



L'AMYLOSE CARDIAQUE

Une CMH méconnue

Thibaud Damy*, Jean Rosso*, Dania Mohty**, Nicole Benhaïem*, Jehan Dupuis*,
Jean-François Deux*, Violaine Planté-Bordeneuve*

*Réseau Amylose, Service de Cardiologie, Médecine nucléaire, Anatomie-Pathologie, Hématologie, Imagerie cardiaque et Neurologie, CHU Henri-Mondor, Créteil, thibaud.damy@hmn.aphp.fr

**Service de Cardiologie et Centre de référence des amyloses AL, CHU Limoges

Introduction

L'amylose est la manifestation de plusieurs maladies systémiques (1). La caractéristique commune de ces maladies est une accumulation extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles qui se déposent et envahissent progressivement les tissus, empêchant leur bon fonctionnement (Fig. 1a et 1b). L'infiltration amyloïde cardiaque est responsable d'un épaississement du myocarde créant un aspect de fausse "hypertrophie". Cette infiltration se complique d'insuffisance cardiaque et de troubles de la conduction. Tout cela explique pourquoi le cardiologue est en première position pour faire le diagnostic de Cardiopathie amyloïde (CA). Malheureusement, ce diagnostic est souvent évoqué tardivement après un diagnostic initial "d'insuffisance cardiaque ± à FEVG préservée" ou de "cardiopathie hypertensive". Afin d'améliorer l'orientation diagnostique devant une cardiomyopathie et de dépasser ces simples diagnostics, la Société européenne de Cardiologie (ESC) a récemment revu la définition et la classification des cardiomyopathies. Les Cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) sont définies désormais par un simple épaississement du myocarde regroupant ainsi sous le terme CMH des processus physiopathologiques très différents allant d'une hypertrophie des cardiomyocytes observée dans les CMH sarcomériques (mutation troponine, myosine...) à l'infiltration du myocarde.

d'amylose mais représentent plus de 60 % des cardiopathies amyloïdes.

LES AMYLOSES À TRANSTHYRÉTINE

La transthyrétine (TTR) est une protéine synthétisée par le foie sous forme de monomères. Ces monomères s'assemblent en tétramères qui transportent des protéines (ex. : hormone thyroïdienne, vitamine D) dans le sang. Les amyloses TTR sont de deux types :

- **amylose à transthyrétine dite sénile** où le précurseur est la transthyrétine non mutée (ATTRwt) survenant quasi exclusivement chez des hommes âgés. Les mécanismes de cette amylose ne sont pas connus ;

- **amylose à transthyrétine héréditaire** : la forme familiale où la transthyrétine est mutée (ATTRm) (2). La transmission est autosomique dominante. Plus de 100 mutations pathogènes du gène codant pour la TTR ont été identifiées. Les dépôts tissulaires comportent également de la transthyrétine non mutée. Bien qu'héréditaire, on ne retrouve des antécédents familiaux que dans 50 % des cas. L'atteinte tissulaire est variable suivant la mutation. La mutation ATTR Val30Met

CLASSIFICATION DES AMYLOSES

La classification des amyloses repose sur la nature biochimique de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts. Une vingtaine de protéines peuvent former des fibrilles amyloïdes (fibrinogène, apo A1...). Les formes cardiaques les plus fréquentes sont les amyloses AL (immunoglobuliniques) et les amyloses à transthyrétine (TTR) :

héréditaire (TTR mutée) ou sénile (TTR sauvage) (Tab. 1).

