415 (2021).</i>	Evaluer la fragilité chez les patients ATTRwt-CA Evaluer les associations potentielles entre la fragilité et les paramètres de gravité de l'AC et l'évolution de la maladie amyloïde	Etude prospective, monocentrique	36 patients ATTRwt-CA,	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	La fragilité est fréquente chez les patients avec ATTRwt-CA. Il existe des associations significatives, indépendantes de l'âge, entre plusieurs paramètres de fragilité et la sévérité

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						des CA et la durée de la maladie amyloïde. Les patients atteints d'ATTRwt-CA doivent être dépistés pour la fragilité et géré en collaboration par des cardiologues et des gériatres, dans le but de améliorer la qualité de vie et évaluer la valeur potentielle de nouveaux médicaments (coûteux).
Nitsche, C. et al. Coll Cardiol 128–139 (2021).	Evaluer la risque différentiel de mortalité de la sténose aortique dans une population de patients atteintes d'ATTR-CA par rapport à des patients sans ATTR-CA, ainsi que des prédicteurs de la sténose aortique chez les ATTR-CA au-delà de l'existant critères diagnostiques.	Etude prospective, multicentrique	407 patients référés pour un remplacement de valve par TAVI.	Observationnel	Signes cliniques	La sténose aortique chez les patients ATTR-CA est fréquente chez les patients âgés atteints de SA et peut être prédite cliniquement . La sténose aortique a une présentation clinique plus mauvaise et une tendance à un plus mauvais pronostic, à

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						moins qu'elle ne soit traitée. Par conséquent, Le remplacement de valve aortique par TAVI ne doit pas être retenu chez les patients présentant ATTR-CA combinée à une sténose aortique.
Galat, A. et al. Eur Heart J 37, 3525–3531 (2016).	Décrire les patients d'ATTR-CA avec une sténose aortique.	Etude rétrospective, multicentrique	60 patients ATTR-CA	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	L'association de la sténose aortique et de l'ATTR-CA peut survenir chez les patients âgés, en particulier ceux qui présentent un schéma de sténose aortique à faible gradient et à faible débit et sont de mauvais pronostic. Le diagnostic des ATTR-CA dans la sténose aortique est pertinent pour discuter d'un traitement et d'une prise en charge spécifiques.
Hamon, D. et al. Int J	Evaluer l'utilité de l'implantation d'un	Etude rétrospective	Amylose cardiaque	Implantation d'un DAI	- Survenue d'arythmie	Les traitements

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cardiol 222, 562–568 (2016).	défibrillateur automatique implantable (DAI) chez les patients d'amylose cardiaque	multicentrique			ventriculaire - Survenue de décès et/ou de transplantation cardiaque	par DAI appropriés sont fréquents (27 %) chez les patients atteints d'AC. Aucun prédicteur spécifique fort de l'AC n'a pu être identifié. Cependant, les patients présentant une cardiopathie avancée, en particulier le type AL-CA, affichent un résultat plus faible.
Abdallah, N. et al. Mayo Clin Proc 96, 377–387 (2021).	Évaluer la prévalence des anomalies de la coagulation chez les patients atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) et leur association avec les caractéristiques liées à la maladie, la progression de la maladie et la survie	Etude rétrospective, monocentrique	411 patients AL-CA	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	Des anomalies de la coagulation surviennent chez une proportion significative de patients atteints d'amylose AL et sont associées à un stade avancé de la maladie et à des résultats inférieurs. Des études plus importantes sont nécessaires pour établir s'il existe une relation entre la réponse au traitement et l'amélioration

