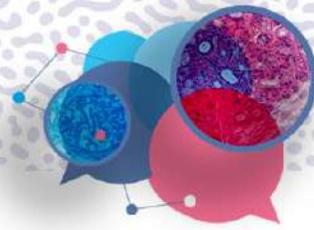


L'évolution de l'amylose cardiaque en 20 ans de pratique

Les enjeux sur la diffusion et la compréhension
des outils diagnostiques en ville

Dr Diane Bodez

Centre Cardiologique du Nord - Saint-Denis



Place de l'amylose cardiaque dans les parcours de soins



Insuffisance cardiaque à FEVG préservée



Patients adressés pour TAVI



Insuffisance cardiaque du sujet noir



Insuffisance cardiaque à FEVG altérée



PM pour BAV de haut degré > 70 ans

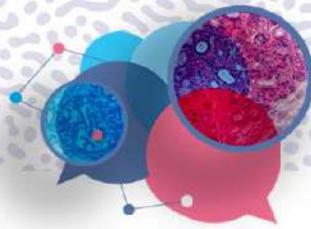


Patients opérés du canal carpien



Bilans génétiques de CMH



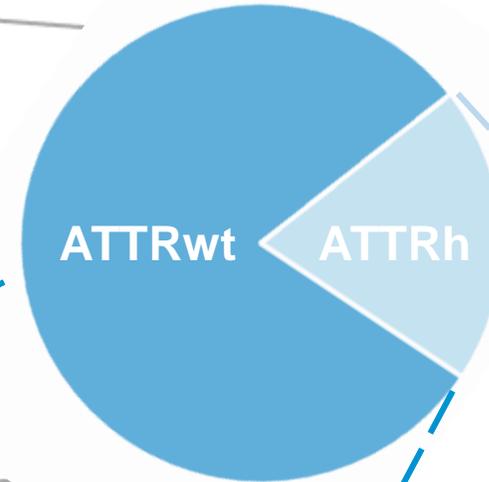
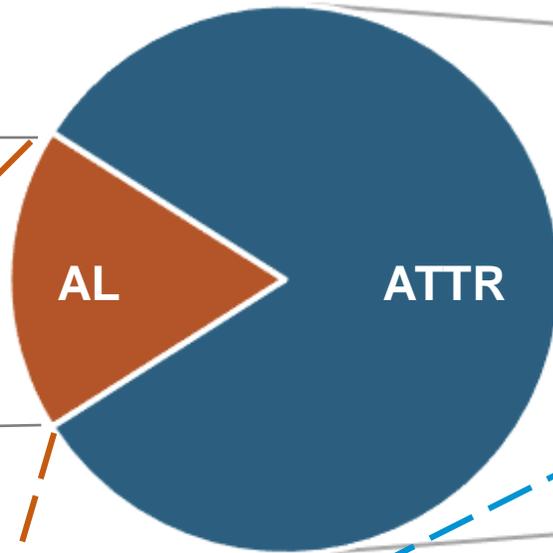
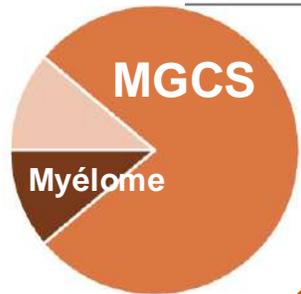


Les enjeux d'un diagnostic complet





Les enjeux d'un diagnostic complet

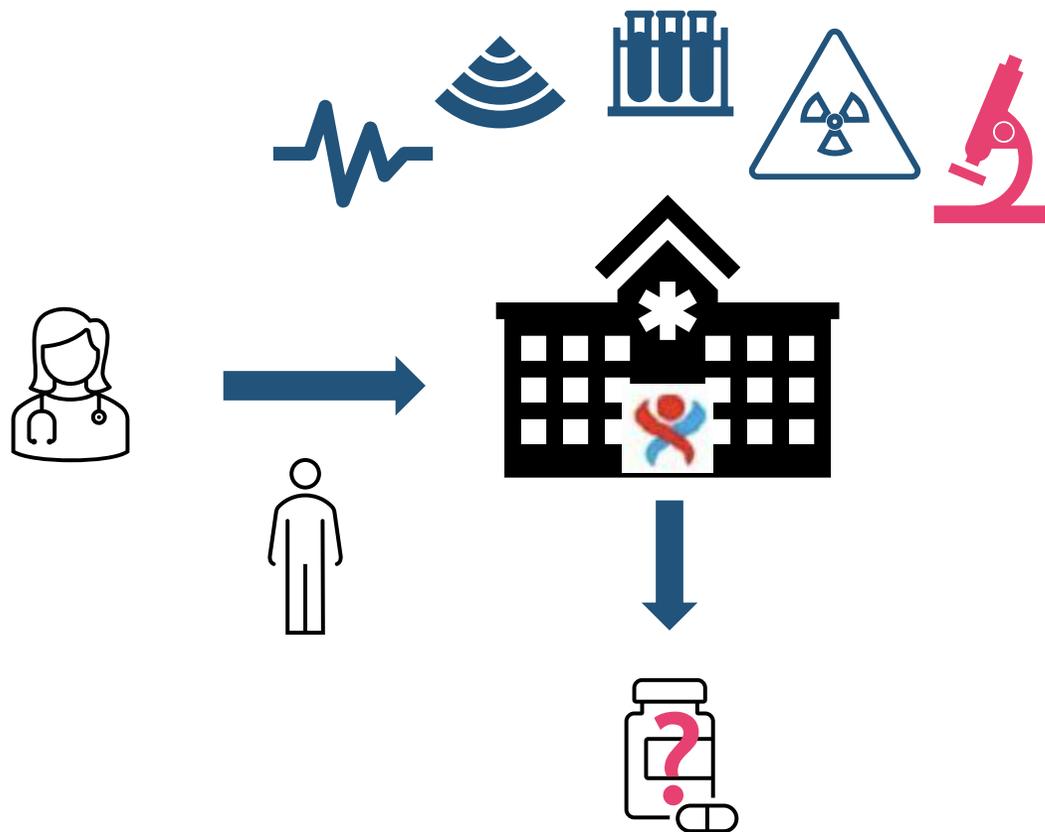
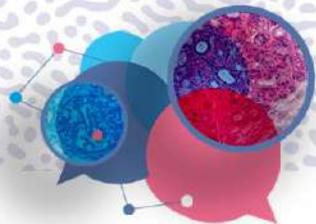


> 130 mutations
V122I, V30M
pénétrance incomplète

Ne pas manquer
l'urgence thérapeutique

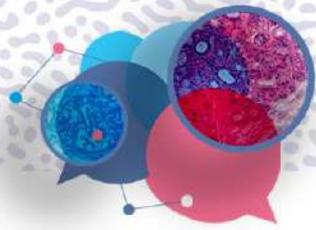
Adapter le traitement de l'insuffisance cardiaque
Initier un traitement spécifique

