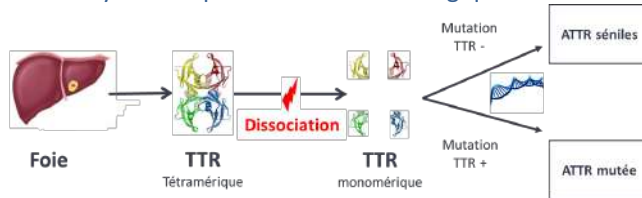
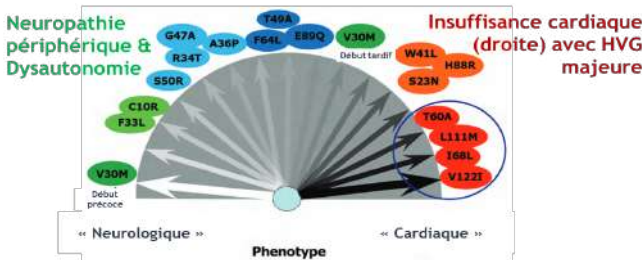


Physiopathologie et ATTR V122I (p.Val142Ile)

Les amyloses cardiaques (AC) sont des maladies rares et souvent mal diagnostiquées. Les causes les plus fréquentes d'AC sont les amyloses à chaîne légère libre (AL) et les amyloses à transthyrétine (ATTR). Ces dernières sont secondaires à des dépôts intra tissulaires de transthyrétine (TTR), une protéine synthétisée par le foie et qui sert, en situation physiologique sous forme tétramérique, au transport des hormones thyroïdiennes et du rétinol. La dissociation du tétramère favorise son agrégation en fibrilles amyloïdes. Ce processus survient dans le vieillissement pathologique (ATTR sauvages ou séniles) ou en cas de mutation génétique dans le gène TTR (ATTR mutées ou héréditaires). La réalisation d'un test génétique visant à rechercher un variant pathogène dans le gène TTR doit être systématique dans le bilan étiologique d'une ATTR.



L'ATTR héréditaire est une maladie **autosomique dominante, à pénétrance variable**. Il existe à ce jour, plus de 120 variants pathogènes connus. Certains variants favorisent une neuropathie périphérique quasi exclusive, d'autres variants favorisent une atteinte cardiologique pure (comme le variant p.Val142Ile, V122I) ou une forme mixte.



Prévalence du variant ATTR V122I (pVal142Ile)

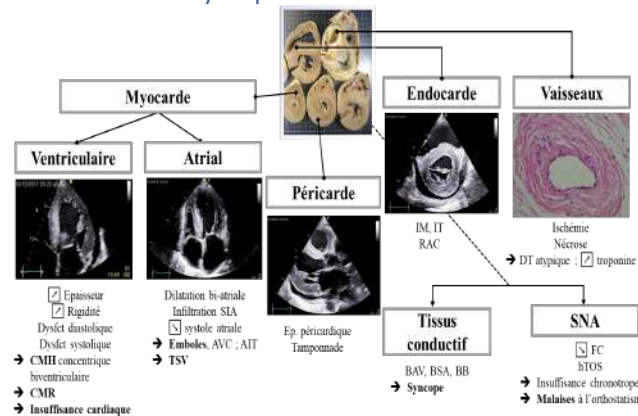
Le variant ATTR V122I (p.Val142Ile) est le plus fréquent dans le monde. Il est porté par 3 à 4% des Africains Sub-sahariens et des Caraïbéens avec une pénétrance inconnue. Il concerne 10% des insuffisants cardiaques noirs de plus de 60 ans.

Atteintes cardiaques et ATTR V122I (p.Val142Ile)

La mutation peut-être retrouvée à l'état hétérozygote et homozygote. En cas d'homozygotie la maladie apparaît à un âge plus précoce (avant 50 ans).

Les atteintes cardiaques sont souvent au premier plan :

- **Hypertrophie bi ventriculaire** (SIV \geq 12mm, HVD \geq 6 mm) entraînant une dysfonction diastolique (et à terme un profil mitral restrictif). Les vitesses tissulaires sont effondrées (onde S mitrale $<$ 8 cm/s). Il existe une discordance entre la FEVG et le SGL qui est très altéré (avec un gradient base-apex, autrement appelé cocarde). Il existe également une dilatation bi-atriale.
- **Les troubles du rythme** atriaux ou ventriculaires
- **Les troubles conductifs** (bradycardie, BSA, BAV, bloc de branche) sont fréquents et peuvent favoriser la survenue de syncopes.



Atteintes extracardiaques ATTR V122I (p.Val142Ile)

Ces atteintes sont souvent au second plan mais peuvent entraîner une altération de la qualité de vie. Il faut donc les prendre en charge par des spécialistes formés à l'amylose :

- Canal carpien, Canal lombaire ou cervical étroit
- Neuropathie périphérique : douleurs neuropathiques, paresthésies, engourdissements.
- Troubles du transit à type de diarrhée ou constipation,
- Altération de la fonction rénale.

Prise en charge cardiologique

La prise en charge cardiologique spécifique :

Le Tafamidis (Vyndaqel) est un stabilisateur du tétramère, actuellement prescrit dans le cadre d'une RTU dont la prescription est restreinte aux cardiologues hospitaliers spécialisés dans l'amylose.

La prise en charge cardiologique médicale non spécifique :

Le traitement repose sur les diurétiques pour limiter la rétention hydrosodée :

- Furosémide (surveillance Créatinine et Kaliémie)
- Aldactone
- Ajout d'Esidrex en l'absence de réponse aux fortes doses de furosémie.

Certaines **questions spécifiques** doivent être posées :

- l'introduction d'un traitement anticoagulant doit être discutée en cas de profil mitral restrictif. Les troubles du rythme atriaux doivent être dépistés par des HolterECG réguliers

Un certain nombre de traitements sont **contre-indiqués** :

- les **bétabloquants**, compte tenu de leurs effets délétères sur cette cardiopathie restrictive sévère. Ils risquent d'aggraver les symptômes d'insuffisance cardiaque et de majorer les troubles de conduction.

- la **digoxine** pourrait s'accumuler dans les dépôts.

D'autres sont à **manier avec prudence** :

- les traitements hypotenseurs (**IEC, inhibiteurs calciques**) peuvent majorer les symptômes de dysautonomie.

La prise en charge cardiologique rythmologique :

- l'**implantation d'un PM** sera indiquée en cas de trouble conductif de haut degré, trouble conductif de bas degré (BAV 1, BAV 2 Mobitz 1, BBDC, BBGc), apparition ou aggravation de troubles conductifs lors du suivi, incompétence chronotrope à l'effort. **CRT** à discuter si BBG $>$ 130 ms, BBD $>$ 150 ms, incompétence chronotrope ou BAV très long

- l'**implantation d'un DAI** est discutée en prévention primaire si FEVG $<$ 35% et espérance de vie $>$ 1 an ou si FEVG $>$ 35% et critères de gravité (troponine ou NT-proBNP élevés, altération sévère du SGL, histoire de syncope inexpliquée, épisodes de TVNS...) et espérance de vie $>$ 1 an

Conseil génétique & V122I

En cas de découverte chez un cas index d'une ATTR héréditaire V122I, celui-ci est informé de la nécessité d'informer ses apparentés au premier degré du caractère génétique de sa cardiomyopathie. Le résultat du test génétique doit être remis en main propre au patient.

Les apparentés au premier degré peuvent bénéficier d'un diagnostic pré-symptomatique. Ce parcours en plusieurs étapes (cf. triptyque conseil génétique) permettra à l'apparenté de savoir s'il est porteur du variant pathogène et s'il est présent à l'état hétérozygote ou homozygote.

Le conseil génétique dans l'ATTRv V122I

Le conseil génétique sera réalisé après l'obtention de la majorité et avant 50 ans.

- Si aucune mutation n'est retrouvée le sujet n'aura pas de bilan à réaliser.

- Si une mutation ATTRv V122I est découverte alors un premier bilan cardiologique sera fait vers 50 ans si à l'état hétérozygote et vers 40 ans si à l'état homozygote.

- Ce bilan cardiologique comportera un ECG, une ETT, une IRM cardiaque, une scintigraphie osseuse, un bilan biologique complet avec NT-proBNP et Troponine. Le bilan neurologique sera adapté en fonction des symptômes.

- Si le bilan cardiologique est normal : Le porteur V122L bénéficiera d'une surveillance rapprochée environ tous les 2 à 3 ans avec une consultation cardiologique, un ECG et un bilan biologique comportant NT-proBNP et troponine afin de ne pas rater le début de la maladie et d'initier rapidement un traitement spécifique au stade le plus précoce. Au moindre doute ou anomalie suggestive d'un début d'amylose, une scintigraphie osseuse sera réalisée.

Il est à noter que le conseil génétique précisera bien au sujet afin de le rassurer que cette mutation ATTRVal122Ile (pVal142Ile) est plus un facteur de risque, la pénétrance n'étant pas encore connue. **Autrement dit il n'est pas sur qu'un patient porteur de cette mutation à l'état hétérozygote développe un jour la maladie.** Enfin, il est précisé pendant la consultation génétique, que l'amylose peut se développer à un âge très tardif (au-delà de 80 ans). L'intérêt de réaliser le test étant bien-sûr de permettre d'identifier l'anomalie, de réaliser un bilan cardiologique si l'anomalie génétique est présente, de suivre le sujet afin de repérer le début de la maladie (expression du gène) et de débiter un traitement au tout début de la maladie.

*Copyright : Réseau Amylose.

Tampon du Centre :

Votre médecin responsable :

Téléphone du centre

Document rédigé par le Dr OGHINA et le
Dr CHALARD

Pour plus d'informations, consultez notre site web
www.reseau-amylose.org

Ou notre chaine Youtube :
« [réseau amylose](#) »

Amylose héréditaire cardiologique Val122Ile

Ce que doit savoir le cardiologue



Nos objectifs

Favoriser la prise en charge rapide

Evaluer le patient dans son ensemble

Informier

Améliorer la qualité de vie

Faire avancer la recherche