

PATIENTS ATTEINTS D'AMYLOSE CARDIAQUE À TRANSTHYRÉTINE EN MÉDECINE INTERNE : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 10 ANS

JANNOT X (1), ANDRÈS E (1), SEVERAC F (2), SAUER F (3), VON HUNOLSTEIN JJ (3),
MÉNDEZ-BAILÓN M (4), LORENZO-VILLALBA N (1)

RÉSUMÉ : *Introduction :* L'amylose cardiaque à transthyré-tine est une pathologie de plus en plus souvent rencontrée dans tous les services hospitaliers, y compris en médecine interne. L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques et le parcours de soins des patients atteints d'amylose cardiaque à transthyré-tine en médecine interne et de montrer que le nombre de patients diagnostiqués est en augmentation. *Méthodes :* Étude descriptive, rétrospective, non-interventionnelle et monocentrique sur les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Période d'étude sur 10 ans de janvier 2013 à décembre 2023. Inclusion de patients majeurs pour lesquels un diagnostic d'amylose à transthyré-tine a été posé suite à une hospitalisation en médecine interne. Exclusion des patients avec un type d'amylose autre qu'à transthyré-tine après révision du dossier médical. *Résultats :* Nous avons pu inclure 44 patients dont 66 % d'hommes, avec un âge moyen de 83,7 ans au diagnostic. Le délai moyen d'errance diagnostique était de 37 mois. Les comorbidités les plus rencontrées, outre l'insuffisance cardiaque (67 %), étaient la fibrillation auriculaire (91 %), l'hypertension artérielle (80 %) et l'anémie (64 %). Le délai moyen entre le diagnostic et la première réhospitalisation était de 9 mois, avec en moyenne quatre nouvelles hospitalisations jusqu'au décès qui survenait dans un délai moyen de 22 mois. Il y a eu deux fois plus de cas diagnostiqués après *versus* avant 2018. *Conclusion :* Notre étude a pu dresser le portrait du patient type hospitalisé en médecine interne avec un diagnostic d'amylose cardiaque à transthyré-tine et retrouver significativement plus de patients diagnostiqués sur les 5 dernières années. Afin de mieux évaluer l'impact de cette maladie, une étude prospective permettrait d'être plus précis et de limiter les biais.

MOTS-CLÉS : Amylose cardiaque - Comorbidités - Insuffisance cardiaque - Médecine Interne

TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS PATIENTS IN INTERNAL MEDICINE : A 10-YEAR RETROSPECTIVE STUDY

SUMMARY : *Introduction :* Transthyretin cardiac amyloidosis is a pathology increasingly encountered in all hospital departments, including internal medicine. The aim of our study is to describe the characteristics and care pathway of patients with transthyretin cardiac amyloidosis in internal medicine and to show that the number of patients diagnosed is increasing. *Methods :* Descriptive, retrospective, non-interventional, single-center study at Strasbourg University Hospitals (HUS). Study period over 10 years from January 2013 to December 2023. Inclusion of adult patients diagnosed with transthyretin amyloidosis following hospitalization in internal medicine. Exclusion of patients with a type of amyloidosis other than transthyretin amyloidosis after medical record review. *Results :* We were able to include 44 patients, 66 % of whom were men, with a mean age of 83.7 years at diagnosis. The mean time to diagnosis was 37 months. The most common comorbidities, besides heart failure (67 %), were atrial fibrillation (91 %), hypertension (80 %) and anemia (64 %). The mean time from diagnosis to first rehospitalization was 9 months, with an average of four recurrent hospitalizations until death, which took an average of 22 months. There was twice more cases diagnosed after *versus* before 2018. *Conclusion :* Our study was able to profile the typical internal medicine inpatient with transthyretin cardiac amyloidosis and find significantly more patients diagnosed over the last 5 years. In order to better assess the impact of this disease, a prospective study would enable us to be more precise and limit biases.

