

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 166

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

par

Maxime FLORI

Né le 14 juillet 1986 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2013

**ETUDE RETROSPECTIVE DES PATIENTS PRIS EN CHARGE POUR
UNE AMYLOSE CARDIAQUE AL AU CHU DE NANTES DEPUIS 2000**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Pierre GUEFFET

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Thibaud DAMY
Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

A Monsieur le Professeur Jean-Noël Trochu : Vous avez participé à notre formation cardiologique depuis le PCEM2, nous enseignant successivement la rigueur sémiologique puis la prise en charge des patients. Vous nous avez accueilli et formé dans votre service en restant toujours disponible pour nous conseiller et nous aider, tant pour notre formation que pour notre post-internat. Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse, en y apportant votre compétence plus que reconnue dans l'insuffisance cardiaque. Recevez toute notre profonde reconnaissance et nos plus sincères remerciements pour tout ceci.

A Monsieur le Professeur Thibaud Damy : Votre expertise dans l'amylose cardiaque est bien connue. Nous ne vous avons rencontré qu'à une seule reprise, mais nous nous rappelons de votre présentation au staff du service, qui nous a largement motivé et confirmé l'intérêt de ce sujet. Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de venir juger notre travail.

A Monsieur le Professeur Philippe Moreau : Votre aide a été très précieuse, ce travail n'aurait pas existé sans elle. Vous avez su nous conseiller justement par vos connaissances, avec disponibilité et amabilité. Nous sommes heureux de la présence dans notre jury d'un hématologue de votre renommée sur l'amylose. Nous vous en remercions très profondément.

Au Docteur Jean-Pierre Gueffet : Tu as accepté de me confier et de diriger ce sujet qui a fait ressortir une partie de mon côté interniste (internopodologue ?) et qui vient achever ma formation d'interne. Après avoir été le premier médecin à participer à ma formation « pratique » de cardiologue en PCEM2 avec ta « pleurésie pour P2 débutant », la boucle est bouclée... Je te remercie pour tout ce que tu as pu m'apprendre (même si je ne connais pas encore l'intégrale de Michel Jonasz...) Puisse cette thèse être à la hauteur en cette année 2013 célébrant les 50 ans d'un des plus grands médicaments de la médecine : le Lasilix...

Merci au Docteur **Claire Tocquet** du service d'anatomopathologie pour sa participation au recrutement et pour les images histologiques.

A tous les chefs du service de cardiologie : Nicolas (pour mon mémoire), Fanny, Delphine, Aurélie, Vévé (pour ma biopsie sternale...), Vince (pour les cadrages...), Laurianne, JB (pour les conseils diététiques), Philippe, Julie, Aude, Caroline, Mag', Vincent et tous les autres... pour votre sympathie et m'avoir formé dans une ambiance toujours agréable.

A toute l'équipe de cardiologie de La Roche sur Yon pour m'avoir accueilli ces 6 derniers mois dans leur service pour un super dernier semestre.

Au Professeur Bernard Planchon pour toute son aide et ses nombreux conseils au cours de ma formation médicale, en espérant ne pas l'avoir trop déçu en quittant la médecine interne...

A mes collègues Cardio-Avengers : Delphine (10 ans de formation commune...), Benny (assume ta rousseur...), Eric, Michel (merci pour le poste de référent...), Max, Mathias, Clairette (USIC power), la Mayenne, Julia (équipe métabolique et mi-temps thérapeutique...), Manue et tous les autres... Le 260-717 sera toujours là pour veiller sur le CHU !

A mes co-internes qui ont du me supporter pendant 6 mois: Steph pour notre auto apprentissage au 7^{ème} sud (mais pourquoi la pneumo ??), Pierrot (le roi du doppler...) pour la liste de garde à deux à St Naz', la Néphro team, Anne-Sophie, et enfin Charlotte, Sophie, Stan et David à La Roche.

A mes anciens collègues du BURO : Fabien, Hélène et Hélène, Omar, Julien, Lauren... et tous les autres que j'ai côtoyé pendant mes 3 années au Buro... Puisse l'internat, ses tonus et ses traditions toujours se transmettre et survivre à ceux qui souhaitent leur disparition.

A mes amis faluchards et carabins, notamment Eva ma GM, Caliméro ma marraine, Maxoo mon parrain... mais aussi les copains du Vernet et d'ailleurs, la vieille génération nantaise, et tous les autres qui ont marqué ma vie estudiantine...

A Boul's, un copain parti trop tôt... J'aurais aimé que tu puisses être là pour assister à la fin de ma vie étudiante.

A mes internes préférés : Agnès (tu as raté une carrière de cardiologue... mais jamais tes mousses au chocolat !) et **Guillaume, Camille** (un jour les neurologues aussi sauveront des vies...), **Lydie** (qui a failli nous doubler à un mois près... n'oublie pas ton sevrage en novembre !), et **Yoyo** (que deviendra la MPR à Nantes sans toi ?) avec sa femme **Lucile**.

Aux vieux amis de Guist'hau avec qui les liens sont toujours restés : **Dziu, FG, Nolwenn, John** (désolé, elle fait moins de 100 pages...) pour les soirées quai de Versailles et **FR** (et ben alors ! c'est pas possible ça...) pour toutes les Mc Ewan's au John Mc Byrne.

A Gwen, pour nos heures de déconnade, de philosophie sur les balais, de Risk, nos nombreux autres hauts faits... et pour m'avoir choisi pour témoigner à un grand moment de ta vie.

Et enfin à toute ma famille : au souvenir de Simone et « Farmor », à Grand-père Pierre qui continue de suivre ma carrière médicale, à ma tante et mes cousin-cousines, à **ma sœur Clémentine** qui se lance à son tour dans les joies de l'internat... et surtout à **mes parents** qui m'ont toujours soutenu et sans qui je n'en serais pas arrivé là.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	8
1 INTRODUCTION	10
2 AMYLOSE CARDIAQUE AL	13
2-1 Physiopathologie de l'amylose AL.....	13
2-2 Physiopathologie de l'atteinte cardiaque	14
2-3 Diagnostic de l'atteinte cardiaque	16
2-3-1 Clinique	16
2-3-2 Electrocardiogramme.....	17
2-3-3 Biologie	18
2-3-4 Echocardiographie	19
2-3-5 IRM cardiaque	20
2-3-6 Biopsie Endomyocardique.....	21
2-4 Atteintes extracardiaques.....	23
2-4-1 Hémopathie sous-jacente	23
2-4-2 Atteinte rénale.....	24
2-4-3 Atteinte neurologique	25
2-4-4 Autres atteintes	25
2-5 Traitements.....	26
2-5-1 Traitements hématologiques.....	27
2-5-2 Traitements cardiologiques.....	30

3 METHODES.....	33
3-1 Population étudiée.....	33
3-2 Données	34
3-2-1 Données diagnostiques	34
3-2-2 Données thérapeutiques	35
3-2-3 Suivi.....	36
3-3 Statistiques.....	36
4 RESULTATS	38
4-1 Caractéristiques au diagnostic.....	38
4-2 Bilan cardiologique initial	40
4-3 Traitements et complications	41
4-4 Evolution.....	43
5 DISCUSSION.....	46
5-1 : Evolution du pronostic de l'amylose cardiaque.....	46
5-2 : Diagnostic de l'atteinte cardiaque.....	50
5-3 : Etat actuel et perspectives des thérapeutiques.....	53
5-3-1 Traitements Hématologiques	53
5-3-2 Traitements cardiologiques.....	55
5-4 : Limites	58
6 CONCLUSION.....	59
7 ILLUSTRATIONS	61
Tableau n°1	61

Tableau n°2	62
Tableau n°3	64
Tableau n°4	65
Tableau n°5	66
Tableau n°6	67
Tableau n°7	68
Tableau n°8	70
Tableau n°9	71
Tableau n°10	72
Tableau n°11	73
Figure n°1	74
Figure n°2	75
Figure n°3	76
Figure n°4	79
Figure n°5	80
Figure n°6	82
Figure n°7	83
Figure n°8	84
Figure n°9	85
Figure n°10	86
8 REFERENCES	87

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Amyloid Associated (amylose à protéine amyloïde sérique)

ACFA : Arythmie complète par fibrillation atriale

AHA : American Heart Association

AL : Amyloidosis Light chains (amylose à chaînes légères)

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ATTR : Amylose à transthyrétine (héréditaire ou acquise)

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BAV 1 : Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

BEM : Biopsie endomyocardique

BNP / NTproBNP : Brain Natriuretic Peptide / Fragment N terminal du BNP

DAI : Défibrillateur automatique implantable

ECG : Electrocardiogramme

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Echocardiographie transthoracique

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux

LAM : Leucémie aigue myéloïde

M-Dex : Melphalan-Dexaméthasone

MV-Dex : Melphalan-Velcade-Dexaméthasone

NYHA : New York Heart Association

OAP : Œdème aigu pulmonaire

PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

R-Dex : Revlimid-Dexaméthasone

SFH : Société Française d'Hématologie

TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue

V-Dex : Velcade-Dexaméthasone

1 INTRODUCTION

Les amyloses systémiques sont un groupe de pathologies rares, définies par la présence dans différents tissus de dépôts protéiques organisés sous forme de substance amyloïde. La forme AL (Amyloidosis Light chains) est la forme la plus fréquente dans les pays occidentaux. Les protéines s'accumulant en excès sont alors des chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (Ig), produites par un clone plasmocytaire tumoral de faible quantité dans la moelle osseuse. Son incidence aux Etats-Unis est évaluée à 8.9 nouveaux cas par an par million d'habitants¹. Le pronostic est péjoratif avec une survie médiane globale sans traitement historiquement évaluée à 13 mois. La présence d'une atteinte cardiaque de l'amylose est un facteur aggravant, avec près de 50% des décès de causes cardiaques, ramenant la survie moyenne à 4 mois en cas d'insuffisance cardiaque congestive initiale².

La prise en charge de l'amylose AL a nettement évolué au cours des deux dernières décennies, permettant de proposer des solutions thérapeutiques afin de limiter la production et les dépôts de chaînes légères. Elle a ainsi profité des avancées thérapeutiques successives dans les traitements du myélome multiple, avec les chimiothérapies conventionnelles ou intensives par agents alkylants puis avec de nouveaux médicaments tels les inhibiteurs du protéasome. La survie médiane a ainsi pu dépasser les 4 ans dans certaines séries. Le pronostic est toutefois toujours conditionné par l'atteinte cardiaque, responsable de la majorité des décès³. Les patients avec atteinte cardiaque sont donc souvent les plus difficiles à gérer en termes de thérapeutique et de pronostic pour les hématologues.

L'amylose cardiaque reste fréquemment mal connue du cardiologue. Elle est souvent perçue comme une cause rare d'insuffisance cardiaque non traitable, limitant le patient à un traitement symptomatique et le condamnant à brève échéance. Les différents types d'amylose et leurs thérapeutiques ne sont également pas toujours connus. Le cardiologue a cependant une place majeure à jouer dans la prise en charge de ces patients. Son rôle peut être diagnostique en cas de révélation cardiaque de la maladie amyloïde, impliquant les explorations adaptées au diagnostic. La confirmation de la présence d'une atteinte cardiaque chez un patient atteint d'amylose AL présente un facteur pronostique majeur. Il joue un rôle important dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. Le choix des traitements hématologiques pourra ainsi dépendre de l'évaluation cardiologique initiale, et l'évolution cardiaque sous traitement est un argument important de réponse ou non au traitement. La prise en charge spécifique de la cardiopathie et de ses complications telles l'insuffisance cardiaque implique enfin un suivi cardiologique rapproché.

La population présentant une atteinte cardiaque est pourtant spécifiquement peu étudiée. La majorité des études pronostiques et thérapeutiques portant sur l'amylose AL cible l'ensemble des patients, l'atteinte cardiaque étant reléguée au second plan. Les patients présentant une atteinte cardiaque symptomatique sont souvent exclus des études concernant les traitements les plus intensifs. Les travaux spécifiques à ces patients se sont surtout intéressés aux caractéristiques cliniques et éléments diagnostiques⁴, ainsi qu'à la différenciation clinique et pronostique des différents types d'amylose cardiaque⁵.

Ce travail a pour but de s'intéresser spécifiquement à des patients pris en charge pour une amylose cardiaque AL au CHU de Nantes depuis 2000, avec le développement durant ces années des protocoles de traitements hématologiques. L'objectif est d'étudier les

caractéristiques diagnostiques initiales, les bilans cardiologiques réalisés, la nature des thérapeutiques utilisées ainsi que la survie et le devenir de ces patients ayant pu bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

2 AMYLOSE CARDIAQUE AL

2-1 Physiopathologie de l'amylose AL

Les amyloses se caractérisent par la formation et le dépôt dans la matrice extracellulaire de protéines organisées sous forme de substance amyloïde. A ce jour, 30 protéines humaines ont été identifiées comme précurseurs amyloïdes potentiels et responsables des différents types d'amylose⁶ (**tableau n° 1**). Les formes les plus fréquentes sont :

- l'amylose AL, caractérisée par des dépôts constitués de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales secrétées en excès, parfois dans le cadre d'une hémopathie sous-jacente (myélome, maladie de Waldenström)
- l'amylose « amyloid associated » (AA), compliquant les maladies inflammatoires chroniques, où le précurseur est la protéine amyloïde sérique ou SAP (serum amyloid A protein).
- l'amylose à transthyrétine (ATTR) liée aux dépôts de transthyrétine mutée, pouvant être héréditaire (amylose héréditaire familiale), ou acquise chez le sujet âgé (amylose dite « sénile »).

La substance amyloïde est essentiellement composée de la protéine causale organisée sous forme de fibrilles amyloïdes. Cette protéine a acquis dans l'amylose une capacité pathologique à changer de conformation sous forme de feuillets β . Diverses hypothèses et mécanismes sont invoqués pour expliquer l'instabilité conformationnelle de ces protéines, telles la survenue de mutation (amylose ATTR héréditaire), la présence d'une concentration en excès... Ces feuillets β se polymérisent entre eux en associant d'autres composants qui les

stabilisent, tels les glycosaminoglycanes et le composant amyloïde P, formant ainsi les fibrilles amyloïdes. Sous cette forme, les protéines deviennent insolubles, résistantes à la protéolyse et se déposent dans les tissus⁷.

Le diagnostic définitif d'amylose est anatomopathologique par la mise en évidence sur les biopsies d'organes de ces dépôts amyloïdes. Ceux-ci s'accumulent dans la matrice extracellulaire et peuvent être identifiés en microscopie optique par leur coloration au rouge Congo et leur biréfringence verte en lumière polarisée. La microscopie électronique peut permettre la visualisation directe des fibrilles amyloïdes. Le diagnostic étiologique repose sur l'immunohistochimie, permettant d'identifier la protéine causale et donc le type d'amylose.

Dans la forme AL, des chaînes légères monoclonales anormales en excès acquièrent la capacité de se conformer en feuillets β . Celles-ci sont secrétées par un clone plasmocytaire proliférant dans la moelle osseuse. La présence d'un myélome sous-jacent est inconstante et dépend du degré d'envahissement médullaire par le clone plasmocytaire dystrophique⁸. La présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) typé par immunofixation, ou de chaînes légères libres en excès mesurées par néphélométrie est retrouvée dans plus de 90% des cas. La survenue d'une amylose AL compliquant un pic IgM monoclonal est également possible, avec cependant une fréquence moins élevée⁹.

2-2 Physiopathologie de l'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est fréquente dans l'amylose AL et est retrouvée dans certaines séries chez environ 60 % des cas¹⁰. La substance amyloïde se dépose entre les cardiomyocytes dans la substance extracellulaire avec comme point de départ le sous-endocarde. Ces dépôts sont responsables d'une hypertrophie myocardique par atteinte infiltrative, pouvant toucher les

deux ventricules ainsi que le septum interauriculaire (**figure n°1**). Contrairement aux cardiomyopathies hypertrophiques, l'épaississement myocardique n'est pas la conséquence d'une hypertrophie des fibres myocardiques mais de la présence des dépôts dans le tissu extracellulaire¹¹.

L'infiltration myocardique par les dépôts amyloïdes est à l'origine d'une altération de la fonction diastolique myocardique à type de trouble de compliance, formant un tableau de cardiomyopathie restrictive¹². L'altération du remplissage ventriculaire est à l'origine d'un tableau d'adiastolie avec élévation chronique des pressions de remplissage, responsable d'une insuffisance cardiaque globale. L'infiltration par les dépôts du réseau coronaire intramural est par ailleurs responsable d'ischémie myocardique, pouvant être à l'origine de micro-infarctus et de fibrose myocardique^{13,14}. A cette souffrance causée par les dépôts amyloïdes s'ajoute une toxicité directe des chaînes légères sur les cardiomyocytes par augmentation du stress oxydatif¹⁵, favorisant la dysfonction contractile des cardiomyocytes et leur apoptose notamment par activation de la p38 mitose-activated protein kinase (MAPK)^{16,17}. Ces mécanismes de souffrance et mort cellulaire peuvent ainsi être directement responsables d'une dysfonction ventriculaire systolique.

L'infiltration amyloïde est également fréquemment à l'origine d'une atteinte du tissu conducteur. Celle-ci se produit indirectement par le biais de l'infiltration du myocarde atrial et ventriculaire, de l'ischémie et de la fibrose favorisée par l'atteinte microvasculaire. L'atteinte peut aussi être directe par infiltration du tissu conducteur^{18,19}. L'altération de la conduction auriculo-ventriculaire, notamment à l'étage infra-hissien²⁰, comme l'atteinte du nœud sinusal peuvent être ainsi responsables de troubles de conduction paroxystiques voire de mort subite. L'infiltration atriale favorise par ailleurs la stase sanguine et la formation de thrombus, y

compris en rythme sinusal²¹, dans l'oreillette gauche et donc la survenue fréquente d'épisodes thromboemboliques²². Les dépôts peuvent toucher les valves cardiaques qui sont alors épaissies, mais sont rarement à l'origine de valvulopathies significatives.

2-3 Diagnostic de l'atteinte cardiaque

Le diagnostic d'une atteinte cardiaque a un rôle pronostique important chez un patient atteint d'amylose AL, celle-ci conditionnant le pronostic. Le diagnostic d'amylose AL peut aussi être le résultat d'un bilan d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie. Si son authentification à la biopsie endomyocardique reste la référence diagnostique, l'analyse clinique et paraclinique non invasive, en particulier l'échocardiographie et l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), peut suffire à confirmer l'atteinte en cas d'amylose AL confirmée histologiquement sur un autre organe²³.

2-3-1 Clinique

Les symptômes d'insuffisance cardiaque à type de dyspnée d'effort et d'orthopnée sont les plus fréquents dans l'atteinte cardiaque, et l'examen clinique retrouve souvent des signes physiques d'insuffisance cardiaque globale. Les signes d'insuffisance cardiaque droite sont souvent présents, les œdèmes des membres inférieurs en sont la traduction la plus fréquente mais peuvent aussi être la conséquence d'une atteinte rénale. L'asthénie est le symptôme général le plus fréquent, et est souvent associée à une hypotension.

La survenue de syncopes est retrouvée dans environ 20% des cas et doit faire suspecter la survenue de troubles de conduction ou du rythme paroxystiques. Elle pose cependant fréquemment le diagnostic différentiel avec la survenue d'hypotension orthostatique liée à une neuropathie végétative.

La présence de symptômes d'angor traduisant une ischémie myocardique peut également être notée²⁴. Celle-ci est le plus souvent la conséquence d'une pathologie microvasculaire liée à l'infiltration amyloïde que celle d'une atteinte des artères coronaires épocardiques.

Si la présentation clinique cardiologique à elle seule permet rarement d'orienter vers l'étiologie amyloïde, la présence associée de signes cliniques d'atteinte d'autres organes (**cf. 2-4**) est un élément fort en faveur du diagnostic.

2-3-2 Electrocardiogramme

En cas d'atteinte cardiaque, l'électrocardiogramme (ECG) est anormal dans plus de 95% des cas⁴. L'anomalie la plus fréquente est la présence d'un microvoltage dans les dérivations périphériques, définie par une amplitude des QRS inférieure ou égale à 5 mm (**figure n°2**). L'association d'un microvoltage contrastant avec une hypertrophie échographique est un indice fort en faveur d'une amylose ou d'une pathologie infiltrative. La présence d'une onde Q ou d'un rabotage des ondes R dans les dérivations antérieures en absence de coronaropathie (aspect de « pseudo-séquelle ») est l'autre anomalie la plus fréquente²⁵.

Les anomalies de conduction peuvent être retrouvées à l'étage auriculo-ventriculaire avec un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du premier degré (BAV 1), et à l'étage ventriculaire. Il s'agit le plus souvent de modifications axiales liées à un hémibloc et plus rarement de bloc de branches complets droits ou gauches. La survenue de troubles de conduction de haut grade est retrouvée chez environ 5% des patients⁴.

Le rythme est le plus souvent sinusal, avec toutefois présence de trouble du rythme supra-ventriculaire chez plus de 10 % des patients. Il s'agit dans la majorité des cas d'ACFA (arythmie complète par fibrillation atriale). Des troubles du rythme ventriculaires sont

rarement identifiés à l'ECG. Des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) sont identifiés chez 27 % des patients en Holter⁴.

