

*Interview du Pr Gilbert HABIB¹***ACTUALITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE****DE L'AMYLOSE CARDIAQUE***Réalisée par Dr Mazou NGOU TEMGOUA²**1. Hôpital de Marseille. 2. CH de Haute Corrèze.***Regardez
la vidéo !****Dr NGOU TEMGOUA :***Que représente l'amylose cardiaque aujourd'hui sur le plan épidémiologique ?***Pr HABIB :**

C'est une question importante. L'amylose est une maladie qui est en train de changer de façon importante, à la fois au point de vue épidémiologique, diagnostique et thérapeutique. Au point de vue épidémiologique, ce n'est pas vraiment un changement, c'est un meilleur diagnostic. C'est-à-dire que dans toutes les séries en France, en Europe, aux États-Unis, on a plus de patients qui sont diagnostiqués avec un diagnostic d'amylose cardiaque, ce n'est pas vraiment que la maladie est plus fréquente, c'est qu'on sait mieux la diagnostiquer. On est plus motivé, on a de meilleurs outils diagnostiques, notamment la scintigraphie myocardique, et il y a beaucoup de prise de conscience de la gravité de la maladie. Mais également, des nouvelles possibilités thérapeutiques depuis que l'on sait qu'il y a des médicaments (et on va voir qu'il y en a de plus en plus) qui sont capables d'améliorer le pronostic de la maladie. Et le nombre de cas a beaucoup augmenté.

L'autre point important en termes d'épidémiologie, c'est que la maladie est un peu moins grave qu'avant. Pourquoi ? Parce qu'encore une fois, comme on la diagnostique mieux et plus tôt, on arrive à avoir un meilleur pronostic. Et quand on voit les études sur un médicament, le Tafamidis pour ne pas le nommer, qui ont été publiées il y a quelques années, au début de nos connaissances sur l'amylose, et bien on avait un pronostic global très mauvais et un bénéfice net avec le médicament. Maintenant, au moment où l'on fait des nouvelles études avec nos patients actuels, le pronostic des patients qui n'ont pas le nouveau traitement est meilleur que celui de l'époque, ce qui veut dire que globalement ça va dans le sens d'une meilleure connaissance de la maladie et un diagnostic plus précoce. Ce qui est vraiment très important, et **c'est la clé du pronostic de ces patients et du traitement, c'est les diagnostiquer tôt pour les traiter tôt.**

Dr NGOU TEMGOUA :*On voit finalement que l'on est mieux sensibilisé, mieux outillé sur le plan diagnostique et que finalement on a une belle avancée sur le plan pharmacologique comme vous l'avez dit.**Concernant ces avancées pharmacologiques de la prise en charge de l'amylose et probablement de l'amylose à transthyrétine, que pouvez-vous nous dire ?***Pr HABIB :**

Je crois qu'il faut bien comprendre le schéma physiopathologique de ces amyloses et le niveau où l'on va agir avec nos médicaments. L'amylose à transthyrétine est due à la sécrétion d'une protéine tout à fait normale qui s'appelle la transthyrétine, qui sort du foie. Mais au moment où elle va se découper en petits morceaux et se reconstituer, elle va mal se couper en petits morceaux et mal se reconstituer, et donc cela va créer des fibrilles amyloïdes qui vont se déposer sur différents organes et notamment sur le cœur. Le premier type de médicament dont on dispose, c'est le Tafamidis, qui a été le premier à montrer un bénéfice chez ces patients. Ce médicament agit au niveau du blocage de la sécrétion au niveau du foie, c'est-à-dire que ça va bloquer la maladie. Comme on dit souvent à nos patients, le Tafamidis va bloquer l'aggravation de la maladie, mais il ne va pas la guérir, il va arrêter la progression de la maladie.

Les nouveaux médicaments notamment les ARN interférents vont agir au niveau de la sécrétion pratiquement à la sortie du foie. C'est-à-dire qu'il va y avoir un blocage de la sécrétion. On sait qu'on va avoir une efficacité, ça c'est certain, en termes de diminution de taux de transthyrétine dans le sang. On sait que c'est efficace déjà biologiquement, et maintenant, des études ont montré que ces médicaments peuvent également être efficaces au niveau de l'atteinte cardiaque des amyloses pour améliorer le pronostic. Je voudrais juste dire que ce sont les neurologues qui traitent les neuropathies amyloïdes, particulièrement héréditaires, qui utilisent déjà ces médicaments depuis plusieurs années. Ces médicaments, notamment le Patisiran et le Vutrisiran, ont déjà l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les amyloses neurologiques et on espère vraiment que nous allons avoir l'AMM pour les amyloses cardiologiques sur les cardiomyopathies amyloïdes.

Dr NGOU TEMGOUA :*Finalement, nous comprenons que l'on a plusieurs mécanismes, plusieurs cibles d'actions thérapeutiques avec d'une part les stabilisateurs de la transthyrétine et d'autre part les ARN interférents.**Comme c'est la nouveauté actuelle, pourrions-nous parler des ARN interférents... Que peut-on dire de ces nouvelles molécules ?*

Pr HABIB :

Nous pouvons dire deux choses : la première est qu'il y a eu deux études, une avec le Patisiran et une avec le Vutrisiran. Brièvement l'étude avec le Patisiran, c'est une étude qui n'est pas une étude de morbi-mortalité, mais qui avait comme critère principal de jugement l'amélioration ou l'absence d'aggravation du test de marche. Elle a été très positive, elle a été publiée dans le New England en 2023. Grâce à cette étude, même s'il n'y a pas d'effet encore prouvé à un grand niveau sur la mortalité, on sait qu'on peut utiliser ce médicament maintenant en France. Sous une forme très particulière qui est une autorisation qui nécessite de passer par un comité national, ça s'appelle un accès précoce quelque part compassionnel. Donc chez certains patients qui ont notamment une cardiomyopathie amyloïde qui s'aggrave malgré le Tafamidis, on a le droit dans les centres spécialisés, d'utiliser le Patisiran. C'est déjà une grande première. Ça commence juste en France, il y a à peine moins d'une dizaine de patients qui ont pu bénéficier de ce traitement pour les amyloses cardiaques. Donc ça c'est pour le Patisiran, c'est quand même une injection, peut-être qu'on parlera de la technique après mais c'est quand même une injection intraveineuse toutes les 3 semaines.