KEYWORDS : Cardiac amyloidosis - Comorbidities - Heart failure - Internal Medicine

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome défini par une défaillance structurelle ou fonctionnelle du cœur menant à une élévation des pressions intracardiaques ou à une incapacité à conserver un débit cardiaque adéquat (1). Parmi les nombreuses causes d'IC connues, l'amylose cardiaque est une cause d'IC dite restrictive de

par sa physiopathologie conduisant progressivement à une restriction de compliance des cavités cardiaques secondaire à l'infiltration de dépôts dans la matrice extracellulaire de fibrilles amyloïdes (2). Ces fibrilles amyloïdes correspondent à des empilements torsadés en feuillets bêta secondaires à un mauvais repliement protéique. Nous connaissons actuellement 42 protéines pourvoyeuses d'amylose. Parmi elles, 14 sont à l'origine d'amylose systémique pouvant toucher plusieurs organes (3). Actuellement, quatre types d'amylose sont connues pour atteindre le cœur : l'amylose à chaîne légère dite AL, l'amylose à transthyré-tine (TTR) dans sa forme sénile ou génétique, exceptionnellement l'amylose AA et, beaucoup plus rarement encore, les amyloses à Apolipoprotéines AI et IV (4, 5).

L'amylose cardiaque à TTR se manifeste donc par des symptômes cardiologiques comme l'IC, majoritairement à fraction d'éjection du

- (1) Service de Médecine Interne, HUS, Strasbourg, France.
- (2) Service de Santé Publique, HUS, Strasbourg, France.
- (3) Service de Cardiologie, HUS, Strasbourg, France.
- (4) Service de Médecine Interne, Hospital Clínica San Carlos, Madrid, Espagne.

ventricule gauche (FEVG) préservée (6). Il existe aussi des troubles du rythme avec de la fibrillation atriale (7), des troubles de la conduction pouvant fréquemment mener jusqu'à l'implantation d'un pacemaker (8, 9) et des valvulopathies avec, classiquement, le rétrécissement aortique, mais aussi des insuffisances tricuspides et mitrales (10). Cette pathologie se manifeste également par des signes extracardiaques qui sont fréquemment précoces et appelés «Drapeaux Rouges».

Depuis quelques années, la prévalence et l'incidence de l'amylose cardiaque à TTR non mutée semblent en expansion. La prévalence est estimée entre 155 à 191 cas par million de personnes-année pour une incidence de 36 cas par million de personnes-année (11, 12). Plusieurs papiers semblent s'accorder sur une augmentation de l'incidence avec l'âge : chez les hommes, respectivement, 149, 733 et 944 cas par million de personnes-année chez les septuagénaires, octogénaires et nonagénaires et plus contre 39, 181 et 270 cas par million de personnes-année dans les mêmes tranches d'âges chez les femmes (12). Ces chiffres sont compatibles avec la tendance à la hausse du nombre de cas diagnostiqués ces dernières années (13, 14).

L'augmentation du nombre de cas conduit à une dispersion des patients dans des services de médecine interne et plus seulement en cardiologie. Nous n'avons pas trouvé de données dans la littérature évaluant les caractéristiques de ces patients pris en charge en médecine interne.

Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques des patients atteints d'amylose cardiaque hospitalisés en médecine interne ainsi que leur parcours de diagnostic compliqué, mais aussi de montrer que le nombre de patients diagnostiqués avec une amylose cardiaque à TTR dans les services de médecine interne est en augmentation.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, non-interventionnelle et monocentrique réalisée dans les services de Médecine Interne de différents sites hospitaliers des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). La période d'étude s'étendait sur 10 ans de janvier 2013 à décembre 2023. Les critères d'inclusion étaient les suivants : sujets majeurs avec diagnostic d'amylose à TTR suite à une hospitalisation en médecine interne et pas d'opposition écrite

dans le dossier médical du patient pour l'utilisation de ses données à des fins de recherche scientifique. Les patients étaient exclus si le diagnostic d'un autre type d'amylose cardiaque après révision du dossier médical était probable. Les patients ont été identifiés grâce au codage CIM-10 de diagnostic principal : [E85.4 - Amylose limitée à un ou plusieurs organe(s)] et/ou [I43.1 - Myocardiopathie au cours de maladies métaboliques] présents sur le courrier de sortie en l'absence d'antécédent connu d'amylose cardiaque. Le codage CCAM [PAQL003 - Scintigraphie osseuse du corps entier en un temps [temps tardif]] prescrit par un service de médecine interne et retrouvant un score de Perugini ≥ 1 a permis d'inclure des patients non retrouvés par le codage CIM-10. Le recueil des données s'est fait à partir du dossier médical informatique de chaque patient en complétant une grille de recueil avec chaque variable d'intérêt réalisée avant le début de l'étude.

