

Les objectifs du CNCI pour l'fECN 2016

- Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.
- Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

Plan

- I. GENERALITES
- II. SIGNES CLINIQUES DE L'AMYLOSE
- III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES
- IV. TRAITEMENT

Ce chapitre ne traite que de l'atteinte cardiaque des amyloses.

I. GENERALITES

A. DEFINITION DE L'AMYLOSE

- Dépôts extracellulaires tissulaires de fibrilles amyloïdes.
- 20 protéines peuvent former de l'amylose.
- Atteinte multi-organes : cœur, nerfs périphériques, reins, peau...

B. TYPES D'AMYLOSES

1-Amylose AL

- Causes : gammapathie monoclonale, myélome.
- Excès de chaînes légères ($\lambda > \kappa$) plus ou moins associées à 1 chaîne lourde (IgG, M...).

2-Amylose héréditaire à transthyrétine

- Autosomique dominant.
- Mutation du gène de la transthyrétine (TTR).
- Production hépatique de TTR anormale instable.
- Atteinte cardiaque et neurologique variable suivant la mutation (> 100 connues).
- Forme portugaise précoce (30-40 ans) neurologique.
- 4% de la population afro-américaine porteuse de la mutation Val122Ile, atteinte cardiaque prédominante.

3-Amylose à transthyrétine sauvage dite « amylose systémique sénile »

- Forme acquise. Transthyrétine sauvage.
- Physiopathologie non élucidée.
- Touche principalement les hommes âgés.
- Atteinte cardiaque prédominante et canaux carpiens.

4-Autres amyloses : AA, fibrinogène, apoA1, β -2-microglobuline...

Type d'amyloses	Type de dépôts	Causes habituelles	Atteinte
AL	Chaînes légères d'Ig ($\lambda > \kappa$)	Maladie hématologique Chercher myélome ou hémopathie associée	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur • Reins, système nerveux périphérique
TTR héréditaire (autosomique dominant)	Transthyrétine (TTR)	Génétique (portugais et afro-américains)	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur ++ • Système nerveux périphérique
TTR sauvage	Transthyrétine (TTR)	Age = amylose sénile	<ul style="list-style-type: none"> • Cœur ++++++ • Tissus mous, tendons
AA (amylose réactionnelle)	Protéines inflammatoires	Maladies inflammatoires chroniques	<ul style="list-style-type: none"> • Rein +++++, foie • Atteinte cardiaque rare ++

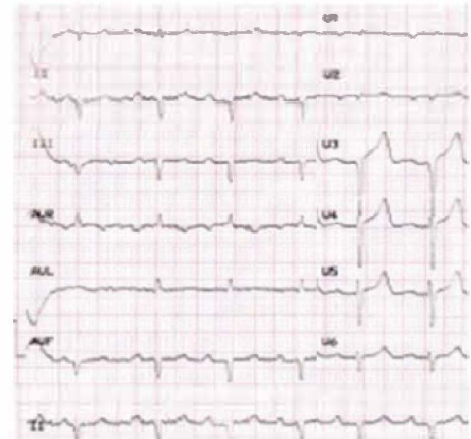
II. SIGNES CLINIQUES DE L'AMYLOSE

- Insuffisance cardiaque.
- Syncope, conduction électrique anormale (ATCD PM ?), troubles du rythme.
- Canal carpien, macroglossie.
- Neuropathie périphérique des petites fibres : crampes, paresthésies, anomalie sensitive ; atteinte motrice tardive.
- Dysautonomie (hypotension orthostatique).
- Ecchymoses périorbitaires spontanées.

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A. ELECTROCARDIOGRAMME

- **Micro-voltage** : lié à la diminution du voltage électrique secondaire à l'infiltration amyloïde du muscle cardiaque.
- **Pseudo-onde Q** : liée à l'hypertrophie du septum interventriculaire dont la dépolarisation (onde Q) est majorée.
- Troubles de la conduction atrioventriculaire secondaires à l'infiltration amyloïde du tissu électrique cardiaque.
- Troubles du rythme atrial : flutter, fibrillation atriale.



ECG : micro-voltage (QRS < 10 mm dans les dérivations précordiales ou 5 mm dans les dérivations standards) et onde de pseudo-nécrose de V1-V4

B. RADIOGRAPHIE THORACIQUE

- Cardiomégalie peu importante (hypertrophie concentrique sans dilatation).
- Signes d'IC gauche : syndrome alvéolo-interstitiel, épanchements pleuraux.

C. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE

- VG peu dilaté avec hypertrophie VG concentrique > asymétrique.
- FEVG préservée initialement, puis se détériorant au cours de l'évolution ; altération du strain VG (basal > apical).
- Epaississement des valves (mitrales et tricuspides) qui sont infiltrées de tissu amyloïde.
- Epaississement du septum interauriculaire.
- Profil trans-mitral restrictif = flux mitral E/A > 2 (non constant ≤ 30% des cas).
- Epanchement péricardique dans les formes évoluées.
- Hypertrophie VD (> 5 mm).

D. IRM CARDIAQUE

- Anomalies morphologiques (cf. écho).
- Rehaussement tardif diffus après injection de gadolinium (VG, VD, OG, OD).
- Difficulté d'annulation du myocarde sur le TI scouting.

E. SCINTIGRAPHIE OSSEUSE (DPD OU HMDP)

- Fixation cardiaque du traceur, cotée en grade (0, 1, 2, 3).
- En cas de fixation cardiaque, le diagnostic d'amylose cardiaque est quasi certain.
- Une fixation intense et diffuse (grade 2 ou 3) est plus évocatrice d'amylose TTR.
- Une scintigraphie osseuse normale n'élimine pas une amylose (notamment une amylose AL ++).
- Intérêt pronostique ++.

F. BILAN BIOLOGIQUE

1-A visée étiologique

- Pour déterminer le type d'amylose, notamment une amylose AL +++++.
- Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) +++++ :
 - Pic monoclonal d'immunoglobuline étroit dans la zone des β ou γ -globulines.
 - Parfois hypogammaglobulinémie isolée.
- Immunofixation (\approx immunoélectrophorèse) :
 - Identification de l'immunoglobuline (Ig) monoclonale.
 - Diagnostic des Ig monoclonales non détectables à l'EP.
- Dosage des chaînes légères libres (CLL) κ et λ :
 - Excès relatif de la CLL impliquée.
 - Attention : l'insuffisance rénale majore le taux des 2 types de CLL.
- Protéinurie de Bence-Jones (= CCL).
- NFS ; calcémie ; fonction rénale/protéinurie.

2-A visée pronostique

- BNP et troponine : mauvais pronostic si augmenté.

G. EXAMENS ANATOMOPATHOLOGIQUES

- Le diagnostic d'amylose est histologique +++++.
- Biopsies de tissus extracardiaques : glandes salivaires accessoires, rectum, graisse abdominale, cutanée, nerf...
- Si les biopsies extracardiaques sont négatives, on ne peut pas exclure une amylose. Il faut dans ce cas réaliser une biopsie myocardique (VD ou VG).
- 2 objectifs :
 - Prouver l'amylose : coloration rouge Congo positive et biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.
 - Typier l'amylose : transthyrétine, kappa, lambda, AA.

H. GENETIQUE

- Tests génétiques :
 - Analyse de la séquence des 4 exons du gène codant la transthyrétine (TTR).
 - Identifie la mutation : Val30Met, Val122Ile, Ser77Tyr... (rajouter 20 acides aminés pour la nouvelle nomenclature).
- Conseil génétique :
 - Intérêt du dépistage des patients, mêmes âgés, pour leur famille.

IV. TRAITEMENT

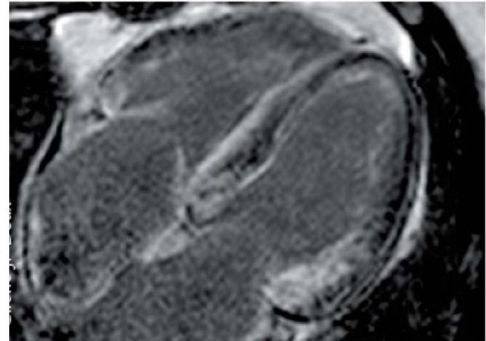
- Adapté à chaque patient et à chaque type d'amyloses.
- Traitement médical :
 - Diurétiques de l'anse si signes congestifs.
 - DANGER des traitements bradycardisants (β -bloquants...) si cardiomyopathie restrictive sévère car risque d'aggravation de l'IC.
 - DANGER des dromotropes négatifs (β -bloquants, diltiazem, vérapamil...) car risque de majoration des troubles de la conduction (BAV complet).
 - DANGER des hypotenseurs si dysautonomie (IEC, inhibiteurs calciques...).
 - Donc bêta-bloquants, anticalciques, IEC, ARAII contre-indiqués en cas d'amylose.
 - Anticoagulant systématique si FA, à discuter si disparition de la contractilité atriale en ETT car risque embolique important.

