



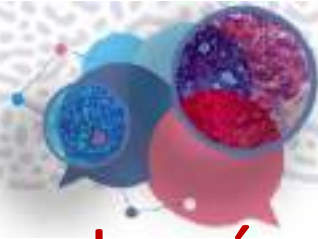
Amylose à transthyrétine : que faut-il optimiser ?

Faut-il faire un test génétique pour tous les patients ATTR ?

Dr Silvia Oghina

Cardiologue

Centre de Référence des Amyloses Cardiaques, Créteil



La résolution de problème en 2023 ...

ChatGPT 3.5 ▾



Vous

Faut-il faire un test génétique pour tous les patients ATTR ?



La résolution de problème en 2023 ...

ChatGPT 3.5



ChatGPT

La question de savoir s'il faut effectuer un test génétique pour tous les patients atteints d'amylose à transthyrétine (ATTR) dépend de divers facteurs, y compris les symptômes cliniques, l'anamnèse familiale et les caractéristiques démographiques.

L'ATTR est une maladie génétique caractérisée par des dépôts de protéines anormales dans les tissus, ce qui peut entraîner divers symptômes.

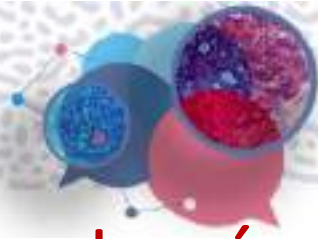
Voici quelques considérations générales :

1. **Symptômes Cliniques** : Si un patient présente des symptômes compatibles avec l'amylose à transthyrétine, tels que des problèmes cardiaques, des neuropathies ou d'autres symptômes systémiques, un test génétique peut être envisagé pour confirmer le diagnostic.
2. **Anamnèse Familiale** : Si le patient a une histoire familiale d'amylose à transthyrétine ou d'autres maladies héréditaires, cela peut également justifier la réalisation d'un test génétique, car certaines formes de l'ATTR sont héréditaires.
3. **Caractéristiques Démographiques** : Certaines formes d'amylose à transthyrétine sont plus fréquentes chez certaines populations, comme la forme héréditaire qui peut être plus courante dans certaines régions ou groupes ethniques.

4. **Objectif du Test** : Le test génétique peut aider à confirmer le diagnostic d'amylose à transthyrétine, à identifier la variante génétique spécifique responsable de la maladie et à orienter le traitement.

Il est important que la décision de réaliser un test génétique soit prise en collaboration avec un professionnel de la santé, généralement un généticien ou un spécialiste des maladies métaboliques, qui peut évaluer de manière approfondie la situation clinique du patient, son histoire familiale et d'autres facteurs pertinents.

En résumé, la nécessité d'un test génétique dépend de la présentation clinique individuelle du patient et d'autres facteurs de risque potentiels. La prise de décision doit être personnalisée en fonction de chaque cas.



La résolution de problème en 2023 ...

ChatGPT 3.5 ▾



Vous

Sur quelles recommandations vous basez-vous ?



La résolution de problème en 2023 ...



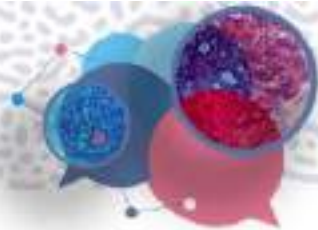
ChatGPT

Ma réponse précédente repose sur des **considérations générales et des bonnes pratiques cliniques en matière de diagnostic et de gestion des maladies génétiques**, y compris l'amylose à transthyrétine (ATTR). Cependant, il est important de noter que les recommandations spécifiques peuvent varier en fonction des lignes directrices cliniques nationales ou internationales, de la littérature médicale récente et des pratiques émergentes.

Au moment de ma dernière mise à jour en janvier 2022, je n'ai pas d'accès en temps réel aux bases de données médicales ni aux mises à jour des lignes directrices. Pour obtenir des informations actualisées, il est recommandé de consulter les dernières recommandations émises par des organismes tels que les sociétés médicales, les centres de contrôle et de prévention des maladies, ou d'autres autorités médicales nationales ou internationales.