Adapter le traitement spécifique
Dépister les apparentés

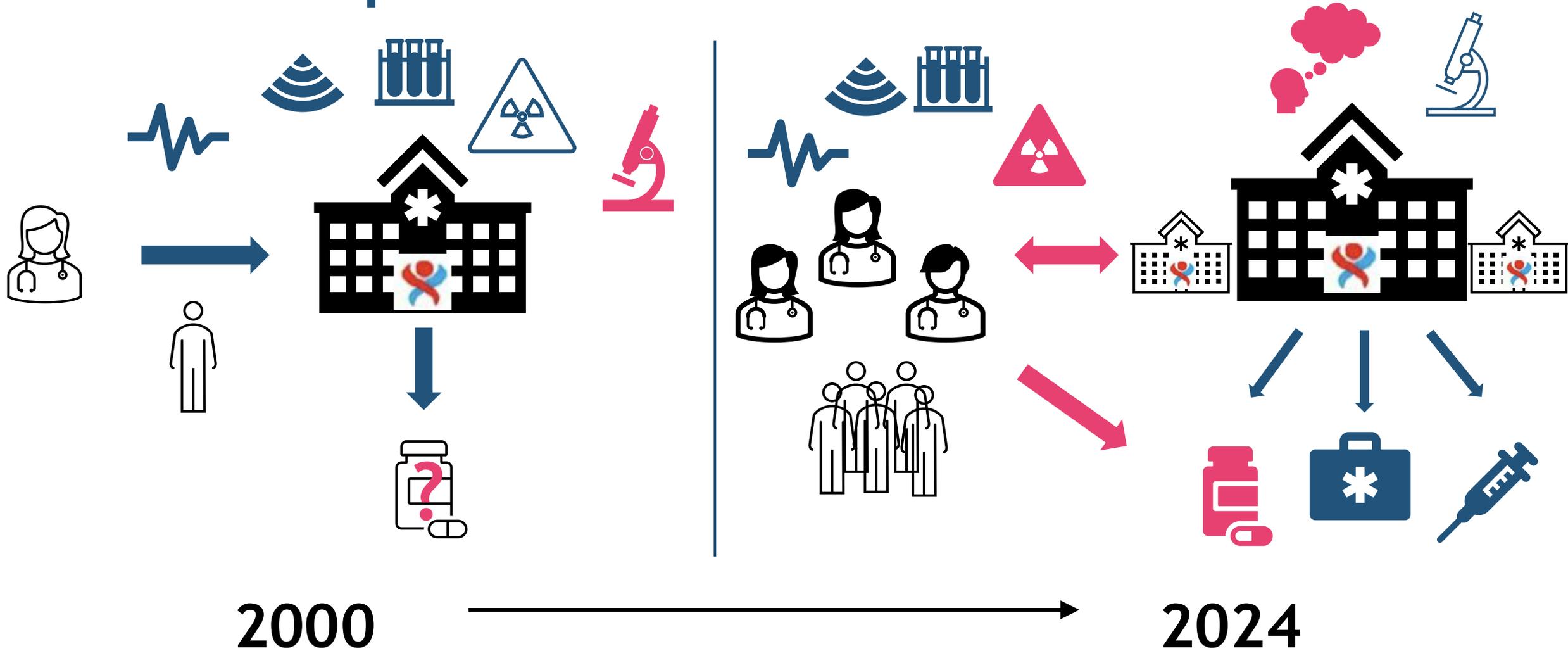


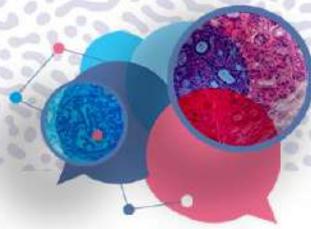
Un parcours de soins transformé

2000



Un parcours de soins transformé





Monsieur G, 65 ans



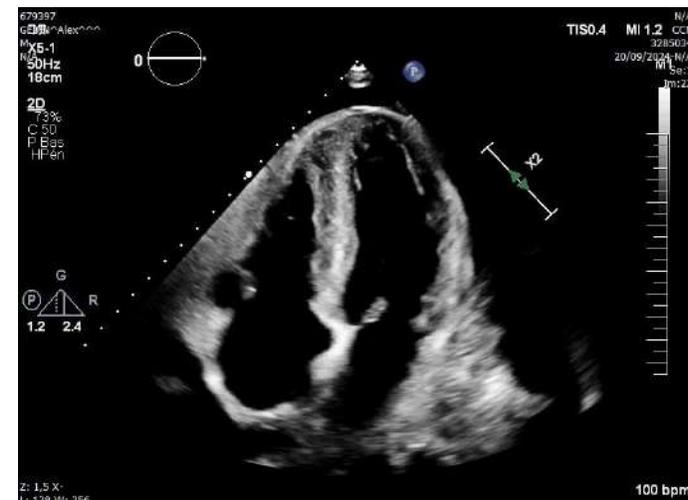
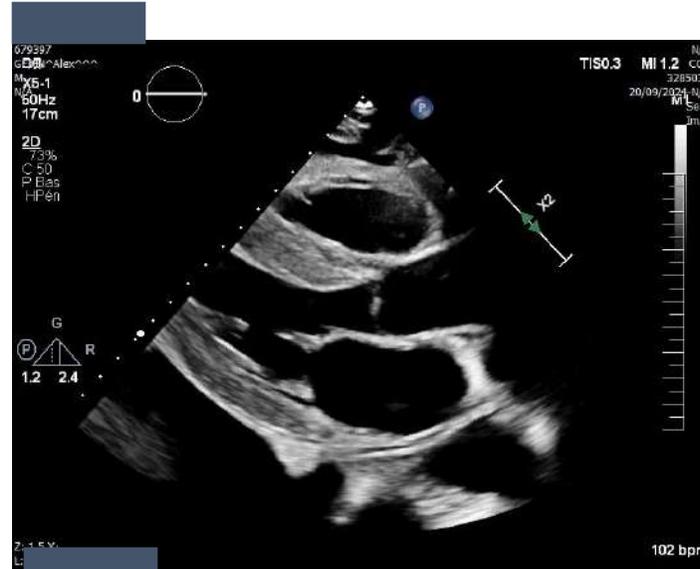
Adressé aux consultations
sans rdv pour dyspnée
depuis 2 mois, OMI
récents

