



# «Je suis un peu essoufflé»

## Quand un symptôme banal cache une maladie rare : l'amyloïdose cardiaque

A partir d'une vignette clinique, cet article fait le point sur les atteintes cardiaques de l'amyloïdose, affection provoquée par l'accumulation extracellulaire de fibrilles protéiques (la substance amyloïde) qui envahissent progressivement les tissus des organes, dont elles perturbent le fonctionnement. L'expression clinique dépend du type de substance amyloïde et de sa distribution principale. L'atteinte cardiaque la plus sévère et de mauvais pronostic se trouve dans sa forme primaire (ou AL), alors qu'elle est plus rare, d'évolution plus lente ou de meilleur pronostic dans ses autres formes: secondaire (AA), familiale (ATTR) ou sénile (SSA).

### HISTOIRE CLINIQUE

Au printemps 2008, M. B, 51 ans, demandeur d'asile originaire de la République démocratique du Congo (RDC), se présente à ma consultation. Sa dernière visite remonte à 2006; le dossier mentionne qu'il est porteur sain de l'hépatite B. A l'anamnèse, je découvre une situation psychosociale complexe: venu en Suisse il y a cinq ans, après avoir passé dix ans en Allemagne, il est actuellement débouté de sa procédure d'asile et devrait être expulsé vers la RDC. «Je n'ai nulle part où aller, Docteur, j'en peux plus...». Je comprends son désarroi, mais que puis-je faire de plus que de l'écouter, valoriser sa capacité d'adaptation et l'adresser à

une permanence juridique? Je vois qu'il est déçu de ma réponse. mais, en fin de consultation, il mentionne: «Je voulais vous dire, docteur, je suis un peu essoufflé quand je monte les escaliers».

L'examen cardiopulmonaire est normal. Par acquis de conscience, je prescris une radiographie du thorax: le cliché met en évidence une cardiomégalie importante, avec redistribution vasculaire vers les apex et des épanchements pleuraux bilatéraux. Les examens se succèdent: l'ECG (figure 1) montre un microvoltage dans les dérivations standards; le Holter, de fréquentes extrasystoles ventriculaires; et l'échographie cardiaque, un ventricule gauche de taille normale, mais avec une importante hypertrophie concentrique. Au test d'effort, le patient atteint 75% de la fréquence cardiaque maximale théorique et les cardiologues conseillent une IRM cardiaque avec épreuve de stress: elle met en évidence une cardiomyopathie hypertrophique, symétrique, avec altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG: 42%), associée à une valve aortique bicuspidée, non sténosante (figures 2 et 3). Le radiologue pense à une amyloïdose. Je ne m'attendais pas à ce diagnostic, dont je n'avais qu'un vague souvenir d'études. Malgré les traitements prodigués avec l'aide des spécialistes, l'affection cardiaque progresse et le patient décède à l'hôpital, en août 2009.

Rev Med Suisse 2014; 10: 1619-23

S. Excoffier\*  
H. Celik\*  
S. Durieux-Paillard

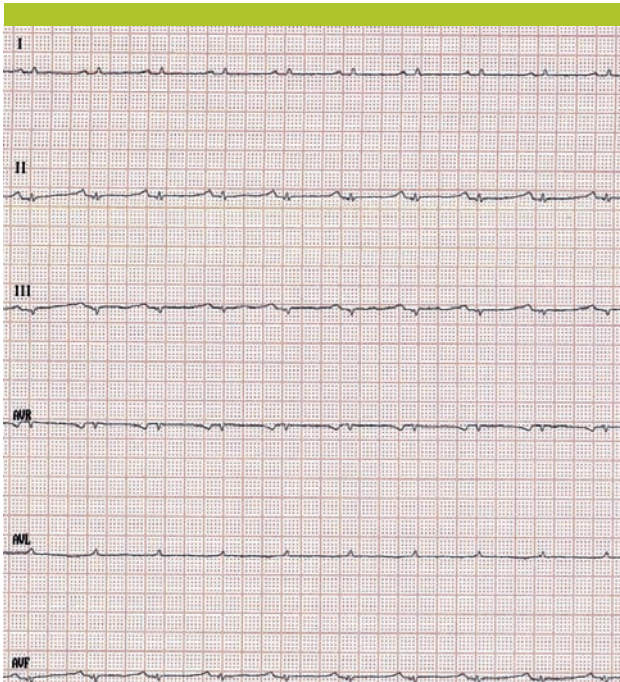
#### «I am a little out of breath»

