

■ Revues générales

Amylose cardiaque : qu'y a-t-il de nouveau ?

RÉSUMÉ : Une amylose cardiaque doit être suspectée devant toute hypertrophie ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Alors que la présentation clinique est hétérogène en fonction du type d'amylose, une discordance entre un microvoltage à l'ECG et une hypertrophie pariétale à l'échocardiographie, une élévation trop marquée des biomarqueurs cardiaques par rapport au statut clinique et une altération du *strain* longitudinal global avec un gradient base-apex alors que la fraction d'éjection est préservée sont évocatrices.

Un nouvel algorithme diagnostique, basé sur la scintigraphie aux traceurs phosphatés couplée à la recherche de protéines monoclonales, peut permettre d'éviter la pratique de biopsie dans l'amylose à la transthyrétine, alors que la preuve histologique reste indispensable pour l'amylose AL. Un diagnostic plus rapide permettra une utilisation plus précoce des traitements spécifiques basée sur le typage de l'amylose, seule à même d'améliorer le pronostic de cette maladie. Quant au traitement de l'insuffisance cardiaque, il devra être adapté aux caractéristiques hémodynamiques et rythmiques de l'amylose cardiaque.



**M. GALINIER^{1,2}, E. CARIOU¹,
V. BLANCHARD^{1,2}, D. EYHARTS^{1,2},
S. CAZALBOU¹, P. FOURNIER¹,
O. LAIREZ^{1,2}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie,
CHU Toulouse-Rangueil ;

² Université Paul Sabatier-Toulouse III ;
Faculté de Médecine, TOULOUSE.

Les progrès de l'imagerie cardiaque et le développement de thérapeutiques dédiées et efficaces ont profondément modifié notre vision de l'amylose cardiaque (AC), qui est passée du stade de maladie rare à une pathologie à évoquer systématiquement devant toute hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et/ou une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) [1].

L'AC est une cardiomyopathie infiltrative liée à l'accumulation extracellulaire dans le myocarde de protéines fibrillaires insolubles qui s'organisent en feuillets bêta-plissés, ce qui leur confère une grande stabilité et rigidité. Le dépôt de ces protéines perturbe la structure et le fonctionnement du cœur avec un épaississement des parois, une augmentation de la masse myocardique et une réduction du volume télédiastolique, entraînant une dysfonction diastolique et une altération de la contraction myo-

cardique, à l'origine de l'apparition progressive d'une insuffisance cardiaque. Bien qu'il existe plus de 30 protéines amylogènes chez l'homme, deux précurseurs sont responsables des 3 principaux types d'amylose avec phénotype cardiaque : les chaînes légères d'immunoglobulines, impliquées dans les amyloses AL, et la transthyrétine (TTR) qui peut être soit mutée, impliquée dans les amyloses à transthyrétine héréditaire (ATTRh) de transmission autosomique dominante, soit sauvage, impliquée dans les amyloses à transthyrétine sauvage (ATTRs), ex-amylose sénile.

En présence d'une atteinte cardiaque, le pronostic est médiocre, la survie en l'absence de traitement spécifique allant de quelques mois pour l'amylose AL à quelques années (3 ans environ) pour l'ATTR [2]. Le diagnostic doit donc être précoce pour mettre rapidement en place une prise en charge spécifique.

Revue générale

Or celui-ci est difficile du fait du caractère protéiforme de la maladie, dont les manifestations cliniques résultent de la localisation, cardiaque ou systémique, et du type de dépôts.

Le développement ces dernières années d'outils diagnostiques performants, autorisant une approche non invasive, et de traitements efficaces a cependant profondément modifié notre approche de l'AC.

Des manifestations cliniques pléiotropes

Les manifestations de l'AC sont liées à la localisation cardiaque des dépôts amyloïdes qui peuvent infiltrer toutes les structures cardiaques – ventricules, oreillettes, valves, tissu conducteur, péricarde, vaisseaux – ainsi qu'à la toxicité myocardique directe supposée des chaînes légères libres en cas d'amylose AL (**tableau I**). Ainsi, à côté de la présentation classique, tardive, sous la forme d'une ICFEp, secondaire à une hypertrophie ventriculaire gauche au profil hémodynamique restrictif, ayant pour particularité des signes d'insuffisance cardiaque droite pouvant paraître disproportionnés, un bas débit cardiaque et une hypotension, il faut savoir évoquer la possibilité d'une AC devant une simple dyspnée d'effort qui constitue son premier symptôme, présente chez 50 % de nos patients (65 % dans l'ATTRs) [3]. Une AC à TTR est ainsi retrouvée chez 13 à 17 % des patients présentant une ICFEp [4, 5].

Plus rarement, l'incompétence à l'effort pourra être due à une insuffisance chronotrope. Les autres symptômes cardiaques sont des lipothymies ou des syncopes, qui peuvent être liées à des troubles de la conduction ou du rythme, des palpitations, en rapport avec une arythmie atriale dont le risque thromboembolique est accru du fait de l'existence d'une hypocontractilité auriculaire. Une normalisation d'une hypertension artérielle préalable peut également être évocatrice. Enfin, la coexistence fréquente entre un rétrécissement aortique et une AC à TTR doit être soulignée, retrouvée chez 6 à 16 % des rétrécissements aortiques, pouvant être suspectée devant un aspect de bas débit-bas gradient paradoxal, l'infiltration de la substance amyloïde contribuant à la sténose dégénérative.

Ces symptômes, le plus souvent aspécifiques, aboutissent à la mise en évidence d'une HVG qui impose la réalisation d'un bilan étiologique à la recherche de causes secondaires comme la cardiopathie amyloïde, une ATTR étant retrouvée chez 1 patient/20 présentant un tableau de cardiomyopathie hypertrophique [6].

Un nouvel algorithme diagnostique

Le diagnostic d'AC repose sur la mise en évidence des dépôts amyloïdes. Alors que cette suspicion restait indirecte sur les données électrocardiographiques et échocardiographiques,

nécessitant le recours à la preuve histologique, les progrès de l'imagerie cardiaque permettant leur visualisation directe autorisent maintenant une approche diagnostique non invasive, y compris pour typer la nature des dépôts amyloïdes [7].

1. Tronc commun

>>> Clinique: parmi la constellation des signes extracardiaques que peut générer l'amylose, l'interrogatoire se concentrera sur la recherche des signes les plus fréquents ou les plus évocateurs, comme un syndrome du canal carpien bilatéral, des signes de dysautonomie comme une hypotension orthostatique, des symptômes de neuropathie périphérique ou un canal lombaire étroit ainsi que des antécédents de protéinurie. Quant aux signes cliniques de l'amylose, comme une macroglossie ou des anomalies cutanées, ils orientent vers une amylose AL. Ainsi, la présentation clinique est hétérogène en fonction du type d'amylose, avec de nombreux signes aspécifiques, ce qui explique une multitude de consultations de spécialistes et un retard diagnostique.

>>> Électrocardiogramme: il reste un examen pertinent, pouvant mettre en évidence un microvoltage électrique (amplitude des QRS inférieure à 5 mm dans les dérivations périphériques et inférieure à 10 mm dans les précordiales), d'autant plus évocateur que l'échocardiographie met en évidence une HVG, des pseudo-ondes Q de nécrose en territoire antéro-septal, un trouble conducteur auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire.

>>> Biologie: les biomarqueurs cardiaques, bien que non spécifiques, peuvent conduire à suspecter une AC devant une élévation disproportionnée des peptides natriurétiques, contrastant avec la moindre sévérité des symptômes ou des anomalies échocardiographiques, une augmentation persistante des taux de troponine.