2-3-3 Biologie

Les peptides natriurétiques de type B (Brain Natriuretic Peptide : BNP, et le fragment N terminal de son précurseur : NT-proBNP) sont des marqueurs utilisés en routine pour le diagnostic et le suivi d'insuffisance cardiaque. Leur sécrétion par les cardiomyocytes est favorisée par la distension myocardique. Son élévation dans l'amylose est retrouvée dès la présence de signes électrocardiographiques ou échographiques d'atteinte cardiaque, même en l'absence d'insuffisance cardiaque congestive clinique, ce qui en fait un marqueur précoce²⁶. L'amélioration de son taux sous traitement est associée à une amélioration du pronostic²⁷.

La troponine est un marqueur de souffrance myocardique particulièrement utilisé en routine pour le diagnostic d'ischémie myocardique aigue. Son élévation peut être retrouvée en absence d'ischémie aigue dans l'amylose avec atteinte cardiaque, témoignant de la souffrance cellulaire myocardique. Une élévation initiale des taux de troponine cardiaque est associée à un pronostic plus sévère²⁸. Cette tendance a également été retrouvée avec les dosages de troponine ultra-sensible²⁹.

L'association combinée de ces deux marqueurs au diagnostic d'une amylose AL est utilisée pour classifier le grade de sévérité. Trois grades ont été définis en fonction de la normalité des deux marqueurs (stade I), de l'élévation d'un seul (stade II) ou conjointe des deux marqueurs (stade III). Ces stades sont fortement corrélés au pronostic avec une survie médiane évaluée inférieure à 6 mois au stade III³⁰.

2-3-4 Echocardiographie

L'échocardiographie est l'examen cardiologique non invasif de première ligne pour confirmer l'atteinte cardiaque. En cas d'amylose AL prouvée par une autre histologie, la définition de l'atteinte cardiaque repose sur les données échographiques. Le critère retenu par la conférence de consensus sur la définition des atteintes d'organes et des réponses au traitement du 10^{ème} symposium international sur l'amylose est la présence d'une épaisseur septale supérieure à 12 mm en absence d'autre cause cardiologique³¹.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est l'anomalie la plus fréquente, elle est classiquement concentrique avec un aspect « granité » hyperéchogène (**figure n°3**). La présence associée d'une hypertrophie ventriculaire droite ou du septum interauriculaire est inconstante mais très évocatrice, aidant à la distinction avec les autres cardiopathies hypertrophiques.

Le profil hémodynamique classique est celui d'une cardiopathie restrictive. Ces cardiopathies sont marquées par des troubles de compliance à l'origine d'une élévation importante des pressions ventriculaires par rapport au volume ventriculaire qui reste normal ou diminué, et une absence d'altération initiale de la fonction systolique ventriculaire gauche³². Les amyloses cardiaques, tous types confondus, en sont la cause la plus fréquente dans les pays occidentaux^{11,12}.

Ces caractéristiques sont retrouvées avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) le plus souvent normale. Le profil mitral est de type restrictif dans la majorité des cas avec une onde E nettement supérieure à l'onde A, un temps de décélération mitral inférieur à 150 ms. Les marqueurs les plus précoces de la dysfonction diastolique sont la diminution des vitesses en doppler tissulaire à l'anneau mitral et la baisse du strain longitudinal, précédant la modification du profil mitral et de la FEVG^{33,34}.

L'élévation chronique des pressions de remplissage explique la fréquence d'une dilatation de l'oreillette gauche, d'une surcharge volumique droite avec dilatation de l'oreillette droite, d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) post-capillaire et d'une dilatation de la veine cave inférieure.

Les valves cardiaques peuvent être épaissies par la présence de dépôts amyloïdes, mais le plus souvent sans valvulopathie significative secondaire. La présence d'un épanchement péricardique est fréquente. Celui-ci reste le plus souvent modéré et exceptionnellement responsable de tamponnade⁴.

2-3-5 IRM cardiaque

Le développement récent de l'IRM cardiaque a montré son apport dans les bilans diagnostiques et pronostiques de cardiomyopathies. Les images cardiaques sont obtenues dans les 3 plans (sagittal, coronal et longitudinal) avant d'être reconstruites selon des coupes équivalentes à celles obtenues en échocardiographie. Les images obtenues permettent notamment des analyses de masse, volume ventriculaire et auriculaire, la recherche d'œdème myocardique, d'épanchement péricardique. La synchronisation à l'ECG permet la diminution des artefacts, l'enregistrement de cycles cardiaques permet une analyse du mouvement. Des séquences de perfusion au gadolinium sont ajoutées aux séquences de bases, avec étude de la perfusion myocardique au temps précoce et du rehaussement tardif à 10 minutes, témoin de la captation du gadolinium dans le myocarde³⁵. Dans ses recommandations de 2004 relatives à l'IRM cardiaque, la société européenne de cardiologie (ESC) pose une indication de grade II à la réalisation d'une IRM cardiaque dans le bilan d'une cardiomyopathie restrictive³⁶.

L'IRM cardiaque permet de mettre en évidence des anomalies fortement spécifiques de l'infiltration amyloïde en plus des données morphologiques retrouvées en échocardiographie. Celles-ci sont retrouvées lors de l'étude du rehaussement tardif après injection de gadolinium. L'atteinte caractéristique est la présence d'un rehaussement sous-endocardique diffus du myocarde³⁷ (**figure n°4**). Il peut devenir transmural en cas d'infiltration majeure, et est retrouvé dans 83% des amyloses cardiaques confirmées par histologie myocardique³⁸. Ces anomalies peuvent également être présentes en absence de signes échographiques évocateurs d'amylose. Ce rehaussement est probablement expliqué par une rétention du gadolinium par les dépôts amyloïdes. L'importance du rehaussement tardif est en effet corrélée au degré d'infiltration myocardique en étude histologique. Les autres signes possibles sont un rehaussement tardif en mosaïque, et un temps d'inversion myocardique par rapport au sang impossible à définir du fait de l'hypersignal myocardique.

Malgré son rôle à présent majeur dans le diagnostic d'amylose cardiaque, l'IRM n'est pas pour le moment ajoutée à l'échocardiographie dans les critères consensuels d'atteinte d'organe dans l'amylose AL de 2004³¹.

2-3-6 Biopsie Endomyocardique

La biopsie endomyocardique (BEM) reste la référence du diagnostic d'amylose cardiaque, permettant l'authentification directe des dépôts amyloïdes dans le myocarde. Elle seule en cas d'atteinte cardiaque isolée permet de déterminer le type d'amylose, contrairement aux examens d'imagerie. Elle est cependant fréquemment supplantée par l'association d'une histologie provenant d'un organe plus accessible et d'une imagerie cardiaque du fait de son caractère invasif. La confirmation histologique est réalisée en priorité par des biopsies de tissus facilement accessibles tels les glandes salivaires accessoires ou la graisse sous-cutanée abdominale, avant de s'orienter vers les organes atteints.

Sa réalisation se fait dans des centres habitués à cette procédure, par des cardiologues expérimentés. Le geste est réalisé par voie endovasculaire, avec un abord veineux central jugulaire interne ou fémoral en fonction des équipes. Le biotome est amené sous contrôle scopique dans le ventricule droit et orienté en regard du septum interventriculaire où est réalisée la biopsie. Plusieurs fragments sont prélevés dont un pour congélation, et adressés pour analyses histologiques. Une analyse hémodynamique est le plus souvent associée juste avant ou juste après les biopsies : mesure de la pression auriculaire droite, de la pression ventriculaire droite, de la pression artérielle pulmonaire libre et d'occlusion et mesure du débit cardiaque par la méthode de thermodilution.

Le taux de complication global sur cœur natif est évalué à 6% dont 3.3% lié au geste de biopsie en lui-même, 0.5% de perforation et 0.4% de décès³⁹. L'ESC et l'American Heart Association (AHA) ont établi des recommandations sur l'indication de BEM en fonction de divers scénarios cliniques. Celle-ci est de classe IIa pour une insuffisance cardiaque en contexte de cardiopathie restrictive non expliquée⁴⁰.

L'étude hémodynamique pourra retrouver à droite la présence éventuelle d'une HTAP post capillaire, voire d'une adiestolie avec élévation et égalisation des pressions télédiastoliques ventriculaires droite et gauche en aspect de dip-plateau.

Les biopsies doivent être fixées, avant d'être étudiées en microscopie optique avec coloration au rouge congo. Des fragments doivent être congelés pour analyse immunohistochimique permettant le typage de l'amylose. L'amylose cardiaque AL sera confirmée par l'authentification des dépôts amyloïdes colorés au rouge congo désorganisant l'architecture myocytaire, avec immunofluorescence positive pour des anticorps anti kappa ou lambda. La

BEM permet par ailleurs le diagnostic différentiel avec les autres types d'amylose, notamment à transthyrétine, où l'immunofluorescence se révélera positive pour d'autres protéines (**figure n°5**).

2-4 Atteintes extracardiaques

L'amylose AL peut toucher l'ensemble des tissus de l'organisme, à l'exception du système nerveux central. L'intrication de plusieurs atteintes d'organes peut compliquer la prise en charge et jouer un rôle important dans le pronostic de la maladie.

2-4-1 Hémopathie sous-jacente

Le bilan initial lors de découverte d'une amylose AL nécessite la recherche et la caractérisation d'une hémopathie responsable de la production en excès d'immunoglobulines. La présence d'un pic monoclonal est recherchée en électrophorèse des protéines sériques. Celui-ci est ensuite caractérisé par immunofixation, et est le plus souvent de type IgG ou IgA. L'absence de pic monoclonal n'écarte pas la possibilité de sécrétion de chaînes légères, elle doit même être évoquée en cas d'hypogammaglobulinémie. Les chaînes légères libres sanguines peuvent à présent être recherchées et dosées directement et précisément par néphélométrie. Les chaînes légères monoclonales sont également excrétées par les urines. On retrouve alors une protéinurie dite de Bence-Jones, dont la présence ne traduit pas une néphropathie mais la présence de chaînes légères en excès. L'association de l'électrophorèse avec immunofixation des protéines sériques et urinaires, et du dosage par néphélométrie des chaînes légères libres sériques permet actuellement le typage du composant monoclonal dans presque 100% des cas⁴¹.

La présence de ce composant monoclonal ne signifie pas forcément la présence d'une hémopathie maligne. Dans le cas de chaînes légères ou d'un pic monoclonal IgG ou IgA, la

présence d'un myélome multiple sous jacent est retrouvé dans 18 % des cas². Celui est alors asymptomatique dans la majorité des cas. Le plus souvent, l'étiologie reste une gammapathie monoclonale de signification indéterminée.

2-4-2 Atteinte rénale

Il s'agit de l'atteinte d'organe la plus fréquente, retrouvée chez près de deux tiers des patients⁴². Les dépôts amyloïdes s'accumulent préférentiellement au niveau des glomérules avec une atteinte initiale du mésangium, puis de la membrane basale glomérulaire.

Le tableau le plus typique est celui d'un syndrome néphrotique pur avec présence d'une protéinurie de type glomérulaire, composée en majorité d'albumine. L'altération de la fonction rénale est initialement inconstante mais reste l'évolution naturelle progressive de la glomérulopathie. L'hypoalbuminémie est quasiment constante⁴³. Elle peut être responsable de tableaux d'anasarque et exposer le patient à la dénutrition et au risque infectieux.

Le diagnostic est fréquemment posé par la ponction biopsie rénale. Cette dernière fait en effet partie du bilan systématique en cas de syndrome glomérulaire inexpliqué de l'adulte. En cas d'amylose AL déjà prouvée histologiquement, le critère diagnostique retenu d'une atteinte rénale est la présence d'une protéinurie des 24 heures supérieure à 0.5 g et composée majoritairement d'albumine³¹.

Le traitement spécifique néphrologique vise à freiner l'évolution de l'insuffisance rénale par des mesures néphroprotectrices. Le traitement de suppléance par dialyse peut être nécessaire au stade d'insuffisance rénale terminale.

2-4-3 Atteinte neurologique

Elle est présente chez près de 20 % des patients et touche exclusivement le système nerveux périphérique. Les fibres amyloïdes se déposent dans l'endoneur et sont responsables d'une atteinte axonale. Les fibres nerveuses touchées sont essentiellement celles de petite taille non myélinisées à vocation sensitive, ainsi que les fibres du système nerveux végétatif.

Les signes cliniques initiaux sont le plus souvent des paresthésies, dysesthésies, douleurs neurogènes ainsi que l'atteinte de la sensibilité thermoalgique. L'atteinte motrice est plus rare et correspond à un stade évolué. La dysautonomie est la conséquence de l'atteinte végétative. Elle se caractérise classiquement par une hypotension orthostatique parfois sévère, voire par des troubles du transit digestifs et vésico-sphinctériens.

Le diagnostic peut être posé cliniquement en cas d'amylose AL confirmé histologiquement en présence de neuropathie périphérique symétrique ascendante, de signes digestifs ou urinaires de dysautonomie. La biopsie neuromusculaire est ainsi rarement réalisée, excepté en cas de bilan de neuropathie périphérique inexplicée. Le traitement reste purement symptomatique, essentiellement basé sur les antiépileptiques pour les douleurs neuropathiques. La midodrine est parfois proposée dans les hypotensions orthostatiques sévères, mais est contre-indiquée en cas de cardiopathie sévère et d'insuffisance rénale.

2-4-4 Autres atteintes

L'infiltration hépatique se caractérise par la présence d'une hépatomégalie non expliquée par une autre étiologie, telle que l'insuffisance cardiaque. Une cholestase le plus souvent purement biologique est associée, les formes sévères d'hépatites restant rares. L'atteinte splénique peut donner lieu à une splénomégalie et est exceptionnellement symptomatique.

Le système digestif peut être touché dans son ensemble, essentiellement au niveau intestinal, par infiltration des muqueuses. Son atteinte est suspectée en cas de survenue de saignements digestifs ou de troubles du transit. Dans ce dernier cas, la différenciation avec une dysautonomie reste difficile. Le diagnostic nécessite une confirmation histologique par biopsie réalisée lors d'un examen endoscopique.

L'atteinte des tissus mous la plus caractéristique est la macroglossie, inconstante mais très fortement évocatrice du diagnostic. L'infiltration au niveau du canal carpien, à l'origine d'une atteinte nerveuse compressive est également classique. L'atteinte cutanée la plus fréquente est la survenue spontanée d'un purpura ou d'hématome périorbitaire en « lunettes » par fragilité capillaire, spécifique d'une atteinte amyloïde. L'infiltration peut également toucher les muscles en associant myopathie et hypertrophie, les articulations, les glandes salivaires. Etant facilement accessibles de manière peu invasive, les glandes salivaires accessoires et la graisse sous cutanée abdominale sont les tissus biopsiés en première intention lorsqu'une amylose systémique est suspectée⁴².

Des troubles de la coagulation par déficit acquis en facteur X peuvent être présents. Celui-ci est causé par la séquestration de la molécule dans les fibrilles amyloïdes. Le risque hémorragique dans l'amylose est plurifactoriel, associant une fragilité tissulaire et capillaire causée par les dépôts et les anomalies intrinsèques de la coagulation.

2-5 Traitements

L'objectif du traitement dans l'amylose cardiaque AL est double. Il s'agit d'une part de contrôler la survenue des dépôts amyloïdes en diminuant la sécrétion de chaînes légères par

un traitement spécifique (réponse hématologique), et d'autre part de limiter la survenue d'insuffisance cardiaque et de complications cardiologiques (réponse d'organe)⁴⁴.

2-5-1 Traitements hématologiques

L'objectif des traitements hématologiques est de diminuer voir de supprimer la production des immunoglobulines monoclonales, afin d'empêcher la survenue de dépôts amyloïdes en ciblant le clone plasmocytaire tumoral intra-médullaire à l'origine de la sécrétion de chaînes légères amyloïdogènes. Les critères de réponse hématologique complète ou partielle, de progression ou d'absence de réponse ont été définis internationalement lors de la conférence de consensus du 10^{ème} symposium international sur l'amylose en 2004 (**tableau n° 2**). La réponse hématologique complète implique l'absence d'identification d'une immunoglobuline monoclonale en immunofixation dans le sang et les urines, un ratio de chaînes légères libres sanguines normal, une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %. Elle est considérée comme partielle en cas de réduction d'au moins 50% d'un pic monoclonal sanguin initial supérieur à 0.5 g/L, d'un pic initial de chaînes légères urinaires supérieur à 100 mg/24h, ou de chaînes légères libres sanguines initiales supérieures à 100 mg/L³¹. L'obtention d'une réponse hématologique est un facteur pronostique majeur⁴⁵.

L'association Melphalan-Prednisone, selon les protocoles définis par Alexanian et al. en 1969 pour le traitement du myélome multiple⁴⁶, a été le premier traitement hématologique spécifique à montrer un bénéfice de survie dans les amyloses AL avec cependant des taux de réponses hématologiques faibles de l'ordre de 25%⁴⁷. Le Melphalan est un agent alkylant inhibant la réplication cellulaire en se fixant sur l'ADN cellulaire.

Cette association est devenue le traitement conventionnel de première ligne, avant d'être amélioré en remplaçant la Prednisone par de fortes doses de Dexaméthasone. L'association Melphalan-Dexaméthasone (M-Dex) a montré une nette amélioration des taux de réponse

jusqu'à 67 % et de la survie⁴⁸. Il est actuellement le traitement conventionnel standard de référence. L'administration est effectuée par cycles de 1 mois avec 4 jours de traitements par une dose orale de Melphalan de l'ordre de 10 mg/m²/j et de Dexaméthasone de 40mg/j. Sa durée est de 9 à 12 cycles en fonction du délai d'obtention d'une réponse.

Ce traitement est accessible à tous les patients, en prenant néanmoins en compte une éventuelle insuffisance rénale sévère compte tenu du risque initial de dégradation sous Melphalan. La toxicité est essentiellement hématologique avec risque de cytopénies sévères en cours de traitement, voire de développement à distance de myelodysplasies chimio-induites⁴⁹.

La stratégie intensive associant une chimiothérapie par Melphalan intraveineux (IV) à forte dose et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques s'est développée dans la fin des années 1990. L'utilisation de Melphalan à dose de 100 à 200 mg/m² est rendue possible par l'autogreffe après chimiothérapie des cellules-souches du patient, recueillies avant le traitement. Il en résulte une nette amélioration des taux de réponses hématologiques à plus de 60%, au prix d'une mortalité initiale liée au traitement de plus de 10%⁵⁰. Cependant, cette stratégie n'a pas montré de bénéfices de survie en comparaison au traitement conventionnel M-Dex⁵¹.

Elle nécessite des critères d'éligibilité limitant son accessibilité aux patients les moins sévères. La mortalité initiale est en effet importante chez les sujets les plus fragiles du fait de complications cardiaques, infectieuses et rénales. Son utilisation reste ciblée à des patients présentant peu de complications et des formes peu évoluées. Elle est de ce fait rarement administrée en cas d'atteinte cardiaque symptomatique.

Le traitement de l'amylose a bénéficié des progrès thérapeutiques dans le myélome multiple, pathologie clonale plasmocytaire la plus fréquente, avec le développement de nouvelles molécules permettant une alternative pour les patients non répondeurs aux traitements de première ligne.

La Thalidomide, largement utilisé dans le traitement du myélome, a été essayée dans l'amylose en association aux autres traitements. Elle permet avec la Dexaméthasone, chez des patients non répondeurs au traitement de première ligne, un taux de réponse hématologique de près de 50%⁵². Ses complications outre les effets tératogènes sont principalement marquées par le risque thromboembolique veineux et les neuropathies périphériques. La survenue de bradycardie symptomatique est également possible.

Le Lenalidomide (nom commercial : Revlimid) est un immunomodulateur dérivé de la thalidomide, ayant montré des résultats prometteurs dans le myélome. L'association Revlimid-Dexaméthasone (R-Dex) chez des patients non répondeurs aux chimiothérapies classiques a montré des taux de réponses hématologiques de l'ordre de 65%⁵³. Son utilisation a également été testée en première intention en association avec le Melphalan et la Dexaméthasone⁵⁴. Ses principaux effets secondaires sont la toxicité hématologique, l'asthénie et les risques thromboemboliques.

Le nouvel agent le plus prometteur est le Bortezomib (nom commercial : Velcade), ayant déjà prouvé son efficacité dans le myélome en rechute⁵⁵ comme en première ligne avant autogreffe⁵⁶. Il favorise l'activation des mécanismes d'apoptose des plasmocytes par inhibition du protéasome, exprimé en quantité importante dans les cellules cancéreuses⁵⁷. L'association Velcade-Dexaméthasone (V-Dex) a montré un taux de réponse hématologique de 54 à 70% des patients, y compris non répondeurs aux traitements de première ligne^{58,59}. Il présente comme principale toxicité le risque de neuropathie périphérique, avec par ailleurs des risques de troubles digestifs, d'hypotension orthostatique et de rétention hydrosodée.

Dans les cas spécifiques où l'amylose est secondaire à un pic monoclonal IgM, les traitements hématologiques sont ceux de l'hémopathie sous jacente. Les molécules les plus utilisées sont alors les agents alkylants de type Cyclophosphamide, les analogues des purines comme la Fludarabine. Ces traitements sont fréquemment associés à des anticorps anti-CD 20 comme le Rituximab⁹.

