



cardiogen
filère nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires ou rares



Groupe
Insuffisance Cardiaque
& Cardiomyopathies

CONSENSUS D'EXPERTS SUR LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES

Prise en charge des Amyloses cardiaques

*Document rédigé par la
Filère Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN,
endossé par le Groupe de travail Insuffisance cardiaque
et Cardiomyopathies de la SFC*

1. Introduction

On désigne sous le terme d'amylose un groupe de maladies systémiques caractérisées par une **infiltration interstitielle de dépôts inertes et acellulaires** (contrairement aux processus tumoraux et inflammatoires) constitués de protéines fibrillaires insolubles, conséquence d'un défaut de repliement protéique.

Les principales protéines en cause sont les chaînes légères d'immunoglobulines – amyloses AL, la transthyréine (aussi appelée préalbumine, transporteur de la Thyroxine et du Rétinol) – amyloses ATTR, mais aussi la Sérum Amyloïde A protéine (ou SAA) produite en excès lors des situations inflammatoires chroniques – amyloses AA, ou encore la bêta2globuline, le fibrinogène... Il existe à ce jour une soixantaine de protéines au potentiel amyloïdogène, dont 36 ont été rapportées chez l'homme et 3 représentant l'essentiel des formes cardiaques (en sachant que cela est rare pour les amyloses AA). **Les organes cibles dans lesquels se déposent les fibrilles dépendent de la protéine impliquée et sont variables d'une personne à l'autre.**

Le type d'amylose dépend de la protéine impliquée, qui peut être présente à l'état normal (comme dans l'amylose à transthyréine – ATTR) ou sécrétées de façon anormale (comme dans l'amylose à chaînes légères – AL – ou l'amylose inflammatoire – AA). La plupart des amyloses cardiaques sont des formes acquises, comme les amyloses AL, ATTR sauvage (ATTRwt) ou AA, mais certaines sont héréditaires du fait de mutation du gène de la protéine impliquée, comme dans l'amylose ATTR héréditaire (ATTRv).

Les différents types d'amylose cardiaque :

- Amylose à transthyréine non mutée (ou sauvage) dite « amylose systémique sénile » (ATTRwt)

- Forme acquise. Transthyréine sauvage.
- Physiopathologie non élucidée.
- Hommes âgés principalement touchés.
- Atteinte cardiaque prédominante, canaux carpiens, canal lombaire étroit et surdité.

- Amylose à transthyréine héréditaire ou ATTRv (v pour variant)

- Mutation du gène de la transthyréine (*TTR*).
- Transmission autosomique dominante, pénétrance variable selon la mutation.
- Production hépatique de TTR anormale, instable.
- Atteinte cardiaque et neurologique variable suivant la mutation (> 120 connues)
- 4% de la population afro-américaine porteuse de la mutation Val122Ile, atteinte cardiaque prédominante.
- Forme portugaise précoce (30-40 ans) neurologique, ou tardive (mixte neurologique et cardiaque).

- Amylose AL

- Causes : Gammopathie monoclonale, Myélome.
- Excès de chaînes légères (Lambda > Kappa) plus ou moins associées à une chaîne lourde (IgG, IgM, ...).
- Atteinte rénale souvent associée.

La prévalence exacte de l'amylose est encore mal connue, car c'est une pathologie sous diagnostiquée. La présence de dépôts de fibrilles amyloïdes en proportion variable est rapportée dans **25% des cœurs après 85 ans** sur des séries autopsiques et une amylose cardiaque **chez 12% des sténoses aortiques serrées**, **7% des cardiomyopathies hypertrophiques**, **15% des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée**, **10% des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection modérément réduite ou réduite**, **2%** des troubles de la conduction de haut degré ou des patients opérés de canal carpien idiopathique, et de l'ordre de **1,5% en population générale chez les hommes de plus de 80 ans en scintigraphie**.

2. Critères diagnostiques

Les manifestations et les symptômes dépendent du (ou des) organe(s) atteint(s) et du type d'amylose. En cas d'atteinte cardiaque, les symptômes les plus classiques sont ceux de **l'insuffisance cardiaque** (EPOF) : essoufflement anormal, prise de poids rapide, œdèmes des membres inférieurs, fatigue ; mais de nombreux autres symptômes tels que des **douleurs thoraciques** (parfois angineuses typiques), des **palpitations** ou une **syncope** peuvent être le mode d'entrée dans la maladie. A l'interrogatoire, outre les symptômes, il convient de rechercher des **antécédents familiaux de cardiopathie** ou de **neuropathie** qui peuvent orienter vers une forme d'amylose ATTR héréditaire.

Signes cliniques de l'amylose cardiaque

- Insuffisance cardiaque.
- Syncope, conduction anormale (antécédent de pacemaker).
- Canal carpien, canal lombaire étroit, rupture du tendon du long biceps, surdité.
- Neuropathie périphérique des petites fibres : crampes, paresthésies, anomalie sensitive, atteinte motrice tardive.
- Dysautonomie (hypotension orthostatique).
- Macroglossie, trouble de la déglutition, dénutrition.
- Ecchymoses périorbitaires.
- Dysautonomie vasculaire, digestive, urinaire.

