

Amylose cardiaque à transthyrétine de type sénile et sténose aortique - ne manquez pas le diagnostic !

Raluca Dulgheru, Nils De Marneffe, Patrizio Lancellotti

Casuistique

Un patient de 90 ans se présente avec des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (IC) qui s'aggravent. Sa coronarographie n'a pas révélé de récidence au niveau des lésions sténosantes des artères coronaires épicaudiques. Il était en fibrillation auriculaire (FA) permanente. Il est connu pour avoir une sténose aortique (SA) sévère selon la dernière échocardiographie trans-thoracique (ETT). Il souffre également d'un diabète de type 2. Il a des antécédents d'hypertension, mais les valeurs de la pression artérielle (PA) ont été normales au cours des dernières années. Son traitement est le suivant: edoxaban 30 mg/jour, bisoprolol 1,25 mg/jour, bumétanide 2,5 mg/jour, gliclazide 120 mg/jour, metformine 850 mg deux fois par jour, esoméprazole 40 mg/jour.

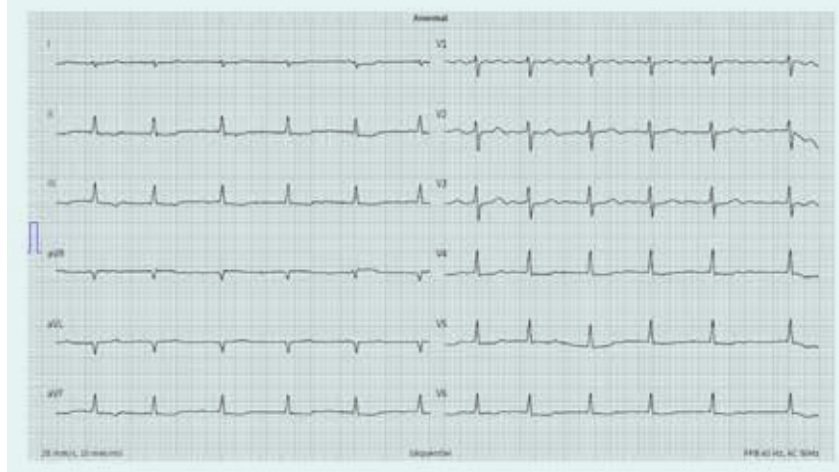
À l'examen clinique, la tension artérielle était de 105/70 mmHg, la fréquence cardiaque (FC) était de 85 bpm et irrégulière. Il avait des signes d'insuffisance cardiaque congestive. L'analyse sanguine a révélé une insuffisance rénale chronique (taux de créatinine de 1,42 mg/dl), une légère anémie normocytaire et normochrome (taux d'Hb de 12 g/dl) et une augmentation en plateau des niveaux de troponines I (133 ng/l à l'admission, 165 ng/l à la sortie). Les taux de NT-pro-BNP étaient élevés (9 350 pg/ml).

L'électrocardiogramme a montré une fibrillation auriculaire avec une fréquence ventriculaire de 72 bpm, sans onde Q, un microvoltage limite dans les dérivations standards ainsi que des anomalies de la repolarisation diffuses (figure 1). Il est à noter que le patient était sous faible dose de bêtabloquant.

L'ETT a montré une hypertrophie ventriculaire gauche excentrique (masse ventriculaire gauche 125g/m², épaisseur pariétale relative à 0,32), une épaisseur de la paroi septale basale et postérieure de 15 mm (figure 2, cadre A), une dysfonction systolique du ventricule gauche (VG) avec une fraction d'éjection (FEVG) de 36% selon la méthode de Simpson

biplan (figure 2, cadre B). Il y avait une hypokinésie diffuse du VG avec une zone d'akinésie localisée dans le segment médian du septum interventriculaire (figure 2, cadre C, flèche blanche). La dysfonction diastolique était sévère avec des pressions de remplissage élevées du VG (onde E à 83 cm/s, temps de décélération de l'onde E de 141 msec, e' septal de 5 cm/s avec un E/e' moyen de 17) (figure 2, cadre D). Il y avait une dilatation biatriale (volume oreillette gauche = 127 ml et surface de l'oreillette droite de 29 cm²) (figure 2, cadre E). La valve aortique présentait des cuspidés épaissies avec une mobilité réduite et une ouverture réduite (figure 3, cadre A). L'évaluation hémodynamique de la valve aortique a