LES AMYLOSES AL

Elles sont liées principalement aux gammopathies monoclonales (MGUS) ou au myélome. Les gammopathies monoclonales sont très fréquentes et touchent environ 10 % des patients de 60 ans. Ces gammopathies se compliquent heureusement rarement

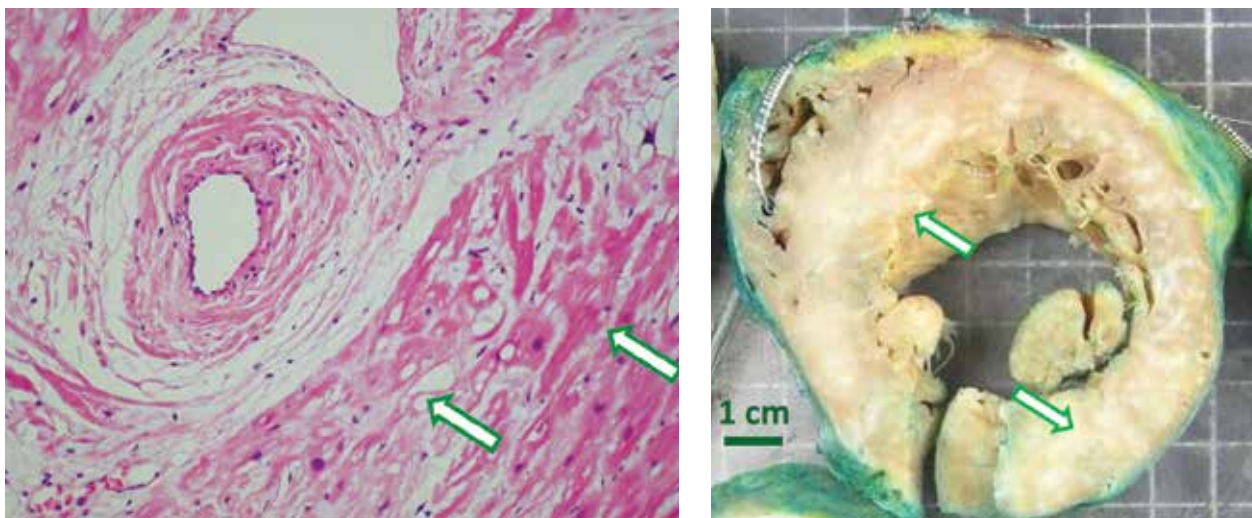


Figure 1 – a) Coupe anatomopathologique cardiaque avec coloration hemalin-éosine. Les dépôts d'amylose extracellulaire sont nombreux et ont détruit l'architecture cardiaque habituelle. b) Photo de coupe de cœur explanté (amylose AL). Le myocarde est épaissi. Les dépôts d'amylose apparaissent blancs et infiltrent la totalité du myocarde.

est la plus fréquente et se présente chez les patients d'origine portugaise par une neuropathie entre 25 et 30 ans. Certaines mutations (Val122Ile, Ser77Tyr...) touchent principalement ou exclusivement le cœur. Ces cas d'amylose sont sous-estimés dans la population des patients cardiologiques. La découverte de mutation Val122Ile chez les patients d'origine africaine est de plus en plus fréquente. Cette mutation serait présente chez 3,9 % des Afro-américains (3). La pénétrance de ces mutations est variable suivant le fond génétique et la mutation. Les cas sporadiques se révèlent généralement tardivement, c'est-à-dire après 50-60 ans. Le diagnostic se fait sur l'analyse anatomopathologique qui retrouve des dépôts d'amylose avec un immunomarquage positif pour transthyrétine. Le test génétique réalisé par séquençage identifie la mutation du gène de la transthyrétine.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES AMYLOSES

Les manifestations cardiaques sont liées aux dépôts amyloïdes

au sein du secteur interstitiel et des tissus nerveux myocardiques. Ces atteintes se traduisent au plan clinique par des symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée...) et des troubles rythmiques fréquents à l'étage auriculaire (flutter et FA) et moins fréquents à l'état ventriculaire.

