

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 17 Mai 2022

Amyloïdose cardiaque

Dre Agathe Py, Dr Philippe meyer

Rudolph Virchow est le premier à décrire des dépôts amyloïdes en 1854. Le nom vient de leur ressemblance visuelle à de l'amidon, mais c'est en réalité un dépôt protéique...

Depuis, 50 précurseurs protéiques ont été identifiés, sur lesquels se base la classification.

Dans la forme cardiaque de l'amyloïdose, deux précurseurs sont impliqués:

- Forme AL, *Light-chain amyloidosis*: moins fréquente
- Forme ATTR, *Transthyretin amyloidosis*: plus fréquente, deux types
 - wtATTR, *wild type*: souvent chez les patients âgés
 - hATTR: forme familiale/héréditaire/mutante qui est plus rare

Epidémiologie

La forme ATTR, plutôt fréquente, se retrouve dans plusieurs cohortes:

- 16% des patients chez des patients référés pour un TAVI sur une sténose aortique
- 14% des hommes > 85 ans dépistés par scintigraphie osseuse pour d'autres raisons.

La forme AL est plus rare, avec 12 000 patients aux USA. Soit ~300 patients en Suisse.

Physiopathologie

Dans la forme AL, un plasmocyte (dans la moelle osseuse) se clone et produit des chaînes γ , composante des anticorps, de façon désorganisée.

Ces chaînes monoclonales vont s'agréger pour former des filaments, ou *fibrils*, et venir s'infiltrer dans les tissus d'une multitude d'organes: cœur, rein, foie, intestins, nerfs...sauf le cerveau.

C'est une urgence médicale si le patient se présente avec une insuffisance cardiaque, car la survie moyenne dans ce cas est de <6 mois.

La forme ATTR est causée par la séparation de la protéine TTR, normalement formée de 4 monomères, qui se replie alors de façon anormale.

Dans le wtATTR, ce sont des changements liés à l'âge, et dans le hATTR ce sont > 120 mutations autosomiques dominantes qui peuvent être responsables.

Les dépôts infiltrer le cœur, les tissus mous, le système neurologique et gastro-intestinal (slmt hATTR).

Le pronostic est meilleur, avec une survie médiane de 4 ans (wtATTR).

Présentation clinique

- Cardiaque: dyspnée d'effort, oedèmes, fatigue..troubles de conduction, douleurs rétro-sternales, ischémie diffuse, sténose aortique....
- Tissus mous: canal lombaire étroit, rupture du chef long du biceps

- Gastro-intestinal: uniquement dans la forme hATTP, non-spécifique
- Nerveux périphérique: syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique, orthostase, faiblesse et atteintes autonomes.

La forme AL présente également des signes plus spécifiques: purpura périorbitaire, macroglossie, atteinte hépatique et rénale.

Caractéristiques à [l'électrocardiogramme](#):

- malgré des parois épaissies, le QRS reste microvolté
- pseudo-nécrose (pseudo infarction): ondes R rabotées en V1-V4, aVF
- Troubles de la conduction
- bloc atrio-ventriculaire...

A l'échocœur, un contraste excellent traduit l'infiltration du tissu et des valves. L'aspect scintillant granulaire du tissu, l'élargissement atrial, la FE conservée et l'épanchement péricardique sont des signes typiques d'une amyloïdose cardiaque.

L'observation longitudinale montre un mouvement diminué de la base du cœur, plus touchée. Ainsi l'apex se contracte plus, c'est le signe de la "cerise sur le gâteau"

Démarche diagnostique - Selon les [recommandations](#) de l'ECS

A démarrer si: épaisseur du ventricule gauche ≥ 12 mm + un des signes susmentionnés

2 Examens

- Scintigraphie cardiaque avec un marqueur osseux, très spécifique et sensible
 - 4 grades selon la prise de contraste du cœur
- Hémato: chaînes légères dans le sérum, électrophorèse et immunofixation dans le sérum et dans l'urine.

Selon les résultats, il faudra soit exclure la maladie, procéder à des tests génétiques ou encore faire une biopsie cardiaque (Cf [algorithme décisionnel](#) ci-dessous).