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						n des paramètres individuels.
Dardiotis, E. et al. Neurol Sci 41, 1163–1170 (2020).	Evaluation de la fréquence des complications du système nerveux central chez des patients ATTRV30M ayant subi une transplantation hépatique.	Etude épidémiologique	48 patients ATTRV30M ayant subi une transplantation hépatique	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	Les complications du système nerveux central chez les patients post-transplantation hépatique ATTRV30M ne sont pas rares et se manifestent généralement à un moment qui dépasse la durée moyenne de survie des patients sans transplantation hépatique. L'atteinte du système nerveux central est associée à une mortalité accrue, due à une hémorragie cérébrale.
Jercan, A. et al.. Orphanet J Rare Dis 15, 34 (2020).	Description d'une population de patients atteints d'ATTRv ayant la mutation Glu54Gln	Etude retrospective, monocentrique	23 patients ATTRv Glu54Gln	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	Les caractéristiques cliniques des patients ATTRv avec la mutation Glu54Gln sont une apparition précoce, une atteinte neurologique et cardiaque, une progression

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						agressive de la maladie et une survie courte.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : pubmed, orphanet Sites internet : pubmed, orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR), legifrance (https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027592025), HAS (https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2760530 ; https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT18579_VYNDAQEL_PIC_INS_AvisDef_CT18579)
Période de recherche	2000 - 2021
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	Amylose, Amylose cardiaque, prise en charge, traitement
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Thibaud Damy , Centre de Référence Amyloses Cardiaques, des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héritaires et Rares – Filière Filière CARDIOGEN (CHU Henri Mondor – 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – 94000-Créteil)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Olivier Lairez , Cardiologie, Service de cardiologie et Centre de Compétence – Filière CARDIOGEN , CHU Rangueil, Toulouse

Pr Vincent Algallarondo, Cardiologue, Service de cardiologie et Centre de Référence des Neuropathies Périphériques Familiales-Filière FILNEMUS, CHU Bichat, Paris

Pr Philippe Charron, Cardiologie, Service de génétique et Service cardiologie Centre de Référence des Cardiomyopathies et Troubles du Rythmes Héritaires et Rares – Coordonnateur Filière CARDIOGEN, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris

-

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Arnaud Jaccard, Service d'hématologie, Centre de Référence des CHU Limoges, France

Mme Agnès Farrugia, directrice de l'Association Française Contre l'Amylose, Marseille.

D^r Christophe Dennebouy, médecin généraliste, Le Plessis-Robinson

D^r Jean-Christophe Eicher, Service de Cardiologie, CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, Dijon

Dr Pierre Sabouret, Président du CNCF, Paris

Rédacteur et coordinateur

Mr Charles Taieb, EMMA, directeur scientifique

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Références bibliographiques

1. Abdallah N, Muchtar E, Dispenzieri A, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Coagulation Abnormalities in Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* févr 2021;96(2):377-87.
2. Akinboboye O, Shah K, Warner AL, Damy T, Taylor HA, Gollob J, et al. DISCOVERY: prevalence of transthyretin (TTR) mutations in a US-centric patient population suspected of having cardiac amyloidosis. *Amyloid.* déc 2020;27(4):223-30.
3. Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Mol Ther.* juill 2010;18(7):1357-64.
4. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm.* juill 2012;9(7):1069-75.
5. Aouate D, Menet A, Bellevre D, Damy T, Marechaux S. Deleterious effect of right ventricular pacing in patients with cardiac transthyretin amyloidosis: potential clinical benefit of cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Case Rep.* juin 2020;4(3):1-5.
6. Beneyto M, Cariou E, Brunel J, Scripcariu A, Delasnerie H, Brun S, et al. Tip of the iceberg: a tertiary care centre retrospective study of left ventricular hypertrophy aetiologies. *Open Heart.* janv 2021;8(1):e001462.
7. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Méjean S, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* sept 2016;32(9):1403-13.
8. Broussier A, David JP, Kharoubi M, Oghina S, Segaux L, Teiger E, et al. Frailty in Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: The Tip of the Iceberg. *J Clin Med.* 31 juill 2021;10(15):3415.
9. Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DWY. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. *Nat Chem Biol.* déc 2006;2(12):711-9.
10. Carine F. VYNDAQEL (tafamidis). 2020;105.
11. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid.* mars 2019;26(1):3-9.
12. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 14 juin 2016;37(23):1826-34.
13. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux J-F, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid.* sept 2016;23(3):194-202.
14. Dardiotis E, Andreou S, Aloizou A-M, Panayiotou E, Siokas V, Ioannou MN, et al. The frequency of central nervous system complications in the Cypriot cohort of ATTRV30M neuropathy transplanted patients. *Neurol Sci.* mai 2020;41(5):1163-70.
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 15 sept 2004;22(18):3751-7.
16. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Kanj M, Saliba WI, Jaber WA. Cardiac Resynchronization Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc.* 21 juill 2020;9(14):e017335.
17. Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WHW, Estep J, et al. Digoxin Use in Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 15 oct 2020;133:134-8.
18. Eicher JC, Audia S, Damy T. [Transthyretin cardiac amyloidosis]. *Rev Med Interne.* oct 2020;41(10):673-83.
19. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* janv 2008;29(2):270-6.
20. 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.
21. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a