Les manifestations extracardiaques sont diverses et varient en fonction du type d'amylose (Tab. 2) : syndrome du canal carpien, macroglossie, hématome périorbitaire, etc. Les atteintes neurologiques prédominent sur le système nerveux autonome et sur les nerfs périphériques avec une atteinte des fibres longueurs dépendantes. L'atteinte nerveuse périphérique se traduit cliniquement par des troubles sensitifs associés à des paresthésies des extrémités. Il n'est pas rare que les symptômes neurologiques soient attribués à tort à d'autres causes neurologiques notamment chez le sujet âgé (neuropathie diabétique, spondylodysthésis, etc.).

L'atteinte du système nerveux autonome peut être au premier plan

(forme AL et forme TTR héréditaire) et toucher toutes les fonctions autonomes entraînant des gastroparésies responsables de vomissements incoercibles sources de dyskaliémie, de troubles des fonctions génito-urinaires sources d'infections et d'hypotensions orthostatiques sévères. Il n'est malheureusement pas rare devant la multiplicité des symptômes que le patient ne soit pas pris au sérieux.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens complémentaires cardiaques permettent de suspecter l'amylose (Tab. 2). Seul le diagnostic anatomopathologique permet de l'affirmer. L'échocardiographie, l'IRM et la scintigraphie sont complémentaires dans l'approche diagnostique, toutefois ces examens ne permettent pas de distinguer avec certitude les différentes formes d'amyloses (CAS, AL, TTR mutée).

ÉLECTROCARDIOGRAMME

Un microvoltage des QRS, des pseudo-ondes Q, des QRS fragmentés et des troubles de la conduction

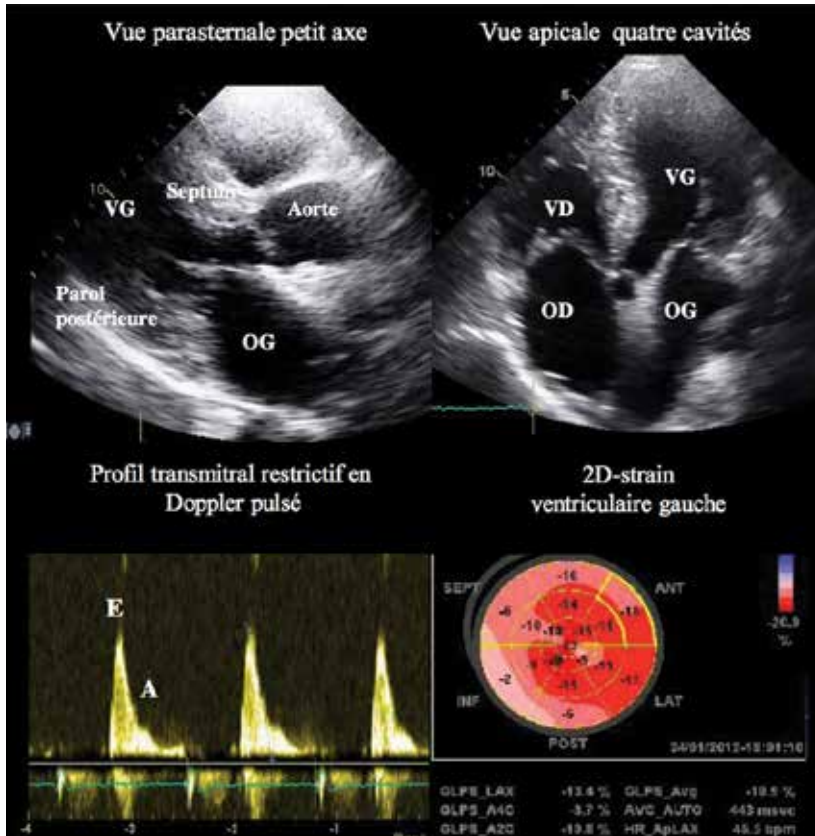


Figure 2 – Échocardiographie : hypertrophie myocardique septale et de la paroi postérieure (14 mm). Aspect scintillant du myocarde. Hypertrophie ventriculaire droite. Profil transmitral restrictif. Altération du strain prédominant en basal et contrastant avec une FEVG normale.