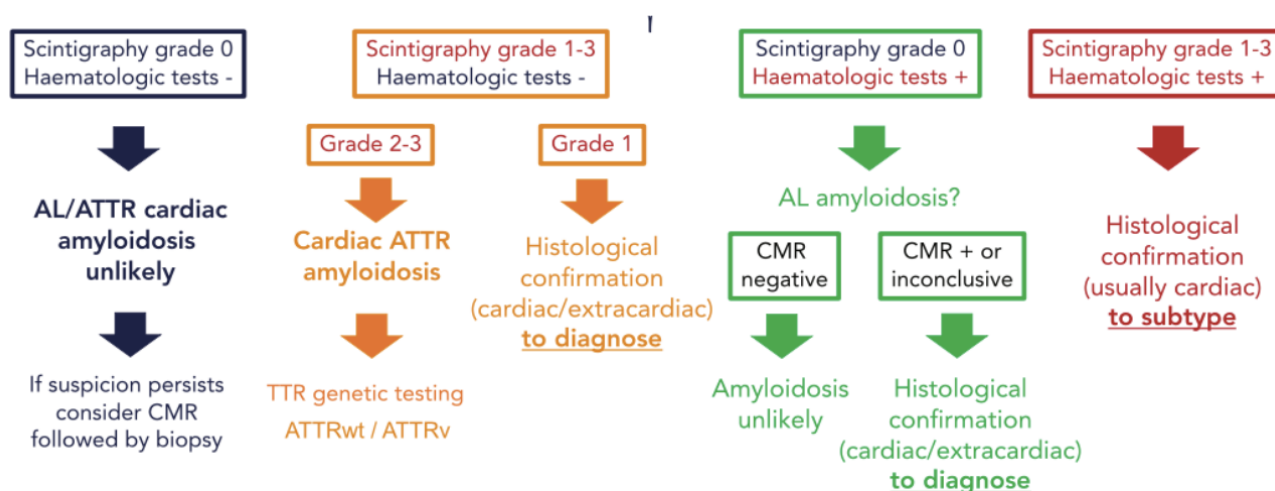


Figure 4 Diagnostic algorithm for cardiac amyloidosis. ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; AL, light-chain amyloidosis; CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiogram; SPECT, single photon emission computed tomography; TTR, transthyretin.

La biopsie cardiaque n'est pas un geste dangereux. L'accès se fait par la jugulaire interne sous guidage échographique, et la biopsie est guidée par fluoroscopie et échographie. Les outils utilisés sont très précis et sûres, la procédure est ambulatoire.

Il vaut mieux faire la biopsie cardiaque que perdre des jours à faire des biopsies cutanées qui reviennent successivement négatives...

Prise en charge thérapeutique

Traitement des co-morbidité

Sténose aortique

16 % des patients traités par TAVi pour sténose aortique ont une amyloïdose ATTR. Ils ont une survie diminuée de 50% par rapport aux autres patients.

Thromboembolisme

[Une étude](#) sur 116 patients, trouve dans 33% des autopsies des micro thrombi intracardiaques, alors que la cause de décès n'est pas forcément thrombotique. (++)
Même si l'anticoagulation est efficace, il faut faire une échographie avant toute cardioversion.

Lors de fibrillation auriculaire, les ACODs sont tout aussi sûrs et fiables que les AVK.

Troubles du rythme

Les dépôts se retrouvent sur le système de conduction du cœur..

L'indication au pacemaker est la même que pour la population générale. Il faut des mesures à domicile fréquentes (holter) pour détecter les troubles de haut grade rapidement.

Insuffisance cardiaque

L'atteinte est surtout droite avec une FE gauche conservée... La cohorte de la mayo clinic trouve seulement 27% de patients avec une FE < 40%

La physiopathologie diffère de la cardiomyopathie habituelle.

Les volumes de remplissage du cœur sont diminués, liés à une perte de compliance gauche. Le petit volume éjecté provoque un petit débit et une baisse de la tension artérielle.

Les objectifs sont:

- maintenir l'euvolémie: restriction hydrique, diurétique de l'anse
- éviter les médicaments habituels (β B, anticalciques, digitaliques, ACE-1, ARBs, ARNI) qui seront mal tolérés en raison de l'hypotension et bradycardie.

Fibrillation atriale

Amiodarone pour maintenir le rythme, digoxine plutôt pas de préférence, ablation envisageable chez certains mais souvent c'est trop tard...

Arythmies ventriculaire

Pose de défibrillateur en prévention secondaire....mais lorsque la FE diminue, c'est que la maladie est très avancée et il est probablement trop tard pour en poser un.