L'obtention d'une réponse d'organe au traitement peut également être évaluée indépendamment de la présence d'une réponse hématologique. Les réponses sont précisément définies comme les atteintes d'organes par la conférence de consensus du 10^{ème} symposium international de l'amylose en 2004 (**tableau n°2**). Elle peut être définie pour l'atteinte cardiaque par une diminution d'au moins 2 mm de l'épaisseur du septum interventriculaire, une amélioration d'au moins 20 % de la FEVG initiale, ou une amélioration de la dyspnée d'effort d'au moins 2 classes selon l'échelle de la New York Heart Association (NYHA) sans augmentation du traitement diurétique. Des critères de réponses sont également définis pour l'atteinte rénale (diminution d'au moins 50 % et d'au moins 0.5 g/24h d'une protéinurie supérieure à 0.5 g/24h, sans aggravation de plus de 25 % de la créatinine ou de sa clairance), l'atteinte neurologique (amélioration des vitesses de conductions nerveuses à l'électromyogramme) et l'atteinte hépatique (baisse d'au moins 50 % d'un taux élevé de phosphatases alcalines, diminution confirmée radiologiquement d'au moins 2 cm d'une hépatomégalie)³¹.

2-5-2 Traitements cardiologiques

Le traitement de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose reste difficile, du fait de ses caractéristiques physiopathologiques et des limitations posées par les atteintes

extracardiaques. L'évolution spontanée se fait vers l'insuffisance cardiaque terminale associant des signes congestifs à des signes de bas débit.

Le contrôle de la volémie par les diurétiques reste le point clé du traitement médicamenteux. L'élévation chronique des pressions de remplissage liée à la dysfonction diastolique nécessite la présence d'un traitement de fond par diurétique, dont la dose est régulièrement adaptée aux signes congestifs. L'association de thiazidiques ou d'anti-aldostérone aux diurétiques de l'anse peut permettre d'améliorer la maîtrise de l'insuffisance cardiaque⁶⁰.

Les traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque par bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont difficiles à introduire du fait de l'hypotension fréquente. Les bêtabloquants comme les inhibiteurs calciques bradycardisants sont souvent mal tolérés sur un mécanisme de cardiopathie restrictive, favorisant la récurrence d'insuffisance cardiaque. Ils peuvent par ailleurs majorer le risque de troubles de conduction.

Le traitement des troubles du rythme fait surtout appel à l'amiodarone, les autres classes d'anti-arythmiques étant contre-indiquées ou mal tolérées. En cas de nécessité, la digoxine doit être utilisée avec prudence compte tenu du risque de toxicité lié à sa fixation aux protéines amyloïdes.

La présence de troubles de conduction basaux est fréquente sur l'ECG de base et leur évolution comme la survenue de dysfonction sinusale peut amener à la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Les indications d'implantations sont celles admises pour l'ensemble de la population. La survenue de mort subite reste fréquente et semble le plus souvent secondaire à une dissociation électromécanique. La mise en place d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) reste cependant parfois proposée par certaines équipes en présence de risque de troubles du rythme ventriculaire⁶¹.

Devant l'évolution vers une insuffisance cardiaque terminale non réversible, des cas de transplantation cardiaque ont été décrits⁶². Cette option reste exceptionnelle chez des patients aux nombreuses comorbidités, avec un risque de récurrence de la maladie amyloïde sur le greffon, et ne fait pas l'objet de consensus.

3 METHODES

3-1 Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur une cohorte de patients ayant bénéficié d'une prise en charge pour une amylose AL avec atteinte cardiaque, diagnostiquée entre janvier 2000 et décembre 2012, au CHU de Nantes. Le recrutement était réalisé par les services de cardiologie et maladies vasculaires, hématologie clinique, anatomopathologie et hémodynamique suite à la prise en charge des patients dans un de ces services.

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic d'amylose cardiaque AL direct porté sur biopsie endomyocardique, indirect avec diagnostic d'amylose systémique AL porté sur toute biopsie d'organe associé à une atteinte cardiaque échographique définie par la conférence de consensus du 10^{ème} symposium international sur l'amylose de 2004³¹ ou IRM avec présence d'un rehaussement tardif sous-endocardique. Les patients devaient avoir bénéficié au moins à une reprise d'une prise en charge relative à leur amylose au CHU de Nantes. Les critères d'exclusion étaient l'absence d'atteinte cardiaque confirmée au cours du suivi, la présence d'une atteinte amyloïde autre qu'AL en anatomopathologie, l'absence d'épisode de prise en charge relative à l'amylose au CHU de Nantes, l'absence totale d'information disponible sur le devenir après le diagnostic avec perte de vue complète.

3-2 Données

3-2-1 Données diagnostiques

Les dossiers des patients inclus étaient relus de manière rétrospective pour recueil des données diagnostiques : date de diagnostic de l'amylose cardiaque, âge du patient au diagnostic, organe(s) de l'histologie diagnostique et spécialité diagnostique de l'amylose AL, imagerie cardiaque réalisée pour confirmation de l'atteinte cardiaque, présence d'une hémopathie primitive sous-jacente.

Les données cliniques suivantes au diagnostic étaient recueillies : présence d'une insuffisance cardiaque congestive, stade de dyspnée selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), épisodes de syncopes, d'angor. L'ECG était revu à la recherche d'un microvoltage, d'un aspect de « pseudo-séquelle » de nécrose, de modification de l'axe des QRS, d'ACFA ou d'un autre trouble du rythme supraventriculaire, de bloc de branche avec QRS > 120 ms, de BAV 1 avec intervalle PR > 200 ms. Les taux de NT-proBNP et de troponine T si réalisés à l'époque du diagnostic ainsi que leur élévation par rapport aux valeurs normales (> 300 ng/L pour le NT-proBNP, > 0.03 µg/L pour la troponine T, > 14 ng/L pour la troponine T ultrasensible) étaient recherchés.

Le compte-rendu de l'échocardiographie initiale était revu pour recueil de la présence selon l'opérateur d'une hypertrophie ventriculaire, d'une dilatation ventriculaire gauche, d'une dilatation de l'oreillette gauche. L'épaisseur du septum interventriculaire télédiastolique en mm, de la FEVG en pourcentage étaient recueillies, de même que la présence d'une HTAP échographique définie par une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) supérieure à

35 mm Hg, d'un épanchement péricardique, et d'un aspect hyperéchogène ou granité du myocarde.

Pour les patients ayant bénéficié d'une IRM myocardique, la présence d'un rehaussement tardif sous endocardique ou d'une impossibilité du temps d'inversion myocardique était recherchée. En cas de réalisation de biopsie endomyocardique, la survenue de complication éventuelle du geste et la contributivité du geste au diagnostic d'amylose cardiaque étaient notées.

Les paramètres non cardiologiques recueillis au diagnostic étaient la présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques, la présence de chaînes légères sériques ou urinaires monoclonales à un taux anormal, l'hémoglobine en g/dL avec présence ou non d'une anémie (définie par un taux d'hémoglobine < 12 g/dL chez la femme et < 13 g/dL chez l'homme), la présence d'une autre cytopénie (thrombopénie définie par un taux de plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$, leucopénie définie par un taux de leucocytes $< 4000/\text{mm}^3$), la clairance de la créatinine estimée selon la méthode de calcul MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) en mL/min, la présence d'une atteinte rénale, neurologique, digestive ou hépatique selon les critères d'atteinte d'organe définis par le 10^{ème} symposium international sur l'amylose³¹.

3-2-2 Données thérapeutiques

Pour chaque patient, la nature des lignes thérapeutiques hématologiques successives était recueillie avec le motif d'arrêt (échec, complication du traitement, fin du traitement) et la survenue éventuelle de complications relatives à celui-ci. L'obtention sous traitement d'une réponse hématologique et cardiaque, définie par la conférence de consensus du 10^{ème}

symposium international sur l'amylose de 2004, au cours de l'année suivant le diagnostic était relevée si possible.

D'un point de vue des traitements cardiologiques, la présence en traitement de fond de diurétiques (de l'anse ou thiazidiques), d'inhibiteurs de l'aldostérone, de bêtabloquants, de digoxine, d'IEC ou d'ARA2 était recherchée, ainsi que l'implantation éventuelle d'un stimulateur cardiaque (avec fonction DAI associée ou non) et la survenue d'une transplantation cardiaque.

3-2-3 Suivi

Les durées de suivi et de survie en mois étaient définies depuis le diagnostic de l'atteinte cardiaque jusqu'au dernier suivi disponible ou au décès. La cause de ce dernier était relevée si celle-ci était connue. En cas de perte de vue au cours du suivi hospitalier, la survenue du décès et sa date étaient recherchées par contact du médecin traitant. La survenue, le délai après diagnostic et la cause d'une première hospitalisation non programmée étaient recherchés, ainsi que l'apparition d'insuffisance cardiaque congestive ou de troubles du rythme supraventriculaire si ceux-ci étaient absents au diagnostic.

3-3 Statistiques

Les données des paramètres diagnostiques et thérapeutiques sont exprimées en moyenne +/- écart type ou en pourcentage selon leur caractéristique quantitative ou qualitative. Les délais de suivi et de survie sont exprimés en médiane et interquartile. Les courbes et calculs de survie ont été effectués par méthode de Kaplan-Meier. La survie médiane de l'ensemble de la population était calculée, ainsi que celle en fonction du nombre d'atteinte d'organe, celle en fonction de la présence ou non d'une réponse hématologique et celle en fonction de la présence d'une insuffisance cardiaque congestive au diagnostic. La survie des patients

présentant une atteinte cardiaque isolée était comparée à celle des patients ayant au moins une deuxième atteinte d'organe, la survie des patients présentant une réponse hématologique était comparée à celle des patients n'ayant pas eu de réponse hématologique identifiée, et la survie des patients insuffisants cardiaques congestifs au diagnostic à celle des patients non congestifs. Les comparaisons de survie entre groupes ont été faites par test du log-rank. Le seuil de significativité était fixé à 0.05. Les calculs ont été effectués sur logiciel Prism 5 (Graphpad).

4 RESULTATS

4-1 Caractéristiques au diagnostic

Sur 43 patients initialement retenus comme répondant aux critères d'inclusion, 41 ont été inclus et 2 ont été exclus suite à un diagnostic rectifié dans un second temps en faveur d'une amylose à transthyrétine. Les caractéristiques diagnostiques des 41 patients sont présentées dans le **tableau n°3**. L'âge moyen au diagnostic d'amylose cardiaque était de 65 ± 13 ans. Vingt-cinq patients (61%) étaient de sexe masculin. Le diagnostic d'amylose AL avait été antérieur au diagnostic d'atteinte cardiaque chez 9 patients (22%), et simultané chez les 32 autres (78%). Quinze patients sur les 41 (37%) présentaient une hémopathie maligne sous-jacente, dont 12 myélomes, 2 lymphomes lymphoplasmocytaires et 1 maladie de Waldenström.

Le nombre et la proportion de patients diagnostiqués en cardiologie, hématologie ou médecine interne, néphrologie et gastroentérologie étaient respectivement de 26 (soit 63%), 7 (soit 17%), 7 (soit 17%) et 1 (soit 2%). Les biopsies réalisées revenant positives pour une amylose AL étaient endomyocardiques chez 26 patients, rénales chez 7 patients, de glandes salivaires accessoires chez 7 patients, digestives chez 5 patients, médullaires chez 2 patients, cutanée chez 1 patient et prostatique chez 1 patient. Sept patients ont eu des biopsies réalisées et positives pour plusieurs organes. Parmi les 15 patients n'ayant pas eu d'histologie myocardique, tous ont eu une échocardiographie transthoracique et 7 ont eu une IRM cardiaque, permettant l'une ou l'autre de poser le diagnostic d'atteinte cardiaque.

Les caractéristiques cliniques initiales sont présentées dans le **tableau n°4**. 27 patients (soit 66%) présentaient des signes d'insuffisance cardiaque congestive au diagnostic. Le nombre et la proportion de patients en stade I, II, III et IV de dyspnée de la NYHA était respectivement de 6 (soit 15%), 14 (soit 34%), 21 (soit 51%) et 0. Un angor clinique était retrouvé chez 5 patients (soit 12%) et des épisodes de syncope chez 1 patient (soit 2%). 3 patients (soit 7%) étaient porteurs d'un stimulateur cardiaque.

D'un point de vue biologique (**tableau n°5**), l'hémoglobine initiale moyenne était de 13 ± 2 g/dL avec une anémie présente chez 11 patients (soit 27%). 4 patients (soit 10%) avaient une autre cytopénie, dont une thrombopénie dans tous les cas et une leucopénie dans un cas. Le bilan rénal retrouvait une clairance de la créatinine moyenne de 64 ± 36 mL/min et la présence d'une protéinurie de type glomérulaire supérieure à 1 g/24h chez 13 patients (soit 31%). La présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou dans les urines était notée pour 35 patients (soit 85%). Celle-ci était détectée à l'électrophorèse des protéines sériques par un pic d'immunoglobulines monoclonales dans 23 des 35 cas (66%), ou par la détection de chaînes légères libres sériques ou urinaires sans pic monoclonal à l'électrophorèse dans les 12 autres cas (34%).

Un dosage initial du NT-proBNP et de la troponine était présent respectivement pour 29 et 17 patients (soit respectivement 71% et 41%). La présence des 2 paramètres biologiques était notée chez 16 des 41 patients (soit 39%). Chez les 29 patients ayant eu un dosage initial du NT-proBNP, celui-ci était supérieur à la normale dans 27 cas (soit 93%). Pour les 17 patients ayant eu un dosage initial de troponine, celle-ci était élevée dans 16 cas (soit 94%). Les 2 paramètres étaient supérieurs à la normale chez 15 des 16 patients (soit 94%) ayant eu les 2 prélèvements.

Le **tableau n°6** illustre la présence et le nombre d'atteintes extracardiaques de l'amylose. Une atteinte rénale était retrouvée chez 16 des 41 patients (39%). Les atteintes neurologiques-végétatives, digestives et hépatiques étaient elles retrouvées chez respectivement 7 (soit 17%), 5 (soit 12%) et 6 patients (soit 15%). L'atteinte cardiaque était isolée chez 17 patients (soit 41%). Quinze patients (soit 37%) présentaient 2 atteintes d'organe et 8 patients (soit 20%) présentaient 3 atteintes ou plus. Le nombre d'atteintes n'a pas été évaluable chez 1 patient en l'absence d'informations obtenues sur la présence d'atteintes extracardiaques.

4-2 Bilan cardiologique initial

Les résultats du bilan cardiologique sont illustrés dans le **tableau n°7**. L'ECG initial ou à défaut son interprétation par le cardiologue était disponible pour 40 patients. Aucun de ces 40 ECG n'était normal. Un microvoltage était présent dans 20 des 40 cas (50%) et un aspect de « pseudo-séquelle » antérieure dans 24 cas (60%). Les troubles de conduction notés étaient un BAV 1 pour 10 patients (25%), une modification axiale traduisant un hémibloc de branche gauche pour 21 patients (52%) et un bloc de branche complet pour 3 patients (7%). Un trouble du rythme supraventriculaire à type d'ACFA ou de flutter atrial était retrouvé pour 6 patients (15%).

Les résultats de l'échocardiographie au diagnostic ont pu être consultés pour 40 patients. Le paramètre le plus fréquemment retrouvé était la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, notée pour 36 des 40 échocardiographies (90%), avec une épaisseur moyenne du septum interventriculaire en télédiastole de 15.5 ± 5 mm. Le myocarde était considéré comme hyperéchogène ou avec un aspect « granité » dans 14 cas (35%). La FEVG moyenne était de $56 \pm 12\%$, le ventricule et l'oreillette gauche étaient respectivement dilatés chez 1 et 27 patients (2 et 67%). La fonction diastolique était caractérisée par la présence d'un profil mitral

restrictif dans 15 cas (37%). On notait une HTAP échographique chez 20 patients (50%) et la présence d'un épanchement péricardique chez 10 patients (25%).

Dix-sept patients (soit 41%) ont eu une IRM cardiaque, les résultats de celle-ci étaient disponibles dans 16 cas. Un rehaussement tardif suite à l'injection de gadolinium était retrouvé pour 11 des 16 IRM (69%), et était alors diffus et sous-endocardique dans 9 cas. Le temps d'inversion était impossible à obtenir dans 1 cas (6%). L'IRM ne retrouvait pas de rehaussement tardif ou un rehaussement tardif non spécifique dans 4 des 16 cas (25%).

La BEM avait été réalisée pour 26 des 41 patients (63%) : aucune complication du geste n'a été retrouvée. Celle-ci a été contributive au diagnostic histologique d'amylose cardiaque pour les 26 patients.

4-3 Traitements et complications

Les traitements cardiologiques et hématologiques sont présentés dans le **tableau n°8**. Un traitement cardiologique médicamenteux était retrouvé chez 39 des 41 patients (95%). Les diurétiques (de l'anse et thiazidiques) étaient le traitement le plus fréquent avec une utilisation chez 36 patients (88%). Les diurétiques inhibiteurs de l'aldostérone de type spironolactone étaient eux présents chez 22 patients (54%). Huit patients (20%) étaient traités par IEC ou ARA2, 6 patients (15%) par bêtabloquants et 5 patients (12%) par digoxine. Un patient (2%) a par ailleurs bénéficié d'une transplantation cardiaque en contexte d'insuffisance cardiaque réfractaire.

Au total, un traitement hématologique spécifique a été débuté chez 32 des 41 patients (78%). La **figure n°6** illustre les schémas thérapeutiques et les lignes de traitement utilisées. L'absence de traitement hématologique chez 9 patients (22%) était liée à une décision

d'absence de recours et de traitement hématologique dans 3 cas, à un décès avant début de traitement dans 3 cas, à une perte de vue dans 3 cas.

Le traitement hématologique était une chimiothérapie conventionnelle pour 28 des 32 patients traités (87%), une chimiothérapie intensive intraveineuse suivie d'autogreffe de cellules souches dans 1 cas (3%), une chimiothérapie spécifique d'une autre hémopathie dans 2 cas (6%) et une allogreffe de moelle osseuse dans 1 cas (3%). Treize patients (41%) ont reçu une seule ligne de traitement à partir du diagnostic d'amylose cardiaque, 10 patients (31%) en ont reçu 2, et 9 patients (28%) ont reçu au moins 3 lignes de traitement. Quatre patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur au diagnostic d'amylose cardiaque AL en raison d'une amylose AL déjà connue.

Parmi les 28 chimiothérapies conventionnelles en première ligne, 21 étaient une association M-Dex, 4 étaient une association V-Dex, 2 étaient une association Melphalan-Velcade-Dexaméthasone (MV-Dex) et 1 était une association Melphalan-Velcade. Parmi ces 28 chimiothérapies, 17 ont été suivies d'une deuxième ligne comportant 6 associations M-Dex, 6 traitements par Velcade ou V-Dex, 4 traitements par Revlimid ou R-Dex et une association MV-Dex. Huit de ces 17 deuxièmes lignes ont été suivies d'une troisième comportant 4 traitements par Velcade ou V-Dex, 2 associations R-Dex, 1 traitement par Bendamustine et 1 traitement spécifique de leucémie aigue myéloïde (LAM) secondaire par Vidaza puis allogreffe de moelle osseuse.

Pour les 4 patients ayant eu une chimiothérapie IV, 1 patient traité par Cladarabine pour une maladie de Waldenström a bénéficié d'une deuxième ligne par Fludarabine-Cyclophosphamide et 1 patient traité par allogreffe de moelle osseuse a reçu un traitement d'entretien par V-Dex puis MV-Dex.

Un total de 14 complications relatives au traitement hématologique a été noté parmi les 32 patients concernés (44%) : celles-ci sont représentées par le **tableau n°9**. Respectivement 4

(15%) et 1 (4%) des 26 patients ayant reçu un traitement par Melphalan ont présenté une toxicité hématologique à type de cytopénie et de LAM secondaire. Chez les 18 patients ayant reçu du Velcade, 3 (17%) ont présenté une neuropathie périphérique, 1 (6%) une pancytopenie et 1 (6%) une diarrhée ayant motivé l'arrêt du traitement. Le Revlimid s'est compliqué chez un des 6 patients (17%) d'asthénie majeure et chez un autre (17%) de thrombopénie. Le seul patient ayant reçu une chimiothérapie intensive par Melphalan IV a présenté un œdème aigu pulmonaire (OAP) cardiogénique précoce au cours de son hospitalisation pour traitement. Une anémie et une thrombopénie ont été retrouvées chez le seul patient traité par association Fludarabine-Cyclophosphamide.

4-4 Evolution

Le suivi médian après le diagnostic d'amylose cardiaque était de 14 mois avec un interquartile de [3 ; 25] mois. La survenue et la date de décès étaient connues pour 27 des 41 patients (66%). Parmi les 14 patients sans décès connu, 10 étaient encore vivants en 2013 avec un suivi toujours supérieur à 1 an, et 4 ont été perdus de vue au cours du suivi, à chaque fois au cours de la première année, sans information retrouvée sur un éventuel décès.

Les réponses hématologiques et cardiologiques sous traitement sont représentées sur le **tableau n°10**. Parmi les 32 patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie, des critères de réponse hématologique sous traitement au cours de la première année ont été retrouvés dans 17 cas (53%), dont 7 partielles et 10 complètes. La présence d'une réponse hématologique n'était pas évaluable dans 5 cas (16%), et une réponse hématologique n'a pu être observée dans 10 cas (31%). Seuls 3 des 32 patients traités (9%) ont présenté des critères de réponse cardiologique. Ces 3 patients ont tous présenté une survie supérieure à 55 mois après le diagnostic.