à l'étage auriculo-ventriculaire (BAV) sont classiquement décrits dans les amyloses (Fig. 1). Ces anomalies peuvent orienter le diagnostic surtout quand elles s'associent à une hypertrophie myocardique importante à l'échocardiographie qui contraste avec le microvoltage et/ou l'absence d'hypertrophie myocardique électrique (Indice de Sokolov < 35 mm).

BIOMARQUEURS CARDIAQUES

Les peptides natriurétiques sont fréquemment augmentés dans les formes sévères de cardiopathie amyloïde. Les troponines I et T sont fréquemment augmentées dans la CA en l'absence de coronaropathie. L'élévation de ces marqueurs témoigne de la souffrance des cardiomyocytes du fait de l'infiltration myocardique. L'élévation de la troponine ainsi

que des pseudo-ondes Q à l'ECG conduit fréquemment à la réalisation d'une coronarographie chez ces patients. Une coronarographie normale dans ce contexte doit faire réaliser une échocardiographie à la recherche d'un épaississement myocardique. L'élévation des marqueurs a permis d'établir un score de gravité dans les amyloses AL (*Mayo Clinic*) qui définit le protocole de chimiothérapie et permet le suivi des patients. La diminution des marqueurs traduit la réponse à la chimiothérapie et est un facteur de bon pronostic.

ÉCHOCARDIOGRAPHIE

L'échocardiographie 2D et M-mode retrouve un épaississement myocardique important (Tab. 2 et Fig. 2). L'hypertrophie ventriculaire gauche est généralement concentrique et s'associe à une

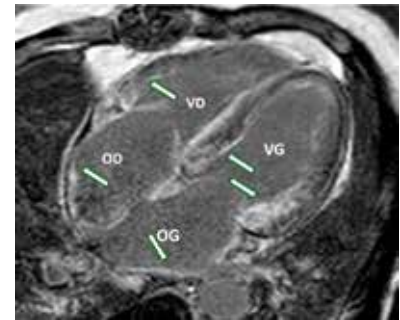


Figure 3 – IRM cardiaque : rehaussement tardif après l'injection de gadolinium diffus ventriculaire (VG et VD) et auriculaire (OD, OG), évoquant une cardiopathie infiltrative et par ordre de fréquence une amylose.



Figure 4 – Scintigraphie myocardique : fixation cardiaque importante du traceur osseux évoquant le diagnostic d'amylose.

hypertrophie ventriculaire droite. Les valves peuvent être épaissies par les dépôts amyloïdes. Un aspect granité et scintillant du myocarde est fréquent. Celui-ci est non spécifique de l'amylose et peut se voir dans d'autres pathologies cardiaques. L'épanchement péricardique n'est pas constant. La présence de la triade hypertrophie ventriculaire droite et gauche et épanchement péricardique est très évocatrice d'amylose mais est inconstante. Dans les formes tardives, le Doppler pulsé transmitral a un aspect restrictif E/A > 2 mais dans les formes précoces un E/A

normal ou < 1 peut être observé. Les vitesses myocardiques en Doppler tissulaire sont diminuées (Fig. 2).

La fraction d'éjection n'est altérée que dans les stades les plus tardifs ce qui explique souvent un retard diagnostic. L'analyse fine de la contractilité par les indices de déformation (2D-*strain*) est plus sensible que la FEVG. Dans l'amylose, le 2D-*strain* global du ventricule gauche est diminué avec une prédominance sur les segments basaux et une préservation des segments apicaux (Fig. 2) (4).

