

Prise en charge des porteurs asymptomatiques TTR

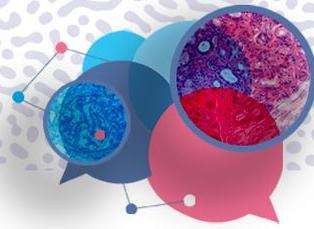


Dr Silvia OGHINA

Centre de référence des Amyloses Cardiaques

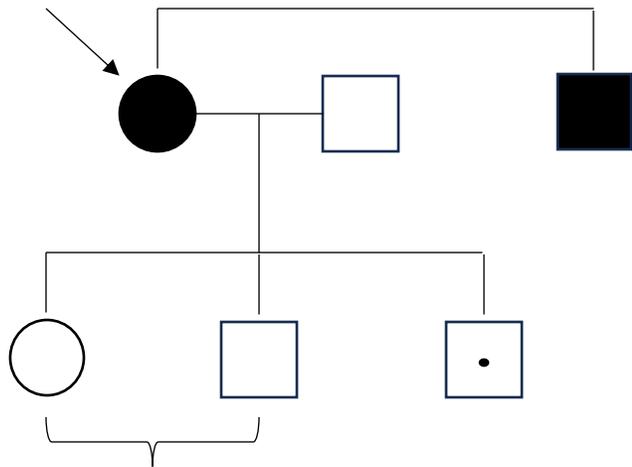
Filière Cardiogen

G.H.U. Henri Mondor - Créteil

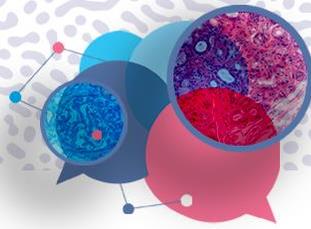


Définitions

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



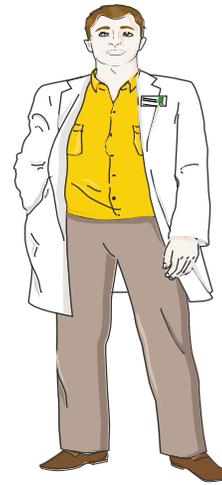
- **Apparenté** : lié par un lien familial au cas index
 - **Symptomatique** : qui présente des anomalies cliniques ou morphologiques évocatrices de la maladie
 - **Asymptomatique** : aucune anomalie clinique ou morphologique
 - **Porteur sain** : porteur du variant
 - **Non porteur** : non porteur du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



Professionnels impliqués



**Spécialiste
d'organe**



**Généticien.ne
Biologiste**

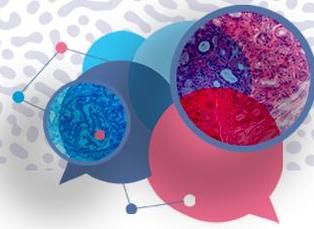


**Généticien.ne Clinicien ou
conseiller.ère en génétique**



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

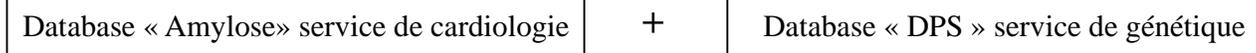


DPS : quel constat ?

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

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

1-Analyse des databases



2-Identification des apparentés du 1^{er} degré

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)

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

87 cas index (CHU Mondor ou hors CHU Mondor)

505 apparentés de premier degré

4-Identification des Conseils Génétiques réalisés ou non

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

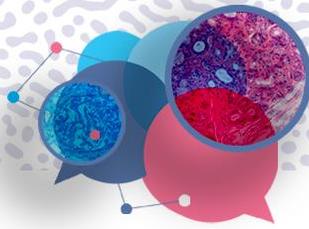
190 apparentés ayant réalisé le
Conseil Génétique (CG+)

