



# Prise en charge des porteurs asymptomatiques TTR



**Dr Silvia OGHINA**

Centre de référence des Amyloses Cardiaques

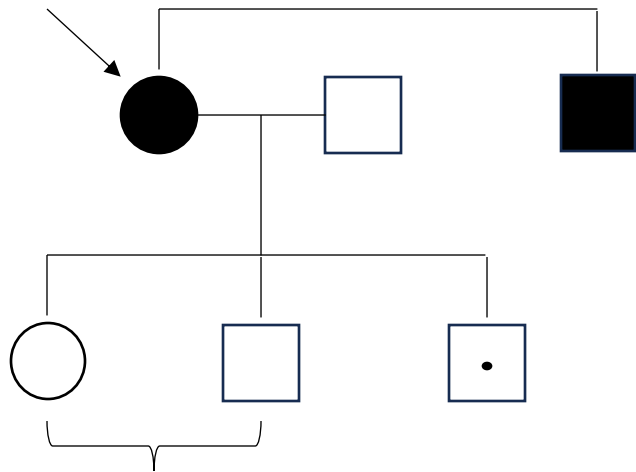
Filière Cardiogen

G.H.U. Henri Mondor - Créteil

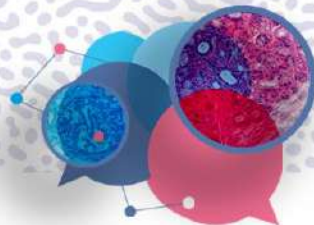


# Définitions

- **Cas index** : premier patient diagnostiqué dans une famille



- **Apparenté** : lié par un lien familial au cas index
  - **Symptomatique** : qui présente des anomalies cliniques ou morphologiques évocatrices de la maladie
  - **Asymptomatique** : aucune anomalie clinique ou morphologique
    - **Porteur sain** : porteur du variant
    - **Non porteur** : non porteur du variant (pas de suivi)



## Professionnels impliqués



**Spécialiste  
d'organe**



**Génétiicien.ne  
Biologiste**



**Génétiicien.ne Clinicien ou  
conseiller.ère en génétique**



**Psychologue**

Cas index	Diagnostic + suivi	« Typage »	Conseil génétique	Accompagnement
Apparenté symptomatique	Diagnostic + suivi	« Typage »	Conseil génétique	Accompagnement
Apparentés asympto porteur sain	Information et orientation vers conseil génétique + suivi	« Typage »	Conseil génétique (DPS) + orientation vers spécialiste	Accompagnement lors du conseil génétique
Apparenté asympto non porteur	Information et orientation vers conseil génétique	« Typage »	Conseil génétique (DPS)	Accompagnement lors du conseil génétique



# DPS : quel constat ?

## Plan de recherche et d'analyse des données de conseil génétique

### 1-Analyse des databases

### 2-Identification des apparentés du 1<sup>er</sup> degré

### 3-Lecture des arbres généalogiques et identification des cas index et calcul des apparentés de premier degré

### 4-Identification des Conseils Génétiques réalisés ou non

### 5-Calcul de l'index de Rendement : CG réalisés / Nombre d'apparentés de premier degré

Résultat de l'Analyse des Données du CHU H Mondor  
de 2018 à 2022

Database « Amylose » service de cardiologie + Database « DPS » service de génétique

165 apparentés de premier degré ayant réalisé un CG  
au CHU de Mondor pour Amylose ATTRv

10 exclus pour autre car  
3 pour diagnostic incertain

152 apparentés de premier degré ayant réalisé un  
CG au CHU de Mondor (cardio-génétique)

87 cas index (CHU Mondor ou hors CHU Mondor)

505 apparentés de premier degré

315 apparentés n'ayant pas réalisé  
le Conseil Génétique (CG-)

190 apparentés ayant réalisé le  
Conseil Génétique (CG+)

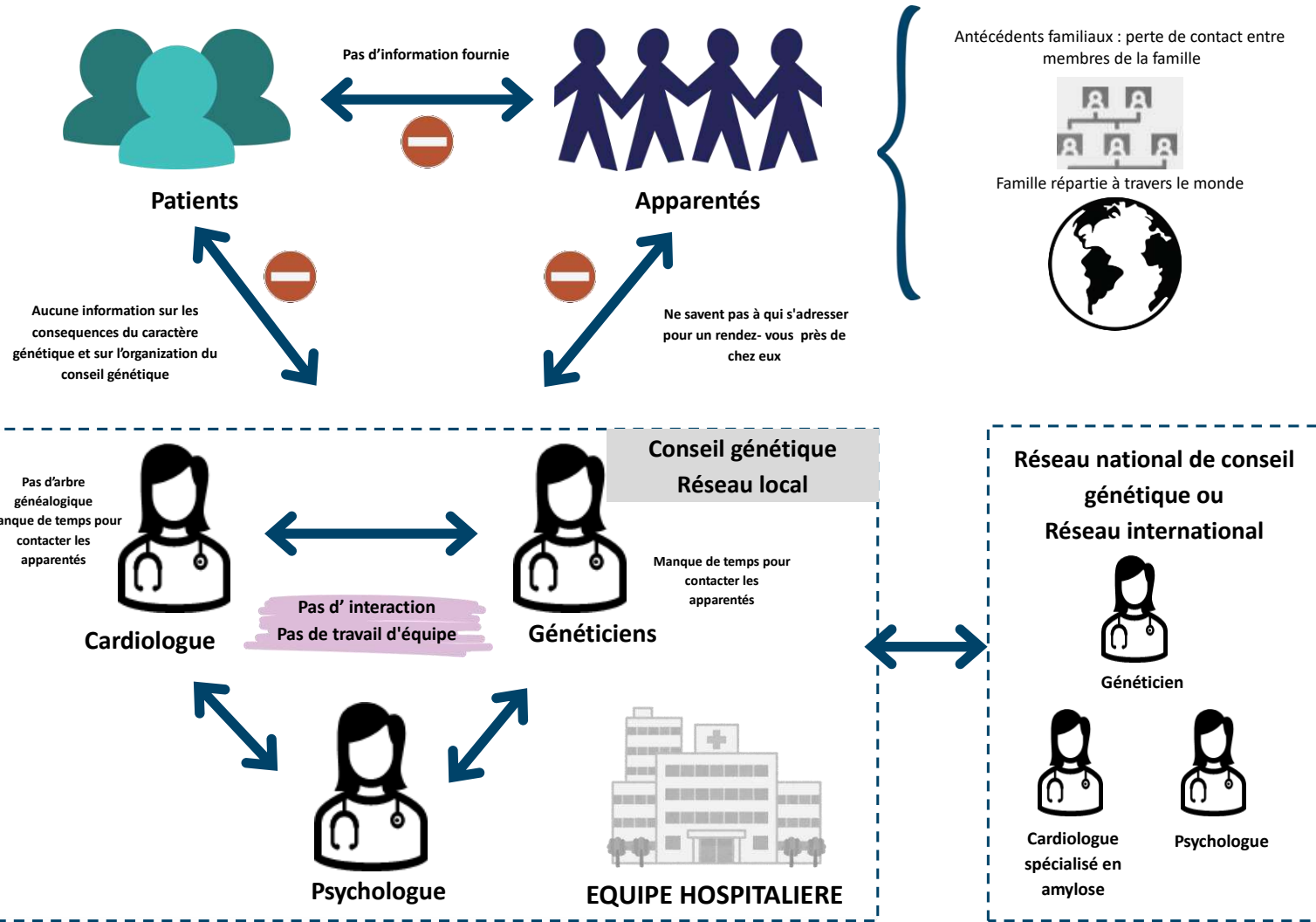
38 CG réalisés hors CHU Mondor\*

Index de rendement du conseil génétique selon le sexe (sans unité)	
▪ Féminin	0.39
▪ Masculin	0.36
Index de rendement selon la mutation (sans unité)	
▪ p.Val142Ile (V122I)	0.34
▪ Autres mutations	0.52
Index de rendement selon l'origine géographique du cas index (sans unité)	
▪ Afrique	0.31
▪ Antilles/Caraïbes	0.36
▪ Europe	0.50

Tableau 5. Index de rendement selon le sexe, l'origine géographique et la mutation.