IRM CARDIAQUE

L'IRM cardiaque précise les anomalies morphologiques décrites ci-dessus. Les dépôts d'amylose sont visualisés par un rehaussement tardif après injection de gadolinium en séquence T1 avec annulation du signal du myocarde sain (technique d'inversion-récupération) (5). Ce rehaussement est lié à la stagnation du gadolinium et également observé en cas de fibrose myocardique. Ce rehaussement dans la CA peut être sous-endocardique ou diffus. Il peut être visible sur l'ensemble des parois myocardiques : VG, VD, OG, OD et VD (Fig. 3) ce qui est très en faveur d'un processus infiltratif. Une difficulté ou impossibilité de régler le Temps d'inversion (TI) correctement pour discriminer le myocarde du pool sanguin en raison de la rétention du gadolinium est également observée. L'utilisation de séquences en phase (dites PSIR) permet de s'affranchir du réglage du TI et est utile dans le diagnostic IRM de cette maladie. À noter qu'en cas de CA, le myocarde se noircit pour des valeurs de TI scout plus courtes que celles du pool sanguin.

SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE AU DIPHOSPHONATE

Les traceurs diphosphonates (DPD, HMDP) utilisés pour

Tableau 1 - Sources, type de dépôts et organes atteints dans les quatre types principaux d'amyloses.

Type d'amylose	AL	Amyloses à transthyréline		AA
		Héréditaire	"Sénile"	
Dépôts	Chaînes légères (kappa ou Lambda)	Transthyréline mutée	Transthyréline sauvage	Protéine inflammatoire
Sources	Moelle osseuse	Foie	Foie	Protéine inflammatoire circulante
Organes atteints	Cœur, rein, foie, système nerveux...	Système nerveux périphérique, cœur	Cœur	Rein, foie

les scintigraphies osseuses marquent les dépôts d'amylose cardiaque (Fig. 4). La cause de leur fixation cardiaque n'est pas connue. Elle semble plus spécifique des dépôts amyloïdes composés de transthyréline que de chaînes légères (7). Une fixation myocardique diffuse et intense à la scintigraphie est en faveur d'une amylose à transthyréline (héréditaire ou sénile) surtout si les tests à la recherche d'une amylose AL sont négatifs et qu'une biopsie extra-cardiaque retrouve des dépôts amyloïdes avec un marquage positif des anticorps à la transthyréline. L'absence de fixation ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'amylose (AL).

EXAMENS BIOLOGIQUES EXTRACARDIAQUES

Le diagnostic des amyloses AL nécessite la réalisation d'électrophorèse des protéines, de l'immunofixation, du dosage des chaînes libres sériques et de la recherche de protéinurie de Bence-Jones. Les examens sanguins identifient le pic monoclonal et permettent de quantifier les chaînes kappa et lambda. L'analyse du gène de la transthyréline par séquençage est nécessaire pour établir le diagnostic d'amylose héréditaire à transthyréline.

BIOPSIES ET DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagnostic de CA repose sur l'examen anatomopathologique et la réalisation de biopsies. Les biopsies doivent être initialement "non invasives" (glandes salivaires, graisse abdominale). Leur négativité ne doit pas éliminer le diagnostic et doit aboutir à la réalisation d'autres biopsies en fonction de la localisation et du type d'amylose : rénale, ostéo-médullaire et bien sûr cardiaque. L'examen anatomopathologique retrouve des dépôts éosinophiles en coloration hémalum-éosine (Fig. 1a), une fixation du rouge Congo et une biréfringence jaune vert en lumière polarisée après coloration au rouge Congo. Les immunomarquages précisent la protéine responsable des fibrilles amyloïdes : anticorps antitranssthyréline, kappa, lambda, fibrinogène, apo A1...

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

La figure 5 décrit l'orientation diagnostique devant une hypertrophie ventriculaire. La recherche systématique des signes cliniques, électrocardiographiques et des anomalies échocardiographiques dans le cadre d'une CMH devrait permettre un diagnostic et une prise en charge plus rapides.

Tableau 2 - Présentation clinique et imagerie des amyloses cardiaques.

