

Année 2021

N°: MS1232021

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de
Spécialité en : « **Cardiologie** »

Intitulé

**LES TROUBLES DU RYTHME ET DE LA
CONDUCTION DANS L'AMYLOSE CARDIAQUE.**

Présenté par :
Docteur OMAR FARAH HOUSSEIN

Sous la direction du
Professeur Rokya FELLAT

REMERCIEMENT

*Je remercie vivement mon maitre et rapporteur de Mémoire, Madame le
Professeur Rokya FELLAT, professeur de Cardiologie et de
Rythmologie.*

*Vous m'avez confié ce travail sans aucune réserve. Je souhaite être
digne de cet honneur. Dans notre pratique de tous les jours, j'ai trouvé
auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute
circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre gentillesse,
vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.*

*Veillez croire en l'expression de mon estime et de ma profonde
reconnaissance.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------------|---|
| AA | : Amyloses inflammatoires ou amylose |
| AIT | : d'accident ischémique transitoire |
| AL | : Amylose à chaînes légères |
| ATTR | : Amylose à transthyrétine |
| ATTR-h | : Amylose à transthyrétine héréditaire |
| ATTR-wt | : Amylose à transthyrétine sénile |
| BAV | : Bloc auriculo-ventriculaire |
| CL | : Chaînes légères |
| CLL | : Chaînes légères libres |
| CMH | : Cardiomyopathie hypertrophique |
| DAI | : Défibrillateur automatique implantable |
| ECG | : Electrocardiogramme |
| EPP | : Electrophorèse des protéines sériques |
| ESV | : Extrasystole ventriculaire |
| ETO | : Echocardiographie transœsophagienne |
| ETT | : Echocardiographie transthoracique |
| FA fib | : Rillation auriculaire |
| FEVG | : Fraction d'éjection ventriculaire gauche |
| FV | : Fibrillation ventriculaire |
| IEC | : Inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| MGUS | : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée |
| NYHA | : New York Health Association |
| SAP | : Substance amyloïde P |

TI : Temps d'inversion
TTR : Transthyrétine
TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue
TVS : Tachycardie ventriculaire soutenue
VD : Ventricule droit
VG : Ventricule gauche



Sommaire

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE | 4 |
| I. PROPRIETES COMMUNES AUX DIFFERENTES FORMES D'AMYLOSE [8] | 5 |
| 1. Structure physique : | 5 |
| 2. Formation des fibrilles : | 6 |
| II. NOMENCLATURE DE L'AMYLOSE SYSTEMIQUE..... | 7 |
| III. LES FORMES D'AMYLOSE CARDIAQUE..... | 9 |
| 1. Amylose à chaînes légères (AL)..... | 9 |
| 2. Les amyloses ATTR | 9 |
| IV. DIAGNOSTIQUER UNE AMYLOSE CARDIAQUE | 11 |
| 1. Manifestations extra cardiaque de l'amylose..... | 11 |
| 2. Manifestations cardiaques..... | 11 |
| 3. Les examens complémentaires | 12 |
| 3.1 Électrocardiogramme | 12 |
| 3.2 Biomarqueurs cardiaques | 13 |
| 3.3 Échocardiographie..... | 14 |
| 3.4 IRM cardiaque..... | 14 |
| 3.5 Scintigraphie myocardique au diphosphonate..... | 15 |
| 3.6 Recherche de chaînes légères..... | 15 |
| 3.7 Génotype | 16 |
| 3.8 Histologie : Diagnostic de certitude | 16 |

| | |
|---|----|
| V. ARYTHMIES ET TROUBLES DE LA CONDUCTION AU COURS DE L'AMYLOSE CARDIAQUE : REVUE DE LA LITTERATURE. | 17 |
| 1. Arythmies auriculaires | 17 |
| 1.1 Etiopathogénie de l'arythmie | 17 |
| 1.2 Prévalence. | 17 |
| 1.3 Risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et anticoagulation. | 18 |
| 1.4 Contrôle de la fréquence. | 18 |
| 1.5 Contrôle du rythme..... | 19 |
| 1.6 Cardioversion par choc électrique externe (CEE)..... | 20 |
| 1.7 Ablation endocavitaire. | 20 |
| 2. Arythmies ventriculaires | 21 |
| 3. Prévalence et implications pronostiques. | 21 |
| 4. Mort subite cardiaque et défibrillateur automatique implantable (DAI) | 21 |
| 5. Les troubles de la conduction | 22 |
| VI. LES GRANDES LIGNES THERAPEUTIQUES : | 23 |
| DEUXIEME PARTIE | 25 |
| I. PATIENTS ET METHODE : | 26 |
| II. RESULTATS:..... | 27 |
| 1. Observation n°1 : | 27 |
| 2. Observation n°2 : | 39 |
| III. DISCUSSION..... | 46 |
| CONCLUSION | 47 |
| RESUMES | 47 |
| BIBLIOGRAPHIE | 47 |



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: ECG d'admission montrant un bloc sino atrial de haut degré. | 28 |
| Figure 2: Torsade de pointe..... | 29 |
| Figure 3: ETT coupe para sternale grand axe montrant une hypertrophie du septum interventriculaire. | 30 |
| Figure 4: ETT en mode TM du ventricule gauche. | 30 |
| Figure 5: ETT en coupe para sternale petit axe montrant une hypertrophie ventriculaire gauche..... | 31 |
| Figure 6: ETT en coupe 4 cavités..... | 31 |
| Figure 7: Holter ECG montrant une torsade de pointe..... | 32 |
| Figure 8: ECG après mise en place d'un DAI..... | 34 |
| Figure 9: Radiographie thoracique montrant le DAI double chambre en place..... | 34 |
| Figure 10: EPP sériques montrant la présence d'un pic monoclonal à cheval sur les zones bêta2 et gammaglobulines. | 35 |
| Figure 11: Démarrage de la tachycardie..... | 37 |
| Figure 12: ATP non efficace sur la tachycardie. | 37 |
| Figure 13: Choc approprié avec arrêt de la tachycardie..... | 38 |
| Figure 14: ECG montrant un microvoltage avec aspect QS en antéro-septal. | 40 |
| Figure 15: EPP sériques montrant un pic monoclonal des gammaglobulines. | 42 |
| Figure 16: Enregistrement holter ECG montrant une salve d'ESV | 43 |
| Figure 17: Enregistrement holter montrant le démarrage de la tachycardie supraventriculaire. | 43 |
| Figure 18: Enregistrement holter montrant la tachycardie supraventriculaire | 44 |
| Figure 19: Enregistrement holter ECG montrant la terminaison de la tachycardie supraventriculaire | 44 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|---|
| Tableau I: les principales protéines fibrillaires amyloïdes selon l'ISA, leur précurseur et la topographie des atteintes tissulaires. | 8 |
|---|---|



Introduction

L'amylose constitue un groupe hétérogène de maladies liées à l'accumulation extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles, les fibrilles amyloïdes [1]. Ces dépôts amyloïdes peuvent être localisés ou systémiques. Les manifestations cliniques résultent de la localisation et du type de ces dépôts amyloïdes. Les tissus les plus fréquemment atteints sont les reins, le foie, le tube digestif, le système nerveux et le cœur. L'atteinte cardiaque va déterminer le pronostic. Deux précurseurs sont responsables des trois types d'amylose cardiaque: les chaînes légères (CL) d'immunoglobuline, impliquées dans les amyloses AL; la transthyrétine (TTR) mutée, impliquée dans les amyloses héréditaires (ATTR-h) ; et la TTR sauvage impliquée dans les amyloses séniles (ATTR-wt). L'atteinte cardiaque est rare et tardive dans les amyloses secondaires dites amyloses inflammatoires ou amylose AA [2]

Depuis 2008, les amyloses cardiaques figurent dans la classification européenne des cardiomyopathies, dans les catégories cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et cardiomyopathie restrictive [3] selon leur présentation phénotypique principale. La place des amyloses cardiaques dans les CMH croît encore dans les récentes recommandations européennes, qui en font un véritable diagnostic différentiel des CMH sarcomériques [4]. La forme AL reste la plus fréquente des amyloses cardiaques, mais les formes ATTR restent largement sous-estimées. En effet, les amyloses héréditaires pourraient représenter à elles seules plus de 5% des CMH [5]. De plus, la prévalence des amyloses séniles ne fait qu'augmenter, du fait du vieillissement des populations [6].

Le pronostic des amyloses cardiaques est sombre en l'absence de traitement et de prise en charge adaptée.

Diagnostiquer une amylose cardiaque signifie établir le diagnostic positif d'amylose, mais aussi déterminer le type d'amylose. Ce diagnostic est souvent complexe, reposant sur la présence d'un tableau clinique évocateur, un faisceau d'arguments biologiques et morphologiques, et nécessite le plus souvent la mise en évidence histologique de dépôts d'amylose pour un diagnostic de certitude.

Hormis l'insuffisance cardiaque, des taux élevés de trouble du rythme cardiaque et de trouble conducteur ont été décrits dans les cardiomyopathies AL et ATTR [7]. Un traitement accéléré et individualisé est nécessaire car ces troubles sont très symptomatiques et mal tolérés chez les patients présentant une amylose cardiaque.



Première partie

I. PROPRIETES COMMUNES AUX DIFFERENTES FORMES D'AMYLOSE [8]

1. Structure physique :

Tous les dépôts d'amylose ont en commun des propriétés structurales et tinctoriales caractéristiques résultant de la structure des fibrilles. En microscopie optique, les dépôts sont de siège extracellulaire et apparaissent homogènes et amorphes. Ils se confondent avec les dépôts tissulaires d'autre origine, d'où l'importance des colorations spécifiques. La coloration rouge Congo donne, en lumière polarisée, une biréfringence jaune-vert caractéristique. En microscopie électronique, les dépôts amyloïdes apparaissent constitués de fibrilles rigides, linéaires, non branchées, disposées en amas désordonnés de longueur indéfinie. Le diamètre des fibrilles est compris entre 7,5 et 10 nm. Une structure dite β -plissée antiparallèle est responsable de la fixation du rouge Congo.

Les fibrilles sont tous associées à des composants non fibrillaires dont la plus important est une glycoprotéine, appelée composant amyloïde P (peut constituer jusqu'à 15 % des dépôts). Ce composant P stabilise les dépôts et les rend insoluble en milieu organique. Il provient d'une protéine sérique normale synthétisée par le foie, voisine de la protéine C réactive, la SAP. La SAP se lie facilement aux glycosaminoglycanes, dont certains participent à la constitution des différentes amyloses et pourraient jouer un rôle dans les dépôts.

2. Formation des fibrilles :

La présence d'un précurseur protéique autologue, circulant ou produit localement est nécessaire pour la formation et le dépôt des fibrilles amyloïdes. La conversion en une structure secondaire bêta-plissée antiparallèle est un processus pathologique proche du repliement physiologique des protéines. Il se produit parce que la protéine peut avoir une propension naturelle à adopter une conformation anormale qui peut devenir apparente avec l'âge (par exemple la transthyrétine, protéine normale dont l'accumulation progressive entraîne l'amylose sénile) ou en raison d'une concentration anormalement élevée (par exemple la bêta2- microglobuline [β 2M]) responsable de l'amylose des hémodialysés). Un autre mécanisme, habituel au cours des amyloses héréditaires, est le remplacement d'un seul acide aminé dans une protéine normalement pas ou peu amyloïdogène. Enfin, le dérivé d'un précurseur, par clivage protéolytique ou autre, peut être à l'origine de l'amylose comme cela est le cas dans certaines amyloses immunoglobuliniques (AL) où la perte du domaine constant de certaines chaînes légères paraît favoriser leur polymérisation et la formation des fibrilles amyloïdes. Les fibrilles elles-mêmes paraissent capables d'accélérer la modification conformationnelle des précurseurs protéiques solubles, expliquant la rapidité de la formation des dépôts d'amylose AA. L'exemple des patients ayant une atteinte cardiaque liée à une amylose par mutation du gène de la TTR montre que les protéines mutées peuvent, comme les protéines prions pathologiques, induire une conformation des protéines normales conduisant à la formation de fibrilles. Chez ces patients, l'accumulation d'amylose dans le cœur se poursuit malgré une greffe hépatique amenant une quasi-disparition de la protéine mutée, la TTR normale continuant à se déposer au contact des fibrilles déjà formées.

II. NOMENCLATURE DE L'AMYLOSE SYSTEMIQUE

La classification actuelle des amyloses est basée sur la nature du précurseur protéique. A ce jour, plus d'une vingtaine de protéines différentes ont été reconnues comme agent causal d'une amylose.

Les recommandations de L'ISA (International Society of Amyloidosis) de 2010 proposent une nomenclature des amyloses systémiques appelée ISA Nomenclature Committee reposant sur la nature chimique du dépôt de la protéine fibrillaire amyloïde [9]. La lettre A désigne la protéine suivie d'un suffixe représentant son précurseur. La plus commune est l'amylose dont la protéine fibrillaire dérive des immunoglobines à chaînes légères (AL pour « amyloid light chains » en anglais).

