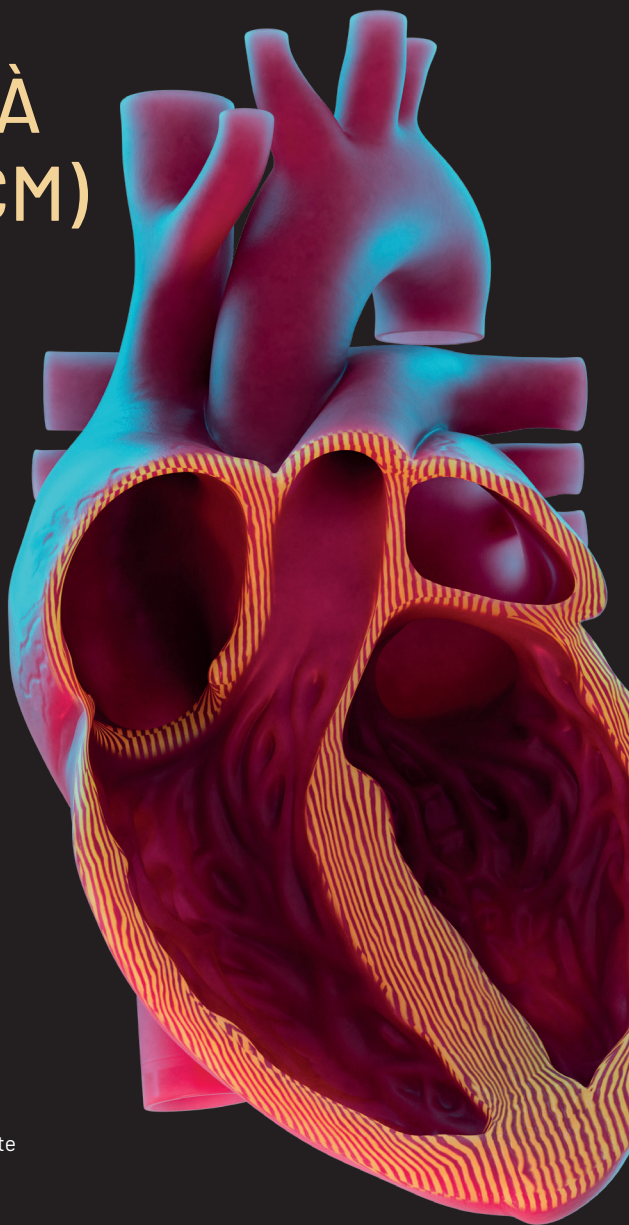


COMPRENDRE L'AMYLOSE CARDIAQUE À TTR (ATTR-CM)

*Les fibrilles toxiques
de transthyrétine (TTR)
à l'origine de la
cardiomyopathie*



Découvrez la
physiopathologie de
l'ATTR-CM en 3D sur le site
attrvoirplusclair.fr
en scannant ce QR code

TTR : Transthyrétine.

 Alylam®
PHARMACEUTICALS

L'AMYLOSE CARDIAQUE À TRANSTHYRÉTINE (ATTR-CM), UNE MALADIE SYSTÉMIQUE POTENTIELLEMENT FATALE

▶ L'ATTR-CM, UNE PATHOLOGIE DE MIEUX EN MIEUX IDENTIFIÉE

L'ATTR-CM, souvent sous-diagnostiquée et considérée comme rare, est aujourd'hui mieux identifiée et de façon plus précoce.