Des caractéristiques démographiques/anamnestiques (âge, sexe, origines, antécédents, comorbidités, service ayant posé le diagnostic, date de réhospitalisation, nombre d'hospitalisations, date de décès), cliniques (signes cliniques recueillis à l'admission, signes électrocardiographiques), biologiques (peptide natriurétique de type-B, troponine, numération de la formule sanguine, fonction rénale, natriurèse, protéinurie, mutation TTR, bilan immunologique avec électrophorèse des protéines plasmatiques avec immunofixation, protéine de Bence Jones, chaînes légères libres sériques) et examens d'anatomopathologie (avec biopsie des glandes salivaires accessoires, de graisse abdominale, endomyocardique, rectale), d'imagerie (échocardiographie, scintigraphie osseuse, IRM cardiaque) ont été recueillies.

Le premier centre d'intérêt concerne la définition du diagnostic et la date du diagnostic. Le diagnostic d'un cas est posé sur un faisceau d'argument : échographie cardiaque évocatrice et/ou scintigraphie avec un score de Perugini ≥ 1 et/ou IRM cardiaque évocatrice et/ou résultats des examens d'anatomopathologie et en l'absence d'argument pour une autre étiologie, notamment amylose cardiaque AL. La date du diagnostic est définie comme la date de sortie d'hospitalisation/consultation médicale durant laquelle le diagnostic a été évoqué et les examens menant au diagnostic ont été programmés.

Le deuxième point d'intérêt est d'évaluer l'impact du délai d'errance diagnostique sur le taux de décès des patients entre 2013 et 2023. Le délai d'errance diagnostique est défini comme la différence de temps (en mois) entre la

première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose à TTR.

La première décompensation cardiaque est la première mention d'antécédent :

- 1) d'IC ou
- 2) de décompensation cardiaque ou
- 3) de prise de furosémide associé à une mention d'antécédent de cardiopathie.

Le taux de survie repose sur la mention «décès» retrouvée dans les dossiers médicaux.

Le troisième centre d'intérêt vise à estimer le taux de survie sans réhospitalisation. Une réhospitalisation est définie comme le premier séjour de plus de 24 heures à l'hôpital après le diagnostic.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne, médiane, écart-type (σ), distances interquartiles. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence ou proportion. Le test de Mann Whitney U a été utilisé pour comparer le nombre de cas avant et après 2018. Le test de Wilcoxon a permis d'étudier la différence de délai de diagnostic chez les patients décédés et non décédés. Le taux de survie selon le temps en fonction du diagnostic (standard ou tardif) est évalué à partir de courbes de Kaplan Meier. L'estimation des hasards ratios du délai de diagnostic sur la durée de rémission a été réalisée à partir d'un modèle de Cox. Il en est de même pour le taux de réhospitalisation selon le temps et le diagnostic. Les résultats sont considérés comme significatifs au seuil de 5 %. Les données ont été analysées à partir du logiciel R version 4.3.3.

Le comité d'éthique des HUS a émis un avis favorable à cette étude.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 44 patients dont 66 % d'hommes, avec un âge moyen de 83,7 ans au diagnostic. Le délai moyen au diagnostic était de 37 mois. L'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEp) était le type le plus fréquemment retrouvé. L'hypertension artérielle (HTA), l'anémie et le flutter/fibrillation atriale étaient les comorbidités les plus souvent observées. Les caractéristiques générales et les comorbidités sont rapportées dans le **Tableau I**. L'apparition d'une hypotension ou d'une normalisation d'une HTA antérieure, les troubles de la conduction sur l'ECG étaient les drapeaux rouges les plus fréquents. L'élévation de la concentration plasmatique de la troponine était observée dans 77 % des cas et les BNP dans 98 % des cas.

Tableau I. Description de la cohorte : caractéristiques générales et comorbidités

Caractéristiques générales	N = 44
Sexe : masculin	29 (66 %)
Âge au diagnostic (années)	83,7 (σ = 5,6)
Délai moyen décompensation et inclusion (mois)	37 (σ = 35)
Nombre observations manquantes	2
Type d'insuffisance cardiaque	
FEVG préservée	28 (67 %)
FEVG modérément altérée	7 (17 %)
FEVG altérée	7 (17 %)
Nombre observations manquantes	2
FEVG (%) au diagnostic	55 (σ = 12)
Nombre observations manquantes	2
Découverte d'insuffisance cardiaque	9 (22 %)
Nombre observations manquantes	3
Service posant le diagnostic	
Médecine interne	29 (66 %)
Cardiologie	15 (34 %)
Comorbidité	N = 44
HTA	35 (80 %)
Dyslipidémie	22 (50 %)
Diabète	10 (23 %)
Tabagisme actif	1 (2,3 %)
IMC (kg/m ²)	24,1 (σ = 4,5)
IRC (stade)	
1 ou 2	15 (34 %)
3A	10 (23 %)
3B	14 (32 %)
4	5 (11 %)
FA/flutter	40 (91 %)
AVC	4 (9,1 %)
AOMI	6 (14 %)
RA moyen à serré	8 (18 %)
IT sévère	6 (14 %)
Anémie	28 (64 %)
Pacemaker	5 (11 %)
BPCO	4 (9,1 %)