Type d'amylose		AL	Amyloses à transthyrétine			
			Forme héréditaire			Forme "sénile"
			Mutations Val122Ile Ser77Tyr...	Mutation Val30Met Stade tardif	Mutation Val30Met Stade précoce	
Clinique	Âge moyen (an)	60	50	50	30	75
	Ethnie, pays ou sexe préférentiel	Noir > Blanc	Blanc et noir (prévalence de la mutation chez les sujets noirs : 3,6 %)	Caucasien	Portugais	Homme
	Manifestations extracardiaques	Myélome, Gammopathie Canal carpien, Insuffisance rénale, macroglossie, dysphonie	Canal carpien	Neuropathie Canal carpien	Neuropathie au premier plan, canal carpien	Canal carpien très fréquent
	Hypotension orthostatique, dysautonomie	++	+ (- pour Val122Ile)	++	++	-
ECG	Microvoltage	+++	+++	++	-	++
	Pseudo-onde Q	+++	+++	+++	+	++
Biomarqueurs	BNP et Troponine	+++	+++	++	+	+++
Échocardiographie	Hypertrophie VG	++	+++	++++	+	++++
	FEVG	Normale ou ⁻	Normale ou ⁻	Normale ou ⁻	Normale	Normale ou ⁻
	Strain VG globale	Altération plus importante que ne le suggère la FEVG	Altération plus importante que ne le suggère la FEVG	Altération plus importante que ne le suggère la FEVG		Altération plus importante que ne le suggère la FEVG
	Profil transmitral restrictif	+++	++	++	-	++
	Autres anomalies	Hypertrophie VD, épanchement péricardique diminution du débit cardiaque	Hypertrophie VD, diminution du débit cardiaque, épanchement péricardique	Hypertrophie VD, diminution du débit cardiaque	-	Hypertrophie VD, diminution du débit cardiaque
IRM cardiaque	Réhaussement tardif (gadolinium)	++	++	++	-	+
	Aspect "patchy"	+++	+++	++	+	+++
Scintigraphie nucléaire	DPD ou HMPD	+ Non constant	+++	+++	+ (dépend du degré d'atteinte cardiaque)	+++
Anatomopathologie	Rouge Congo	+++	+++	+++	+++	+++
	Immuno-marquage	Kappa ou lambda +++ (le marquage transthyrétine peut être positif)	Transthyrétine positif	Transthyrétine positif	Transthyrétine positif	Transthyrétine positif
Autres éléments diagnostiques	-	Ig monoclonale. Chaîne légère (kappa ou lambda) dans le sang ou les urines	Mutation du gène de la transthyrétine	Mutation du gène de la transthyrétine	Mutation du gène de la transthyrétine	Diagnostic d'élimination (marquage transthyrétine positif avec mutation négative)

TRAITEMENT DES AMYLOSES

PRISE EN CHARGE CARDIOLOGIQUE

Le traitement cardiologique des CA se base essentiellement sur le traitement diurétique et la restriction sodée qui doivent être adaptés au niveau de congestion. Les bêta-bloquants et les bradycardisants ne sont pas recommandés. Une fréquence cardiaque élevée est le seul moyen de maintenir le débit cardiaque ($Q_{card} = \text{fréquence cardiaque} \times \text{stroke volume}$) du fait de la rigidité de la paroi, conséquence de l'infiltration myocardique, qui empêche toute augmentation du volume d'éjection ($\text{stroke volume} = \text{VTD} - \text{VTS}$). Les médicaments dromotropes négatifs sont contre-indiqués puisqu'ils peuvent aggraver les troubles de la conduction. Enfin, dans le contexte de l'amylose il faut se méfier de tous les traitements hypotenseurs qui peuvent aggraver une dysautonomie et entraîner des chutes.

Les troubles du rythme atriaux sont fréquents et le recours à des anti-arythmiques est souvent nécessaire. L'amiodarone est le médicament de choix pour maintenir un rythme sinusal de fibrillation atriale paroxystique. Il est classiquement déconseillé d'utiliser la digoxine pour ralentir les troubles du rythme atriaux du fait de potentiels effets toxiques.