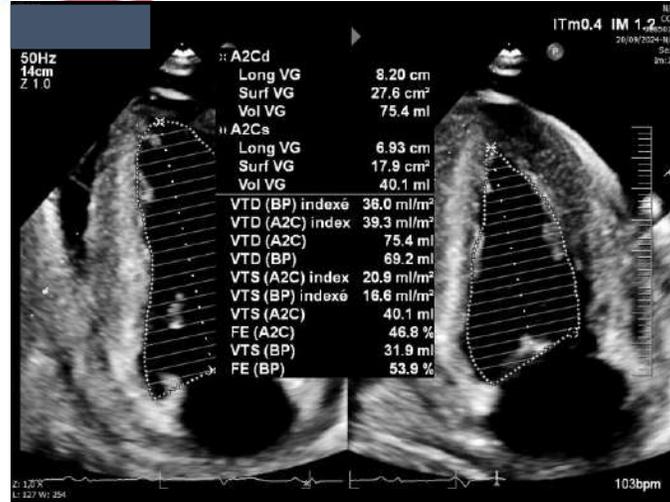
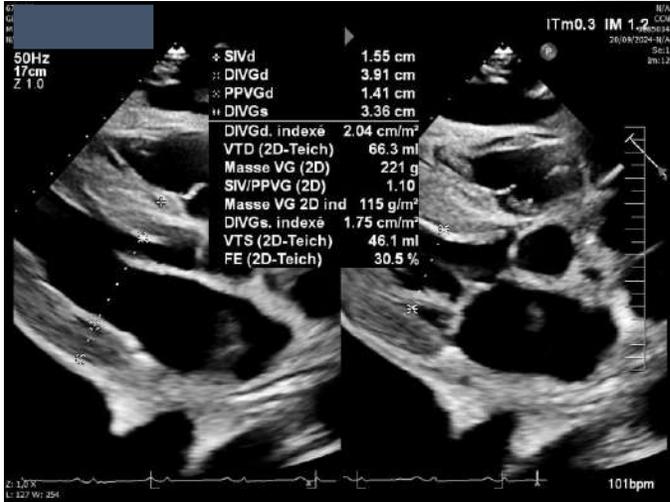
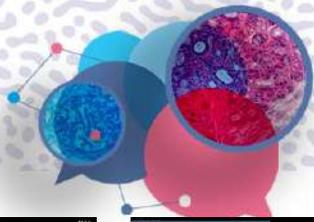
Atcd : aucun
Tabac sevré 2015

Origine géo : France

Traitements : 0

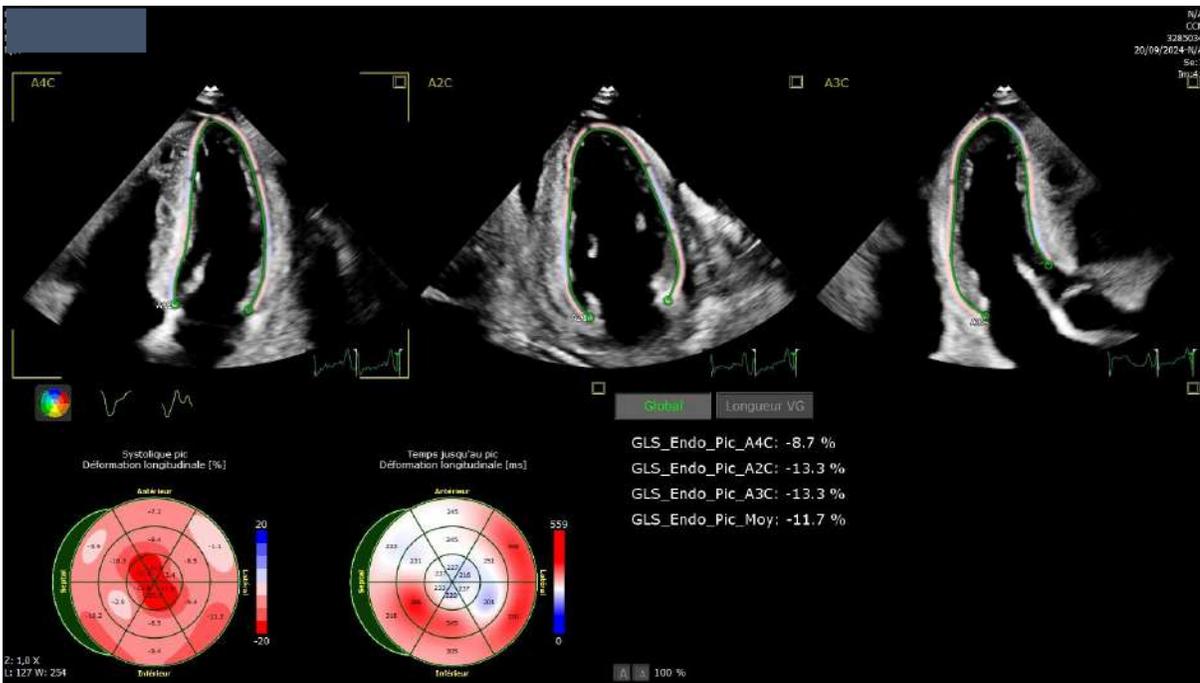
Biologie :
Créatinine 78 $\mu\text{mol/L}$
Troponine 89 ng/L
NTproBNP 8446 ng/L
Na 138 mM, K 3.9 mM
Protides 49 g/L



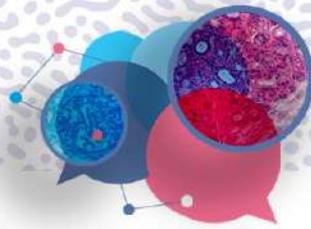


Pendant l'échographie :
 185cm, 75 kg
 Amincissement de la peau au niveau du thorax

Biologie :
 Protides 49 g/L



Prot +++

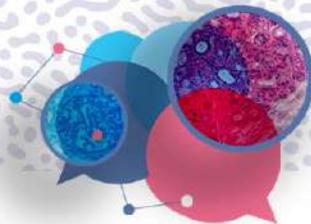


Algorithme diagnostique de l'amylose AL



Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM

EPP, iEPP sang et urines, CLL : anomalie clonale ?
Scintigraphie osseuse ^{99m}Tc-DPD/HMDP/PYP :
amylose ATTR ?



Algorithme diagnostique de l'amylose AL

Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM

EPP, iEPP sang et urines, CLL : **anomalie clonale ?**
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP : amylose ATTR ?

Prescription du bilan immunologique complet en ville

Electrophorèse des protides sériques
Immunofixation des protides sériques
Dosage des chaînes légères libres CLL sériques kappa et lambda
Recherche de protéinurie de Bence Jones

Réseau Amylose

Médecin Prescripteur: _____ Structure: _____

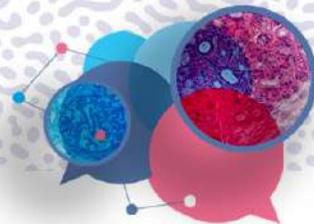
Nom: _____
Prénoms: _____
Age ou date de Naissance: ____/____/____
Date de prescription: ____/____/____

Faire faire pour rechercher une Gammapathie dans le cadre d'une suspicion d'amylose cardiaque:

- 1/ Electrophorèse des protides sériques**
A la recherche d'un pic monoclonal d'immunoglobuline dans la zone des B2a ou Gamma globulines. L'hypogammaglobulinémie peut être en rapport avec la présence d'une gammapathie à chaîne légère seule (sans chaîne lourde).
- 2/ Immunofixation sérique (immunoelectrophorèse)**
Identification de l'immunoglobuline monoclonale et permet le diagnostic des immunoglobulines monoclonales non détectables à l'électrophorèse.
- 3/ Dosage des chaînes légères libres sériques (Kappa et Lambda) avec calcul du ratio et de la différence.**
Permet de quantifier l'excès relatif de la chaîne légère libre (CLL) impliquée dans une gammapathie. Le rouffissano mesure les taux de CLL.
- 4/ Recherche de la protéinurie de Bence Jones (urine) sur échantillon**
Correspond à la chaîne légère libre qui est excrétée dans les urines.