L'atteinte d'un autre organe, tels que le rein, ou la présence d'une neuropathie, ou le suivi d'un patient porteur d'une forme familiale permet parfois d'évoquer le diagnostic d'une atteinte cardiaque **à un stade précoce de la maladie**, avant même l'apparition des signes d'insuffisance cardiaque.

En cas d'atteinte cardiaque, l'amylose se manifeste essentiellement par une **infiltration du myocarde ventriculaire**. Le degré d'infiltration est variable en fonction des individus, du type d'amylose et surtout du stade où est diagnostiquée la maladie.

L'évolution se fait vers un tableau d'**insuffisance cardiaque initialement à fraction d'éjection préservée**. L'amylose cardiaque peut être diagnostiquée de façon contemporaine à une sténose aortique serrée, ou parfois au décours d'un épisode de fibrillation atriale ou de ce qui est interprété comme un syndrome coronarien aigu (dyspnée avec élévation de la troponine et onde Q à l'ECG). L'atteinte des voies de conduction peut donner **des troubles conductifs de haut degré** ; de même, en cas d'amylose ATTR, les troubles conductifs sont fréquents et peuvent nécessiter une implantation de stimulateur cardiaque prophylactique avec des indications larges.

Quand penser à l'amylose cardiaque ?

- Devant toute cardiomyopathie hypertrophique.
- Devant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.
- Devant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée avec hypertrophie ventriculaire.
- Devant toute hypertrophie ventriculaire supérieure à 12mm, particulièrement en présence de troubles conductifs (BSA ou BAV) ou d'une arythmie atriale.
- Devant un rétrécissement aortique serré avec hypertrophie ventriculaire franche ou à bas débit, bas gradient.
- Devant une hypertrophie myocardique (12 mm ou plus) avec un épanchement péricardique.

Le diagnostic d'amylose cardiaque se fait en deux étapes : suspecter, puis confirmer et typer l'amylose. L'amylose étant une maladie systémique pouvant intéresser l'ensemble de l'organisme, sa suspicion nécessite une approche clinique avec un **interrogatoire large**, qui outre les **antécédents familiaux de cardiopathie ou de neuropathie** et les **symptômes cardiovasculaires**, s'attachera à rechercher des antécédents personnels de **syndrome du canal carpien**, de **canal lombaire étroit**, **une perte de l'audition**, ou encore des **signes de neuropathie sensitive ou motrice**, ainsi qu'un examen clinique complet à la recherche d'une **ecchymose périorbitaire** ou d'une **macroglossie**, d'une **rupture d'un tendon bicipital**, d'une pression artérielle normale ou basse, discordante avec le tableau d'hypertrophie ventriculaire, et bien sûr, de signe d'insuffisance cardiaque.

Du point de vue **biologique**, il est fréquent de retrouver une ascension de la troponine en plateau, signe de souffrance myocardique par les fibrilles amyloïdes, ainsi qu'une ascension franche des peptides natriurétiques, discordants avec le tableau clinique ou échocardiographique. Il est fréquent de retrouver une insuffisance rénale chronique plus ou moins sévère associée dans les formes évoluées. Outre leur intérêt diagnostique, ces paramètres biologiques ont un intérêt pronostique.

L'électrocardiogramme peut mettre en évidence une arythmie atriale, paroxystique ou permanente, des troubles de la conduction, atrio-ventriculaires et/ou intraventriculaires, un microvoltage à l'ECG, discordant avec l'hypertrophie ventriculaire. Attention, il s'agit d'un signe classique mais finalement tardif et donc très inconstant et dont l'absence ne doit pas faire écarter le diagnostic.

L'échocardiographie transthoracique va étayer la suspicion clinique. Dans les formes typiques, le signe clé est l'épaississement ventriculaire, circonférentiel mais souvent asymétrique, mais qui peut être minime voire absent dans les formes débutantes ou dans les amyloses AL. L'échocardiographie transthoracique retrouvera surtout une altération de la contraction longitudinale (vélocités de l'onde S' en mode DTI à l'anneau mitral) et des paramètres de déformation des ventricules droit et gauche, typiquement une diminution du strain longitudinal global épargnant la pointe et prédominant à la base pour le ventricule gauche, une dysfonction diastolique parfois au stade de restriction, variable en fonction de la volémie, un épaississement du septum interauriculaire et/ou valvulaire parfois associé à un rétrécissement aortique, et une lame d'épanchement péricardique postérieure. Par ailleurs, la fraction d'éjection du ventricule gauche est longtemps conservée alors que la contractilité (Strain VG) et le débit cardiaque sont altérés.