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

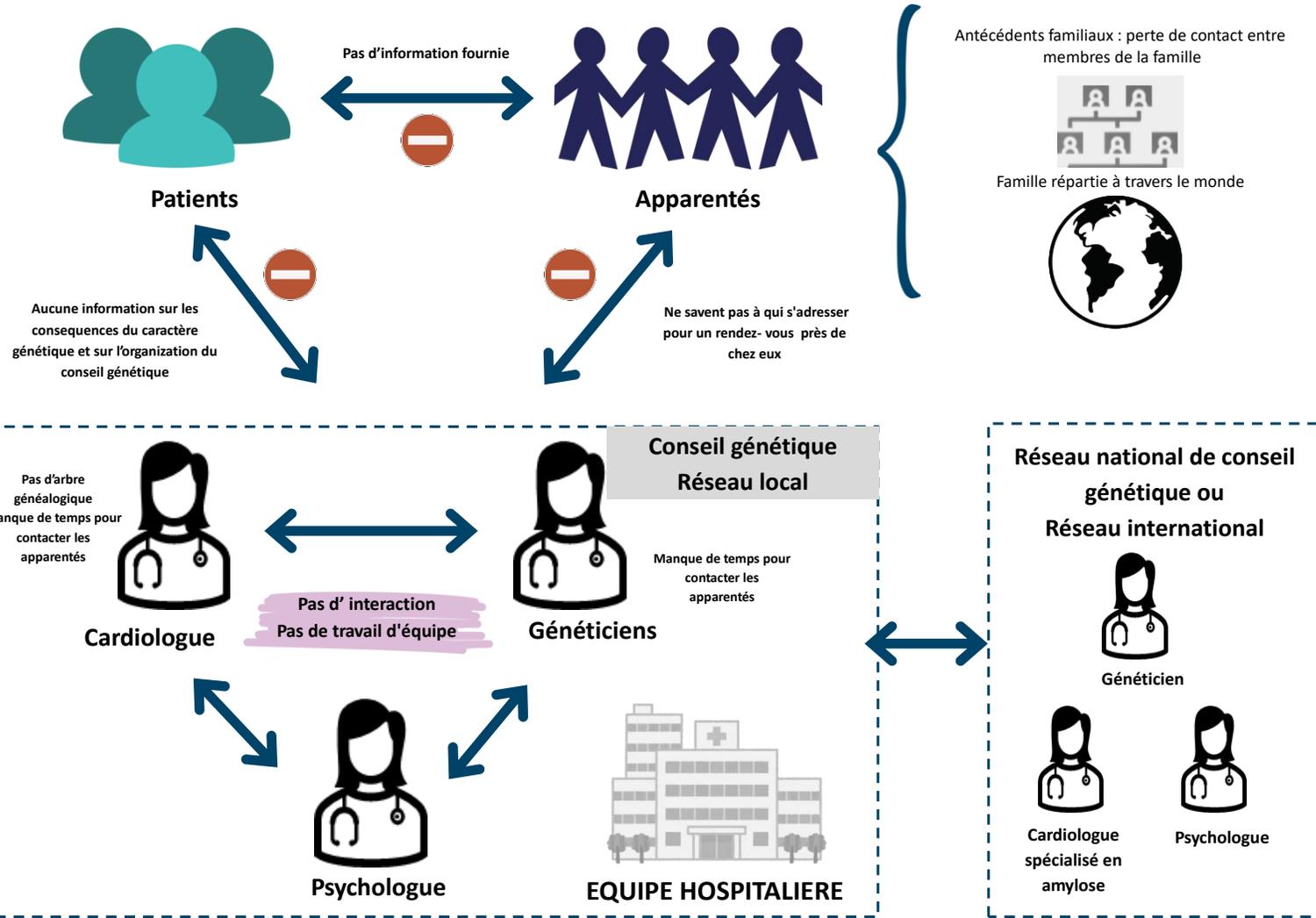
38 CG réalisés hors CHU Mondor*

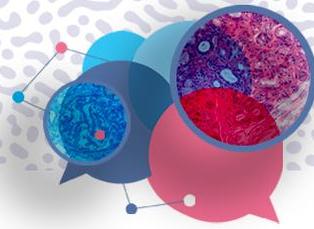
Index de rendement du conseil génétique selon le sexe (sans unité)	
▪ Féminin	0.39
▪ Masculin	0.36
Index de rendement selon la mutation (sans unité)	
▪ p.Val142Ile (V122I)	0.34
▪ Autres mutations	0.52
Index de rendement selon l'origine géographique du cas index (sans unité)	
▪ Afrique	0.31
▪ Antilles/Caraïbes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

