

Amyloses cardiaques

Ressources :

Amylose cardiaque : d'une maladie rare à un problème quotidien. Thibaud Damy. JESFC 2024. Paris 19/01/2024
<http://www.cardio-online.fr/Lectures/2024/Amylose-cardiaque-d-une-maladie-rare-a-un-probleme-quotidien>

<https://www.cardio-online.fr/Actualites/2022/Dossier-special-amylose-cardiaque-recommandations>
Albert Hagège, Ludivine Bochet, Erwan Donal, Guillaume L'Official, Benoit Lequeux, Diane Bodez

Amyloses Cardiaques. Synthèse à destination du médecin traitant. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Avril 2021 Filière CARDIOGEN & du Centre de référence Amyloses Cardiaques.

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) AMYLOSES CARDIAQUES - Filière CARDIOGEN & Centre de référence Amyloses Cardiaques - 2020-2021- Thibaud Damy, Olivier Lairez, Vincent Algalarrondo, Philippe Charron

Protocole National de Diagnostic et de Soins Amylose AL 2023

Comment interpréter les résultats d'une scintigraphie osseuse réalisée devant une suspicion d'amylose cardiaque ? Fabien HYAFIL - cardio on line - 21 juin 2022

Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ; Mathew S. Maurer, Sabahat Bokhari, Thibaud Damy ... 4 Sep 2019 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075> Circulation: Heart Failure. 2019;12:e00607

JFIC-CAT 21-22/9/2023 Bordeaux, session amylose cardiaque, Nicolas Piriou ; Antoine Jobbe-Duval, Sylvie Oghina

6e Masterclass Amyloses Cardiaques 14 décembre 2023 : <https://mac-amylose.fr/> - replays : <https://mac-amylose.fr/replay-2/>

2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3503/7246608?login=false>

Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases Eur Heart J. 2021 Apr 21; 42(16): 1554–1568 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8060056/>

Remerciements aux auteurs des documents utilisés
pour rédiger cette synthèse :

Thibaud Damy
Albert Hagège
Ludivine Bochet
Erwan Donal
Guillaume L'Official
Benoit Lequeux
Diane Bodez
Olivier Lairez
Vincent Algalarrondo

Philippe Charron
Fabien Hyafil
Mathew S. Maurer
Sabahat Bokhari
Nicolas Piriou
Antoine Jobbe-Duval
Sylvie Oghina
Amira Zaroui

Les amyloses cardiaques sont un **groupe hétérogène de maladies rares**, ayant comme point commun **l'accumulation extracellulaire de dépôts protéiques, les fibrilles amyloïdes** (avec la propriété histologique pathognomonique de biréfringence verte sous une lumière à polarisation croisée après coloration au Rouge Congo).

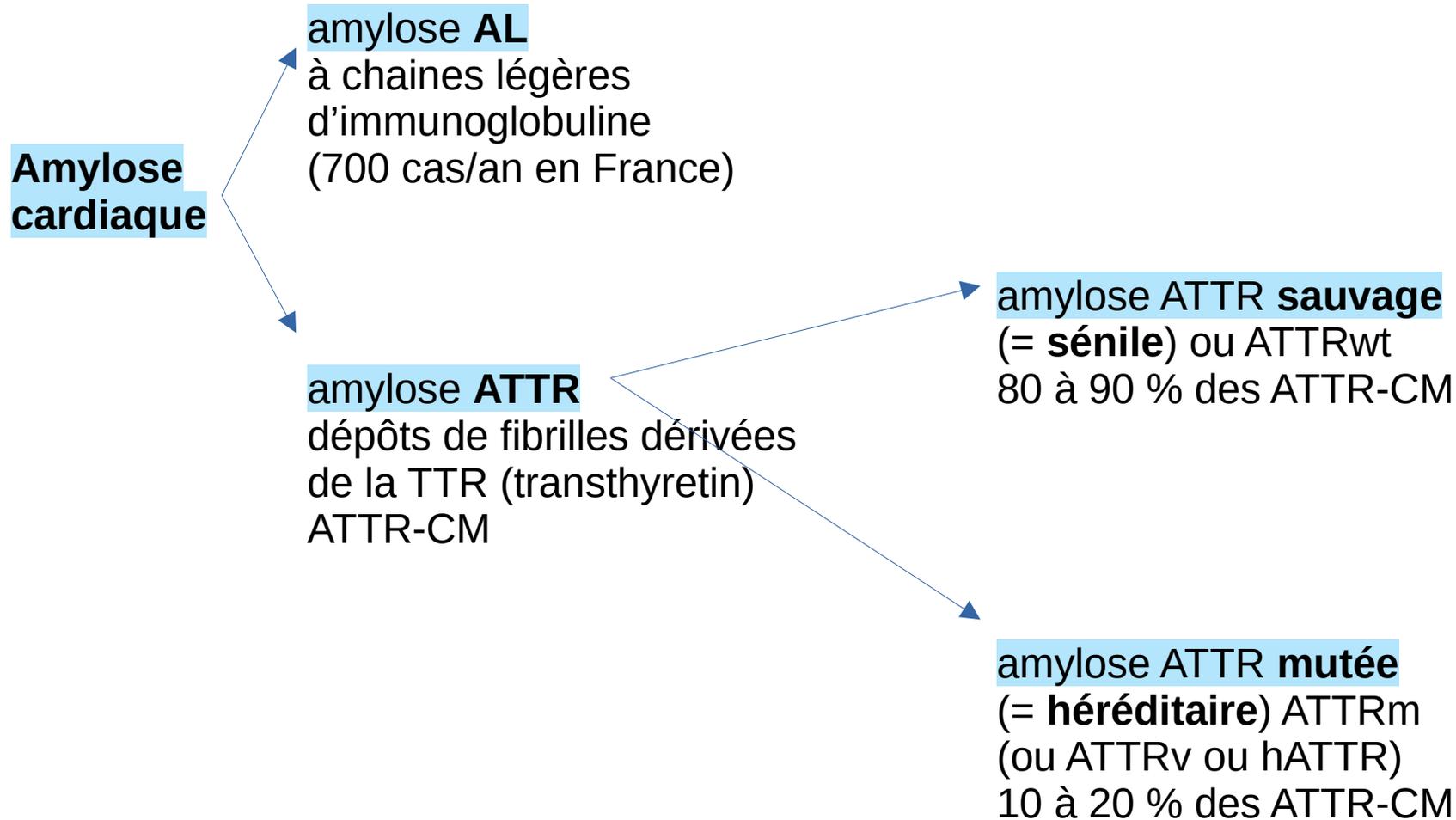
Les organes touchés sont principalement le **cœur**, les **téguments**, les **reins**, le **système nerveux** périphérique et végétatif, le tractus **gastro-intestinal**, la sphère **ORL**.

Touche les adultes. **L'atteinte cardiaque détermine le pronostic.**

L'amylose cardiaque est principalement l'expression de **3 ensembles de pathologies**

- l'**amylose AL**, à chaînes légères d'immunoglobuline (700 cas/an en France),
- l'amylose **ATTR**, dépôts de fibrilles dérivées de la TTR (transthyrétine), protéine produite principalement par le foie ; **ATTR-CM** désigne l'amylose ATTR associée à une cardiomyopathie, regroupe :
 - l'amylose à transthyrétine **sauvage (ou sénile)** ou **ATTRwt** (wild type) (**80 à 90 % des ATTR-CM**),
 - l'amylose à transthyrétine **mutée ou héréditaire** ou **ATTRm (ou ATTRv ou hATTR)** (**10 à 20 % des ATTR-CM**).

Les **symptômes** peuvent être **cardiaques** et **extracardiaques**, sont **peu spécifiques** et sont **variables** d'une forme à l'autre et d'un individu à l'autre, rendant le **diagnostic difficile** donc souvent **tardif** .



Amylose à chaînes légères (AL)

Les amyloses AL sont la conséquence de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) ou de myélomes (qui peuvent être indolent).

L'incidence de l'amylose AL est d'environ 700 cas/an en France.

Maladie systémique dont les atteintes les plus fréquentes sont cardiaque (60 %), rénale (50 %), hépatique (16 %) et digestive (10 %).

Amylose à transthyréline héréditaire (TTR-h ou TTR-v ou TTR-m)

Plus de 100 mutations de la TTR ont été identifiées, avec des phénotypes variés allant d'une atteinte cardiaque exclusive à une atteinte neurologique pure, avec divers degrés de formes mixtes. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant,

Âge du diagnostic 40 - 87 ans ; prévalence masculine : 70 %

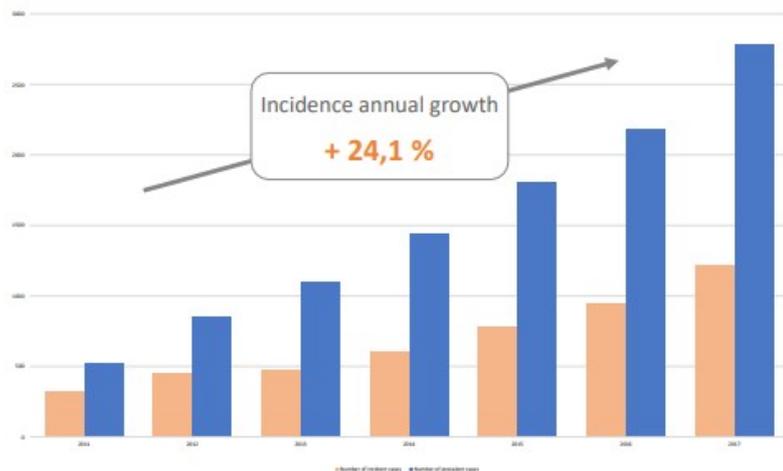
Face à une amylose à TTR, le **test génétique** est donc **indispensable** en raison des conséquences familiales.

Amylose à transthyréline sauvage ou sénile (TTR-wt)

Âge moyen du diagnostic 74 ans ; prévalence masculine : 90 %; la prévalence augmente avec l'âge. Les atteintes les plus fréquentes sont cardiaque souvent associé à une atteinte de canaux carpiens et du canal lombaire.