Le tableau I issue de l'ISA [9] répertorie les différentes protéines.

| Amyloid protein | Precursor | Systemic (S) or localized, organ restricted (L) | Syndrome or involved tissues |
|-----------------|--|--|---|
| AL | Immunoglobulin light chain | S, L | Primary Myeloma-associated |
| AH | Immunoglobulin heavy chain | S, L | Primary Myeloma-associated |
| A β_2 M | β_2 -microglobulin | S | Hemodialysis-associated |
| ATTR | Transthyretin | L [†] S | Joints Familial Senile systemic Tenosynovium |
| AA | (Apo)serum AA | L [†] S | Secondary, reactive |
| AApoAI | Apolipoprotein AI | S | Familial |
| AApoAII | Apolipoprotein AII | L | Aorta, meniscus |
| AApoAIV | Apolipoprotein AIV | S | Familial |
| AGel | Gelsolin | S | Sporadic, associated with aging |
| ALys | Lysozyme | S | Familial (Finnish) |
| AFib | Fibrinogen α -chain | S | Familial |
| ACys | Cystatin C | S | Familial |
| ABri | ABriPP | S | Familial dementia, British |
| ALect2 | Leukocyte chemotactic factor 2 | S | Mainly kidney |
| ADan* | ADanPP | L | Familial dementia, Danish |
| A β | A β protein precursor (A β PP) | L | Alzheimer's disease, aging |
| APrP | Prion protein | L | Spongiform encephalopathies |
| ACal | (Pro)calcitonin | L | C-cell thyroid tumors |
| AIAPP | Islet amyloid polypeptide** | L | Islets of Langerhans Insulinomas |
| AANF | Atrial natriuretic factor | L | Cardiac atria |
| APro | Prolactin | L | Aging pituitary Prolactinomas |
| AIns | Insulin | L | Iatrogenic |
| AMed | Lactadherin | L | Senile aortic, media |
| AKer | Kerato-epithelin | L | Cornea, familial |
| ALac | Lactoferrin | L | Cornea |
| AOaap | Odontogenic ameloblast-associated protein | L | Odontogenic tumors |
| ASemI | Semenogelin I | L | Vesicula seminalis |

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

[†]ADan comes from the same gene as ABri.

[‡]Also called 'amylin'.

Tableau I: les principales protéines fibrillaires amyloïdes selon l'ISA, leur précurseur et la topographie des atteintes tissulaires.

III. LES FORMES D'AMYLOSE CARDIAQUE

1. Amylose à chaînes légères (AL).

Les amyloses AL sont toujours liées à une anomalie clonale B, le myélome ou la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), aboutissant à la sécrétion sérique d'une CL libre monoclonale. C'est une pathologie systémique dont l'atteinte cardiaque est la plus fréquente bien qu'inconstante ($\approx 50\%$) et peut être associée à d'autres atteintes d'organe: rénale ($\approx 50\%$), hépatique ($\approx 16\%$), ou digestive ($\approx 10\%$). Elle représente 60 % des cardiopathies amyloïdes. [10]. Le diagnostic hématologique repose sur l'identification de la CL dans le sérum par électrophorèse des protéides sériques, immunofixation, et dosage des CL libres (CLL), associés à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones par électrophorèse des protéides urinaires (observée isolément dans 5% des cas) [11]. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans et deux tiers des patients sont des hommes.

2. Les amyloses ATTR

La TTR est une protéine synthétisée par le foie sous forme de monomères. Ces monomères s'assemblent en tétramères qui transportent des protéines (ex. : hormone thyroïdienne, vitamine D) dans le sang. Les amyloses TTR sont de deux types :

- amylose ATTR-wt dont le précurseur est la TTR non mutée survenant quasi exclusivement chez des hommes âgés. Les mécanismes de cette amylose ne sont pas connus ;

- amylose ATTR-h : la forme familiale où la TTR est mutée [12]. La transmission est autosomique dominante. Plus de 100 mutations pathogènes du gène codant pour la TTR ont été identifiées. Les dépôts tissulaires comportent également de la TTR non mutée. L'atteinte tissulaire est variable suivant la mutation. Certaines mutations (Val122Ile, Ser77Tyr...) touchent principalement ou exclusivement le cœur. Ces cas d'amylose sont sous-estimés dans la population des patients cardiaques. La pénétrance de ces mutations est variable suivant le fond génétique et la mutation. Les cas sporadiques se révèlent généralement tardivement, c'est-à-dire après 50-60 ans. Le diagnostic se fait sur l'analyse anatomopathologique qui retrouve des dépôts d'amylose avec un immunomarquage positif pour TTR. Le test génétique réalisé par séquençage identifie la mutation du gène de la TTR.

IV. DIAGNOSTIQUER UNE AMYLOSE CARDIAQUE

1. Manifestations extra cardiaque de l'amylose

Les manifestations extracardiaques sont diverses et varient en fonction du type d'amylose: syndrome du canal carpien, macroglossie, hématome périorbitaire, etc. Les atteintes neurologiques prédominent sur le système nerveux autonome et sur les nerfs périphériques avec une atteinte des fibres longues dépendantes. L'atteinte nerveuse périphérique se traduit cliniquement par des troubles sensitifs associés à des paresthésies des extrémités. Il n'est pas rare que les symptômes neurologiques soient attribués à tort à d'autres causes neurologiques notamment chez le sujet âgé (neuropathie diabétique, spondylodysthésis, etc.).

L'atteinte du système nerveux autonome peut être au premier plan (forme AL et forme TTR héréditaire) et toucher toutes les fonctions autonomes entraînant des gastroparésies responsables de vomissements incoercibles sources de dyskaliémie, de troubles des fonctions génito-urinaires sources d'infections et d'hypotensions orthostatiques sévères. Devant la multiplicité de ces symptômes, il n'est pas rare que le patient ne soit pas pris au sérieux.

2. Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques d'une amylose sont liées aux dépôts amyloïdes. Ces derniers peuvent théoriquement infiltrer toutes les structures cardiaques (ventricules, oreillettes, valves, tissu conducteur, vaisseaux).

La présentation classique (tardive) d'une amylose cardiaque est une cardiopathie hypertrophique au profil hémodynamique restrictif, avec insuffisance cardiaque diastolique où l'importance des signes d'insuffisance

cardiaque droite peut paraître disproportionnée. Les troubles de la conduction sont fréquents, généralement à type de bloc auriculo-ventriculaire ou plus rarement sino-atrial. Les troubles du rythme auriculaire sont eux aussi fréquents, tandis que les troubles du rythme ventriculaires sont plus rares, mais probablement sous-estimés. En résulte la survenue de syncope et de mort subite.

L'atteinte dysautonomique peut aussi conduire à des syncopes ou des épisodes d'hypotension orthostatique important, compliquant ainsi la prescription des habituels traitements de l'insuffisance cardiaque. De rares cas de douleurs thoraciques sont décrits dans le cadre des symptômes d'insuffisance coronarienne ou un infarctus myocardique secondaire à des dépôts amyloïdes des artères coronaires. Un état d'hypercoagulabilité due à l'amylose et la diminution de la contractilité atriale droite et gauche peuvent entraîner la survenue d'embolies pulmonaires ou systémiques.

3. Les examens complémentaires

3.1 Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est anormal dans 90 % des cas d'amylose cardiaque. Le microvoltage est classique, et est défini par des QRS < 5 mm dans les dérivations périphériques et < 10 mm dans les dérivations précordiales. Il est plus fréquemment observé dans les amyloses AL que ATTR, mais non constant. Une amplitude de QRS normale ou diminuée discordant avec des parois ventriculaires gauches épaissies, est très évocatrice et spécifique d'amylose, mais malheureusement très peu sensible (surtout dans la forme ATTR-h).

L'ECG peut également montrer une hypertrophie auriculaire et plus rarement ventriculaire. Une pseudo-onde Q dans les territoires antéroseptal, inférieur ou latéral, est aussi fréquent (50 %), évoquant à tort le diagnostic de cardiopathie ischémique, tout comme des anomalies non spécifiques de la repolarisation. Les blocs auriculo-ventriculaire du premier degré sont retrouvés dans plus de 20 % des cas ; la présence d'un bloc de branche (gauche) ou un aspect fragmenté des QRS sont fréquents, surtout dans les amyloses ATTR. Enfin les troubles du rythme supraventriculaires de type fibrillation ou flutter sont retrouvés dans 10 à 15 % des cas, plus fréquents que les troubles du rythme ventriculaires (5 %). L'aspect paroxystique de ces troubles du rythme et de la conduction peut être recherché par la réalisation d'un Holter, qui pourra également montrer l'absence de variabilité du rythme cardiaque en rapport avec une dysautonomie. [13].

3.2 Biomarqueurs cardiaques

Les peptides natriurétiques sont fréquemment augmentés dans les formes sévères de cardiopathie amyloïde. Les troponines I et T sont fréquemment augmentées et cela en l'absence de coronaropathie. La hausse de ces marqueurs est le témoin d'une souffrance des cardiomyocytes du fait de l'infiltration myocardique. Un score de gravité dans les amyloses AL (*Mayo Clinic*) a été établi avec l'élévation des marqueurs et définit le protocole de chimiothérapie en permettant le suivi des patients. La diminution des marqueurs est un facteur de bon pronostic traduisant la réponse à la chimiothérapie [14].

3.3 Échocardiographie

Un épaissement myocardique important est retrouvé à l'échocardiographie 2D et M-mode. L'hypertrophie ventriculaire gauche est généralement concentrique et s'associe à une hypertrophie ventriculaire droite. Les valves peuvent être épaissies par les dépôts amyloïdes. Un myocarde granité et scintillant est fréquemment observé. Celui-ci est non spécifique de l'amylose et peut se voir dans d'autres pathologies cardiaques. L'épanchement péricardique n'est pas constant. La présence de la triade hypertrophie ventriculaire droite et gauche et épanchement péricardique est très évocatrice d'amylose mais est inconstante. Au Doppler pulsé transmitral, un aspect restrictif $E/A > 2$ est retrouvé dans les formes tardives alors que dans les formes précoces un E/A normal ou < 1 peut être observé. au Doppler tissulaire les vitesses myocardiques sont diminuées. La fraction d'éjection n'est altérée que dans les stades les plus tardifs ce qui explique souvent un retard diagnostique. L'analyse fine de la contractilité par les indices de déformation (*2D-strain*) est plus sensible que la FEVG. Dans l'amylose, le *2D-strain* global du ventricule gauche est diminué avec une prédominance sur les segments basaux et une préservation des segments apicaux [15]

3.4 IRM cardiaque

L'IRM cardiaque précise les anomalies morphologiques décrites ci dessus. Les dépôts d'amylose sont visualisés par un rehaussement tardif après injection de gadolinium en séquence T1 avec annulation du signal du myocarde sain (technique d'inversion-récupération) [16]. Ce rehaussement est lié à la stagnation du gadolinium et également observé en cas de fibrose myocardique. Ce rehaussement dans l'amylose cardiaque peut être sous-endocardique ou

diffus. Il peut être visible sur l'ensemble des parois myocardiques, ce qui est très en faveur d'un processus infiltratif. Une difficulté ou impossibilité de régler le Temps d'inversion (TI) correctement pour discriminer le myocarde du pool sanguin en raison de la rétention du gadolinium est également observée. L'utilisation de séquences en phase (dites PSIR) permet de s'affranchir du réglage du TI et est utile dans le diagnostic IRM de cette maladie. À noter qu'en cas d'amylose cardiaque, le myocarde se noircit pour des valeurs de TI scout plus courtes que celles du pool sanguin.

3.5 Scintigraphie myocardique au diphosphonate

Les traceurs diphosphonates (DPD, HMDP) utilisés pour les scintigraphies osseuses marquent les dépôts d'amylose cardiaque. La cause de leur fixation cardiaque n'est pas connue. Elle semble plus spécifique des dépôts amyloïdes composés de TTR que de chaînes légères [17]. Si les examens à la recherche d'une amylose AL sont négatifs et qu'une biopsie extra-cardiaque est positive avec un marquage positif des anticorps à la TTR, une fixation myocardique diffuse et intense à la scintigraphie est en faveur d'une amylose TTR (héréditaire ou sénile). L'absence de fixation ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

3.6 Recherche de chaînes légères

Une électrophorèse des protéines, une immunofixation, un dosage sérique des CL libres circulantes et une recherche d'une protéinurie de Bence-Jones font partis des examens sanguins à réaliser dans le diagnostic biologique. Cela permet d'identifier le pic monoclonal et permet de quantifier la chaîne anormale (κ ou λ).

3.7 Génotype

L'analyse du gène de la TTR par séquençage est utile pour établir le diagnostic d'amylose TTR. Il doit être réalisé chez tous les patients ayant une amylose TTR quel que soit l'âge.