Signature: _____

Pour plus d'informations sur l'amylose, rendez-vous sur le site du Réseau Amylose : www.reseau-amylose.org



Algorithme diagnostique de l'amylose AL

Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM

EPP, iEPP sang et urines, CLL : **anomalie clonale ?**
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP : amylose ATTR ?

Bilan immunologique complet

Electrophorèse des protides sériques
Immunofixation des protides sériques
Dosage des CLL sériques kappa et lambda
Recherche de protéinurie de BJ
→ Sensibilité > 98%, recherche de **monoclonalité**

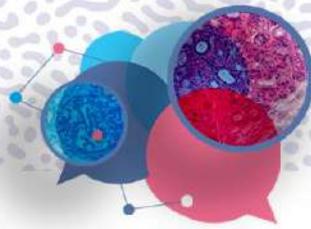


2 chaînes lourdes identiques: γ , α , μ , δ ou ϵ
2 chaînes légères identiques: κ ou λ à élimination rénale

	Norme
Kappa	2.30-19.40
Lambda	5.70-26.30
Ratio	0.26-1.65

Monoclonal gammopathy (MG) is defined as a band on immunofixation of serum or urine or an abnormal FLC ratio on sFLC (κ/λ) assay

- Conventional κ/λ ratio 0.26–1.65 → Specificity of NBDC 97%
- Chronic Kidney disease: refined 'normal' κ/λ ratio according to
 - eGFR >90ml/min- κ/λ 0.26–1.65
 - eGFR 60-90ml/min- κ/λ 0.26–2.00
 - eGFR 30-60ml/min- κ/λ 0.26–2.50
 - eGFR <30ml/min- κ/λ 0.26–3.10
 → Preserves specificity of NBDC 97%



Algorithme diagnostique de l'amylose AL



Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM

EPP, iEPP sang et urines, CLL : **anomalie clonale ?**
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP : amylose ATTR ?

Prescription du bilan immunologique complet en ville

Electrophorèse des protides sériques

Immunofixation des protides sériques

Dosage des chaînes légères libres CLL sériques kappa et lambda

€€€

Recherche de protéinurie de Bence Jones

40-50€ par chaîne dosée
60-80€ pour les deux...
NON REMBOURSABLE



Pourquoi non remboursable ?



HAS

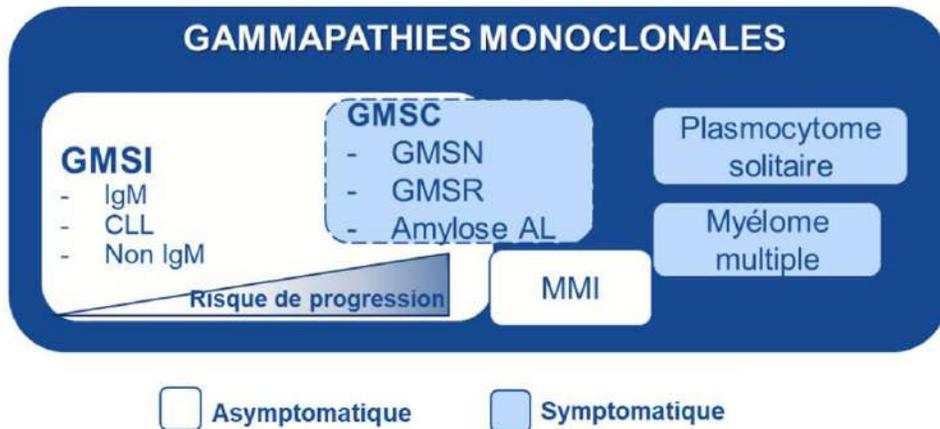
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Note de cadrage
Juillet 2024

- 2006 : *le service attendu a été considéré non déterminé*
- 2019 : saisine de l'UNCAM pour *ré-évaluer l'intérêt médical de l'acte « dosage des chaînes légères libres kappa et lambda (serum) »*
- 2024 : *La HAS doit apprécier le bienfondé de l'inscription de cet acte à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), et donc son remboursement*



Pourquoi non remboursable ?



Risque de progression par an des GM asymptomatiques

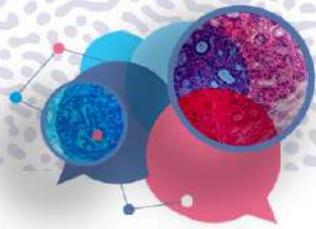


Incidence de l'amylose AL estimée à 700 / an

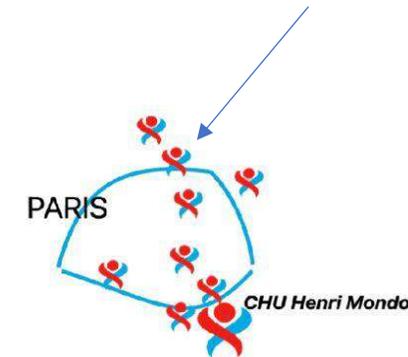
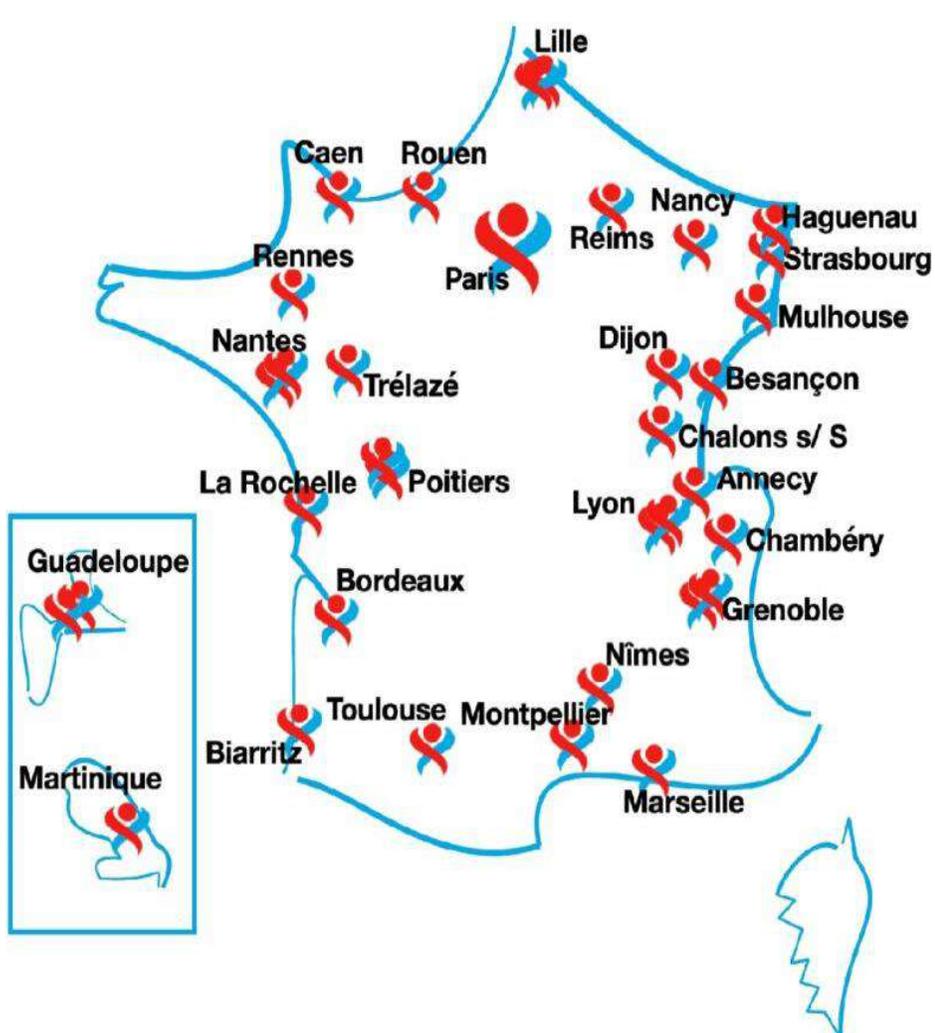
→ En résumé, le dosage sérique des CLL a potentiellement 3 indications dans la prise en charge de l'amylose AL :