Tissu cardiaque	Manifestations cliniques
Myocarde	Hypertrophie ventriculaire gauche Dysfonction diastolique Dysfonction systolique
Endocarde	Valvulopathies (rétrécissement aortique)
Péricarde	Épanchement péricardique
Cellules électriques	Troubles conductifs (BAV) Fibrillation/flutter atrial
Système nerveux autonome	Insuffisance chronotrope Hypotension orthostatique

Tableau I: Manifestations cliniques de l'amylose cardiaque en fonction du tissu filtré.

>>> **Échocardiographie** : c'est bien sûr l'examen clef orientant vers l'existence d'une AC, qu'il soit réalisé dans le cadre de l'exploration de symptômes cardiologiques ou dans celui du suivi d'une amylose systémique. En cas d'HVG (épaisseur des parois ≥ 12 mm), anomalie princeps, une AC sera évoquée devant : un aspect granité et brillant du myocarde (aspect qui n'est plus retrouvé avec l'imagerie d'harmonique), une augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule droit ou des valves, une dilatation du massif auriculaire, un épanchement péricardique, une diminution du *strain* longitudinal global, prédominant sur les segments basaux avec un aspect en cocarde et un gradient base-apex, un profil Doppler restrictif, alors que la fraction d'éjection est longtemps conservée.

>>> **IRM cardiaque** : elle précisera les données morphologiques, recherchera un thrombus intracavitaire et complètera le bilan étiologique de l'HVG, suggérant

le diagnostic d'amylose après injection de gadolinium devant la présence d'un rehaussement tardif typiquement sous-endocardique, voire transmural, pouvant être associé à une élévation du T1 natif et à une augmentation du volume extracellulaire.

2. Algorithme diagnostique

L'immense majorité des AC étant ATTR ou AL, un algorithme diagnostique, centré sur ces deux sous-types d'amylose, a été proposé, utilisant initialement la scintigraphie aux traceurs phosphatés d'accès facile, primordiale en raison d'une fixation myocardique en cas d'amylose ATTR et non AL, couplée à la recherche de protéines monoclonales par la quantification des chaînes légères libres plasmatiques et à l'immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires, aboutissant à 4 scénarii possibles (fig. 1), complété par les données de l'IRM cardiaque :

>>> Si la scintigraphie n'objective pas de fixation cardiaque et la recherche de protéine monoclonale est négative, la probabilité d'une AC à ATTR ou AL est peu probable et un autre diagnostic doit être évoqué. Cependant, si une forte suspicion persiste, une IRM cardiaque devra être réalisée, suivie par la pratique de biopsies extracardiaques ou cardiaques car la scintigraphie osseuse peut être négative dans quelques cas d'ATTRh ou d'autres rares sous-types d'AC.

>>> Si la scintigraphie retrouve une fixation cardiaque et la recherche d'une protéine monoclonale est négative, deux cas de figure sont possibles selon l'intensité de la captation myocardique du traceur. En cas de captation de grade 2 ou 3, une AC ATTR peut être diagnostiquée et des tests génétiques réalisés pour différencier ATTRh et ATTRs, l'âge ne pouvant suffire à distinguer ces deux types d'amylose en raison de la pénétrance variable de la mutation pouvant générer