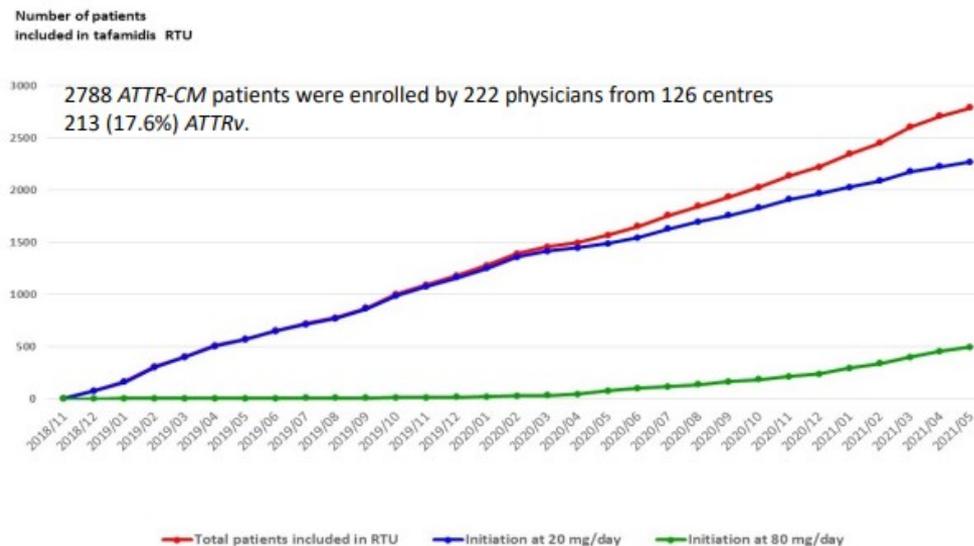
Incidence des amyloses TTR en France (au total ≈ 12 000 cas)

SDNS Analysis (- 2019)



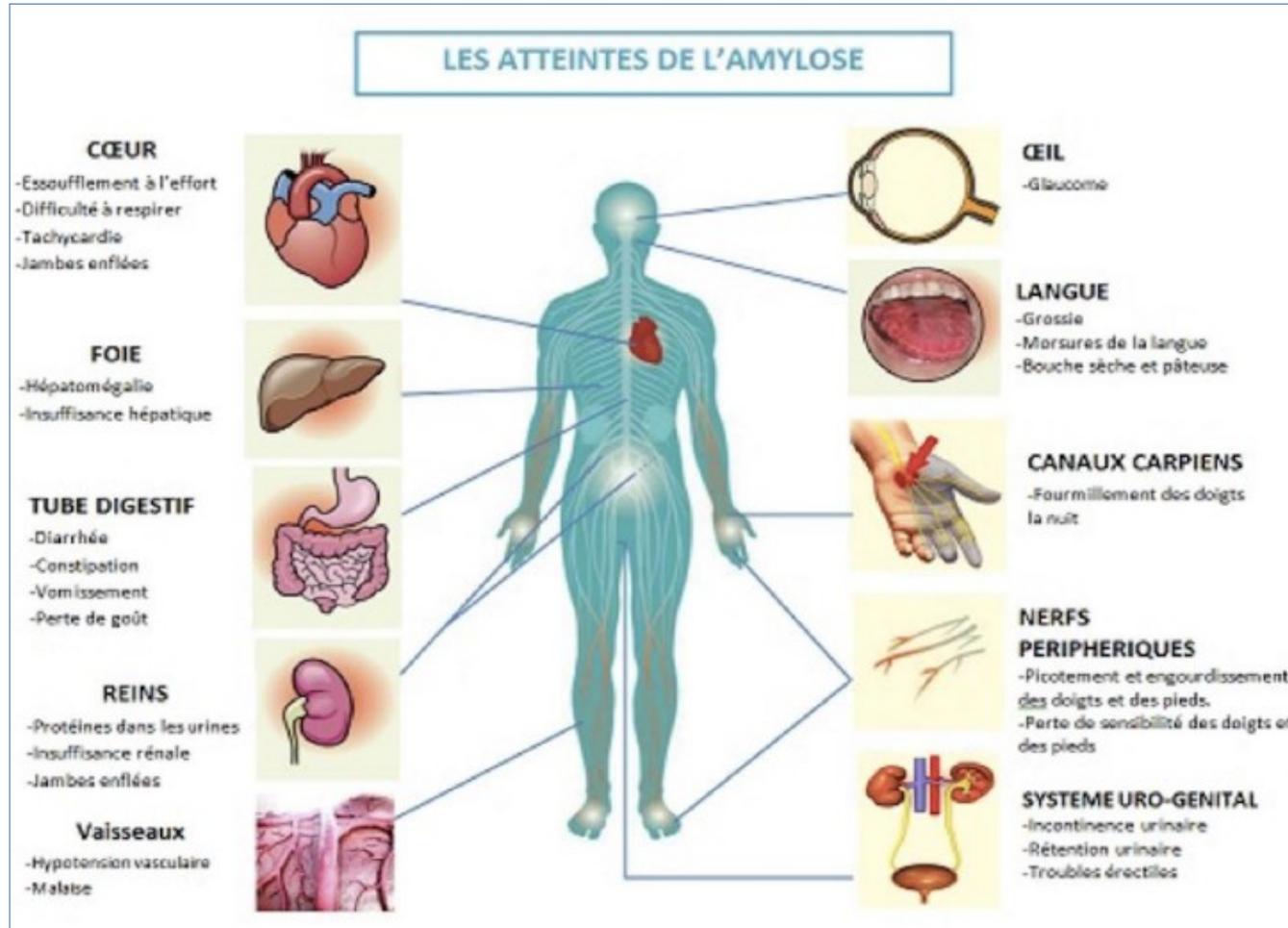
Damy et al, Orphanet Rare Disease 2023 in press

Early Access Market Tafamidis
≈ 7-8000 patients treated in France



Lairez O et al, HFA and submitted

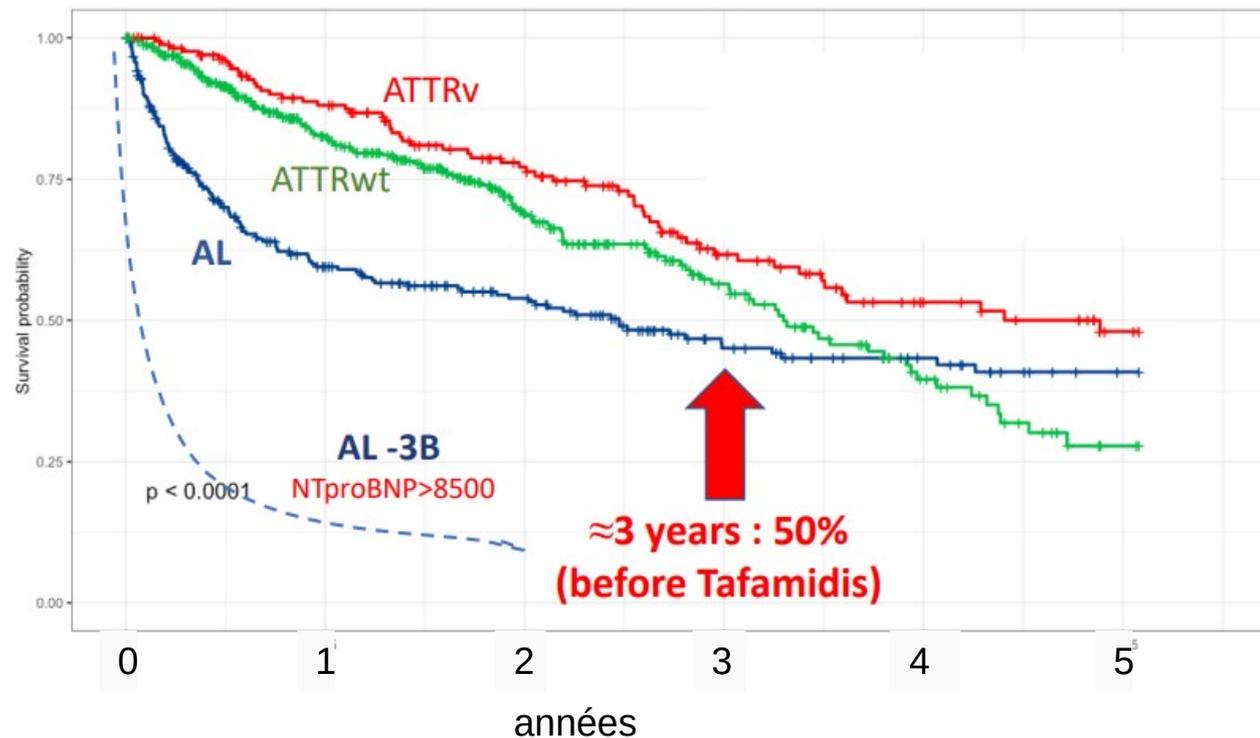
âge des amyloses TTR : 25 % < 75 ans et 65 % ≥ 75 ans



Les manifestations cardiaques surviennent à un stade tardif et évolué de la maladie

Les manifestations extracardiaques précèdent en général de plus de 5 ans le diagnostic ; leur prise en compte permet d'évoquer l'amylose et de limiter le retard du diagnostic et de la prise en charge.

Survie des amyloses cardiaques < 2018 (tafamidis)



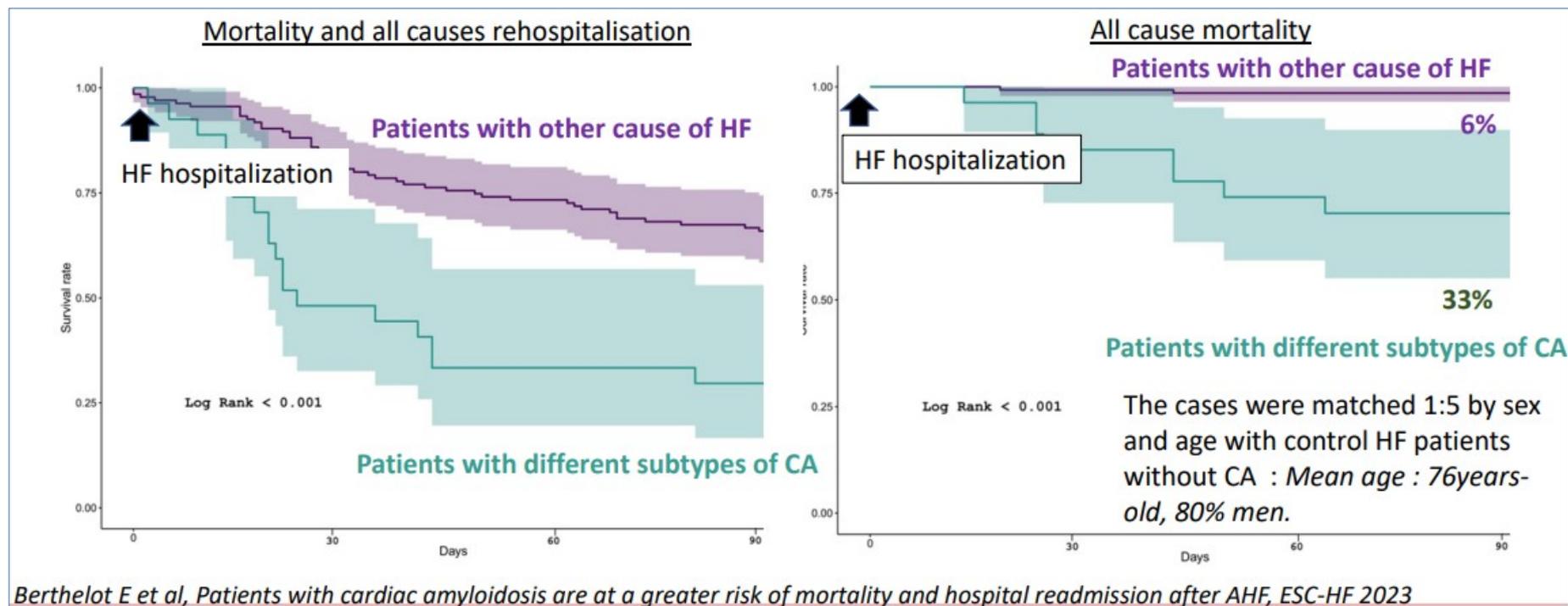
Maladie rapidement évolutive et fatale ; survie spontanée :