3.8 Histologie : Diagnostic de certitude

Le diagnostic d'AC repose sur l'examen anatomopathologique. Les biopsies à réaliser doivent d'abord être "non invasives" (glandes salivaires, graisse abdominale). Si elles reviennent négatives, cela ne doit pas éliminer le diagnostic et doit aboutir à la réalisation d'autres biopsies en fonction de la localisation et du type d'amylose (rénale, ostéoméduillaire et bien sûr cardiaque). L'examen d'anatomopathologie retrouve des dépôts éosinophiles en coloration hémalum-éosine, une fixation du rouge Congo et une biréfringence jaune vert en lumière polarisée. Les immunomarquages précisent la protéine responsable des fibrilles amyloïdes (anticorps antitranssthyrétine, kappa, lambda, fibrinogène, apo A1...)

V. ARYTHMIES ET TROUBLES DE LA CONDUCTION AU COURS DE L'AMYLOSE CARDIAQUE : REVUE DE LA LITTERATURE.

1. Arythmies auriculaires

1.1 Etiopathogénie de l'arythmie

Les mécanismes de l'arythmie dans l'amylose cardiaque sont considérée comme multifactorielle. Le dépôt de fibrilles amyloïdes et l'infiltration du myocarde provoquent un épaissement des parois auriculaires et ventriculaires, s'ensuit une altération de la relaxation et un remplissage restrictif [18]. Une pression de remplissage élevée entraîne une dilatation auriculaire, prédisposant à la fibrillation auriculaire (FA) et à d'autres arythmies auriculaires. De plus, le dépôt d'amyloïde dans les oreillettes favorisait la fibrose myocardique et le remodelage structurel, prédisposant à nouveau à la FA [18].

1.2 Prévalence.

Les arythmies auriculaires semblent être plus fréquentes dans l'amylose cardiaque que dans la population générale. Les estimations de la prévalence dans la population varient selon le type d'amylose, et le ATTR-wt semble être associé au risque le plus élevé de FA [19]. Les patients atteints de ATTR-wt sont plus susceptibles d'être âgés, de sexe masculin et d'avoir une insuffisance cardiaque plus longue, ce qui augmente leur risque [19]. Bien que la FA semble être assez courante, la présence de FA n'a pas été associée à des différences de survie globale chez les patients présentant une AC [19]. Cela peut s'expliquer par le mauvais pronostic global et l'espérance de vie limitée de la maladie elle-même.

1.3 Risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et anticoagulation.

L'amylose cardiaque a été associée à un risque élevé de thrombus intracardiaque, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique par rapport à la population générale. L'infiltration amyloïde à la fois des oreillettes droite et gauche a été suggérée comme mécanisme physiopathologique conduisant à une contractilité auriculaire réduite, une stase sanguine, une dysfonction endothéliale et une hypercoagulabilité relative prédisposant à la formation de thrombus [20]. Cela expliquerait la survenue d'AVC chez les patients atteints d'amylose cardiaque en rapport avec des thrombi auriculaires même en rythme sinusal [20]. Ce risque d'AVC est encore plus grand en cas de FA [21]. Les lignes directrices pour l'anticoagulation basées sur le score CHA₂DS₂-VASc ne semble pas être applicables aux patients atteints d'ATTR. Les taux de thrombus intracardiaque chez les patients atteints d'amylose cardiaque AL semblent être similaires, ce qui conduit certains experts à suggérer que tous les patients atteints de FA et d'amylose cardiaque se voient proposer une anticoagulation orale quel que soit le score CHA₂DS₂-VASc.

1.4 Contrôle de la fréquence.

Une compréhension de l'hémodynamique sous-jacente à l'amylose cardiaque est essentielle dans la gestion des arythmies auriculaires dans cette population. Les patients atteints d'amylose cardiaque ont souvent une physiologie restrictive avec un volume systolique bas et fixe qui nécessite :

- des pressions de remplissage élevées pour préserver le volume systolique

- une fréquence cardiaque plus rapide pour maintenir un débit cardiaque adéquat [22].

Un contrôle agressif de la fréquence cardiaque est à éviter. Cela peut engendrer une gestion difficile de la thérapie pharmacologique. En général, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et la digoxine sont mal tolérée et doit être utilisée avec prudence dans l'AC en raison de la dépression de la fréquence, qui est l'un des principaux facteurs du débit cardiaque [23]. Il a été rapporté que l'utilisation de ces agents précipite l'hypotension et la décompensation de l'insuffisance dans le cadre d'une dysautonomie associé [24].

1.5 Contrôle du rythme.

Compte tenu des risques associés aux bêta-bloquants, aux inhibiteurs calciques et à la digoxine dans l'amylose cardiaque, de nombreux experts privilégient l'utilisation de antiarythmiques pour la gestion des arythmies auriculaires [23]. L'amiodarone semble être bien tolérée dans cette population et peut être l'antiarythmique de choix. En raison de la physiologie de remplissage restrictive et de la dépendance à la fréquence cardiaque, ces patients sont mieux maintenus en rythme sinusal. D'un point de vue physiologique, le bénéfice du contrôle du rythme peut être inefficace chez ceux qui sont asymptomatiques avec une physiologie restrictive, car le remplissage ventriculaire se produit au début de la diastole avec un remplissage négligeable avec le "coup de pied" auriculaire, comme suggéré par le flux mitral au doppler.

1.6 Cardioversion par choc électrique externe (CEE).

Vu le risque de précipiter une hypotension ou une décompensation due aux effets inotrope ou chronotrope négatifs des médicaments, la cardioversion par CEE peut être une option intéressante pour les tachyarythmies auriculaires symptomatiques ou instables. L'utilisation du CEE chez les patients atteints de FA et d'amylose cardiaque aurait des taux de succès et de récurrence variables [19]. Mais souvent cette procédure est annulée devant la présence de thrombi intracardiaques élevée malgré une anticoagulation appropriée chez les patients atteints d'amylose cardiaque. La réalisation d'une échocardiographie transœsophagienne (ETO) est nécessaire avant le CEE chez tous les patients atteints d'amyloïde cardiaque et de FA, quel que soit le statut d'anticoagulation. Les taux de complications (arythmie ventriculaire, la bradyarythmie, l'hypoxémie et l'accident vasculaire cérébral) de cardioversion et de récurrence à long terme semblent être plus élevés chez ces patients que dans la population générale. Mais le taux de réussite initial du CEE semble similaire [19].

1.7 Ablation endocavitaire.

Peu de données existent sur l'innocuité et l'efficacité de l'ablation pour les arythmies auriculaires chez les patients présentant une amylose cardiaque [19]. Les résultats sont en faveur de taux significativement élevés de récurrence de FA.

2. Arythmies ventriculaires

3. Prévalence et implications pronostiques.

Les arythmies ventriculaires semblent être fréquentes dans l'amylose cardiaque et ont des implications pronostiques. La présence de battements ventriculaires prématurés, la tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) et la tachycardie ventriculaire soutenue (TVS) lors de la surveillance cardiaque chez les patients atteints d'amylose cardiaque ont été associées à une mort subite cardiaque [25].

4. Mort subite cardiaque et défibrillateur automatique implantable (DAI)

La moitié des patients atteints d'amylose cardiaque meurent subitement; cependant, l'implantation d'un DAI pour la prévention primaire et secondaire dans l'amylose cardiaque n'a pas été fortement soutenue par les lignes directrices des experts [22].

Les raisons peuvent être les suivantes :

- la cause la plus fréquente de mort subite a été historiquement considérée comme secondaire à une dissociation électromécanique entraînant une activité électrique sans pouls plutôt qu'une arythmie ventriculaire mortelle [22],
- la suggestion que l'amylose cardiaque comporte un seuil de défibrillation plus élevé qui peut être réfractaire au traitement par DAI [26],

- un pronostic et une espérance de vie historiquement mauvais dans cette population.

La Société européenne de cardiologie (ESC 2015) attribue une classe IIa, niveau de preuve : C, pour l'implantation d'un DAI en prévention secondaire, et recommande de prendre en considération les personnes atteintes d'amylose cardiaque AL ou ATTR-h avec une arythmie ventriculaire provoquant une instabilité hémodynamique, une espérance de vie > 1 an et un bon état général. Une prise de décision individualisée pour la prévention primaire et secondaire de l'implantation du DAI dans l'amylose cardiaque est recommandée en 2017 par l'American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society. Les auteurs des lignes directrices américaines soulignent aussi l'incertitude concernant le bénéfice supplémentaire du DAI dans l'amylose AL par rapport à l'amylose ATTR.

5. Les troubles de la conduction

Le trouble de la conduction est très fréquent dans l'amylose cardiaque, et le bloc auriculo-ventriculaire(BAV) semble être plus fréquent que l'atteinte du nœud sinusal pur [27]. La physiopathologie pour expliquer cela reste incomplètement comprise.

Les *pacemakers* définitifs sont généralement indiqués pour les patients avec un trouble conducteur sévère (3).

VI. LES GRANDES LIGNES THERAPEUTIQUES :

Selon le type d'amylose, l'extension des dépôts amyloïdes et de l'importance de l'atteinte cardiaque, le pronostic et l'évolution sont différents.

Dans le processus du dépôt amyloïde, l'équilibre entre la formation et l'élimination a une variabilité individuelle. Ce processus peut être réversible.

Un traitement peut théoriquement agir soit en augmentant la vitesse d'élimination des dépôts constitués soit en réduisant la production ou les taux sériques du précurseur amyloïdogène et donc la formation de nouveaux.

Le traitement est basé essentiellement sur le traitement diurétique et la restriction sodée adaptés au niveau de congestion.

Les médicaments bradycardisants ne sont pas recommandés vu que le seul moyen de maintenir un débit cardiaque suffisant est une fréquence cardiaque élevée. Les médicaments dromotropes négatifs sont contre indiqués sachant qu'ils peuvent aggraver les troubles de la conduction. L'atteinte dysautonomique peut être aggravé par les médicaments hypotenseurs et entraîner des chutes.

L'amiodarone est le médicament de choix pour maintenir un rythme sinusal en cas de FA. Le dépistage des troubles de la conduction est nécessaire, tout d'abord sur l'ECG puis sur des Holters. L'implantation de *pacemaker* doit être large dès que des anomalies apparaissent. L'anticoagulation est initiée même en rythme sinusal [21].

Une transplantation cardiaque peut être une option chez des patients jeunes avec une atteinte cardiaque isolée [28].

Dans le traitement spécifique de l'amylose AL, certaines thérapies actuelles visent à réduire la production des chaînes légères par chimiothérapies [29, 30].

Dans le traitement médical des amyloses TTR, un stabilisateur du tétramère de la TTR (le Tafamidis) semble améliorer le pronostic lors d'une atteinte cardiaque [31, 32].



Deuxième Partie

I.PATIENTS ET METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique, portant sur 02 malades, menée au du service de cardiologie "A" au sein du CHU Ibn SINA de Rabat.

L'objectif de l'étude est de dégager une gestion claire et précise de la prise en charge des troubles de rythme et de conduction dans l'AC.

Le critère d'inclusion a été le diagnostic d'une atteinte cardiaque amyloïde retenu devant des signes échocardiographiques évocateurs associé à une IRM cardiaque typique d'une AC et une amylose systémique confirmée par une biopsie extracardiaque.

Les dossiers des patients ainsi que les comptes rendus des examens complémentaires, ont été relus de manière rétrospective pour un recueil des données cliniques, électriques, morphologiques, biologiques et histologiques.

Tous nos patients ont bénéficié d'un ECG, d'un Holter ECG mais pas d'exploration électrophysiologique.

II.RESULTATS:

1. Observation n°1 :

Il s'agit d'un patient âgé de 59ans habitant à Rabat admis le 15/08/2020 à l'USI du service de Cardiologie A du CHU Ibn Sina pour malaise lipothymique.

Comme facteurs de risque cardiovasculaire, on retrouve un tabagisme actif.

L'histoire de la maladie remonte à 2mois avant l'hospitalisation par l'installation d'une dyspnée de stade II de la classe NYHA, motivant une consultation le 12/08/2020 chez un cardiologue et la mise sous un traitement comprenant un bêta- bloquant et un diurétique (Tenormine 100mg ½ comprimé par jour et Aldactone 50mg ½ comprimé par jour).

L'évolution est marquée par la survenue d'un malaise lipothymique et d'une asthénie intense dès la 1^{ère} prise des médicaments associés à une douleur thoracique atypique intense et prolongée d'où sa consultation aux urgences du CHU et le transfert au service de Cardiologie pour un complément de prise en charge.

Le patient rapporte également la notion de douleur de l'hypochondre droit associée à des vomissements bilieux.

L'examen à l'admission

Retrouve une pression artérielle (PA) à 120 /90 mmHg, une fréquence cardiaque (FC) à 40bpm, une SpO2 à 97% à l'air ambiant et des signes périphériques d'insuffisance cardiaque droite à savoir une turgescence des veines jugulaires, un reflux hépato-jugulaire ainsi qu'une hépatomégalie sensible, mais pas d'œdème des membres inférieurs.

La radiographie du thorax montre une silhouette cardiaque normale et un parenchyme pulmonaire sans particularités.

L'ECG à l'admission

Retrouve un bloc sino atrial de haut degré avec une fréquence ventriculaire moyenne à 40bpm et des ondes T négatives en antérieur.

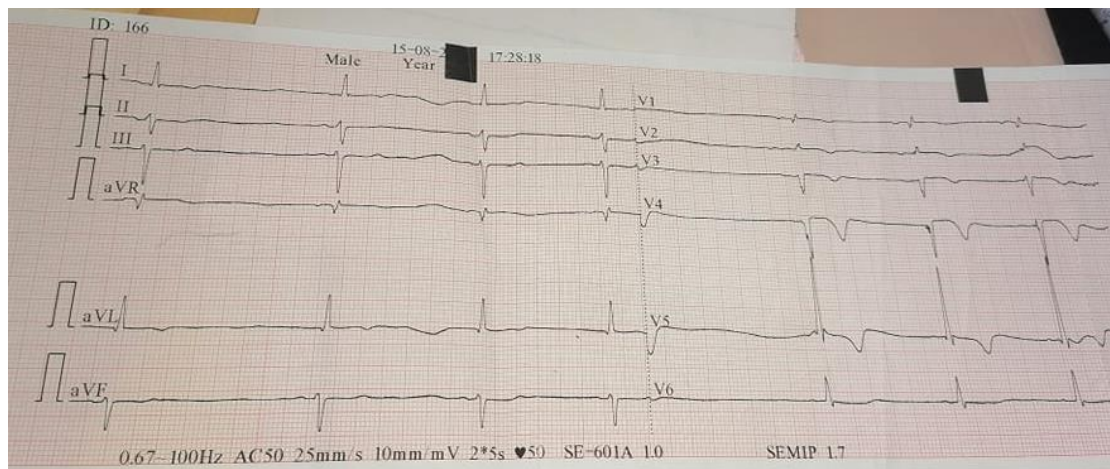


Figure 1: ECG d'admission montrant un bloc sino atrial de haut degré.

Holter ECG :

Objective un bloc sino atrial de haut degré associé à des extrasystoles ventriculaires (ESV) classées stade IV de Lown avec un accès de torsade de pointe.

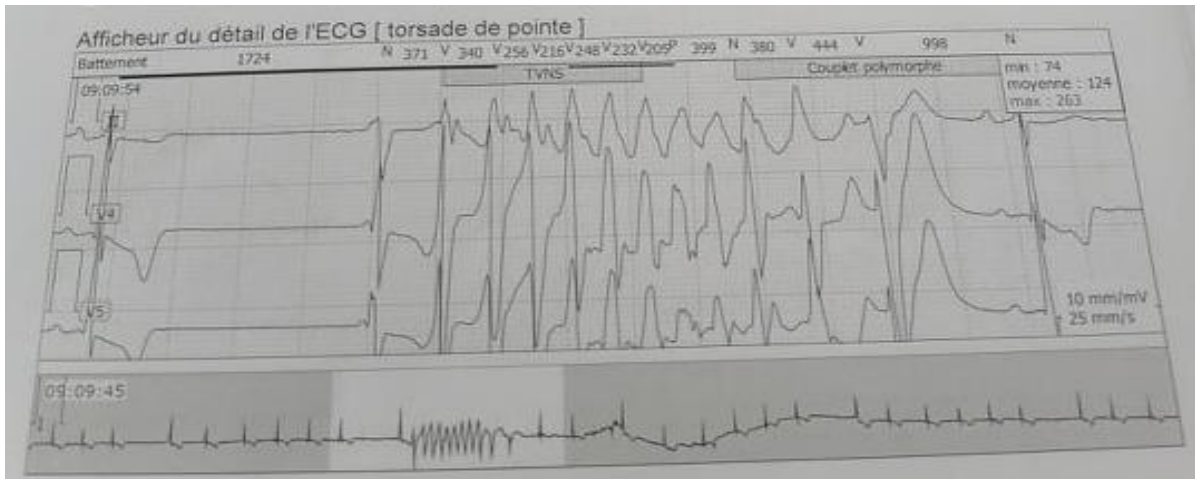


Figure 2: Torsade de pointe.

Le bilan biologique est sans particularités notamment le bilan thyroïdien.

L'Echocardiographie transthoracique retrouve :

- Un VG de taille normale avec des parois hypertrophiées avec un septum interventriculaire à 12 mm et une paroi postérieure à 13 mm,
- Une FEVG est estimé à 75%,
- Des pressions de remplissage du VG élevées,
- Une oreillette gauche qui est dilatée,
- Des cavités droites non dilatées avec une bonne fraction d'éjection du ventricule droit,
- Une probabilité intermédiaire d'hypertension pulmonaire,
- Une insuffisance aortique et une insuffisance mitrale légère.



Figure 3: ETT coupe para sternale grand axe montrant une hypertrophie du septum interventriculaire.

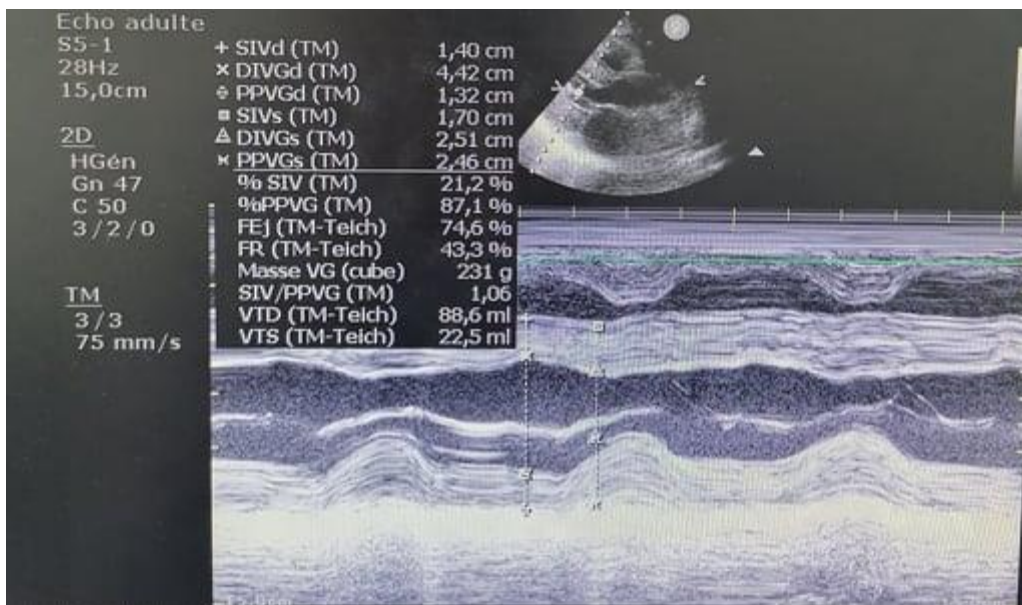


Figure 4: ETT en mode TM du ventricule gauche.

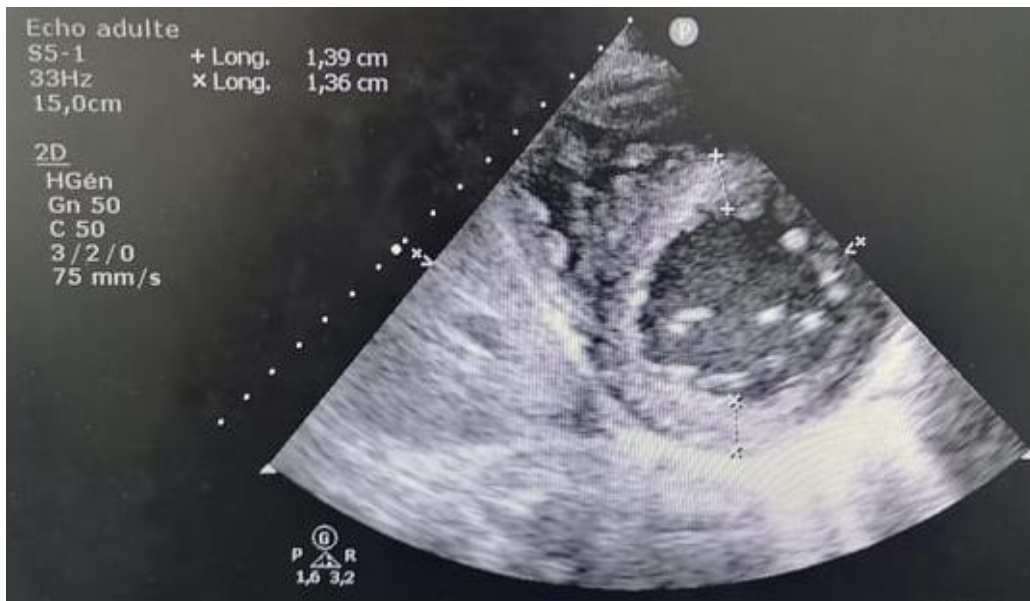


Figure 5: ETT en coupe para sternale petit axe montrant une hypertrophie ventriculaire gauche.

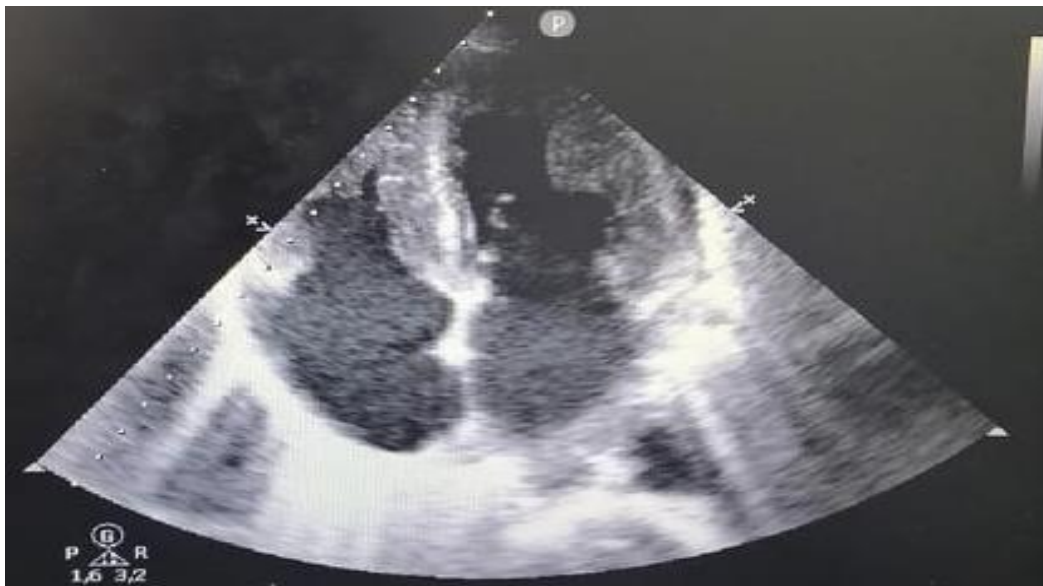


Figure 6: ETT en coupe 4 cavités.

Echographie abdominale montre :

- Une hépatomégalie homogène avec une dilatation des veines sus-hépatiques,
- VP de diamètre limite à 13mm.

L'évolution :

Au cours de son hospitalisation, le patient a présenté une poussée d'insuffisance cardiaque et une TVS nocturne ayant nécessité un CEE et l'administration d'amiodarone en association avec les diurétiques injectables et un bêtabloquant à faible dose. Une antibiothérapie injectable ainsi qu'une anticoagulation préventive ont été débutés.

L'holter ECG a objectivé une torsade de pointe sur une bradycardie, d'où la mise en place d'une sonde de stimulation provisoire réglée à une fréquence de 80bpm.