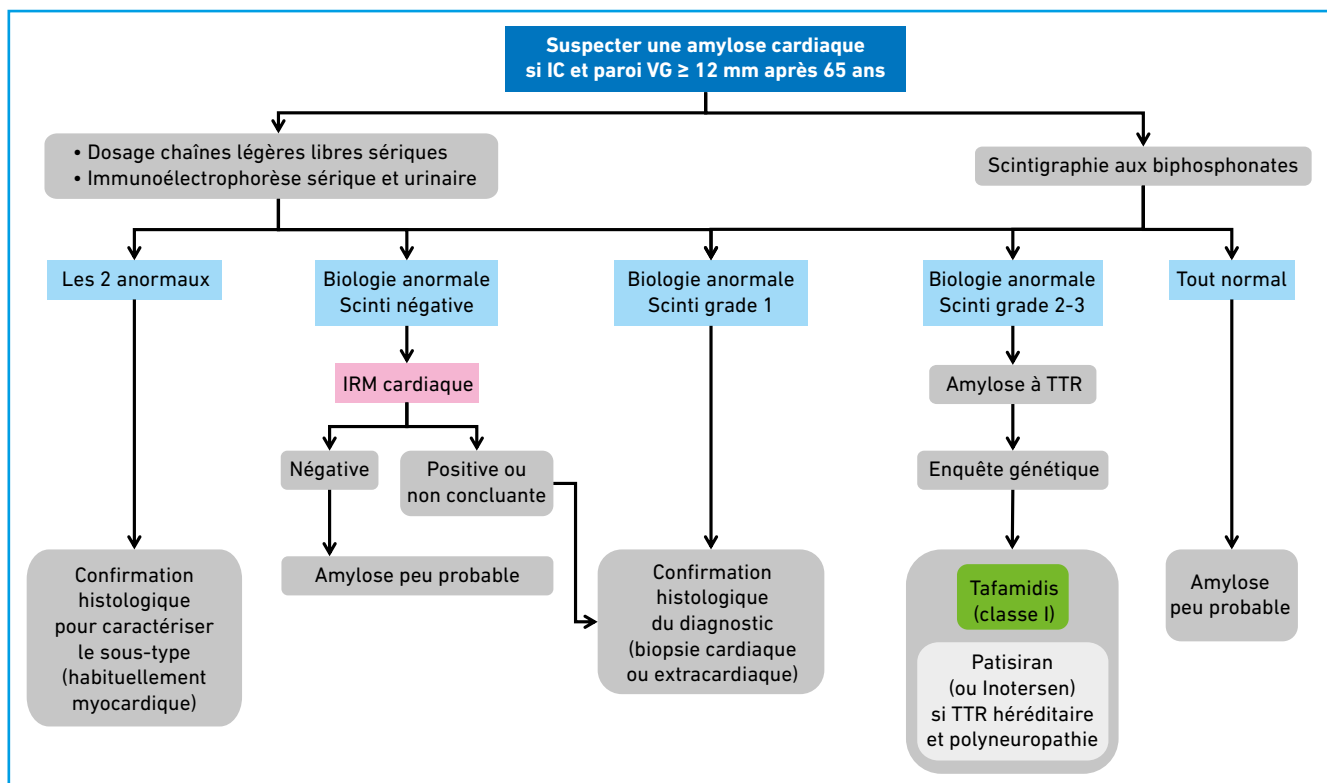


Fig. 1 : Algorithme diagnostique de l'amylose cardiaque [1].

Revue générale

POINTS FORTS

- Suspecter une amylose cardiaque devant toute hypertrophie ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.
- Connaître les signes indirects évocateurs d'amylose cardiaque à l'électrocardiogramme, à l'échocardiographie et sur les données biologiques, comme une discordance entre un microvoltage électrique et une HVG échographique ou entre une élévation marquée des biomarqueurs cardiaques et une fraction d'éjection préservée, une altération du *strain* longitudinal global avec un gradient base-apex.
- Utiliser le nouvel algorithme diagnostique basé sur la scintigraphie aux traceurs phosphatés couplée à la recherche de protéine monoclonale, pouvant éviter le recours à la preuve histologique, celle-ci restant indispensable pour l'amylose AL.
- Permettre une utilisation précoce des traitements spécifiques basée sur le typage de l'amylose.
- Savoir adapter le traitement classique de l'insuffisance cardiaque.

une anomalie phénotypique tardive et de l'âge variable de début de la forme sauvage, bien qu'elle soit souvent diagnostiquée à un âge très avancé. En cas de captation de grade 1, un diagnostic non invasif n'est pas possible et une confirmation histologique des dépôts amyloïdes, qui peuvent être extracardiaques, est nécessaire.