#### When a commonplace symptom hides a rare disease: the cardiac amyloidosis

Based on a case report, this article reviews the different forms of cardiac involvement in amyloidosis. This affection refers to the extracellular tissue deposition of protein fibrils (the amyloid substance), which gradually invades a variety of organs, disrupting their function. The clinical presentation depends on the type of the amyloidogenic protein and on its main distribution. The most severe cardiac impairment and with the worse prognosis is seen in its primary form (or AL), while it is less frequent, with a slower course and a better prognosis in its other forms: secondary (AA), familial (ATTR) or senile (SSA).

\* Les deux premiers auteurs ont contribué à titre égal à la rédaction de l'article.

Le but de cet article est de faire le point sur les manifestations cliniques, le pronostic et le traitement des amyloïdoses cardiaques.



**Figure 1.** Microvoltages caractéristiques dans les dérivations périphériques

### UNE MALADIE RARE

L'amyloïdose est causée par le dépôt extracellulaire insoluble de sous-unités protéiques, créant des fibrilles. C'est une pathologie multisystémique, les fibrilles envahissant et altérant la fonction normale du cœur, du foie, du système nerveux périphérique et du rein. Le type d'amyloïde, sa distribution et son taux d'envahissement tissulaire déterminent l'expression clinique. Il est rare qu'elle se manifeste uniquement par une forme cardiaque.

### PATHOGENÈSE

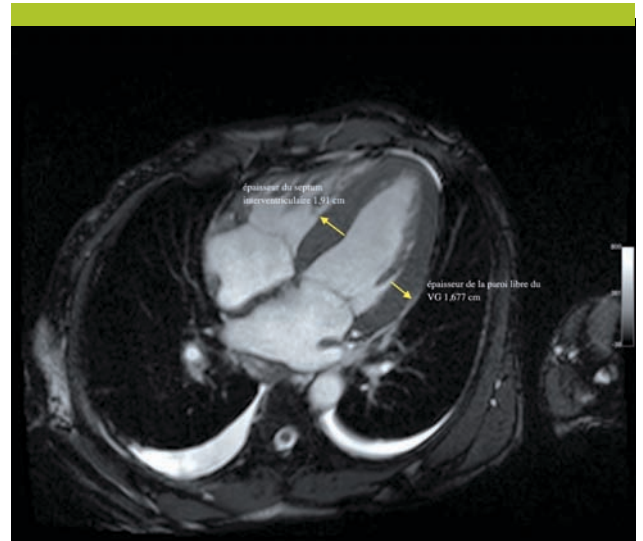
Le type d'amyloïdose est déterminé par la protéine à l'origine des fibrilles.

#### Amyloïdose primaire (AL)

La forme la plus courante est l'amyloïdose primaire (AL), due à la surproduction de chaînes légères d'immunoglobulines. Son incidence annuelle, difficile à évaluer, est estimée à 6-10 cas/million.<sup>1</sup> L'atteinte est multi-organique, avec atteinte cardiaque dans 50% des cas.<sup>2</sup> Cette dernière détermine le pronostic, estimé à une survie de quatre ans sans atteinte cardiaque et restreint à huit mois en cas d'atteinte cardiaque sévère.<sup>1</sup> C'est la forme que présentait notre patient.

#### Amyloïdose secondaire (AA)

L'amyloïdose AA est secondaire aux processus inflammatoires chroniques mal contrôlés (arthrite rhumatoïde, spondylarthrites, maladies de Crohn, fièvre périodique, tuberculose...). Dans ce cas, les fibrilles amyloïdes sont produites à partir du SAA (*serum amyloid A protein*), une protéine impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation.<sup>3</sup> Cette forme provoque rarement une atteinte cardiaque (2-5% des cas).<sup>1</sup>

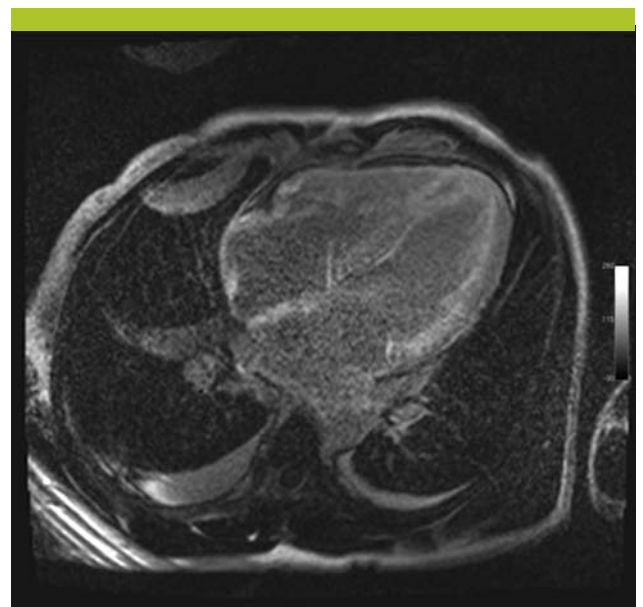


**Figure 2.** Séquence ciné-IRM quatre cavités montrant des épanchements pleuraux bilatéraux, une lame d'épanchement péricardique et un épaississement circonférentiel du myocarde

L'atteinte est plutôt rénale ou hépatique. On la voit peu dans les pays occidentaux (sauf chez les patients migrants), où les formes chroniques de maladies infectieuses/inflammatoires sont devenues rares.

#### Amyloïde familiale (ATTR)

L'amyloïdose ATTR ou familiale est une affection génétique autosomique dominante, liée à une mutation de la transthyrétine, ou préalbumine.<sup>4</sup> Elle est souvent associée à un syndrome du canal carpien. L'atteinte cardiaque est



**Figure 3.** Séquence PSIR

PSIR: Phase Sensitive Inversion Recuperation.

Il s'agit d'une séquence de rehaussement tardif, mettant en évidence l'infiltration diffuse du myocarde par un hypersignal dans l'ensemble du myocarde, atteignant également les parois des oreillettes et le septum interauriculaire.



plus rare que dans les formes AL et sénile et, si elle existe, son évolution est lentement progressive. La survie à cinq ans est de 75%.<sup>4</sup>

### Amyloïdose sénile (SSA)

L'amyloïdose sénile ou SSA (*systemic senile amyloidosis*) est fréquente à l'âge avancé: sa prévalence est de 20-25% après 80 ans;<sup>1,5</sup> elle touche principalement les hommes.<sup>6</sup> La protéine précurseur des dépôts amyloïdes est dérivée de la transthyrétine normale (*wild type*). L'atteinte cardiaque est prédominante, contrairement à la forme ATTR. Contrairement à la forme AL, l'évolution est lentement progressive, avec une survie à cinq ans de 98%.

### Autres formes d'amyloïdose

Il existe encore d'autres formes d'amyloïdose, qui ne feront pas l'objet de cet article, mais qui sont mentionnées dans le **tableau 1**.

## COMMENT POSER LE DIAGNOSTIC?

### Manifestations cliniques

1. Le diagnostic doit être évoqué chez les patients présentant une *insuffisance cardiaque inexpliquée*, associée à une hypertrophie des cavités. La présence concomitante d'une protéinurie, d'une hépatomégalie ou d'une neuropathie évoque une forme primaire (AL).

2. Les *syncopes* sont souvent associées à l'effort ou à un stress et constituent un facteur de risque de mort subite. Plusieurs éléments peuvent y contribuer: présence d'une cardiomyopathie restrictive sous-jacente, usage de diurétiques, atteinte amyloïde du système nerveux autonome, troubles ventriculaires.<sup>1</sup>

3. Les *douleurs thoraciques* peuvent être au premier plan. Elles sont liées aux dépôts amyloïdes qui se forment dans les vaisseaux intramyocardiques. La coronarographie ne contribue pas au diagnostic: elle est le plus souvent normale car les artères coronariennes épicaardiques sont épargnées.<sup>7</sup>