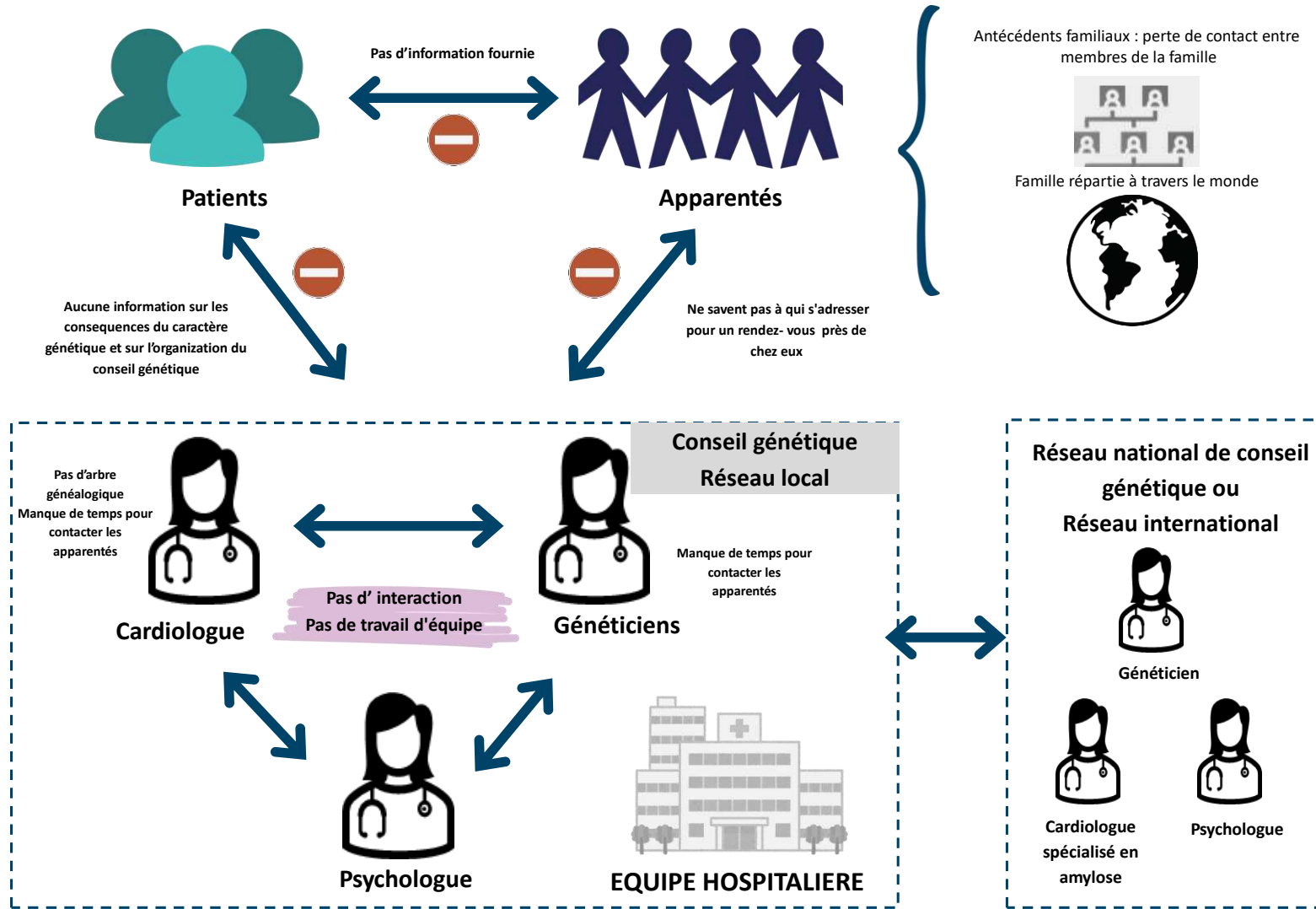


# DPS : les freins au conseil génétique





# DPS : les freins au conseil génétique





# DPS : les leviers pour améliorer le conseil génétique

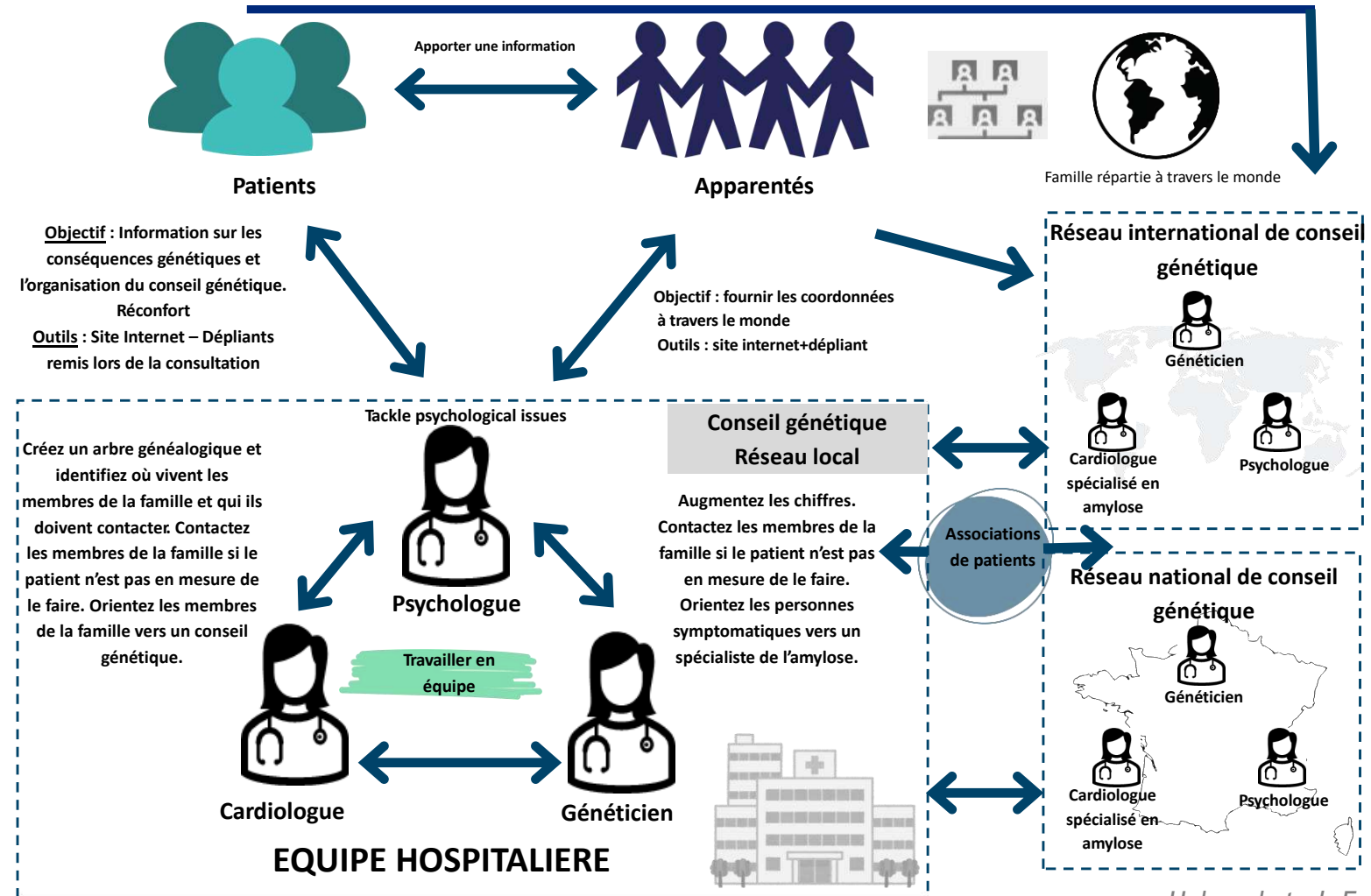
**Vous êtes atteint d'une  
amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire**

**Que dire à votre famille ?  
Comment leur expliquer le dépistage génétique ?**



