

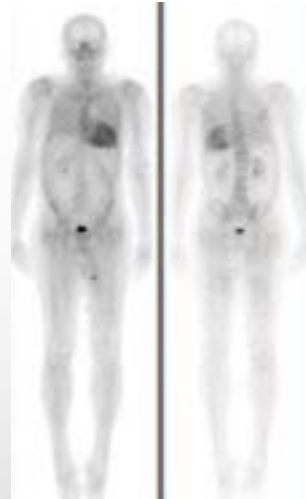
LES AMYLOSES

LE POINT DE VU DE L'INTERNISTE

DR CHRISTOPHE GRIFFON

MÉDECINE INTERNE / MÉDECINE VASCULAIRE

CLINIQUE SAINT FRANÇOIS



L'Amylose est une maladie liée au repliement anormal de protéines dans le corps.

Les amyloses sont définies par le dépôt extra cellulaire d'une substance ayant en commun des affinités tinctoriales, un aspect fibrillaire en microscopie électronique, et une conformation spatiale dite β plissée.

Avant maladie de surcharge, les amyloses sont devenues des maladies de protéines mal repliées, secondairement agrégées dans les tissus

Tous les dépôts d'amylose n'ont pas de conséquence pathologique

Structure biochimique:

La substance amyloïde est toujours composée de 2 groupes de molécules

1) Des composants communs, principalement le composant amyloïde P, les protéoglycans, l'apolipoprotéine E et des inhibiteurs de protéases

2) Une protéine spécifique d'un type d'amylose à la base de la classification biochimique de la maladie

Classification et nomenclature des amyloses:









- Amylose AL** : la protéine amyloïde est constituée d'une **chaîne légère** d'immunoglobuline κ ou λ dans son intégralité ou tronquée (au moins une partie de son segment VL)
- Amylose AH** : forme exceptionnelle formée des fragments de **chaînes lourdes**
- Amylose AA** : forme inflammatoire; **protéine amyloïde AA** est composée de 76 aa, elle dérive d'une protéine plasmatique SAA
- Amylose β 2-M** : protéine amyloïde composée de la **β 2 microglobuline**. Affecte les patients traités par dialyse chronique.
- Amylose ATTR** : formée de **transthyréline** (= pré albumine). Amylose ATTR sénile et héréditaire autosomique dominante
- Amylose Agel**: amylose finnoise; protéine = **gelsoline**
- Amylose AApoAI** : dans certaines amyloses héréditaires et dans une variété d'amylose sporadique située au contact des plaques d'athérosclérose et au sein des disques intervertébraux.

Tableau S83-P01-CD11 Nomenclature et classification actuelle des amyloses

Protéine amyloïde	Précurseur	Généralisée (G) ou localisée (L)	Amylose
AL	Chaîne légère d'Ig κ , λ	G	Formes, associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AH	Chaîne lourde d'Ig μ	G, L	Vaisseaux sanguins, système urinaire, os, tube digestif
ATTR	Transthyréline mutée	G	Familiale
	Transthyréline normale	G	Sénile
AA	ApoSAA	L	Tardive
		G	Réactionnelle (secondaire) à inflammation chronique
AApo A1	ApoA1	G	Familiale
AApo A2	ApoA2	L	Asie, métrique
AApo A3	ApoA3	G	Familiale
AApo A4	ApoA4	G?	Sporadique rare
AApo A5	ApoA5	L	Sénile
AApo C1	ApoC1	L	Médullaire rare
AApo C2	ApoC2	G	Familiale
AApo C3	ApoC3	G	Familiale
AApo C4	ApoC4	G	Familiale
AApo C5	ApoC5	G	Familiale
AApo C6	ApoC6	G	Familiale
AApo C7	ApoC7	G	Familiale
AApo C8	ApoC8	G	Familiale
AApo C9	ApoC9	G	Familiale
AApo C10	ApoC10	G	Familiale
AApo C11	ApoC11	G	Familiale
AApo C12	ApoC12	G	Familiale
AApo C13	ApoC13	G	Familiale
AApo C14	ApoC14	G	Familiale
AApo C15	ApoC15	G	Familiale
AApo C16	ApoC16	G	Familiale
AApo C17	ApoC17	G	Familiale
AApo C18	ApoC18	G	Familiale
AApo C19	ApoC19	G	Familiale
AApo C20	ApoC20	G	Familiale
AApo C21	ApoC21	G	Familiale
AApo C22	ApoC22	G	Familiale
AApo C23	ApoC23	G	Familiale
AApo C24	ApoC24	G	Familiale
AApo C25	ApoC25	G	Familiale
AApo C26	ApoC26	G	Familiale
AApo C27	ApoC27	G	Familiale
AApo C28	ApoC28	G	Familiale
AApo C29	ApoC29	G	Familiale
AApo C30	ApoC30	G	Familiale
AApo C31	ApoC31	G	Familiale
AApo C32	ApoC32	G	Familiale
AApo C33	ApoC33	G	Familiale
AApo C34	ApoC34	G	Familiale
AApo C35	ApoC35	G	Familiale
AApo C36	ApoC36	G	Familiale
AApo C37	ApoC37	G	Familiale
AApo C38	ApoC38	G	Familiale
AApo C39	ApoC39	G	Familiale
AApo C40	ApoC40	G	Familiale
AApo C41	ApoC41	G	Familiale
AApo C42	ApoC42	G	Familiale
AApo C43	ApoC43	G	Familiale
AApo C44	ApoC44	G	Familiale
AApo C45	ApoC45	G	Familiale
AApo C46	ApoC46	G	Familiale
AApo C47	ApoC47	G	Familiale
AApo C48	ApoC48	G	Familiale
AApo C49	ApoC49	G	Familiale
AApo C50	ApoC50	G	Familiale
AApo C51	ApoC51	G	Familiale
AApo C52	ApoC52	G	Familiale
AApo C53	ApoC53	G	Familiale
AApo C54	ApoC54	G	Familiale
AApo C55	ApoC55	G	Familiale
AApo C56	ApoC56	G	Familiale
AApo C57	ApoC57	G	Familiale
AApo C58	ApoC58	G	Familiale
AApo C59	ApoC59	G	Familiale
AApo C60	ApoC60	G	Familiale
AApo C61	ApoC61	G	Familiale
AApo C62	ApoC62	G	Familiale
AApo C63	ApoC63	G	Familiale
AApo C64	ApoC64	G	Familiale
AApo C65	ApoC65	G	Familiale
AApo C66	ApoC66	G	Familiale
AApo C67	ApoC67	G	Familiale
AApo C68	ApoC68	G	Familiale
AApo C69	ApoC69	G	Familiale
AApo C70	ApoC70	G	Familiale
AApo C71	ApoC71	G	Familiale
AApo C72	ApoC72	G	Familiale
AApo C73	ApoC73	G	Familiale
AApo C74	ApoC74	G	Familiale
AApo C75	ApoC75	G	Familiale
AApo C76	ApoC76	G	Familiale
AApo C77	ApoC77	G	Familiale
AApo C78	ApoC78	G	Familiale
AApo C79	ApoC79	G	Familiale
AApo C80	ApoC80	G	Familiale
AApo C81	ApoC81	G	Familiale
AApo C82	ApoC82	G	Familiale
AApo C83	ApoC83	G	Familiale
AApo C84	ApoC84	G	Familiale
AApo C85	ApoC85	G	Familiale
AApo C86	ApoC86	G	Familiale
AApo C87	ApoC87	G	Familiale
AApo C88	ApoC88	G	Familiale
AApo C89	ApoC89	G	Familiale
AApo C90	ApoC90	G	Familiale
AApo C91	ApoC91	G	Familiale
AApo C92	ApoC92	G	Familiale
AApo C93	ApoC93	G	Familiale
AApo C94	ApoC94	G	Familiale
AApo C95	ApoC95	G	Familiale
AApo C96	ApoC96	G	Familiale
AApo C97	ApoC97	G	Familiale
AApo C98	ApoC98	G	Familiale
AApo C99	ApoC99	G	Familiale
AApo C100	ApoC100	G	Familiale

(1) AApo C et AApo C100 proviennent du même gène

LA GRANDE DIVERSITÉ DE L'AMYLOSE

	Type d'Amylose	Précurseur	Noms usuels
Amylose acquise	 Amylose AA	A pour Sérum Amyloïde A	Amylose AA Amylose inflammatoire Amylose réactionnelle
	 Amylose AL	L pour « Light Chain », terme anglais qui désigne les chaînes légères de la protéine en cause.	Amylose AL Amylose primitive Amylose à chaînes légères Amylose immunoglobulinique
Amylose héréditaire	 AMYLOSE À TRANSTHYRÉTINE (ATTR)	 Sauvage (ATTR wt)	Amylose TTR sauvage - Amylose sénile
	 HÉRÉDITAIRE (hATTR)	  Transthyrétine mutée	. Atteintes majoritairement cardiaques: hATTR CM * ou cardiomyopathie amyloïde héréditaire . Atteintes majoritairement neurologiques: hATTR PN ** ou neuropathie amyloïde familiale ou héréditaire: NAF/NAH . Atteintes mixtes
	 Autres protéines mutées	Nombreuses protéines possibles	Souvent désignée par le nom de la protéine en cause.

* CM = cardiomyopathie | ** PN = polyneuropathie

Si l'on regroupe l'ensemble des amyloses, le nombre de nouveaux cas est de l'ordre de **2500 par an**. Mais chaque forme doit être envisagée différemment

Amylose AL

L'incidence est estimée entre six et dix cas par million d'habitants et par an, soit pour la France, **entre 500 et 700 nouveaux cas d'amylose AL par an**.

Amylose AA

L'incidence est inférieure à 10 cas / million d'habitants / an soit pour la France moins de 70 nouveaux cas par an. **On estime qu'il y a environ 200 à 300 cas en France.**

Les Amyloses à Transthyréline ATTR

1. Les formes héréditaires (ou « mutées ») hATTR

Plus de 100 mutations du gène de la transthyréline ont été décrites.