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

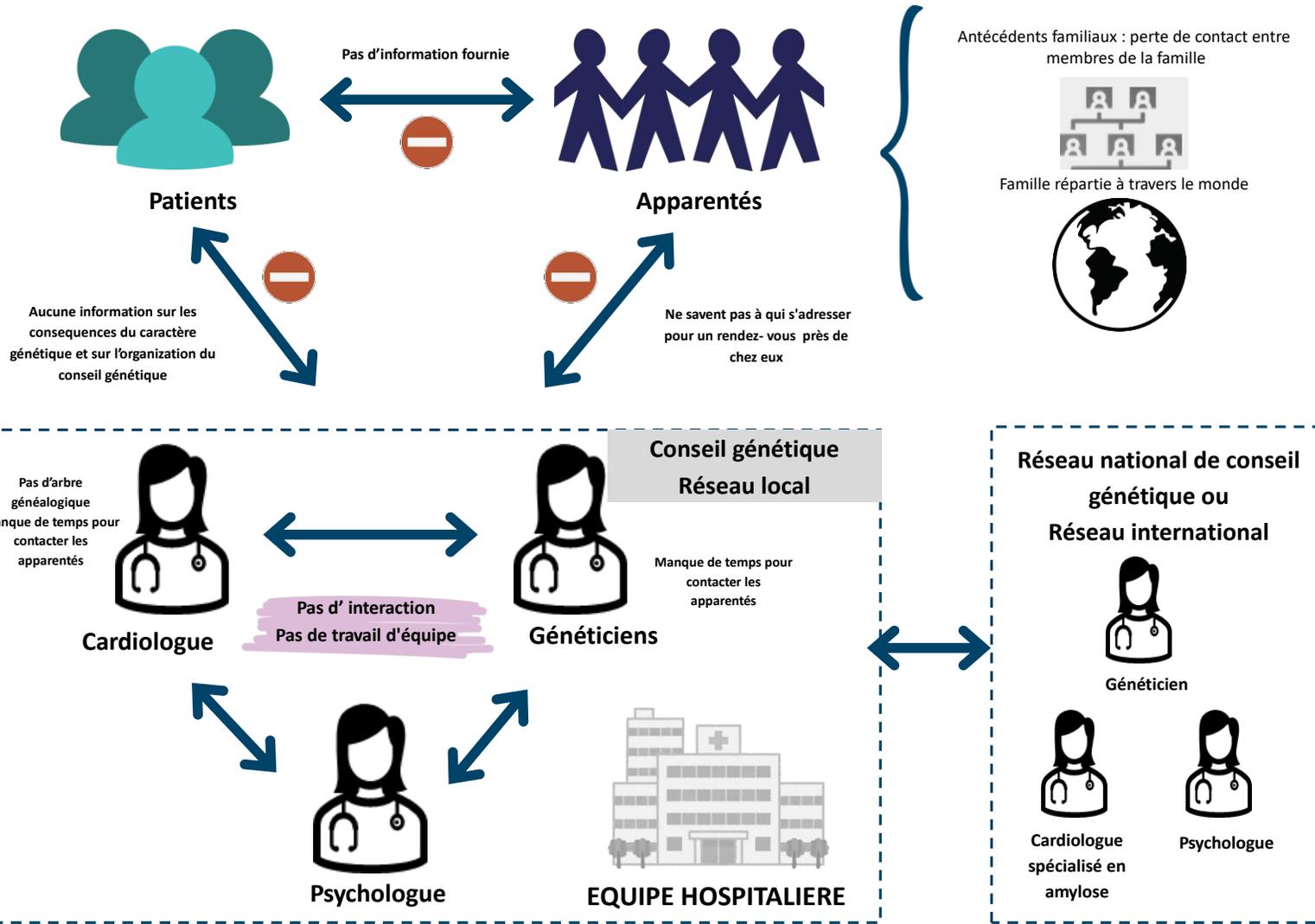


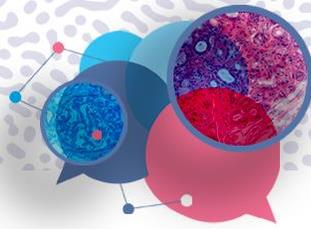
DPS : les freins au conseil génétique