Document rédigé par Clotilde BAFOIN, Agnès Farrugia (AFCA), Arnault GALAT,  
Bérénice HÉBRARD, Silvia OGHINA Julie POMPOUGNAC, Thibaud DAMY

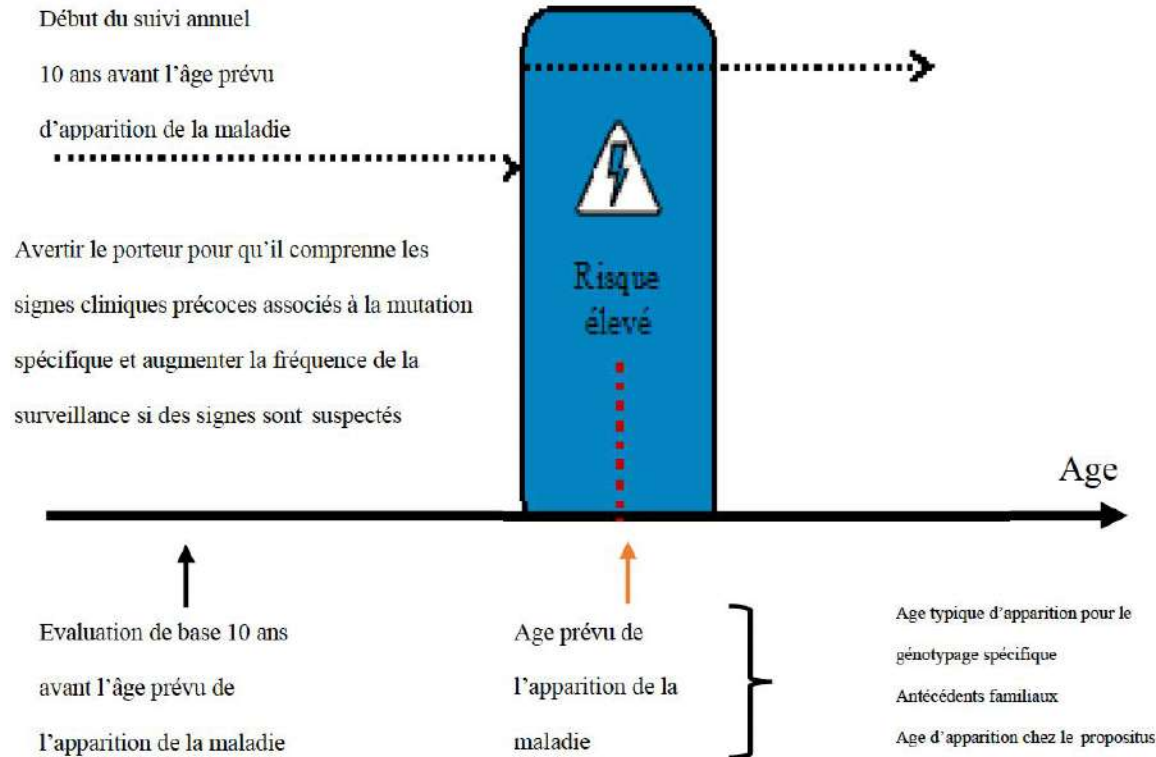
- Favoriser la prise en charge rapide
- Evaluer le patient dans son ensemble
- Informar
- Améliorer la qualité de vie
- Faire avancer la recherche