La présentation clinique diffère suivant l'âge de début et aussi selon les mutations ce qui contribue au retard diagnostique. On estime qu'il existe en France environ **400 familles** atteintes de cette maladie.

Expression neurologique: Environ **500 cas déclarés en France.**

Expression cardiologique: **5,7% des patients porteurs d'une hypertrophie ventriculaire gauche,** / chiffre atteignant 7,6% chez les patients de plus de 55 ans (2).

2. La forme sauvage (non héréditaire) wt ATTR

34% des patients opérés d'un canal carpien idiopathique (1).

15% des patients qui présentent une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

6% des patients présentant un rétrécissement aortique avec une indication de remplacement chirurgical
scintigraphie osseuse tout venant: la prévalence de l'amylose cardiaque dans cette population est de 0,4%

Pathogénie:

Les protéines amyloïdes proviennent d'un **précurseurs** qui est l'objet d'altérations pathologiques, génétiques ou acquises dans un contexte clinique spécifique.

Ce précurseurs est circulant dans le plasma dans les formes généralisée d'amylose, dans les formes localisées il est produit in situ.

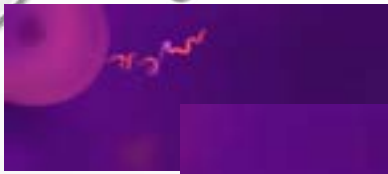
Il existe le plus souvent une **augmentation de la disponibilité du précurseur** de la protéine amyloïde qui est un facteur essentiel de la formation des dépôts:

- β2m et insuffisance rénale
- SAA et inflammation
- Chaines légères Ig / gammopathies

Le polymorphisme des protéines va moduler leur capacité d'amylogénèse

Mutations: altérations : changement de conformation de la transthyréline; augmentation du catabolisme de l'apoA1 lowa

Production de protéines



Repliement normal



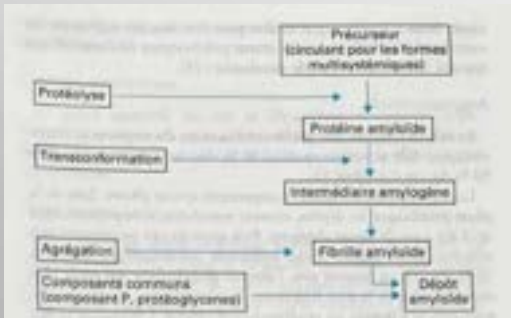
Repliement anormal = protéines amyloïdes



Insolubles, elles s'agrègent en fibrilles linéaires qui s'accumulent dans les organes



Cœur, Reins, SNP, tube digestif



L'amylose = grande simulateur

Manifestations cliniques:

Il n'existe pas de relation directe entre la quantité des dépôts et la toxicité

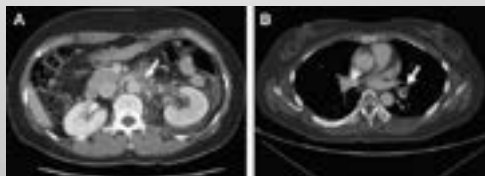
Amylose rénale:

90% des amyloses AA, 50 % des amyloses AL

4 phases: - Phase pré clinique **dépôts souvent vasculaires** / asymptomatique

- Apparition d'une **protéinurie** non sélective / HU dans 5-10 % des cas en rapport avec l'**atteinte glomérulaire**
- La protéinurie augmente et un **syndrome néphrotique** s'installe
- Evolution vers une **insuffisance rénale**

Thrombose des veines rénales +/-



Amylose cardiaque:

Principale cause de décès des amyloses AL

Une des localisations des amyloses de la transthyrétine héréditaire ou sénile
L'amylose siège essentiellement entre les fibres myocardiques, dans le tissu de conduction

Principale manifestation = insuffisance cardiaque

Asthénie, dyspnée.....IC globale

Troubles de conduction: BdB, BAV ++

Angor rare et coro Normale

Qx épanchement péricardique

Claudication intermittente des MI et de la mâchoire. / Simule Horton

Rx thorax habituellement normale / cardiopathie restrictive Sauf si dilatation cavitaire antérieure

ECG micovoltage / AL

Tropo / BNP : utiles ; pronostic



Atteinte laryngée



Calcifications bronches souches

Amylose respiratoire:

3 formes:

-Amylose du haut appareil respiratoire: touche le larynx surtout

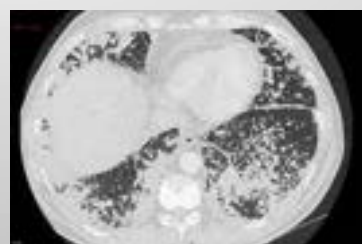
-Amylose trachéo bronchique: épaissement au TDM, calcifications

-Amylose parenchymateuse: nodules, atteinte interstitielles / IR

-Plus rares: ADP hilaires



Atteinte interstitielle



Bronches segmentaires



Amylose hépatique:

Hépatomégalie et majoration de la PAL

Imagerie: infiltration non spécifique du foie

Rare: hypertension portale, cholestase majeure, insuffisance hépato cellulaire, rupture spontanée

Hématome sous capsulaire



Amylose splénique:

Très fréquente sur le plan histologique

SMG 30 % des cas

Hyposplénisme en cas d'amylose AL

Amylose du tube digestif:

Atteinte des différents segments du tube digestif

Macroglossie: quasi que pour amylose AL

Glandes salivaires: syndrome sec, hypertrophie des glandes

Œsophage: dysphagie due à la neuropathie végétative et peut simuler un cancer oesophagien

Estomac: douleurs épigastriques, vomissements, hémorragies

Grêle/colon: troubles du transit: diarrhées, malabsorption, hémorragies, ulcérations, perforations, nécroses ischémiques, pseudo obstruction

Intérêt pour les BGSA même en l'absence de signes cliniques (syndrome sec)



Amylose du système nerveux périphérique:

Neuropathie amyloïde essentiellement dans l'amylose AL et certaines héréditaires

Apparition **progressive**

Début aux Mb inf : paresthésies, engourdissements, brûlures,

Examen : touche la **sensibilité douloureuse et thermique ++** et moins la tactile

Souvent **symétrique**

Attention le caractère parfois radiculaire des douleurs peut orienter à tort vers un CLE

Atteinte du **système nerveux autonome:** fréquente, troubles digestifs, impuissance, parésie vésicale, hypotension orthostatique

Canal carpien: compression du nerf médian par dépôts amyloïdes observés dans les amyloses AL, ATTR et A β 2M (décompression + **histologie SYSTEMATIQUE**)

Amylose cutanée:

Surtout amylose AL

Lésions diverses: sur la face, le tronc, la racine des membres
pétéchies, purpura, papules, nodules, tumeur, plaques, bulles, aspect sclérodermiforme

Liche amyloïde des dermato



nodule



Amylose osseuse et articulaire:

Dans les amyloses AL, ATTR, A β 2m

Atteinte monoarticulaire / genou

Le plus souvent polyarthropathie bilatérale et symétrique, raideur et asthénie

Genoux / poignets / épaules / mains surtout MCP et IPP

Epaules: dépôts para articulaires, aspect en épaulettes

Fractures des os longs, tassements vertébraux et des signes compressifs



Diag diff: Tous les Rhumatismes inflammatoires

Diag diff Cheville: Sarcoidose

Intérêts des biopsies / kyphoplasties

Amylose et troubles de la coagulation:

Manifestations hémorragiques au cours des amyloses: 15 à 50 % selon séries

Liées à une infiltrations constantes des vaisseaux par l'amylose

Déficit acquis en facteur X

Allongement du temps de thrombine

Hypoprothrombinémie par atteinte hépatique

Activation de la fibrinolyse

Anomalie acquise du facteur de Willebrand



Atteinte glandes endocrines:

Goitre amyloïde rare et hypothyroïdie exceptionnelle

Insuffisance surrénale: rarement clinique mais baisse du cortisol fréquente



Amylose oculaire:

Touche presque toutes les tuniques

Peau, conjonctive, glandes lacrymales: amylose AL

Vitrée: amylose ATTR

Cornée: sporadique

Amyloses localisées:

Aspect pseudo tumoral = amyloïdome

Principales localisations: peau, voies aéro digestives supérieures, voies urinaires, tube digestif, os

Principalement amylose de type AL et résultent d'une prolifération plasmocytaire locale

Le diagnostic d'amylose:

2 étapes:

- mise en évidence de l'amylose
- Caractérisation ou typage biochimique

Déterminer son extension

Site de biopsie:

Rarement facile d'accès: sauf lésions cutanées

S'efforcer de proposer le geste diagnostique le moins agressif possible

Stratégie sous tendue par la présence fréquente de dépôts d'amylose silencieux dans les tissus facilement accessibles à 3 techniques:

- biopsie rectale
- aspiration de graisse sous cutanée abdominale
- BGSA

Si négatif: biopsie d'organe:

REIN rarement négatif, peu de complication
FOIE non recommandé par voie transthoracique
NERFS PERIPHERIQUES douloureux et de sensibilité variable
CŒUR réservé aux formes cardiaques pures
BIOPSIE MEDULLAIRE 50% des amyloses AL

Rouge Congo:

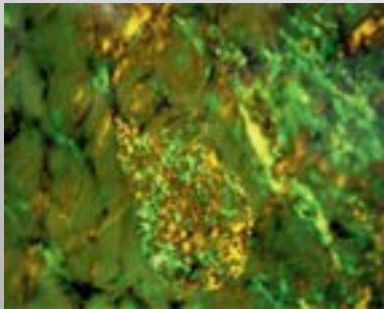
Dépôts amyloïdes: peuvent être révélés par techniques de coloration standard type hématoxyline éosine

Ne suffit pas pour porter le diagnostic

A demander par le clinicien !!!

Fait spontanément par l'ana path selon coloration

Après coloration par le rouge congo, l'amylose donne une bi réfringence et un dichroïsme pomme vert ou jaune vert en lumière polarisée



Rouge Congo: très spécifique mais peu sensible aux petits dépôts

Thioflavine T, en fluorescence: excellente sensibilité mais peu spécifique

Diagnostic de variété:

Typage crucial

Stratégie ordonnée de collecte d'arguments cliniques, biochimiques, histologiques et immunohistochimiques, génétiques

L'amylose AL comporte la plus grande variété de détermination organique et tissulaire.

A évoquer si atteinte : cœur, peau, SNP avec composante végétative, nerf médian au canal carpien, macroglossie, articulations, déficit en facteur X.

Si on ajoute une monoclonale: diagnostic quasi certain

Recherche chaînes légères / sang ou urines

Immunohistochimie: Ac anti chaînes légères d'Ig

L'existence d'une maladie inflammatoire chronique amyloïdogène est crucial pour l'amylose AA

Immunohistochimie: fixation élective des Ac anti protéine AA

Histoire familiale avec un mode de transmission autosomique dominant à rechercher si neuropathie périphérique. Souvent amylose ATTR

Immunohistochimie: fixation d'Ac anti TTR

Si négatif: évoquer une forme génétique autre que TTR si atteinte rénale, cardiaque, hépatique, cutanée ou oculaire

Diagnostic plus difficile:

Atteinte d'organe compatible avec plusieurs types d'amylose: cardiopathie + SNP dans les amyloses AL et ATTR

Contexte clinique mixte: maladie inflammatoire et monoclonale

Immunohistochimie: contradictoire ou indéterminée

Inventaire d'extension:

Clinique +++

Examens complémentaires:

	Examens systématiques	Examens optionnels
REIN	Protéinurie Créatinine, DFG Echographie	
COEUR	ECG, Rx thorax, ETT, NT Pro BNP, troponines	Holter ECG IRM / scintigraphie
TUBE DIGESTIF	EPP et IF	Endoscopie
FOIE	Tests hépatiques, écho	
RATE	NFS (thrombocytose), écho, frottis sanguin (corps de Jolly)	
NERFS		EMG
APPAREIL RESPIRATOIRE	Rx thorax,	GDS, TDM, fibro,
GLANDES ENDOCRINES	TSH, synacthène	
HEMOSTASE	Crase	

Variétés d'amylose:

Amylose AL:

Incidence annuelle 500 nouveaux cas / an en France

Complication grave des proliférations plasmocytaires monoclonales

Si prolifération patente et maligne: = Myélome

ou plus compliquée et souvent bénigne = amylose AL « primitive »

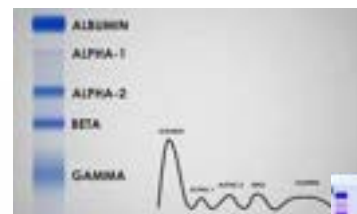
Monoclonale:

30% IgG

10% IgA

5% IgM

Chaîne légère : ¾ de lambda



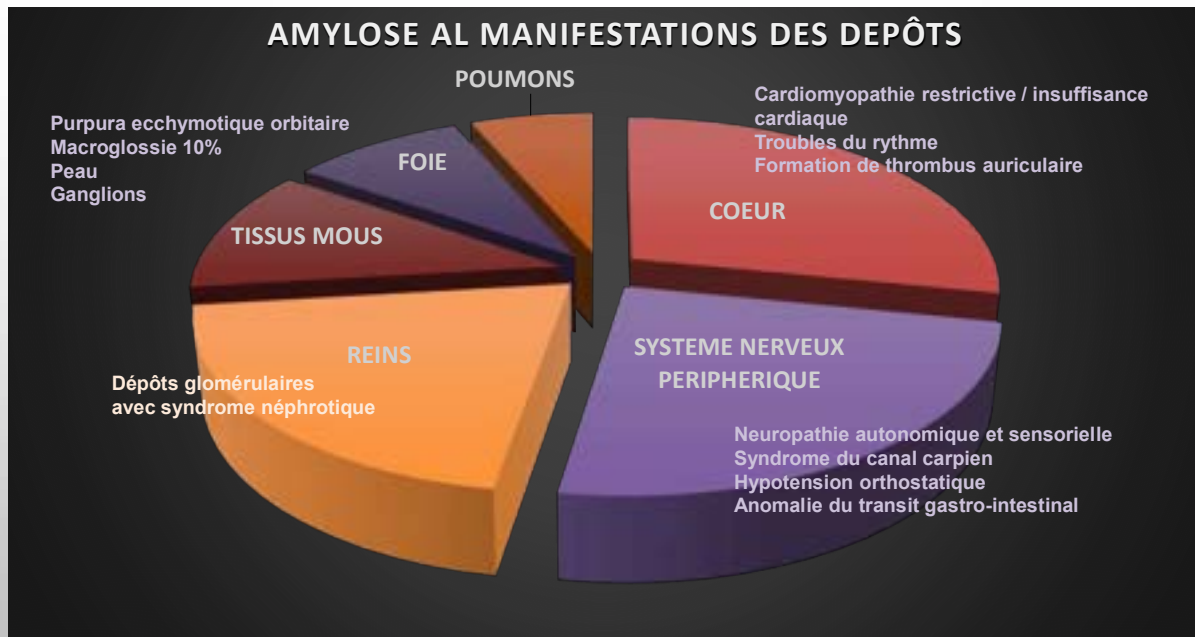
Cerba: chaines légères libres 39 euros BHN / chaîne

Amylose AL débute vers 60 ans avec une prédominance masculine

Grande diversité d'atteinte d'organe: rein, cœur, cutané, neuro au premier plan

Intérêt du dosage des chaines légères libres, tropo et BNP bon marqueurs de l'atteinte cardiaque et pronostiques

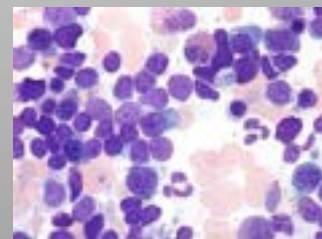
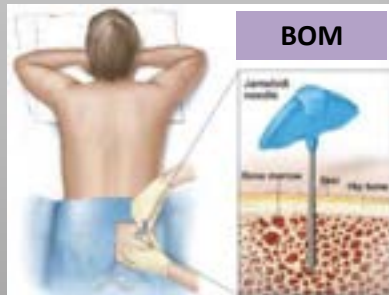
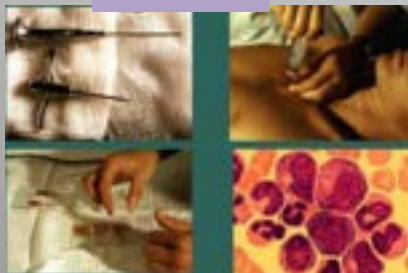
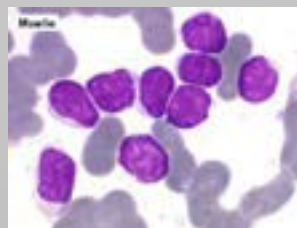
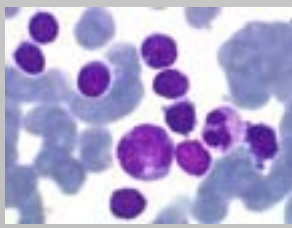
AMYLOSE AL MANIFESTATIONS DES DEPÔTS



C'est la **ponction de moelle** (myélogramme) ou/et la **Biopsie Osteo-Médulaire** qui va souligner la présence d'une population clonale de **lymphoplasmocytes**



PONCTION



Traitement:

Historique melphalan-prednisone

Nouveau calqué sur le myélome: melphalan dexamethasone per os / melphalan IV / auto greffe / thalidomide / bortezomib (velcade, inhibiteur de protéasome)

Amylose AA:

Après de longues années d'évolution d'une maladie inflammatoire

Touche avec prédilection: rein, foie, rate, tube digestif

Moins souvent le cœur et organes endocriniens

La mesure de la protéine SAA, précurseur direct de la protéine amyloïde AA a montré que la survenue de l'amylose AA était proportionnée à l'intensité et à la durée de l'inflammation

Biomnis: Protéine SAA, sérum amyloïd A protein
= 26 euros BHN

Infections chroniques

<i>Infections bactériennes</i>	<i>Tuberculose Lèpre Syphilis Ostéomyélite Bronchectasies, mucoviscidose Infections urinaires à répétition Pyélonéphrite xanthogranulomateuse Endocardite Maladie de Whipple Infections cutanées chroniques Infection de prothèse Agammaglobulinémie, Hypogammaglobulinémie</i>
<i>Infections à parasites ou champignons</i>	
<i>Infection virales</i>	<i>(VIH: virus de l'immunodéficience humaine)</i>

Maladies inflammatoires associées à l'amylose AA

Maladies inflammatoires chroniques

<i>Maladies articulaires (rhumatismales)</i>	<i>Polyarthrite rhumatoïde Arthrite chronique juvénile Spondylarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) Goutte polyarticulaire</i>
<i>Maladies inflammatoires du tube digestif</i>	<i>Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique</i>
<i>Maladies auto-inflammatoires génétiques</i>	<i>Fièvre méditerranéenne familiale TRAPS Cryopyrinopathies Déficit en mévalonate kinase</i>
<i>Maladies inflammatoires rares</i>	<i>Maladie de Castleman Maladie de Still Syndrome de Schnitzler Dermatoses: psoriasis, épidermolyse Sarcoïdose</i>
<i>Maladies auto-immunes</i>	<i>Lupus érythémateux disséminé, Connectivite mixte, Polymyosite,</i>
<i>Vascularites</i>	<i>Maladie de Takayasu Maladie de Horton Maladie de Behçet Autres vascularites rares</i>

Maladies inflammatoires associées à l'amylose AA

Suite

Tumeurs

Tumeurs malignes
Hémopathies

Cancer du rein
Maladie de Hodgkin
Maladie de Waldenström

Obésité

Sans cause identifiée à ce jour

Traitement de l'amylose AA:

La maîtrise de la maladie sous jacente, appréciée au mieux par la mesure de la concentration sérique de la protéine SSA et à défaut de la CRP est le facteur pronostique le plus net dans l'amylose AA.

Usage de médicament anti inflammatoire puissant et précoce

Anti TNF dans l'amylose et PR

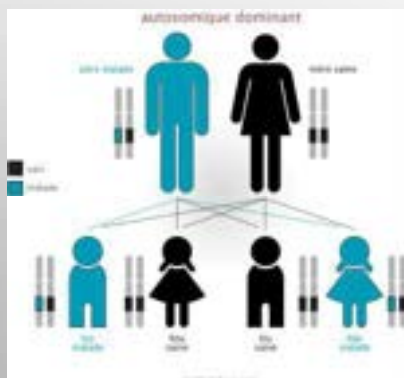
Anti IL1 dans les cryopyrinopathies

Anti IL6 dans l'ACJ

Amylose héréditaire:

Plusieurs formes

En commun leur transmission sur un mode autosomique dominant et leur révélation à un âge adulte



Le diagnostic de ces formes génétiques rares repose surtout sur un test génétique qui recherche les mutations dans les gènes qui codent les protéines qui peuvent être en cause.

Amylose ATTR dans sa forme génétique:

Forme multi systémique

Neuropathie périphérique = forme habituelle

Présentation trompeuse

Initialement sensitive parfois douloureuse, puis motrice

Hypotension orthostatique, impuissance et troubles digestifs

Atteinte cardiaque: troubles du rythme et de la conduction, insuffisance cardiaque

Atteinte rénale plus rare, possible IRC terminale

Atteinte oculaire : dépôts vitréens « en voile de dentelle » qui ressemble à une uvéite postérieure.

Atteinte digestive combinée à l'atteinte du système nerveux autonome: peut donner des troubles du transit, voir pseudo obstruction

Evolution globale spontanée est plus lente que dans les autres formes d'amyloses généralisées

Transthyréline = presque exclusivement synthétisée par le foie; proposition de transplantation hépatique

Tafamidis: stabilise le tetramère

Autres amyloses héréditaires généralisées:

Amylose de la gelsoline: = forme finlandaise

Association neuropathie des nerfs crâniens SANS atteinte marquée des nerfs périphériques
+ Atteinte cornéenne la dystrophie grillagée très caractéristique

Autres variétés: atteinte rénale dominante

Amylose sénile de la transthyrétine:

Au cours du vieillissement come l'amylose A β

Amylose A β 2m:

Complication de l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés

Dépôts parfois volumineux: synoviale et capsule des articulations, ligaments transverse du carpe, tendons fléchisseurs des doigts, cartilage, os sous chondral, géodes, disques intervertébraux, ligaments paravertébraux

L'atteinte du col fémoral favorise les fractures

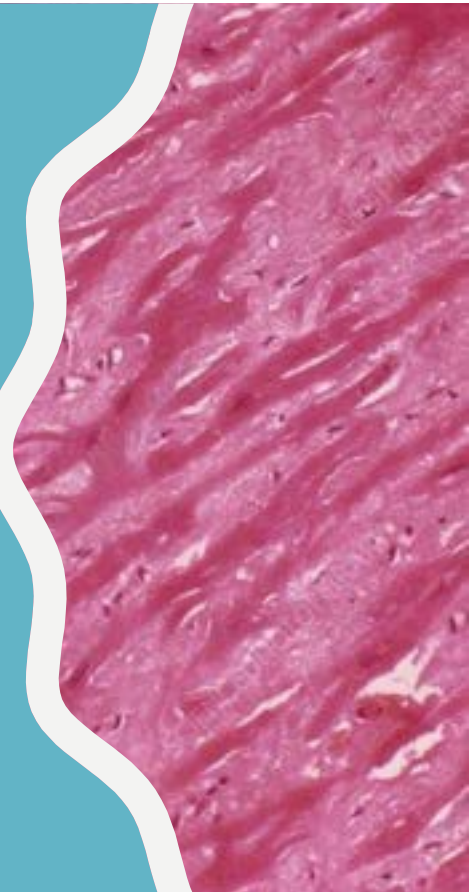
Merci pour votre attention



AMYLOSE CARDIAQUE

**PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET
THERAPEUTIQUE**

CHARLOTTE DAGRENAT-FAVREAU
PRATICIEN HOSPITALIER AU CENTRE HOSPITALIER DE HAGUENAU



CONFLITS D'INTÉRÊTS

AstraZeneca 



PLAN – AMYLOSE CARDIAQUE

GÉNÉRALITÉS

Définition

Classification

Epidémiologie

Physiopathologie

Conséquences de l'infiltration amyloïde

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

Diagnostic de l'amylose

- Clinique
- ECG
- ETI
- Biologie
- IRM cardiaque
- Red flag

Diagnostic du type d'amylose cardiaque

- Biologie
- Scintigraphie osseuse
- Histologie
- Bilan génétique

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Traitements symptomatiques

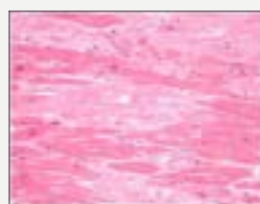
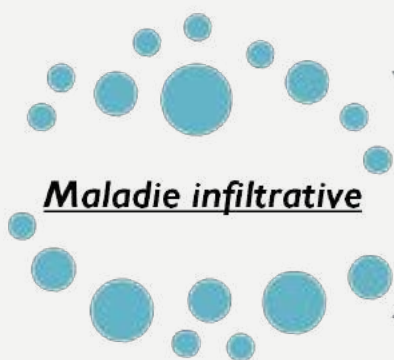
- Insuffisance cardiaque
- Troubles du rythme
- Troubles de la conduction

Traitements spécifiques

- Amylose TTR
- Amylose AL

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITION



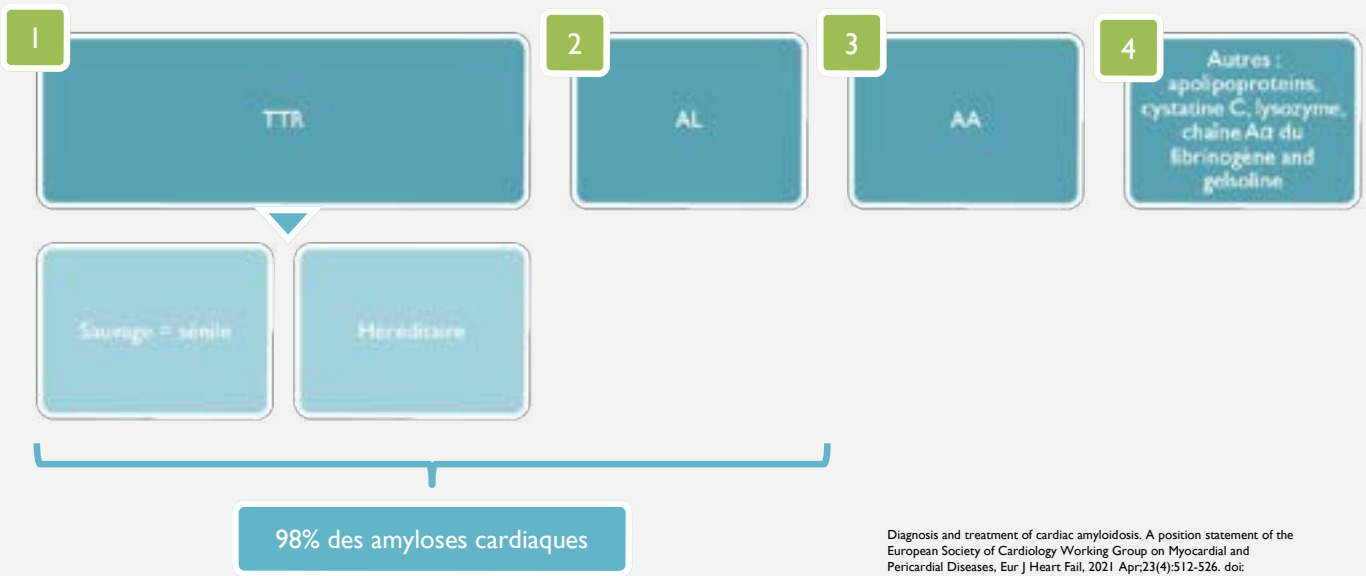
Dépôts
extracellulaires de
protéines amyloïdes
insolubles

Processus dynamique



Phénotypes
variables

CLASSIFICATION



Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, Eur J Heart Fail, 2021 Apr;23(4):512-526. doi: 10.1002/ehfj.2140. Epub 2021 Apr 7.