Les spécialistes cliniques, tels que les généticiens, les cardiologues sont souvent au courant des dernières recommandations dans leur domaine et peuvent fournir des conseils personnalisés en fonction de la situation spécifique d'un patient.

Si vous avez des préoccupations spécifiques concernant l'amylose à transthyrétine ou si vous cherchez des recommandations actualisées, **je vous recommande de consulter un professionnel de la santé qualifié** pour discuter de votre situation particulière et obtenir des conseils adaptés à vos besoins.



ChatGPT 3.5 ▾



Vous

L'âge permet-il d'exclure le caractère héréditaire d'une amylose ?



ChatGPT

L'âge peut jouer un rôle dans l'évaluation du caractère héréditaire d'une amylose à transthyrétine (ATTR), mais il ne peut pas être utilisé de manière isolée pour exclure complètement une cause génétique. Voici quelques points à considérer :

1. **Formes Héréditaires et Non Héréditaires :** L'amylose à transthyrétine peut être héréditaire (liée à des mutations génétiques transmises de génération en génération) ou non héréditaire (sporadique, sans transmission génétique directe). Les formes héréditaires peuvent se manifester à des âges variables, et certaines mutations peuvent être associées à un début plus précoce ou plus tardif de la maladie.
2. **Âge d'Apparition :** Dans les formes héréditaires, il est possible que la maladie se manifeste à un âge relativement jeune, parfois même avant l'âge de 50 ans.
Cependant, l'âge d'apparition peut varier considérablement en fonction du type spécifique de mutation génétique impliquée.
3. **Antécédents Familiaux :** L'histoire familiale demeure un élément clé dans l'évaluation du caractère héréditaire de l'amylose. Si d'autres membres de la famille présentent des symptômes similaires ou ont reçu un diagnostic d'amylose à transthyrétine, cela renforce la suspicion d'une composante génétique.

En résumé, bien que l'âge puisse fournir des indications, il ne doit pas être le seul critère pour établir la nature génétique ou non génétique de l'amylose à transthyrétine.



S Vous

Comment être certain alors qu'il s'agit d'une forme sauvage d'amylose à TTR ?

Tests Génétiques : Bien que la forme sauvage d'amylose à transthyrétine soit généralement non héréditaire, des tests génétiques peuvent parfois être utilisés pour confirmer l'absence de mutations spécifiques associées aux formes héréditaires. La plupart du temps, ces tests génétiques se concentrent sur la recherche de mutations spécifiques de la transthyrétine.





Que nous disent les recommandations ?

6.1.5.3. Détermination de la forme héréditaire ATTRv

Afin de déterminer le caractère héréditaire ou non de l'ATTR, il est nécessaire de réaliser une analyse génétique (recherche d'une mutation par séquençage du gène de la transthyrétine, situé sur le chromosome 18q).

Les ATTRv avec cardiomyopathies sont fréquemment diagnostiquées à un âge élevé (supérieur à 60 ans) (26). Il n'y a donc pas de limite supérieure d'âge à réaliser le test génétique.

Once a diagnosis of ATTR amyloidosis has been made, genetic testing by *TTR* gene sequencing should be performed to establish mutation status. Patients may be referred to an amyloidosis center for further evaluation and treatment. Genetic testing is recommended in all cases of suspected ATTR amyloidosis to aid in diagnosis and to identify whether the disease is hereditary. If the results are positive, family members may choose to see a genetic counselor, be tested themselves, and be monitored for the onset of symptomatic disease [49]. At this

Once cardiac ATTR amyloidosis is confirmed, genetic counselling and testing should be performed to assess for the presence of *TTR* mutations in order to differentiate between ATTRwt and ATTRv. Genetic testing should be performed even in elderly patients, as a significant number can have *TTR* mutations.¹⁰



Que nous disent les recommandations ?