# Suivi des porteurs asymptomatiques

Augmenter la fréquence du suivi, en particulier pour les génotypes associés à une maladie qui évolue rapidement



**PADO = predicted age of disease onset**

Table 7 Proposed follow-up scheme in cardiac amyloidosis

	AL	ATTR
<b>Patients with cardiac amyloidosis</b>	Every month (during initial haematological treatment): <ul style="list-style-type: none"> <li>Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP, and troponin</li> </ul>	Every 6 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Blood tests including NT-proBNP and troponin</li> </ul>

« Age of onset, clinical penetrance, and progression depend upon the variant.

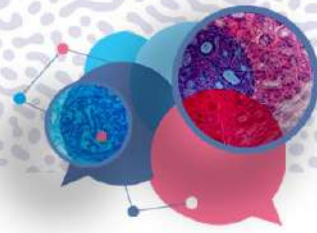
Assessment of penetrance in allele carriers is generally recommended to start **10 years prior to the age of disease onset in affected members of the family (or other individuals with the same mutation), or as soon as symptoms compatible with amyloidosis develop** »

<b>ATTRv asymptomatic genetic carriers<sup>3</sup></b>	Every 12 months: <ul style="list-style-type: none"> <li>24-h Holter ECG</li> </ul>	Yearly: <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Blood tests including NT-proBNP and troponin</li> <li>Echocardiography</li> <li>Neurological and ophthalmological evaluation</li> </ul>
		Every 2 years: <ul style="list-style-type: none"> <li>Holter ECG</li> </ul>
		Every 3 years or if any of above complementary tests is abnormal: <ul style="list-style-type: none"> <li>Scintigraphy</li> <li>CMR</li> </ul>

6MWD, 6-min walking distance; AL, light-chain amyloidosis; ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiogram; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

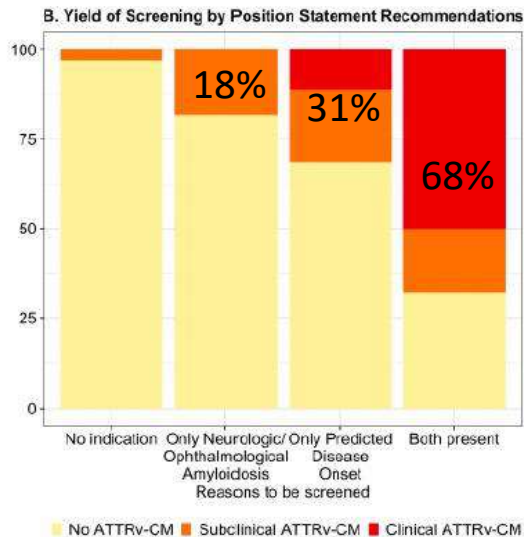
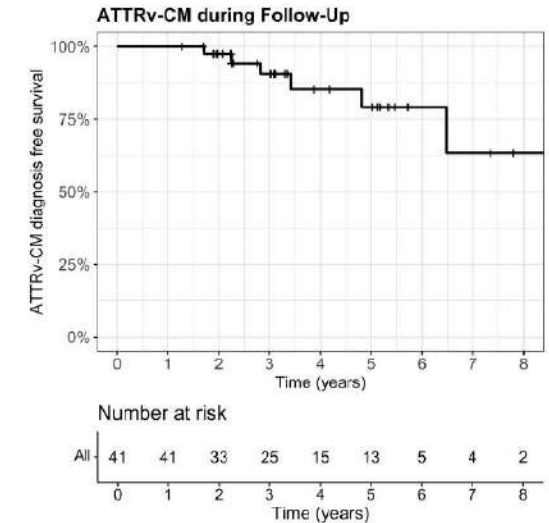
<sup>3</sup>Clinical follow-up to be started 10 years before the age of disease onset of affected relatives or predicted usual onset age for the specific ATTRv mutation.