- ATTRwt = 3,6 – 4,8 ans
- ATTRm = 2,6 – 5,8 ans
- AL : pronostic le plus sévère

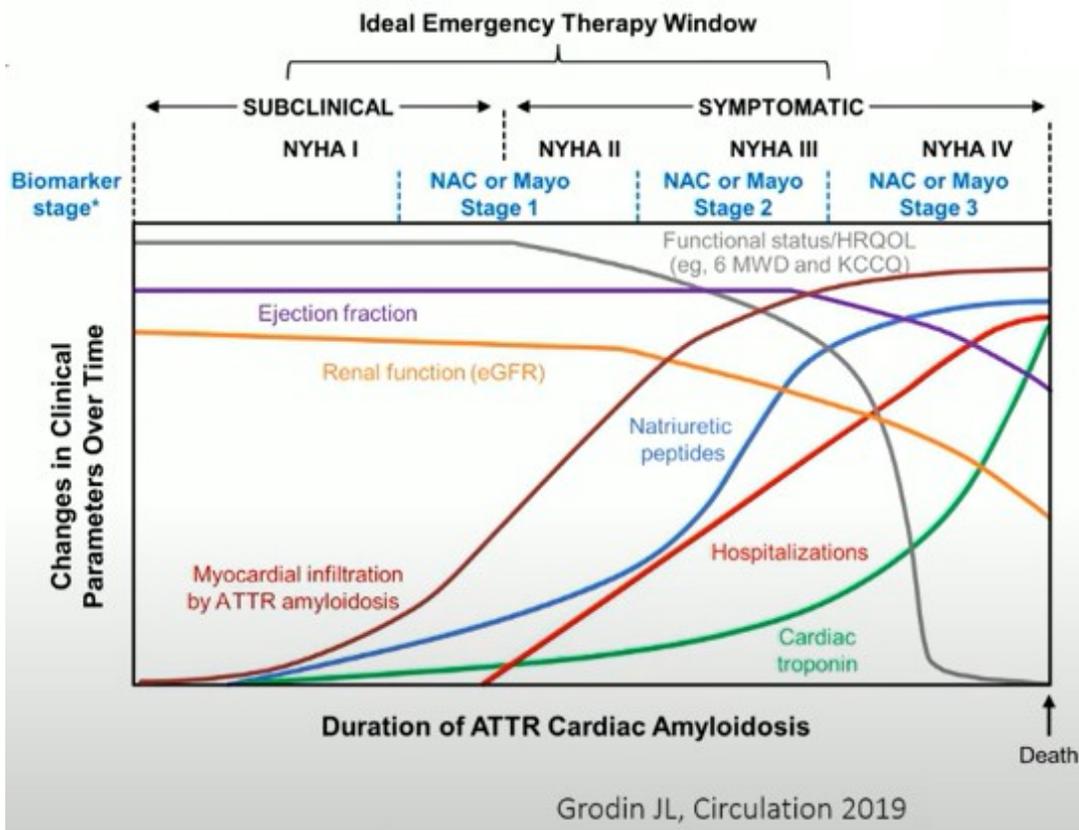
Nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique **sans délai** et **urgente pour l'amylose AL.**

Amylose cardiaque : d'une maladie rare à un problème quotidien. Thibaud Damy. JESFC 2024. Paris 19/01/2024
<http://www.cardio-online.fr/Lectures/2024/Amylose-cardiaque-d-une-maladie-rare-a-un-probleme-quotidien>

90 jours après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'amylose cardiaque triple la mortalité et double les réhospitalisations vs IC d'autres causes



=> pathologie létale qui nécessite une prise en charge accélérée.



Retard diagnostique en moyenne **> 5 ans** par rapport aux premiers signes évocateurs ; raisons :

- **rareté** supposée
- variété et **manque de spécificité** des modes de présentation clinique
- manque de **connaissance** des médecins

Progrès en cours, grâce à :

- diffusion de la **connaissance** concernant l'amylose
- moyens **diagnostiques** non invasifs rapides et performants : la scinti osseuse + recherche de gammopathie monoclonale
- **traitement** efficace qui améliore le pronostic et motive un diagnostic précoce

Cependant le traitement ne fait que **stabiliser**, on ne **rattrape pas le retard** du diagnostic => il faut penser à l'amylose cardiaque, et pas seulement à 90 ans... mais dès 60 ans !

En cas de suspicion d'amylose cardiaque, l'algorithme **diagnostique** vise à

- confirmer le **diagnostic positif** d'amylose
- et à déterminer le **type** d'amylose.

D'abord avec la **scintigraphie** osseuse et le **bilan immunologique** qui permettent souvent de déterminer si l'amylose est AL ou ATTR.

S'il s'avère impossible de déterminer si l'amylose est AL ou ATTR (avec la scintigraphie et le bilan immunologique), l'histologie pourra **différencier** une amylose **AL** d'une **ATTR** à partir d'une **biopsie** des glandes salivaires accessoires, du canal carpien, sous-cutanée, rectale, ou orientée par une atteinte d'organe (rénale, hépatique, gastrique, cardiaque, etc.).

Pour différencier une TTR-m d'une TTR-wt. Il est nécessaire de réaliser une analyse **génétiq**ue du gène TTR.

Les patients avec une amylose cardiaque TTR présentent une fixation des radiotraceurs osseux dans le myocarde selon un mécanisme qui reste non élucidé.

Examen simple à réaliser :

- pas de préparation spécifique des patients avant l'examen
- peu de contre-indications (grossesse, femme allaitante).

En général réalisée 2 à 3 heures après l'injection intraveineuse du radiotraceur osseux (bisphosphonates radio-marqués au ^{99m}Tc)

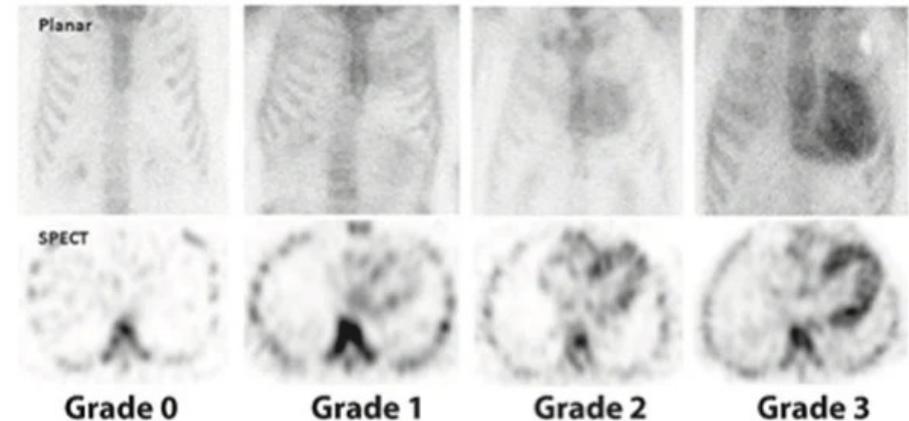
Score de Perugini :

Grade 0 : absence de fixation cardiaque du traceur ;

Grade 1 : fixation cardiaque faible < signal des côtes ;

Grade 2 : fixation cardiaque = signal des côtes ;

Grade 3 : fixation cardiaque > signal des côtes et diminution de la fixation globale osseuse du traceur .



La spécificité de la scintigraphie osseuse pour le diagnostic d'amylose cardiaque ATTR est de 100 % pour un grade 2 ou 3 de Perugini en l'absence de sécrétion de chaînes légères d'immunoglobulines. Le diagnostic est donc certain dans ces conditions.

Score de Perugini :

Grade 0 :

absence de fixation cardiaque du traceur

Grade 1 :

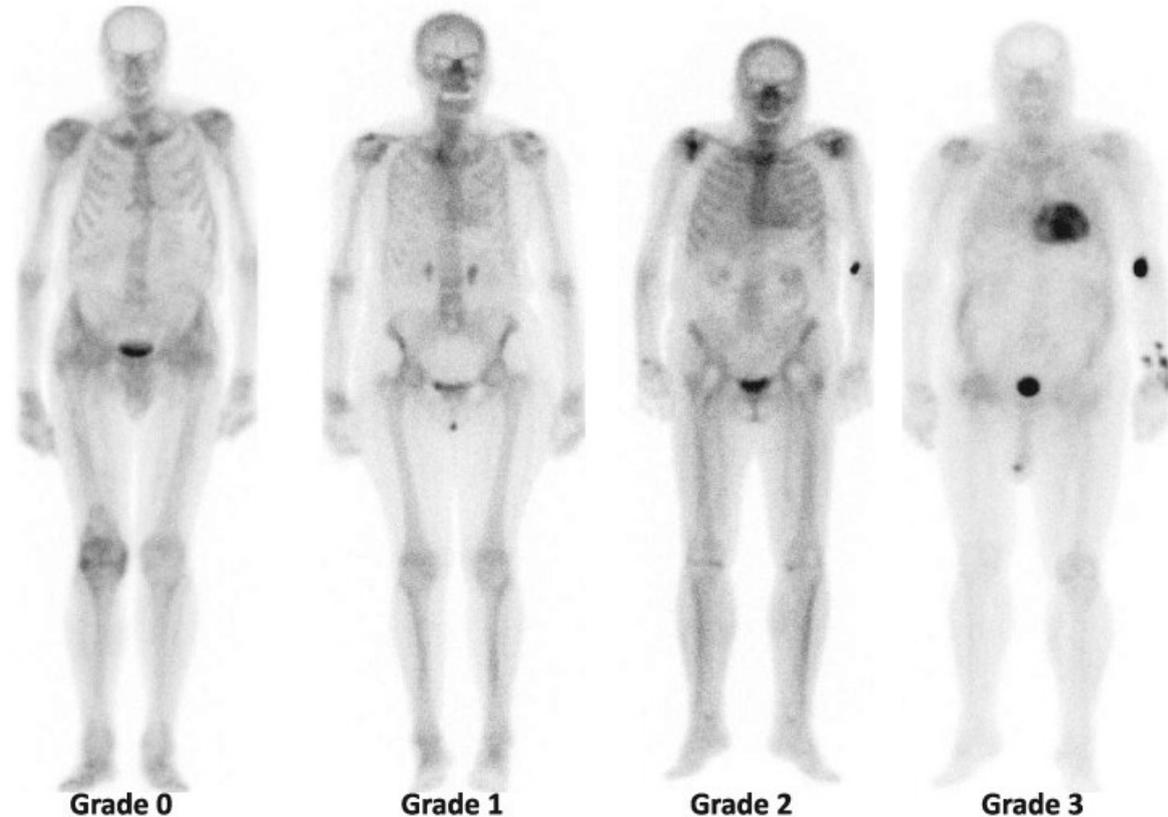
fixation cardiaque faible < signal des côtes

Grade 2 :

fixation cardiaque = signal des côtes

Grade 3 :

fixation cardiaque > signal des côtes et diminution de la fixation globale osseuse du traceur



Recherche de gammopathie, en faveur d'une amylose AL :

Le bilan comprend :

1°) Electrophorèse des protides sériques

2°) Immunofixation sérique

3°) dosage des chaînes libres sériques (pas remboursé, 70€)