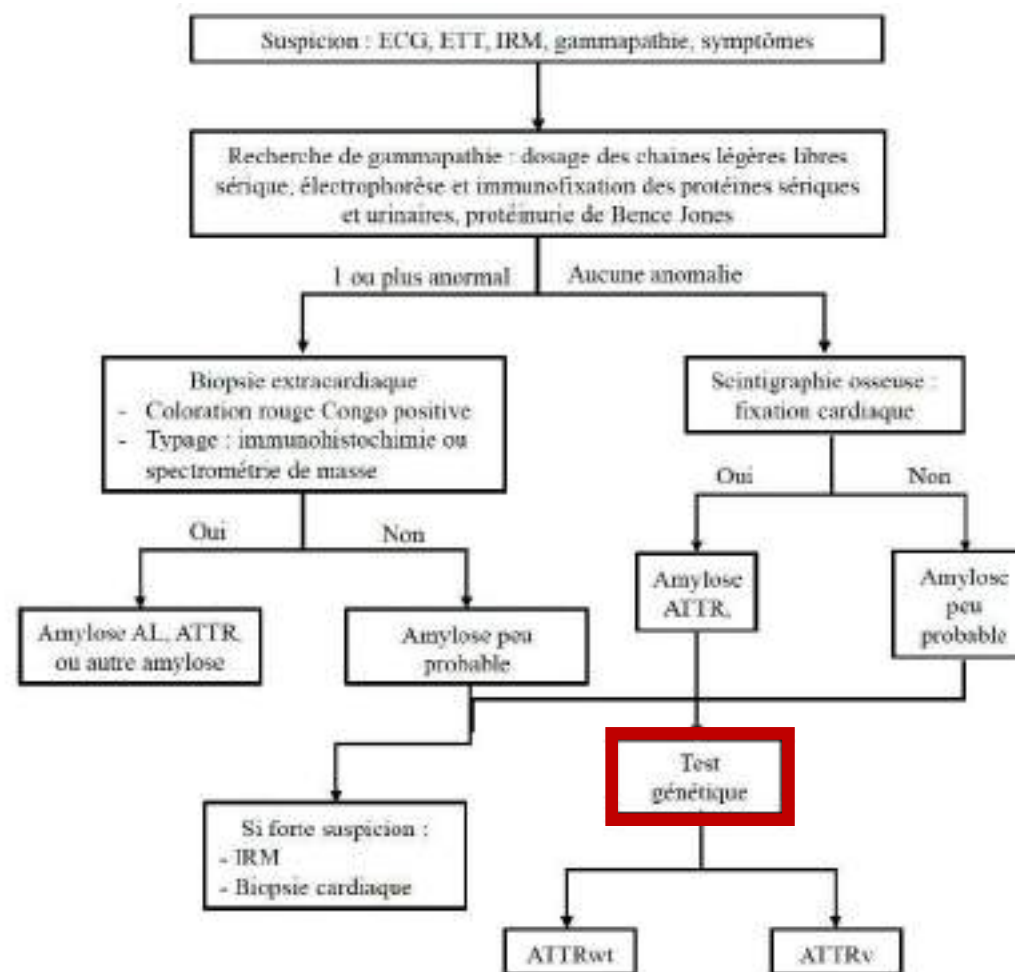
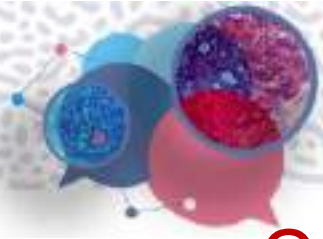