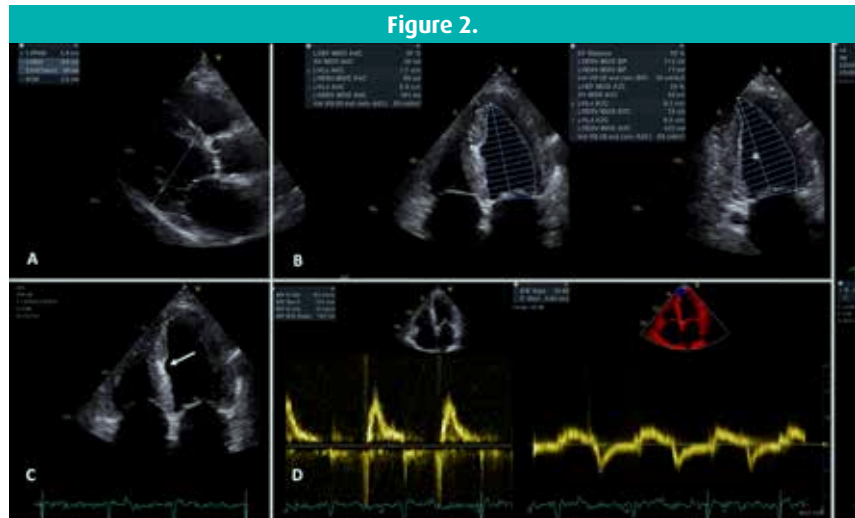
Figure 1. L'ECG de repos montrant une fibrillation auriculaire et un microvoltage limite dans les dérivations standards



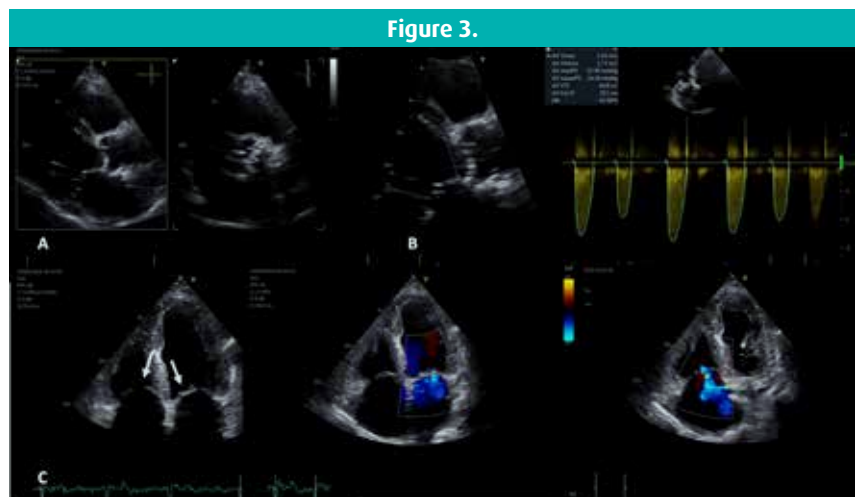
révélé une SA de bas débit/bas gradient (BDBG) avec une FEVG réduite: gradient moyen (GM) de 14 mmHg, surface de la valve aortique (AVA) selon l'équation de continuité de 1,0 cm², volume systolique indexé (VSi) de 22 ml/m² (figure 3, cadre B). Les feuillets de la valve mitrale et de la valve tricuspide étaient épaissis de manière diffuse, avec une régurgitation mitrale secondaire légère et une régurgitation tricuspide légère à modérée (figure 3, cadre C, flèches blanches). Il y avait une hypertrophie de la paroi libre du ventricule droit (VD) et un dysfonctionnement systolique du VD (figure 3, cadre D, flèche blanche). Il y avait une forte probabilité d'hypertension pulmonaire (pression artérielle systolique pulmonaire estimée à 50 mmHg). Il n'y avait pas d'épanchement péricardique.

Une analyse de la déformation globale du VG par speckle tracking a été réalisée dans les vues à 4, 2 et 3 cavités. Il n'a pas été possible d'obtenir une représentation de type «bull's eye» de la déformation car l'intervalle RR du patient était très irrégulier. Cependant, l'analyse de la déformation régionale a permis de montrer des valeurs de déformation longitudinale très anormales dans les trois vues apicales avec un modèle «d'épargne apicale relative», suggérant une amylose cardiaque (AC) (figure 4).