4°) recherche dans les urines de protéine de Bence Jones

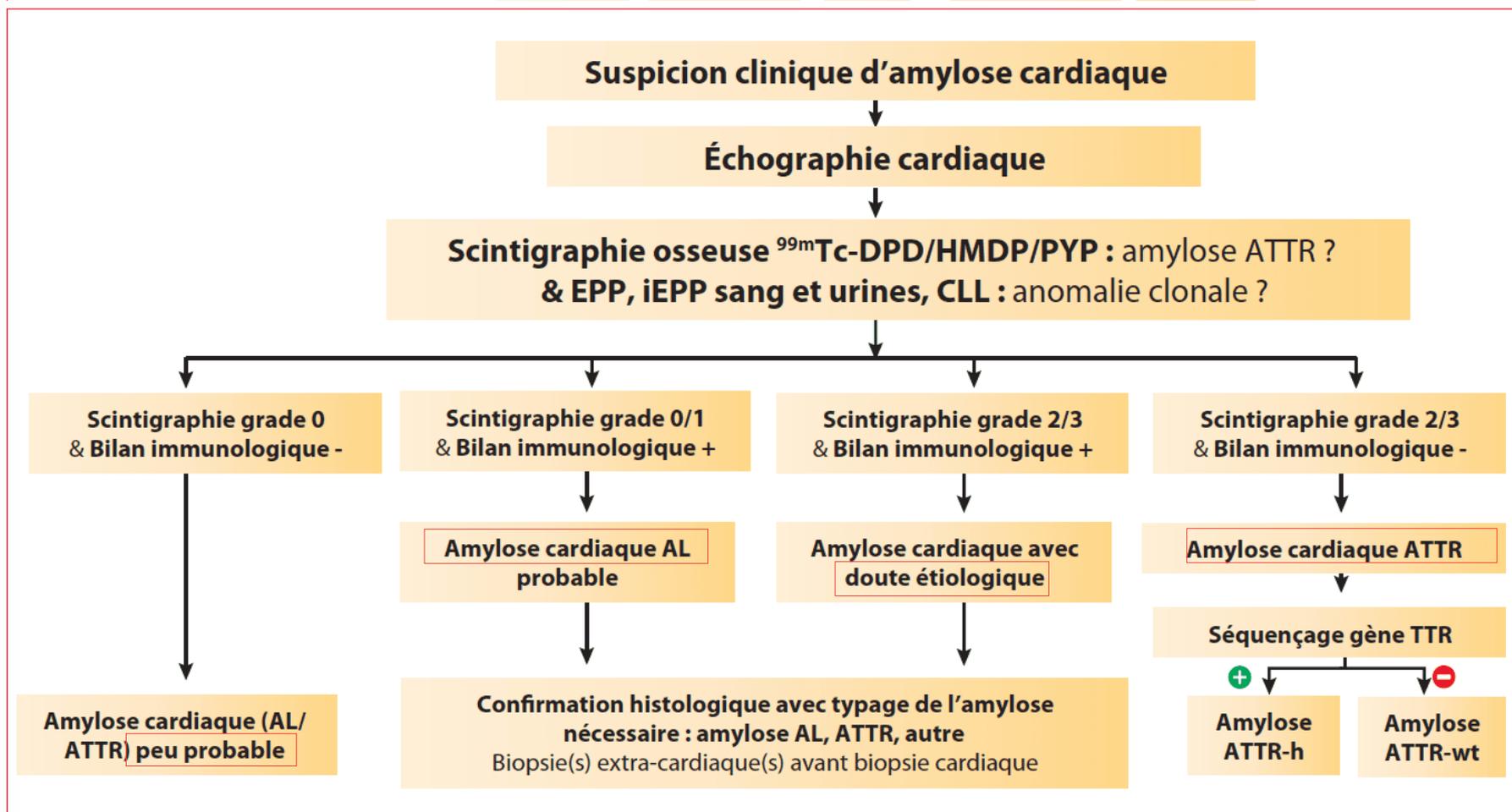
Interprétation de la **scintigraphie** osseuse et du **bilan immunologique**

1/ En présence d'une **fixation cardiaque SANS gammopathie** : Le diagnostic est en faveur d'une **amylose cardiaque à transthyréline (TTR)**. Faire une analyse génétique du gène TTR pour différencier l'amylose TTR dite sénile de l'amylose TTR héréditaire (mutation dans le gène TTR).

2/ En présence d'une **fixation cardiaque AVEC gammopathie** : Il peut s'agir d'une **Amylose à transthyréline associée à une MGUS** ou une **Amylose AL avec une fixation cardiaque** (10% des cas environ). Il faut compléter le bilan par une *preuve histologique*.

3/ En présence d'une **gammopathie SANS fixation cardiaque** : Il s'agit probablement d'une **Amylose AL**. C'est une urgence diagnostic et thérapeutique.

4/ En l'**absence de fixation cardiaque** ET en l'**absence de gammopathie** : Revoir le diagnostic d'amylose. **Il ne s'agit probablement pas d'une amylose** ou alors d'une forme amylose cardiaque rare (amylose TTR héréditaire à forme neurologique, Amylose AL sans chaîne légère libre dans le sérum).

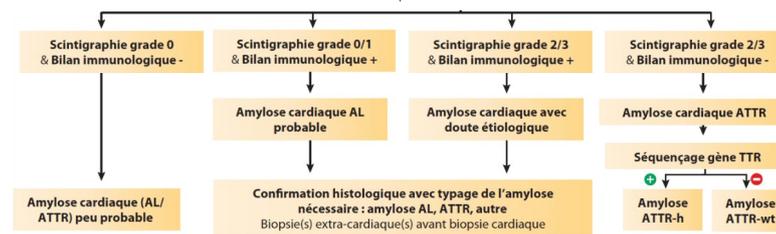


HVG ≥ 12 mm & ≥ 1 des critères suivants \longrightarrow recherche d'amylose cardiaque

- Insuffisance cardiaque ≥ 65 ans
- Rétrécissement valvulaire aortique ≥ 65 ans
- Hypotension ou régression d'une HTA
- Neuropathie autonome
- Polyneuropathie périphérique
- Proteinurie
- Ecchymoses cutanées
- Rupture tendineuse bicipitale
- Canal carpien bilatéral
- IRM : LGE * sub endoc ou transmural ou augm VEC **
- Stain longitudinal altéré avec préservation apicale
- Microvoltage par rapport à la masse VG
- Pseudo ondes Q à l'ECG
- Troubles conductifs AV
- Possible atcd familial d'ATTR
- Élévation chronique du taux de troponine
- MGUS ou myélome



scintigraphie osseuse
&
Recherche de chaîne légère



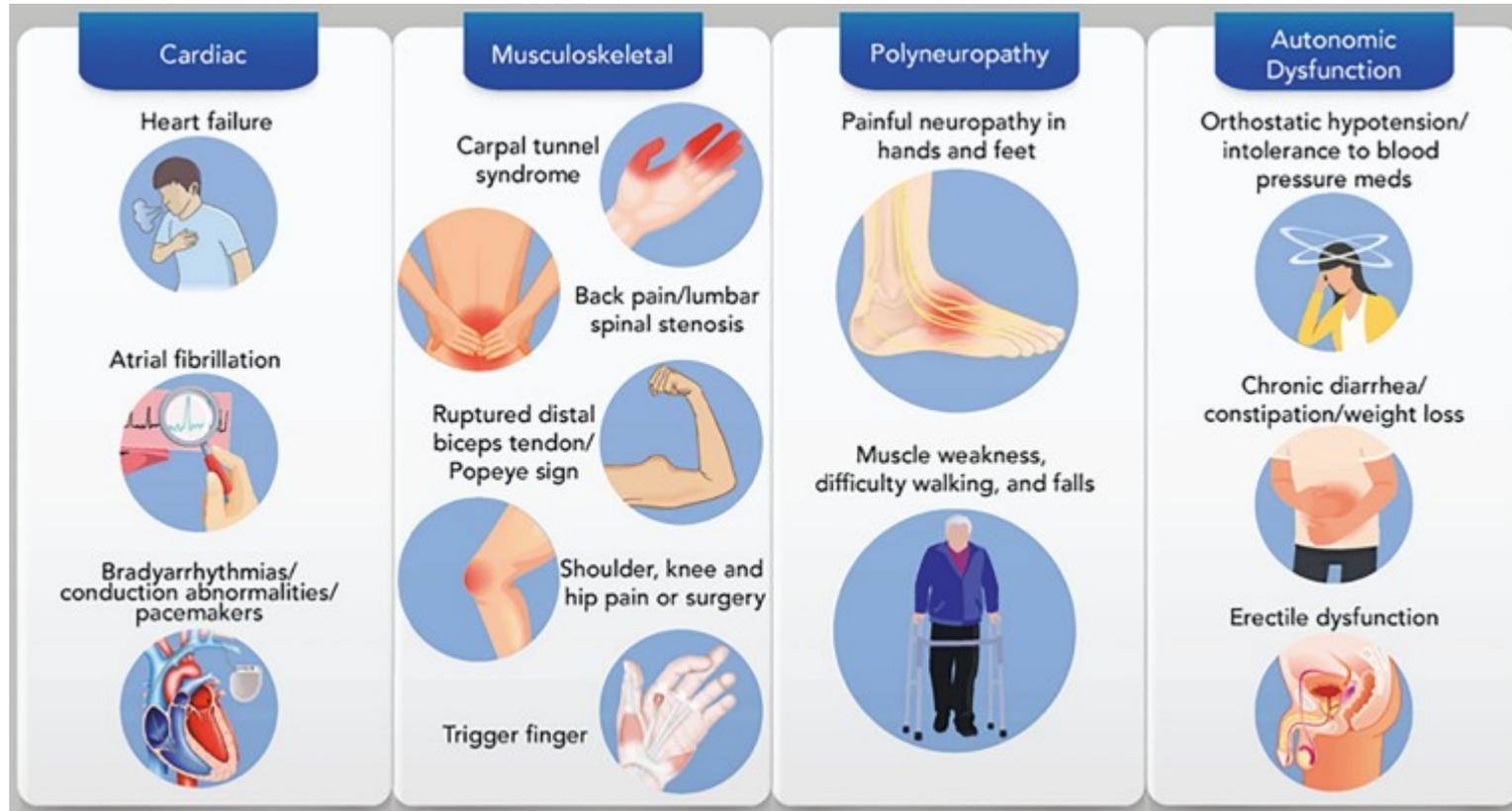
L'infiltration amyloïde peut toucher de nombreux organes. Ces atteintes précèdent l'atteinte cardiaque et constituent des signes d'appel.

- Atteintes tégumentaires :
 - Syndrome du canal carpien volontiers bilatéral
 - canal lombaire étroit, canal cervical,
 - maladie de Dupuytren, doigt à ressaut
 - Rupture spontanée du tendon bicipital
 - La chirurgie de prothèse de hanche ou de genou est significativement (surtout si âge jeune) associée à la survenue d'une ATTR-CM (en moyenne 7 ans avant le diagnostic).

- Dysautonomie
 - digestive : vomissements, diarrhées (amylose AL) , constipation (ATTRwt)
 - vasculaire : hypotension artérielle, hypotension orthostatique, vertige (ATTRh et AL)

- Polyneuropathie périphérique (surtout ATTRh et amylose AL) avec des paresthésies des membres inférieurs avec troubles de la marche (sensation de marcher sur du carton) mauvaise discrimination du chaud et du froid

- Atteintes ORL : surdité, dysphagie, macroglossie, dysphonie
- Syndrome néphrotique et Protéinurie
- Altération de l'état général, dénutrition, perte de poids, fatigue.
- Autres : atteinte hépatique (hépatomégalie, cholestase et cytolyse), atteinte pulmonaire,
- Ecchymoses sur la peau (amylose AL)



Eicher JC et al, Revue Med Interne 2020; Gertz M et al, BMC Fam Pract 2020; Maurer MS et al, Circ Heart Fail 2019

selon le type d'amylose :

TTR-wt (sénile) : canaux carpiens, canal lombaire étroit, surdité de perception.

Le sd du canal carpien précède l'atteinte cardiaque de 5 à 10 ans.

La présence d'un canal carpien x 54,3 le risque relatif d'ATTR.

≈ 50 % des patients avec diagnostic confirmé d'ATTRwt présentent un syndrome du canal carpien.

7 % des syndromes du canal carpien ont une amylose cardiaque.