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche. HTA : hypertension artérielle. IMC : indice de masse corporelle. IRC : insuffisance rénale chronique. FA : fibrillation auriculaire. AVC : accident vasculaire cérébral. AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. RA : rétrécissement aortique. IT : insuffisance tricuspideenne. σ : écart-type.

Les drapeaux rouges (cliniques, ECG et biologiques) sont rapportés dans le **Tableau II**. Nos patients avaient un score de Perugini à 3 dans 75 % des cas, à 2 dans 22,5 % des cas et 1 seul patient avait un score de Perugini à 1 (2,5 %). Le compte rendu de l'IRM cardiaque était en faveur d'une amylose cardiaque dans 74 % des cas. Une preuve histologique a été

Tableau II. Fréquence des drapeaux rouges

Drapeau rouge	N = 44
Polyneuropathie	17 (39 %)
Dysautonomie	10 (23 %)
Surdité	4 (9,1 %)
Canal carpien	14 (32 %)
Atteinte du tendon bicipital	3 (6,8 %)
Canal lombaire étroit	8 (18 %)
Hypotension ou normotension si HTA antérieure	30 (68 %)
Signes d'insuffisance cardiaque	38 (86 %)
Pseudo infarctus antérieur	25 (57 %)
Microvoltage	24 (55 %)
Trouble de la conduction	39 (89 %)
ECG évocateur antérieur à l'hospitalisation	19 (66 %)
Nombre observations manquantes	15
BNP élevées	41 (98 %)
Nombre observations manquantes	2
Troponinémie positive	30 (77 %)
Nombre observations manquantes	5
Biologie évocatrice antérieure à l'hospitalisation	20 (74 %)
Nombre observations manquantes	17

HTA : hypertension artérielle. ECG : électrocardiogramme. BNP : peptide natriurétique de type B. ECG évocateur antérieur à l'hospitalisation : présence d'au moins 2 des 3 signes à une date antérieure. Biologie évocatrice antérieure à l'hospitalisation : élévation des 2 marqueurs à une date antérieure.

Tableau III. Fréquence des éléments-clé du diagnostic

Élément-clé du diagnostic	N = 44
HVG >11mm	43 (100%)
Nombre observations manquantes	1
Score de Perugini	
1	1 (2,5 %)
2	9 (22,5 %)
3	30 (75 %)
Nombre observations manquantes	4
Bilan immunologique positif	15 (35 %)
Nombre observations manquantes	1
IRM cardiaque positive	14 (74 %)
Nombre observations manquantes	25
Preuve histologique	
Non	35 (80 %)
BGSA	5 (11 %)
Biopsie endomyocardique	1 (2 %)
BGA	4 (8 %)
Biopsie rectale	1 (2 %)
Test génétique réalisé °	18 (41 %)

HVG : hypertrophie ventricule gauche. BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires. BGA : biopsie de graisse abdominale. ° : 3 patients positifs pour la mutation Val122Ile. IRM : résonance magnétique nucléaire.

Tableau IV. Données de suivi

Éléments du suivi	N = 44
Décès	25 (58 %)
Nombre observations manquantes	1
Délai entre diagnostic et décès (mois)	22 ($\sigma = 18$)
Nombre observations manquantes	19
Délai entre diagnostic et dernière visite (mois)	15 ($\sigma = 15$)
Nombre observations manquantes	25
Délai entre diagnostic et 1 ^{re} réhospitalisation (mois)	9 ($\sigma = 9$)
Nombre observations manquantes	8
Nombre d'hospitalisation entre diagnostic et décès (n)	4 ($\sigma = 2,79$)
Nombre observations manquantes	22
Pacemaker (durant le suivi)	3 (7,1 %)
Nombre observations manquantes	2
Réhospitalisation dans l'année	
0	16 (39 %)
1	10 (24 %)
2	5 (12 %)
3	3 (7,3 %)
> 3	7 (16,7 %)
Nombre observations manquantes	3

retrouvée dans 20 % des cas. Les éléments-clé du diagnostic sont rassemblés dans le **Tableau III**. Nous avons retrouvé un taux de patients décédés à l'issue du suivi de 58 %. Le délai moyen entre le diagnostic et le décès était de 22 mois, pour une moyenne de quatre hospitalisations dans ce même délai. Le délai moyen entre le diagnostic et la première réhospitalisation était de 9 mois. Le parcours de suivi est rapporté dans le **Tableau IV**.