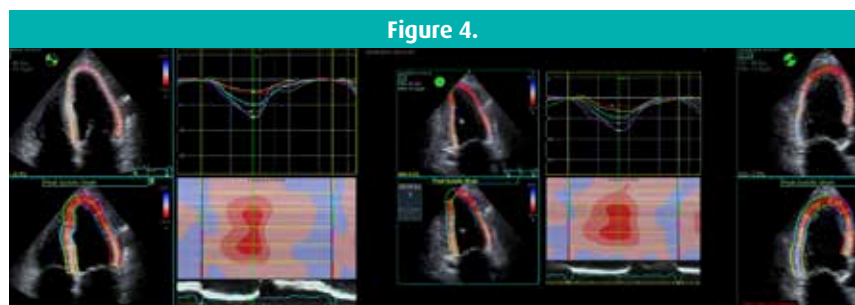
Une échocardiographie de stress à la dobutamine a été réalisée pour déterminer s'il s'agissait d'une SA sévère ou pseudo-sévère (discordance entre le GM et l'AVA en présence d'une FEVG faible). Le GM était de 13 mmHg, indiquant une SA modérée, tandis que l'AVA était de 1,0 cm², l'AVAi 0,5 cm²/m², indiquant une SA sévère. L'évaluation a montré la présence d'une réserve de flux dans le VG (VSi à la dose maximale de dobutamine à 27 ml/m², montrant une augmentation de 23% par rapport à la valeur de base), la présence d'une réserve contractile du VG (FEVG à la dose maximale de dobutamine de 47%), une augmentation de l'AVA à



L'ETT montrant une hypertrophie du ventricule gauche (VG) avec une épaisseur de la paroi septale basale de 15 mm (cadre A), une FEVG altérée (cadre B, fraction d'éjection du VG de 36 %), un segment septal médian hyperéchogène anormal (cadre C, flèche blanche), une dysfonction diastolique du VG avec des pressions de remplissage élevées (cadre D) et une dilatation biatriale (cadre E).



Épaississement de la valve aortique et ouverture réduite (vue en biplan de la valve aortique) (cadre A) ; équation de continuité montrant un faible débit (VSi de 22 ml/m²), un faible gradient (GM de 14 mmHg) et une sténose aortique sévère (surface de la valve aortique de 1,0 cm²) (cadre B) ; épaississement des feuillets des valves mitrale et tricuspide (cadre C, flèches blanches) avec régurgitation tricuspide et mitrale légère (cadre C) et épaississement de la paroi du ventricule droit (cadre D, flèche blanche).



Analyse de la déformation longitudinale globale par speckle tracking dans les vues de 4, 2 et 3 cavités montrant un modèle typique d'épargne apicale relative, hautement suggestif d'une amylose cardiaque.



Figure 5.

Évaluation à faible dose de dobutamine montrant une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) à 15 mg/kg/min de dobutamine augmentée à 46%, une augmentation modeste du gradient moyen (moyenne du GM de 19mmHg) avec une augmentation significative de la surface de la valve aortique calculée par l'équation de continuité (AVA de 1,2 cm²), plaidant pour une SA pseudo-sévère.

1,2 cm² avec une augmentation modeste de la GM à 19 mmHg, le tout plaidant pour une SA « pseudo-sévère » (figure 5).

Pour confirmer la gravité de la SA, une évaluation par tomodensitométrie cardiaque à multi-détecteurs (TCMD) du score calcique de la valve aortique (SCVA) a été réalisée. Le SCVA était de 1 400 UA, plaidant pour une SA pseudo-sévère.

En raison de plusieurs signaux d'alarme cliniques et échocardiographiques évoquant l'AC, une scintigraphie osseuse au Tc 99 DPD a été réalisée. L'évaluation a montré une hyperfixation du traceur dans le myocarde avec un score de Perugini de classe 2, hautement suggestif d'une amylose cardiaque à transthyréline (AC-ATTR) (figure 6). L'amylose cardiaque à chaînes légères a été exclue par électrophorèse des protéines sanguines et urinaires avec immunofixation et par l'analyse de la concentration des chaînes légères et de leur rapport, qui étaient tous deux dans la plage normale.