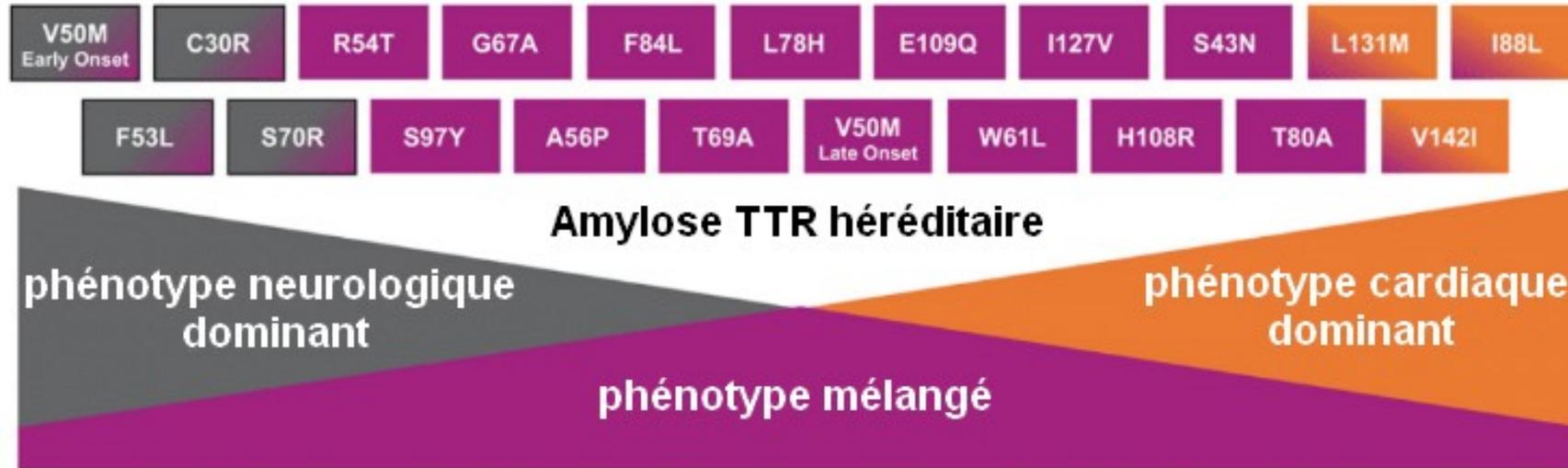
TTR-m (héréditaire) : neuropathie périphérique, dysautonomie vasculaire ;

Amylose AL : atteinte des tissus mous (macroglossie, ecchymoses périorbitaires, dysphonie, fragilité cutanée, pseudo-hypertrophie musculaire), atteinte rénale (glomérulaire) et plus rarement hépatique ; la perte de poids et l'asthénie dominent le tableau

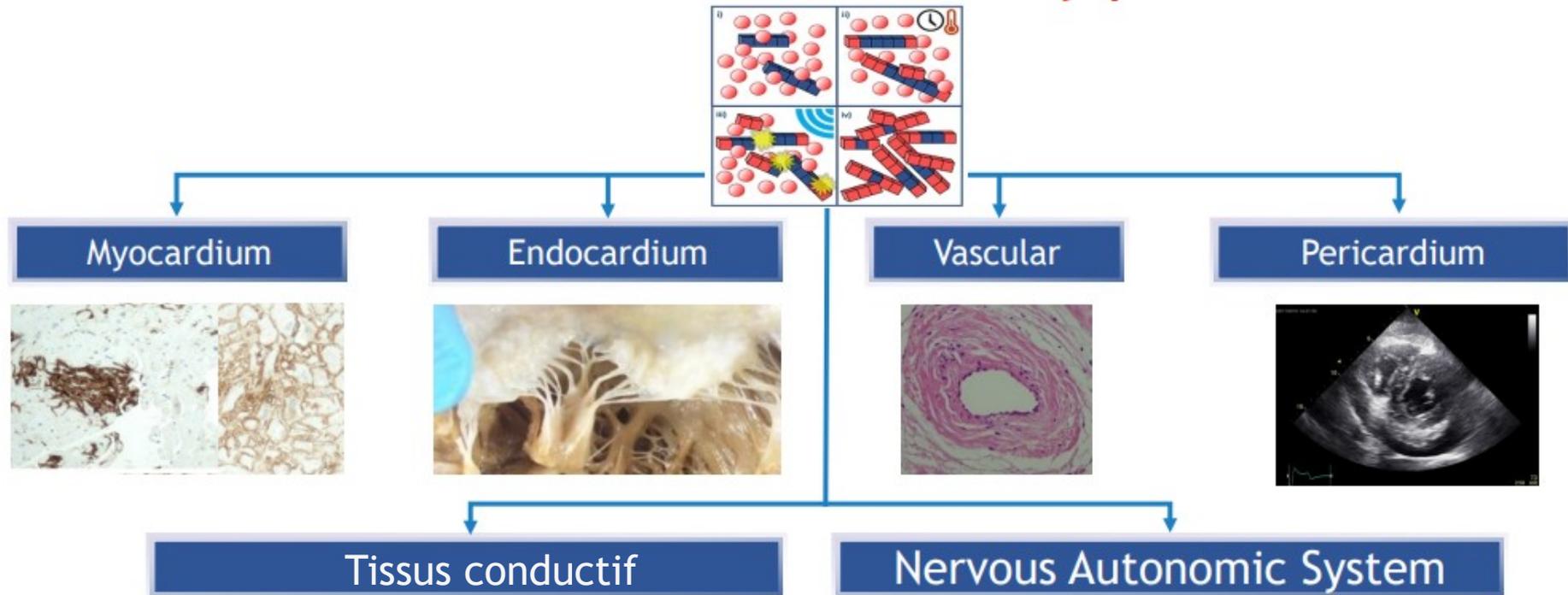
L'atteinte dysautonomique peut être observée dans tous les types d'amylose (moins fréquente dans les ATTR-wt) : **hypotension orthostatique, syncope, insuffisance chronotrope, de troubles digestifs, incontinence, dysfonction érectile, agueusie.**

TTR-m (héréditaire) : neuropathie périphérique, dysautonomie vasculaire ;

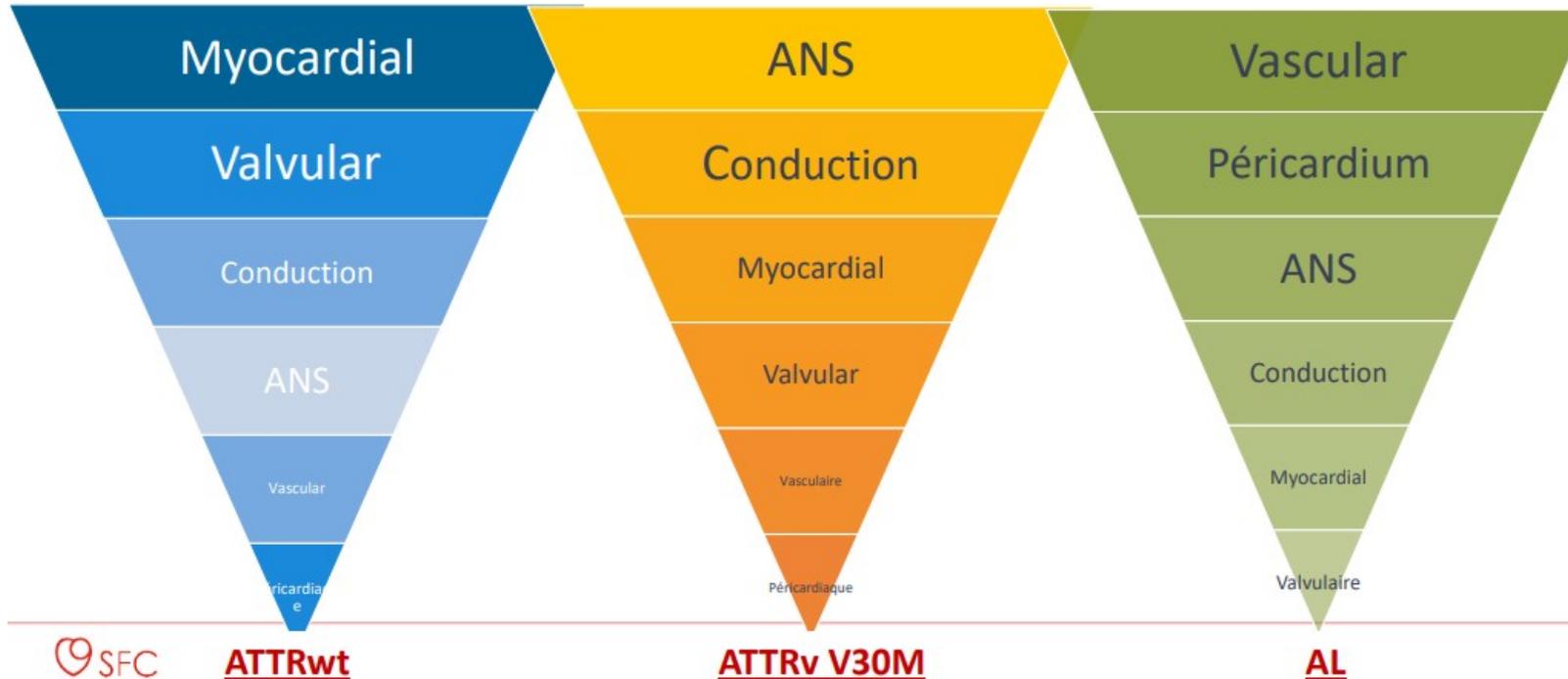
Plus de 100 mutations de la TTR ont été identifiées, avec des phénotypes variés allant d'une atteinte cardiaque exclusive à une atteinte neurologique pure, avec divers degrés de formes mixtes.



l'amylose cardiaque infiltre toutes les structures cardiaques mais de façon hétérogène, variant selon les étiologies et le stade évolutif, ce qui explique la multiplicité des phénotypes (tableaux cliniques)



Les phénotypes sont hétérogènes, variant selon les étiologies et l'évolution de la maladie ; un même patient peut voir son phénotype évoluer au cours du temps



L'intrication de l'amylose cardiaque ATTR avec les pathologies cardiaques

"classiques" est liée à la fois

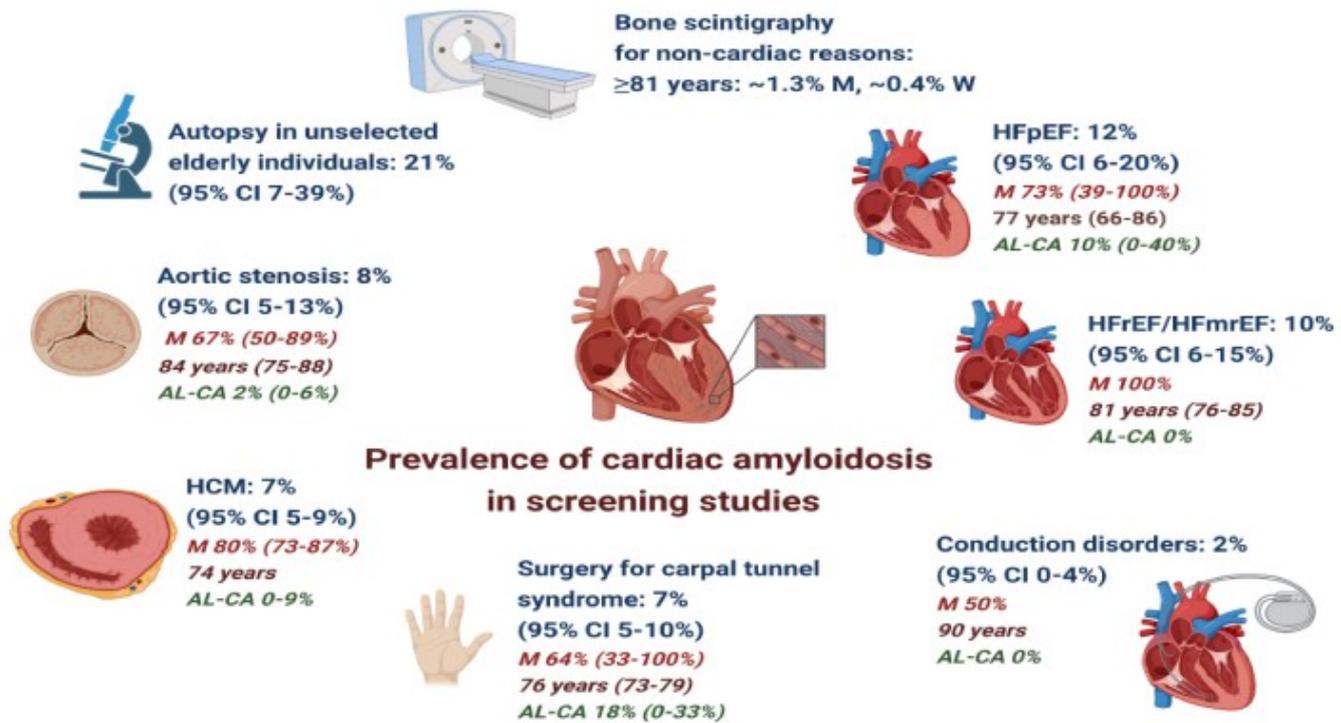
- à la **survenue concomitante** des pathologies liée au vieillissement
- et à la **participation de la pathologie amyloïdes** aux pathologies cardiaques "classiques"