EPIDEMIOLOGIE



¹ Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2 - macroglobulin and tau: A population - based autopsy study, Annals of Medicine, Maarit Tanskanen, et al (2008) 40:3, 232-239, DOI: 10.1080/07853890701842988

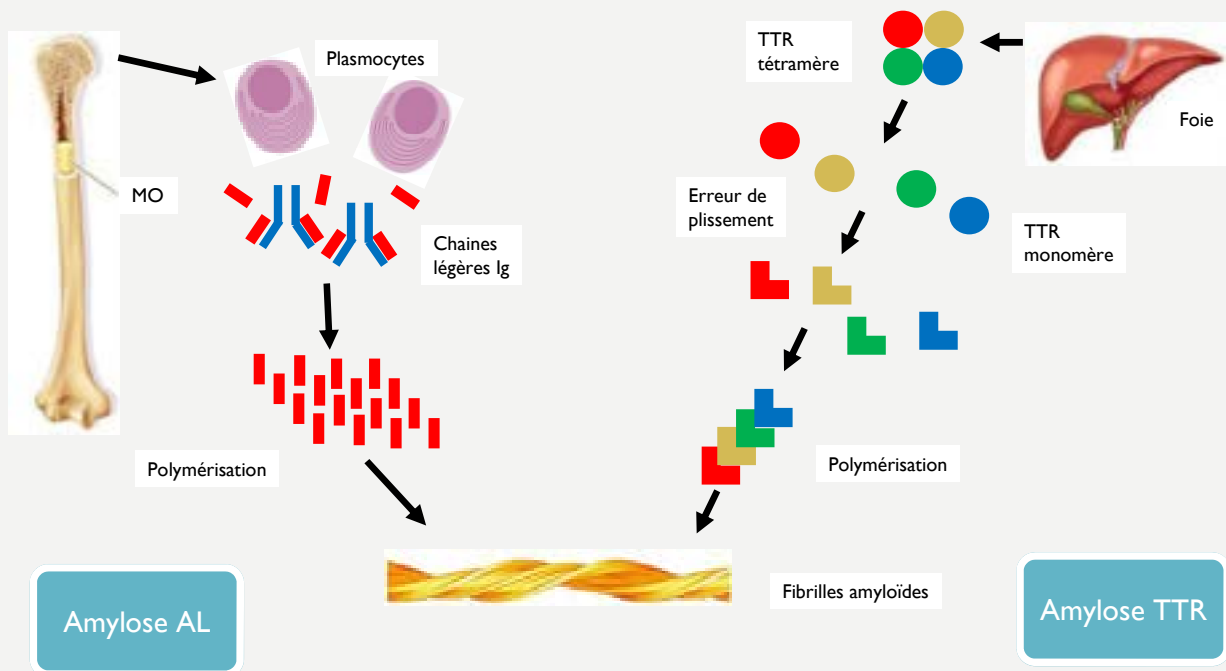
² 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Heart Journal (2021), Theresa A. McDonagh 42, 3599-3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368

³ 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 2015;37:1826-1834.

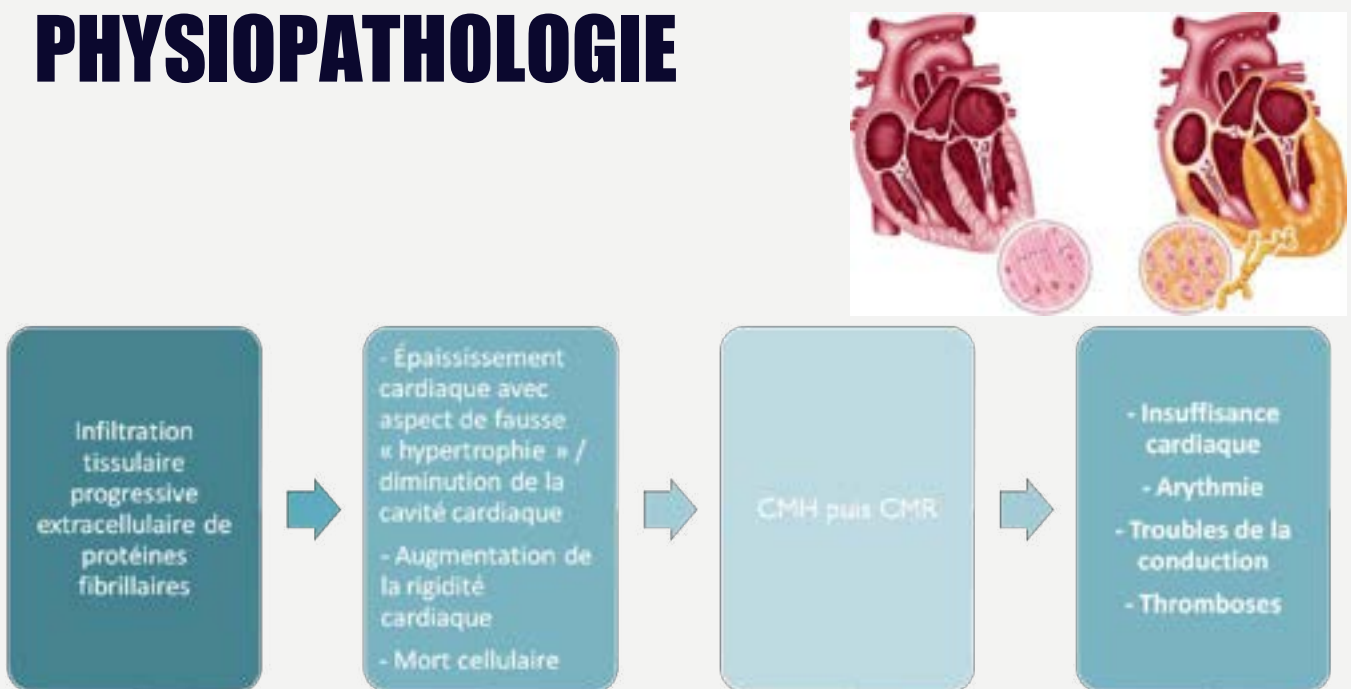
⁴ Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction; Gonzalez-Lopez E, European Heart Journal (2015) 36, 2585-2594

⁵ Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement; Castano A et al. European Heart Journal (2017) 38, 2879-2887

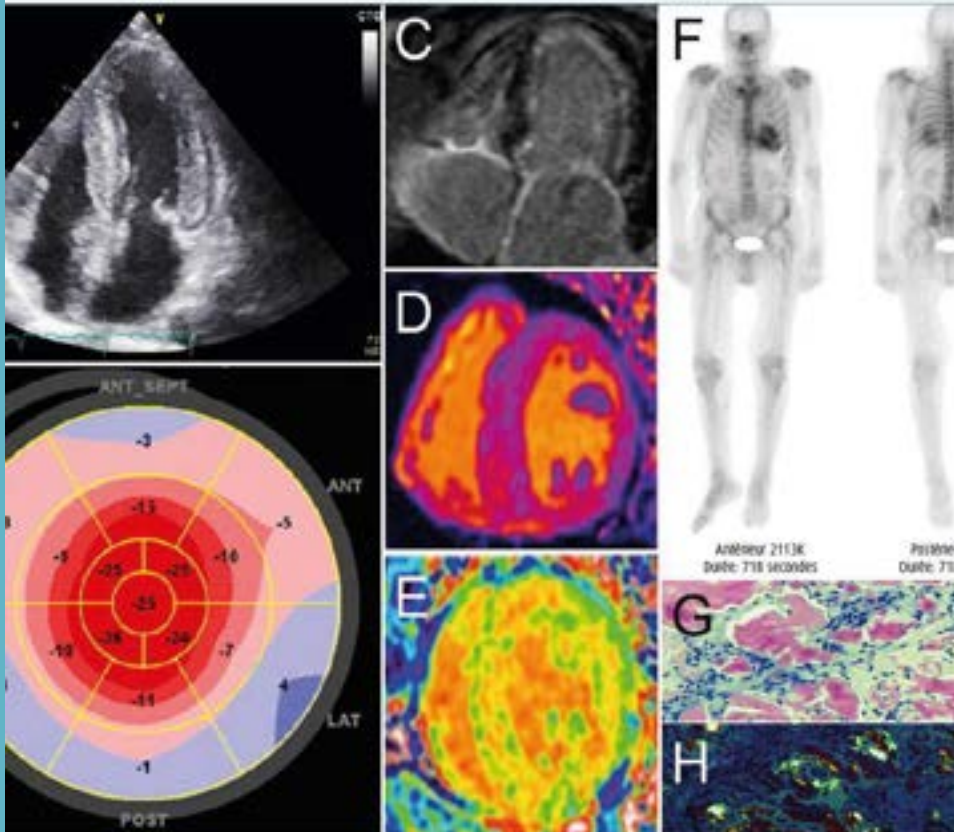
PHYSIOPATHOLOGIE



PHYSIOPATHOLOGIE



PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE



PRISE EN CHARGE
DIAGNOSTIQUE

DIAGNOSTIC
DE
L'AMYLOSE
CARDIAQUE

CLINIQUE



Manifestations cardiaques : aspécifiques

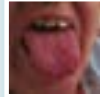


Insuffisance cardiaque (dyspnée...)



Malaises, palpitations :
Troubles du rythme ++ supraventriculaire,
rarement ventriculaire
Troubles de conduction

Manifestations extracardiaques :



Macroglossie

Ecchymoses



Atteinte SNP : troubles sensitifs +/- paresthésies
des extrémités - Syndrome du canal carpien,
canal lombaire étroit



Atteinte SNA : hypoT orthostatique,
gastroparésie, dysfonction génito-urinaire

ECG



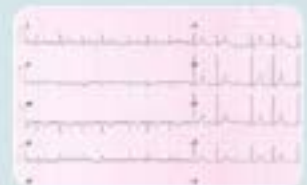
MICROVOLTAGE et
absence d'HVG
électrique (Sokolov
<35mm) contrastant
avec l'HVG
importante à
l'échocardiographie



ONDES Q de
pseudo-nécrose



Troubles de la
conduction : auriculo-
ventriculaires =
**BAV, dysfonction
sinusale, blocs de
branche**



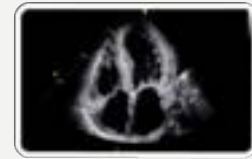
Troubles du rythme :
flutter ou FA (20%),
arythmie
ventriculaire (5%)

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES



Echocardiographie

- infiltration = hypertrophie VG et VD, RAC...
- dysfonction diastolique ++ / dysfonction systolique - (strain abaissé)
- bas débit cardiaque



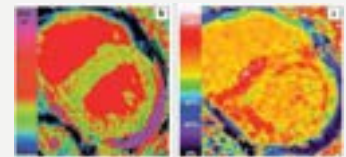
Biologie

- BNP, NTproBNP et troponine : fréquemment augmentés
- marqueur pronostic, pas de dépistage



IRM cardiaque

- critères morphologiques
- « réhaussement tardif »
- T1 mapping = augmentation du volume extracellulaire