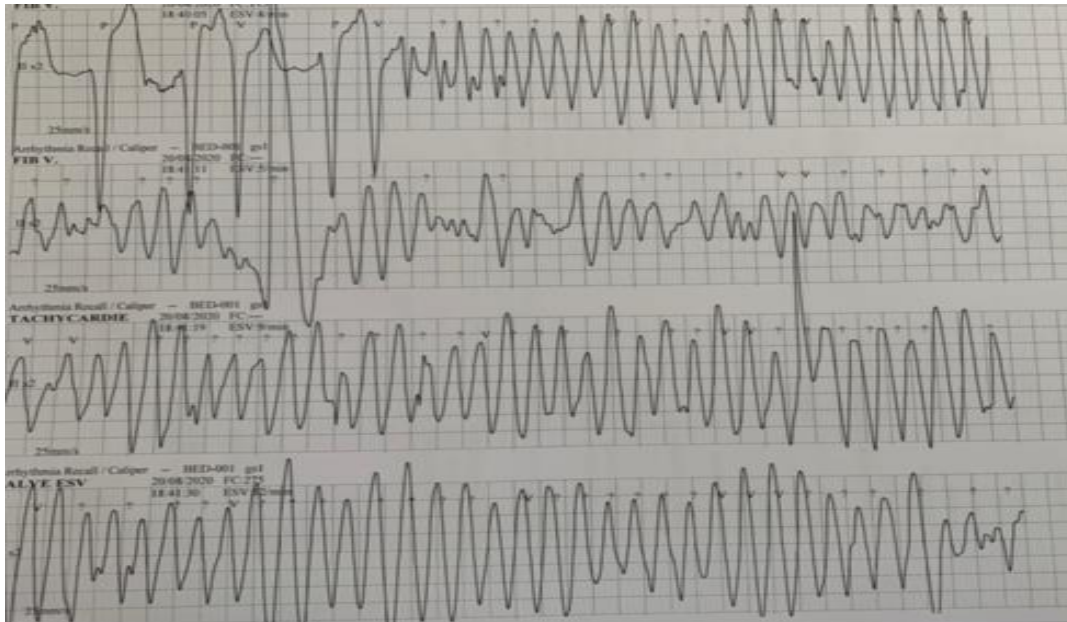


Figure 7: Holter ECG montrant une torsade de pointe.

Dans le cadre du bilan étiologique , il a été réalisé une coronarographie qui s'est révélée normale et une IRM cardiaque qui a mis en évidence un aspect de cardiomyopathie hypertrophique pouvant être compatible avec une amylose cardiaque.

Conclusion :

Il s'agit d'un patient de 59ans, sans ATCD particuliers ni stigmates de cardiopathie ischémique présentant un trouble de rythme associant une dysfonction sinusale et une hyperexcitabilité ventriculaire à type de tachycardie ventriculaire récidivante et de torsade de pointe réduites par CEE et dont l'échocardiographie et l'IRM orientent vers une amylose cardiaque .

Le 31/08/2020, le patient a bénéficié de la mise en place d'un DAI double chambre avec des suites opératoires simples.

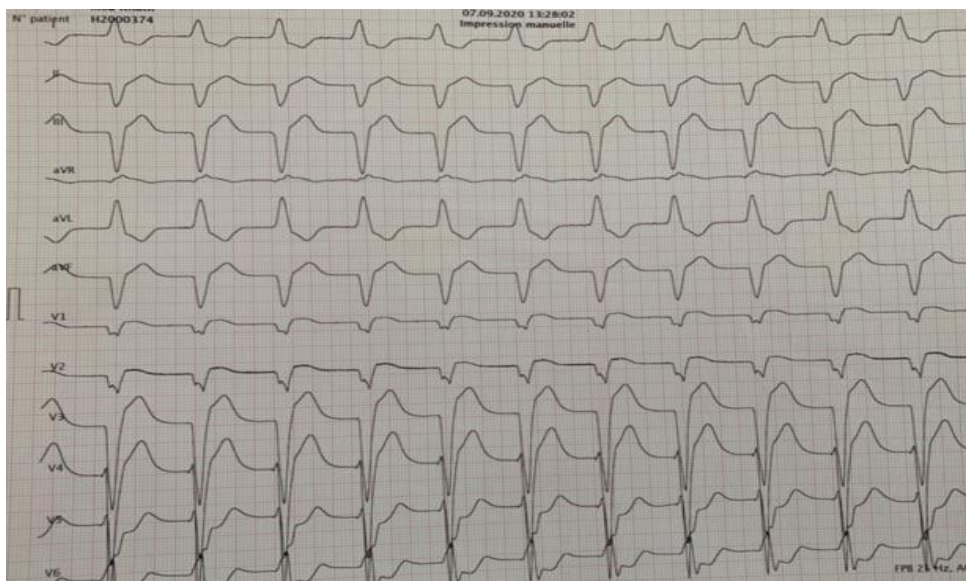


Figure 8: ECG après mise en place d'un DAI.



Figure 9: Radiographie thoracique montrant le DAI double chambre en place.

Toujours dans le cadre du bilan étiologique, un complément de bilan est alors réalisé en concertation avec les médecins internistes et à confirmé le diagnostic en montrant :

A l'électrophorèse des protides (EPP) ont retrouve:

Une importante hypoalbuminémie associée à une élévation des alpha 1 globulines et la présence d'un pic monoclonal à cheval sur les zones bêta2 et gammaglobulines.

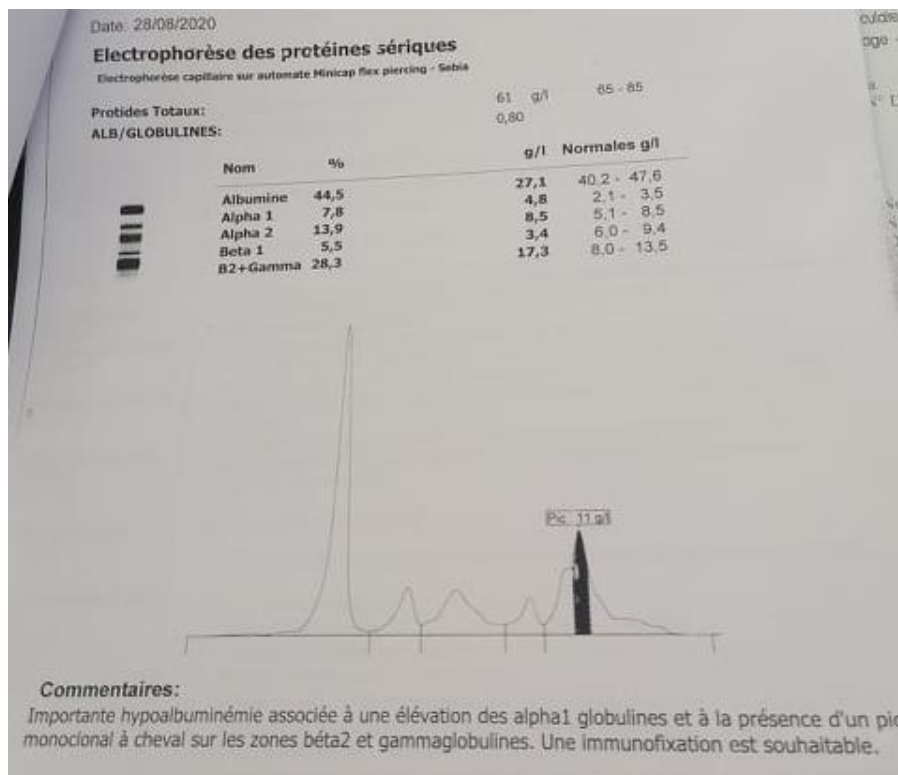


Figure 10: EPP sériques montrant la présence d'un pic monoclonal à cheval sur les zones bêta2 et gammaglobulines.

A l'Immunofixation on a une présence d'une bande alpha lambda (IgA lambda).

A la biopsie des glandes salivaires :

Est retrouvé la présence de discrets dépôts amyloïdes en faveur d'une amylose.

Au myélogramme :

Est en faveur d'un myélome multiple avec une moelle riche comportant des mégacaryocytes assez nombreux et un envahissement à 67% par des plasmocytes d'aspect souvent dystrophique.

Un traitement spécifique d'amylose AL a été préconisé. Pendant que le patient attendait la prise en charge de ce traitement couteux, une récurrence de tachycardie ventriculaire est survenue a domicile, et a été efficacement détecté par le DAI qui a envoyé un choc ressenti par le patient.

L'interrogation du dispositif a mis en évidence un passage en fibrillation ventriculaire (FV) à 230bpm ayant déclenché une stimulation antitachycardiques (*Antitachycardia pacing* ou ATP) sans succès puis délivrance d'un choc approprié permettant le retour au rythme sinusal.

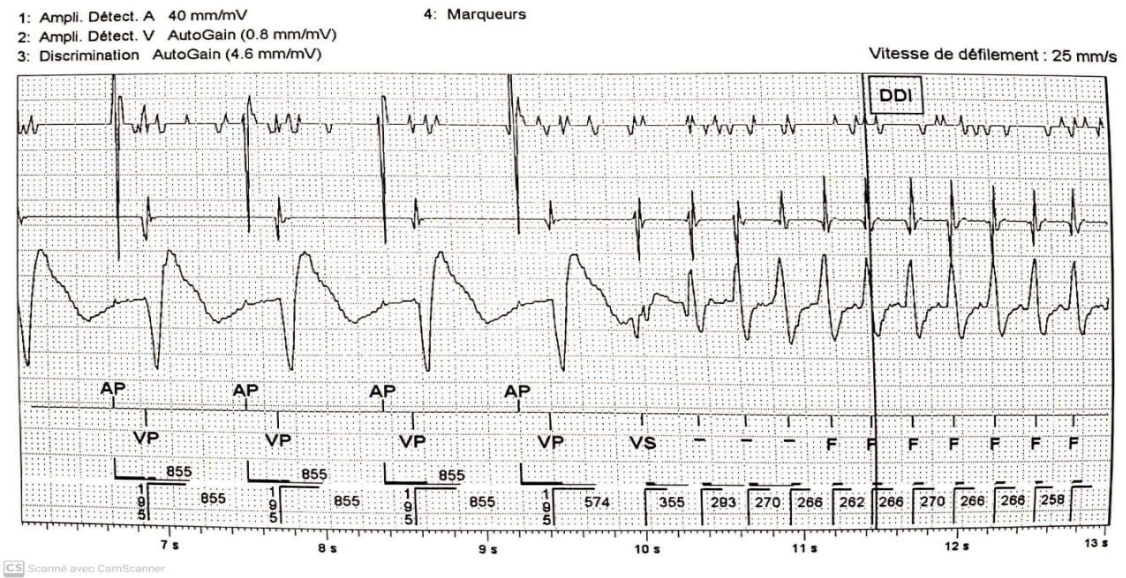


Figure 11: Démarrage de la tachycardie

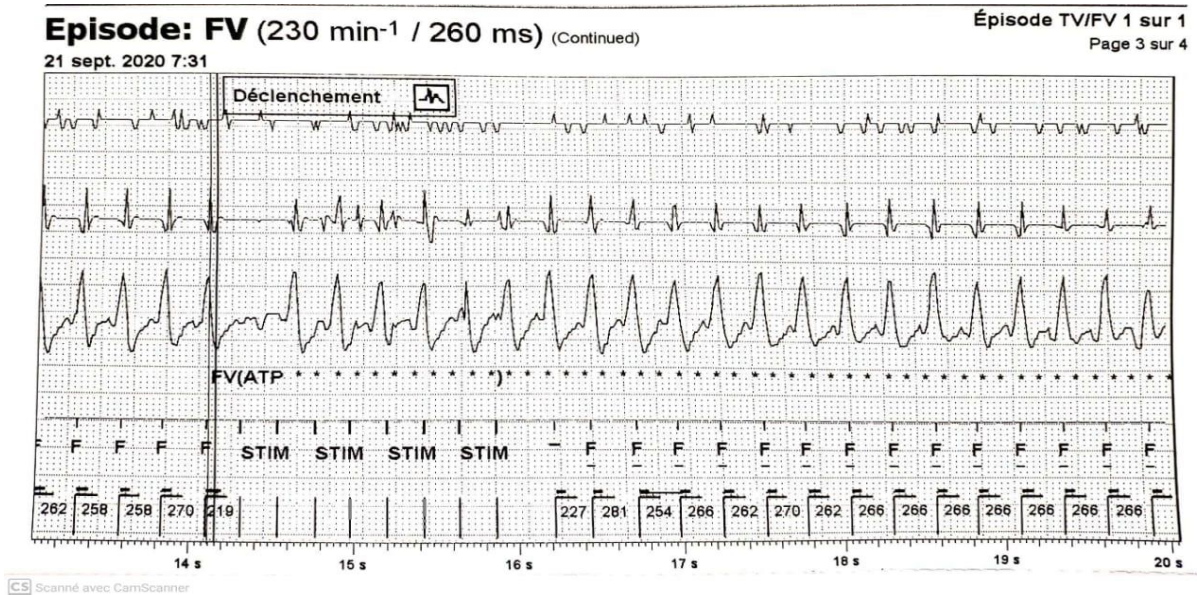
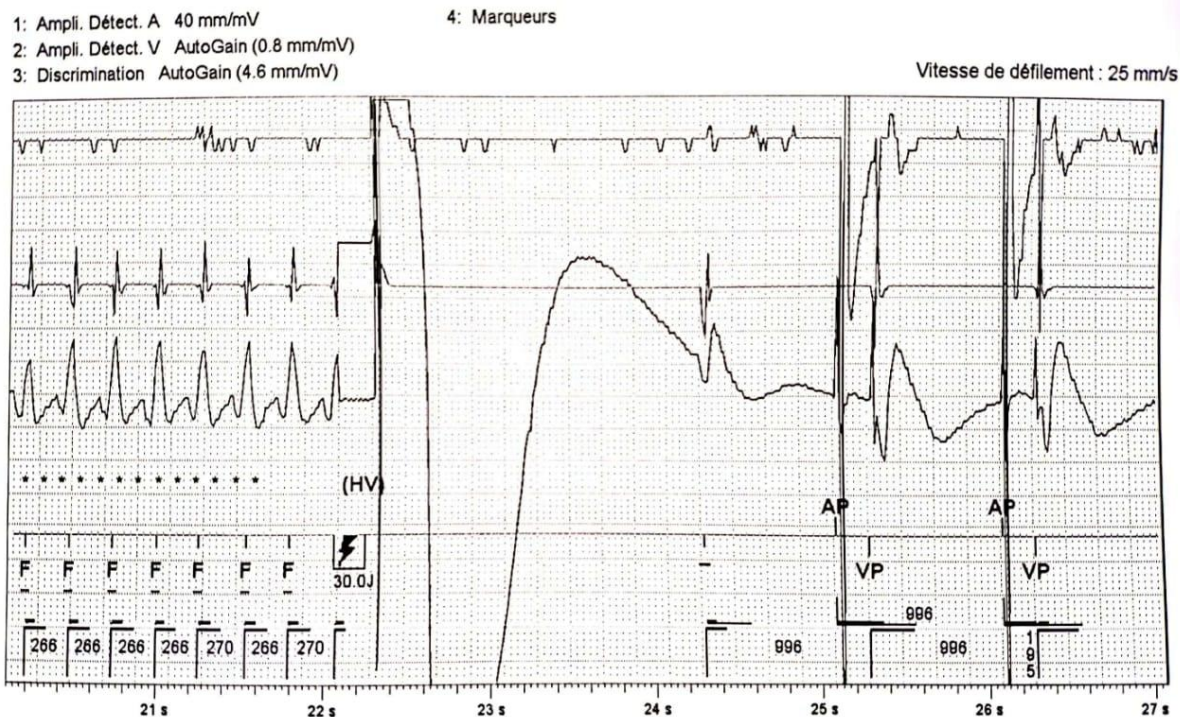