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 ?**

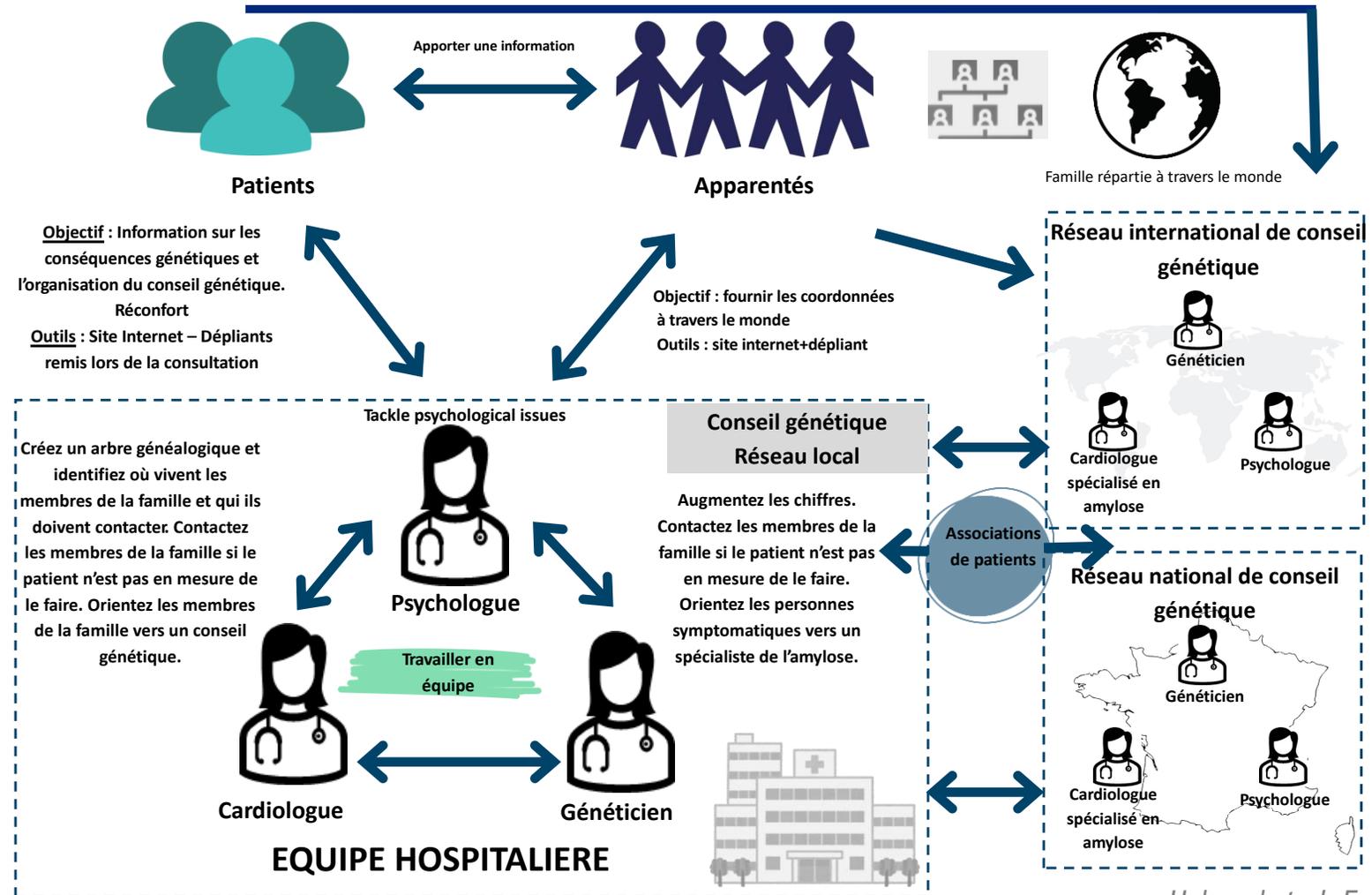


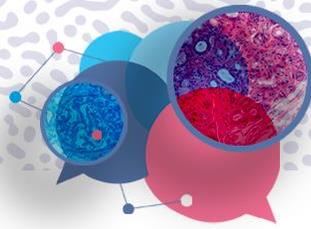
www.reseau-amylose.org



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