Le dépistage des troubles de la conduction est nécessaire, tout d'abord sur l'ECG puis sur des Holters. Des explorations endocavitaires à la recherche d'un allongement du temps de conduction infra-hissien (mesure du HV) peuvent être également réalisées. Du fait du risque important de survenue de troubles de la conduction, les indications d'implantation de

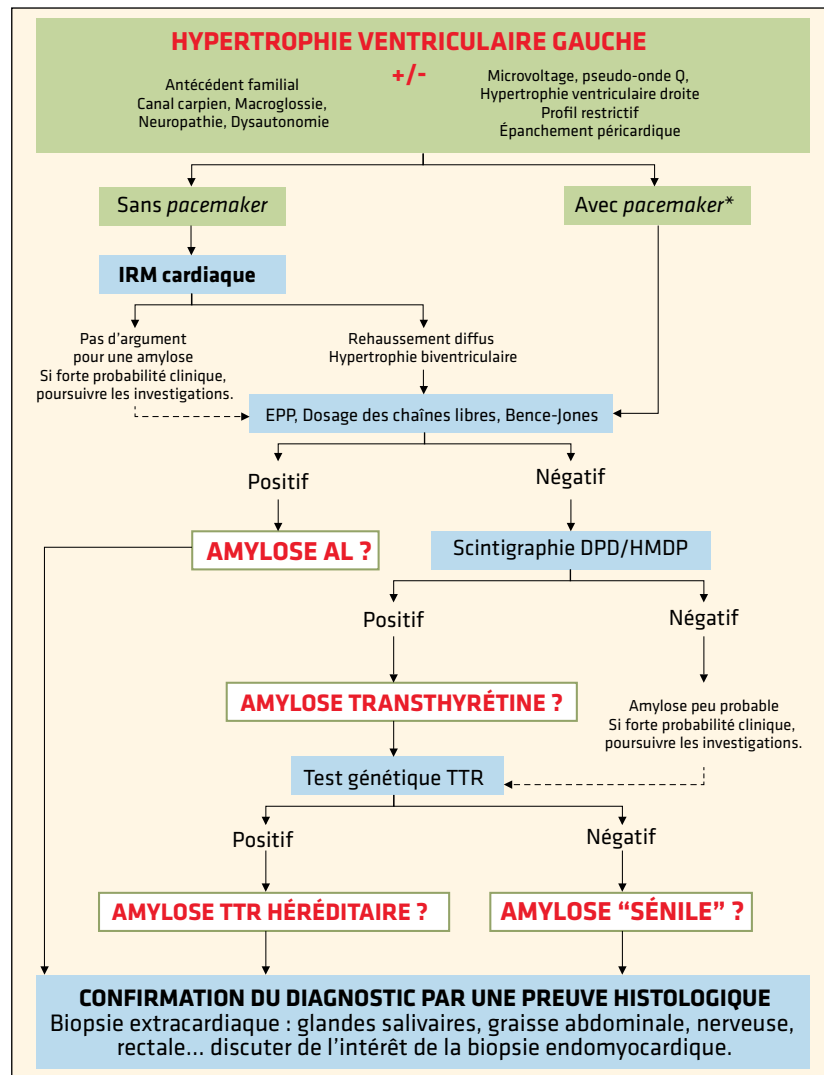


Figure 5 – Orientation diagnostique devant une CMH avec signes évocateurs d'amylose.

pacemaker doivent être larges dès que des anomalies apparaissent. Le risque embolique est important notamment lorsque les oreillettes sont très infiltrées (visualisable à l'IRM) car elles perdent leur activité contractile bien que leur activité "électrique" soit toujours normale, c'est-à-dire en rythme sinusal (6).

La transplantation cardiaque peut être envisagée chez les patients de moins de 65 ans dans des équipes multidisciplinaires spécialisées et après une évaluation complète.