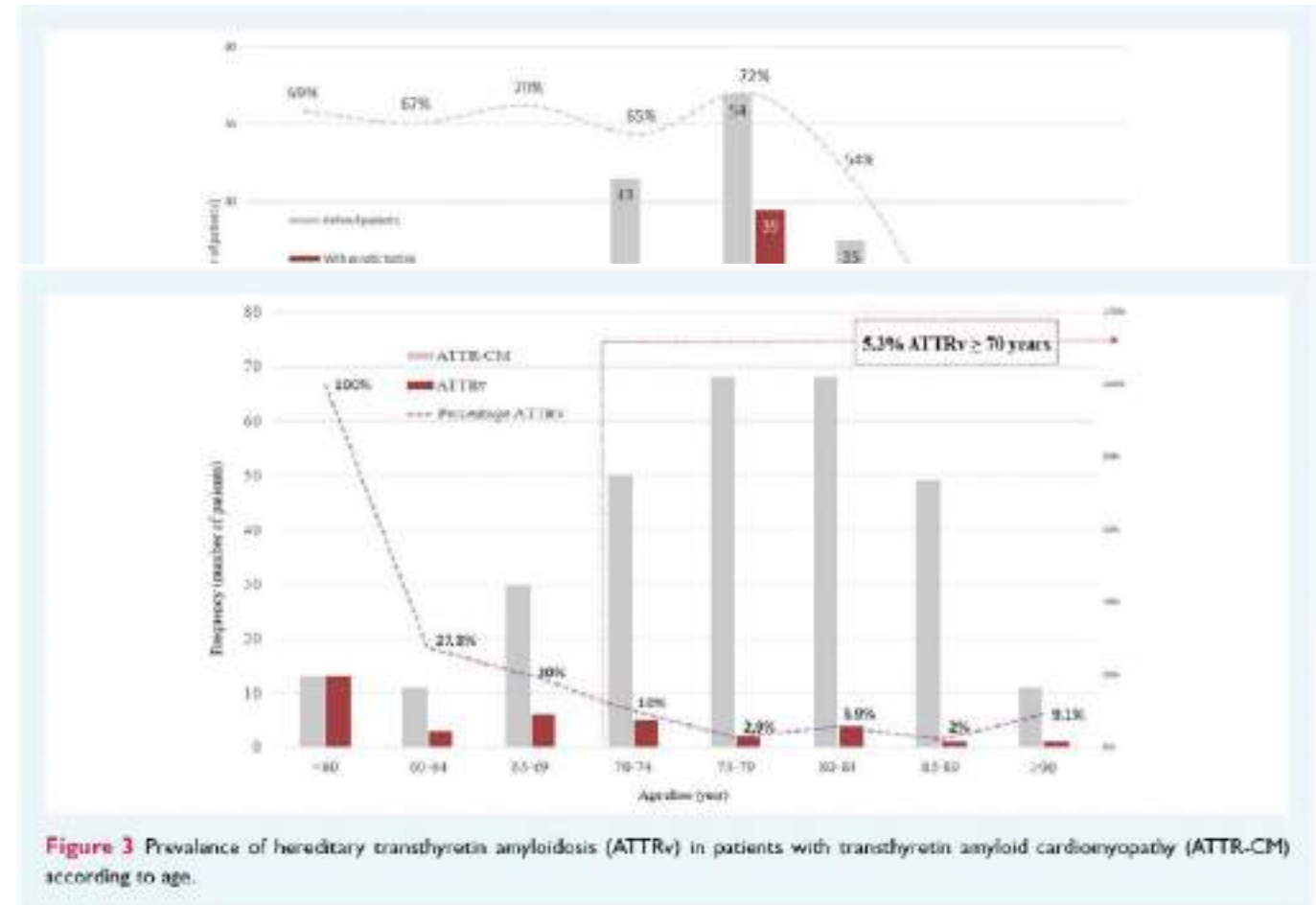
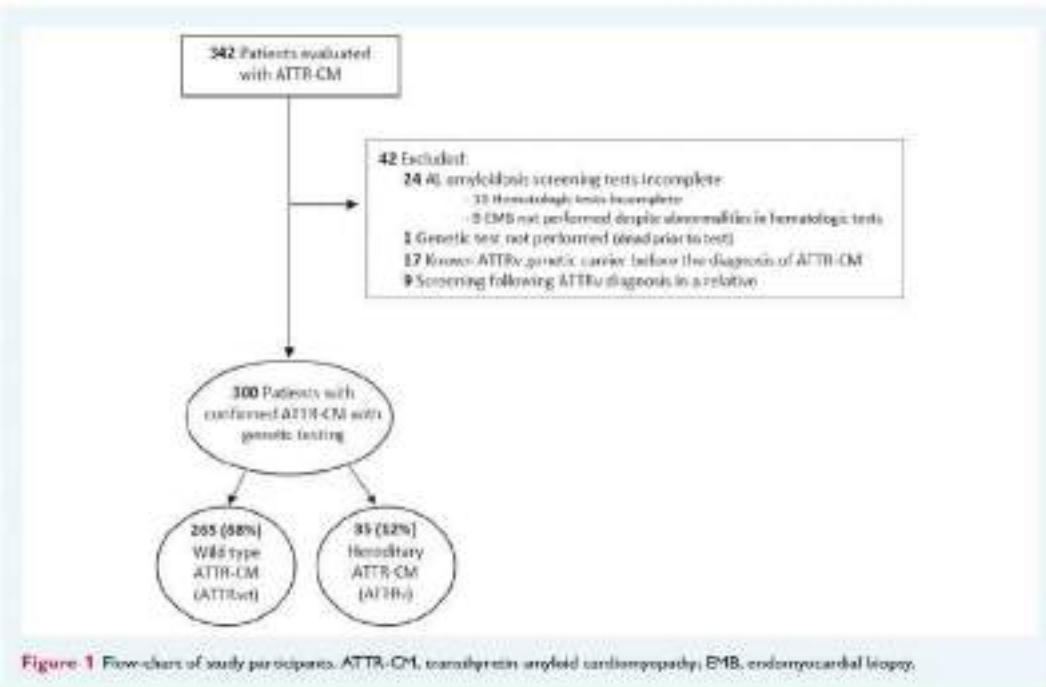