Le Vutrisiran lui, c'est beaucoup mieux, parce que c'est une injection sous-cutanée tous les 3 mois. Et là, on a une étude de morbi-mortalité qui vient de sortir, c'est l'étude HELIOS-B qui a été présentée au congrès européen de cardiologie de l'ESC fin août début septembre 2024, et qui pour nous est une vraie révolution. Cette grande étude comparait le Vutrisiran au placebo chez des patients qui, soit étaient déjà sous Tafamidis, soit n'étaient pas sous Tafamidis. On a une amélioration du critère de jugement principal, qui est un critère combiné de mortalité plus hospitalisation pour insuffisance cardiaque, le critère classique. Pour la première fois, nous avons un critère dur qui est positif avec ce médicament, en plus finalement du traitement par Tafamidis. Donc c'est un résultat très important et c'est vrai pour le critère de jugement principal, mais c'est vrai aussi pour tous les autres critères d'évaluation primaires ou secondaires de cette étude, notamment la baisse du BNP, l'amélioration fonctionnelle, etc...

Dr NGOU TEMGOUA :

Donc là nous voyons que ce sont de beaux progrès. Finalement sur le plan pratique on se pose souvent la question lorsque l'on a des nouveaux médicaments : que faisons-nous des anciens médicaments ? Vous nous avez donné des éléments sur les indications, quelles sont les indications ? Les contre-indications ? Éventuellement les posologies ou les techniques d'administration de ces médicaments ?

Pr HABIB :

Le Patisiran comme je disais, c'est une injection intraveineuse qui se fait en hôpital de jour toutes les 3 semaines, on peut la faire à l'hôpital pour commencer. Il est recommandé que les trois premières injections soient faites à l'hôpital, c'est très bien supporté, ça se passe bien. Nous, on l'a déjà fait chez quelques patients. Après, au bout de 3 mois en principe, le patient peut faire les injections à domicile. Par exemple, les patients de neurologie font ça

depuis des années, ils ont leur Patisiran à domicile. Pour l'instant en cardiologie, c'est un petit peu plus complexe, plus en termes d'indication que de faisabilité, ce n'est pas très compliqué mais enfin c'est quand même une injection intraveineuse toutes les 3 semaines. Le Vutrisiran, c'est beaucoup plus simple, c'est une injection sous-cutanée tous les 3 mois, et peut-être un jour tous les 6 mois voire un jour tous les ans donc c'est l'avenir un peu de ces ARN interférents ?

Vous posiez la question de qu'est-ce que l'on fait du traitement qu'il prenait déjà ? Qu'est-ce qu'il faut faire avec le Tafamidis : je vous répondrai qu'on ne sait pas, il n'y a pas de réponse claire dans la littérature. Il y en a qui disent que, dans la mesure où on bloque la sécrétion de la transthyrétine en amont, on a peut-être plus besoin du Tafamidis. Il y en a qui disent au contraire qu'on ne la bloque pas complètement et qu'idéalement, il faut garder les deux. Il n'y a pas de réponse claire dans la littérature et je ne sais pas quand on aura cette réponse, ce n'est pas si évident que ça.

Dr NGOU TEMGOUA :

On se rend compte que l'on n'a pas encore de grosse série, mais sur les données de pharmacovigilance, est-ce que l'on a des effets secondaires qui ont été répertoriés ?

Pr HABIB :

Non il n'y a pas réellement de problème. Disons que, déjà dans les études, le nombre d'effets secondaires et d'effets secondaires graves était plutôt plus important dans le groupe placebo que dans le groupe Vutrisiran, c'est quand même très rassurant. Notre expérience clinique aussi, puisque nous avons participé à certaines de ces études, notamment à l'étude HELIOS-B, et nous n'avons pas eu de problèmes particuliers. Mais bien entendu, ce sont des médicaments efficaces et comme tout médicament efficace, ils méritent une surveillance.

Dr NGOU TEMGOUA :

Quel serait votre message de fin ou des perspectives actuelles sur cette maladie ?

Pr HABIB :

L'amylose cardiaque est une maladie grave, c'est une maladie mortelle, pour laquelle il y a quelques années, quand j'étais étudiant, c'était une condamnation à mort de faire ce diagnostic. Maintenant, ça n'est plus le cas, on a de nombreux médicaments qui existent déjà, certains qui existent comme le Tafamidis, d'autres qui sont tout proches comme le Patisiran que l'on commence à avoir et le Vutrisiran que j'espère on aura bientôt. Et dans l'avenir, il y aura peut-être une autre approche possible, avec notamment la thérapie génique, avec des études qui commencent en France et dans le monde sur la thérapie génique et des études avec les anticorps monoclonaux aussi qui sont également très prometteurs dans cette pathologie.

Vous voyez que l'on a plein de possibilités d'avenir mais il faut patienter un petit peu.

Dr NGOU TEMGOUA :

Un grand merci Professeur HABIB.