Ce qui **bouscule les modèles mentaux** cardiologiques et questionne sur la part de l'amylose dans les pathologies cardiaques

- 8 % des RAC ont une ATTR
- 12 % des ICFEP ont une ATTR
- 16 % des TAVI ont une ATTR
- 10 % des ICFER / ICFELR ont une ATTR
- 7 % des CMH ont une ATTR
- 2 % des troubles conductifs ont une ATTR

=> apprendre à rechercher une Amylose ATTR devant un syndrome cardiaque

=> apprendre à rechercher une Amylose ATTR devant un syndrome cardiaque



Aimo A et al, Eur J Heart Failure 2022

Amylose cardiaque : d'une maladie rare à un problème quotidien. Thibaud Damy. JESFC 2024. Paris 19/01/2024
<http://www.cardio-online.fr/Lectures/2024/Amylose-cardiaque-d-une-maladie-rare-a-un-probleme-quotidien>

Les amyloses cardiaques peuvent se présenter selon différents tableaux (phénotypes) qui sont les plus fréquentes situations de diagnostic de l'amylose cardiaque

- insuffisance cardiaque à FEVG préservée : forme la plus fréquente au moment du diagnostic (actuellement)
- insuffisance cardiaque à FEVG altérée avec hypertrophie myocardique (forme tardive)
- cardiomyopathie hypertrophique,
- BSA3 ou BAV2-3
- fibrillation atriale ou flutter,
- rétrécissement aortique calcifié avec hypertrophie ventriculaire gauche ou forme à bas débit / bas gradient.

Certaines caractéristiques cardiovasculaires doivent faire penser à l'amylose

- Hypotension, hypotension orthostatique
- HTA qui disparaît avec le temps
- Augmentation inexplicquée de l'épaisseur du VG et du septum (dès 12 mm)
- Diminution du strain longitudinal avec préservation apicale (sensib 90 %, spéc 70%)
- Microvoltage des QRS
- Aspect Q ou QS de pseudo-infarctus à l'ECG
- Troubles de la conduction atrio-ventriculaire
- des taux élevés de NT-proBNP ou de troponine disproportionnés par rapport au tableau clinique
- Intolérance aux IEC, aux sartans ou aux β -bloquants.

Cliniquement, l'amylose cardiaque se manifeste le plus souvent par un tableau d'**insuffisance cardiaque à FEVG préservée** avec des signes d'insuffisance cardiaque droite.

Des **lipothymies ou syncopes** peuvent être liées à des troubles du rythme, de la conduction, ou à une hypotension orthostatique (dysautonomie vasculaire).

Une dyspnée d'effort sans surcharge devra faire rechercher une **insuffisance chronotrope** (absence d'accélération de la fréquence cardiaque à l'effort, puis baisse de la fréquence cardiaque de repos). Cette « bradycardie relative » aggrave la diminution du débit cardiaque déjà liée à la diminution du volume d'éjection systolique.

De plus, l'amylose induit un état d'hypercoagulabilité et une hypocontractilité atriale responsables d'une augmentation du **risque thromboembolique veineux et artériel**, même sans trouble du rythme, qui justifie de discuter systématiquement une anticoagulation efficace, et de rechercher systématiquement un thrombus intracardiaque avant une cardioversion.

L'**ECG** est anormal dans 90 % des cas.

Le classique **microvoltage** est très évocateur mais inconstant et plus souvent observé en cas d'amylose AL que TTR :

- amplitude des QRS < 5 mm dans les dérivations périphériques, < 10 mm dans les précordiales)
- ou un voltage normal discordant d'avec l'hypertrophie échographique,

L'aspect de **pseudo-nécrose dans le territoire antéro-septal** est aussi fréquent (50 %), et peut conduire à tort au diagnostic de cardiopathie ischémique, renforcé par une élévation fréquente de la troponine.

Les **troubles conductifs**, BAV1 et bloc de branche, sont observés dans plus d'un cas sur cinq, particulièrement dans les amyloses TTR-wt, et doivent faire discuter l'implantation d'un pacemaker.

Troponine et/ou **peptides natriurétiques** sont élevés et disproportionné par rapport à la clinique et à l'ETT

L'échographie cardiaque

- **hypertrophie des parois myocardiques**

- peut être modéré (12-15 mm) en cas d'amylose AL, et parfois majeur
- authentique obstruction intra-myocardique dans certaines amyloses TTR.
- épaissement fréquent de la paroi libre VD
- rarement, l'épaisseur myocardique peut être normale.

- **épaississement**

- des **valves** mitrales et tricuspides est fréquent dans les amyloses TTR ;
- du **septum** inter-atrial est évocateur mais plus rare.

- **épanchement péricardique** : plus souvent retrouvé dans l'amylose AL.

- **FEVG préservée** jusqu'à un stade tardif. Toutefois, un tiers des amyloses TTR-wt ont une FEVG < 35 %.

- **La triade hypertrophie biventriculaire, profil restrictif et épanchement péricardique** est très évocatrice d'amylose cardiaque, mais signe un stade avancé.

- **L'altération du strain global avec un préservation apicale** est assez évocatrice bien que non spécifique.

- 8 % des **rétrécissements aortiques valvulaires** ont une ATTR



Situations CV	Insuffisance cardiaque ≥ 65 ans
	HTA qui disparaît avec le temps, hypotension artérielle, hypoTA orthostatique
	Intolérance aux IEC, aux sartans ou aux β -bloquants.
	lipothymies ou syncopes, stimulateur cardiaque pour troubles conductifs
	rétrécissement aortique ≥ 65 ans
	Fibrillation atriale
Phénotype non CV	canal carpien
	canal lombaire étroit
	rupture tendineuse bicipital spontanée
	maladie de Dupuytren, doigt à ressaut
	prothèse de hanche ou de genou
	Atteintes ORL : surdité, dysphagie, macroglossie, dysphonie
	Ecchymoses cutanées
	dysautonomie digestive : gastroparésie, diarrhées, constipation,
	Neuropathie périphérique
	Syndrome néphrotique, protéinurie
	AEG, dénutrition (amylose AL)
	MGUS ou myélome

BIO	taux élevés et disproportionnés de troponine ou de NT-proBNP
	Élévation chronique du taux de troponine
ECG	fibrillation atriale
	Microvoltage des QRS (amplitude des QRS < 5 mm dans les dérivations périphériques, < 10 mm dans les précordiales) ou un voltage normal discordant avec l'HVG en ETT
	Pseudo ondes Q dans le territoire antéro-septal
	Troubles de la conduction AV
ETT	HVG \geq 12 mm, parfois majeure, parfois biventriculaire ; sans dilatation VG
	Diminution du strain longitudinal avec préservation apicale
	rétrécissement aortique (avec HVG ou RAC bas débit / bas gradient)
	IC FEVG préservée
	IC FEVG réduite
	Insuff cardiaque droite non corrélée à une dysfonction VG
	Épaississement mitrale, tricuspide, SIA,
	épanchement péricardique (amylose AL)

<p>Suivi clinique spé</p> <p>1 f / 6 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stade NYHA - qualité de vie évaluée par les questionnaires KCCQ (Δ de 5-10 points) ou EQ 5D (Δ de 10 %) - test de marche de 6 min : perte de 30-40 m - posologie du furosemide - hospitalisation pour insuffisance cardiaque (tournant pronostique) - Arythmies (notamment atriales) - Dysfonction sinusale (holter et test d'effort) - Troubles de conduction AV
<p>Suivi bio</p> <p>1 f / 6 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> - NtproBNP (pressions intracardiaques) : significatif variation $> + 30 \%$ - Troponine-HS (agressivité myocardique de l'amylose) - DFG => Score ATTR (DFG et NTproBNP)
<p>échographie cardiaque 1 f / an</p>	<ul style="list-style-type: none"> - HVG : Δ significative > 2 mm mais faible reproductibilité - FEVG : Δ significative $> 5 \%$ et/ou $\Delta > 5$ ml du volume d'éjection systolique, - strain global longitudinal : baisse de 1 % de la valeur absolue : meilleur critère - fonction diastolique
<p>holter-ECG 1 f / an</p>	<p>Recherche arythmies, dysfonction sinusale et troubles de conduction AV</p>
<p>ATTRm héréditaire : suivi neurologique et ophtalmologique en plus du suivi cardio</p>	

Score de gravité ATTR-CM

permet de classifier la gravité selon la biologie et d'évaluer l'espérance de vie du patient.

	DFG ml/min/1,73m ²	NtProBNP pg/mL	survie moyenne
Stade I	> 45	< 3000	69,2 mois
Stade II	< 45	< 3000	46,7 mois
ou	> 45	> 3000	
Stade III	< 45	> 3000	24,1 mois

European Heart Journal, Volume 39, Issue 30, 07 August 2018, Pages 2799–2806,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>

- le maintien du rythme sinusal semble associé à une meilleure survie, mais reste difficile à obtenir. CEE à précéder d'une ETO pour détecter les thrombi auriculaires.
- les **bradycardisants** sont a priori **contre-indiqués**, notamment les B-bloquants, tout comme l'ivabradine (hors FA). car le débit cardiaque est très dépendant de la fréquence cardiaque.
- Les inhibiteurs calciques bradycardisants sont en général mal tolérés.
- la **digoxine** s'accumulerait dans les dépôts amyloïdes, et favoriserait la survenue de troubles conductifs.
- la meilleure stratégie médicamenteuse reste souvent l'utilisation de **l'amiodarone**, même pour ralentir la FC
- les stratégies de **réduction de la FA** sont d'autant plus efficaces qu'elles sont proposées chez des patients avec un score ATTR faible ayant moins de risque de récurrence. Il en va de même pour **l'ablation** de FA.
- Chez des patients restant en FA rapide, l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire reste une solution de dernier recours

Dans la grande majorité des cas, à **fonction VG préservée**.

La prise en charge thérapeutique repose sur le traitement des signes congestifs par la prescription de **diurétiques** de l'anse, une **gliflozine**,

L'étude TOPCAT2 suggère un effet bénéfique des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

En cas d'IC à **fonction VG altérée**, la prise en charge se complique nettement car :

- Les **bêta-bloquants sont contre-indiqués**, car ils diminuent le débit aortique et peuvent aggraver des troubles conductifs pré-existants.
- Les **bloqueurs du système rénine angiotensine** (IEC, ARA2, ARNi) sont déconseillés, compte tenu des **risques d'hypotension** liés à la dysautonomie neurovégétative.

Les indications de **resynchronisation** ventriculaire gauche doivent être discutées au cas par cas, avec des centres experts, notamment si une indication de stimulation antibradycardie est indiquée.