**Tableau 1. Nomenclature et classification des amyloïdoses**

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère d'Ig ( $\kappa$ , $\lambda$ )	G, L	(Primitive) isolée ou associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AH	Chaîne lourde d'Ig ( $\gamma$ )	G, L	Isolée
AA	apoSAA	G, L	(Secondaire) infections, inflammations chroniques, tumeurs, TRAPS, FMF, syndrome de Muckle et Wells
ATTR	Transthyrétine mutée/transthyrétine normale	G/G	Héréditaire sénile
A $\beta$ M	Rénale chronique $\beta$ 2-microglobuline	G	Associée à l'insuffisance terminale
AApoA1	Apolipoprotéine A1	G ou L	Héréditaire aortique (intima)
AApoA2	Apolipoprotéine A2	G	Héréditaire
AGel	Gelsoline	G	Héréditaire
ALys	Lysosyme	G	Héréditaire
AFib	Fibrinogène	L	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale héréditaire
A $\beta$	Précurseur de la protéine A $\beta$	L	Maladie d'alzheimer, trisomie 21, angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire ou sporadique
APrPsc	Précurseur de la protéine prion	L	Encéphalopathies spongiformes
ACal	Procalcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amyloïdose auriculaire (atriale) isolée
AIAPP	Amyline	L	Ilots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AIns*	Insuline	L	Iatrogénique
APro*	Prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
AKep*	Kératoépithéline	L	Dystrophies cornéennes grillagées
Abri*	BRI-L	L	Démence héréditaire britannique
ALact*	Lactoferrine	L	Vésicules séminales
Amed*	Lactadhérine	L	Aorte (média)

D'après Grateau G. Amyloses. Encyclopédie Orphanet, mai 2001, mise à jour février 2005 ([www.orpha.net/data/patho/FR/fr-amylose.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-amylose.pdf), accès janvier 2014). La classification actuelle des amyloïdoses est basée sur la nature du précurseur protéique. A ce jour, au moins 24 protéines différentes ont été reconnues comme agent causal d'une amyloïdose (Westermarck P.).

Ce tableau liste les principaux types d'amylose. Les différentes variétés d'amyloïdose sont nommées selon la nature de la protéine impliquée, qui elle-même est désignée par le préfixe A (pour amylose) et un suffixe spécifique. Ainsi, la protéine amyloïde dérivée des chaînes légères d'immunoglobulines est désignée AL, et l'amyloïdose constituée de ces chaînes «amyloïdose AL»; de même pour les protéines ATTR dérivées de la transthyrétine, l'amyloïdose correspondante est nommée «amylose ATTR».

FMF: fièvre méditerranéenne familiale; TRAPS: tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome; Ig: immunoglobuline; G: amylose généralisée; L: amylose localisée; \*: nomenclature non officielle.



4. Le risque thrombo-embolique est augmenté dans l'amyloïdose primaire, bien que les patients soient souvent plus jeunes et que le rythme sinusal soit plus souvent maintenu que dans les autres formes.<sup>8</sup> Il est lié à la dysfonction électromécanique de l'oreillette. Dans cette situation, l'anticoagulation est conseillée en cas d'épisodes de fibrillation auriculaire (FA) et son usage est également à envisager, même en rythme sinusal si la dysfonction atriale est sévère.<sup>6</sup> Le traitement anticoagulant doit être suivi de près, le risque hémorragique pouvant être accentué par des troubles de la coagulation, par diminution du facteur X, qui se lie aux fibrilles amyloïdes aux niveaux hépatique et splénique, et par synthèse hépatique perturbée lors d'atteinte hépatique avancée. Une atteinte vasculaire (infiltration amyloïde des parois vasculaires de la microcirculation) accentue encore le risque de complications.<sup>9,10</sup>

Le **tableau 2** répertorie les *manifestations cliniques cardiaques et extracardiaques*.

## Examens complémentaires

### Recherche de chaînes légères dans le sang et les urines

Cela se fait par dosage des immunoglobulines et recherche d'une paraprotéine monoclonale à l'électrophorèse, ou par immunofixation, pour les formes AL.<sup>11</sup> L'électrophorèse permet également de suivre l'évolution des chaînes légères pendant la chimiothérapie.

### ECG

Les anomalies les plus fréquentes sont le microvoltage dans les dérivations périphériques (50% des formes cardiaques) et des signes de pseudo-ischémie (47%), sans in-

farctus vrai à l'échocardiographie.<sup>1</sup> Les signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) sont plus rares (environ 16%), comme le flutter et la FA.<sup>8</sup> La FA est retrouvée dans 30% des formes SSA, 10% des formes ATTR et 20% des formes AL.<sup>4</sup> Les atteintes des faisceaux de conduction sont aussi assez fréquentes.