Figure 1 : Algorithme diagnostique pour le diagnostic de l'amylose cardiaque. [72, 73]



Que nous dit la littérature ?

- L'ATTRv : une maladie héréditaire de révélation tardive surtout dans les formes cardiologiques

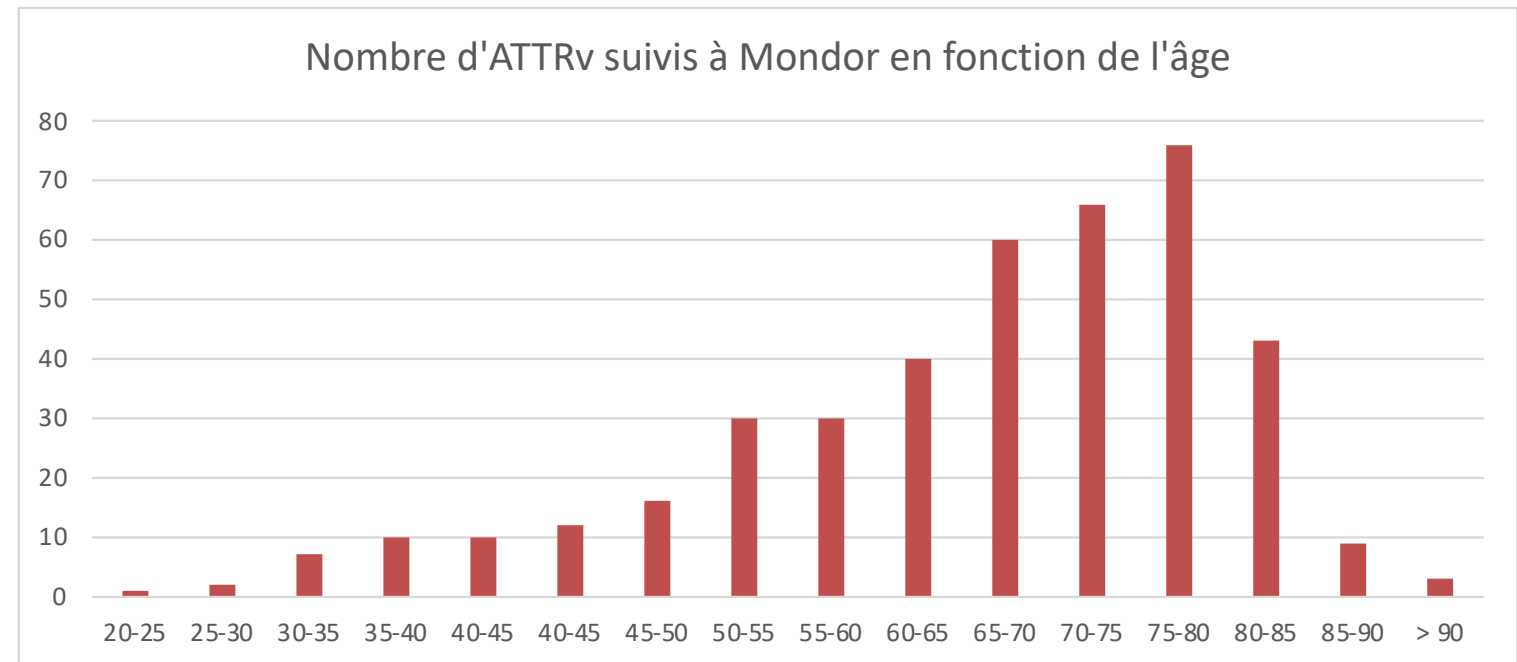


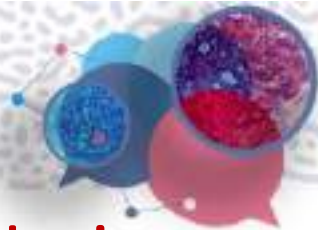


Que nous dit notre expérience ?

Sur 415 ATTRv suivis à Mondor :

- 3 ATTRv > 90 ans : 3 Val122Ile
- 13 ATTRv > 85 ans : 13 Val122Ile
- 56 ATTRv > 80 ans :
 - 49 Val122Ile
 - 1 Ile107Val
 - 2 Ile68Leu
 - 1 Ser77Tyr
 - 1 Val30Met
 - 2 Glu62Lys





Pourquoi il n'est pas possible de conclure à une ATTR sauvage / sénile si le génotypage n'est pas fait ?

- Prévalence chez les personnes âgées
- Il n'y a pas de différence importante en terme de phénotype ni en terme d'âge médian entre ATTRwt et ATTRv

Figure 3. Chord diagrams describing the link between time frame [0–2] years in blue, (2–5] years in purple and (5 and +) years in pink] of cardiac amyloidosis diagnosis and the occurrence of the first amyloidosis extracardiac (light grey), cardiac (black), or both (dark grey) events depending on type of amyloidosis. The diagnosis of AL is performed mainly in the 2 years after the first symptoms, especially cardiac symptoms. The diagnosis of ATTRv and ATTRwt is mainly performed later than 5 years after the onset of symptoms, especially integumentary symptom.