Une **anticoagulation efficace** doit être envisagée en cas d'antécédent thromboembolique, de profil mitral restrictif, de dysfonction auriculaire sévère ou de contraste spontané échographique. Sans se limiter au score CHADS-VASC.

Les **dysautonomies invalidantes** : traitement de l'hypotension orthostatique

- maintenir un taux d'hémoglobine correct (> 11 g/dl) avec éventuellement l'utilisation d'EPO ;
- port de bas de contention,
- Midodrine 2,5 mg x 3 fois / j, à augmenter jusqu'à 10 mg x 3 / j
- Fludrocortisone (souvent mal tolérée, rétention hydro-sodée)
- Droxidopa (prodrogue de la noradrénaline): 100 mg x 2/j per os initialement, à augmenter en fonction de la réponse clinique

L'implantation d'un pacemaker devra être systématiquement discutée à partir des données ECG et d'un Holter des 24 heures. Les indications sont habituellement élargies mais ne reposent sur aucune recommandation scientifique. Envisager une resynchronisation si un important taux de stimulation est prévisible. En cas de stimulation, l'asservissement peu améliorer la tolérance à l'effort.

Rétrécissement aortique : le RVA par TAVI est bénéfique dans l'amylose ATTRwt, avec un risque procédural de BAV plus élevé

Reposent actuellement sur un **Stabilisateur du tétramère de transthyréline : le tafamidis**

Seule classe thérapeutique disposant d'une AMM pour les amyloses cardiaques ATTR

Empêche la dissociation du tétramère de TTR en monomères partiellement dépliés, étape indispensable à la formation des fibrilles amyloïdes.

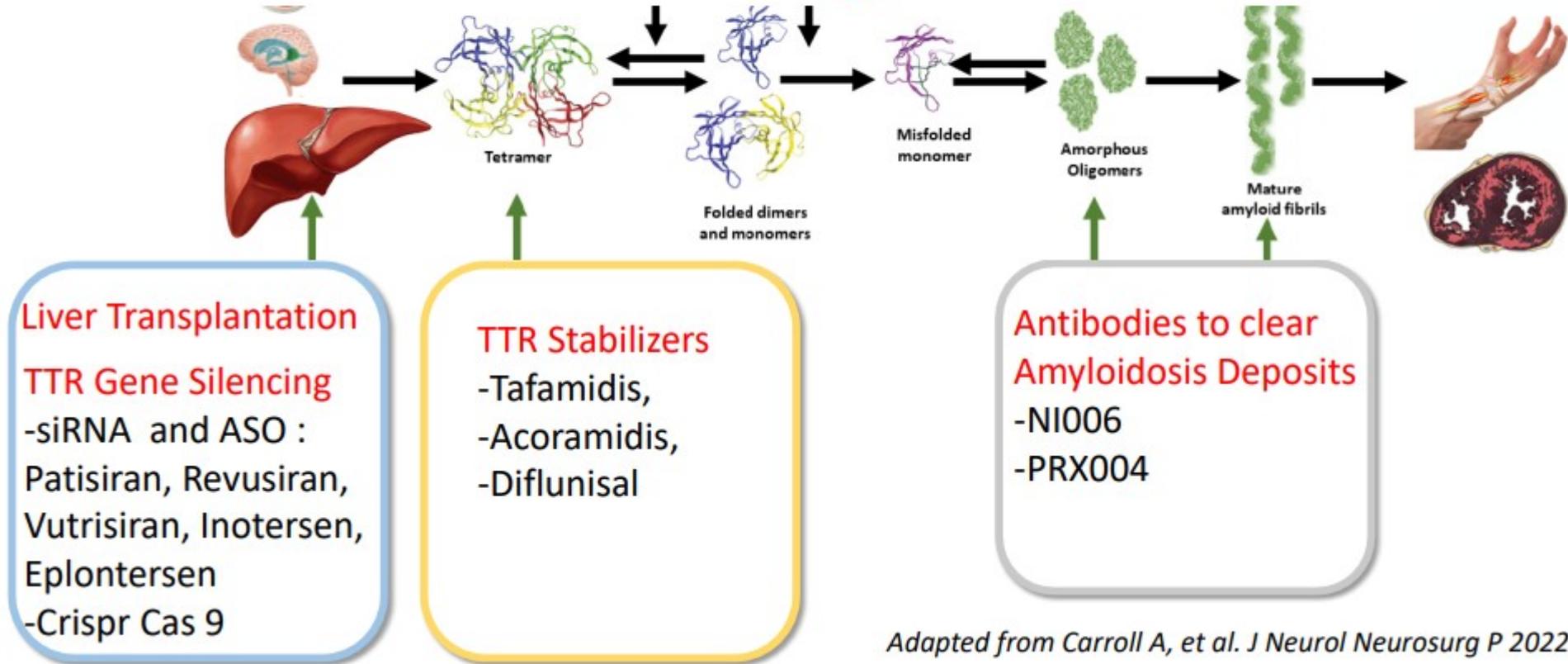
Le tafamidis a été développé spécifiquement pour les amyloses ATTR, avec une efficacité prouvée, aussi bien sur les atteintes neurologiques que cardiaques . Il dispose de 2 AMM :

- **20 mg** par jour depuis 2011 pour les atteintes **neurologiques** génétiques
- **61 mg** par jour depuis 2021 pour les atteintes **cardiaques**, qu'elles soient héréditaires ou sauvages, avec une amélioration de la qualité de vie et de la morbi-mortalité (essai ATTR-ACT, randomisé contrôlé en double aveugle). Son administration est simple (une prise par jour per os), et les effets indésirables, rares et non graves.

Autres thérapeutiques en cours d'évaluation :

- **Supprimer la synthèse de transthyréline amyloïdogénique** par thérapies de silençage génique dans l'ATTRm : ARNs interférents (siRNA) (Patisiran) et oligonucléotides anti-sens (ASO) (Inotersen).
- **Cibler les dépôts d'amylose tissulaires** responsables des atteintes d'organes cibles par utilisation d'anticorps monoclonaux

ATTR Cardiac Amyloidosis Treatments : A new area in cardiology



Adapted from Carroll A, et al. J Neurol Neurosurg P 2022

conséquence de **gammopathies monoclonales de signification indéterminée** (MGUS) ou de **myélomes** plus rarement maladie de Waldenström ou lymphome non hodgkinien B.

L'incidence de l'amylose AL est d'environ **700 cas/an en France** ; touche plus souvent les hommes ; âge moyen au diagnostic est de 65 ans

Maladie systémique, **pouvant menacer la vie du patient à brève échéance**, lorsque la prise en charge est tardive.

Les nouveaux traitements permettent une rémission hématologique et une médiane de survie prolongée > 5 ans

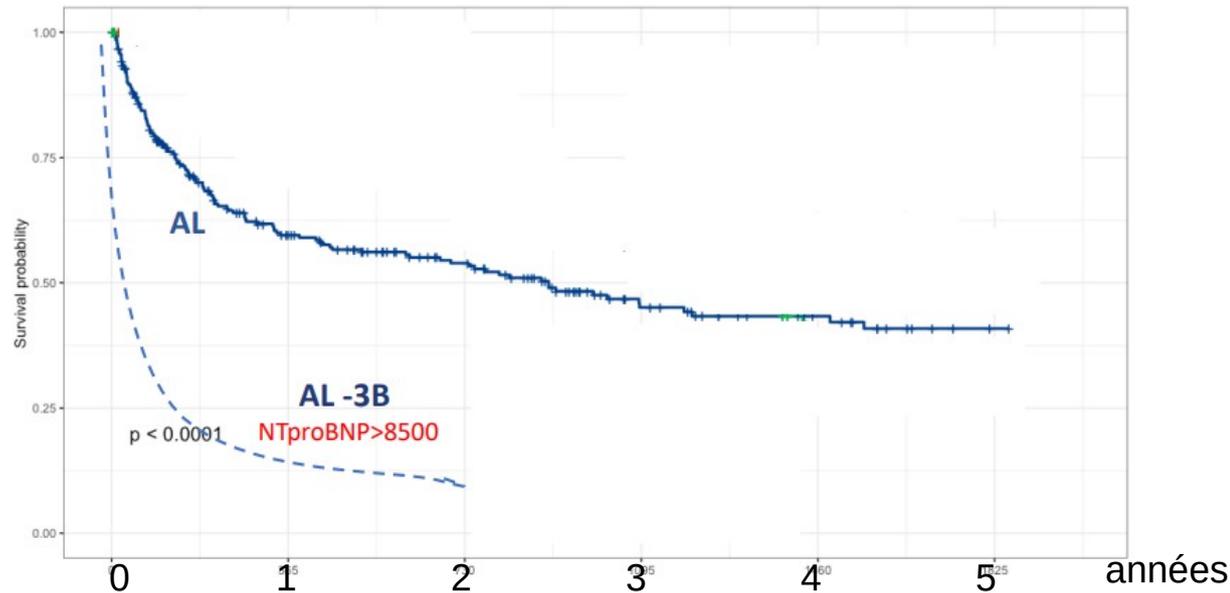
Les signes de l'amylose AL sont peu spécifiques, ce qui rend son diagnostic difficile. Un des enjeux principaux est d'établir le diagnostic d'amylose AL à un stade précoce, afin de débiter le traitement le plus rapidement possible ; le diagnostic reste trop souvent tardif.

Un meilleur dépistage des populations à risque (gammopathie monoclonale, d'un myelome, d'une maladie de Waldenström ou d'un lymphome non hodgkinien type B) nécessite de mesurer systématiquement créatininémie et de la protéinurie, et le NT-proBNP chez ces patients.

Le pronostic est lié au nombre et à la sévérité des atteintes viscérales.

La qualité de vie est surtout altérée par l'asthénie, parfois importante, limitant les activités quotidiennes, la dyspnée, le syndrome œdémateux, les douleurs neuropathiques, et l'hypotension orthostatique parfois sévère.

Survie des amyloses AL



Amylose cardiaque : d'une maladie rare à un problème quotidien. Thibaud Damy. JESFC 2024. Paris 19/01/2024
<http://www.cardio-online.fr/Lectures/2024/Amylose-cardiaque-d-une-maladie-rare-a-un-probleme-quotidien>

L'amylose AL est habituellement une **maladie systémique**, pouvant intéresser tous les organes sauf le cerveau. Les atteintes rénales (50%) et cardiaques (60%) hépatiques (16 %), digestives (10 %) étant les plus fréquentes.

La **fatigue** représente le symptôme d'appel le plus commun.

Tableau clinique initial habituel : **essoufflement, prise de poids, OMI, et fatigue** (EPOF), et parfois par des troubles du rythme cardiaque.

L'atteinte **hépatique** se manifeste par une hépato-splénomégalie avec cholestase anictérique.

La **neuropathie périphérique** se traduit par des douleurs, des paresthésies des extrémités des membres inférieurs et supérieurs.

La **neuropathie autonome** entraîne des modifications du transit (diarrhée) ou de la sudation, des troubles de l'érection et fréquemment une hypotension orthostatique qui peut être très invalidante.

L'atteinte digestive : épisodes de diarrhée, **amaigrissement**, anorexie, saignements. sécheresse buccale, modification du goût, agueusie.

Les **ecchymoses périorbitaires** et la **macroglossie**, bien que très évocatrices, sont plus rares.

Peuvent être associées : syndrome du canal carpien, goitre, infiltration musculaire et tendineuse (signe de l'épaulette), troubles de la coagulation par déficit en facteur X.

Le diagnostic est histologique = présence de dépôts amyloïdes colorés par le Rouge Congo avec une biréfringence jaune verte caractéristique en lumière polarisée.

L'étude immuno-histochimique avec un anticorps dirigé contre les chaînes légères est indispensable pour confirmer le diagnostic d'amylose AL

Les sites de biopsies privilégiés sont la biopsie des glandes salivaires accessoires, la biopsie de graisse sous-cutanée péri-ombilicale, et la biopsie rénale en cas d'atteinte rénale.