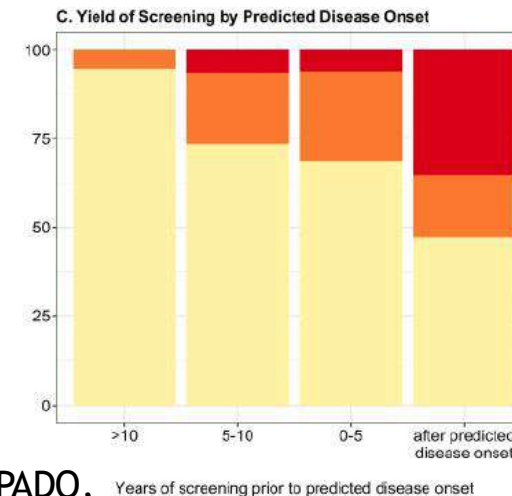


## Evaluation des recommandations ESC 2021 dans le dépistage des ATTRv

- **Méthode** : étude multicentrique sur 159 ATTRv-P suivis à partir de PADO-10. Leur évaluation les classe en :
  - pas d'ATTR-CM,
  - ATTR-CM préclinique = scintigraphie Perugini 1-3 ou BEM avec dépôts amyloïdes TTR
  - ATTR-CM clinique = scinti+ ou BEM+ + troubles conductifs nécessitant un PM ou IC
- **Résultats** :
  1. Les critères de dépistage ESC 2021 ont montré une excellente VPN (97 %)
  2. 12,5 % des ATTRh-P ont une ATTR-CM préclinique et 12,5 % ont une ATTR-CM clinique à l'inclusion



Le dépistage basé sur l'amylose extracardiaque + âge est plus rentable que l'âge seul ou les signes extra-cardiaques seuls



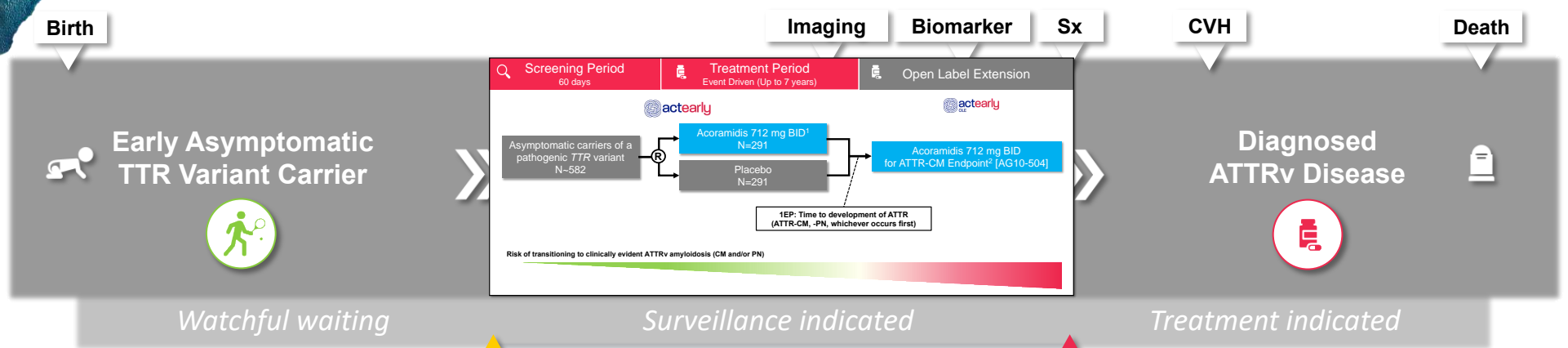
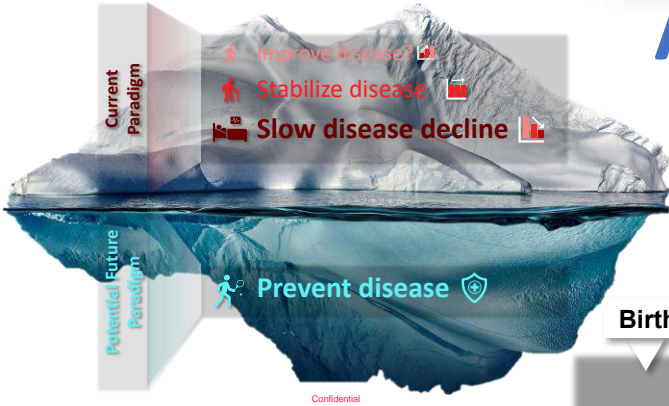
Plus on s'approche du PADO, plus on est « rentable ».