	wt-ATTR (n = 189)		Val122Ile (n = 91)		p Value
	N	Values	n	Values	
Age at registry entry, yrs	189	76 ± 7	91	69 ± 10	<0.0001
Males	189	184 (97.4)	91	69 (75.8)	<0.0001
Race	189		91		
African descent		8 (4.2)		79 (86.8)	<0.0001
Caucasian		169 (89.4)		6 (6.6)	
Symptomatic *	189	166 (87.8)	91	77 (84.6)	0.3238
Duration of ATTR symptoms, yrs	163	4.9 (0.6–21.1)	75	4.2 (0.6–14.0)	0.3280



Quelle est l'intérêt d'un diagnostic précis ?

- Pour les patients atteints de formes génétiques d'amylose
 - Compréhension de la pathologie
 - Information sur le mode de transmission, les apparentés à prévenir
- Pour les apparentés
 - Risque d'être porteur de mutation
 - possibilité de diagnostic présymptomatique (mutation identifiée chez un apparenté atteint) → Diagnostic précoce / moins d'errance diagnostique !
 - Intérêt d'une surveillance clinique pour les porteurs et les personnes ne souhaitant pas connaître leur statut génétique
- Démarche multidisciplinaire de diagnostic présymptomatique, en plusieurs temps
 - Généticien ou conseiller en génétique
 - Médecin spécialiste expert de la maladie
 - Psychologue

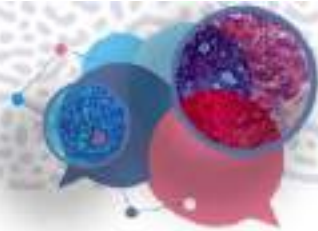


Quelles conséquences pour la famille en l'absence de statut génétique ?

Comment répondre aux demandes des apparentés de DPS si le génotype du cas index décédé est inconnu ?