Le recours à **l'IRM cardiaque n'est pas systématique** mais peut s'avérer utile pour confirmer l'étape de suspicion, particulièrement en cas de doute échocardiographique (patient peu échogène, épaisseur septale limite) et/ou l'absence de fixation du radiotracer osseux à la scintigraphie ou en présence d'une gammopathie monoclonale pour justifier d'un recours aux biopsies (cf ci-dessous). En cas de réalisation, la plus-value de l'IRM cardiaque se situe essentiellement au niveau de **l'étude des propriétés tissulaires** avec le **rehaussement tardif** après injection de gadolinium qui est bien corrélé aux zones de dépôt des fibrilles amyloïdes ainsi que de la mesure du volume extracellulaire (mesure du T1 avant et après gadolinium) qui permettent d'estimer la charge amyloïde.

Le rehaussement tardif peut observer une distribution en patches, particulièrement au début de la maladie et dans l'amylose AL, ou avoir une topographie typiquement sous-endocardique circonférentielle qui devient transmurale avec l'augmentation de la charge amyloïde.

La scintigraphie « osseuse » (DPD ou HMDP) est l'élément clé en ce qui concerne le diagnostic de l'amylose cardiaque, en particulier dans les formes ATTR : il n'y a normalement jamais de fixation du traceur sur un cœur normal. La présence d'une fixation du traceur osseux sur le myocarde permet de poser le diagnostic d'amylose cardiaque avec une très haute sensibilité et une forte spécificité. Elle est quasi constante dans les formes ATTR dès lors que l'épaisseur cardiaque est supérieure à 12 mm, mais n'est observée que dans 1/3 des amyloses AL, avec une intensité de fixation moindre que dans les ATTR. Il faut toujours coupler la scintigraphie « osseuse » à une **recherche de gammopathie monoclonale** par la réalisation d'une immunoelectrophorèse des protéines sériques et urinaires, et un dosage des chaînes légères libres (kappa et lambda) sériques de façon à écarter la possibilité d'une amylose AL.

Qu'il s'agisse de l'interrogatoire, de l'examen clinique ou des examens complémentaires, le tableau est souvent incomplet, c'est la combinaison des signes et indices qui doit faire suspecter le diagnostic.

Pourquoi dépister l'amylose cardiaque ?

Le pronostic est sévère à court terme en l'absence de traitement.

Il existe des traitements spécifiques pour les ATTR et les AL qui ont un impact pronostic important.

La prise en charge cardiologique est **différente d'une insuffisance cardiaque « classique »**.

La confirmation et le typage de l'amylose nécessitent régulièrement la réalisation de biopsies, d'abord extracardiaques (glandes salivaires accessoires, graisse sous-ombilicale, cutanée ou rénale). L'expérience de l'anatomopathologiste, ainsi que l'information (recherche de dépôts amyloïdes), sont capitales pour la réalisation des colorations spécifiques et l'interprétation des analyses. Il est important de **conserver les prélèvements** dans le formol et en congélation pour permettre la réalisation des techniques anatomopathologiques diagnostiques (immunofluorescence).

La biopsie endomyocardique n'est pratiquée qu'en cas d'absence de dépôts amyloïdes sur les biopsies extracardiaques. Dans tous les cas, il faut effectuer **une coloration au rouge Congo** pour confirmer la présence de dépôt d'amylose puis un **immunomarquage** (avec des anticorps spécifiques) et une immunofluorescence pour typer l'amylose (principalement AA, AL et ATTR). **Le typage de l'amylose est essentiel** car il va permettre de guider la thérapeutique. Il arrive que l'immunomarquage ne permette pas de typer l'amylose. Dans ce cas, le recours à une **analyse protéomique** peut permettre d'identifier la protéine impliquée notamment en cas de doute diagnostique entre AL et ATTR ou pour identifier une amylose plus rare (ApoA1, ApoA4, etc.).

Il existe **une situation** dans laquelle il y a consensus d'experts pour **ne pas réaliser les biopsies** : en cas de scintigraphie « osseuse » positive modérée à intense (grade 2 ou 3 de Perugini), qui est désormais acceptée comme une preuve d'amylose cardiaque, **à condition** qu'il n'y ait aucune gammopathie et que les signes extracardiaques ou le phénotype soient en rapport avec une amylose ATTR.

En présence d'une gammopathie monoclonale, le recours à une preuve histologique est donc obligatoire car la fixation myocardique du traceur osseux en scintigraphie ne permet pas d'écarter une amylose AL (10% des AL et quelle que soit la sévérité de la fixation).

Une fois éliminée une amylose AL, le diagnostic le plus fréquent est celui d'une amylose ATTR. La différence entre une forme sauvage et une forme héréditaire ne peut se faire que sur la base d'une analyse génétique, la présentation clinique et paraclinique ne permettant pas de différencier les 2 formes.

L'analyse génétique va rechercher une mutation pathogène sur le gène de la transthyrétine (localisé en *18q11.2-12.1*, donc sur le chromosome 18) qui poserait le diagnostic d'une forme héréditaire (autosomique dominant). **L'analyse génétique doit être systématique en cas de diagnostic confirmé d'amylose ATTR**, quel que soit l'âge du patient, même en l'absence d'antécédent familial ou de neuropathie associée. En effet, il existe des variants d'expression exclusivement cardiaque dont l'expression (et le diagnostic) peut être tardif, sans possibilité de distinction avec une forme sauvage (13). Faire ce diagnostic même à un âge avancé peut ne pas avoir de conséquence pour le patient lui-même mais a un intérêt majeur pour ses descendants, et l'ensemble de sa famille.