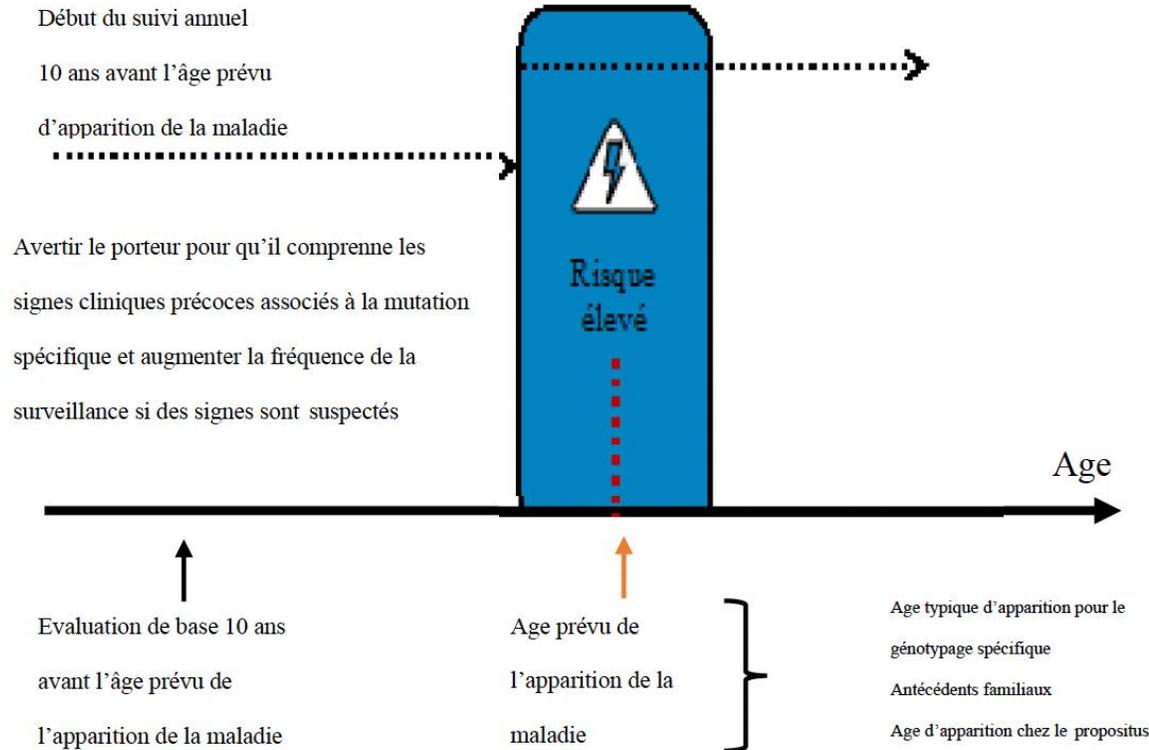
- Favoriser la prise en charge rapide
- Evaluer le patient dans son ensemble
- Informar
- Améliorer la qualité de vie
- Faire avancer la recherche