Traitement spécifique de la Forme AL

Le score de la Mayo clinic se base sur les troponines, le NT-ProBNP et les chaînes légères. Il est assez simple et donne une idée de la survie. (table 4)

Les catégories suivantes de médicaments sont utilisées: Agents alkyl, stéroïdes, inhibiteurs des protéasomes, Immunomodulateurs, Immunothérapie (daratumumab)

Le protocole CyBorD est la première ligne de traitement la plus utilisée (Cyclophosphamide, Bortezomib et dexaméthasone). Il est souvent utilisé en association avec le daratumumab.

Traitement spécifique de la forme ATTR

Plusieurs traitements peuvent intervenir aux différents stade de production des dépôts.

- Inhibent la production: transplantation hépatique chez les plus jeunes, inactivateurs génétiques
- Inhibent la dissociation des tétramères en dimères (stabilisent TTR): tafamidis...

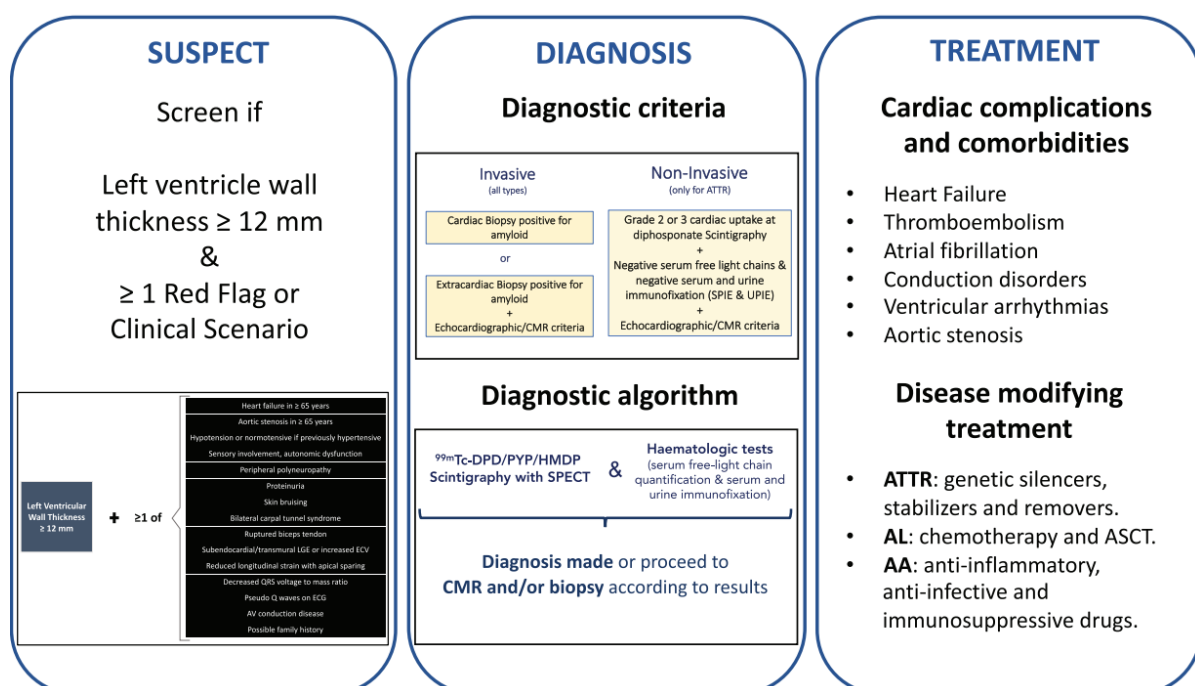
L'étude [ATTR-ACT](#) (RCT, critère de mortalité) montre que les premiers effets du tafamidis sont visibles dès 15 mois. Ce temps de battement est expliqué par la présence préalable de dépôts déjà installés.

Elle trouve aussi une diminution de 32% des hospitalisations, et un ralentissement de la baisse de la qualité de vie par rapport au placebo.

A 5,7 ans de suivi, ses résultats sur la mortalité et la qualité de vie restent valables.

Tout patient ATTR peut bénéficier du traitement, tant qu'il a une espérance de vie d'au moins 1 an, et qu'il n'a pas trop de comorbidités. ...

A retenir





Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch