

# PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE ET SUIVI DES PATIENTS

En cardiologie



Vincent Algalarrondo<sup>1,2,6</sup>, Ludivine Eliahou<sup>1,6</sup>, Eve Piekarski<sup>3</sup>, François Rouzet<sup>2,3</sup>, Michel Slama<sup>1,5,6</sup>

L'amylose héréditaire par mutation de la transthyrétine est une maladie systémique, avec une grande variabilité d'expression phénotypique dépendant du type de mutation. L'atteinte neurologique a été longtemps la seule identifiée. **Les atteintes cardiaques, survenant en règle après 50 ans, sont fréquentes, mais sous-diagnostiquées car longtemps latentes et parfois masquées par la neuropathie.** Les formes mixtes, cardiaques et neurologiques, ou multisystémiques sont en fait majoritaires pour peu qu'on les recherche. Les amyloses cardiaques héréditaires associent de manière variable dénervation cardiaque, cardiopathie infiltrative et troubles conductifs et rythmiques (Tab. 1).

## DÉNÉRVATION CARDIAQUE

La **dénervation cardiaque**, atteinte la plus précoce, est due à une atteinte présynaptique des systèmes sympathique et parasympathique. Elle est évaluée par la recherche d'une hypotension orthostatique, la caractérisation du baroréflexe et la variabilité sinusale sur un Holter-ECG. Plus spécifiquement, on

## TABLEAU 1 - SIGNES D'APPEL ÉVOQUEURS D'AMYLOSE CARDIAQUE CHEZ UN PATIENT ATTEINT DE POLYNEUROPATHIE AMYLOÏDE.

- Histoire d'atteinte cardiaque familiale ; pacemaker chez un des parents à un âge inhabituellement jeune
- Symptômes « cardiaques » : malaises, syncopes, dyspnée d'effort
- Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée
- ECG de surface anormal
- Élévation des biomarqueurs (NT-proBNP, troponine)
- L'absence de ces éléments n'exclut en rien une cardiopathie amyloïde au stade présymptomatique : dans tous les cas, un bilan cardiaque par imagerie multimodalité est indispensable.

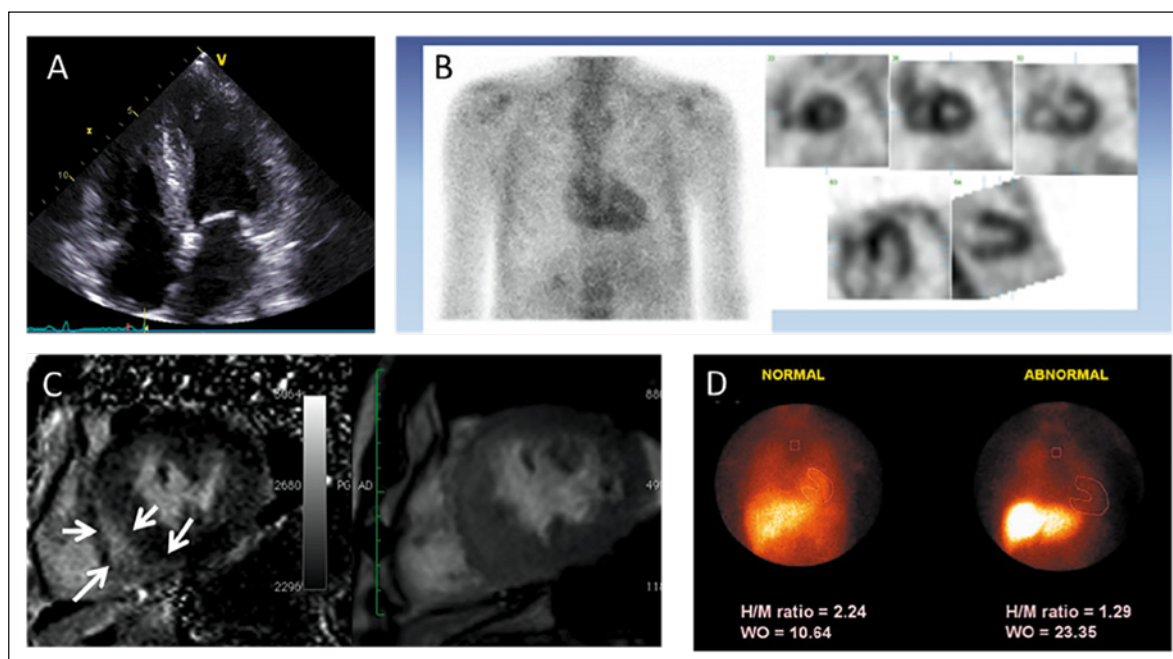
pourra utiliser la scintigraphie cardiaque à la MIBG pour le système sympathique et une simple injection d'atropine pour le système parasympathique. Parmi 215 transplantés hépatiques pour neuropathie amyloïde, 97 % avaient au moins un test anormal [1]. Cette dysautonomie cardiaque apparaît avant la cardiopathie infiltrative [2], et a une valeur pronostique majeure. L'effet des traitements sur la dysautonomie est quasi nul à court terme, et les études à long terme font défaut.

## ATTEINTES CARDIAQUES INFILTRATIVES

Dans deux études récentes (APOLLO et NEURO TTR) incluant des patients atteints de polyneuropathie, **les atteintes cardiaques infiltratives**, définies comme une augmentation de l'épaisseur myocardique  $\geq 12$  mm, étaient présentes chez plus de 50 % des patients, soulignant la fréquence des formes

mixtes. Le diagnostic peut être retardé, notamment quand la limitation physique due à la neuropathie masque l'existence d'une dyspnée d'effort. Les biomarqueurs tels que **le NT-proBNP** (reflet de l'insuffisance cardiaque) et **la troponine** (reflet d'une souffrance myocardique) et **l'association à une atteinte rénale** permettent de grader la sévérité de l'atteinte cardiaque [3]. Le diagnostic repose **sur l'imagerie non invasive multimodalité** (Fig. 1). L'échocardiographie montre un aspect infiltré et épaissi du myocarde et des valves, des anomalies de la déformation myocardique prédominant à la base du ventricule gauche, malgré une fraction d'éjection préservée, et des anomalies de la relaxation. L'IRM retrouve un rehaussement tardif après injection de gadolinium, et une augmentation du temps de relaxation du myocarde et du volume extracellulaire. Le diagnostic sera confirmé par **la scintigraphie « osseuse » aux diphosphonates (DPD)** : la visualisa-

1. AP-HP, Service de cardiologie, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris  
 2. Université de Paris, Faculté de médecine, Paris  
 3. AP-HP, Service de médecine nucléaire, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris  
 4. AP-HP, Service de neurologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre  
 5. Université Paris-Sud, Faculté de médecine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre  
 6. Centre de référence national des neuropathies amyloïdes familiales



**FIGURE 1 - Imagerie multimodalité dans l'amylose cardiaque.** A. échocardiographie retrouvant un aspect épais, infiltré et brillant du myocarde ; B. scintigraphie cardiaque au DPD montrant une fixation anormale du traceur dans l'aire cardiaque ; C. IRM cardiaque retrouvant une prise de contraste nodulaire (flèches) ; D. scintigraphie cardiaque au MIBG montrant sur l'examen anormal de droite une disparition de la fixation du traceur dans l'aire cardiaque.

tion du cœur, jamais observée chez les sujets normaux, est très spécifique de l'amylose cardiaque à TTR [4]. Après l'apparition des premiers signes cliniques d'insuffisance cardiaque, l'espérance de vie est de 5 ans. Une étude récente a démontré l'efficacité du tafamidis pour réduire la mortalité et les réhospitalisations dans une population de 441 patients comprenant 24 % d'amylose par mutation de la TTR [5]. Des résultats préliminaires encourageants sont aussi rapportés avec le patisiran [6].

### LES TROUBLES CONDUCTIFS ET RYTHMIQUES

Ils sont suspectés devant la survenue de malaises ou de syncopes (attention aux associations trompeuses avec une hypotension orthostatique), mais aussi chez des patients asymptomatiques, devant des anomalies de l'ECG (allongement de l'espace PR, rotation axiale, bloc de branche). Ils

peuvent relever d'enregistrements électrocardiographiques endocavitaires et, si besoin, de l'implantation d'un pacemaker : au cours de leur évolution, un tiers des patients présentera une indication de stimulateur cardiaque [7]. On note un risque élevé de fibrillation atriale, thrombogène, du fait de l'existence d'une insuffisance cardiaque, justifiant d'un traitement anticoagulant. Les arythmies ventriculaires sont plus rares et leur valeur pronostique discutable, ce qui rend les indications de défibrillateur rares et débattues.

**Au total, la fréquence et la gravité des atteintes cardiaques, leur caractère latent et asymptomatique ainsi que la fréquence des formes mixtes justifient un bilan cardiaque systématique complet chez tout patient diagnostiqué comme atteint de neuropathie amyloïde à TTR. La mise en évidence d'une amylose cardiaque pourra conforter un diagnostic étiologique de neuropathie**

**amyloïde incertain et sera un élément déterminant du pronostic et de la décision thérapeutique.** ■

✘ Vincent Algalarrondo et Michel Slama déclarent avoir des liens d'intérêt avec Alnylam et Pfizer.

### MOTS-CLÉS

Dénervation cardiaque, Cardiopathie, Troubles conductifs, Troubles du rythme



### Bibliographie

1. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M et al. Cardiac Dysautonomia Predicts Long-Term Survival in Hereditary Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016 ; 9 : 1432-41.
2. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by Diphosphonates scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 ; 45 : 1108-18.
3. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 2799-2806.
4. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016 ; 133 : 2404-12.
5. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1007-16.
6. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of the APOLLO Study. *Circulation* 2019 ; 139 : 431-43.
7. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012 ; 9 : 1069-75.