« RED FLAG » CARDIAQUES



ESC 2021

HVG > ou = 12 mm et

TTR AL

		TTR	AL
Clinique	hypoTA ou normo TA chez ancien hypertendu	X	X
	Pattern de pseudo nécrose	X	X
	Microvoltage discordant avec HVG ETT	X	X
ECG	Troubles de la conduction auriculo ventriculaire	X	X
	NTproBNP augmenté discordant avec le degré d'IC	X	X
	Elévation de troponine en plateau persistante	X	X
Biologie	Aspect granité scintillant du myocarde	X	X
	Hypertrophie ventriculaire droite	X	X
ETT	Epaississement des valves AV	X	X
	Epanchement péricardique	X	X
	SLG abaissé épargnant l'apex	X	X
	Réhaussement tardif sous endocardique	X	X
IRMc	T1 natif augmenté	X	X
	Volume extracellulaire augmenté	X	X
	Cinétique du gadolinium anormal	X	X

Autre situations:

RAC serré

IC à FEVG préservée

Intolérances aux bêtabloquants et IEC

« RED FLAG » EXTRACARDIAQUES

ESC 2021



HVG > ou = 12 mm et

	TTR	AL
Polyneuropathie	X	X
Dysautonomie	X	X
Ecchymoses		X
Macroglossie		X
Surdité	X	
Sd canaux carpiens bilatéraux	X	
Rupture du tendon bicipital	X	
Canal lombaire étroit	X	
Dépôts vitrés	X	
Histoire familiale	X	
Insuffisance rénale		X
Protéinurie		X



Amylose AL =
urgence
thérapeutique

Amylose TTR

Pronostic = 6
mois après une
IC et sans
traitement

Traitement =
chimiothérapie

Traitement =
médicaments /
greffe hépatique



PRISE EN CHARGE
DIAGNOSTIQUE

DIAGNOSTIC
DU TYPE
D'AMYLOSE
CARDIAQUE

BIOLOGIE

Fonction rénale, calcémie

Electrophorèse des protéines plasmatiques

- Pic monoclonal d'Ig étroit dans la zone β ou gamma-globulines
- Parfois hypogammaglobulinémie isolée

Immunofixation

- Identification de l'Ig monoclonale
- Diagnostic des Ig monoclonales non détectables à l'EPP

Dosage des chaînes légères libres sériques kappa et lambda

- Excès relatif de la CLL impliquée
- Attention : l'insuffisance rénale majore le taux des 2 types de CLL

Protéinurie de Bence Jones



Eliminer une amylose AL

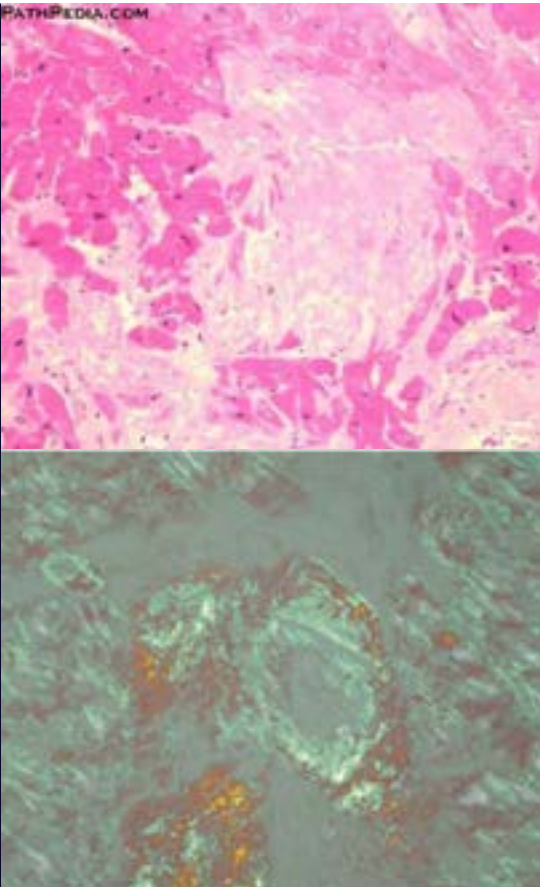
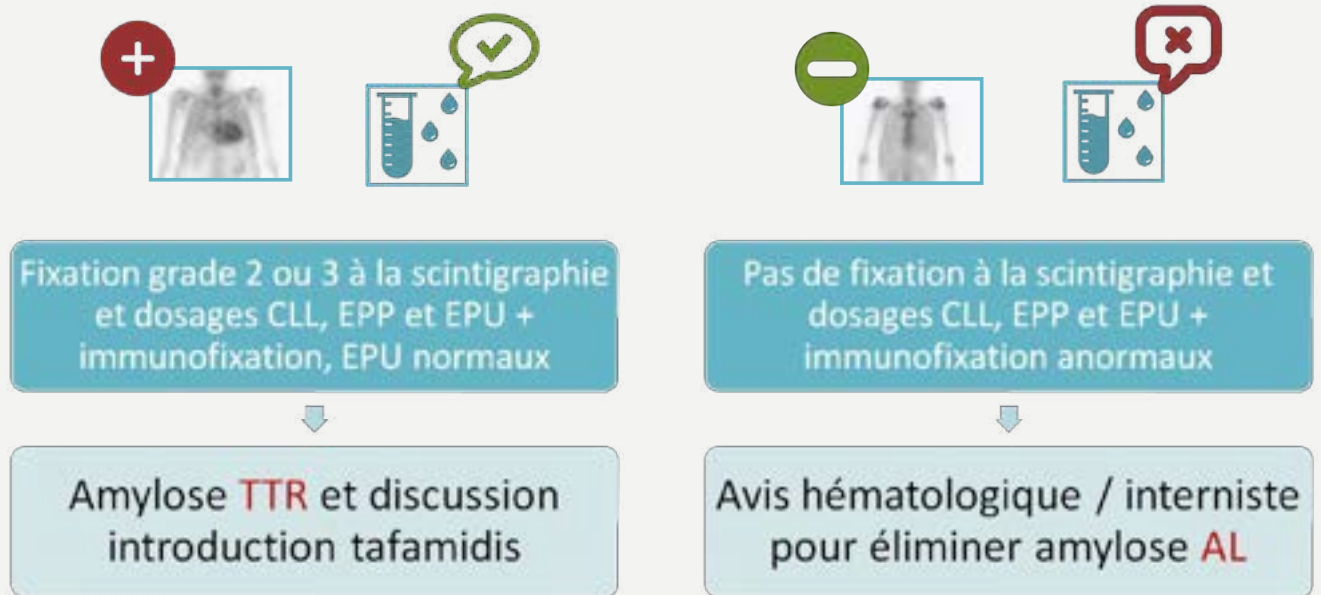
SCINTIGRAPHIE OSSEUSE



Fixation grade 2/ 3

TTR

DIAGNOSTIC DU TYPE D'AMYLOSE



HISTOLOGIE

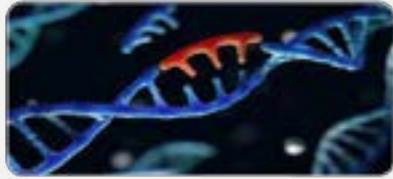
Diagnostic de certitude

Coloration rouge Congo + biréfringence vert pomme en lumière polarisée

Biopsies initialement « **non invasives** » (glandes salivaires, graisse abdominale)

Une négativité de ces biopsies n'élimine pas le diagnostic !

BILAN GÉNÉTIQUE DANS LES AMYLOSES TTR



> 120 mutations identifiées:

- Transmission autosomique dominante = risque de transmission de la mutation à la descendance = 50%

Age médian au diagnostic¹ :

- 78 ans forme sauvage (51-95)
- 77 ans forme héréditaire (47-90)

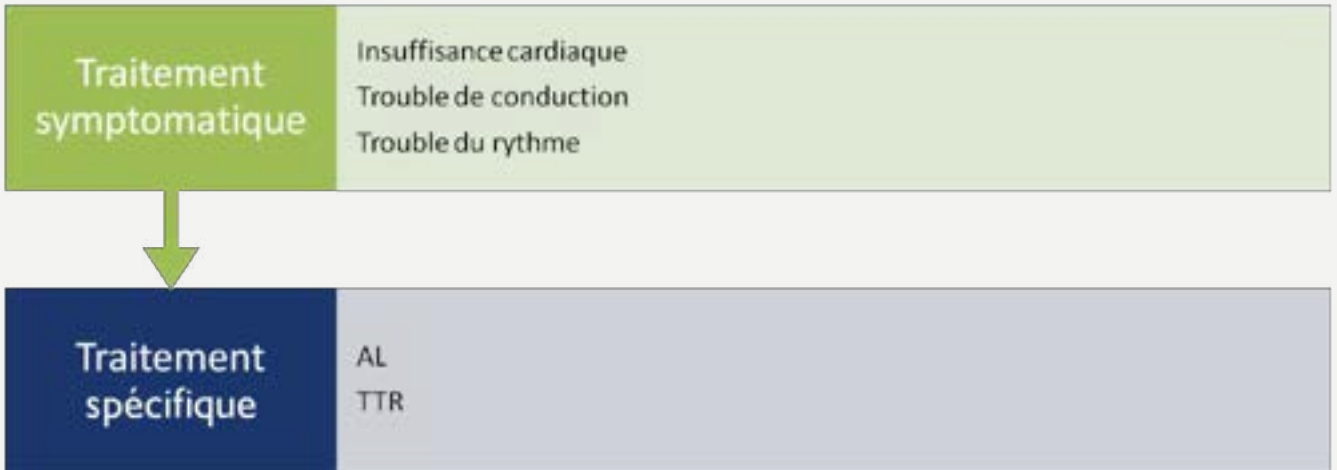
Impact thérapeutique : prise en charge précoce des apparentés porteurs de la mutation²

¹ A new staging system for cardiac transthyretin Amyloidosis, Julian D. Gillmore I, European Heart Journal (2018) 39, 2799–2806 doi:10.1093/eurheartj/ehx589

² Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, Eur J Heart Fail, 2021 Apr;23(4):512-526. doi: 10.1002/ehfj.2140. Epub 2021 Apr 7.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