Refus de génotypage de l'apparenté : stress, perte de confiance ...

Mais si DPS proposé, celui-ci entraîne un coût important car il faudra tester l'ensemble des apparentés



Alors pourquoi ne pas génotyper tout le monde ?

A cause du prix ?

Cotation habituellement en « RIHN » (hors nomenclature)

(Sanger: 4 exons = **615,60 €**)

NGS: petit panel = **882,90 €**

Remboursement aux **hôpitaux publics** ou aux **structures privées à but non lucratif** (MERRI), sans aucune participation financière demandée au patient

Pour comparaison : Remboursement Sécurité Sociale d'une Scintigraphie Osseuse : **389.78 €**

A cause des difficultés d'accès sur le territoire ?

www.reseau-amylose.org



Et bientôt disponible en ville ?



Rappel sur les bonnes pratiques de l'analyse génétique

Un test génétique peut être prescrit par :

1/ Un médecin généticien / un conseiller en génétique

2/ Un médecin non généticien connaissant :

- la situation clinique (maladie, PEC thérapeutique)
- les conséquences familiales
- et capable d'en interpréter/expliquer le résultat

Ce médecin doit :

- travailler en relation avec une équipe de génétique clinique (afin de pouvoir référer le patient/ses apparentés asymptomatiques).
- informer le patient avant la prescription du test génétique sur :
 - Finalité du test (diagnostique, étude familiale, thérapeutique, ...)
 - Les spécificité de la maladie
 - La possibilité de prévention, de traitement, ...
 - Le droit de ne pas recourir au test, de connaître ou non les résultats
 - L'information à la parentèle



Pour continuer la discussion ...



100% digital

Samedi 16 décembre 2023
10.00 - 12.00

4^e

JACC

JOURNÉE DES AMYLOSES
CARDIAQUES POUR LES CARDIOLOGUES

Après le succès des deux premières éditions, la troisième JACC vous donne rendez-vous en ligne samedi 16 décembre de 10.00 à 12.00 pour échanger et débattre à propos des nouveautés scientifiques, cliniques et thérapeutiques de l'amylose.

PROGRAMME

INTRODUCTION ET MODÉRATION

Pr Philippe Charron, coordonnateur de la Filière Cardiogen, Paris
Dr Antoine Jobbe-Duval, GICC, Réseau Amylose, Lyon

10.00 / **SESSION 1** 

L'épidémiologie des amyloses en cardiologie se précise

Dr Patrick Khanoyan, vice-président du CNCF, Marseille

10.20 / **SESSION 2** 

Suspecter et formaliser le diagnostic avec l'imagerie multimodalité

Pr Olivier Lairez, Réseau Amylose, CRMR, Toulouse

10.40 / **DISCUSSION**

11.00 / **SESSION 3** 

La génétique arrive en ville ! Ce que le cardiologue doit savoir

Pr Benoît Funalot, Réseau Amylose, CRMR, Créteil

11.20 / **SESSION 4**

Les traitements spécifiques de l'amylose :
stabiliser, éteindre et retirer, la révolution est en marche

Pr Thibaud Damy, Réseau Amylose, CRMR Créteil

11.40 / **DISCUSSION**

CONCLUSION

INSCRIPTION GRATUITE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe Charron, Paris
Thibaud Damy, Créteil
Benoît Funalot, Créteil
Antoine Jobbe-Duval, Lyon
Patrick Khanoyan, Marseille
Olivier Lairez, Toulouse

Platinum sponsor



Gold sponsor



Dans un souci d'indépendance des messages transmis et afin de protéger l'auditoire de tout discours orienté, le programme élaboré par le comité scientifique est totalement hermétique à toute ingérence, promotionnelle ou autre.

INSCRIPTION :
www.masterclass-amylose.com

11.00 / **SESSION 3** 

La génétique arrive en ville ! Ce que le cardiologue doit savoir

Pr Benoît Funalot, Réseau Amylose, CRMR, Créteil



Merci pour votre attention !



<https://reseau-amylose.org/>
silvia.oghina@aphp.fr, Sec : 01 49 81 22 53