- orienter le diagnostic,
- évaluer le risque de progression de la maladie,
- et suivre la réponse aux traitements

Rapport attendu mars 2025...

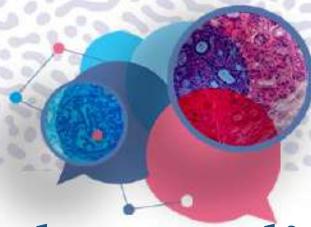


Réseau Amylose : un réseau national structuré



En France Métropolitaine :
38 centres du réseau Amylose

<https://reseau-amylose.org/soins/reseau-amylose-national/>



Algorithme diagnostique de l'amylose AL



Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM



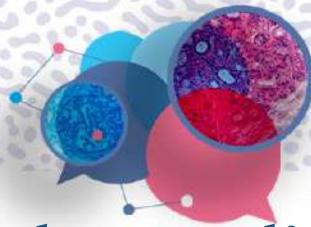
EPP, iEPP sang et urines, CLL : **anomalie clonale ?**
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP : amylose ATTR ?



**Scintigraphie grade 0/1
& Bilan immunologique +**

EPPS : Hypoalbuminémie 26 g/L
Hypogammaglobulinémie 2,1 g/L
Pas de pic
Immunofixation des protides sériques : **CLL lambda**
monoclonale
CLL kappa 6.84 mg/L, **lambda 726.18 mg/L**, ratio K/L 0.009
Recherche de protéinurie de BJ : **CLL lambda** monoclonale





Algorithme diagnostique de l'amylose AL

Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM



EPP, iEPP sang et urines, CLL : **anomalie clonale ?**
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP : amylose ATTR ?



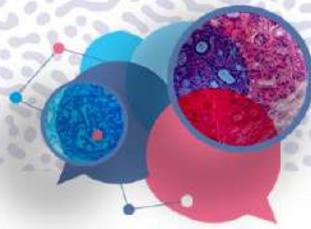
Scintigraphie grade 0/1
& Bilan immunologique +



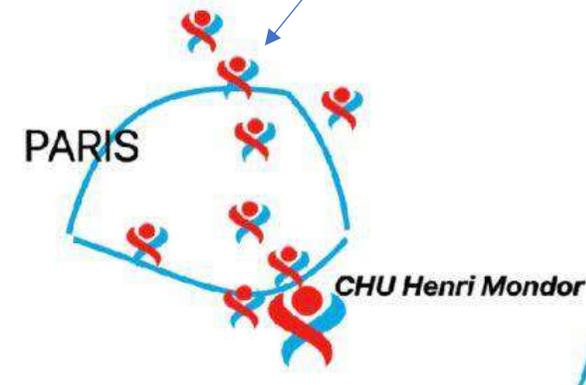
Amylose cardiaque AL
probable



Confirmation histologique avec typage de
l'amylose nécessaire (+/- protéomique)

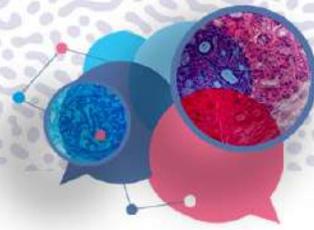


Réseau Amylose : un réseau national structuré



En France Métropolitaine :

38 centres du réseau Amylose

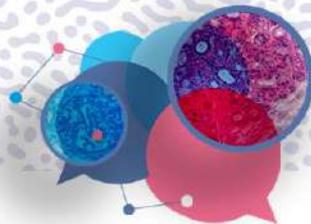


Le diagnostic d'amylose ATTR en ville

Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM



EPP, iEPP sang et urines, CLL : anomalie clonale ?
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP :
amylose ATTR ?

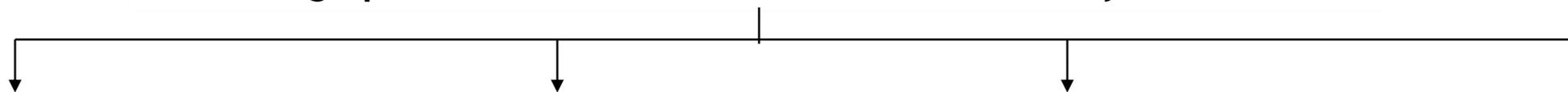


Le diagnostic d'amylose ATTR en ville



Suspicion d'amylose cardiaque
clinique / échographique / IRM

EPP, iEPP sang et urines, CLL : anomalie clonale ?
Scintigraphie osseuse 99mTc-DPD/HMDP/PYP : amylose ATTR ?



Scintigraphie grade 0
& Bilan immunologique -



Amylose cardiaque
(AL/ATTR) peu probable

*Variants TTR rares ?
ApoA1? ApoAIV ?*

Scintigraphie grade 0/1
& Bilan immunologique +



Amylose cardiaque AL
probable



Confirmation histologique avec typage de
l'amylose nécessaire : BGSA, BEM...