3. Bilan du patient avec la pathologie

3.1 Bilan initial

Comme évoqué plus haut, le diagnostic d'amylose cardiaque se fait en deux étapes : une étape de suspicion de l'amylose, puis une étape de confirmation et de typage l'amylose.

Le bilan initial se situe au niveau de l'étape de suspicion et consiste en un **interrogatoire**, un **examen clinique complet**, un bilan biologique avec notamment un **dosage de troponine**, des **peptides natriurétiques**, de la **créatinine** et la recherche d'une **gammopathie monoclonale** avec immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires, et un **dosage des chaînes légères libres sériques**, un **électrocardiogramme** et une **échocardiographie transthoracique**.

La recherche d'une gammopathie monoclonale

Électrophorèse des protéines et Immunofixation sériques

- Pic monoclonal d'immunoglobuline étroit dans la zone des β ou γ -globulines
- Parfois hypogammaglobulinémie isolée Immunofixation (Immunoélectrophorèse) (sang).
- Identification de la chaîne légère libre Kappa (**K**) et/ou Lambda (**λ**). responsable de l'amylose plus ou moins associée à une chaîne lourde (IgG, IgA, IgM...).

Dosage des chaînes légères libres (CLL) K et λ (sang)

- Diagnostic des Ig monoclonales non détectables à l'électrophorèse des protéines (EP).
- Excès relatif de la CLL impliquée.
- **Attention** : l'insuffisance rénale majeure le taux des deux types de CLL. Protéinurie de Bence Jones = CCL urinaires.

Dans la majorité des cas, en présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, une pression artérielle systolique < 130 mmHg, un bloc auriculo-ventriculaire, un microvoltage, une hypertrophie impliquant la paroi postérieure, une élévation des pressions de remplissage et une altération des paramètres de déformation (strain longitudinal) du ventricule gauche prédominante à la base sont autant d'indices qui permettent de suspecter le diagnostic avec une bonne sensibilité.

L'IRM cardiaque, non obligatoire, peut éventuellement venir compléter le bilan initial mais ne doit pas retarder l'étape de confirmation, particulièrement en présence d'une gammopathie monoclonale.

Échocardiographie et IRM de l'amylose cardiaque

Échocardiographie

- Hypertrophie VG concentrique $>$ asymétrique (septum > 12 mm).
- Altération du strain longitudinal global ventriculaire gauche (basal $>$ apical) ; ou en cas de difficultés, vitesse de l'onde S' en mode Doppler tissulaire < 6 cm/sec à l'anneau mitral latéral.
- Épaississement des valves (mitrales et tricuspides).
- Profil transmitral restrictif (non constant $\leq 30\%$).
- Épanchement péricardique postérieur.
- Hypertrophie ventriculaire droite (> 5 mm).

IRM Cardiaque

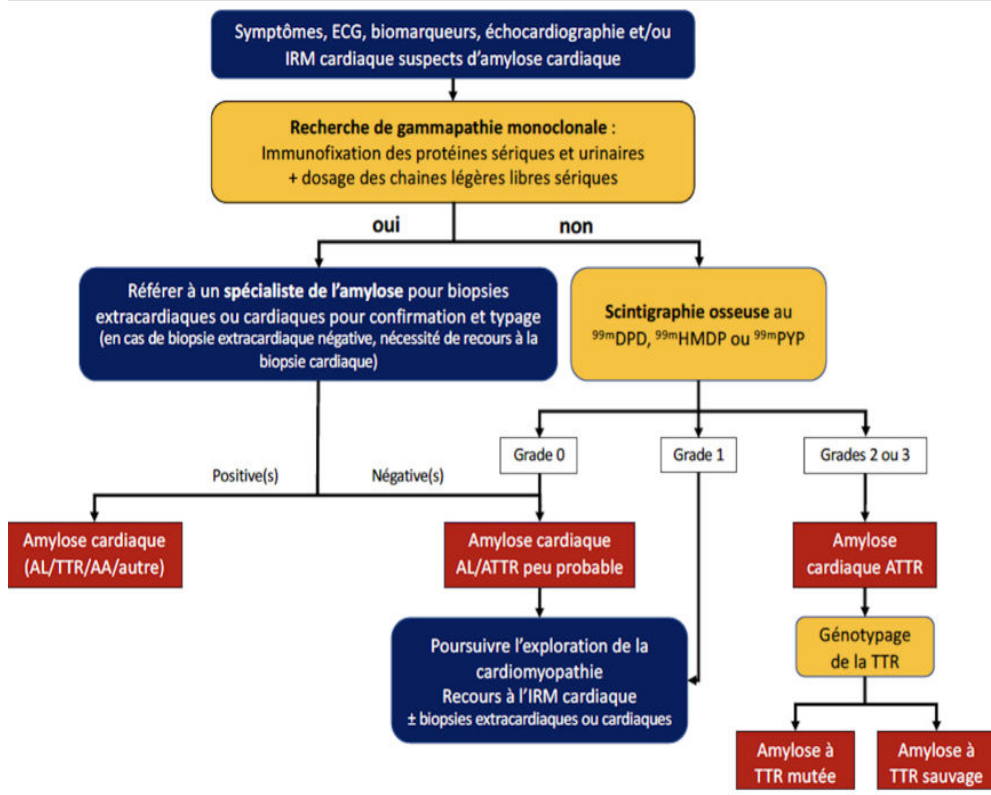
- Anomalies morphologiques (cf. échographie).
- Allongement important et diffus du temps de relaxation T1 avant gadolinium.
- Réhaussement tardif diffus après injection de gadolinium (VG, VD, OG, OD).
- Difficulté d'annulation du myocarde sur le TI scout.
- Augmentation du volume extracellulaire.