La courbe de survie de l'ensemble de la population est représentée sur la **figure n°7**. La médiane de survie globale était de 21 mois. La survie observée la plus longue après le diagnostic était de 155 mois, sans décès enregistré à ce terme. La **figure n°8** montre les courbes de survie des groupes de patients ayant une atteinte cardiaque isolée ou au moins 2 organes atteints. Celles-ci ne présentent pas de différence significative ($P = 0.25$) avec une médiane de survie respective de 45 et 11 mois. La **figure n°9** illustre les survies en fonction de la présence ou non d'une réponse hématologique. Les courbes de survie étaient significativement différentes ($P = 0.0015$) avec une médiane de survie de 75 mois pour les patients ayant présenté une réponse hématologique contre 6 mois pour les patients sans réponse hématologique constatée. La **figure n°10** représente la survie en fonction de la présence d'une insuffisance cardiaque au diagnostic. La survie médiane en cas d'insuffisance cardiaque congestive initiale était de 17 mois contre 75 mois en son absence, avec une absence de différence significative des courbes de survie ($P = 0.13$)

Le **tableau n°11** représente les différents évènements survenus au cours du suivi. La présence d'une hospitalisation non programmée était retrouvée pour 27 des 41 patients (66%). La première survenait après une durée médiane de 5 mois avec un interquartile de [1 ; 15] mois. Les causes de cette première hospitalisation étaient une insuffisance cardiaque ou une surcharge globale dans 12 des 27 cas (44%), une syncope dans 2 cas (7%), un épisode infectieux dans 3 cas (11%) et une cause autre dans 10 cas (37%), parmi lesquelles deux douleurs abdominales, une ischémie aigue de membre, un bilan de palpitations, une insuffisance rénale aigue, un syndrome confusionnel, une altération de l'état général, une LAM, une brûlure accidentelle et une cause inconnue.

Parmi les autres évènements cardiologiques survenus lors du suivi, l'implantation d'un stimulateur cardiaque a été effectuée chez 3 des 38 patients qui n'étaient pas déjà implantés au diagnostic (soit 8%). Une fonction associée de DAI en prévention primaire était présente

pour 1 de ces 3 patients, sur décision collégiale du staff de rythmologie. L'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive et d'un trouble du rythme supraventriculaire était retrouvée respectivement chez 11 patients sur 14 non congestifs initialement (79%) et 13 patients sur 34 sans antécédent connu de trouble du rythme supraventriculaire (38%).

La cause du décès était inconnue ou non retrouvée pour 7 des 27 décès enregistrés (26%). L'insuffisance cardiaque était la cause de décès la plus fréquente avec 8 cas sur 27 (30%). Une défaillance multi-viscérale était responsable dans 5 cas (19%), une mort subite ou syncope compliquée d'hémorragie intracrânienne traumatique dans 3 cas (11%), une cause infectieuse dans 2 cas (7%), une rupture gastrique et une complication de transplantation cardiaque à type de rejet aigu humoral chacun dans 1 cas (4%).

5 DISCUSSION

Cette étude s'est donc intéressée aux caractéristiques et à la survie de 41 patients atteints d'amylose cardiaque AL depuis 2000 et ayant bénéficié d'une prise en charge au CHU de Nantes, principalement dans les services de cardiologie et d'hématologie clinique.

Ses résultats principaux retrouvent une survie médiane de 21 mois à compter du diagnostic d'atteinte cardiologique de l'amylose AL, pour une population présentant en majorité des paramètres initiaux péjoratifs tant sur le plan clinique que biologique, et traitée essentiellement d'un point de vue hématologique par chimiothérapie conventionnelle. Elle provenait d'un recrutement mixte essentiellement cardiologique mais également hématologique et d'autres spécialités d'organes.

Ces résultats vont être discutés sur plusieurs points, en les comparant aux données et évolutions actuellement connues, tout d'abord en s'intéressant à l'évolution du pronostic dans l'amylose cardiaque. Le diagnostic de l'atteinte cardiaque et le rôle des différents examens seront ensuite abordés avant de terminer par l'état actuel des thérapeutiques, tant hématologique que cardiologique, et ses perspectives. Les limites de ce travail et de ses résultats seront enfin soulignées.

5-1 : Evolution du pronostic de l'amylose cardiaque

L'amylose cardiaque AL est historiquement connue comme une pathologie sévère de pronostic très péjoratif. Le rôle pronostique de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL était clairement reconnu dès les premiers travaux portant sur les caractéristiques et le pronostic de ces patients, avec des survies médianes en cas d'insuffisance cardiaque congestive initiale toujours nettement inférieures à 1 an^{2,4}.

La survie médiane des patients étudiés dans ce travail montre une nette amélioration du pronostic, liée notamment aux progrès des traitements hématologiques, avec une médiane de survie globale de 21 mois. Celle-ci allait jusqu'à 45 mois en cas d'atteinte cardiaque isolée et 75 mois en cas de réponse hématologique. La comparaison de survie en fonction du nombre d'atteinte a échoué à montrer une différence significative ($P = 0.25$) malgré une médiane de survie de 45 mois pour l'atteinte cardiaque isolée contre 11 mois en cas d'atteinte multiple. Elle semble montrer une tendance à un meilleur pronostic pour l'atteinte cardiaque isolée mais sans significativité, probablement du fait d'une puissance insuffisante avec des effectifs limités et du rapprochement des courbes pour les délais de survie les plus importants. Des résultats similaires étaient retrouvés pour la comparaison des courbes de survie en fonction de la présence d'une insuffisance cardiaque au diagnostic, avec une survie médiane de 17 mois contre 75 mois en son absence, revenant non significative ($P = 0.13$), également par probable manque de puissance. En revanche le rôle de la réponse au traitement hématologique est confirmé avec une différence significative de survie en cas d'obtention d'une réponse hématologique ($P = 0.0015$).

Ces résultats sont de plus à rapporter aux caractéristiques des patients lors du diagnostic. Notre population présentait en effet une insuffisance cardiaque congestive initiale dans deux tiers des cas et la moitié des patients étaient à un stade III de dyspnée de la NYHA, illustrant la sévérité de leur cardiopathie. L'atteinte cardiaque était majoritairement associée à d'autres atteintes d'organe, le plus souvent rénale, avec de plus une clairance moyenne de la créatinine altérée. Les paramètres biologiques initiaux étaient inconstamment retrouvés, cependant en cas de réalisation de dosages du NT-proBNP et de la troponine, les deux marqueurs étaient élevés dans plus de 90% des cas. Dispenzieri et al. retrouvaient pour une population suivie jusqu'en 2000 une survie médiane de 3 mois chez les patients présentant une élévation initiale du NT-proBNP et de la troponine³⁰.

Les progrès en termes de survie dans l'amylose AL ont été soulignés ces dix dernières années tant avec les stratégies intensives que les traitements conventionnels, permettant d'atteindre des survies médianes de plus de 4 ans dans certaines séries, quelle que soit la stratégie thérapeutique hématologique^{50,51}. Les données globales de ces séries concernant des patients ne présentant pas forcément d'atteinte cardiaque restent difficilement comparables aux nôtres. Nos données de survie étaient de plus calculées non pas à partir du diagnostic initial de l'amylose, mais à partir de celui du diagnostic de l'atteinte cardiaque. Les études spécifiques aux patients cardiologiques sont beaucoup plus rares et illustrent bien les progrès en termes de survie.

Une première étude publiée par Dubrey et al. en 1998 portant sur 232 patients dont 69% avec insuffisance cardiaque congestive initiale, retrouvait alors une survie médiane de 1 an après le diagnostic de l'amylose, de 6 mois après l'échographie cardiaque initiale, et de 4 mois en cas de signes d'insuffisance cardiaque congestive⁴. Les traitements alors reçus par les patients étaient dans la majorité des cas de la colchicine seule, suivie d'association Melphalan-Prednisone, supplantés actuellement par l'association M-Dex en raison de sa meilleure efficacité.

Plus récemment, le travail de Rapezzi et al. publié en 2009 et s'intéressant aux diverses amyloses cardiaques systémiques est la principale cohorte récente spécifiquement cardiologique, avec un recrutement multicentrique de 157 patients atteints d'amylose cardiaque AL⁵. La survie à 2 ans de suivi était de 63% pour des patients traités dans la grande majorité des cas par protocole M-Dex, soit meilleure que la survie médiane de 21 mois pour notre population. On note une insuffisance cardiaque initiale moindre, 62% des patients étant en classe I ou II de la NYHA alors qu'un peu plus de la moitié de nos patients étaient en classe III. Les caractéristiques ECG et échographiques initiales étaient comparables avec notamment un taux respectif de stimulateur cardiaque, de trouble du rythme

supraventriculaire de 3 et 12 % contre 7 et 15% dans notre population, une épaisseur septale et une FEVG moyenne respectives de 15.8 mm et 52% contre 15.5 et 56%. La réponse aux traitements hématologiques et la survie des patients répondeurs n'étaient en revanche pas précisées.

Les principales causes de décès retrouvées restaient d'origine cardiologique avec une insuffisance cardiaque terminale au premier plan. Trois morts subites ou secondaires à une syncope traumatisante sont notées, faisant suspecter la survenue de troubles de conduction ou du rythme cardiaque. L'origine cardiologique était également la principale cause de décès dans les 2 études citées précédemment. L'ensemble des autres causes de décès retrouvées pouvait être rattaché à la maladie amyloïde avec des tableaux de défaillance multi-viscérale secondaires aux nombreuses atteintes d'organes, des infections sévères chez des patients à l'immunité affaiblie par les traitements hématologiques et par leur maladie, une complication de probable amylose digestive et un rejet de transplantation pour insuffisance cardiaque. Ceci rappelle la fragilité globale de ces patients favorisée par l'amylose et l'ensemble de ses atteintes. Celle-ci est également constatée par la fréquence des hospitalisations non programmées, retrouvée chez deux tiers de nos patients avec un chiffre probablement minoré par la perte de vue de certains patients et l'absence d'information retrouvée sur des hospitalisations éventuelles dans d'autres centres hospitaliers.

Si nos résultats et ceux de Rapezzi et al. sont en faveur d'une amélioration du pronostic, la présence d'une réponse au traitement visant à supprimer les dépôts de chaînes légères reste un des principaux déterminants de survie. Les courbes de survies montrent une mortalité initiale importante les premiers mois surtout en absence de réponse au traitement, alors que les patients passant ce cap peuvent voir leur survie prolongée par la suite plusieurs années avec un aplatissement de la courbe. Cette tendance pousse à l'obtention rapide d'une réponse au

traitement hématologique avec un suivi rapproché de la réponse initiale, faisant discuter un changement précoce de traitement en l'absence de réponse au cours des premiers mois.

5-2 : Diagnostic de l'atteinte cardiaque

Le diagnostic d'amylose cardiaque peut être la porte d'entrée de la découverte de l'amylose AL, ou le résultat d'un bilan d'extension de la maladie, amenant alors un tournant pronostique et thérapeutique.

Le mode de découverte de l'amylose cardiaque reste hétérogène et les examens diagnostiques souvent multiples. Pour la majorité de nos patients, l'amylose AL a été diagnostiquée suite à un bilan cardiologique, avant d'être orientée vers une prise en charge hématologique. Les néphrologues étaient les autres spécialistes d'organe les plus souvent impliqués au diagnostic par l'atteinte rénale, l'essentiel des autres diagnostics relevant d'une prise en charge plus globale par les hématologues ou les internistes. Le diagnostic non invasif de l'atteinte cardiaque était privilégié en cas d'amylose AL connue, le plus souvent par un recours au cardiologue à la demande de l'équipe de diagnostic initial.

L'échocardiographie reste l'examen de première intention en cas d'amylose AL diagnostiquée sur un autre organe. Elle reste à ce jour selon les recommandations du 10^{ème} symposium international sur l'amylose le seul examen non invasif permettant de poser officiellement le diagnostic d'atteinte cardiaque, avec un critère basé sur l'hypertrophie myocardique³¹. Cette anomalie échographique était la plus fréquente chez nos patients. La FEVG moyenne était conservée comme cela était retrouvé dans les principales séries d'amylose cardiaque AL^{4,5}. L'altération de la fonction diastolique et ses conséquences sur l'oreillette gauche et les pressions pulmonaires étaient fréquentes, sa forme la plus caractéristique étant une évolution vers la restriction qui restait cependant inconstante au diagnostic. L'affirmation de l'atteinte cardiaque sur les critères d'hypertrophie et de dysfonction diastolique peut rester difficile en

raison de la fréquence de ces anomalies chez des sujets âgés ou hypertendus, en l'absence de critères plus spécifiques tels un aspect myocardique hyperéchogène ou un profil mitral restrictif. Ces derniers restent inconstants dans notre étude, leur affirmation restant également subjective et dépendante de l'opérateur. Les échographies n'ayant pas été enregistrées et revues, leurs données étaient basées sur le compte-rendu de l'examen. La poursuite du bilan par une IRM pourra être nécessaire dans ces cas de diagnostic définitif difficile en échocardiographie.

L'IRM cardiaque offre depuis quelques années au cardiologue un deuxième examen non invasif pour compléter les données échographiques. Son taux de réalisation dans cette étude restait modéré en raison de son développement progressif au cours de la période de suivi. Trois quarts des IRM réalisées retrouvaient des anomalies fortement spécifiques d'atteinte amyloïde par le biais d'un rehaussement sous endocardique au gadolinium au temps tardif. Ce taux reste un peu plus faible que les principales études de validation de l'IRM montant jusqu'à une sensibilité supérieure à 85% en 2010. Ces travaux notaient par ailleurs la possibilité de signes d'atteinte à l'IRM en l'absence de critères diagnostiques échographiques et la corrélation entre l'importance des anomalies IRM et le statut clinique et biologique initial³⁸. Deux de nos patients présentaient ainsi des anomalies caractéristiques à l'IRM en l'absence d'hypertrophie ventriculaire échographique. L'IRM reste cependant encore absente des critères officiels de diagnostic d'atteinte cardiaque³¹. Il est probable compte tenu de ces apports récents que sa place soit discutée en cas de réactualisation des critères diagnostiques d'atteinte cardiaque.

L'histologie de diagnostic la plus fréquente dans notre étude était la BEM, le diagnostic d'amylose cardiaque étant posé de manière non invasive en présence d'une autre histologie dans seulement un peu plus d'un tiers des cas. Ceci contraste avec les histologies moins

invasives (glande salivaire accessoire, graisse sous-cutanée abdominale) habituellement réalisées et conseillées en premier lieu afin de limiter les risques du geste⁴². Cette répartition est une conséquence directe de la population ciblée, du recrutement cardiologique et des habitudes locales de service. Ainsi la totalité des diagnostics posés initialement par les cardiologues reposaient sur la réalisation de BEM. Il découlait alors constamment d'un bilan d'insuffisance cardiaque inexpliquée ou de cardiomyopathie restrictive.

Aucune complication du geste n'était notée chez nos patients, cependant sous la réserve d'un recueil rétrospectif où des complications simples, telles des hématomes au point de ponction, ont pu ne pas être répertoriées dans les dossiers. Les recommandations de l'ESC et de l'ACC rappellent que le taux de perforation pouvait atteindre 0.5 % et que le geste doit être réalisé dans un centre expérimenté⁴⁰.

Compte tenu de ses risques et de la possibilité de sites de biopsie alternatifs associés à des examens cardiologiques non invasifs favorisés par le développement de l'IRM, sa place dans le diagnostic de l'amylose AL semble devoir se réserver à des situations particulières. Celles-ci restent du recours initial du cardiologue comme le bilan diagnostique des cardiopathies restrictives ou des insuffisances cardiaques inexpliquées par un bilan non invasif.

La BEM permet de plus, dans ces situations, le typage de l'amylose en immunofluorescence, identifiant la protéine responsable. Les amyloses ATTR héréditaires ou acquises (dites « séniles ») sont alors le principal diagnostic différentiel de l'amylose AL et sont marquées par un pronostic plus favorable et des traitements étiologiques différents⁵. La fréquence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée, notamment chez les sujets âgés, peut favoriser le risque d'étiqueter à tort ces amyloses comme AL⁶³, en particulier pour les amyloses ATTR séniles. Ceci renforce l'importance de l'analyse immunohistochimique dans le diagnostic d'amylose AL, quelque soit l'organe biopsié.

Enfin la mise en évidence par le cardiologue d'une amylose cardiaque, de type AL prouvé ou suspecté, implique la réalisation d'un bilan initial à visée étiologique pour identification précise du composant monoclonal. Selon le référentiel daté de 2009 de la Société Française d'Hématologie (SFH), celui-ci doit comporter une EPS et une électrophorèse des protéines urinaires complétées d'une immunofixation, une protéinurie des 24 heures, ainsi que le dosage des chaînes légères libres sériques⁶⁴. Ces dernières comme la présence d'un composant monoclonal urinaire peuvent en effet être le seul décelable avec une EPS négative. Cette dernière réalisée isolément peut donc être insuffisante comme cela était le cas chez près du tiers de nos patients pour lesquels la protéine monoclonale était identifiée.

5-3 : Etat actuel et perspectives des thérapeutiques

5-3-1 Traitements Hématologiques

Le développement depuis les années 2000 de différents traitements hématologiques est illustré par le nombre de traitements différents et de lignes thérapeutiques utilisés dans notre population. Outre les traitements spécifiques d'autres hémopathies et un cas d'allogreffe, 3 principales molécules ont été utilisées dans diverses associations pour les chimiothérapies conventionnelles et une chimiothérapie intensive a été utilisée dans un cas. Ceci contraste avec les premières études thérapeutiques proposant une alternative entre la colchicine et l'association Melphalan-Prednisone qui ne sont à présent plus d'actualité⁴⁷. Plus de la moitié des patients ont eu une possibilité de deuxième ligne thérapeutique, consistant le plus souvent en un changement de molécule, et plus d'un quart ont eu une troisième ligne, montrant la possibilité d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec ou de réponse insuffisante.

L'utilisation majoritaire de l'association M-Dex comme chimiothérapie conventionnelle de première ligne concorde avec le référentiel 2009 de la SFH et les pratiques européennes actuelles^{42,64}. La place croissante du Velcade est également illustrée, plus de la moitié des

patients traités par chimiothérapie conventionnelle ayant bénéficié à un moment d'une association comportant cette molécule. Sa principale complication reste la neuropathie périphérique, apparue chez 17% de nos patients traités par Velcade. Des cas de décompensations cardiaques favorisés par Velcade ont été décrits⁶⁵, ceci n'a pas été signalé chez nos patients sous réserve de la difficulté de relier au traitement une éventuelle décompensation cardiaque ultérieure chez des patients ayant une cardiopathie spontanément sévère.

La chimiothérapie intensive par Melphalan IV a été utilisée chez seulement un patient. Ceci s'explique par des critères de sélection sévère. De plus, bien que très largement utilisée aux Etats-Unis, celle-ci a échoué, dans la seule étude prospective randomisée, à montrer un bénéfice sur la chimiothérapie intensive par M-Dex, avec un taux initial de décès lié au traitement élevé⁵¹. Notre seul patient ayant bénéficié de ce traitement a présenté un OAP sévère précoce au cours de son hospitalisation pour traitement. Si ce traitement paraît une option thérapeutique envisageable pour une population très sélectionnée, sa place semble faible chez les patients avec atteinte cardiaque qui restent les plus fragiles et peu enclins à le supporter. Madan et al. dans une étude spécifique sur le traitement intensif par Melphalan IV en cas d'amylose avec atteinte cardiaque ont montré une survie médiane de 66 mois⁶⁶. La population restait cependant extrêmement sélectionnée, avec notamment un stade NYHA devant être inférieur à III, non représentative de l'ensemble des patients avec atteinte cardiaque.

Une réponse hématologique était observée chez 53% de nos patients, ce qui constituait un taux de réponse plus faible que la majorité des études étudiant les principales chimiothérapies conventionnelles. Ce taux faible est potentiellement lié d'une part à une impossibilité d'évaluer celle-ci chez plusieurs patients du fait de l'absence d'un composant monoclonal

identifié au diagnostic ou du manque de données disponibles pour son évaluation, d'autre part à quelques décès très précoces avant évaluation du traitement.

Le taux de réponse cardiaque était faible, retrouvée chez seulement 3 patients (9%). On pouvait néanmoins observer des survies prolongées même en son absence. Pour comparaison, 2 études évaluant le Velcade obtenant chacune un taux de réponse hématologique supérieur à 70% retrouvaient des taux de réponse cardiologique entre 20 et 30%, illustrant la difficulté de son obtention^{59,67}.

Si la place respective entre traitement intensif et chimiothérapie conventionnelle reste encore débattue, la première ligne par M-Dex avec possibilité de relai par nouveaux agents tels le Revlimid et le Velcade en cas d'échec ou de réponse insuffisante reste une des stratégies les plus fréquentes si la voie non intensive est choisie⁴⁵. Un des traitements d'avenir pourrait être l'association MV-Dex pour laquelle des études comparatives avec l'association M-Dex sont en attente³.

5-3-2 Traitements cardiologiques

La place et le bénéfice des différents traitements médicamenteux cardiologiques n'ont pas été étudiés dans l'amylose cardiaque comme l'ont été les traitements hématologiques. Les choix thérapeutiques semblent surtout limités par la mauvaise tolérance de nombreuses classes thérapeutiques, liée au profil hémodynamique restrictif de la cardiopathie et aux autres atteintes d'organes. Les traitements cardiologiques médicamenteux utilisés ne sont pas décrits dans les principales cohortes d'amylose cardiaque citées précédemment.

Nos résultats représentent bien les données classiquement admises sur les traitements cardiologiques utilisés. Les diurétiques étaient de loin les traitements les plus utilisés suivis des spironolactones, pour permettre le contrôle des signes congestifs. Les autres traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque tels les bêtabloquants, les IEC et ARA2 étaient peu utilisés. Ceux-ci n'ont pas de bénéfices attendus dans ce profil de cardiopathie avec

dysfonction diastolique majeure et FEVG conservée, et peuvent majorer l'hypotension fréquente. Dans sa revue sur la prise en charge des amyloses cardiaques publiée en 2011, Falk considérait les diurétiques et potentiellement les spironolactones comme les seuls traitements bien tolérés de l'insuffisance cardiaque consécutive à l'amylose⁶⁰.

La nécessité d'un stimulateur cardiaque est la thérapeutique non médicamenteuse principale compte tenu du risque de trouble conducteur. L'ESC n'émet pas de recommandations spécifiques à l'amylose cardiaque dans ses dernières recommandations de 2013 sur la stimulation cardiaque⁶⁸. Trois patients (soit 8% des patients non implantés au diagnostic) ont été implantés au cours de leur suivi. La série de Rapezzi et al. notait la survenue d'hospitalisation pour BAV de haut grade au cours du suivi dans 3% des cas, sans préciser le taux d'implantation au cours du suivi⁵, et Dubrey et al. retrouvaient dans leur population une nécessité d'implantation chez 8% des patients⁴. Ces taux relativement comparables aux nôtres paraissent faibles compte tenu de leur fréquence supposée élevée dans l'amylose. Notre suivi retrouve de plus 2 morts subites et 1 décès compliquant une syncope traumatisante, illustrant cependant le problème de l'indication d'implantation chez ces patients.

Parmi nos patients implantés, un a bénéficié d'un DAI associé en prévention primaire sur décision du staff de rythmologie du CHU. Certains auteurs proposent son implantation en prévention primaire dans des cas ciblés cependant la question reste débattue sans aucune conclusion formelle⁶⁹. Kirsten et al. ont étudié l'implantation en prévention primaire chez 11 patients, dont 2 ont été traités efficacement de troubles du rythme ventriculaire et 6 ont présenté un décès par dissociation électromécanique⁶¹. L'amylose ne bénéficie pas d'indication spécifique à l'implantation d'un DAI selon les recommandations de l'ESC datant de 2012 sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Celles-ci recommandent de plus une survie attendue avec un bon statut fonctionnel supérieure à 1 an quelle que soit

l'indication⁷⁰. Ce dernier critère peut être difficile à assurer dans l'amylose avec atteinte cardiaque.

Enfin, un de nos patients a bénéficié d'une transplantation cardiaque pour une insuffisance cardiaque terminale en contexte d'amylose AL compliquant un myélome traité par allogreffe suivie d'un traitement d'entretien par V-Dex devant la persistance d'un faible taux de chaînes légères, après une longue discussion du staff de transplantation. Celui-ci est décédé précocement dans ses suites d'un rejet humoral aigu, nous faisant repenser la question de la place de la transplantation cardiaque dans l'amylose AL.

Plusieurs équipes ont publiées leurs expériences de transplantation cardiaque. Une série française de 8 patients greffés notait 2 décès après un suivi médian de 26 mois dont 1 avec récurrence de la maladie amyloïde sur le greffon⁷¹, une série américaine de 12 patients notait 3 décès après un suivi médian de 423 jours dont 2 liés à un contrôle insuffisant de la maladie amyloïde⁷².

La transplantation dans l'amylose AL pose le problème de la nécessité de contrôle absolu de la maladie pour éviter le risque de récurrence sur le greffon et de la mise en place d'un traitement immunosuppresseur dont les conséquences sur la prolifération plasmocytaire à l'origine des chaînes légères monoclonales sont inconnues. Les recommandations de l'ESC de 2012 sur l'insuffisance cardiaque présentent comme contre-indications à la transplantation cardiaque les « maladies systémiques à atteinte pluri-organique » et « cancers traités dans un délai inférieur à 5 ans »⁷⁰. Ces données associées au contexte de manque actuel de greffons cardiaques en France se semblent pas en faveur d'un développement de la transplantation cardiaque dans l'amylose AL pour le moment et invitent à des indications très ciblées et multidisciplinaires.

5-4 : Limites

Cette étude était avant tout limitée par son caractère rétrospectif, avec un recueil de données demeurant dépendant des informations accessibles dans les dossiers médicaux. Il restait difficile dans un certain nombre de dossiers d'accéder à toutes les données souhaitées, notamment d'un point de vue biologique et échographique. Malgré un contact des médecins traitants, quelques patients ont été perdus de vue parfois précocement. Les informations au diagnostic étaient souvent moins nombreuses dans les dossiers plus anciens.

Il s'agissait de plus d'un travail monocentrique, même si certains patients ont bénéficié d'une prise en charge partagée avec d'autres centres, notamment périphériques. Ses résultats peuvent donc être influencés par des pratiques locales spécifiques, notamment la pratique régulière des BEM dans le service de cardiologie.

Si le nombre de patients est important pour une cohorte monocentrique dans cette maladie rare, il reste néanmoins trop faible pour certaines conclusions statistiques. Le recrutement s'est voulu le plus complet possible, notamment par les examens cardiologiques spécifiques, il est cependant probable que certains patients n'aient pu être recrutés.

Cette population a enfin bénéficié d'une prise en charge spécialisée et rapprochée au CHU, avec des services d'hématologie et de cardiologie habitués à la prise en charge des patients atteints d'amylose AL et d'insuffisance cardiaque avancée. Elle pu recevoir la prise en charge et le suivi le plus adapté, ce qui n'est peut être pas le reflet de l'ensemble de la population atteinte.

6 CONCLUSION

Les progrès diagnostiques et thérapeutiques dans l'amylose AL depuis la fin des années 1990 ont considérablement modifié sa prise en charge et son pronostic, y compris en cas d'atteinte cardiaque. Notre étude confirme avec une survie médiane globale de 21 mois dans une population comportant un taux élevé d'insuffisants cardiaques qu'on ne peut plus rester sur les anciennes données condamnant les patients cardiaques à un traitement symptomatique isolé et un décès dans les 6 mois. La mise en place d'un traitement hématologique rapide améliore considérablement la survie de ces patients en cas de réponse au traitement et justifie un recours spécialisé hématologique systématique par le cardiologue ayant posé le diagnostic d'amylose cardiaque AL.

La connaissance pour le cardiologue des données principales de diagnostic, de traitement et de pronostic de cette maladie reste très importante pour l'orientation du patient diagnostiqué vers une prise en charge spécifique, précoce et adaptée, pour le diagnostic d'atteinte cardiaque chez le patient adressé par d'autres spécialistes, et pour son suivi cardiologique régulier. La présence d'autres types d'amylose (de type AA, ATTR...) comme diagnostic différentiel doit être connue, celles-ci étant de prise en charge et de pronostic différents. La majorité des décès reste d'origine cardiaque. La coopération entre l'hématologue et le cardiologue est donc nécessaire pour pouvoir offrir au patient les chances optimales de mise en place des traitements appropriés et un suivi adapté pour l'obtention d'une survie prolongée.

De nombreux progrès sont encore à espérer tant sur le plan diagnostique, avec la montée en puissance de l'IRM cardiaque, que thérapeutique et pronostique. La mortalité initiale reste importante chez les patients non répondeurs, le risque de reprise évolutive et d'échappement

au traitement hématologique limite encore la survie de ces patients. La poursuite régulière des innovations thérapeutiques hématologiques vise à faire poursuivre cette amélioration de survie à l'avenir. Les solutions cardiologiques sont encore limitées sur le plan pharmacologique en dehors du traitement des signes congestifs. Le traitement des troubles conductifs par stimulateur cardiaque reste simple mais les bénéfices du DAI ne sont pas prouvés. La transplantation cardiaque est un recours discuté qui se heurte pour le moment au manque de greffons comme au manque de recul sur le devenir de ces patients, n'en faisant pas pour le moment une nouvelle option systématique pour améliorer le pronostic cardiologique, qui est un déterminant majeur de survie dans l'amylose AL.

7 ILLUSTRATIONS

Tableau n°1

Liste des types d'amyloses et de leurs précurseurs protéiques répertoriés chez l'homme en 2012

Table I. Amyloid fibril proteins and their precursors in human.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S,L	A	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
Aβ2M	β2-microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal system
	β2-microglobulin, variant	S	H	ANS
ATTR	Transthyretin, wild type	S, L	A	Heart mainly in males, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALect2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan ^a	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide ^b	L	A	Islets of langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis

Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

^aADan is the product of the same gene as ABri^a, also called amylin.

CNS : système nerveux central PNS : système nerveux périphérique ANS : système nerveux autonome CJD : maladie de Creutzfeldt-Jakob GSS : syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

Source : Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis.

Sipe JD et al. , Amyloid. 2012 Dec; 19 (4) : 167-70

Tableau n°2

Critères de diagnostic d'atteinte d'organe et de réponse au traitement

TABLE I. Organ Involvement: Biopsy of Affected Organ or Biopsy at an Alternate Site*

Kidney	24-hr urine protein > 0.5 g/day, predominantly albumin
Heart	Echo: mean wall thickness > 12 mm, no other cardiac cause
Liver	Total liver span > 15 cm in the absence of heart failure or alkaline phosphatase > 1.5 times institutional upper limit of normal
Nerve	Peripheral: clinical; symmetric lower extremity sensorimotor peripheral neuropathy Autonomic: gastric-emptying disorder, pseudo-obstruction, voiding dysfunction not related to direct organ infiltration
Gastrointestinal tract	Direct biopsy verification with symptoms
Lung	Direct biopsy verification with symptoms Interstitial radiographic pattern
Soft tissue	Tongue enlargement, clinical Arthropathy Claudication, presumed vascular amyloid Skin Myopathy by biopsy or pseudohypertrophy Lymph node (may be localized) Carpal tunnel syndrome

*Alternate sites available to confirm the histologic diagnosis of amyloidosis: fine-needle abdominal fat aspirate and/or biopsy of the minor salivary glands, rectum, or gingiva.

Critères diagnostiques d'atteinte d'organe

- Atteinte confirmée directement par biopsie de l'organe concerné
- Ou présence d'une histologie d'un autre organe et d'un des critères cités

TABLE II. Organ Response

Heart	Mean interventricular septal thickness decreased by 2 mm, 20% improvement in ejection fraction, improvement by 2 New York Heart Association classes without an increase in diuretic use, and no increase in wall thickness
Kidney	50% decrease (at least 0.5 g/day) of 24-hr urine protein (urine protein must be > 0.5 g/day pretreatment) Creatinine and creatinine clearance must not worsen by 25% over baseline
Liver	50% decrease in abnormal alkaline phosphatase value Decrease in liver size radiographically at least 2 cm
Nerve	Improvement in electromyogram nerve conduction velocity (rare)

Critères de réponse d'organe au traitement

Tableau n°2 (suite)

TABLE IV. Hematologic (Immunochemical) Response Criteria

Complete response	Serum and urine negative for a monoclonal protein by immunofixation Free light chain ratio normal Marrow < 5% plasma cells
Partial response	If serum M component > 0.5 g/dL, a 50% reduction If light chain in the urine with a visible peak and >100 mg/day and 50% reduction If free light chain >10 mg/dL (100 mg/L) and 50% reduction
Progression	From CR, any detectable monoclonal protein or abnormal free light chain ratio (light chain must double) From PR or stable response, 50% increase in serum M protein to > 0.5 g/dL or 50% increase in urine M protein to > 200 mg/day; a visible peak must be present Free light chain increase of 50% to >10 mg/dL (100 mg/L)
Stable	No CR, no PR, no progression ^a

^aCR, complete response; PR, partial response.

Critères de réponse hématologique

- Possibilité de réponse totale, partielle, de stabilité ou de progression
- Basés sur l'évolution du pic monoclonal ou du taux de chaînes légères (sérique ou urinaires)

Source : Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004.

Gertz MA et al. , Am J Hematol. 2005 Aug; 79 (4) : 319-28

Tableau n°3

Caractéristiques diagnostiques des patients

Données	Résultats
Nombre/total (pourcentage) ou moyenne $\pm$ écart type	
Age moyen au diagnostic (années)	65 $\pm$ 13
Sexe masculin	25/41 (61 %)
Amylose antérieure connue	9/41 (22 %)
Hémopathie maligne	15/41 (37 %)
dont myélome	12/41 (29 %)
Spécialité de diagnostic	
Cardiologie	26/41 (63%)
Hématologie / Médecine interne	7/41 (17%)
Néphrologie	7/41 (17%)
Autre	1/41 (2%)
Histologies réalisées	
BEM	26/41 (63%)
BGSA	7/41 (17%)
PBR	7/41 (17%)
Digestive	5/41 (12%)
Autres	4/41 (10%)
Imagerie cardiologie réalisée	
ETT	41/41 (100%)
IRM	17/41 (41%)

Tableau n°4
Caractéristiques cliniques initiales

Donnée	Résultats
Nombre/total (pourcentage) ou moyenne $\pm$ écart type	
Stade dyspnée NYHA	
I	6/41 (15%)
II	14/41 (34%)
III	21/41 (51%)
Insuffisance cardiaque congestive	27/41 (66%)
Douleurs d'allure angineuse	5/41 (12%)
Syncope	1/41 (2%)

Tableau n°5
Caractéristiques biologiques initiales

Donnée	Résultats
Nombre/total (pourcentage) ou moyenne $\pm$ écart type	
Anémie	11/41 (27%)
Hémoglobine (g/dL)	13 $\pm$ 2
Autre cytopénie	4/41 (10%)
Clairance de la créatinine (mL/min)	64 $\pm$ 36
Protéinurie glomérulaire > 1g/24h	13/41 (32%)
Mesure initiale NT-proBNP	29/41 (71%)
Elévation du NT-proBNP	27/29 (93 %)
Mesure initiale troponine	17/41 (41%)
Elévation de la troponine	16/17 (94%)
Mesure initiale NT-proBNP et troponine	16/41 (39%)
Elévation des 2 marqueurs	15/16 (94%)
Protéine monoclonale identifiée	35/41 (85%)
Pic monoclonal en électrophorèse sérum	23/35 (66%)
Chaines légères sériques / urinaires sans pic	12/35 (34%)

Tableau n°6
Atteintes d'organes extracardiaques

Données	Résultats
	Nombre/total (pourcentage)
Atteinte d'organe retrouvée	
Rénale	16/41 (39%)
Neurologique-végétative	7/41 (17%)
Digestive	5/41 (12%)
Hépatique	6/41 (15%)
Nombre d'atteintes d'organe évaluable	
1	17/41 (41%)
2	15/41 (37%)
≥ 3	8/41 (20%)
Non évaluable (manque de données)	1/41 (2%)

Tableau n°7

Caractéristiques cardiologiques paracliniques initiales

Données	Résultats
Nombre/total (pourcentage) ou moyenne $\pm$ écart type	
Données ECG disponible	40 (98%)
ECG normal	0/40 (0%)
Microvoltage	20/40 (50%)
Aspect de pseudo-séquelle antérieure	24/40 (60%)
Trouble du rythme supra-ventriculaire	6/40 (15%)
BAV du 1 ^{er} degré	10/40 (25%)
Axe modifié	21/40 (52%)
Bloc de branche	3/40 (7%)
Stimulateur cardiaque	3/40 (7%)
Données échographiques disponibles	40 (98%)
Hypertrophie ventriculaire	36/40 (90%)
Septum interventriculaire (mm)	15.5 $\pm$ 5
FEVG (%)	56 $\pm$ 12
Aspect hyperéchogène	14/40 (35%)
Dilatation ventriculaire	1/40 (2%)
Profil mitral restrictif	15/40 (37%)
Dilatation oreillette gauche	27/40 (67%)
HTAP	20/40 (50%)
Epanchement péricardique	10/40 (25%)

Tableau n°7 (suite)

Données	Résultats
	Nombre/total (pourcentage)
Données IRM disponible	16/41 (39%)
Rehaussement tardif	11/16 (69%)
Temps d'inversion impossible	1/16 (6%)
Absence de rehaussement ou non spécifique	4/16 (25%)
Biopsie endomyocardique réalisée	26/41 (63%)
Biopsie contributive au diagnostic	16/16 (100%)
Complication relevée	0/16 (0%)

Tableau n°8

Traitements cardiologiques et hématologiques

Données	Résultats
	Nombre (pourcentage)
Traitements cardiologiques	39/41 (95%)
Diurétiques (anse ou thiazidique)	36/41 (88%)
Spironolactones	22/41 (54%)
Bloqueurs du système rénine-angiotensine	8/41 (20%)
Bétabloquants	6/41 (15%)
Digoxine	5/41 (12%)
Transplantation cardiaque	1/41 (2%)
Traitement hématologique de 1^{re} ligne	32/41 (78%)
Chimiothérapie conventionnelle	28/32 (87%)
Chimiothérapie intensive par autogreffe	1/32 (3%)
Allogreffe de moelle osseuse	1/32 (3%)
Chimiothérapie spécifique d'autre hémopathie	2/32 (6%)
Lignes de traitement hématologique	
1 ligne	13/32 (41%)
2 lignes	10/32 (31%)
≥ 3 lignes	9/32 (28%)
Traitement hématologique antérieur	4/32 (12%)
Absence de traitement hématologique	9/41 (22%)
Décision initiale	3/9 (33%)
Décès avant traitement	3/9 (33%)
Perte de vue ou non renseigné	3/9 (33%)

Tableau n°9

Complications relevées des traitements hématologiques

Données	Résultats
	Nombre/total (pourcentage)
Melphalan	26/32 (81%)
Cytopénies	4/26 (15%)
Leucémie aigue myéloïde secondaire	1/26 (4%)
Velcade	18/32 (56%)
Neuropathies	3/18 (17%)
Pancytopénie	1/18 (6%)
Diarrhées	1/18 (6%)
Revlimid	6/32 (19%)
Asthénie	1/6 (17%)
Thrombopénie	1/6 (17%)
Melphalan IV / autogreffe	1/32 (3%)
OAP précoce	1/1 (100%)
Fludarabine / Cyclophosphamide	1/32 (3%)
Cytopénies	1/1 (100%)
Total traités	32
Total complications	14/32 (44%)

Tableau n°10

Réponses observées sous traitement hématologique

Donnée	Résultats
	Nombre/total (pourcentage)
Réponse hématologique observée	17/32 (53%)
Réponse partielle	7/32 (22%)
Réponse complète	10/32 (31%)
Réponse non observée	10/32 (31%)
Réponse non évaluable	5/32 (16%)
Réponse cardiaque observée	3/32 (9%)
Réponse non observée	29/32 (91%)

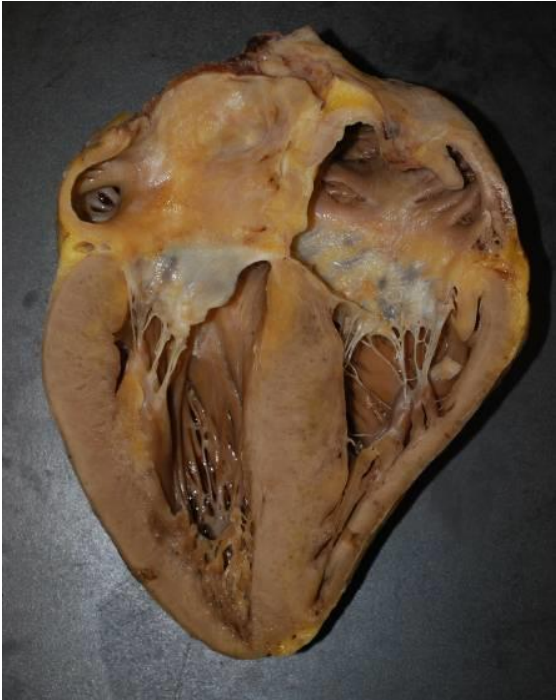
Tableau n°11

Evènements et complications relevés au cours du suivi

Données	Résultats
	Nombre/total (pourcentage) ou médiane [interquartile]
Décès	27/41 (66%)
Insuffisance cardiaque	8/27 (30%)
Défaillance multi-viscérale	5/27 (19%)
Mort subite / syncope compliquée	3/27 (11%)
Cause infectieuse	2/27 (7%)
Complication de transplantation	1/27 (4%)
Rupture gastrique	1/27 (4%)
Cause inconnue	7/27 (26%)
Hospitalisation non programmée	27/41 (66%)
Délai 1 ^{re} hospitalisation (mois)	5 [1 ; 15]
Cause 1^{re} hospitalisation	
Insuffisance cardiaque / surcharge	12/27 (44%)
Syncope	2/27 (7%)
Cause infectieuse	3/27 (11%)
Autres	10/27 (37%)
Implantation stimulateur cardiaque	3/38 (8%)
Défibrillateur associé (prévention primaire)	1/3 (33%)
Apparition de complications cardiaques	
Trouble du rythme auriculaire	13/34 (38%)
Insuffisance cardiaque	11/14 (79%)