25% des apparentés développent une amylose TTR après 6 ans ½ de suivi à partir de PADO-10

➔ Les recommandations de l'ESC 2021 sont efficaces pour le dépistage des apparentés



# ActEarly : AG10-501 trial design



**PADO – 10 years**

**PADO**  
Predicted Age of Disease Onset

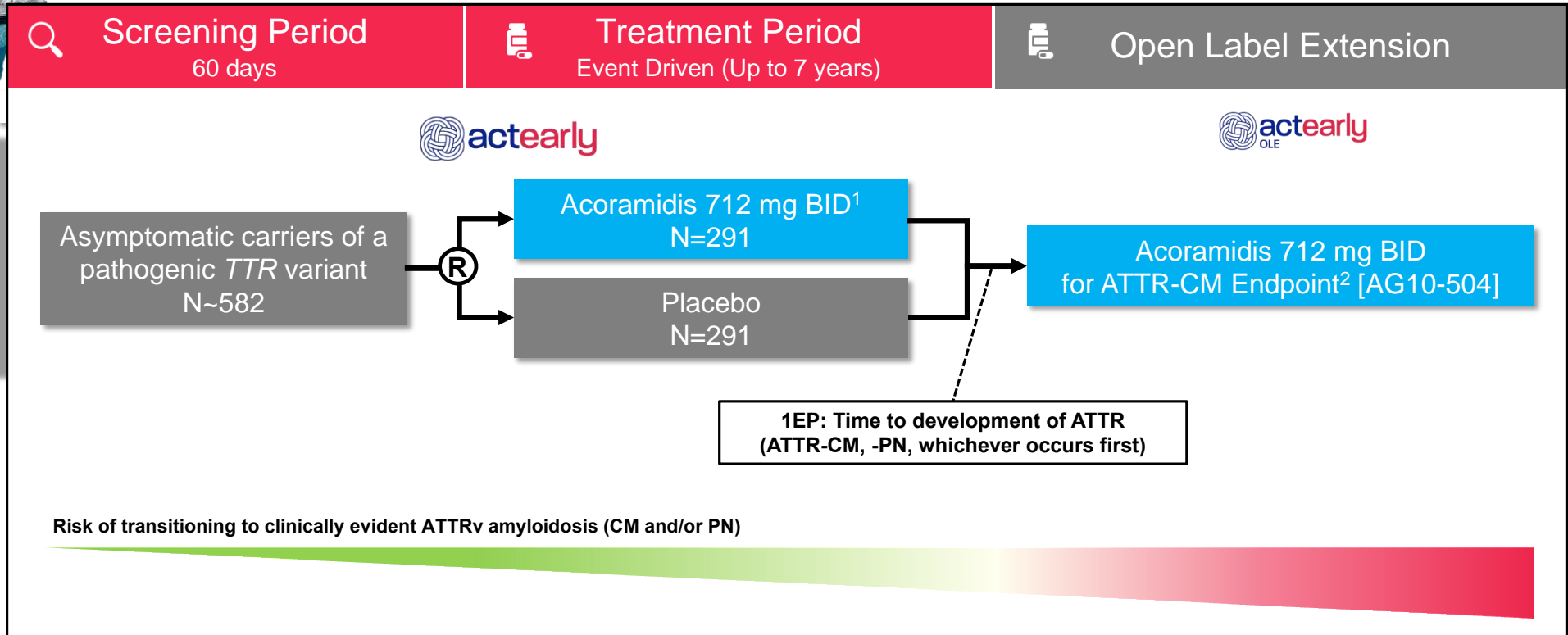
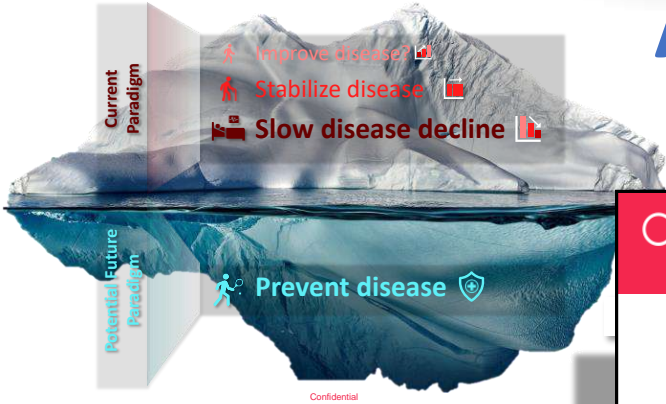


Can prophylactic TTR stabilization 10 years prior to PADO delay the onset of or prevent ATTRv?