- **Traitement rythmologique :**
 - Prévention de la mort subite (PM ou DAI à discuter).
 - Resynchronisation ventriculaire (possible, à discuter au cas par cas, BAVI long...).
- **Traitement spécifique :**
 - **Amylose AL :**
 - × Chimiothérapie +++.
 - × Suivi sur la normalisation des chaînes libres et la diminution du BNP et de la troponine.
 - **Amylose TTR héréditaire :**
 - × Tafamidis VYNDARELLE[®] AMM dans les atteintes neurologiques, stabilise le tétramère de transthyrétine.
 - × Greffe hépatique +/- cardiaque.
 - Nouveaux traitements en évaluation pour les amyloses TTR (sénile et héréditaire).
 - Pronostic de l'amylose cardiaque globalement sombre, surtout si amylose AL.

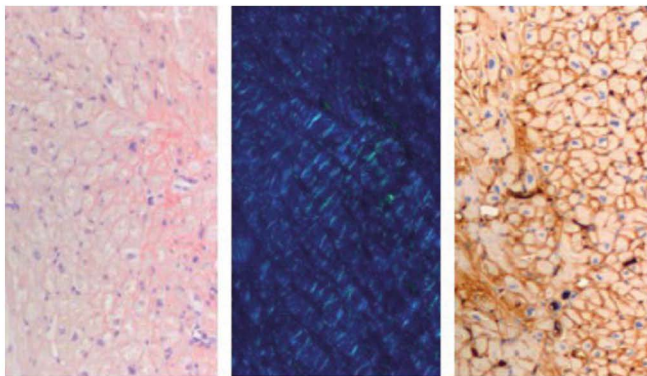
ICONOGRAPHIE AMYLOSE CARDIAQUE



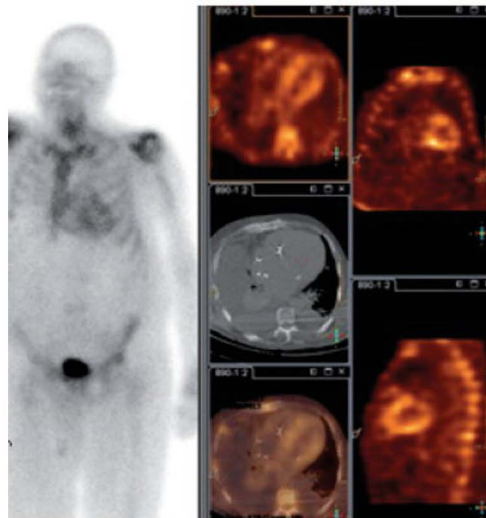
ETT : HVG majeure concentrique, aspect brillant du myocarde. Épaississement des feuillets valvulaires



Cliché d'IRM cardiaque (T1) avec injection de gadolinium : rehaussement tardif de toutes les parois cardiaques (oreillettes et ventricules)



Coupes anatomopathologiques d'une biopsie cardiaque
 A = coloration rouge Congo
 B = coloration rouge Congo en lumière polarisée ; les dépôts amyloïdes sont en jaune-vert
 C = immuno-marquage pour les anticorps antilambda au cours d'une amylose AL



Scintigraphie osseuse : images d'hyperfixation au niveau du cœur

FICHE FLASH : Amylose cardiaque

Quand penser à une amylose cardiaque ?

- Devant toute CMH
- Devant une IC à FEVG préservée
- Devant une IC à FEVG altérée avec hypertrophie myocardique
- Devant toute hypertrophie myocardique symptomatique

Traitement

- **Pas de traitement cardiaque spécifique**
- Médicaments bradycardisants, IEC, ARAII contre-indiqués
- Diurétiques de l'anse si signes congestifs
- Anticoagulant si thrombose ou FA
- PM, DAI si besoin
- **Traitement spécifique :**
 - Si amylose AL : chimiothérapie
 - Si amylose TTR : greffe de foie

Points-clés à comprendre

- Une amylose cardiaque AL a un pronostic sombre (6 mois de survie) → nécessité d'un diagnostic rapide et certain avant de débuter une chimiothérapie → biopsies indispensables pour la certitude diagnostique d'amylose AL
- Pour le diagnostic d'amylose TTR, l'absence de protéine monoclonale et une scintigraphie osseuse grade 2 ou 3 suffit à confirmer le diagnostic suspecté → biopsies non nécessaires

Suspicion d'amylose cardiaque devant : CMH, IC globale, syncope, bradyFA

Rechercher : ATCD familial d'amylose, canal carpien, macroglossie, neuropathie, dysautonomie

ECG : micro-voltage, FA

ETT : **HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE** ; flux mitral E/A > 2 ; FEVG préservée initialement, atteinte valvulaire

IRM cardiaque (réalisable si absence de DAI ou de PM non-IRM compatible) : rehaussement diffus, hypertrophie VG/VD, atteinte valvulaire