Figure n°1

A



B



C

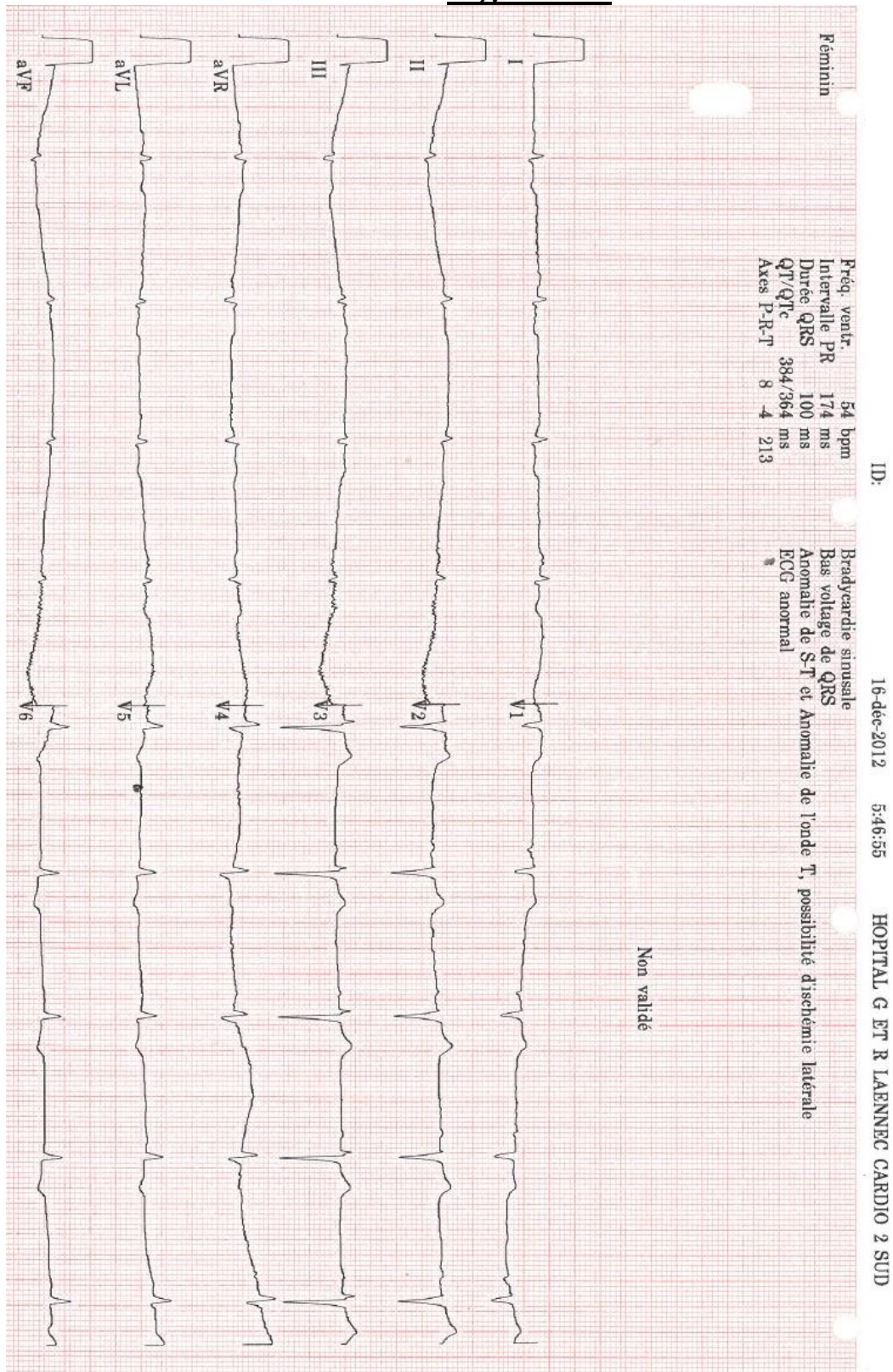


Pièce macroscopique d'amylose cardiaque AL

A et B : Coupes 4 et 2 cavités, présence d'une hypertrophie concentrique biventriculaire sans dilatation
C : Image centrée sur la valve mitrale avec infiltration des feuillets valvulaires

Source : Dr Claire Tocquet, laboratoire d'anatomopathologie, CHU de Nantes.

Figure n°2

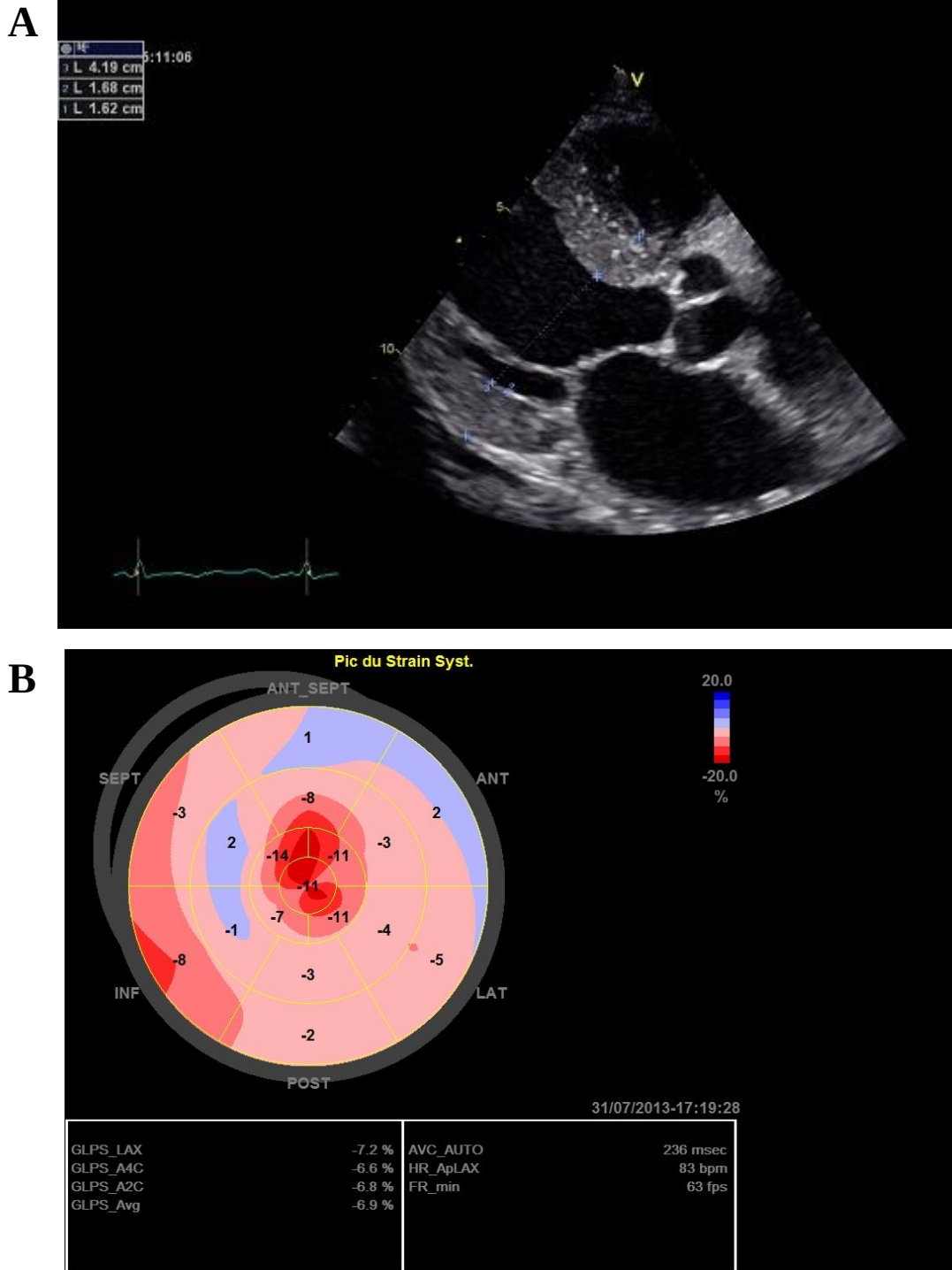


Exemple d'électrocardiogramme d'amylose cardiaque AL

Patiente de 62 ans avec insuffisance cardiaque, atteinte rénale et digestive associée

Présence d'anomalies évocatrices d'amylose avec microvoltage dans les dérivations périphériques et aspect de pseudo-séquelle inférieure.

Figure n°3



Images échocardiographiques d'amylose cardiaque AL

Patiente de 62 ans avec insuffisance cardiaque, atteinte rénale et digestive associée

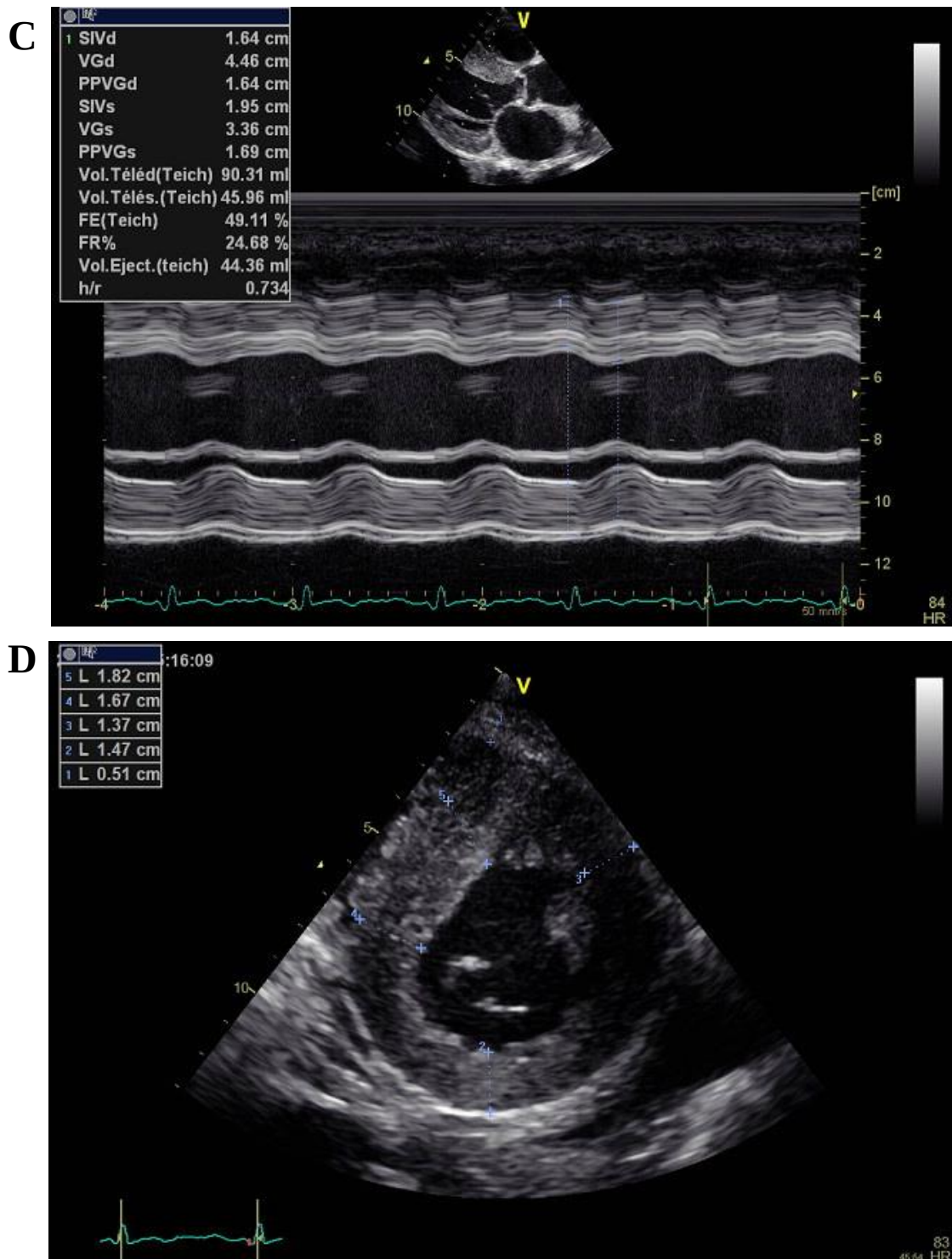
A : Coupe parasternale grand axe

Hypertrophie concentrique mesurée à 16 mm d'aspect hyperéchogène granité

B : Strain longitudinal segmentaire et global ventriculaire gauche représenté en bulls eye

Altération majeure du strain longitudinal à -6.9 % pour une FEVG altérée à 40%

Figure n°3 (suite)



Images échocardiographiques d'amylose cardiaque AL

Patiente de 62 ans avec insuffisance cardiaque, atteinte rénale et digestive associée

C : Coupe parasternale en mode temps-mouvement au niveau du ventricule gauche

Hypertrophie concentrique avec myocarde hyperéchogène

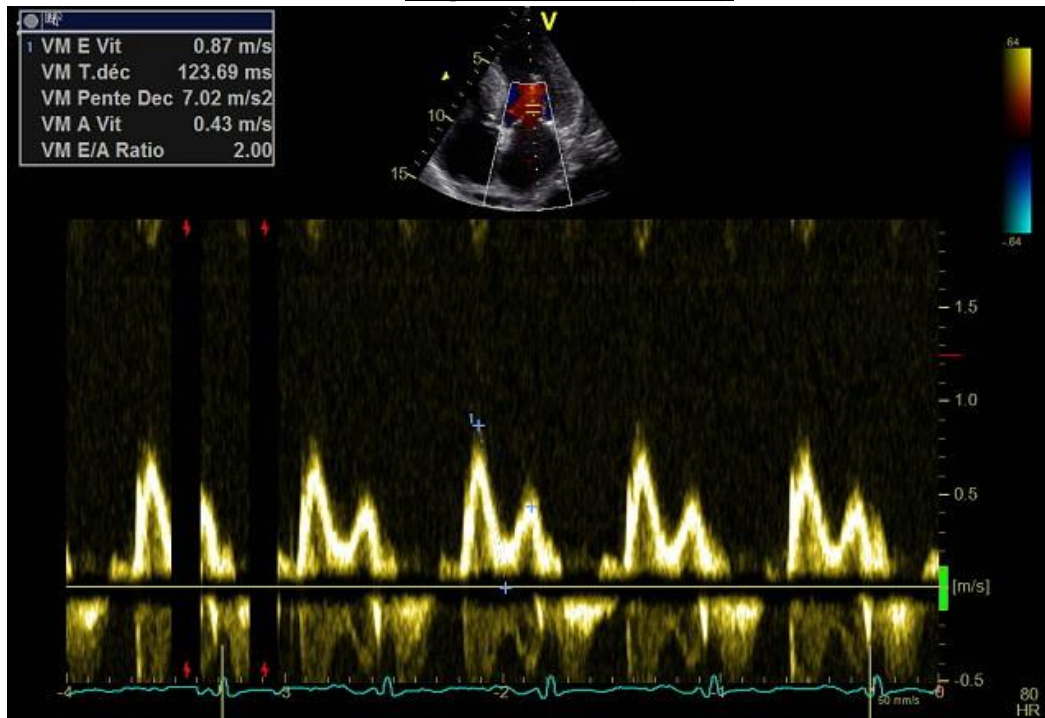
Altération modérée de la fonction systolique avec fraction de raccourcissement à 24%

D : Coupe parasternale petit axe au niveau de la valve mitrale

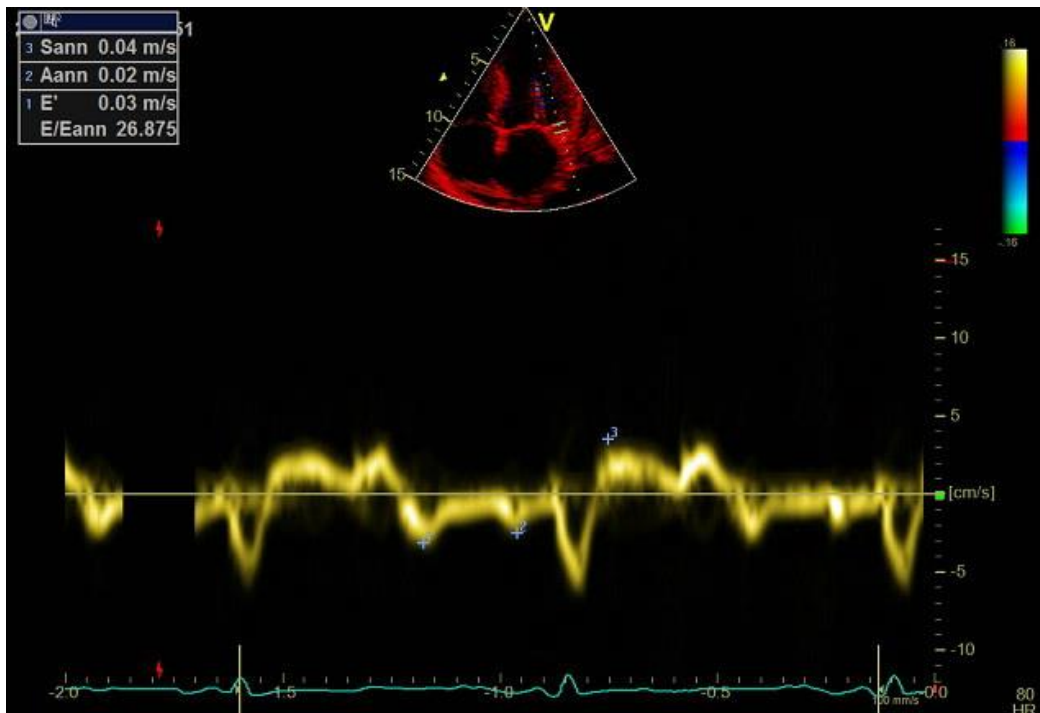
Hypertrophie bi-ventriculaire avec épaisseur ventriculaire droite à 5mm, hypertrophie concentrique à gauche

Figure n° 3 (suite)

E



F



Images échocardiographiques d'amylose cardiaque AL

Patiente de 62 ans avec insuffisance cardiaque, atteinte rénale et digestive associée

E : Doppler pulsé au niveau de l'entonnoir mitral

Profil mitral de type restrictif : rapport E/A à 2, temps de décélération mitral raccourci < 150 ms