Suivi des porteurs asymptomatiques

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



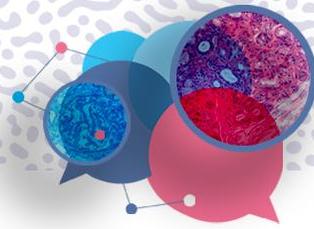
PADO = predicted age of disease onset

Table 7 Proposed follow-up scheme in cardiac amyloidosis

	AL	ATTR
Patients with cardiac amyloidosis	<p>Every month (during initial haematological treatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP, and troponin 	<p>Every 6 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECG Blood tests including NT-proBNP and troponin
ATTRv asymptomatic genetic carriers^a	<p>Every 12 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24-h Holter ECG 	<p>Yearly:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECG Blood tests including NT-proBNP and troponin Echocardiography Neurological and ophthalmological evaluation <p>Every 2 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> Holter ECG <p>Every 3 years or if any of above complementary tests is abnormal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Scintigraphy CMR

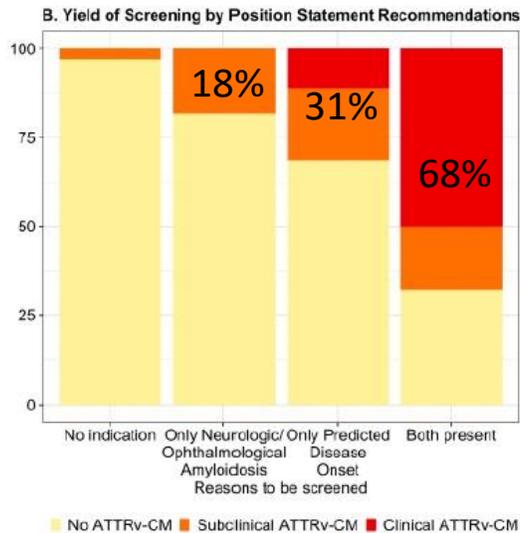
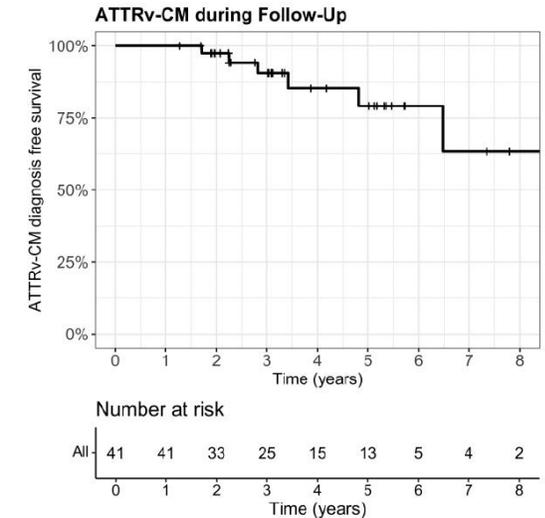
*« Age of onset, clinical penetrance, and progression depend upon the variant. Assessment of penetrance in allele carriers is generally recommended to start **10 years prior to the age of disease onset in affected members of the family (or other individuals with the same mutation), or as soon as symptoms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

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.
^aClinical 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.