PRISE EN CHARGE CARDIOLOGIQUE



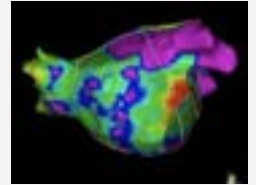
PRISE EN CHARGE CARDIOLOGIQUE : INSUFFISANCE CARDIAQUE



PRISE EN CHARGE CARDIOLOGIQUE : TROUBLES CONDUCTIFS ET TROUBLES DU RYTHME

TSV

- Amiodarone = médicament de choix en cas de FA paroxystique
- Digoxine déconseillée (potentiels effets toxiques)
- Anticoagulant : risque embolique important notamment lorsque les oreillettes sont très infiltrées (IRM) : elles perdent leur activité contractile malgré maintien du rythme sinusal.
- Ablation de FA : souvent inefficace



TC

- Dépistage des troubles de la conduction : ECG + holters +/- explorations électrophysiologique
- Pacemaker : indications larges (risque important de survenue de trouble de la conduction)

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

AMYLOSES AL

URGENCE thérapeutique +++++

Chimiothérapie

AMYLOSES À TTR

Amyloses héréditaires :

- Dépistage familial, cs génétique +++
- Greffe hépatique +/- cardiaque en cas d'atteinte cardiaque sévère chez des sujets jeunes avec atteinte neurologique peu importante

Tafamidis

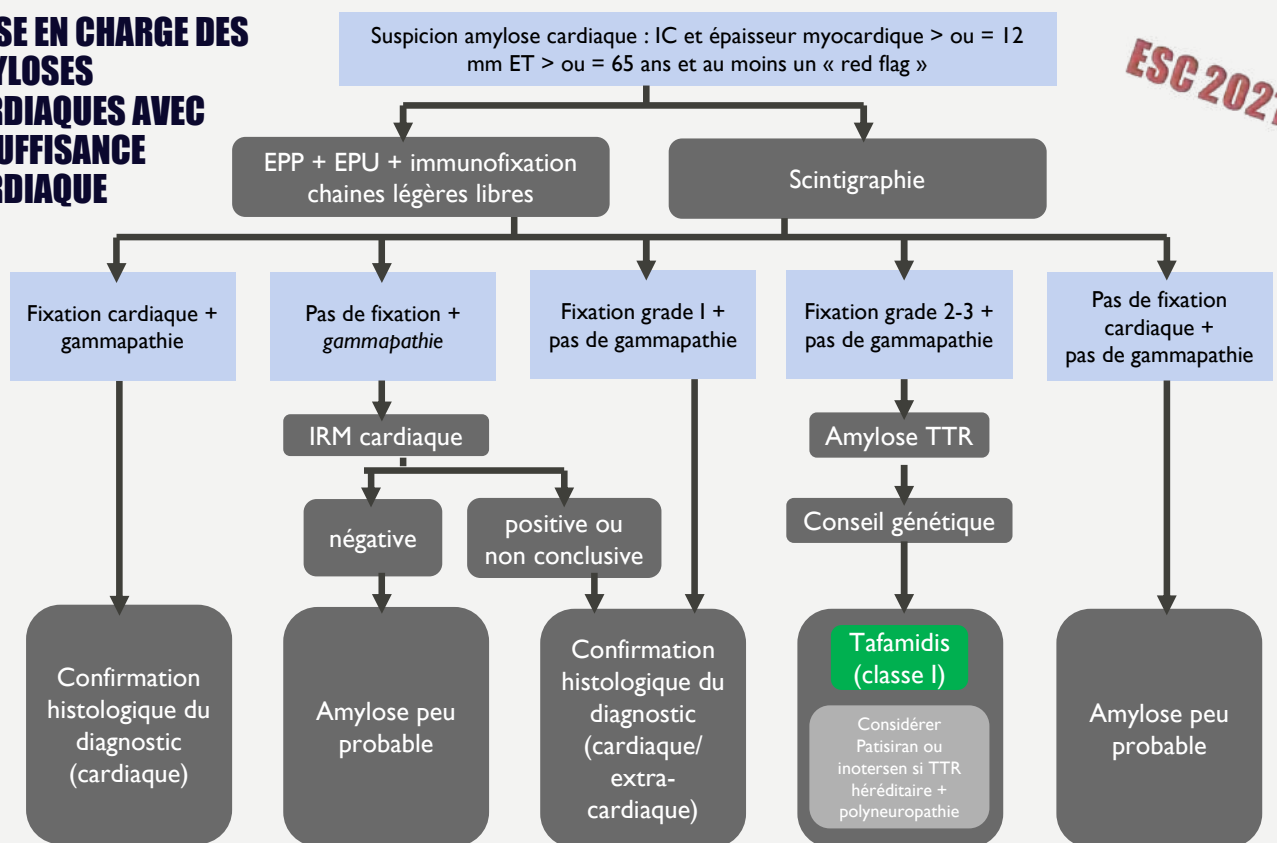
Traitements en cours
d'investigation

Introduction =
hospitalière,
prise en charge
spécialisée

CONCLUSION = ALGORITHME ESC 2021

PRISE EN CHARGE DES AMYLOSES CARDIAQUES AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE

ESC 2021





Merci pour votre attention

CONSÉQUENCES DE L'INFILTRATION AMYLOÏDE

Myocarde

Dysfonction diastolique

Dysfonction systolique

Thrombose

Mort cellulaire

Endocarde

RAC

IT

IM

Vasculaire

Ischémie,
nécrose

Péricarde

Épanchement
péricardique

Tamponnade

Cellules électriques

TDR
(arythmie,
flutter)

TDC

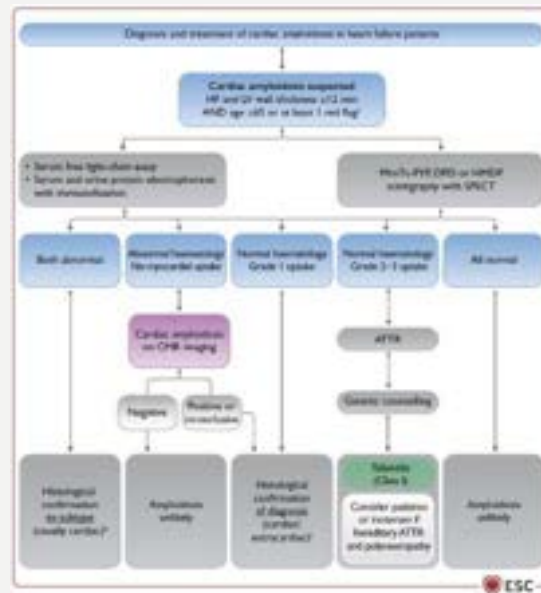
SNA

Bradycardie

Insuffisance
chronotrope à
l'effort

Hypotension
orthostatique

PEC ESC 2021



BILAN GÉNÉTIQUE

Table 1 Characteristics of 869 patients in test cohort and 318 patients in validation cohort

	ATTR amyloidosis (whole test cohort; n = 869)	Wild-type ATTR amyloidosis (Subgroup 1; n = 552)	V122I-associated ATTR amyloidosis (Subgroup 2; n = 201)	Non-V122I-associated variant ATTR amyloidosis (Subgroup 3; n = 115)	ATTR amyloidosis (validation cohort; n = 318)
Age at diagnosis (year), median (range)	77 (41-95)	78 (51-95)	77 (47-90)	66 (41-82)	77 (30-96)

SUIVI

Table 1 Proposed follow-up scheme in cardiac amyloidosis

	AL	ATTR
Patients with cardiac amyloidosis	<p>Every month (during initial haemological treatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP and troponin Serum free light chain quantification Clinical evaluation by Haematology Evaluation by Cardiology if clinically indicated <p>Every 3–4 months (after completing initial haemological treatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP and troponin Serum free light chain quantification Clinical evaluation by Haematology <p>Every 6 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECG Echocardiography/CMR Evaluation by Cardiology <p>Every 12 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24h Holter ECG 	<p>Every 4 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECG Blood tests including NT-proBNP and troponin Neurological evaluation (if ATTR) 6MWD (optional) KCCQ (optional) <p>Every 12 months:</p> <ul style="list-style-type: none"> Echocardiography/CMR 24h Holter ECG Ophthalmological evaluation (if ATTR)
ATTRs asymptomatic genetic carriers*		<p>Yearly:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECG Blood tests including NT-proBNP and troponin Echocardiography Neurological and ophthalmological evaluation <p>Every 2 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> Holter ECG <p>Every 3 years or if any of above complementary test is abnormal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Serigraphy CMR

6MWD, 6-min walking distance; AL, light chain amyloidosis; ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTRs, hereditary transthyretin amyloidosis; CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiogram; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.
*Clinical follow-up to be started 10 years before the age of disease onset of affected relatives or predicted onset (even age for the specific ATTRs mutation).

Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, Eur J Heart Fail, 2021 Apr;23(4):512-526. doi: 10.1002/ejhf.2140. Epub 2021 Apr 7.