En France, son incidence a été estimée en 2019 à : **3,6** pour **100 000** patients-années¹



▶ L'ATTR-CM, UNE MALADIE ÉVOLUTIVE, INVALIDANTE ET FATALE

- L'ATTR-CM est une maladie **grave et évolutive** associée à un taux de mortalité élevé. Ainsi en l'absence de traitement spécifique, la survie médiane est de En France, elle a été évaluée à **41,9 mois** (IC95% 39,6-44,1).¹
- L'ATTR-CM entraîne de nombreux symptômes, progressivement handicapants et associés à un **lourd fardeau** pour les patients et leur entourage.³
- De plus, l'ATTR-CM impacte fortement **la qualité de vie** :^{3,5} plus de **65 %** des patients atteints d'ATTR-CM se sentent limités dans les activités de la vie quotidienne.^{4*}
- Les hospitalisations sont fréquentes :
 - En moyenne, **1 patient sur 2** déclare **2 à 3 hospitalisations par an**.^{4*}
 - **15,6 % à 17 %** des patients ont **recours aux urgences** dans l'année.⁴



* Étude observationnelle, transversale, non comparative, réalisée en France afin d'identifier le parcours de soins des patients adultes atteints d'amylose, d'évaluer la relation entre patients et professionnels de santé et d'analyser le vécu de la maladie et le retentissement sur la vie quotidienne. 200 patients atteints d'ATTR-CM (héréditaire ou sauvage) ont répondu au questionnaire.⁴

ATTR-CM : Amylose cardiaque à TTR ; ATTRv : ATTR héréditaire ; ATTRwt : ATTR wild type ; TTR : Transthyrétine.

LA TTR, UNE PROTÉINE DE TRANSPORT

▶ DEUX FORMES D'AMYLOSE CARDIAQUE

L'ATTR-CM est une maladie systémique qui peut être classée en deux formes principales : ^{6,7}

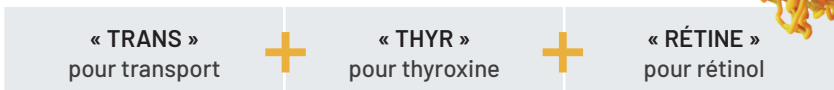
- L'ATTRwt, forme sauvage liée à l'âge, la plus fréquente : 90 % des patients.
- L'ATTRv, forme héréditaire liée à une mutation du gène *TTR* : 10 % des patients.

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES DEUX FORMES D'ATTR-CM ⁶⁻⁸

	ATTRv	ATTRwt
Génétique	Variant du gène <i>TTR</i>	Absence de variant du gène <i>TTR</i>
Âge typique à la présentation	25-65 ans (selon le variant)	> 60 ans
Types de manifestations	<ul style="list-style-type: none"> ■ Insuffisance cardiaque ■ Troubles de la conduction ■ Syndrome du canal carpien bilatéral 	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Polyneuropathie sensitive et/ou motrice ■ Dysautonomie : hypotension orthostatique, troubles érectiles, diarrhées/constipation ■ Antécédents familiaux ■ Dépôts vitréens 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Surdité ■ Rupture du tendon bicipital ■ Sténose du canal lombaire
Pronostic en l'absence de traitement	~2 ans**	~4 ans

▶ LA TTR   L'ORIGINE DE L'ATTR-CM

L'amylose cardiaque est provoqu e par l'accumulation de dépôts amyloïdes de transthyrétine (TTR) dans le cœur. La TTR, aussi appel e préalbumine, est une protéine présente dans le plasma et le liquide cérébrospinal. ⁶ Son nom rappelle l'une de ses fonctions :