position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 21 avr 2021;42(16):1554-68.

22. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 23 sept 2020;21(1):198.

23. 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*. 7 août 2018;39(30):2799-806.

24. 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.

25. 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*. 6 sept 2016;68(10):1014-20.

26. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, Extramiana F, Marijon E, Elbaz N, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 1 nov 2016;222:562-8.

27. Hinderhofer K, Obermaier C, Hegenbart U, Schönland S, Seidler M, Sommer-Ort I, et al. New sequence variants in patients affected by amyloidosis show transthyretin instability by isoelectric focusing. *Amyloid*. 3 avr 2019;26(2):85-93.

28. Jercan A, Ene A, Jurcut R, Draghici M, Badelita S, Dragomir M, et al. Clinical characteristics in patients with hereditary amyloidosis with Glu54Gln transthyretin identified in the Romanian population. *Orphanet J Rare Dis*. 30 janv 2020;15(1):34.

29. Kharoubi M, Roche F, Bézard M, Hupin D, Silva S, Oghina S, et al. Prevalence and prognostic value of autonomic neuropathy assessed by Sudoscan® in transthyretin wild-type cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. avr 2021;8(2):1656-65.

30. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of

undetermined significance. *N Engl J Med*. 30 mars 2006;354(13):1362-9.

31. Le Bras F, Molinier-Frenkel V, Guellich A, Dupuis J, Belhadj K, Guendouz S, et al. Sequential cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone unmasks the harmful cardiac effect of dexamethasone in primary light-chain cardiac amyloidosis. *Eur J Cancer*. mai 2017;76:183-7.

32. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. sept 2019;12(9):e006075.

33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.

34. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 7 août 2003;349(6):583-96.

35. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 19 janv 2021;77(2):128-39.

36. Nordvåg BY, Husby G, Ramløv I, el-Gewely MR. Molecular diagnosis of the transthyretin (TTR) Met111 mutation in familial amyloid cardiomyopathy of Danish origin. *Hum Genet*. juin 1992;89(4):459-61.

37. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Folini A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 30 juill 2015;126(5):612-5.

38. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne J, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(7):1108-18.

39. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Heart Fail*. févr 2021;9(2):115-23.

40. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease

profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* févr 2013;34(7):520-8.

41. Selvaraj S, Claggett B, Minamisawa M, Windham BG, Chen LY, Inciardi RM, et al. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke With the Amyloidogenic V122I Transthyretin Variant Among Black Americans. *J Am Coll Cardiol.* 6 juill 2021;78(1):89-91.

42. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, Stocksclaeder M, Scharf RE. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis.* juin 2006;47(6):947-55.

43. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 26 nov 2019;74(21):2638-51.

44. Arrêté du 20 juin 2013 fixant le modèle de lettre adressée par le médecin aux membres de la famille potentiellement concernés en application de l'article R. 1131-20-2 du code de la santé publique.

45. pnds_-
_neuropathie_amyloide_familiale_-
argumentaire.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pnds-neuropathie_amyloide_familiale_-argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pnds_-neuropathie_amyloide_familiale_-argumentaire.pdf)