AMYLOSE ET IC À FE PRÉSERVÉE

Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction

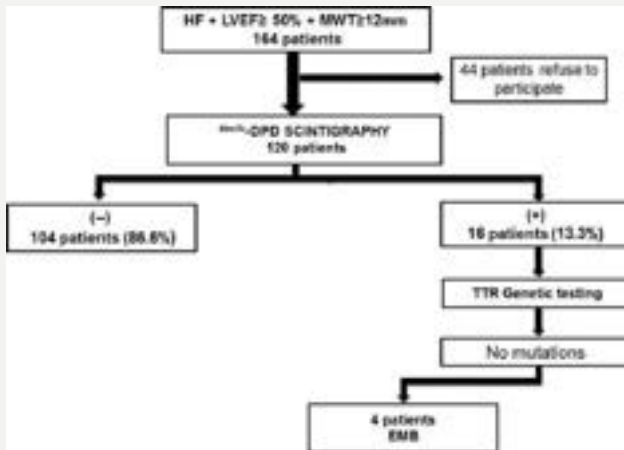
Esther González-López¹, Maria Gallego-Delgado¹, Gonzalo Guzzo-Merello¹, F. Javier de Haro-del Moral², Marta Cobo-Marcos¹, Carolina Robles¹, Belén Bornstein^{3,4,5}, Clara Salas⁶, Enrique Lara-Pezzi⁷, Luis Alonso-Pulpon¹, and Pablo Garcia-Pavia^{1,7*}

¹Heart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla, 2, Majadahonda, Madrid 28222, Spain; ²Department of Nuclear Medicine, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ³Department of Biochemistry, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ⁴Department of Biochemistry, Biomedical Research Institute 'Alberto Sola', Medicine UAM-CSIC, Madrid, Spain; ⁵Rare Diseases Biomedical Research Centre (CIBERER), Madrid, Spain; ⁶Department of Pathology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; and ⁷Myocardial Biology Programme, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain

Received 8 February 2015; revised 9 June 2015; accepted 30 June 2015; online published ahead of print 29 July 2015

AMYLOSE ET IC À FE PRÉSERVÉE

Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction; Gonzalez-Lopez E, European Heart Journal (2015) 36, 2585–2594



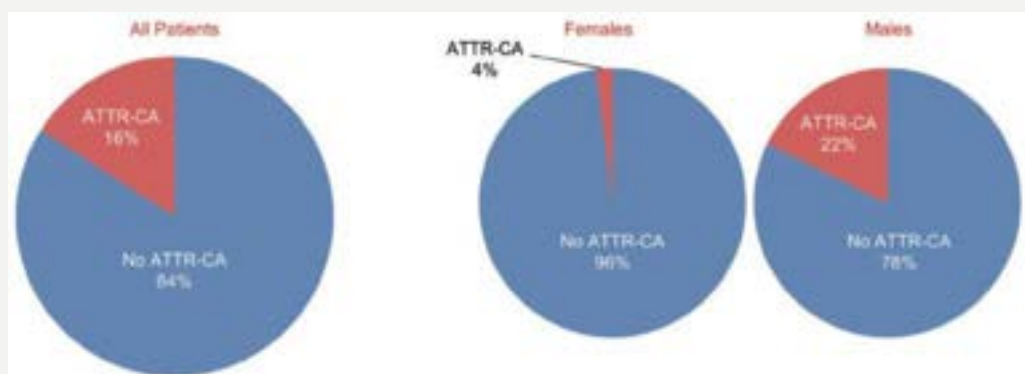
- Inclusion prospective 120 patients, 59% de femmes, âge moyen était de 82 + 8 ans.
 - Fixation chez 16 patients soit 13,3% (IC à 95%: 7,2 à 19,5) : 16% chez les hommes et 11 chez les femmes (cf Figure 2).
 - Pas de \neq d'âge, de sexe, d'hypertension, de diabète, de maladie coronarienne ou de FA entre patients avec amyloses TTR et IC-FEP.
 - TTR associé à une élévation plus importante **NTproBNP** (6467 vs 3173 pg / L; P = 0,019), **troponine I** (0,135 vs 0,025 mg / L; P = 0,001), et d'épaisseur maximale de paroi VG (17 + 3,4 vs 14 + 2,5 mm; P = 0,001) que les patients avec IC-FEP.
 - De même, TTR associé plus fréquemment à un épanchement péricardique (44 vs 19%; P = 0,047) et antécédent d'implantation de stimulateurs cardiaques (44 vs 12%; P = 0,004)
- En conclusion, 1^{re} étude a démontré que l'ATTRwt est une maladie sous-diagnostiquée qui représente un nombre important (13%) de cas d'IC-FEP.

RAC SERRÉ ET AMYLOSE CARDIAQUE

6/2017

Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement

Adam Castano^{1,2*}, David L. Narotsky¹, Nadira Hamid³, Omar K. Khalique³, Rachelle Morgenstern², Albert DeLuca², Jonah Rubin¹, Codruta Chiuhan⁴, Tamim Nazif⁵, Torsten Vahi², Isaac George², Susheel Kodali², Martin B. Leon², Rebecca Hahn², Sabahat Bokhari², and Mathew S. Maurer¹



RAC SERRÉ ET AMYLOSE CARDIAQUE

Table 1 Baseline characteristics in elderly patients with severe symptomatic AS with and without ATTR-CA

	All (n = 151)	No ATTR-CA (n = 127)	ATTR-CA (n = 24)	P-value
Socio-demographic variables				
Age, years	83.7 ± 6.2	83.3 ± 6.3	86.3 ± 5.7	0.038
Race				
White	141 (93.4%)	118 (92.9%)	23 (95.8%)	0.678
Black	6 (4.0%)	5 (3.9%)	1 (4.2%)	
Asian	4 (2.7%)	4 (3.2%)	0 (0%)	
Male sex	102 (67.6%)	80 (63.0%)	22 (91.7%)	0.005
BMI, kg/m ²	26.8 ± 5.0	27.0 ± 5.3	25.5 ± 2.7	0.225
Modified BMI, kg g/m ² -dL	106.1 ± 24.6	107.6 ± 25.2	98.1 ± 19.9	0.084
New York Heart Association (N, %)				
I	8 (5.3%)	8 (6.3%)	0 (0%)	0.195
II	30 (19.9%)	24 (18.9%)	6 (25%)	
III	99 (65.6%)	81 (63.8%)	18 (75%)	
IV	14 (9.3%)	14 (11.0%)	0 (0%)	
Severe symptomatic AS stage				
D1: High gradient AS	117 (79.1%)	102 (82.2%)	15 (62.5%)	0.045
D2: Low-flow, low-gradient AS with reduced LVEF	20 (13.5%)	13 (10.5%)	7 (29.2%)	
D3: Low-flow, low-gradient AS with normal LVEF	11 (7.4%)	9 (7.3%)	2 (8.3%)	

AMYLOSE = ALZHEIMER CARDIAQUE?

Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in *alpha2-macroglobulin* and *tau*: A population-based autopsy study

Maarit Tanskanen, Terhi Peuralinna, Tuomo Polvikoski, Irma-Leena Notkola, Raimo Sulkava, John Hardy, Andrew Singleton, Sari Kiuru-Enari, Anders Paetau, Pentti J. Tienari & Liisa Myllykangas

AMYLOSE = ALZHEIMER CARDIAQUE?

Background: Senile systemic amyloidosis (SSA) is characterized by deposition of wild-type transthyretin (TTR)-based amyloid in parenchymal organs in elderly individuals. Previously, no population-based studies have been performed on SSA.

Methods: Here we have studied the prevalence and risk factors for SSA in a Finnish autopsied population aged 85 or over as part of the population-based Vantas 85+ Autopsy Study. The present study is based on the results of 256 consented postmortem examination. The diagnosis of SSA was based on histological examination of myocardial samples stained with Congo-red and anti-TTR immunohistochemistry.

Results: The prevalence of SSA was 25%. SSA was associated with age, myocardial infarctions, the G/G (Val/Val) genotype of the exon 24 polymorphism in the alpha2-macroglobulin ($\alpha 2M$), and the H2 haplotype of the tau gene (P -values 0.002, 0.004, 0.042, and 0.016).

Conclusion: This population-based study shows that SSA is very common in old individuals affecting one-quarter of people aged over 85 years. Myocardial infarctions and variation in the genes for $\alpha 2M$ and tau may be associated with SSA.

Ruling in or out the presence of cardiac amyloidosis based on cut-off values using T1-mapping – caution is required regarding the control group

D. Kirihata, G. Chatzantonis, M. Benenbok, C. Meier, A. Florin, A. Yilmaz

University Hospital of Münster, Münster, Germany

Funding/Acknowledgement: Type of funding source: None

Background: Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative disease that is characterized by accumulation of amyloid deposits in the interstitium of the myocardium. In contrast, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is caused by a disorganized arrangement of myocyte hypertrophy as well as expanded extracellular matrix, composed of interstitial and replacement fibrosis.

Purpose: A diagnostic algorithm based on (native) T1-mapping using cardiovascular magnetic resonance (CMR) was suggested in a recent study for the diagnosis of CA. A native T1 $< 1,036$ ms was mentioned to have a 99% negative predictive value (NPV) for ruling out CA whereas a native T1 $> 1,164$ ms showed a 99% positive predictive value (PPV) for the presence of CA. In the present study, we critically addressed the calculation of such cut-off values considering possible differences in the composition of the control group.

Methods: N=30 patients with CA, N=20 patients with HCM and N=15 healthy controls without relevant cardiac disease underwent dedicated CMR studies on a 1.5-T MRI scanner. The CMR protocol comprised standard sequences for cine-imaging, native and post-contrast MOLLI-based T1-mapping and late-gadolinium-enhancement (LGE). ECV measurements were based on pre- and post-contrast T1-mapping images.

Results: Native T1 and ECV were significantly increased in CA compared to HCM and receiver operating characteristic (ROC) analyses revealed an

area-under-the-curve (AUC) = 0.984 for native T1 ($p < 0.001$) and AUC = 0.985 for ECV ($p < 0.001$) regarding the diagnosis of CA. When CA patients were compared to HCM patients (excluding healthy controls), a native T1 $< 1,025$ ms or an ECV $< 34\%$ were associated with a 99% NPV for ruling out CA whereas a native T1 $\geq 1,062$ ms or an ECV $\geq 41\%$ were associated with a 99% PPV for diagnosis of CA. However, when CA patients were compared to healthy controls (excluding HCM patients), a native T1 $< 1,025$ ms or an ECV $< 34\%$ were associated with a 99% NPV for ruling out CA whereas a native T1 $\geq 1,025$ ms or an ECV $\geq 34\%$ were associated with a 99% PPV for diagnosis of CA since there was no overlap in native T1 and ECV values between CA patients and healthy controls.

Conclusion: Cut-off values for native T1 or ECV derived from ROC analyses (in a specific group of study patients) for ruling in or out the presence of CA are – amongst others – determined by the native T1 and ECV values of the respective ‘control group’. A different composition of the control group (e.g. HCM patients vs. healthy volunteers) will result in different cut-off values. Hence, previously suggested cut-off values obtained in single-center studies need to be considered carefully – with a special attention to the control group of the underlying study – and should not be transferred to other centers carelessly.