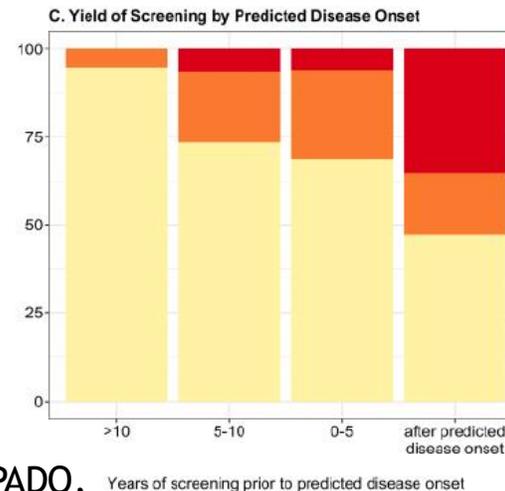


Evaluation des recommandations ESC 2021 dans le dépistage des ATTRv

- **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



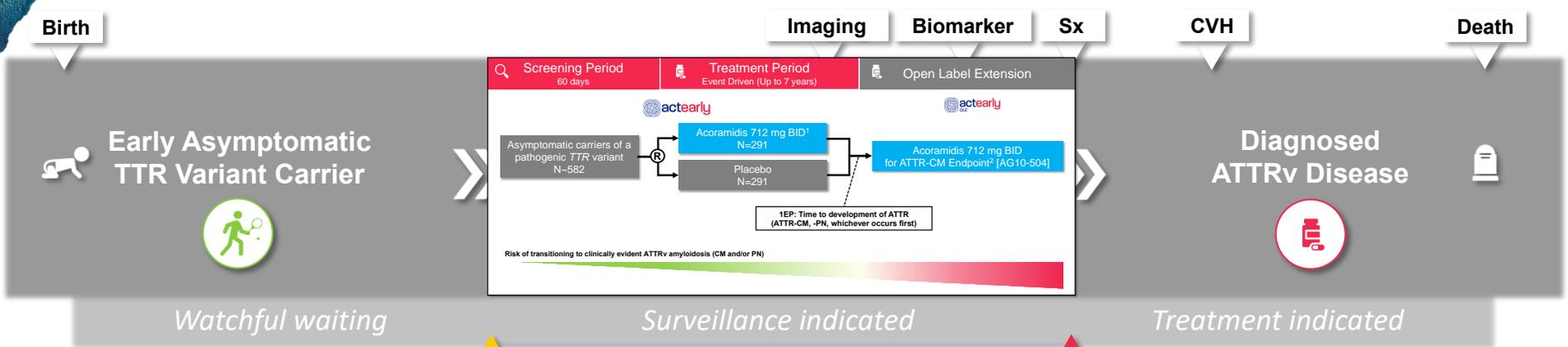
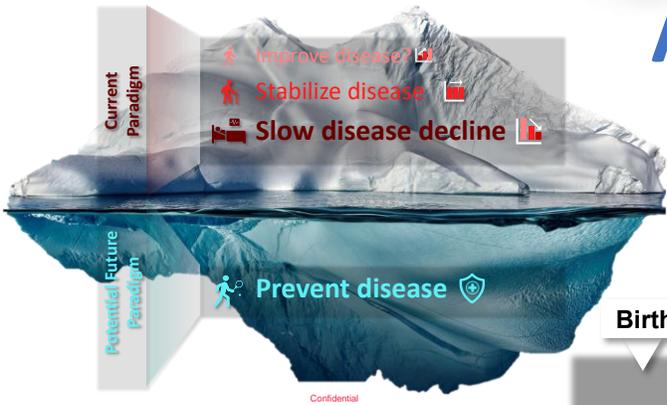
Plus on s'approche du PADO, plus on est « rentable ».