### Echocardiographie

L'échocardiographie est l'examen de choix pour le diagnostic et le suivi d'une dysfonction cardiaque. Aucun signe n'est spécifique, mais l'association de plusieurs anomalies doit faire évoquer le diagnostic, notamment:

- épaissement symétrique concentrique, prédominant au niveau du ventricule gauche, avec dysfonction diastolique, sans dilatation des ventricules et fraction d'éjection conservée;
- ratio voltage ECG sur masse ventriculaire diminué;<sup>6</sup>
- épaissement du septum interventriculaire > 12 mm, en l'absence de valvulopathie aortique ou d'hypertension;<sup>4,11</sup>
- augmentation de l'échogénicité, associée à un aspect «granité brillant» du myocarde.<sup>2</sup>

### IRM cardiaque

Elle offre une meilleure discrimination anatomique que l'échographie. Dans la forme AL, on note un «rehaussement tardif» de l'endocarde par le gadolinium, en raison de la présence de dépôts amyloïdes,<sup>1,4,11</sup> qui sont relativement spécifiques de la maladie. L'examen est cependant à utiliser prudemment en raison du risque de fibrose systémique dû à la néphrotoxicité du gadolinium; il est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.<sup>4</sup>

### Biomarqueurs cardiaques

Dans la forme AL, l'élévation du NT-pro-BNP (*brain natriuretic peptide*) a une valeur pronostique s'il est supérieur à 152 pmol/l, marquant un risque accru de mortalité.<sup>1</sup> De même, ce peptide est un marqueur de l'efficacité de la chimiothérapie s'il diminue de 30% après trois cycles.<sup>12</sup> Les troponines sont des marqueurs de l'atteinte cardiaque et ont également une valeur pronostique dans la forme AL.<sup>5</sup>

### Biopsie

• La biopsie cardiaque induit des risques (perforation myocardique) et n'est indiquée qu'en dernier recours. La présence de signes échographiques typiques et d'une histologie positive sur un autre tissu (graisse abdominale, rectum, rein, foie) la rend inutile.

• La biopsie à l'aiguille du tissu graisseux abdominal est l'examen le plus simple à réaliser; sa sensibilité est d'environ 80%, mais elle est négative chez 15% des patients atteints d'amyloïdose cardiaque. En microscopie optique, sous lumière polarisée et coloration rouge Congo, l'aspect des dépôts d'amyloïde est caractéristique avec une «biréfringence de coloration vert pomme».

## TRAITEMENT

Le traitement a deux visées: *symptomatique*, pour agir sur la dysfonction cardiaque et *spécifique*, pour réduire la production de fibrilles et /ou favoriser leur élimination.

**Tableau 2. Manifestations cliniques principales de l'amyloïdose primaire (AL)**

Librement inspiré de Up-to-date «an overview of amyloidosis».

Organes du système atteints	Manifestations cliniques
Rein	Protéinurie, syndrome néphrotique
Cœur	Insuffisance cardiaque congestive, troubles de conduction cardiaque, angor ou infarctus sur dépôts amyloïdes coronariens
Foie	Hépatomégalie
Système nerveux périphérique	Neuropathie autonome (hypotension orthostatique, dysfonction vésicale) ou périphérique (dysesthésies, douleurs, paresthésies)
Tractus gastro-intestinal	Hémorragies gastro-intestinales, gastroparésie, constipation, pullulation bactérienne, malabsorption, trouble de la motilité intestinale
Poumons	Infiltration trachéo-bronchique, épanchements pleuraux persistants, nodules parenchymateux
Système musculo-squelettique/tissus mous	Macroglossie (avec indentation latérale de la langue par les dents), arthropathie, syndrome du canal carpien, pseudo-hypertrophie musculaire (par infiltration amyloïde du tissu), tendance aux hématomes, purpura périorbitaire
Hématologie	Tendance hémorragique par déficit en facteur X due à sa liaison avec les dépôts de fibrille dans la rate et le foie et à la diminution de sa synthèse lors d'atteinte hépatique avancée. Fragilité de la microcirculation par infiltration amyloïde des vaisseaux



## Traitements symptomatiques

De nombreux médicaments utilisés de routine en cardiologie sont contre-indiqués ou à utiliser avec prudence. Les *bêtabloquants* en raison de leur effet chronotrope négatif, de même que les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion* (IEC) car, même à petites doses, ils génèrent de fortes hypotensions; la *digoxine* et les *anticalciques* également, en raison de leur potentielle liaison avec les dépôts de fibrilles, induisant une toxicité élevée.<sup>1,4</sup> L'*amiodarone* reste le traitement préconisé pour les troubles du rythme, notamment supraventriculaires et les *diurétiques*, de l'anse principalement, pour la gestion volémique.