Figure 12: ATP non efficace sur la tachycardie.



CS Scanné avec CamScanner

Figure 13: Choc approprié avec arrêt de la tachycardie.

Cependant l'évolution était fatale car le décès est survenu quelques semaines plus tard dans un tableau de mort subite dont le mécanisme n'a pu être précisé.

Le contact avec la famille a révélé qu'il n'y a pas eu de choc délivré par le DAI laissant penser que le décès pouvait ne pas être d'origine rythmique.

2. Observation n°2 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 71ans hospitalisée au service de médecine interne du CHU Ibn Sina pour un bilan de polyarthralgies d'allure inflammatoire avec une notion de précordialgies.

La patiente avait comme facteurs de risque cardiovasculaires une HTA depuis 5ans sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), comme antécédents un accident ischémique transitoire (AIT) survenu en janvier 2021, et une notion d'ecchymose périorbitaire et d'hémorragie conjonctivale.

L'examen cardio-vasculaire était sans particularités et montrait une légère turgescence des veines jugulaires avec un discret reflux hépato jugulaire.

A L'ECG on retrouve:

- RRS à Fc 75bpm
- BAV 1^{er} degré avec un PR à 240ms.
- Aspect QS en antéro septal.
- Microvoltage dans les dérivations périphériques et en latéral bas.

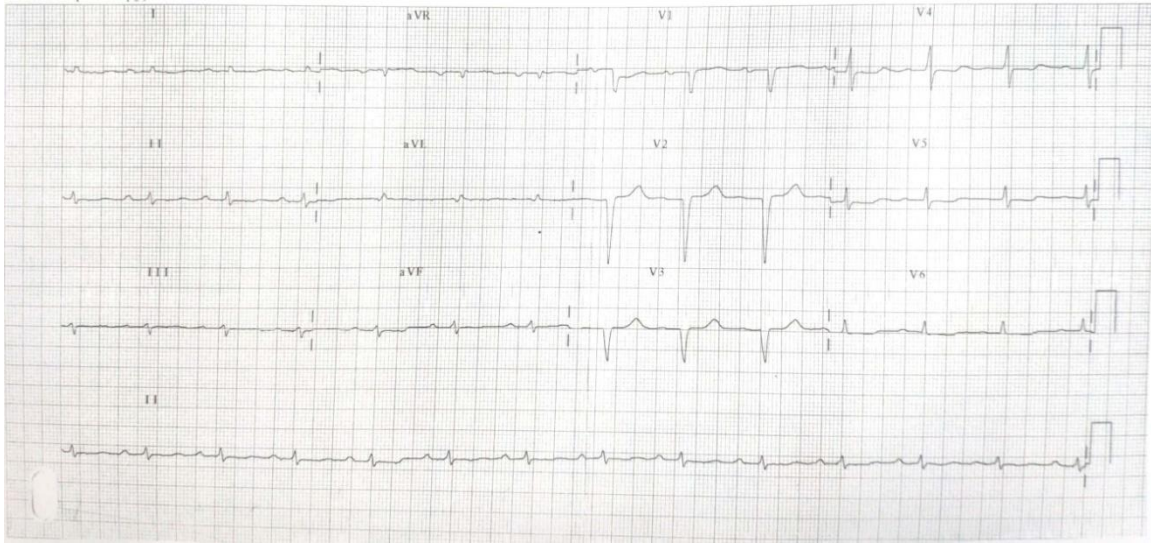


Figure 14: ECG montrant un microvoltage avec aspect QS en antéro-septal.

Radiographie thorax :

On a une cardiomégalie V3, avec parenchyme pulmonaire sain.

Le diagnostic d'amylose a été soulevé devant un faisceau d'augmentations cliniques, biologiques et d'imagerie.

Le bilan biologique a révélé une insuffisance rénale avec une urée à 0.79mg/l et une créatinine à 17.6mg/l, avec une élévation des biomarqueurs cardiaques (NT proBNP à 15486 et une troponine à 0.402)

L'ETT a objectivé un aspect de cardiomyopathie évocatrice d'une amylose en raison de l'aspect granité et scintillant du septum. La FEVG était conservée 50%. L'analyse du Strain myocardique a montré une altération de la contraction longitudinale dans les segments basaux et médians et une conservation au niveau apical reproduisant l'aspect en cocarde des représentations en œil de bœuf.

Les pressions de remplissage étaient élevées associées à des signes évocateurs d'adiastolie(aspect en dip-plateau). Les cavités droites étaient dilatées.

IRM cardiaque était en faveur d'un aspect radiologique évoquant une atteinte infiltrative du myocarde de type amylose avec :

- Un VG de taille normal à parois hypertrophiées, et une FEVG à peine conservée.
- Une difficulté de réglage du temps d'inversion (TI) du signal du myocarde avec un T1 du myocarde plus court que celui du sang sur les séquences de TI scout.
- Un rehaussement tardive myocardique diffus étendu au VD sur les régions basales.
- Une dilatation bi auriculaire.
- Un thrombus de l'auricule gauche.
- Un VD de taille et de FE limites.
- IT moyenne.
- Décollement pleuro péricardique.

Scintigraphie osseuse :

Absence d'arguments en faveur d'une amylose TTR.

Biopsie des glandes salivaires accessoires :

Tissu fibro-graisseux sans anomalie, sans dépôt amyloïde.

Biopsie ostéo médullaire :

Présence de dépôts amyloïdes, avec un aspect morphologique et immunohistochimique en faveur d'une MGUS sans pouvoir éliminer un myélome.

EPP sériques :

Pic monoclonal migrant dans la zone de gammaglobulines chiffrée à 7.8g/l.

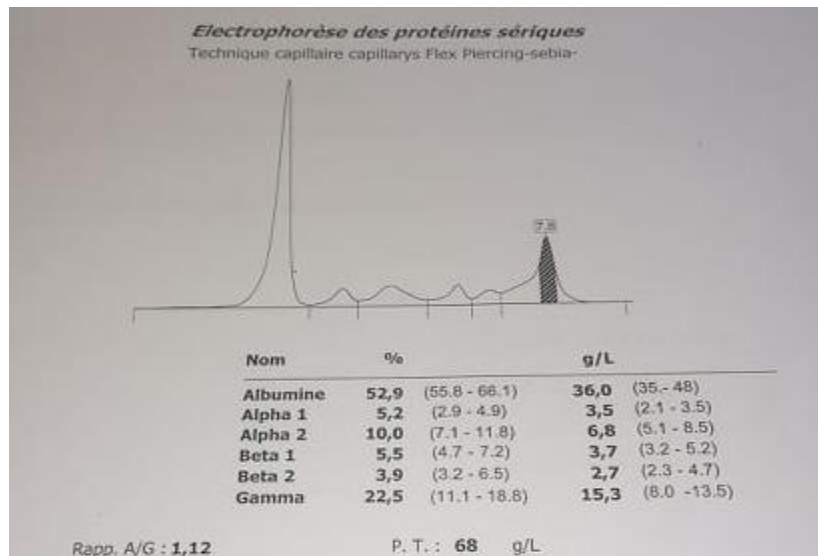


Figure 15: EPP sériques montrant un pic monoclonal des gammaglobulines.

A l'Immunofixation :

En faveur d'IgG Lambda.

Dosage des chaines légères :

Chaines Kappa : 40.63mg/l, Chaines Lambda :323.09MG /l ,
Rapport :0.13

Myélogramme :

8% de plasmocytes.

A l'interrogatoire, la patiente rapportait la notion de palpitations fréquentes soutenues survenant aussi bien à l'effort qu'au repos d'où son admission en cardiologie pour bilan et éventuelle implantation d'un défibrillateur.

L'Holter ECG de 24h a montré la survenue de troubles de l'excitabilité aux deux étages avec la présence d'ESV essentiellement isolées à raison de 50/h bimorphes réparties sur tout le nyctémère avec de rares doublets et deux quadruplets sans phénomènes majeurs. Une présence d'ESSV à raison de 1200/24H essentiellement isolées mais avec des doublets, des triplets, et 5 accès de tachycardie supra-ventriculaire plus ou moins soutenues.

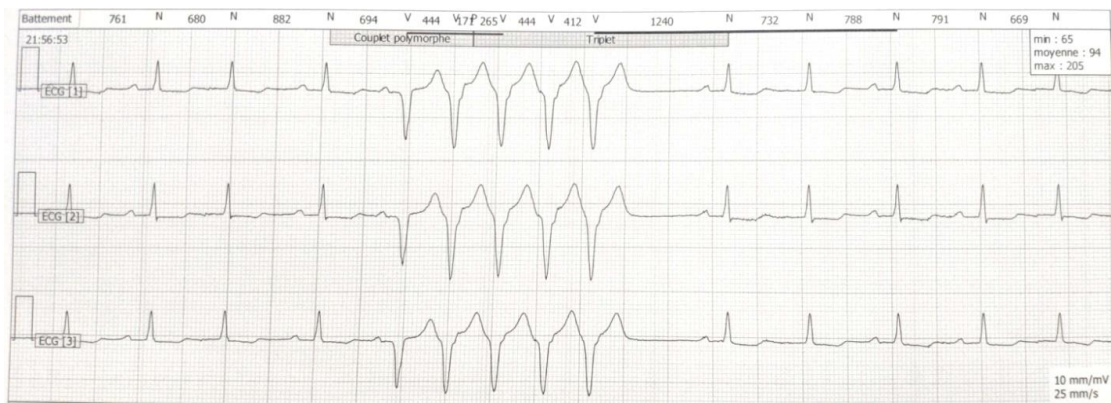


Figure 16: Enregistrement holter ECG montrant une salve d'ESV

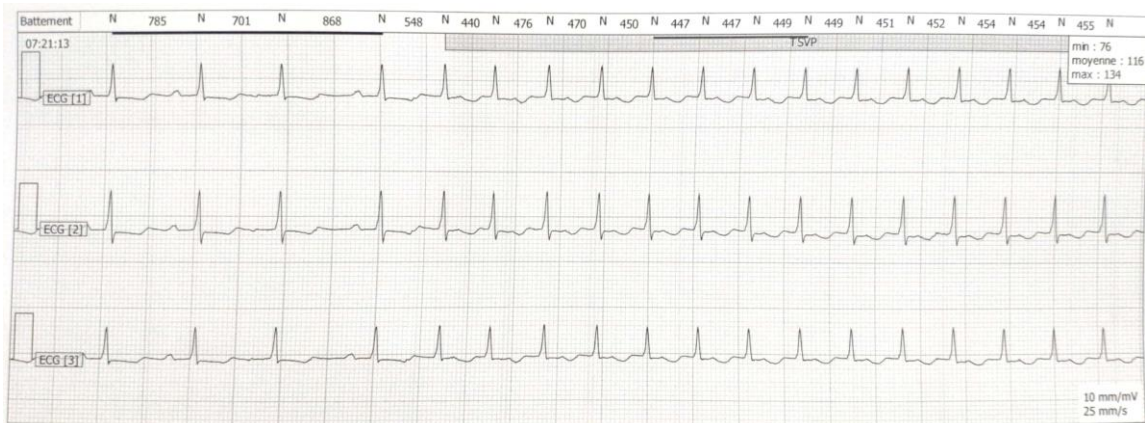


Figure 17: Enregistrement holter montrant le démarrage de la tachycardie supraventriculaire.