>>> Si la scintigraphie ne retrouve pas de fixation et au moins un des tests recherchant une protéine monoclonale est anormal, deux possibilités peuvent être envisagées en fonction des données de l'IRM. Si les données IRM ne retrouvent pas d'atteinte cardiaque amyloïde, le diagnostic d'AC est très peu probable. Si les données IRM sont en faveur d'une atteinte cardiaque amyloïde ou non conclusives, une preuve histologique extracardiaque ou cardiaque est nécessaire pour diagnostiquer une AC AL.

>>> Si la scintigraphie retrouve une fixation cardiaque et au moins un des tests recherchant une protéine monoclonale est anormal, il peut s'agir

soit d'une AC ATTR avec une MGUS ([*monoclonal gammopathy of undetermined significance*] ou tout autre désordre hématologique produisant des chaînes légères libres plasmatiques), soit d'une amylose AL, soit de la coexistence d'une amylose AL et ATTR. Dans ce cas, le diagnostic d'AC nécessite un examen histologique avec un typage des fibres amyloïdes, le plus souvent grâce à une biopsie endomyocardique étant donné la faible rentabilité des biopsies extracardiaques.

À l'issue de cette étape diagnostique, l'existence d'une AC doit être démontrée et son type déterminé afin de mettre en œuvre dès que possible un traitement spécifique, un typage histologique restant indispensable avant de débiter une chimiothérapie pour une amylose AL. En cas d'amylose ATTR, la pratique d'un test génétique qui contribue à prédire l'évolution de la maladie et une prise en charge familiale avec conseil génétique seront effectuées. Dans tous les cas, un suivi semestriel sera mis en œuvre, comportant la réalisation d'un

électrocardiogramme et une surveillance des biomarqueurs, associé à un contrôle annuel de l'échocardiographie et du Holter ECG.

De nouvelles thérapeutiques

1. Traitements spécifiques

Ces traitements visent le processus aboutissant au dépôt des chaînes amyloïdes, ciblant la production des précurseurs amyloïdes, l'assemblage des fibrilles amyloïdes et demain les dépôts eux-mêmes. Ils sont spécifiques du type d'amylose et doivent être mis en place le plus précocement possible.

>>> **Amylose cardiaque à chaînes légères** : le traitement, qui sera établi par une équipe pluridisciplinaire comportant un hématologue et un cardiologue spécialisé, vise à réduire la production des chaînes légères par une chimiothérapie. Le protocole de référence (VCD) comporte le trio bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone. Quant à la greffe de cellules souches, elle est rarement possible.

>>> **Amylose cardiaque à la transthyrétine** : en cas d'atteinte cardiaque isolée ou prédominante, un traitement par tafamidis qui stabilise la transthyrétine circulante sous forme non fibrillaire, empêchant la formation de nouveaux dépôts, doit être mis en œuvre chez les patients dont l'espérance de vie reste raisonnable. En effet, l'étude ATTR-ACT a démontré son impact sur la survie mais uniquement après 2 ans de traitement [8]. En cas de forme mutée et de neuropathie associée, l'utilisation du patisiran, ARN interférent qui diminue la production hépatique de transthyrétine, peut être envisagée. Des essais sont en cours avec de nouveaux traitements, incluant des molécules ciblant directement les dépôts amyloïdes. Quant à la greffe hépatique, remplaçant la synthèse hépatique de TTR mutée par une TTR normale, elle fait partie des possibilités thérapeu-

tiques en cas d'amylose ATTRh, mais est de moins en moins réalisée depuis le développement des traitements médicamenteux.

2. Traitement des complications cardiaques

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est profondément modifié en présence d'une cardiopathie amyloïde. En raison du trouble de la compliance myocardique – le remplissage ventriculaire ne se produisant que dans la première partie de la diastole en cas de syndrome restrictif sévère – et d'une insuffisance chronotrope fréquente, qui aggrave la baisse du débit cardiaque, les traitements bradycardisants sont à proscrire, comme les bêtabloquants et l'ivabradine. De plus, la digoxine est historiquement contre-indiquée en raison d'une potentielle accumulation dans les dépôts amyloïdes susceptible de majorer les troubles conductifs. Quant aux bloqueurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, ainsi que l'association sacubitril-valsartan, ils sont à manipuler avec prudence voire à éviter en raison du risque d'hypotension qui contre-indique l'utilisation des vasodilatateurs purs.