Scintigraphie grade 2/3
& Bilan immunologique +



Amylose cardiaque avec
doute étiologique



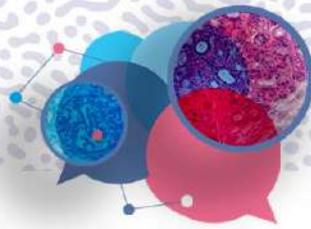
Scintigraphie grade 2/3
& Bilan immunologique -



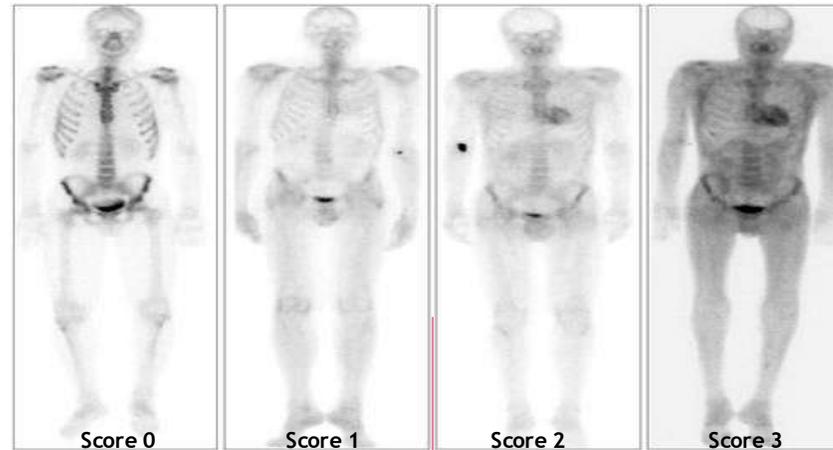
Amylose cardiaque ATTR



Génotypage TTR



Scintigraphie osseuse : fixation myocardique de Perugini

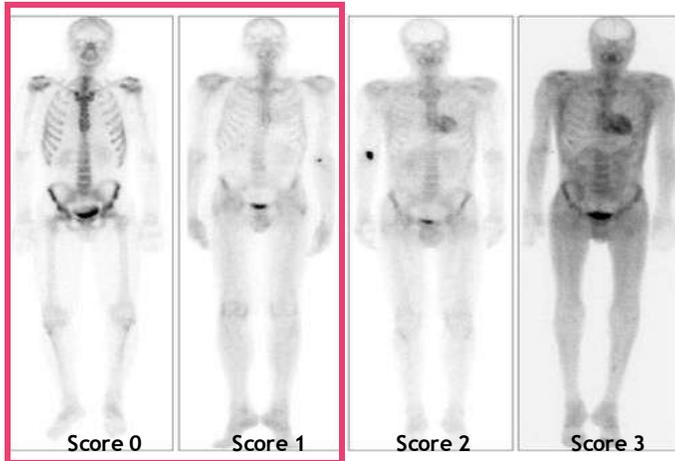


Amylose AL
ou
pas d'amylose

Amylose TTR en
l'absence de
gammopathie
monoclonale

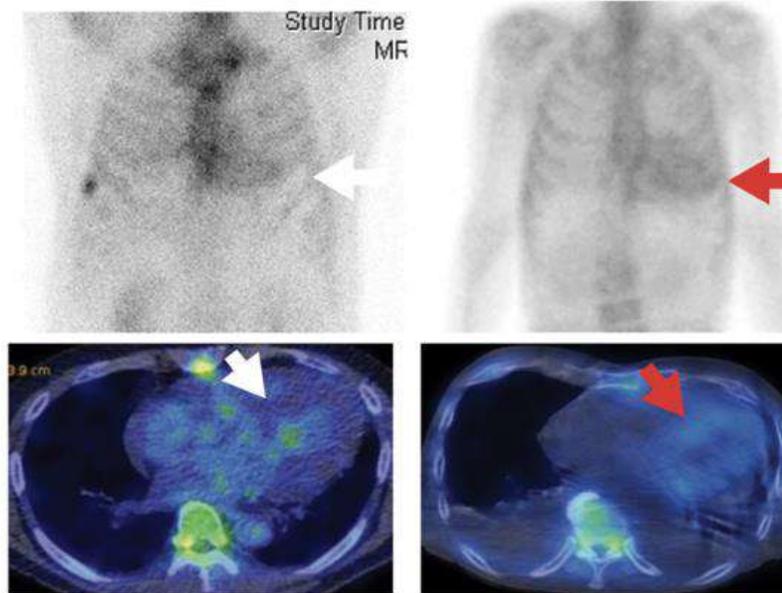


« Faible fixation » du traceur osseux : myocardique ?



(A)

Grade 1, monoclonal protein negative



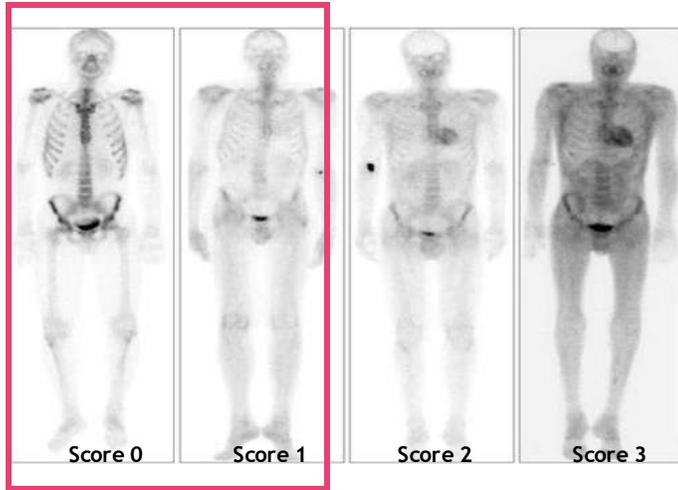
Cardiac blood pools

Positive cardiac uptake

→ Toujours coupler les images planes à une imagerie de coupes pour éliminer une stagnation intra-cardiaque du traceur



« Faible fixation cardiaque » du traceur osseux



3354 patients
2015-2021
7 centres : Italie - UK

Table 4 Patients with Perugini grade 0 radionuclide bone scan

	N	Histology		
		EMB	Extra-cardiac biopsy	No biopsy
No cardiac amyloidosis	807	29	464	314
No amyloidosis	609	27	293	289
AL amyloidosis without cardiac involvement ^a	157	2	152	3
Hereditary ATTR amyloidosis without cardiac involvement ^b	35	0	15	20
Hereditary AApoAI amyloidosis without cardiac involvement ^a	5	0	3	2
AA amyloidosis without cardiac involvement ^a	1	0	1	0
Cardiac amyloidosis	284	46	219	19
Cardiac AL amyloidosis	276	39	218	19
Cardiac AApoAIV amyloidosis	7	6	1	0
Cardiac ATTR amyloidosis	1	1	0	0
Total	1091	75	683	333