Figure 18: Enregistrement holter montrant la tachycardie supraventriculaire



Figure 19: Enregistrement holter ECG montrant la terminaison de la tachycardie supraventriculaire

Conclusion de l'observation

Patiente âgée de 71ans ayant comme facteurs de risque cardiovasculaires une HTA depuis 5ans sous IEC, ayant comme antécédent un AIT en janvier 2021 suivie en médecine interne pour une amylose AL stade III b avec localisation cardiaque et trouble de rythme aux 2 étages sans phénomènes majeurs.

La décision de la RCP était de mettre la patiente sous protocole VELCADE, CYCLOPHOSPHAMIDE et DEXAMETHASONE en urgence et de surseoir au DAI en se limitant à un traitement médical à base de diurétiques et d'amiodarone à dose de charge puis d'entretien.

III.DISCUSSION

Le pronostic de L'AC est intimement lié avec cette localisation cardiaque du fait non seulement de l'insuffisance cardiaque qui est généralement au premier plan avec la dyspnée lors du diagnostic, mais aussi au trouble de rythme et de conduction généralement fatale. Ces troubles peuvent se manifester par la survenue d'une mort subite, ou dans un tableau de dyspnée traduisant une décompensation d'une insuffisance cardiaque déjà installée, en passant par la syncope et ses équivalents (lipothymie...).

Les arythmies auriculaires dont la FA, semblent être plus fréquentes dans l'amylose cardiaque que dans la population générale. Une augmentation des pressions de remplissage et une dilatation des oreillettes associées à une fibrose myocardique, sont le substrat de cette FA [18]. Néanmoins, cette prévalence dépend aussi du type d'amylose. L'amylose ATTR-wt semble être associé au risque le plus élevé de FA [19]. Sanchis et al. [19] ont rapporté dans une population de 238 patients atteints d'AC, une prévalence globale de la FA de 44 %, contre une prévalence de 1 % dans la population. Parmi ceux avec une amylose ATTR-wt, 71% avaient une FA contre 26% chez ceux avec une amylose AL et 19% avec les types ATTR-h. Longhi et al. [34] ont rapporté une prévalence globale de la FA de 15 % (40 % avec ATTR-wt, 9 % avec AL et 11 % avec ATTR-h) chez 262 patients atteints d'AC.

Dans notre étude aucun patient ne présentait une FA.

Un risque élevé de thrombus intracardiaque a été associé à l'AC, responsable de la survenue d'AVC en rapport avec des thrombi auriculaires même en rythme sinusal [20]. Donnellan et al. [35] n'ont trouvé aucune association entre le score CHA2DS2-VASc et la présence d'un thrombus de

l'appendice auriculaire gauche sur l'ETO. Dans notre cas, un patient présentait un thrombus auriculaire et avait dans ses antécédents une notion d'AIT.

Dans le traitement général des arythmies cardiaques, le contrôle de la fréquence est primordial. Nonobstant, dans l'AC qui est une forme de cardiomyopathie restrictive, l'utilisation des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques et de la digoxine est très mal tolérée. La baisse de la fréquence cardiaque qui est un des mécanismes à maintenir un débit cardiaque suffisant, engendre une décompensation de l'insuffisance cardiaque. Dans notre étude un patient avait rapporté la survenue d'une lipothymie à la suite d'une prise de bêta-bloquant.

Rubinow et al. [36] ont montré que la digoxine se lie aux fibrilles amyloïdes in vitro. Cette liaison entraîne une augmentation des taux de médicament dans les tissus et expose à un risque élevé de toxicité ainsi qu'au risque de trouble conducteur.

Gertz et al. [37] ont montré que la nifédipine se lie également aux fibrilles amyloïdes in vitro, ce qui est la cause possible de l'effet inotrope négatif accru observé en clinique. Dans un souci de contrôle de la fréquence, les experts recommandent de débiter avec des faibles doses et une surveillance de l'état hémodynamique. Pour la digoxine une surveillance de la digoxinémie, des électrolytes et de la fonction rénale est importante.

Pour le maintien du rythme en cas d'arythmie, l'amiodarone semble être l'antiarythmique de choix dans cette population. Ce rythme sinusal est important dans un contexte de remplissage restrictif et de dépendance à la fréquence cardiaque dans la cardiomyopathie amyloïde. Cependant dans une analyse rétrospective, Mints et al. [38] n'ont trouvé aucun bénéfice de mortalité du

contrôle du rythme avec des médicaments antiarythmiques, y compris l'amiodarone. La cardioversion électrique par CEE a été décrite avec des taux de succès et de récurrence variables. Sanchis et al. [19] ont rapporté une incidence relativement élevée de récurrence de la FA à 3 mois et 1 an à 55 % et 70 % respectivement après CEE.

El-Am et al. [39] n'ont trouvé aucune différence significative dans le taux de réussite initial du CEE chez les patients atteints d'AC par rapport aux patients témoins (90 % contre 94 %).

Dans l'ablation endocavitaire pour une arythmie auriculaire, Tan et al. [40] ont rapporté dans une étude avec 13 patients atteints d'AC qui ont subi une ablation pour un flutter auriculaire typique et pour une FA, une survie globale sans récurrence à 1 an et 3 ans de 75 % et 60 % respectivement. Pour Barbhuiya et al. [41] avec 18 ablations, ce taux à 1 an est de 83%. Enfin, Donnellan et al. [42], le taux de récurrence après un suivi moyen de 39 ± 26 mois était de 58% chez 72 patients ayant eu une ablation endocavitaire pour une FA.

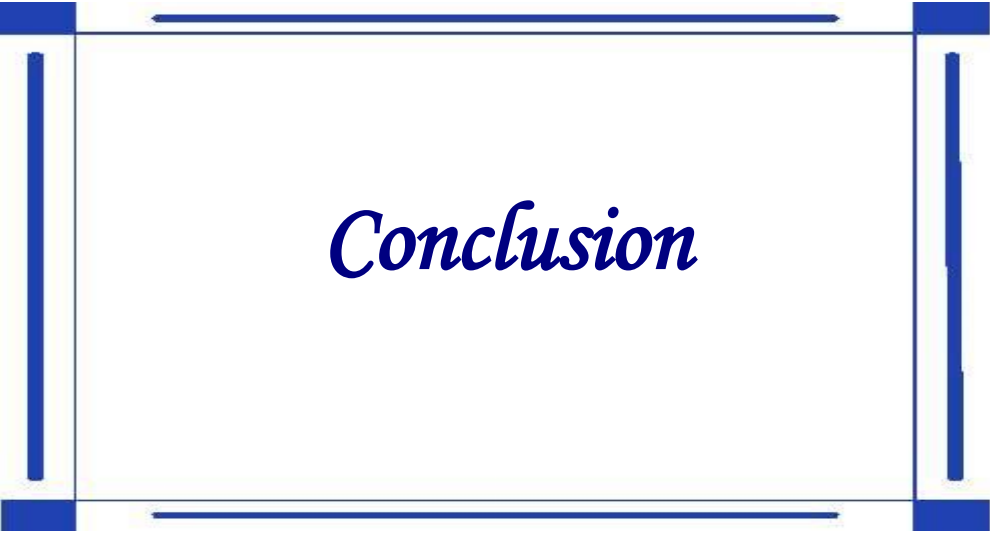
A l'étage ventriculaire, les arythmies semblent être fréquentes dans l'AC et ont une valeur pronostique. Varr et al. [43] ont constaté que la TVNS était présente chez 74 % des patients et qu'une TVS ou FV est survenue chez 19 % des 31 patients suivis pour AC. À la lumière de cela, Varr et al. [43] ont suggéré que la TVNS soit considérée comme un facteur de risque important dans la sélection des patients pour une implantation de DAI. Kristen et al. [44] ont constaté que seulement 11% des 19 patients atteints d'AC AL implanté avec un DAI pour la prévention primaire ont reçu des traitements de choc appropriés pour les tachyarythmies ventriculaires soutenues. Lin et al. [45] de la Mayo Clinic ont constaté que 28 % des 53 patients ont reçu une thérapie de chocs du

DAI appropriés à 1 an. Les patients atteints d'AC AL comprenaient la plupart de ceux qui avaient reçu des chocs appropriés (12 patients sur 15), et ceux qui étaient plus souvent choqués avaient reçu un DAI pour la prévention secondaire. Le traitement par DAI n'a pas été associé à une amélioration de la mortalité lors du suivi. Pour Varr et al. [43] pas un seul patient qui a reçu un DAI pour la prévention primaire n'a reçu un traitement efficace et approprié.

Dans notre cas, un patient a eu un choc approprié du DAI suite à une FV. Les directives des sociétés savantes sur l'indication du DAI dans l'AC sont limitées et basées uniquement sur des rapports de cas et des études observationnelles. A ce jour aucune étude n'a démontré un bénéfice en termes de mortalité de l'implantation de DAI chez les patients atteints d'AC. De plus, aucune étude à ce jour n'a trouvé de prédicteurs cliniques, échocardiographiques ou biomarqueurs des arythmies ventriculaires dans cette population.

Dans le trouble conducteur, Reisinger et al. [27] ont effectué des tests électrophysiologiques sur 25 patients atteints d'amylose cardiaque AL, constatant que la mesure du HV était allongée chez 92 % des patients, alors que 88 % avaient une fonction sinusale normale. Dans cette étude, 80% des patients avaient une durée de QRS < 120 ms. Barbhaiya et al. [41] ont rapporté des résultats similaires d'études électrophysiologiques sur 18 patients atteints d'amylose AL et ATTR-wt. Comparativement aux témoins du même âge et sexe, le groupe AC avait globalement un allongement significatif de l'intervalle HV (87 vs 50 ms ; $p < 0,0001$), avec un QRS de 119 ms. Les auteurs des deux études ont suggéré que l'allongement de l'intervalle HV avec une durée QRS relativement étroite peut suggérer une atteinte fréquente et étendue des branches droite et gauche du faisceau de His chez les patients atteints d'AC. Chez les

patients présentant une amylose cardiaque et une indication de stimulation, l'utilisation d'une thérapie de resynchronisation cardiaque (stimulation biventriculaire) par rapport à la stimulation du ventricule droit peut être associée à de meilleurs résultats. Donnellan et al. [46] ont constaté que l'utilisation systématique de la thérapie de resynchronisation cardiaque était associée à des améliorations de la sévérité de la régurgitation mitrale (67 % des patients), de la classe fonctionnelle de la NYHA (67 % des patients) et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (78 % de patients) chez les patients présentant une amylose ATTR et une indication de stimulateur cardiaque permanent. La fraction d'éjection ventriculaire gauche s'est améliorée chez 11,1 % des patients ATTR ayant reçu une thérapie de resynchronisation cardiaque. Il n'y a eu aucune preuve d'un bénéfice prouvé pour la stimulation prophylactique dans cette population [47]. De plus, le bénéfice de l'implantation d'un DAI pour la prévention de la mort subite d'origine cardiaque chez les patients présentant une amyloïde cardiaque avec une indication de stimulation permanente n'a jamais été complètement étudié.



Conclusion

Notre étude a porté sur la gestion des arythmies cardiaques dans l'AC. Vu le nombre de cas limité, une ligne de conduite claire n'a pas été mise en évidence. Ce constat semble être similaire dans la littérature. En raison d'un sous-diagnostic et d'une espérance de vie historiquement courte, en particulier avec l'amylose AL, les patients porteurs d'une AC ont été sous-représentés, ou exclus de nombreux essais cliniques (22). La gestion des arythmies dans l'AC semble être complexe. Les médecins sont souvent laissés à leur propre expérience clinique et au consensus d'experts pour faciliter la prise de décision.

Les arythmies auriculaires sont courantes, et l'amylose ATTR-wt semble être la plus pourvoyeuse de FA. Il existe une prévalence élevée de thrombus intracardiaque même en rythme sinusal. Cette prévalence semble comporter un risque ultérieur d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique surtout dans l'amylose AL.

Le contrôle de la fréquence et du rythme des arythmies auriculaires comporte des défis uniques dans l'AC. Un contrôle agressif de ce rythme est délétère et précipiterait une décompensation cardiaque.