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

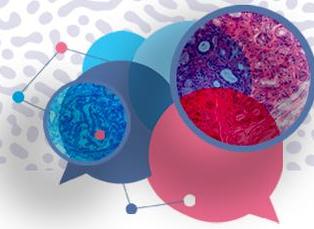


PADO – 10 years

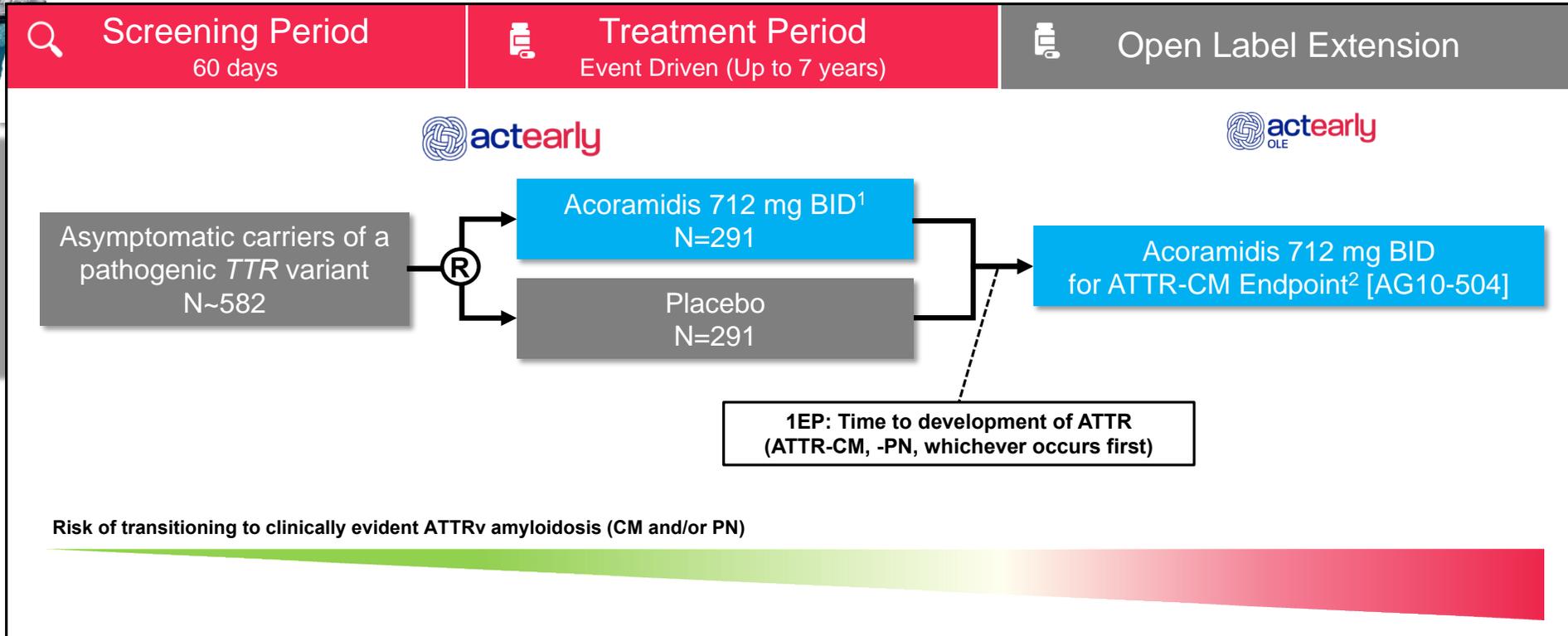
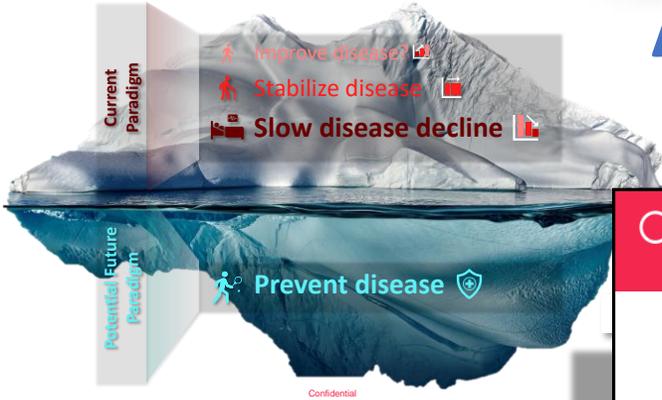
PADO
Predicted Age of Disease Onset

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 ≥ 18 – ≤ 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, ≥ 40 and ≤ 75 yrs old.



ActEarly : AG10-501 trial design

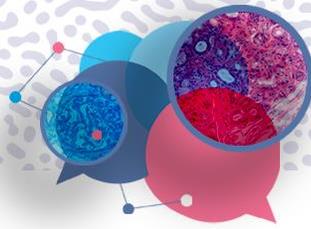


Population : ~ 600 asymptomatic ATTRv carriers

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

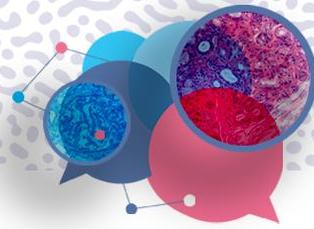
2. Si porteur asymptomatique : **suivre** à partir de *PADO*-10 ans

- 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