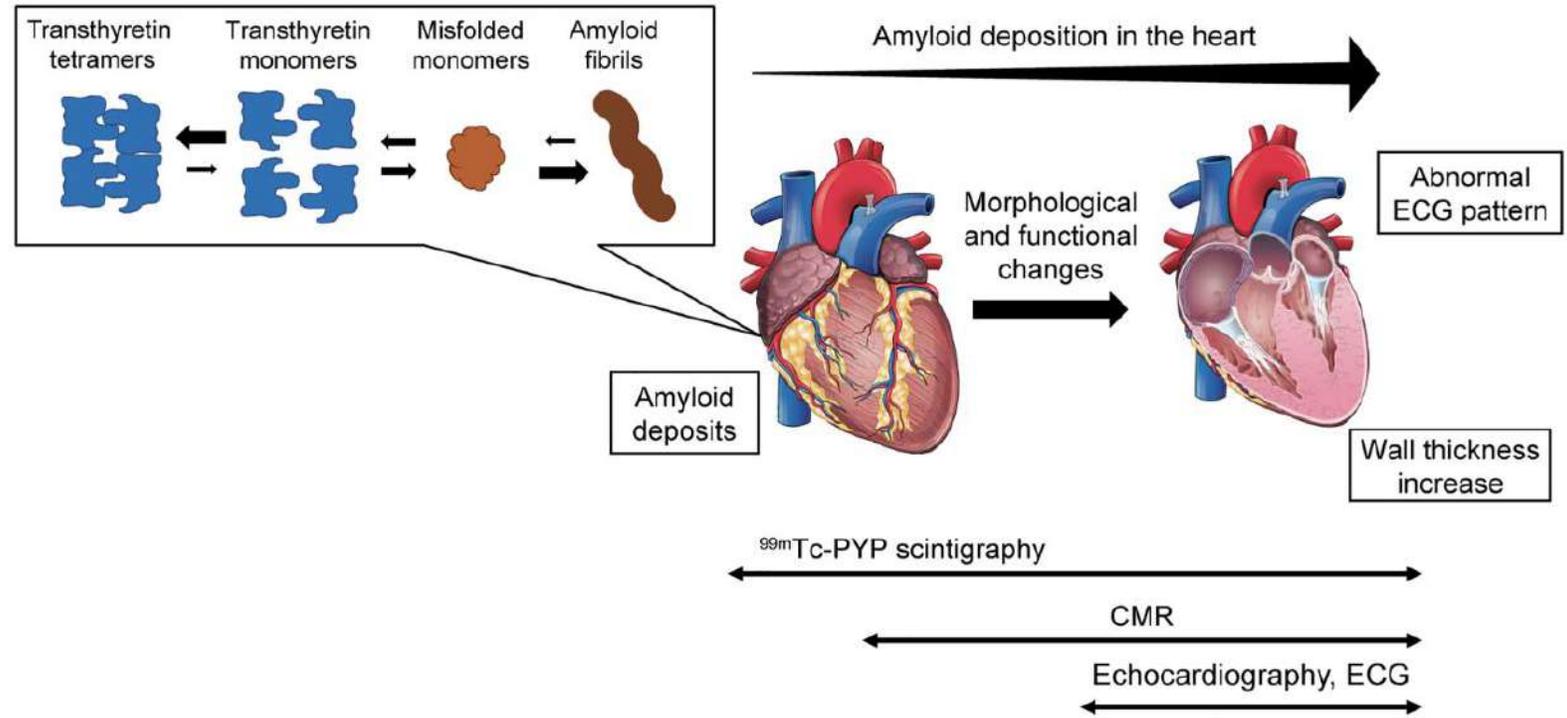
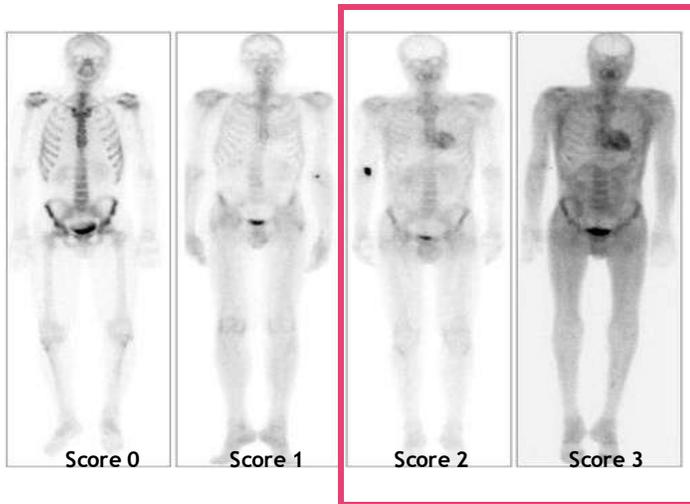
Table 5 Patients with Perugini grade 1 radionuclide bone scan

	N	Amyloid type by histology +/- proteomics					No biopsy taken
		ATTR amyloid	AL amyloid	AApoAIV amyloid	AApoAI amyloid	No amyloid	
Patients with no monoclonal gammopathy	61	25	0	0	0	19	17
Endomyocardial biopsy	1	1	0	0	0	0	-
Extra-cardiac biopsy	43	24	0	0	0	19	-
Patients with monoclonal gammopathy	122	9	83	1	0	14	15
Endomyocardial biopsy	20	3	15	0	0	2*	-
Extra-cardiac biopsy	87	6	68	1	0	12	-
Total	183	34	83	1	0	33	32

→ Vers une analyse du type fixation myocardique 0/N ?



« Forte fixation cardiaque » du traceur osseux





Interprétation de la scintigraphie osseuse

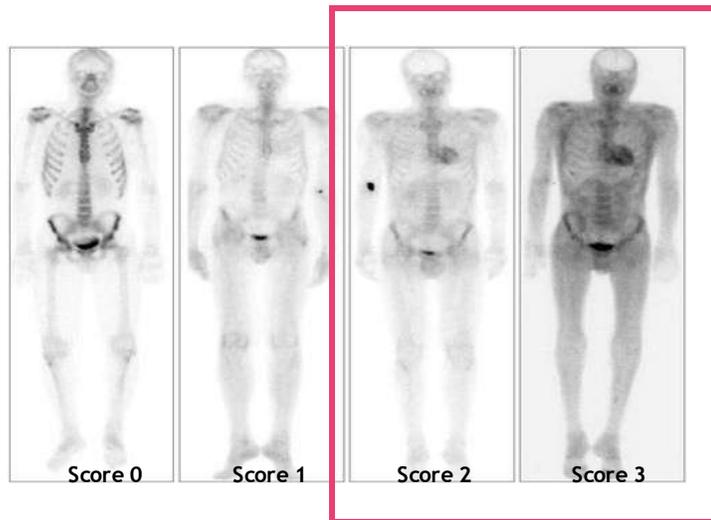
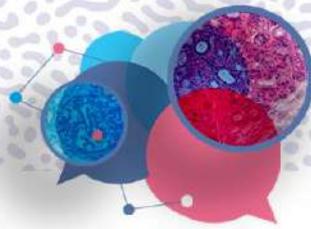


Table 3 Patients with Perugini grade 2/3 radionuclide bone scan

	N	Amyloid type by histology +/- proteomics				
		ATTR amyloid	AL amyloid	Other amyloid	No amyloid	No biopsy taken
Patients with no monoclonal gammopathy	1636 ^a	403	0	0	428	805
Endomyocardial biopsy	134	132	0	0	2 ^b	
Extra-cardiac biopsy	697	271	0	0	426 ^c	
Patients with monoclonal gammopathy	444	199	40	0	126	79
Endomyocardial biopsy	101	85	15	0	1 ^b	
Extra-cardiac biopsy	264	114	25	0	125	
Total	2080	602	40	0	554	884