La réalisation d'un Holter-ECG permet de rechercher des troubles de la conduction, mais surtout des troubles du rythme paroxystiques, particulièrement à l'étage atrial, fréquents au moment du diagnostic.

3.2 Bilan étiologique

Le bilan étiologique consiste à **confirmer et à typer l'amylose**, c'est-à-dire trouver la protéine source. Comme évoqué plus haut, la procédure diagnostique standard nécessite la réalisation de **biopsies** extracardiaques voire cardiaques pour une analyse immunohistochimique, voire protéomique.

Une procédure dérogatoire se basant sur la **recherche d'une gammopathie monoclonale et la réalisation d'une scintigraphie osseuse** permet de poser le diagnostic d'amylose cardiaque ATTR sans recours à la biopsie, selon l'algorithme présenté ci-dessous.



La scintigraphie osseuse (DPD ou HMDP)

- Une fixation intense et diffuse du cœur est évocatrice d'amylose TTR.
- L'absence de fixation cardiaque est en faveur d'une amylose AL en cas de biologie (peptides natriurétiques et troponine), d'échocardiographie ou d'IRM suspectant une amylose cardiaque : intérêt pronostique+++.

La scintigraphie osseuse est un examen essentiel pour le diagnostic et le typage des amyloses cardiaques.

- Deux principaux radiotraceurs diphosphonates marqués au ^{99m}Tc sont utilisés en France : l'acide -3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique (^{99m}Tc -DPD) et l'hydroxyméthylène diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP).
- Le mécanisme de fixation cardiaque de ces traceurs n'est pas encore élucidé. Il s'agit probablement d'une affinité pour des microcristaux calciques qui sont présents dans les cœurs amyloïdes.
- La scintigraphie ne peut s'analyser qu'en fonction de la présence ou non d'une gammopathie. Il faut donc prescrire la scintigraphie osseuse avec les examens biologiques sanguins et urinaires à la recherche d'une gammopathie avec dans le sérum : électrophorèse sanguine, immunofixation des Ig, dosage des chaînes légères libres, et une recherche de protéinurie.

Comment se réalise la scintigraphie osseuse ?

- ^{99m}Tc -HMDP ou ^{99m}Tc -DPD par intraveineuse (l'activité injectée : 9-10MBq/kg), les imageries corps entier (CE) face antérieure et face postérieure sont acquises. Celles-ci sont généralement complétées par une tomoscintigraphie thoraco-abdominale couplée au scanner (SPECT/CT TAP) afin de visualiser la fixation du radiotraceur dans les différents plans de l'espace (myocarde, intraventriculaire).

L'acquisition de la scintigraphie :

- Temps précoce à 10 minutes (temps suffisant pour fixer les tissus mous amyloïdes) suivi d'une SPECT/CT TAP puis **temps tardif** à 3 heures ou temps osseux (temps nécessaire pour que le traceur fixe l'os) suivi d'une SPECT/CT TAP. Il est important de mesurer le rapport de fixation du Cœur/Corps total au-delà du score de Perrugini qui est uniquement visuel.
- Il est possible de réaliser une scintigraphie en **temps précoce** et de mesurer le rapport cœur/médiastin à condition qu'un scanner (SPECT) soit réalisé afin de bien différencier la fixation myocardique du passage vasculaire intraventriculaire.

En présence d'une **gammopathie monoclonale**, la scintigraphie au traceur osseux, quel que soit le résultat, **ne permet pas d'exclure une amylose AL** et nécessite un recours aux biopsies, initialement extracardiaque, et si nécessaire endomyocardique, pour une preuve histologique de l'amylose.

Examens anatomopathologiques

Biopsie de tissus extra-cardiaques

- Glandes salivaires, rectum, graisse abdominale, cutanée, nerf...
- L'expérience et la bonne information de l'anatomopathologiste sont capitales pour la réalisation des colorations dédiées et l'interprétation des analyses.
- Si les biopsies extracardiaques sont négatives, on ne peut pas exclure une amylose.

Il faut dans ce cas réaliser une **biopsie endomyocardique** (VD ou VG).