L'analyse principale de l'étude a retrouvé une différence significative du nombre de cas diagnostiqués en 2018 ou antérieurement *versus* après 2018 (34 % *versus* 66 % ; $p = 0,003$) (**Figure 1**).

Nous avons retrouvé une différence significative entre le délai de diagnostic et le taux de décès ($p = 0,04$) (**Figure 2**). Les délais de diagnostic médians étaient de 23 mois (moyenne = 27 mois ; $\sigma = 31$ mois) dans le groupe de patients décédés et de 47 mois (moyenne = 48 mois ; $\sigma = 34$ mois) dans le groupe de patients vivants.

L'analyse du taux de survie selon le délai de diagnostic était réparti en deux groupes : délai standard défini comme inférieur à 24 mois et délai tardif supérieur à 24 mois. Nous avons obtenu la courbe de Kaplan Meier présentée dans la **Figure 3**. Le coefficient du modèle de Cox était estimé à 0,57, ce qui correspondait à un hasard ratio de 1,77 [0,74 ; 4,25] des patients avec un diagnostic tardif par rapport au diagnostic précoce. L'analyse du taux de réhospitalisation selon les mêmes modalités retrouvait un

Figure 1. Évolution du nombre de cas diagnostiqués au fil des années

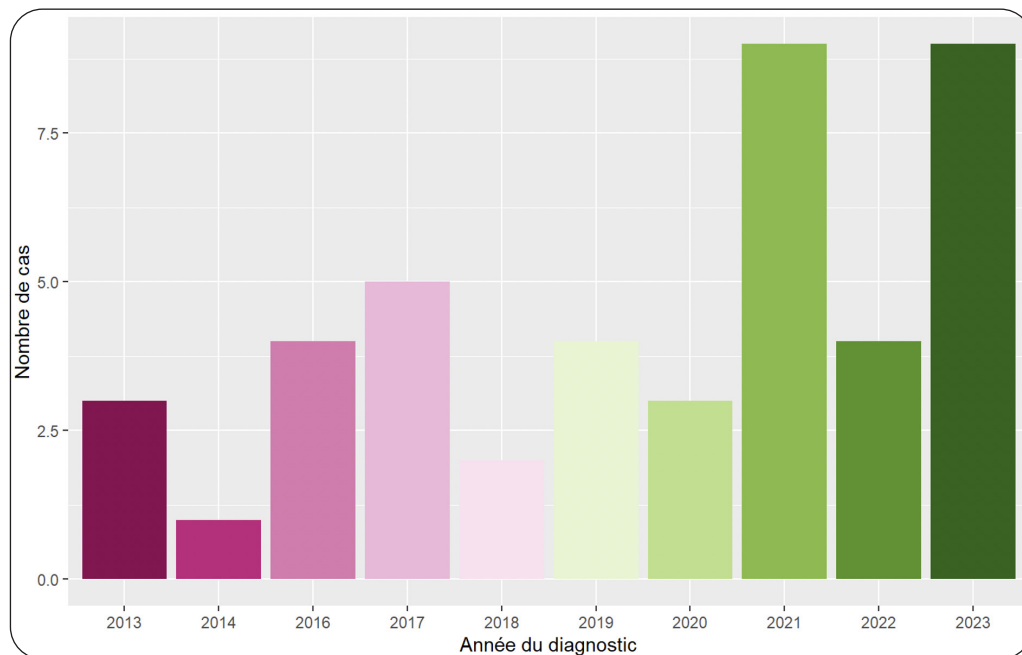
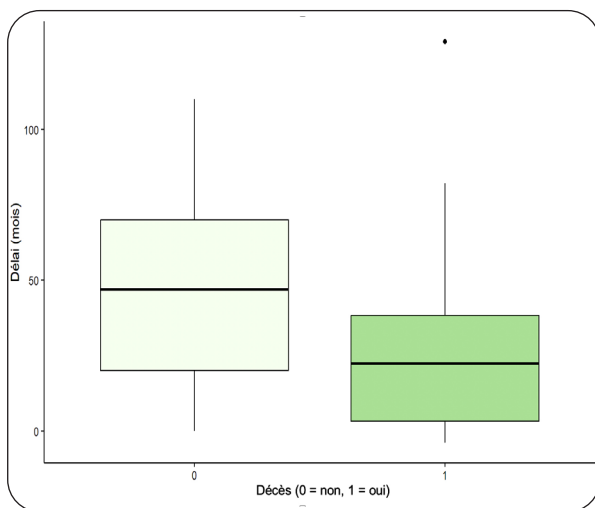