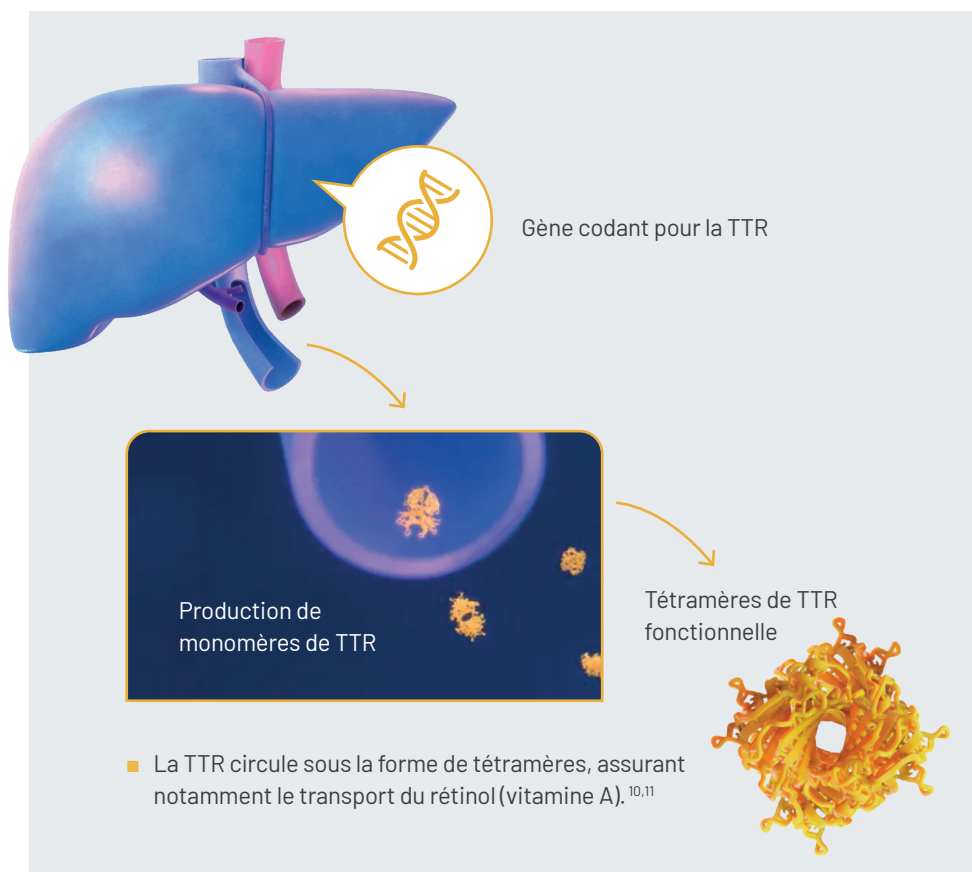


** Patients pr sentrant principalement des symptômes cardiaques.⁹

PRODUCTION DE LA TTR FONCTIONNELLE

▶ LA TTR, UNE PRODUCTION HÉPATIQUE

Dans les hépatocytes, le gène de la TTR est transcrit en ARNm qui est traduit en monomères de transthyréine.⁸ Ces derniers se replient et s'assemblent en tétramères pour former la TTR fonctionnelle.⁸

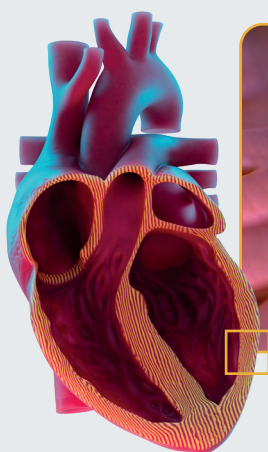
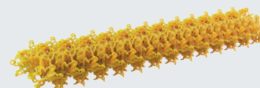


ARNm : ARN messager ; **ATTR-CM** : Amylose cardiaque à TTR ; **ATTRv** : ATTR héréditaire ; **ATTRwt** : ATTR wild type ; **TTR** : Transthyréine.

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ATTR-CM

▶ DES FIBRILLES TOXIQUES DE TTR EN CAUSE DANS L'ATTR-CM

- Dans certaines conditions, le tétramère de TTR se dissocie en monomères. Dans l'ATTRv, une **mutation du gène TTR** entraîne la production de TTR anormale, plus sujette à la dissociation.¹¹ Et dans l'ATTRwt, ce serait le **vieillessement** qui favorise sa dissociation en monomères.¹¹
- Une fois dissociés, les monomères adoptent une conformation anormale et s'agrègent sous forme d'oligomères toxiques, qui évoluent progressivement en **fibrilles amyloïdes insolubles**.⁸
- Ces fibrilles s'accumulent dans différents organes, et notamment dans les **nerfs périphériques et le cœur**.^{8,12}