Deux objectifs :

- **Prouver l'amylose** : coloration rouge Congo positive et biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.
- **Typier l'amylose (par immunofluorescence)** : transthyrétine, kappa, lambda, AA.

En fonction du type d'amylose, il convient ensuite de **rechercher une atteinte systémique**, comme l'atteinte rénale (protéinurique) en cas d'amylose AL, **l'atteinte neurologique** (neuropathie sensitive ou motrice), ou **l'atteinte ophtalmologique**. Dans tous les cas, il convient de **dépister une dysautonomie**, dont l'existence et la gravité sont des éléments forts de pronostic.

3.3 Bilan complémentaire d'investigation des symptômes

L'évaluation des symptômes, outre l'interrogatoire et l'examen clinique, repose essentiellement sur le **test de marche des 6 minutes** qui permet d'évaluer les capacités fonctionnelles du patient et de diagnostiquer une éventuelle insuffisance chronotrope. **L'épreuve d'effort n'a pas beaucoup d'intérêt** car les capacités fonctionnelles sont souvent limitées et peuvent être explorées par le test de marche. Ce dernier peut-être aussi perturbé par la neuropathie périphérique.

3.4 Stratification du risque

En pratique clinique, la stratification du risque **se base sur le stade NYHA (New York Heart Association) de la dyspnée** (en sachant qu'elle peut être inapplicable en cas de neuropathie périphérique invalidante) et **les doses de diurétiques** nécessaires à la contrôler. La plupart des scores de stratification du risque reposent sur le bilan biologique, soit sur la base d'une augmentation de la **troponine et/ou des peptides natriurétiques** (8), soit sur la base d'une augmentation des **peptides natriurétiques** et/ou d'une diminution **du débit de filtration glomérulaire**. Enfin, le **strain longitudinal** global ou apical est également un paramètre pronostique utile.

4. Prise en charge thérapeutique

Le traitement repose surtout sur le traitement spécifique, qui **dépend de la protéine source** (cf ci-dessous). En parallèle, il existe des points importants, communs au traitement de toutes les amyloses cardiaques en particulier au stade de l'insuffisance cardiaque, ainsi que la prise en charge des autres atteintes d'organes potentiellement associées.

4.1 Prise en charge cardiaque

Pour l'insuffisance cardiaque, le **contrôle des apports sodés** et le **traitement diurétique** (diurétiques de l'anse) permettent de diminuer les signes congestifs dont la dyspnée. A l'inverse, un excès de diurétique et/ou de restriction sodée peut majorer les phénomènes d'hypotension orthostatique en cas de dysautonomie. **Les bêtabloquants sont classiquement contre-indiqués** pour leurs effets inotropes, dromotropes et chronotropes négatifs. En particulier ils peuvent révéler ou aggraver une insuffisance chronotrope mal tolérée (l'augmentation de la fréquence cardiaque étant le seul moyen d'adapter le débit cardiaque à l'effort étant donné la dysfonction diastolique ne permettant pas d'augmenter le volume d'éjection systolique). **Les inhibiteurs calciques non-dihydropyridines sont également contre-indiqués** pour leurs effets essentiellement chronotropes négatifs. Les IEC et les ARA2 peuvent être mal tolérés avec des hypotensions sévères, particulièrement en cas de dysautonomie, et doivent être manipulés avec prudence et adaptés aux doses de diurétiques. **Les digitaliques sont traditionnellement contre-indiqués** du fait d'une rétention supposée par les fibres amyloïdes exposant à un risque de surdosage. Certaines cohortes montrent que le risque de surdosage viendrait plutôt de l'insuffisance rénale fréquemment associée, ce qui nécessite, en cas de prescription, une surveillance rapprochée.

Les arythmies supraventriculaires, paroxystiques ou permanentes, sont fréquentes au diagnostic ou au cours du suivi et nécessitent la mise en place (indépendamment du score de CHA₂DS₂-VASc) d'une **anticoagulation efficace** pour prévenir le risque thrombo-embolique. Il n'existe pas de différence pronostique entre anticoagulants oraux directs et antivitamine K. Dans tous les cas, **en cas de projet de cardioversion, il convient d'écarter en amont la présence d'un thrombus intra-auriculaire** qui est fréquemment la cause d'annulation d'une cardioversion. **L'ablation de fibrillation atriale donne souvent des résultats décevants** du fait de l'existence de dépôts amyloïdes diffus dans les oreillettes.

L'**amiodarone** est la seule anti-arythmique disponible en cas de trouble du rythme et peut parfois démasquer une insuffisance chronotrope. Les troubles de la conduction, voire les insuffisances chronotropes, fréquents dans l'amylose cardiaque, sont traités par la mise en place de **stimulateurs cardiaques** dont les seuils et la stimulation ventriculaire augmentent avec le temps. La présence de troubles du rythme ventriculaire doit faire discuter la mise en place d'un **défibrillateur automatique implantable**, particulièrement en cas d'amylose AL.

Néanmoins il semble que la survenue d'arythmies sévères soit le marqueur de la gravité et de l'évolution de la cardiopathie, et que l'implantation d'un DAI n'influence pas significativement la survie, sauf lorsqu'ils sont implantés en attente de transplantation cardiaque.