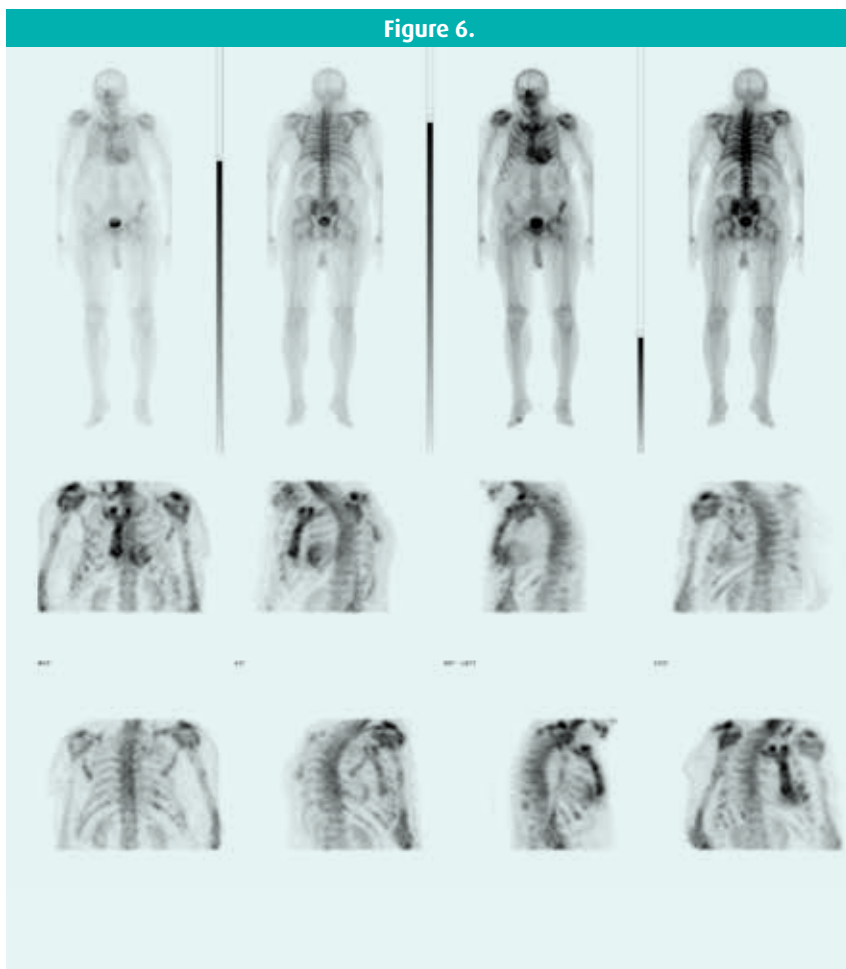


Figure 6.

Scintigraphie osseuse au Tc 99 DPD montrant une hyperfixation du traceur dans le myocarde avec un Perugini de classe 2, hautement suggestif d'une AC-ATTR.

Le patient a été testé afin de rechercher pour une forme héréditaire d'AC-ATTR. L'analyse n'a montré aucune mutation. Par conséquent, un diagnostic de type sénile d'AC-ATTR a été posé.

Le diagnostic final était une insuffisance cardiaque chronique décompensée dans le contexte de l'AC-ATTR avec une « SA pseudo-sévère » bas débit bas gradient et une FEVG réduite.

Traitement

Le patient a reçu un traitement symptomatique pour l'IC. Le bêtabloquant a été arrêté et les doses de bumétanide ont été augmentées. Il a poursuivi l'anticoagulation. Une valvuloplastie percutanée aortique par ballonnet a été réalisée comme pont vers le TAVI. Un traitement étiologique par tafamidis a été initié en ambulatoire dans le cadre d'un usage compassionnel lorsque le patient est revenu en classe III selon NYHA.

Discussion

L'AC-ATTR de type sénile est plus fréquente chez les patients atteints de SA, les deux entités étant des maladies de personnes âgées.¹ L'AC-ATTR de type sénile semble être beaucoup plus répandue chez les patients atteints de SA bas gradient^{2,3}. La SA sévère et l'AC-ATTR ont toutes deux un phénotype similaire avec une hypertrophie concentrique ou excentrique du VG. L'AC-ATTR peut d'ailleurs passer inaperçue chez les patients atteints de SA si la suspicion clinique n'est pas élevée.

À ce jour, il n'existe pas d'algorithme clair pour détecter l'AC-ATTR chez les patients atteints de SA. L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) est le premier et principal examen dans l'évaluation des patients atteints de SA. Il est donc important que le médecin qui effectue/révisé l'examen soit conscient de la possibilité d'une AC sous-jacente.

Ce cas clinique montre que l'ETT et les signaux d'alarme cliniques jouent un rôle essentiel dans la détection de l'AC-ATTR chez les patients atteints de SA. Si l'ETT ne permet pas de suspecter une AC-ATTR, le diagnostic peut être manqué.