F : Doppler tissulaire à l'anneau mitral sur la paroi latérale

Altération majeure des vitesses au doppler tissulaire, onde Ea mesurée à 3 cm/s

Figure n°4

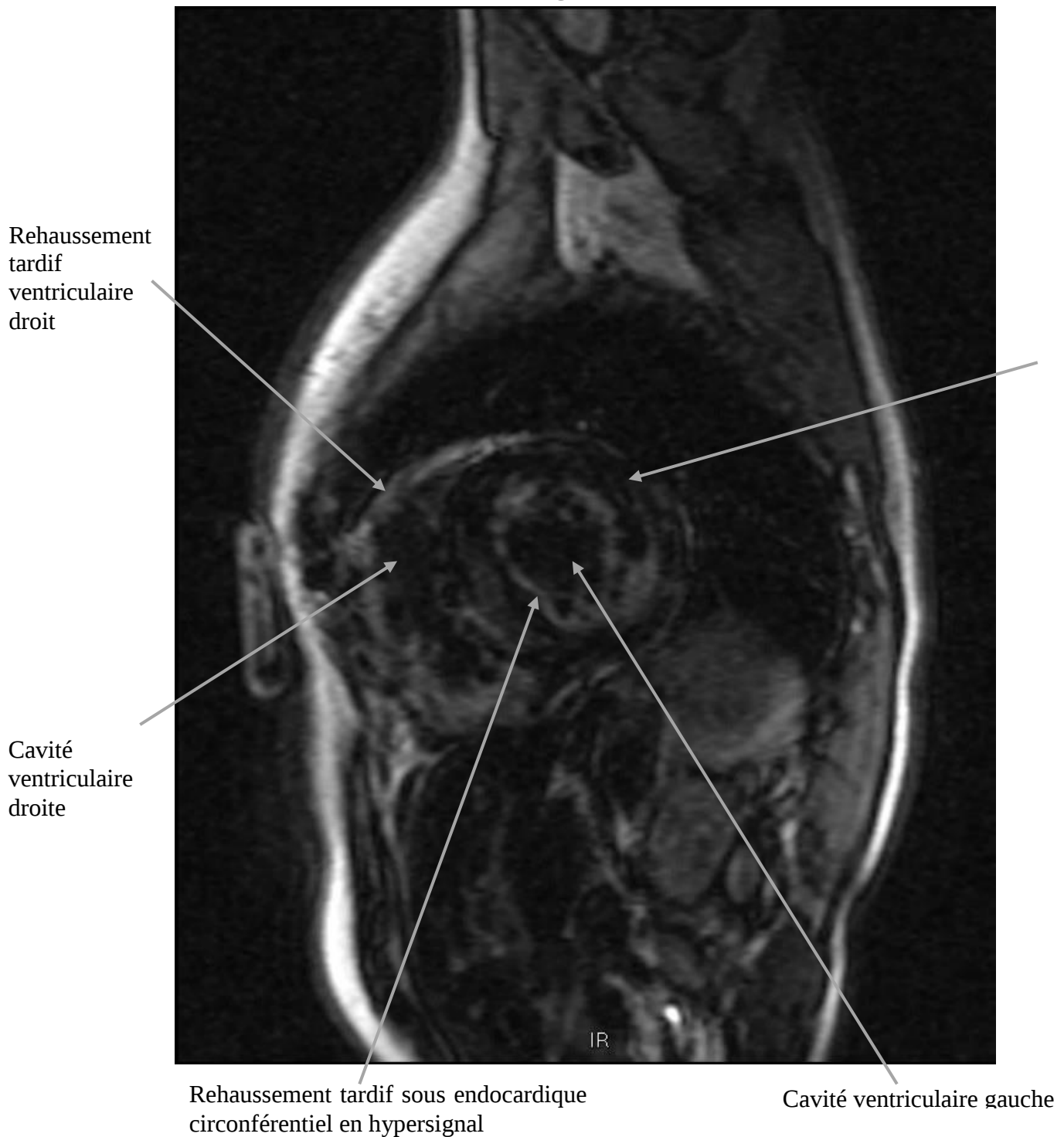


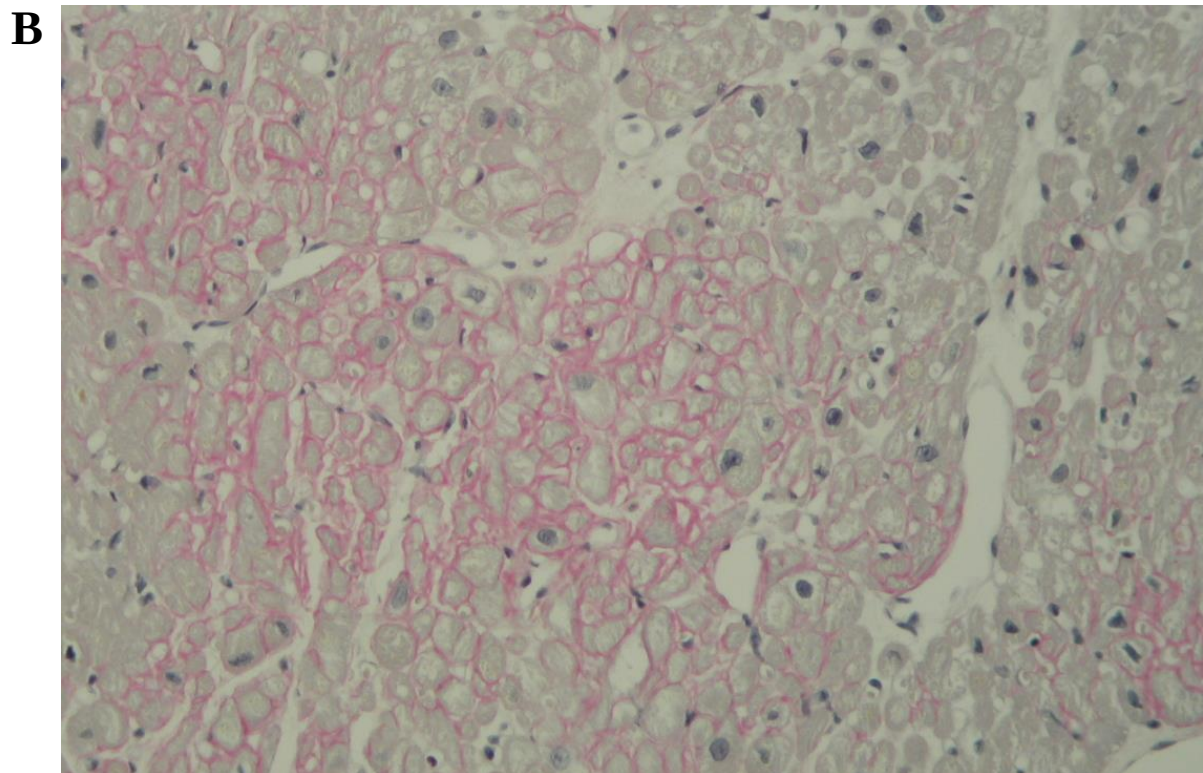
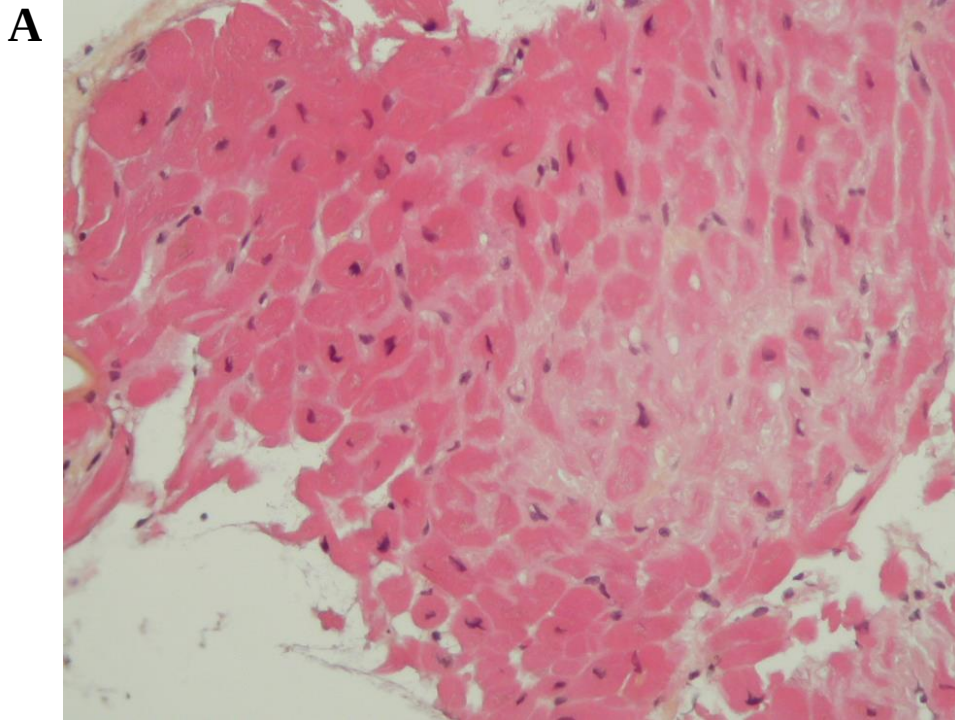
Image d'amylose cardiaque en IRM cardiaque

Reconstruction de coupe petit axe cardiaque au temps tardif après injection de gadolinium.

Présence d'un rehaussement sous endocardique diffus circonférentiel, visible en hypersignal, touchant le ventricule gauche et le ventricule droit, caractéristique d'une atteinte amyloïde cardiaque.

Source : Dr Nicolas Piriou, services de cardiologie, d'hémodynamique et de médecine nucléaire, CHU de Nantes

Figure n°5

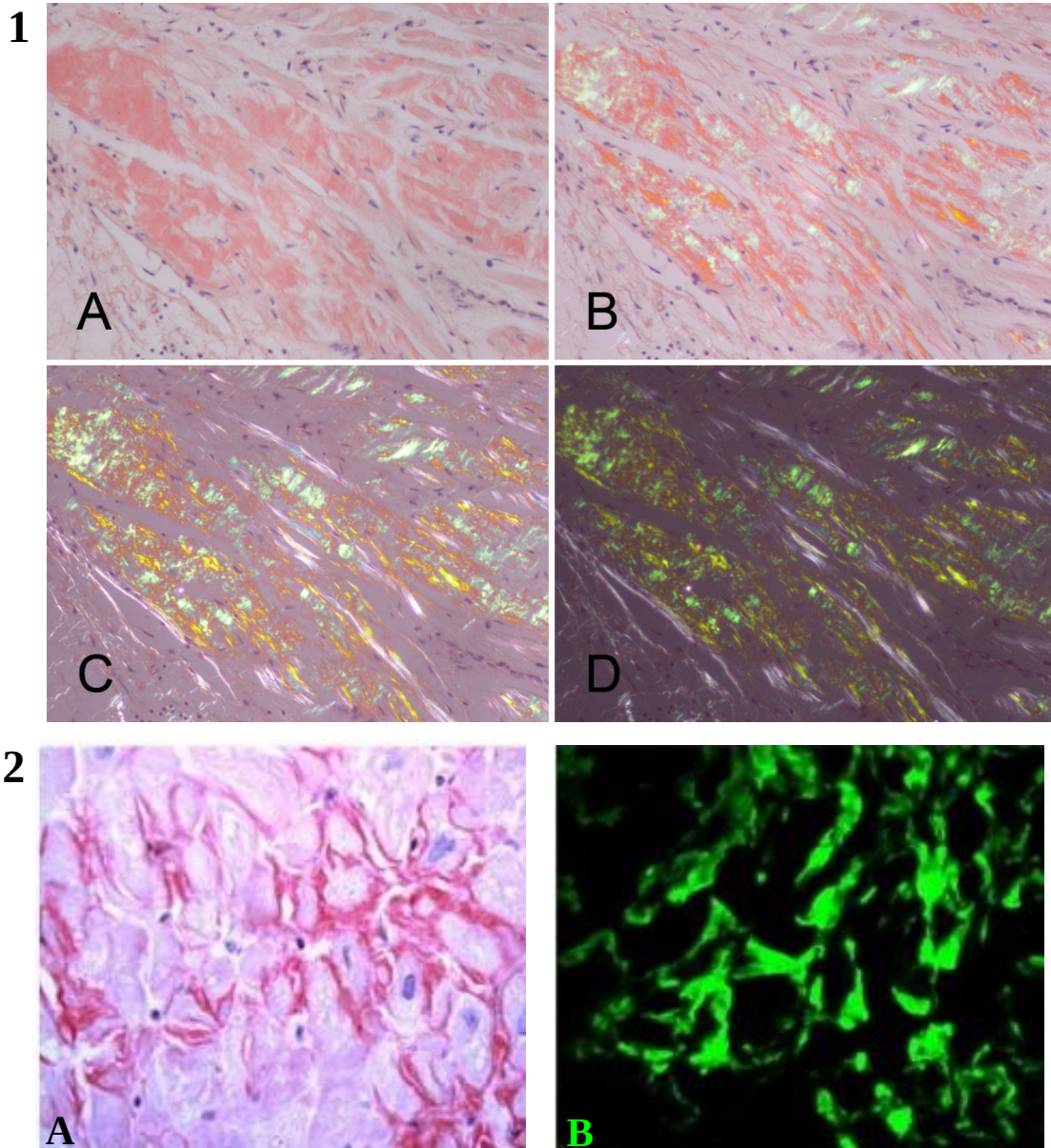


Biopsies myocardiques d'amylose cardiaque AL en microscopie optique

A : Coloration HPS, grossissement x 200
Dépôts amyloïdes amorphes acellulaires interstitiels entourant les cardiomyocytes.

B : Coloration Rouge Congo, grossissement x 200
Mise en évidence autour des cardiomyocytes des dépôts amyloïdes interstitiels colorés spécifiquement

Figure n°5 (suite)

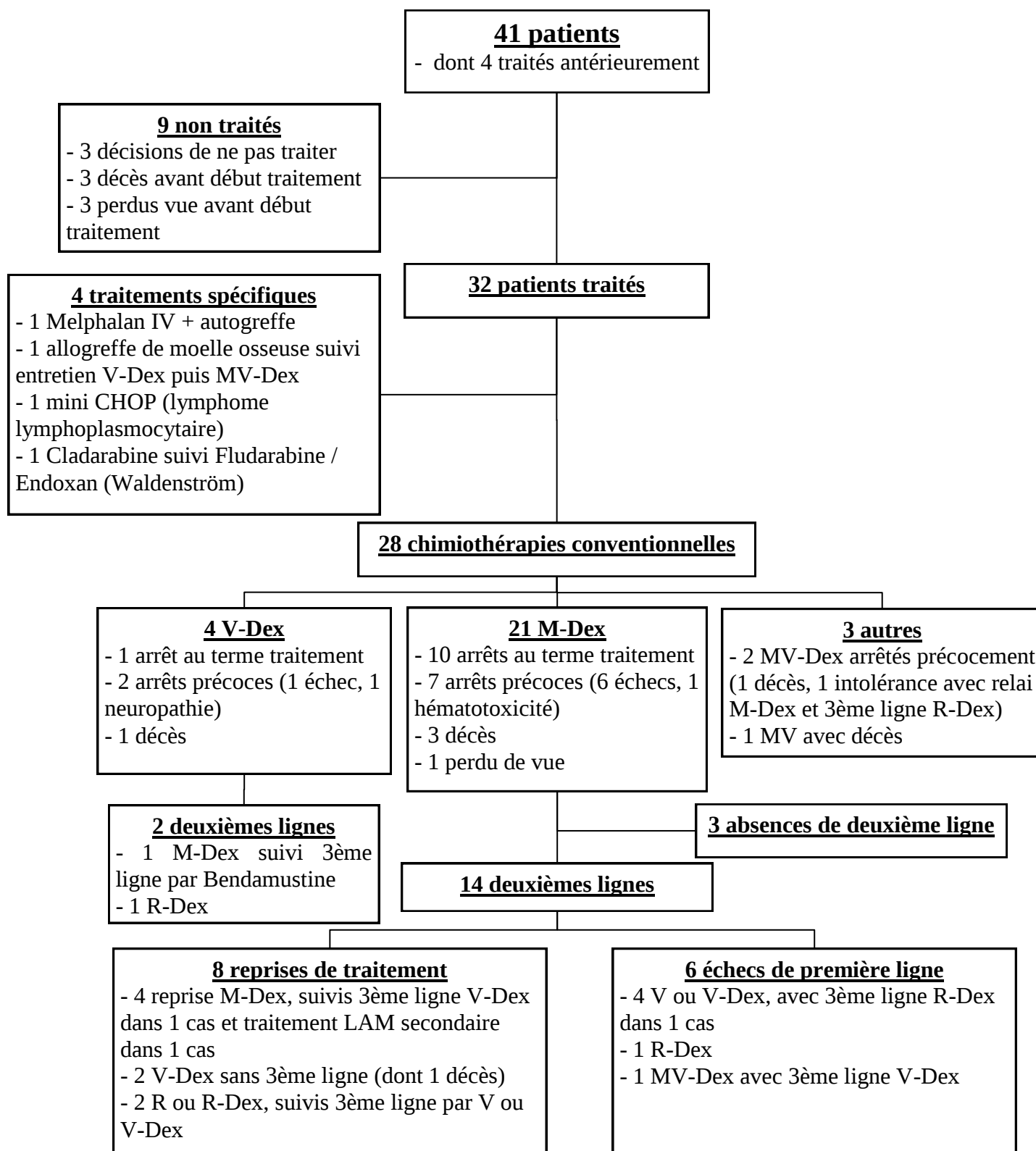


**Biopsies myocardiques d'amylose cardiaque en microscopie optique :
Apport de la lumière polarisée et de l'immunohistochimie**

- 1 : Patient atteint d'amylose « sénile » à transthyrétine, coloration Rouge Congo, grossissement x 400
Dépôts amyloïdes colorés en rouge, tournant progressivement au vert avec la lumière polarisée de A à D.
Source : Amyloidosis, édité par Dali Feng, édition InTech, 2013.
- 2 : Patient de 84 ans atteint d'amylose « sénile » à transthyrétine, grossissement x 400
A : Coloration Rouge Congo mettant les dépôts amyloïdes en évidence en rouge
B : Immunohistochimie par anticorps anti-transthyrétine, avec fixation et coloration spécifique des dépôts
Confirmation du type d'amylose par l'étude immunohistochimique

Source : 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology, Leone et al. , Cardiovasc Pathol. 2012 Jul-Aug;21(4):245-74

Figure n°6

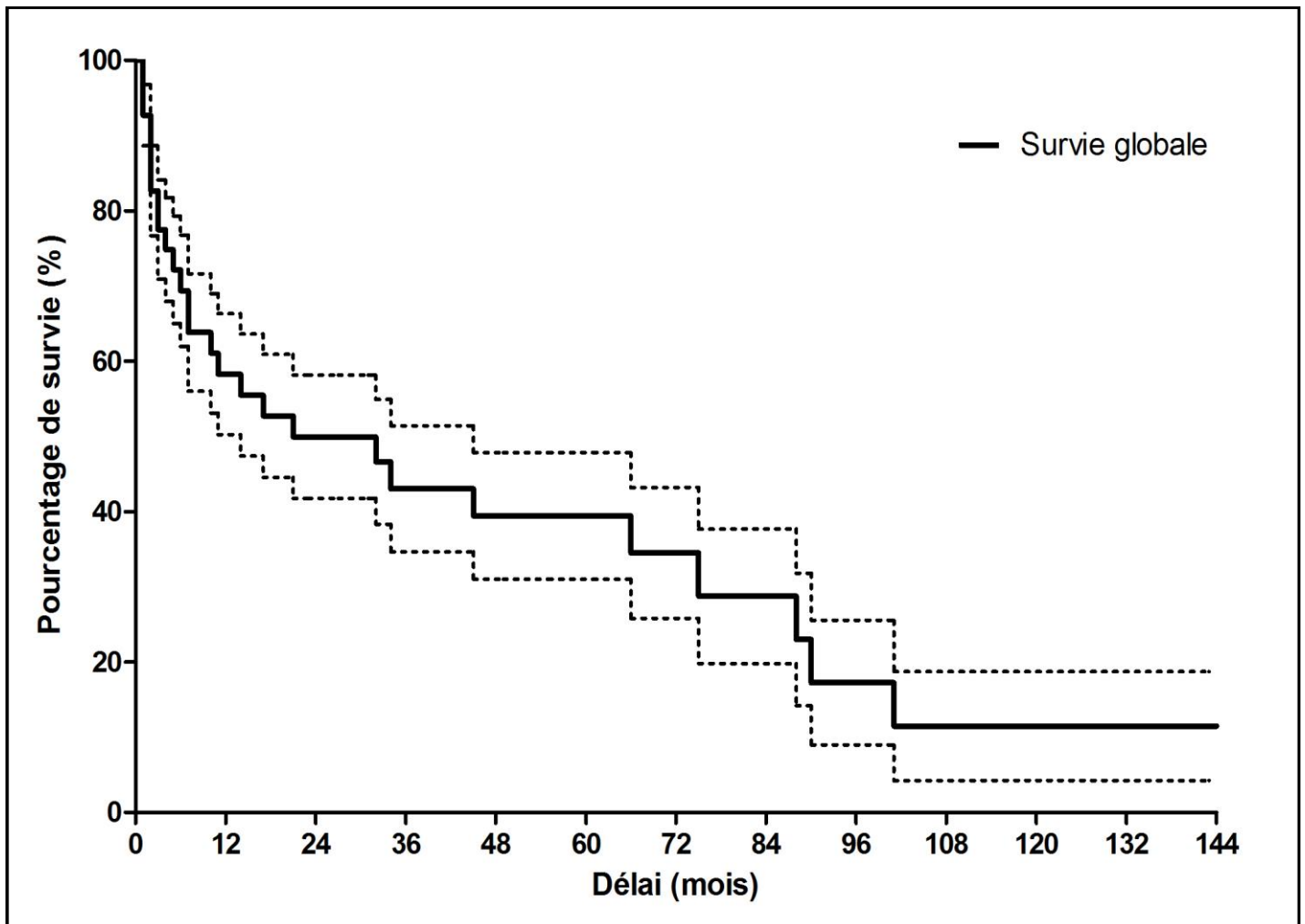


Traitements hématologiques utilisés

Abréviations :

M-Dex : Melphalan-Dexaméthasone R : Revlimid V : Velcade
 R-Dex : Revlimid-Dexaméthasone V-Dex : Velcade-Dexaméthasone
 MV-Dex : Melphalan-Velcade-Dexaméthasone
 LAM : leucémie aigüe myéloïde IV : intraveineux
 CHOP : Cyclophosphamide/Doxorubicine/Vincristine/Prednisone

Figure n°7



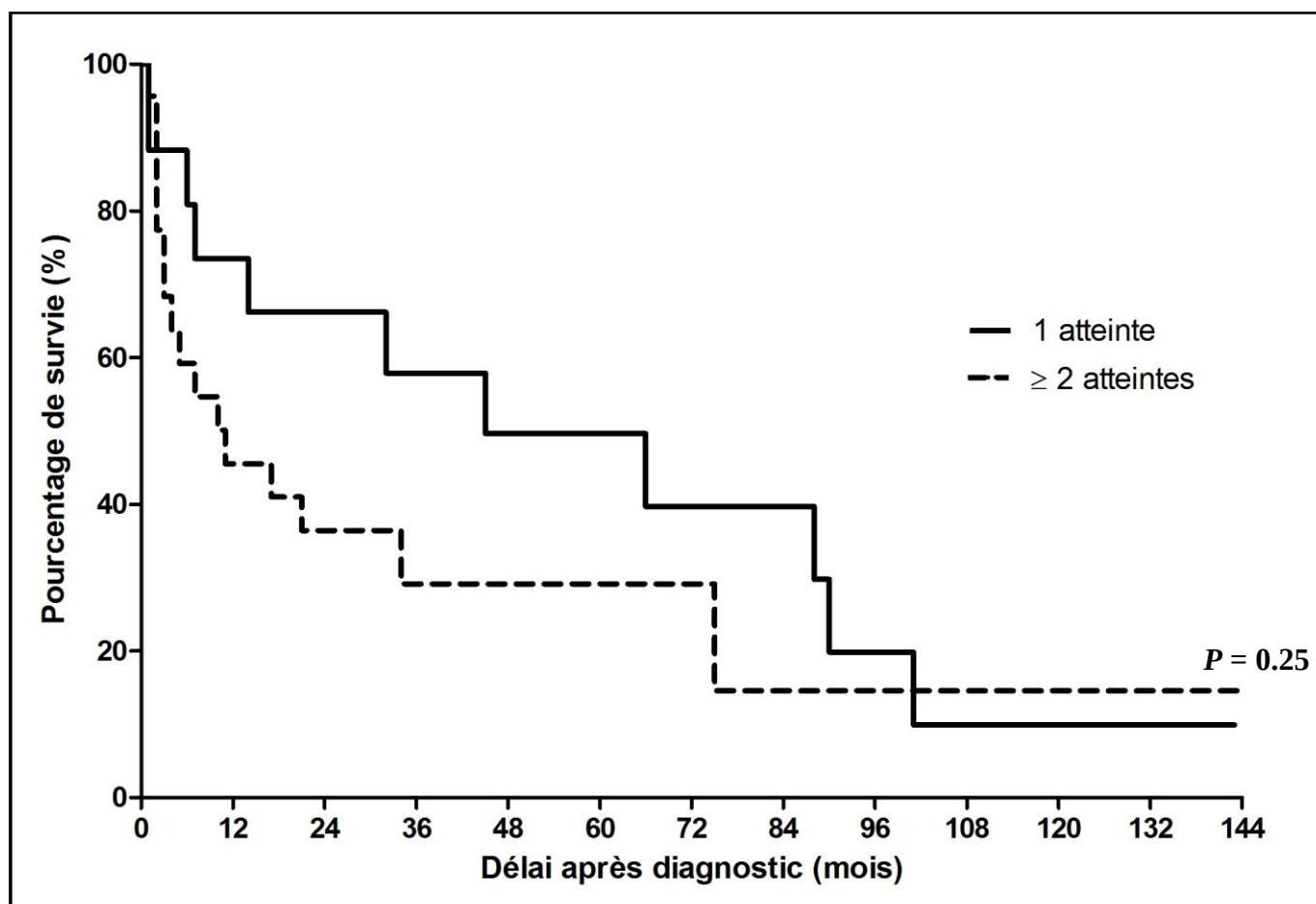
Survie globale après le diagnostic d'amylose cardiaque

Courbe de survie de Kaplan-Meier sur l'ensemble des 41 patients associée aux courbes d'écart type.