→ Ne jamais se contenter de la scintigraphie osseuse
→ sans évaluation immunologique



Faux négatifs et positifs de la scintigraphie

Planar ^{99m}Tc-PYP scintigraphy results

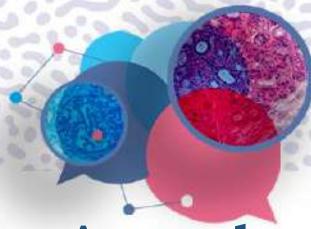
Potential causes of false results

False positive

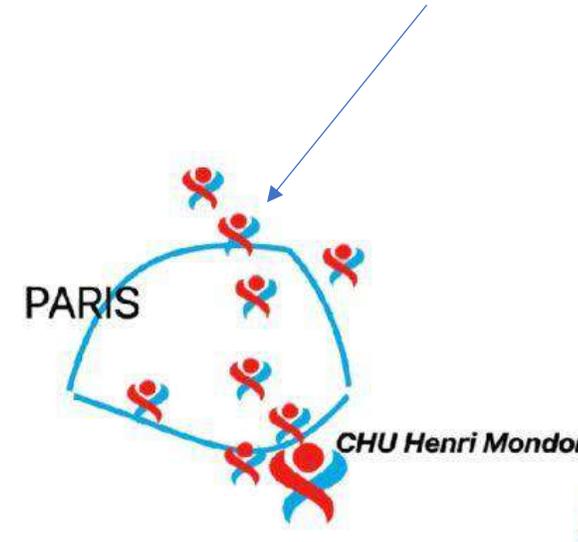
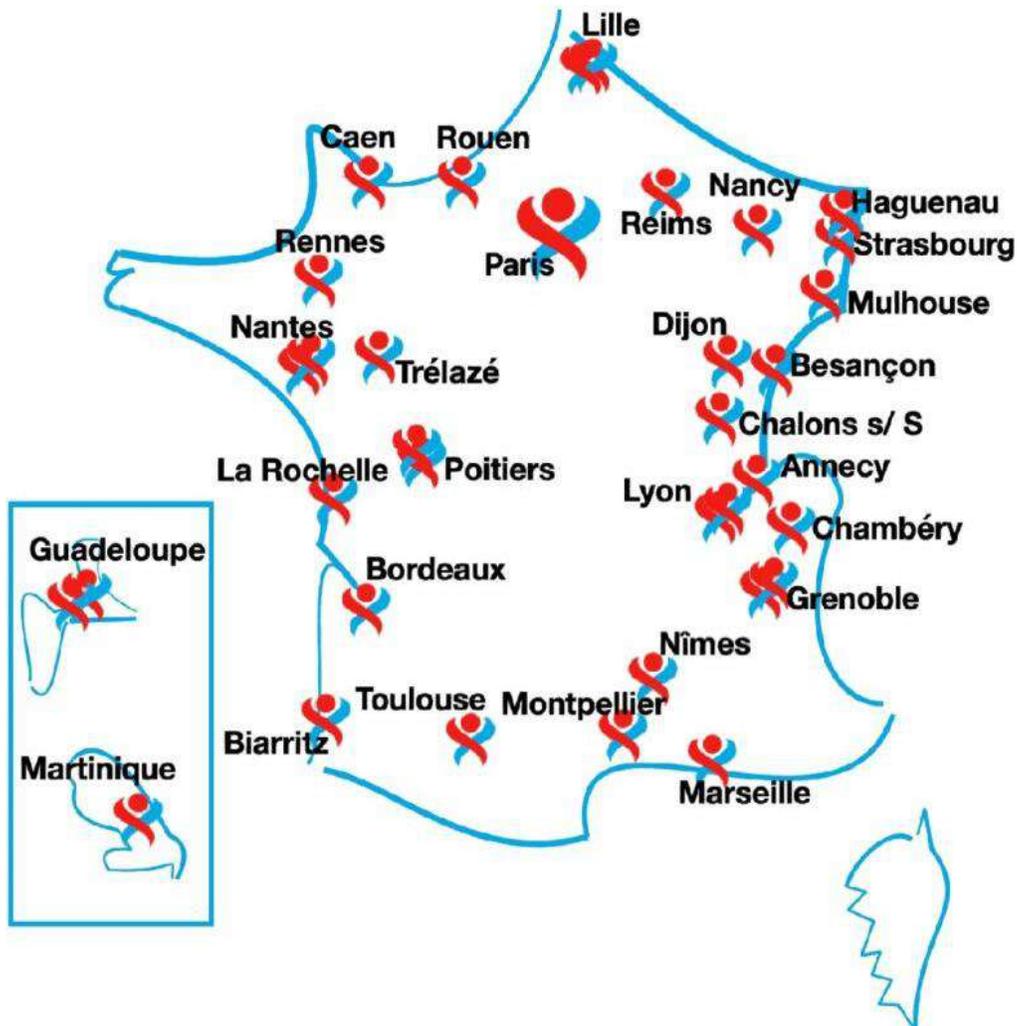
- Recent history of acute myocardial infarction
- AL amyloidosis
- AApoAI, AApoAII, AApoAIV, and Aβ2M
- Hypertrophic cardiomyopathy
- Hydroxychloroquine toxicity
- Cardiac blood pool
- Intravenous iron injections

False negative

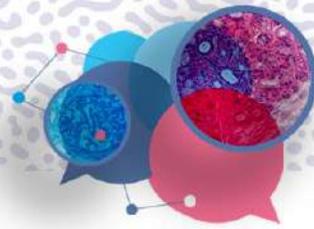
- Insufficient amount of amyloid deposits
- Rib fractures and valvular/annular calcifications
- Recent myocardial infarction (<4 weeks)
- Delayed or premature acquisition in ^{99m}Tc-PYP scintigraphy
- ATTRv-CM with a low sensitivity in scintigraphy (Ser77Tyr or Phe64Leu mutation)
- Initial diagnosis of cardiac pools with myocardial deposits



Réseau Amylose : un réseau national structuré



En France Métropolitaine :
38 centres du réseau Amylose



Des enjeux diagnostiques partagés entre ville et centres de référence



Suspicion d'amylose cardiaque

EPP, iEPP sang et urines, CLL
anomalie clonale ?

Urgent en cas de suspicion d'amylose AL
Indispensable pour tout bilan d'amylose
Centre expert à la moindre difficulté



Scintigraphie osseuse 99mTc-
DPD/HMDP/PYP : amylose
ATTR ?

Accessible en ville
Centre expert si doute faux positif / faux négatif



+/- confirmation histologique avec
typage de l'amylose : BGSA, BEM...

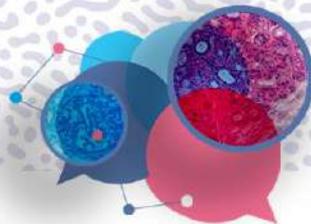
Indispensable pour traiter une amylose AL
Centre expert de préférence



+/- test génétique TTR

Centre expert de préférence





Merci de votre attention !



d.bodez@ccn.fr