En cas d'insuffisance cardiaque avancée, et en fonction de l'âge du patient, étant donné l'efficacité des thérapies ciblées, une **transplantation cardiaque** peut être envisagée, avec de bons résultats dans des cas très sélectionnés.

Traitement cardiologique

Adapté à chaque patient et à chaque type d'amylose.

Traitement médical

- **DANGER** des bradychardisants (BB) si cardiopathie restrictive sévère. Aggravation de l'IC.
- **DANGER** des dromotropes négatifs (BB, IC), majoration des troubles de la conduction.
- **DANGER** des hypotenseurs si dysautonomie (IEC, IC...).

Traitement rythmologique

Prévention de la mort subite (PM ou DAI à discuter). Resynchronisation (possible, à discuter au cas par cas, BAV1 long, ...).

4.2 Thérapies ciblées

Le traitement ciblé dépend du type de la protéine impliquée et repose soit sur le **contrôle de la sécrétion de la protéine** (amylose AL et ATTR), soit sur le **contrôle de la formation des fibrilles amyloïdes**.

L'amylose ATTR a connu d'importantes avancées thérapeutiques ces dernières années, avec notamment sur le plan cardiaque la publication des résultats de l'étude ATTR-ACT qui a comparé les effets du **Tafamidis** contre placebo, permettant de montrer une **diminution de 30% de la mortalité et des hospitalisations** pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo. Ce résultat s'accompagne d'une meilleure qualité de vie et de meilleures capacités fonctionnelles chez les patients traités. Une étude d'extension a permis de confirmer ces résultats sur 30 mois aboutissant à une autorisation de mise sur le marché du Tafamidis 61 mg dans le traitement des amyloses cardiaques ATTR, qu'elles soient sauvages ou mutées. Les résultats semblent meilleurs chez les patients en classe II et III et chez les patients traités pour amylose « sauvage ».

Des traitements oligonucléotides (ARN interférents et ARN antisens), permettant de bloquer la traduction de l'ARNm de la transthyrétine, et donc la production de protéine, sont à l'essai, avec des données exploratoires encourageantes sur les paramètres morphologiques et fonctionnels cardiaques et une amélioration des capacités fonctionnelles (données non publiées) en comparaison au placebo pour le Patisiran. L'émergence de ces nouvelles thérapeutiques ayant montré leur efficacité dans les amyloses ATTR mutées avec atteinte neurologique a permis de progressivement restreindre drastiquement les indications de transplantation hépatique dans cette indication.

Enfin, des essais cliniques de phase précoce pour des **anticorps de monoclonaux** dirigés contre les fibres amyloïdes sont en cours de réalisation, ainsi que des essais de thérapie génique visant à invalider le gène de la transthyrétine.

L'amylose AL a également connu ces dernières années d'importants progrès thérapeutiques, avec notamment l'arrivée des **inhibiteurs du protéasome** et d'**anticorps monoclonaux**, qui permettent d'envisager un contrôle complet de la maladie. La stratégie thérapeutique dépend du processus hématologique et du stade de la maladie et nécessite un avis spécialisé (hématologue, néphrologue) qui peut être appuyé par une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans tous les cas, **une amylose AL** (et par extension, la suspicion d'une amylose AL) **est une urgence thérapeutique qui justifie d'un recours en centre expert**.

Prise en charge thérapeutique

Amylose TTR héréditaire

- Tafamidis 61mg/jour (stabilisateur du tétramère de transthyréline).
- Patisiran ou Inotersen en cas de neuropathie associée (antisens).
- Greffe hépatique +/- cardiaque (de moins en moins réalisée car alternative possible).

Amylose TTR sauvage

- Tafamidis 61mg/jour (stabilisateur du tétramère de transthyréline).
- Greffe cardiaque rarement discutée (car concerne les patients jeunes).

Amylose AL

- Chimiothérapie spécifique (BORTEZOMIB, REVLIMID, DARATUMUMAB, etc...).
- Suivi sur la normalisation des chaînes libres et la diminution des peptides natriurétiques et de la troponine.
- Greffe cardiaque ± rénale possible dans les formes évoluées et chez les patients jeunes.

5. Modalités de surveillance des patients (examens, régularité)

La fréquence et les modalités du suivi **dépendent du type d'amylose et du stade de la maladie**. Le suivi consiste à recueillir les symptômes (stade NYHA de la dyspnée, éventuels lipothymies ou syncopes, etc.), poids, examen clinique à la recherche de signes congestifs, ECG et biologie avec notamment le dosage des peptides natriurétiques, de la troponine et de la créatinine.

Le suivi des amyloses AL est mensuel jusqu'au contrôle du problème hématologique, puis semestriel avec la réalisation d'une échocardiographie transthoracique à laquelle peut venir s'ajouter une IRM cardiaque.

Le suivi des amyloses ATTR est semestriel avec la réalisation d'une échocardiographie transthoracique annuelle à laquelle peut venir s'ajouter une IRM cardiaque. La réalisation d'un test de marche des 6 minutes permet d'évaluer et suivre les capacités fonctionnelles.