Médiane de survie de la population globale : 21 mois

Durée de suivi médiane de 14 mois

Figure n°8



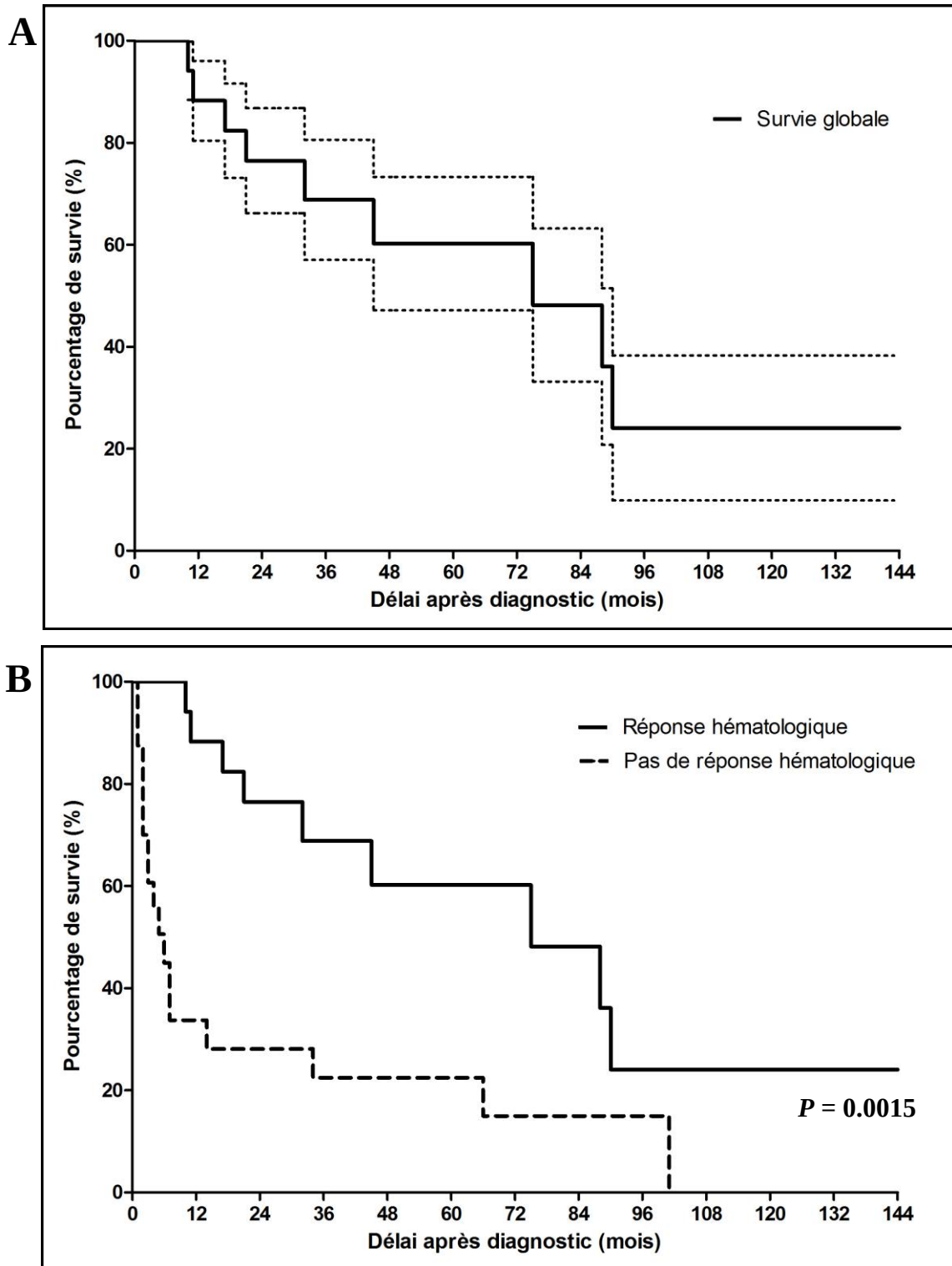
Survie globale en fonction du nombre d'atteintes

Médiane de survie chez les patients présentant une atteinte cardiaque isolée : 45 mois

Médiane de survie chez les patients présentant 2 atteintes ou plus : 11 mois

Absence de différence significative entre les courbes de survie des patients à atteinte cardiaque isolée et présentant plusieurs atteintes. ($P = 0.25$)

Figure n°9



Survie globale en fonction de la réponse hématologique

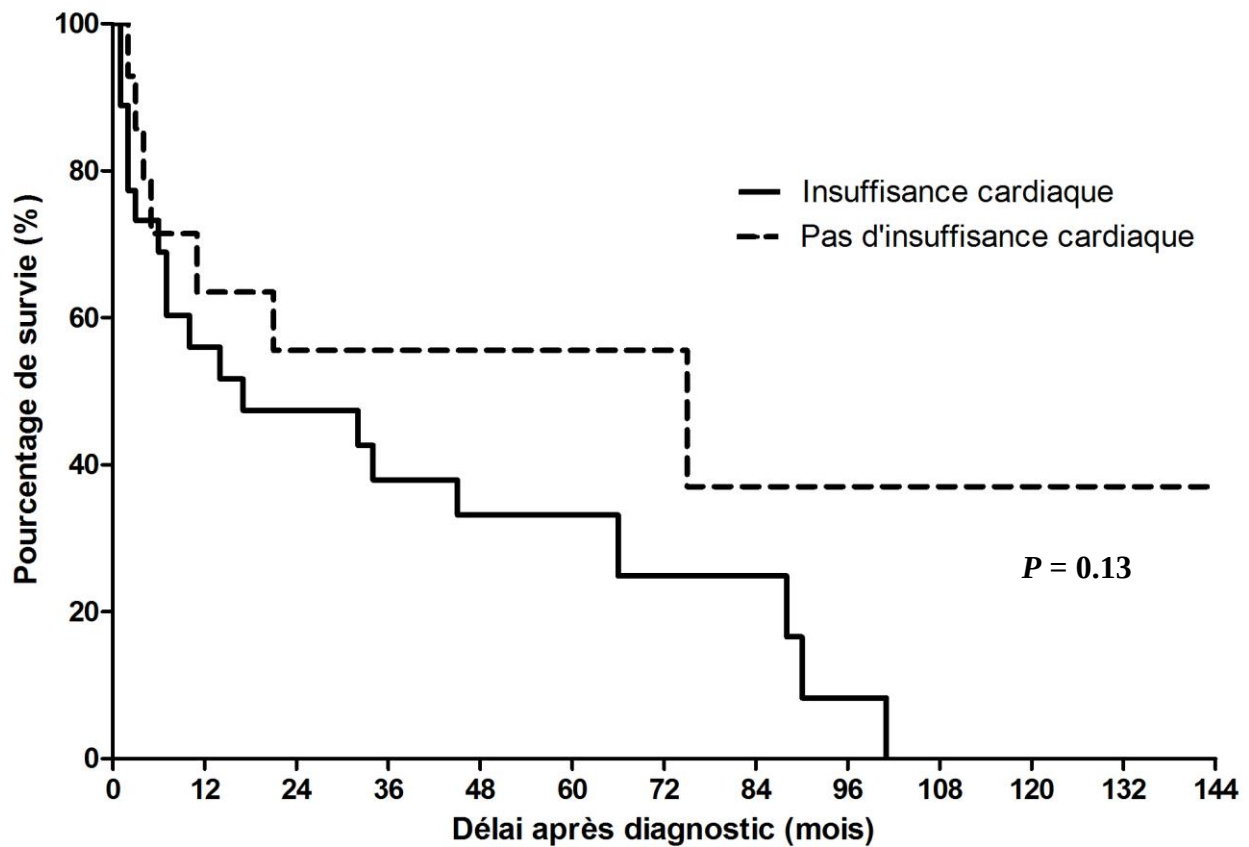
A : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients présentant une réponse hématologique associée aux courbes d'écart type.

B : Comparaison des courbes de survie en fonction de la présence ou non d'une réponse hématologique constatée avec présence d'une différence significative. ($P = 0.0015$)

Médiane de survie en présence d'une réponse hématologique : 75 mois

Médiane de survie en absence de réponse hématologique : 6 mois

Figure n°10



Survie globale en fonction de la présence d'une insuffisance cardiaque congestive au diagnostic

Médiane de survie en présence d'insuffisance cardiaque initiale : 17 mois

Médiane de survie en absence d'insuffisance cardiaque initiale : 75 mois

Absence de différence significative entre les courbes de survie des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou non au diagnostic. ($P = 0.13$)

8 REFERENCES

- ¹ Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. , "Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989", *Blood* 1992 ; 79(7) : 1817-22.
- ² Kyle RA, Gertz MA, "Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases", *Semin Hematol.* 1995 ; 32(1):45-59
- ³ Merlini G, Seldin DC, Gertz MA, "Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options", *J Clin Oncol.* 2011 ; 29(14):1924-33
- ⁴ Dubrey SW, Cha K, Anderson J et al. , "The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement", *QJM.* 1998 ; 91(2):141-57.
- ⁵ Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. , "Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types", *Circulation.* 2009 ; 120(13):1203-12.
- ⁶ J Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. , "Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis", *Amyloid.* 2012 ; 19(4):167-70.
- ⁷ Merlini G, Bellotti V. , "Molecular mechanisms of amyloidosis", *N Engl J Med.* 2003 ; 349(6) : 583-96
- ⁸ International Myeloma Working Group, "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group", *Br J Haematol.* 2003 ; 121(5) : 749-57.
- ⁹ Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL et al. , "The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients", *Medicine (Baltimore).* 2008 ; 87(2) : 99-109.
- ¹⁰ Obici L, Perfetti V, Palladini G et al. , "Clinical aspects of systemic amyloid diseases", *Biochim Biophys Acta.* 2005 ; 1753(1) : 11-22.

- ¹¹ Nihoyannopoulos P, Dawson D. , "Restrictive cardiomyopathies", *Eur J Echocardiogr.* 2009 ; 10(8) : iii23-33
- ¹² Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. , "Restrictive cardiomyopathy", *N Engl J Med.* 1997 ; 336(4) : 267-76.
- ¹³ Smith TJ, Kyle RA, Lie JT., "Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis», *Mayo Clin Proc.* 1984 ; 59(8) : 547-55.
- ¹⁴ Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS et al. , "Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis", *Am J Med.* 2005 ; 118(11) : 1287.
- ¹⁵ Brenner DA, Jain M, Pimentel DR et al. , "Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress", *Circ Res.* 2004 ; 94(8) : 1008-10.
- ¹⁶ Shi J, Guan J, Jiang B et al. , "Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway", *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 ; 107(9) : 4188-93.
- ¹⁷ Mishra S, Guan J, Plovie E et al., "Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish", *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 ; 305(1) : H95-103.
- ¹⁸ James TN. , "Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis", *Ann Intern Med.* 1966 ; 65(1) : 28-36.
- ¹⁹ Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. , "The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients", *Am J Med.* 1977 ; 62(5) : 677-86.
- ²⁰ Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M et al. , "Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement", *J Am Coll Cardiol.* 1997 ; 30(4) : 1046-51.

- ²¹ Dubrey S, Pollak A, Skinner M et al. , "Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation", *Br Heart J*. 1995 ; 74(5) : 541-4.
- ²² Feng D, Syed IS, Martinez M et al. , "Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis", *Circulation*. 2009 ; 119(18) : 2490-7.
- ²³ Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R et al. , "Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis", *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(3) : 410-5.
- ²⁴ Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. , "Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis", *Am J Med*. 2000 ; 109(3) : 181-8.
- ²⁵ Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA et al. , "Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement", *Am J Cardiol*. 2005 ; 95(4) : 535-7.
- ²⁶ Nordlinger M, Magnani B, Skinner M et al. , "Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure?", *Am J Cardiol*. 2005 ; 96(7) : 982-4.
- ²⁷ Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. , "Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL", *Blood*. 2006 ; 107(10) : 3854-8.
- ²⁸ Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA et al. , "Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins", *Lancet*. ; 361(9371) : 1787-9.
- ²⁹ Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al. , "Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay", *Blood*. 2010 ; 116(14) : 2455-61.
- ³⁰ Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. , "Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis", *J Clin Oncol*. 2004 ; 22(18) : 3751-7.

- ³¹ Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. , "Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004", *Am J Hematol.* 2005 ; 79(4) : 319-28.
- ³² Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. , "Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases", *Eur Heart J.* 2008 ; 29(2) : 270-6.
- ³³ Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. , "Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis", *Circulation.* 2003 ; 107(19) : 2446-52.
- ³⁴ Al-Zahrani GB, Bellavia D, Pellikka PA et al. , "Doppler myocardial imaging compared to standard two-dimensional and Doppler echocardiography for assessment of diastolic function in patients with systemic amyloidosis", *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 ; 22(3) : 290-8
- ³⁵ Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD et al. , "Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols", *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008 ; 10:35.
- ³⁶ Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CBl et al. , "Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report", *Eur Heart J.* 2004 ; 25(21) : 1940-65.
- ³⁷ Maceira AM, Joshi J, Prasad SK et al. , "Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis", *Circulation.* 2005 ; 111(2) : 186-93.
- ³⁸ Syed IS, Glockner JF, Feng D et al. , "Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis", *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 ; 3(2) : 155-64.
- ³⁹ Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. , "Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center", *J Am Coll Cardiol.* 1992 ; 19(1) : 43-7.

- ⁴⁰ Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. , "The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology", *Eur Heart J*. 2007 ; 28(24) : 3076-93
- ⁴¹ Palladini G, Russo P, Bosoni T et al. , "Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine", *Clin Chem*. 2009 ; 55(3) : 499-504
- ⁴² Desport E, Bridoux F, Sirac C et al. , "Al amyloidosis", *Orphanet J Rare Dis*. 2012 ; 7 : 54.
- ⁴³ Said SM, Sethi S, Valeri AM et al. , "Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases", *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 ; 8(9) : 1515-23
- ⁴⁴ Falk RH. , " Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses", *Circulation*. 2005 ; 112(13) : 2047-60.
- ⁴⁵ Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al. , "Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy", *Br J Haematol*. 2003 ; 122(1) : 78-84.
- ⁴⁶ Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. , "Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens", *JAMA*. 1969 ; 208(9) : 1680-5.
- ⁴⁷ Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. , "A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine", *N Engl J Med*. 1997 ; 336(17) : 1202-7.
- ⁴⁸ Palladini G, Perfetti V, Obici L et al. , "Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation", *Blood*. 2004 ; 103(8) : 2936-8.

- ⁴⁹ Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA et al. , "Long-term risk of myelodysplasia in melphalan-treated patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis", *Haematologica*. 2008 ; 93(9) : 1402-6.
- ⁵⁰ Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC et al. , "High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study", *Ann Intern Med*. 2004 ; 140(2) : 85-93.
- ⁵¹ Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. , "High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis", *N Engl J Med*. 2007 ; 357(11) : 1083-93.
- ⁵² Palladini G, Perfetti V, Perlini S et al. , "The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL)", *Blood*. 2005 ; 105(7) : 2949-51.
- ⁵³ Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al. , "Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial", *Blood*. 2007 ; 109(2) : 492-6.
- ⁵⁴ Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al. , "Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study", *Blood*. 2010 ; 116(23) : 4777-82.
- ⁵⁵ Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. , "Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma" , *N Engl J Med*. 2005 ; 352(24) : 2487-98.
- ⁵⁶ Harousseau JL, Attal M, Leleu X et al. , "Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study", *Haematologica*. 2006 ; 91(11) : 1498-505.
- ⁵⁷ Moreau P, Richardson PG, Cavo M et al. , "Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later", *Blood*. 2012 ; 120(5) : 947-59.
- ⁵⁸ Lamm W, Willenbacher W, Lang A et al. , "Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis", *Ann Hematol*. 2011 ; 90(2) : 201-6.

- ⁵⁹ Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al. , "Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis", *J Clin Oncol.* 2010 ; 28(6) : 1031-7.
- ⁶⁰ Falk RH. , "Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked", *Circulation.* 2011 ; 124(9) : 1079-85.
- ⁶¹ Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U et al., "Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death", *Heart Rhythm.* 2008 ; 5(2) : 235-40.
- ⁶² Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH et al. , "Solid organ transplantation in AL amyloidosis", *Am J Transplant.* 2010 ; 10(9) : 2124-31.
- ⁶³ Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. , "Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis", *N Engl J Med.* 2002 ; 346(23):1786-91.
- ⁶⁴ Société Française d'Hématologie, Référentiel 2009, Amylose AL
- ⁶⁵ Hacıhanefioglu A, Tarkun P, Gonullu E. , "Acute severe cardiac failure in a myeloma patient due to proteasome inhibitor bortezomib", *Int J Hematol.* 2008 ; 88(2) : 219-22.
- ⁶⁶ Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A et al. , "High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement", *Blood.* 2012 ; 119(5) : 1117-22.
- ⁶⁷ Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. , "Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone", *Haematologica.* 2007 ; 92(10) : 1351-8.
- ⁶⁸ European Society of Cardiology (ESC), "2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), *Europace.* 2013 ; 15(8) : 1070-118.

⁶⁹ Van Galen KP, Van Dijk J, Regelink JC et al. , Implantable defibrillators in cardiac amyloidosis », *Int J Cardiol.* 2013 ; 165(2) : 371-3.

⁷⁰ McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. , "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *Eur J Heart Fail.* 2012 ; 14(8) : 803-69.

⁷¹ Mignot A, Varnous S, Redonnet M et al. , "Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients", *Arch Cardiovasc Dis.* 2008 ; 101(9) : 523-32.

⁷² Kristen AV, Sack FU, Schonland SO et al. , "Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis", *Eur J Heart Fail.* 2009 ; 11(10) : 1014-20.

NOM : FLORI

PRENOM : MAXIME

**Titre de Thèse : ETUDE RETROSPECTIVE DES PATIENTS PRIS EN CHARGE
POUR UNE AMYLOSE CARDIAQUE AL AU CHU DE NANTES DEPUIS 2000**

RESUME

L'amylose AL est une pathologie systémique liée à des dépôts tissulaires de chaînes légères d'immunoglobulines sous forme de fibrilles amyloïdes. L'atteinte cardiologique est historiquement considérée de très mauvais pronostic. Cette étude rétrospective sur 41 patients avec atteinte cardiologique traités essentiellement par chimiothérapie conventionnelle retrouve une survie médiane de 21 mois mais une survie significativement plus longue en cas de réponse hématologique au traitement, atteignant alors une médiane de 75 mois. Les traitements cardiologiques restaient essentiellement limités aux diurétiques. Le pronostic de l'amylose cardiaque AL a été amélioré par les progrès des traitements hématologiques, justifiant un traitement spécialisé précoce pour une amélioration de la survie.

MOTS-CLES

Amylose AL – Amylose cardiaque – Insuffisance cardiaque – Cardiomyopathie restrictive – Biopsie endomyocardique - Chimiothérapie