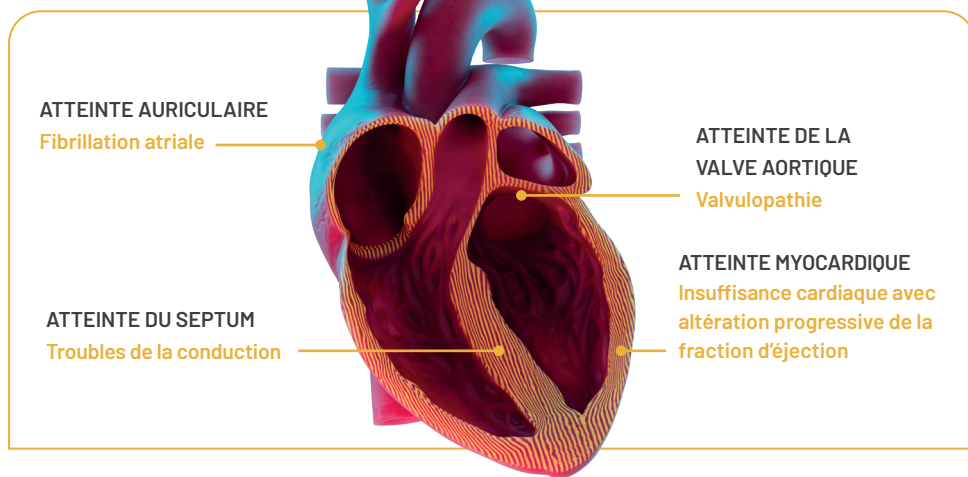
- L'absence de TTR fonctionnelle entraîne une déplétion en vitamine A qui peut être compensée par une supplémentation en vitamine A.

CONSÉQUENCES DES DÉPÔTS DE FIBRILLES AMYLOÏDES

▶ DANS LE CŒUR

L'infiltration progressive des fibrilles toxiques de TTR peut toucher les différentes structures cardiaques provoquant des dommages irréversibles : ^{7,8,12}

- Un **épaississement du myocarde** provoquant une fibrose diffuse et une rigidité accrue à l'origine de dysfonctions diastolique et systolique¹⁰, ces dernières pouvant provoquer une **insuffisance cardiaque à fraction d'éjection initialement préservée**.^{7,13}
- Des **troubles de la conduction** en raison de l'infiltration amyloïde du tissu nodal.¹⁰
- Une **valvulopathie** suite à l'infiltration de la valve aortique.¹⁴
- Une **fibrillation auriculaire** pour de nombreux patients, pouvant se compliquer en accidents thromboemboliques.^{6,13,14} **Des blocs auriculo-ventriculaires** peuvent également être observés, nécessitant dans certains cas l'implantation d'un pacemaker.^{7,13,14}