Il convient dans tous les cas de réaliser **tous les ans un Holter ECG** à la recherche de troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire et de troubles de la conduction de haut degré.

L'IRM prend sa place dans le suivi pour la **quantification de la charge amyloïde** grâce aux séquences de cartographie du T1.

6. Conseil génétique

Un conseil génétique **doit être proposé** à tous les patients diagnostiqués d'une amylose ATTR, quel que soit l'âge, de façon à différencier une forme sauvage d'une forme héréditaire qui aura un impact familial. Chez les patients atteints d'une amylose cardiaque ATTR prouvée, le génotypage peut être prescrit par le cardiologue qui a une expertise en ce sens afin de pouvoir donner l'information adaptée à la mutation génétique *TTR*.

Génétique

Tests génétiques

- Analyse de la séquence des 4 exons du gène codant la transthyréine (*TTR*).
- Identifie la mutation : *Val30Met*, *Val122Ile*, *Ser77Tyr*...

Conseil génétique

- Intérêt du test génétique des patients même âgés pour leur famille.
- Une amylose à transthyréine n'est considérée sauvage que si le test génétique (*TTR*) est normal.

7. Dépistage familial

Chez les apparentés de patients porteurs d'une mutation de la transthyréine, un dépistage doit être proposé systématiquement auprès d'un généticien dans le cadre d'un **diagnostic génétique pré-symptomatique**. Il est important que le conseil génétique soit fait en équipe pluridisciplinaire et que l'information soit adaptée à la mutation concernée (pénétrance, prise en charge, traitement).

En cas de mutation avérée, le dépistage d'une atteinte cardiaque dépend de la mutation (expression cardiaque ou neurologique) et de l'âge de début de la maladie chez le cas index. **Le dépistage doit débuter environ 10 ans avant l'âge de début du cas index pour les formes cardiaques** (en pratique souvent à partir de 50-60 ans) et consiste en la réalisation d'un examen clinique, un ECG, un dosage des peptides natriurétiques et d'une échocardiographie annuelle et d'une IRM cardiaque et scintigraphie osseuse **tous les 3 ans**.

8. Hygiène de vie et restrictions liées à la pathologie

Les consignes **diététiques** qui doivent être proposée en présence d'amylose cardiaque sont celles communes à l'insuffisance cardiaque et reposent essentiellement sur la restriction hydrosodée de façon à limiter la dyspnée, en accompagnement d'un traitement diurétique. Cette restriction doit être adaptée aux symptômes et réalisée avec précaution en cas de cardiopathie restrictive ou de dysautonomie devant le risque d'hypotension symptomatique.

9. Coordonnées utiles

• Le site internet du **Réseau Amylose** (<https://reseau-amylose.org>) :

Il comporte de nombreuses informations sur les amyloses cardiaques pour les patients et les soignants. Tel : 01.49.81.22.53.

• Le site internet de la **Filière nationale de santé Cardiogen** www.filiere-cardiogen.fr : il comporte diverses informations ou documents dont les coordonnées des centres experts en France.

• **Le Centre de Ressources Psychologiques** : vous pouvez contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation par mail à « psy.cardiogen.psl@aphp.fr ».

• **L'Association Française Contre l'Amylose** : <https://amylose.asso.fr/> L'Association développe de nombreux projets et ressources pour optimiser la qualité de vie des patients atteints d'amylose notamment l'écoute, l'aide sociale et psychologique. Tel : 04.91.81.17.16 ou par mail ; <https://amylose.asso.fr/lassociation/contact/>.

• **Associations de patients rattachées à la filière nationale de santé CARDIOGEN** : www.filiere-cardiogen.fr

10. Les principales références

• PNDS Amyloses Cardiaques : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/pnds_amyloses_cardiaques_v20_version_finale_31082021.pdf

• ESC consensus paper: Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.

• Garcia-Pavia P et al. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072

• Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Maurer M et al. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075. Epub 2019 Sep 4. PMID: 3148086

11. Rédacteurs & relecteurs

Rédacteurs :

Olivier Lairez et Thibaud Damy

Relecteurs :

Michel Slama, Patricia Réant, Philippe Charron et Nicolas Lamblin

Date de diffusion : Octobre 2024

La Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN regroupe tous les acteurs de la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares.

Ces missions sont :



Améliorer la prise en charge des patients



Développer la recherche



Développer la formation et l'information

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients, la filière a pour objectif, entre autres, de diffuser auprès de la communauté cardiologique les bonnes pratiques de prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares, fondées sur les recommandations internationales existantes et sur l'avis d'experts de la filière. C'est pourquoi un programme de documents « consensus d'experts » a été défini au sein de la filière.

Pour plus
d'informations



Coordination Pr. Philippe Charron
CHU Pitié Salpêtrière
47-83 Bd de l'Hôpital,
75013 Paris



01 42 16 12 88



contact@filiere-cardiogen.fr



www.filiere-cardiogen.fr