Les diurétiques sont indiqués pour contrôler les symptômes et les signes congestifs mais à manier avec précaution en raison du risque d'hypotension orthostatique. Aux diurétiques de l'anse, dont la dose dépend de la sévérité du syndrome restrictif, est associé un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes pour potentialiser leurs effets diurétiques et éviter l'apparition d'une hypokaliémie. Les inhibiteurs du cotransport sodium-glucose, qui agissent au niveau du tubule proximal et viennent de faire leur preuve d'efficacité dans le traitement de l'ICFp, auront probablement leur place.

En cas de troubles du rythme, l'amiodarone est le seul traitement anti-

arythmique pouvant être utilisé. Une anticoagulation efficace, qui peut être basée sur les anticoagulants oraux directs [9], devra être instaurée en cas de fibrillation atriale ou d'antécédent thromboembolique ou de thrombus intracavitaire et discutée devant un syndrome restrictif, une dysfonction auriculaire ou un contraste spontané échocardiographique.

L'implantation d'un stimulateur cardiaque devra être discutée à partir des données de l'électrocardiogramme, de l'ECG Holter et si nécessaire de l'exploration électrophysiologique. En raison de la fréquence des troubles conductifs, les indications sont larges : bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} ou du 2^e degré, blocs de branche, syncope inexpliquée, espace HV supérieur à 70 ms... Quant à l'indication d'un défibrillateur automatique en prévention primaire, elle reste plus difficile à porter mais doit être envisagée chez les patients atteints d'amylose AL étant donné la toxicité des fibres amyloïdes sur le myocarde, à l'origine d'un surrisque rythmique.

En cas d'insuffisance cardiaque avancée, une assistance circulatoire ventriculaire gauche de longue durée n'est pas indiquée en raison de la petite taille des ventricules, d'une fréquente dysfonction biventriculaire, du surrisque thrombotique et d'éventuelles complications hémorragiques par atteinte vasculaire amyloïde. En revanche, la transplantation cardiaque reste une option chez les patients les plus jeunes présentant une atteinte cardiaque isolée ou prédominante.

Enfin, en cas de sténose aortique serrée associée à une amylose à ATTRs, un remplacement aortique par voie percutanée doit être envisagé, malgré le risque accru de troubles conductifs auriculo-ventriculaires post-procédure.

Ainsi, la prise en charge de l'AC est en pleine évolution, tant aux étapes diagnostiques que thérapeutiques, laissant espérer une amélioration de son pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDONAGH T, METRA M, GARDNER RS *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with a special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2021;37:2129-2200.
2. MAURER MS, BOKHARI S, DAMY T *et al.* Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*, 2019;12:e006075.
3. DANG D, FOURNIER P, CARIOU E *et al.* Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*, 2020;7:2418-2430.
4. GONZALEZ-LOPEZ A, GALLEGU-DELGADO M, GUZZO-MERELLO G *et al.* Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2015;36:2585-2594.
5. BENNANI-SMIRIS Y, BICTOR G, RIBES D *et al.* Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016;32:1403-1413.
6. DAMY T, COSTES B, HAGEGE AA *et al.* Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*, 2016;37:1826-1834.
7. GARCIA-PAVIA P, RAPEZZI C, ADLER Y *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2021;42:1554-1568.
8. DAMY T, GARCIA-PAVIA P, HANNA M *et al.* Efficacy and safety of tafamidis doses in the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*, 2021;23:277-285.
9. CARIOU E, SANCHIS K, RGUEZ K *et al.* New oral anticoagulants versus vitamin K antagonists among patients with cardiac amyloidosis: prognostic impact. *Front Cardiovasc Med*, 2021;8:742428.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.