## Traitements spécifiques

1. Les *chimiothérapies* et la *transplantation autologue de moelle osseuse* sont la base du traitement des formes AL; leur description détaillée sort du cadre de cet article.
2. La *transplantation hépatique* peut être indiquée dans l'amyloïdose ATTR, le foie étant le principal lieu de synthèse de la transthyréline. On note cependant un risque de récurrence par dépôt de la protéine normale sur celui déjà constitué de fibrilles anormales.<sup>4</sup>
3. La *transplantation cardiaque* est indiquée chez les patients en bon état général, porteurs d'une atteinte cardiaque limitée.
4. L'*implantation de défibrillateur* a été envisagée pour prévenir la survenue de mort subite, mais s'est révélée décevante, la mort subite étant le plus souvent due à une dissociation électromécanique.<sup>1,4</sup>

## CONCLUSION

L'amyloïdose cardiaque est une affection rare, à laquelle il faut penser devant l'association d'un microvoltage à l'ECG et de signes échographiques typiques, en l'absence d'HTA ou de valvulopathie. Le type d'amyloïdose doit être identifié le plus précocement possible, car les formes primaires (AL) peuvent bénéficier, si l'état général du patient le permet, de chimiothérapies, voire de greffes autologues de moelle. Plusieurs médicaments classiquement utilisés en cas d'insuffisance cardiaque sont contre-indiqués en cas d'amyloïdose cardiaque, d'où la nécessité d'une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire. Dans les formes ATTR, une enquête familiale est indiquée pour identifier précocement d'autres membres de la famille. ■

## Remerciements

Nos vifs remerciements vont au Dr Anne-Lise Hachulla Lemaire, chef de clinique au Service de radiologie des HUG, qui nous a aidés à sélectionner les clichés d'IRM cardiaque qui illustrent cet article.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Implications pratiques

- > Le diagnostic d'amyloïdose cardiaque doit être évoqué devant l'association de signes évocateurs à l'ECG: microvoltages à l'ECG et, à l'échographie, hypertrophie du myocarde sans valvulopathie ou hypertension artérielle associées, même si ces anomalies ne sont pas spécifiques
- > Concernant l'amyloïdose primaire (forme dite AL), compte tenu du mauvais pronostic dans les formes avancées, il est primordial de faire un diagnostic précoce afin de proposer au patient les traitements les plus efficaces: chimiothérapie et transplantation autologue de moelle
- > L'amyloïdose sénile touche un quart des personnes de 80 ans et plus
- > Dans l'amyloïdose cardiaque, plusieurs médicaments anti-hypertenseurs ou inotropes utilisés habituellement (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), digoxine et anticalciques) sont contre-indiqués ou à utiliser avec prudence

## Adresses

**Dr Hakan Celik**  
Clinique et Permanence d'Onex  
Route de Chancy 98  
1213 Onex  
celik@gmo.ch

**Dr Sophie Excoffier**  
Service de médecine de premier recours  
HUG, 1211 Genève 14  
sophie.excoffier@hcuge.ch

**Dr Sophie Durieux-Paillard**  
Programme santé migrants  
Service de médecine de premier recours  
HUG  
89 rue de Lyon, 1203 Genève  
sophie.durieux@hcuge.ch

## Bibliographie

- 1 \*\* Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: A review. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e000364.
- 2 \* Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:54.
- 3 Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *New Engl J Med* 2007;356:2361-71.
- 4 \* Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-300.
- 5 \* Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins P. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart* 2012;98:1546-54.
- 6 \* Falk R. Diagnosis and management of the cardiac

amyloidosis. *Circulation* 2005;112:2047-60.

7 Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med* 2000;109:181.

8 Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420.

9 Furie B, Greene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis in vivo studies of the metabolic fate of factor X. *N Engl J Med* 1977;297:81.

10 Thompson CA, Kyle R, Gertz M, et al. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes

in 60 patients. *Am J Hematol* 2010;85:171.

11 \*\* Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment diagnosis, and referral. *Heart* 2011;97:75-84.

12 Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decreases simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006;107:3854-8.

\* à lire

\*\* à lire absolument