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Le traitement des amyloses AL a beaucoup évolué et l'utilisation de

nouvelles chimiothérapies a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients. Il est fréquent d'observer une régression de l'infiltration et une amélioration des symptômes.

Le traitement médical des amyloses à transthyrétine est en pleine évolution. Historiquement, le traitement des amyloses héréditaires repose depuis 1990 sur la greffe hépatique qui doit être, en cas d'atteinte cardiaque importante, combinée avec une greffe cardiaque. Cela n'est envisageable bien sûr que chez des sujets jeunes avec atteinte neurologique peu importante. De nouveaux traitements médicaux sont apparus et doivent démontrer leur efficacité

pour traiter l'atteinte cardiaque. Un stabilisateur du tétramère de la transthyrétine (tafamidis) a obtenu l'AMM européenne dans le cadre des amyloses TTR héréditaires avec neuropathie. Un essai de phase III de ce médicament est en préparation dans les atteintes cardiaques. Enfin, deux approches de thérapies géniques (ARN antisens et ARN interférant) ciblant les hépatocytes et inhibant la transcription de transthyrétine sont en cours de développement (essais cliniques de phase II/III). Un composé du thé vert (*epigallocatechin-3-gallate* : EGCG) a également montré son intérêt pour réduire la masse ventriculaire mesurée en échocardiographie et en IRM dans une étude non randomisée de faible effectif.

PRONOSTIC

Le pronostic des amyloses à transthyrétine est meilleur que celui des amyloses AL mais l'amylose cardiaque reste une maladie mortelle. La médiane de survie après survenue d'un premier épisode d'insuffisance cardiaque est inférieure à 4 ans.

CONCLUSION

L'amylose cardiaque est une affection grave qui nécessite une prise en charge spécifique tant pour le diagnostic que pour le traitement. Le cardiologue doit y penser devant toute CMH. Les nouvelles techniques d'imagerie permettent une amélioration de son dépistage, encore trop tardif. Le développement de nouveaux traitements permettra à terme une amélioration du pronostic de cette maladie. ■

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des membres du Réseau Amylose pour leur aide dans la rédaction de cet article et pour la prise en charge quotidienne des patients. Pour plus d'informations : www.reseau-amylose-chu-mondor.org

Mots-clés :

Amylose cardiaque, CMH, Imagerie, Traitement



À retenir

- Le diagnostic d'amylose doit être évoqué devant toute CMH et conduire à la recherche de signes cliniques extracardiaques (sd canal carpien, etc.).
- Les signes d'amylose doivent être recherchés à l'ECG (microvoltage, pseudo-onde Q) et à l'ETT (hypertrophie biventriculaire, épanchement péri-cardique).
- Les anomalies IRM (réhaussement tardif du gadolinium) et à la scintigraphie (fixation cardiaque du traceur) sont très évocatrices de l'atteinte amyloïde cardiaque.
- Le diagnostic de l'amylose est anatomopathologique.
- Les biopsies "non invasives" négatives ne permettent pas d'éliminer le diagnostic. La réalisation d'une biopsie cardiaque est parfois nécessaire et doit se discuter en fonction de l'âge du patient.
- Il faut rechercher la cause de l'amylose afin de mettre en route le traitement le plus approprié.
- La prise en charge cardiologique de l'amylose doit faire discuter l'arrêt des traitements cardiologiques classiques qui peuvent être délétères dans ce contexte.
- De nouveaux traitements dans les amyloses AL et à transthyrétine ont été/sont développés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 583-96.
2. Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci* 2009 ; 284 : 149-54.
3. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 466-73.
4. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of

cardiac amyloidosis. *Heart* 2012 ; 98 : 1442-8.

5. Perugini E, Rapezzi C, Piva T et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006 ; 92 : 343-9.
6. Feng D, Edwards WD, Oh JK et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007 ; 116 : 2420-6.
7. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011 ; 4 : 659-70.