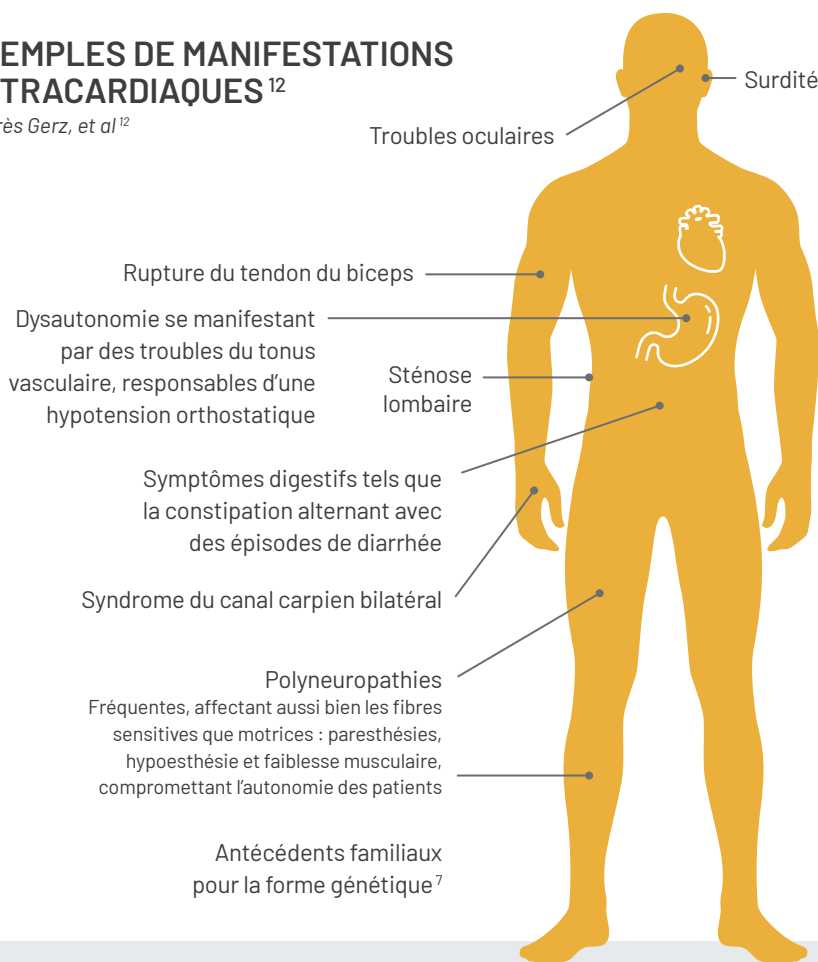


▶ DANS LES AUTRES ORGANES

- Les fibrilles toxiques de TTR peuvent se déposer dans différents organes provoquant une atteinte systémique, responsable de nombreux signes extracardiaques.⁸
- Certaines atteintes extracardiaques comme un syndrome du canal carpien bilatéral, une sténose lombaire ou une rupture du tendon du biceps peuvent précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes cardiaques.¹³

EXEMPLES DE MANIFESTATIONS EXTRACARDIAQUES¹²

D'après Gerz, et al¹²



LE MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'AMYLOSE CARDIAQUE À TTR :

- A pour origine des dépôts de fibrilles toxiques de TTR mal repliée.
- Est lié à l'infiltration de ces dépôts amyloïdes dans différents organes, dont le cœur et les nerfs périphériques.
- Conduit à des dommages cardiovasculaires irréversibles aboutissant à une insuffisance cardiaque avec troubles du rythme et de la conduction.

Limiter la TTR pourrait contribuer à réduire l'accumulation des dépôts de fibrilles toxiques et les dommages qui en résultent.¹⁵

Bibliographie :

1. Damy T, *et al.* Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2023;18:345.
2. Rozenbaum MH, *et al.* Impact of Delayed Diagnosis and Misdiagnosis for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): A Targeted Literature Review. *Cardiol Ther* 2021;10(1):141-15.
3. Rintell D, *et al.* Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:70.
4. Association Française contre l'Amylose. Impact de l'amylose au quotidien. Rapport du 29 août 2019. Disponible sur internet : <https://amylose.asso.fr/wp-content/uploads/2023/07/AFCA-rapport-enquete-qualite-vie-hATTR-PN-11.19.pdf> (dernier accès en février 2025).
5. Eldhagen P, *et al.* Health-related quality of life among transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. *ESC Heart Failure* 2023; 10: 1871-1882.
6. Adams D, *et al.* Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal Disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):387-404.
7. González-López E, *et al.* Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(11):991-1004.
8. Berezza F, *et al.* Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Front. Mol. Neurosci.* 13:592644.
9. Ruberg FL, *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.* 2012;164(2):222-228.
10. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-1300.
11. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicines* 2019;7:11.
12. Gerz M, *et al.* Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice.* 2020;21:198.
13. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020;71:203-219.
14. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):10-21.
15. Griffin JM, *et al.* Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res.* 2021;128(10):1554-1575.