- actearly**  
**Population:**
1. Asymptomatic carrier with pathogenic TTR variant, **AND**
  2. Age  $\geq 18$  –  $\leq 75$  yrs, **AND**
  3. Participant's age is no more than 10 years younger than PADO. i.e., If PADO = 50 yrs, participant must be at minimum,  $\geq 40$  and  $\leq 75$  yrs old.



# ActEarly : AG10-501 trial design



**Population :** ~ 600 asymptomatic ATTRv carriers

**Primary endpoint :** Time to development of ATTR (ATTR-CM or ATTR-PN, whichever occurs first)

stabilization 10 years prior to PADO delay the onset of or prevent ATTRv?

i.e., If PADO = 50 yrs, participant must be at minimum, ≥40 and ≤75 yrs old.



# Conclusion

## Aujourd'hui :

1. **Dépister** pour connaître le statut : diagnostic pré symptomatique en 3 temps, avec 3 intervenants (génétique, cardiologue, psychologue) d'une équipe de DPS déclarée

!! : La connaissance du statut génétique d'un apparenté asymptomatique ne peut pas être obtenue via une

« simple » consultation de cardiologie, de génétique ou de médecine générale.

1. Si porteur, vérifier si symptomatique ou non

2. Si porteur asymptomatique : **suivre** à partir de *PADO*-10 ans

- Clinique, ECG, Bio (troponine – NTproBNP), ETT annuelle
- Tous les 3 ans (sauf si symptôme évocateur ou anomalies du bilan annuel) : scintigraphie osseuse +/- IRM

➔ Adresser les apparentés à un centre ayant l'habitude de la démarche de suivi des ATTRv porteur asymptomatiques (Réseau amylose)

## Demain :

Traitement préventif de l'apparition de la maladie ?



## Merci à l'ensemble du RÉSEAU AMYLOSE Mondor !

### Cardiac Amyloidosis Referral Center (Rare Disease Network)

#### Cardiologists Team

**Cardiologist:** T Damy, S Oghina, A Zaroui, S Guendouz, A Galat, S Mallet, GDS Chadha, M Hentati, E Charbonneau, S Odouard, A Copie, E Teiger  
**Rythmologist:** N Lellouche, T Moulin, K Ramoul, N Elbaz, S Rouffiac, V Ouazana

#### Coordination - Quality of Life

**Healthcare pathway:** C Henrion, Anaïs  
**Referral center secretariat:** I Vallat  
**IDE amyloidosis coordination:** S Maupou  
**Psychology:** J Pompougnac



#### Clinical Research Team/HEAR

**Study engineer:** M Kharoubi,  
**Research assistant:** Ani, Dilan, Saafa, Sarah, Benoît, Lola



### Medicine Multidisciplinary Network

**Neurology:** V Planté-Bordeneuve, T Gendre  
**Neuromuscular disease:** S Souvannanorath  
**Nephrology:** V Audard, H Sakhi  
**Haematology:** F Lemmonier, K Belhadj, J Dupuis, F Le Bras, R Gounot, M Van Den Akker  
**Internal medicine:** M Michel  
**Hepatology:** V Leroy, A Sessa  
**Geriatrics:** A Broussier, N Liu, N Marie Nelly  
**Genetic:** B Funalot, B Hébrard, C Nativelle  
**Rhumato :** S Guignard  
**Orthopédie :** O Pidet

### Amyloidosis Diagnosis and Monitoring Platforms

**Electrophysiology:** JP Lefaucheur  
**Pathology:** E Poullot, C Charpy, A Moktefi  
**Sequencing:** P Fanen, M Konyukh  
**Immuno-biology:** V Frenkel, H Abroud, A Beldi Ferichou  
**Radiology:** V Tacher, I Sifaoui  
**Nuclear medicine:** E Itti, L Lerman

### INSERM U955 Clinical Epidemiology in Aging

Florence Canoui-Poitrine  
Etienne Audureau  
Charlotte Lafont

### HF Telemonitoring

**Coordination:** E Sarre, A Duchenne  
**Nurses:** A Gauchard, M Frelat, S Dias, C Lecerf  
**Cardiologist :** L Hittinger

### UMR CNRS 8256, INSERMU1164

Onnik Agbulut  
Ekaterinii Kordeli  
France Lam