La mort subite et les arythmies ventriculaires graves sont fréquentes. La place du DAI pour la prévention primaire ou secondaire n'est pas bien codifiée et l'implantation de DAI n'est pas couronnée d'une amélioration de la mortalité.

Le trouble conducteur est courant et semble être élevé dans l'amylose ATTR-wt. La mise en place d'un stimulateur cardiaque est souvent nécessaire, bien que prophylactique. Il n'a pas été démontré que la stimulation améliore les résultats.

Actuellement du fait d'un essor dans le traitement spécifique de l'amylose, les patients atteints d'AC vivent plus longtemps. D'autres études sont nécessaires pour mieux expliquer aux questions fondamentales :

- Le contrôle du rythme avec des agents antiarythmiques, le CEE ou l'ablation endocavitaire dans les arythmies auriculaires est-il supérieur au contrôle de la fréquence dans l'amylose cardiaque ?
- Les anticoagulants oraux directs sont-ils supérieurs à l'anti-vitamine K pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA?
- Quels facteurs cliniques prédisent les arythmies ventriculaires mortelles dans cette population?
- Quelle est la sélection appropriée des patients et, surtout, y a-t-il un avantage en termes de mortalité pour l'implantation d'un DAI?



Résumés

RESUME

Titre : Les troubles du rythme et de la conduction dans l'amylose cardiaque

Auteur : OMAR FARAH HOUSSEIN

Mots clés : Amylose cardiaque, trouble du rythme, trouble de la conduction, DAI

L'amylose cardiaque est le résultat de dépôt extracellulaire de fibrilles protéiques dans le myocarde conduisant à une cardiomyopathie restrictive. Les troubles du rythme et de la conduction cardiaque sont fréquentes dans l'amylose cardiaque et sont souvent symptomatiques et très mal tolérés. De nombreux traitement couramment utilisés tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et la digoxine peuvent être mal tolérés et entraîner une décompensation cardiaque dans cette population. Ceci complique encore la cogestion de ces affections. Des études ont montré que la fibrillation auriculaire dans l'amylose cardiaque comporte un risque élevé d'accidents emboliques, ce qui indique une anticoagulation chez tous les patients indépendamment du score CHA2DS2-VASc. Les arythmies ventriculaires sont courantes, alors qu'il n'a pas été démontré qu'un défibrillateur automatique implantable améliore la survie. La mise en place d'un stimulateur cardiaque permanent est souvent nécessaire dans l'amylose cardiaque chez les patients porteurs d'un trouble de la conduction.

Méthodes : Dans notre étude, les dossiers de deux patients atteints d'amylose cardiaque ont été lus rétrospectivement afin de dégager une conduite à tenir approprié quant à la prise en charge des troubles du rythme et de conduction dans l'amylose cardiaque.

Résultats : Du fait d'un échantillon réduit dans notre étude, nous n'avons pas pu dégager une conduite claire. L'utilisation des molécules couramment utilisées pour le contrôle de la fréquence cardiaque a entraîné une décompensation cardiaque à dose usuelle. L'amiodarone était le seul antiarythmique qui convenait au maintien du rythme sinusal. L'implantation de DAI dans la prévention secondaire n'a pas eu l'effet escompté sur la mortalité.

Conclusion : Les études randomisées et les recommandations sont limitées concernant la prise en charge des arythmies dans l'amylose cardiaque. Les médecins sont souvent laissés à l'expérience clinique et au consensus d'experts pour faciliter la prise de décision.

ABSTRACT

Title : Rhythm and conduction disturbances in cardiac amyloidosis

Author : OMAR FARAH HOUSSEIN

Keywords: Cardiac amyloidosis, arrhythmia, Conduction disease, ICD.

Cardiac amyloidosis is the result of extracellular deposition of protein fibrils in the myocardium leading to restrictive cardiomyopathy. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances are frequent in cardiac amyloidosis and are often symptomatic and very poorly tolerated. Many commonly used treatments such as beta blockers, calcium channel blockers and digoxin may be poorly tolerated and lead to cardiac decompensation in such population. This further complicates the co-management of these conditions. Studies have shown that atrial fibrillation in cardiac amyloidosis carries a high risk of embolic events, indicating anticoagulation in all patients regardless of the CHA₂DS₂-VASc score. Ventricular arrhythmias are common, although an implantable automatic defibrillator has not shown improvement of survival. The placement of a permanent pacemaker is often necessary in cardiac amyloidosis patients with a conduction disorder.

Methods : In our study, the files of two patients with cardiac amyloidosis were read retrospectively in order to identify an appropriate course of action regarding the management of arrhythmias and conduction disorders in cardiac amyloidosis.

Results: Due to a small sample size in our study, we were unable to identify clear conduct. The use of molecules commonly used for heart rate control has resulted in cardiac decompensation at the usual dose. Amiodarone was the only antiarrhythmic drug suitable for maintaining sinus rhythm. The implantation of ICD in secondary prevention did not have the expected effect on mortality.

Conclusion: Randomized studies and recommendations are limited regarding the management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. Practitioner are often left to clinical experience and expert consensus to facilitate decision making.

ملخص

العنوان: اضطرابات الإيقاع والتوصيل في الداء النشواني القلبي

من طرف: حسنين عمر فرح

الكلمات الأساسية: داء النشواني القلبي ، عدم انتظام ضربات القلب ، اضطراب التوصيل ، مزيل الرجفان الآلي القابل للزرع
الداء النشواني القلبي هو نتيجة ترسب ألياف البروتين خارج الخلية
في عضلة القلب مما يؤدي إلى اعتلال عضلة القلب المقيد. اضطرابات
إيقاع القلب والتوصيل شائعة في الداء النشواني القلبي و
غالبًا ما تكون مصحوبة بأعراض ويتحملها بشكل سيئ للغاية. العديد من العلاجات يشيع استخدامها مثل حاصرات بيتا وحاصرات قنوات
الكالسيوم و
قد يكون الديجوكسين ضعيف التحمل في هؤلاء السكان. هذا يزيد من تعقيد الإدارة المشتركة لهذه الشروط.

دراسات

أظهرت أن الرجفان الأذيني في الداء النشواني القلبي ينطوي على
نسبة عالية من الأحداث الصميمة ، مما يشير إلى منع تخثر الدم في جميع المرضى بغض النظر عن درجة المخاطر المحسوبة.
يعد عدم انتظام ضربات القلب البطيئ أمرًا شائعًا ، على الرغم من أن جهاز إزالة رجفان القلب الأوتوماتيكي القابل للزرع لم يُظهر
أنه يحسن البقاء على قيد الحياة.

غالبًا ما يكون وضع جهاز تنظيم ضربات القلب الدائم ضروريًا في داء النشواني القلبي في المرضى الذين يعانون من اضطراب

التوصيل

الطريقة

في دراستنا

تمت قراءة معدل ضربات القلب لمريضين مصابين بالداء النشواني بأثر رجعي من أجل تحديد مسار العمل المناسب لإدارة عدم انتظام
ضربات القلب واضطرابات التوصيل في داء النشواني القلبي.

النتائج

بسبب عينة صغيرة في دراستنا ، لم تتمكن من ذلك

دراسة واضحة. استخدام الجزيئات التي يشيع استخدامها و

تسبب التحكم في معدل ضربات القلب عند الجرعة

المعتادة. كان الأميودارون هو الدواء الوحيد المضاد لاضطراب النظم المناسب للمحافظة على

إيقاع جيوب القلب. لم يكن لزرع مقوم نظم القلب ومزيل الرجفان القابل للزرعة في الوقاية الثانوية أي تأثير في

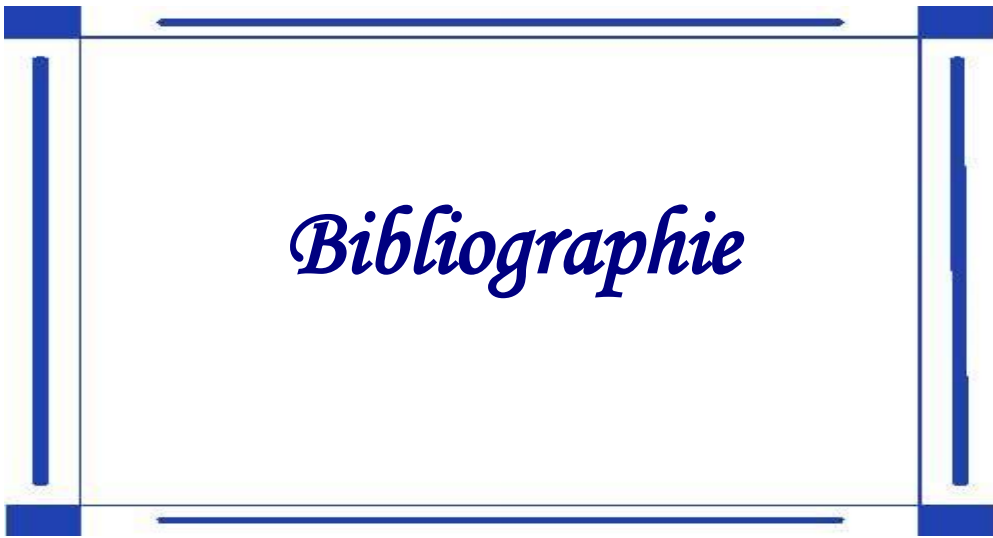
خصم على معدل الوفيات

الخلاصة

الدراسات والتوصيات تبقى دائمًا محدودة

فيما يتعلق بإدارة عدم انتظام ضربات القلب في الداء النشواني القلبي .

غالبًا ما يترك الأطباء اتخاذ تسهيل القرار للخبرة السريرية وإجماع الخبراء



Bibliographie

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(6): 583–96.
2. Isabel C *et al.* Amylose cardiaque : à propos d'une série de 14 patients, description et facteurs pronostiques. *La Revue de médecine interne.* 2013; 34: 671-8.
3. Dispenzieri A *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3751-7.
4. Gertz MA *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 : 319-28.
5. Soufiani A, Mohty D. Rôle et intérêt de l'IRM cardiaque dans les cardiomyopathies. *Réalités cardiologiques.* 2018 ; 335 : 1-9.
6. Magy-Bertrand N. Actualités sur les amyloses. *Rev Med Interne* (2016),
7. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106: 2091–7.-17/ Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;62:677–86.
8. A Jaccard, J.-P Femand, Amyloses, EMC - Hématologie, Volume 1, Issue 2, 2004, Pages 46-58, ISSN 1638-6213,

9. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010 Sep;17(3-4):101-4. doi: 10.3109/13506129.2010.526812. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21039326.
10. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45–59.
11. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvolone M, Obici L, Casarini S, Donadei S, Albertini R, Righetti G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Moratti R, Merlini G. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009 Mar;55(3):499-504. doi: 10.1373/clinchem.2008.117143. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19131635.
12. Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci* 2009 ; 284 : 149-54.
13. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120(13):1203–12.
14. Damy T, Deux J-F, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2013;20(4):212–20.

15. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P 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 : 1442-8.
16. Perugini E, Rapezzi C, Piva T et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006 ; 92 : 343-9.
17. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011 ; 4 : 659-70.
18. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106: 2091–7.
19. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid* 2019;26: 128–38.
20. Stables RH, Ormerod OJ. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart* 1996;75:426.
21. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420–6.

22. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:107–13.
23. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 1323–41.
24. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax* 1982;37:711–2.
25. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, Hoffman J, Comenzo RL, Steingart RM. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic lightchain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring. *Am J Cardiol* 2009;104:990–4.
26. Dhoble A, Khasnis A, Olomu A, Thakur R. Cardiac amyloidosis treated with an implantable cardioverter defibrillator and subcutaneous array lead system: report of a case and literature review. *Clin Cardiol* 2009;32:E63–5.
27. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1046–51.
28. Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Pimey JH, Wechalekar AD, Lachman HJ, Whelan CJ, et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *AMJ Transplant off J Am Soc Transplant surg.* 2010 sep ; 10 (9) : 2124-31.

29. Sanchorawala V. High dose melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Dec ;28 (6) : 1131-44.
30. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SDJ, Pinney J H, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood.* 2012 May 10 ; 119 (19) : 4387.
31. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis : emerging disease modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar ; 20 (2) : 163-78.
32. Maurer Ms, Schwartz JH, Grundapanemi B, Elliot PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 13 ; 379 (11) : 1007-16.
33. Dispenzieri A *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3751-7
34. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid* 2015;22:147–55.
35. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol EP* 2019;5:1473–4.

36. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:1285–8.
37. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, Falk RH, Cohen AS, Kyle RA. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol* 1985;55:1646.
38. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail* 2018;5:772–9.
39. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589–97.
40. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, et al. Catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:1167–73.
41. Barbhaiya CR, Kumar S, Baldinger SH, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13: 383–90.
42. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace* 2020;22:259–64
43. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:158–62.

44. 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;5:235–40.
45. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:793–8.
46. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, et al. Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30: 2427–32.
47. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 1323–41.