Le bilan complémentaire doit comporter des **explorations immunochimiques** (électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires, dosage des chaînes légères libres sériques) et **hématologiques** (myélogramme avec caryotype moléculaire recherchant au minimum une t(11;14)): **cardiaque** (ECG, dosages de NT-proBNP (ou BNP) et troponine, échographie cardiaque) ; **rénale** (créatininémie, albuminémie et protéinurie), **hépatique** (échographie, bilan hépatique) et **neurologique** périphérique.

Le traitement de la pathologie clonale sous-jacente, le plus souvent plasmocytaire et de faible masse (plus rarement lympho-plasmocytaire), permet une **amélioration** des atteintes d'organes si une réponse hématologique profonde est obtenue, définie par la **baisse importante ou mieux la normalisation de la concentration sérique de la chaîne légère** monoclonale impliquée.

Signes ECG (inconstants) : microvoltage (QRS<0,5 cm) dans les dérivations périphériques et pseudo-ondes Q de nécrose dans les dérivations précordiales.

Signes ETT : hypertrophie pariétale concentrique, notamment du septum interventriculaire (>12 mm en diastole). Une épaisseur septale >15 mm en diastole témoigne d'une atteinte cardiaque sévère, associée à une mortalité importante sans traitement efficace (médiane de survie de 6 mois). Les autres signes suggestifs sont la dysfonction diastolique et l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire, la dilatation de l'oreillette gauche et la diminution des paramètres de déformation ventriculaire (strain longitudinal) respectant l'apex et conduisant à un aspect caractéristique en cocarde. La valeur du strain est un facteur pronostique important. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est longtemps conservée aboutissant à un tableau d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Un épanchement péricardique de faible abondance est fréquent.

L'IRM cardiaque : rehaussement tardif sous-endocardique après injection de gadolinium.

La scintigraphie osseuse au Technétium permet de différencier l'amylose cardiaque AL de l'amylose à transthyrétine qui se traduit par une fixation myocardique beaucoup plus importante. Cependant, environ 10 % des patients avec une amylose AL cardiaque ont une fixation myocardique importante. Ceci rend nécessaire la réalisation de biopsies (extra-cardiaques, voire cardiaques) pour typage de l'amylose quand cette fixation est associée à la présence d'une immunoglobuline monoclonale, particulièrement si le taux de chaînes légères libres monoclonales est élevé dans le sérum.

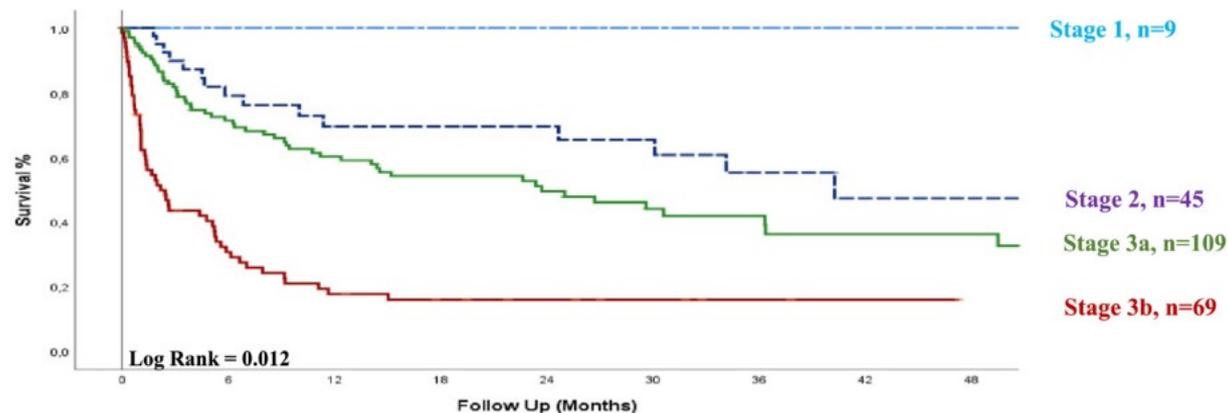
Les marqueurs biologiques d'atteinte cardiaque permettent d'évaluer la sévérité de la cardiopathie amyloïde et

Score pronostique européen pour l'amylose AL	TNT-hs ≥ 50 ng/l		NTproBNP ≥ 332 pg/ml		HR pour le décès (95% CI)
		et			
I	0	et	0		
II ou	0	et	1		2,6
	1	et	0		
IIIa	1	et	1		4,9
IIIb	1	et	> 8500 pg/ml		11,1

Autres paramètres pronostiques :	<ul style="list-style-type: none"> - PAS < 90 mmHg - importance de la dyspnée - troubles du rythme ou de conduction - épaisseur du septum - strain longitudinal 	<ul style="list-style-type: none"> - protéinurie $\geq 5g/24h$ - DFG $< 50ml/min/1.73m^2$ - symptômes digestifs - bilirubine conjuguée $> 4 \mu mol/l$ - neuropathie autonome sévère, limitant la station debout
----------------------------------	--	--

Score pronostique européen pour l'amylose AL

	TNT-hs ≥ 50 ng/l	et	NTproBNP ≥ 332 pg/ml	HR pour le décès (95% CI)
I	0	et	0	
II ou	0	et	1	2,6
	1	et	0	
IIIa	1	et	1	4,9
IIIb	1	et	> 8500 pg/ml	11,1



Amira Zaroui, ESC Heart Failure, 2024

Mondor Amyloidosis Cardiac Staging (MACS) for AL patients with severe cardiac involvement

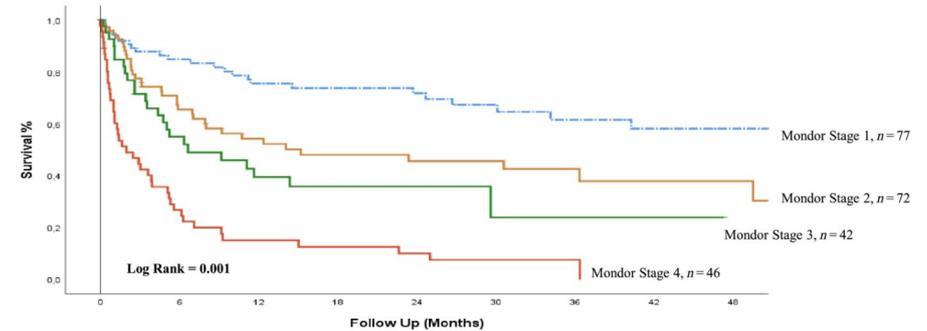
stage 1: troponine HS ≤ 107 ng/L et NT-proBNP ≤ 3867 ng/L

stage 2 : NT-proBNP > 3867 ng/L

stage 3 : troponine HS >107 ng/L, indépendamment du NT-proBNP et Bilirubine conjuguée ≤ 4 $\mu\text{mol/L}$

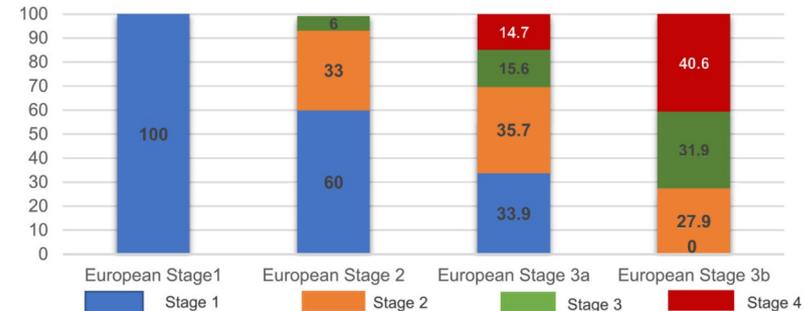
stage 4: troponin HS >107 ng/L et Bilirubine conjuguée > 4 $\mu\text{mol/L}$

(B) All cause mortality and cardiac transplant according to Mondor Amyloidosis Cardiac Stage



	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	
77	56	60	50	47	46
72	49	43	40	39	38
42	23	20	19	18	18
46	11	7	6	4	0

(C) Prevalence of Mondor Amyloidosis Cardiac Stages within European stages



Objectif : réduire à un taux minimum, et le plus rapidement possible, la protéine monoclonale responsable des dépôts grâce à la chimiothérapie ciblant le clone pathogène la produisant.

Le traitement est adapté au stade de gravité et de la réponse au traitement et repose sur

- la chimiothérapie associant 3 classes thérapeutiques (VCD) : corticoïdes (dexaméthasone D), inhibiteurs de protéasome (bortezomib V), et un agent alkylant (cyclophosphamide C).
- l'anticorps humanisé anti-CD38 daratumumab, ciblant spécifiquement le clone plasmocytaire, a montré son efficacité rapide pour la réduction des chaînes légères circulantes.
- les nouvelles générations d'immunomodulateurs comme le pomalidomide .

La mise à jour et l'optimisation des vaccins (grippe annuelle, pneumocoque, SARS Cov2) sont particulièrement importantes pour prévenir des épisodes infectieux dans cette population fragile

Atteinte cardiaque	
Médicaments contre-indiqués	Inhibiteurs calciques bradycardisants
Médicaments nécessitant avis spécialisés	Digitaliques IEC et sartans Bétabloquants
Médicaments utiles	Amiodarone en cas de troubles du rythme Anticoagulation si troubles du rythme auriculaire
	Diurétiques de l'anse, svt à fortes doses. Si nécessaire, combinaisons diurétique de l'anse + thiazidique et/ou anti-aldostérone ou modamide)
Atteinte rénale	
Médicaments utiles	Diurétiques de l'anse et/ou thiazidiques et/ou épargneurs de potassium si œdèmes liés au syndrome néphrotique
	Anticoagulation efficace à envisager si hypoalbuminémie profonde (< 20g/l)
Hypotension orthostatique	maintenir un taux d'hémoglobine correct (> 11 g/dl) avec éventuellement l'utilisation d'EPO ; port de bas de contention,
	Midodrine 2,5 mg x 3 fois / j, à augmenter jusqu'à 10 mg x 3 / j
	Fludrocortisone (souvent mal tolérée, rétention hydro-sodée)
	Droxidopa (prodrogue de la noradrénaline): 100 mg x 2/j per os initialement, à augmenter en fonction de la réponse clinique

La réponse au traitement hématologique est évaluée par la régression des chaînes légères libres de façon répétée et adaptée à la gravité et à la réponse au traitement .

Suivre l'évolution des chaînes légères libres sériques sur le long terme, afin de détecter précocement une rechute.

Le suivi cardiologique vise à d'objectiver la **réponse d'organe** sera répété et adapté à la gravité et à la réponse au traitement.

Un suivi pluridisciplinaire est nécessaire,

Hémato

- Dosage des chaînes légères libres sériques circulantes
- Electrophorèse des protides sériques et urinaires
- Immunofixation ou immunoélectrophorèse des protides sériques et urinaires

Néphro : Créatininémie, protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, protéinurie des 24 heures, bandelette urinaire , échographie rénale

Cardiaque

- Echographie cardiaque avec mesure du septum interventriculaire et du strain longitudinal, ECG, +/- IRM cardiaque, +/- holter ECG (en cas d'atteinte cardiaque)
- Troponine, BNP ou NT-proBNP,

Biologie autre

- Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubine conjuguée
- Bilan de coagulation avec dosage du facteur X
- Ferritinémie (recherche de saignements digestifs)
- TSH/ LDH/ uricémie

Autre

- Radiographie pulmonaire
- Echographie abdominale avec mesure du foie et de la rate
- +/-EMG (électromyogramme)