Chez ce patient, l'ETT conventionnelle de repos présentait plusieurs signaux d'alarme suggérant une AC : le dysfonctionnement disproportionné du VG et du ventricule droit par rapport au degré de SA, la SA BDBG, l'épaississement des feuillets des valves mitrale et tricuspide, l'épaississement du septum interatrial et de la paroi libre du VD (figure 2 et 3). Il convient de noter que ce patient présentait un dysfonctionnement systolique du VG. On croit souvent, à tort, que l'AC-ATTR se présente avec une FEVG préservée, mais les patients peuvent présenter une FEVG réduite. L'analyse de la déformation longitudinale globale par *speckle tracking* a révélé un modèle d'épargne apicale relative rendant le diagnostic d'AC encore plus probable. L'épargne apicale relative est sensible (93 %) et spécifique

(82 %) pour distinguer l'AC de l'hypertrophie ventriculaire gauche⁴. Cependant, le modèle d'épargne apicale relative peut être trouvé chez les patients atteints de SA sévère et sans AC. Cependant, dans les cas de SA avec AC, les valeurs de déformation longitudinale globale sont nettement plus faibles, souvent inférieures à -12%¹. L'analyse systématique des déformations longitudinales est importante chez tous les patients atteints de SA pour améliorer la détection de l'AC.⁵

Plusieurs signaux d'alarme cliniques et électrocardiographiques étaient également présents. Ce patient atteint d'une SA BDBG présentait principalement des signes et des symptômes d'IC du côté droit et non un œdème pulmonaire aigu comme on pourrait s'y attendre dans le cas d'une SA sévère avec dysfonctionnement du VG. De plus, il présentait des symptômes d'IC sévère malgré une SA non sévère, ce qui suggère que la dysfonction systolique du VG n'était probablement pas secondaire à la SA mais à une maladie myocardique sous-jacente. Il a présenté une fibrillation auriculaire avec une fréquence cardiaque contrôlée 'spontanément' (la dose de bêtabloquant était négligeable). Ceci est discordant avec la fréquence cardiaque rapide attendue chez un patient atteint d'une IC décompensée avec une FEVG réduite. Une FC lente spontanée chez ce patient est suggestive d'anomalies de la conduction nodale atrio-ventriculaire liées à une infiltration amyloïde du système conducteur. De plus, la constatation classique de schémas d'hypertrophie échocardiographique-ECG discordants avec une hypertrophie du VG à l'ETT et le microvoltage à l'ECG étaient également présentes.

Le diagnostic final de l'AC-ATTR chez les patients atteints de SA suit les étapes classiques comme pour tout patient atteint d'AC-ATTR. La pierre angulaire est la scintigraphie osseuse au DPD et l'exclusion de l'AC AL par la réalisation d'une électrophorèse sérique et urinaire des protéines

avec immunofixation ainsi que le dosage des chaînes légères et leur rapport.⁶

En présence d'une échocardiographie hautement suggestive de l'AC et d'une scintigraphie osseuse montrant un degré élevé de fixation du traceur osseux dans le myocarde, le diagnostic d'AC-ATTR est très probable et aucune biopsie du myocarde n'est nécessaire.⁶

Les patients atteints d'AC-ATTR peuvent également mal tolérer des degrés modérés de SA, et le TAVI peut être une option thérapeutique pour ces patients. Des études concernant le bénéfice du TAVI chez les patients atteints de SA modérée et d'AC-ATTR sénile sont nécessaires pour permettre un traitement optimal de ces patients. ■

Références

- 1 Ternacle, J., Krapf, L., Mohty, D., Magne, J., Nguyen, A., Galat, A. et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (21), 2638-2651.
- 2 Rosenblum, H., Masri, A., Narotsky, D.L., Goldsmith, J., Hamid, N., Hahn, R.T. et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23 (2), 250-258.
- 3 Nitsche, C., Aschauer, S., Kammerlander, A.A., Schneider, M., Poschner, T., Duca, F. et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22 (10), 1852-1862.
- 4 Phelan, D., Collier, P., Thavendiranathan, P., Popovi, Z.B., Hanna, M., Plana, J.C. et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*, 2012, 98 (19), 1442-1448.
- 5 Robin, G., Cognet, T., Bouisset, F., Cariou, E., Méjean, S., Pradel, S. et al. Value of Longitudinal Strain to Identify Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis. *Circ J*, 2021, 85 (9), 1494-1504.
- 6 Dorbala, S., Ando, Y., Bokhari, S., Dispenzieri, A., Falk, R.H., Ferrari, V.A. et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28 (4), 1769-1774.