Figure 2. Effet du délai avant le diagnostic sur le risque de décès



coefficient estimé à 0,84, ce qui correspondait à un hazard ratio de 2,32 [0,91; 5,86] des patients avec un diagnostic tardif par rapport au diagnostic précoce (Figure 4). Dans les deux cas, l'effet du délai de diagnostic n'était pas statistiquement significatif.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude ont confirmé l'hypothèse principale en retrouvant significativement plus de cas d'amylose cardiaque sur la période de temps la plus récente, 2019 à 2023, en comparaison à la période de 2013 à 2018. Ces données sont concordantes avec ce qui a été retrouvé chez Zampieri et coll. et Staron et coll. (13, 14). Nous expliquons ce résultat, d'une part, par une meilleure sensibilisation des professionnels de santé à cette pathologie, mais aussi grâce à la démocratisation de la scintigraphie osseuse. En effet, le premier consensus d'expert validant la scintigraphie pour le diagnostic d'amylose cardiaque date de 2016 (15) et nous avons pu remarquer au cours du recueil de données que l'utilisation de la scintigraphie osseuse à des fins diagnostiques d'amylose cardiaque dans notre centre s'est progressivement accrue de 2016 à 2019 jusqu'à ce que la recherche d'amylose cardiaque devienne la première indication de réalisation de scintigraphie osseuse après 2020.

Le délai diagnostique moyen retrouvé dans notre étude était de 37 mois. L'un des axes d'amélioration concernant ce délai pourrait être de rechercher les drapeaux rouges. Papoutsidakis et coll. (16) ont étudié, sur 34 patients, le délai médian des principales atteintes de l'amylose à TTR jusqu'au diagnostic

Figure 3. Courbe de survie selon Kaplan-Meier en fonction du moment du diagnostic

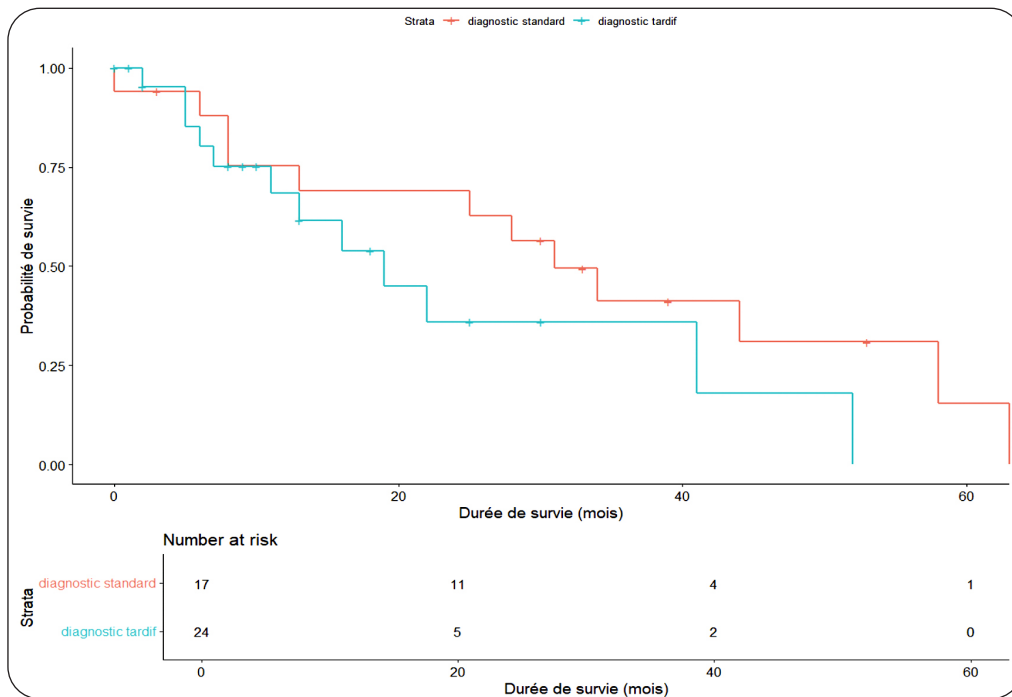
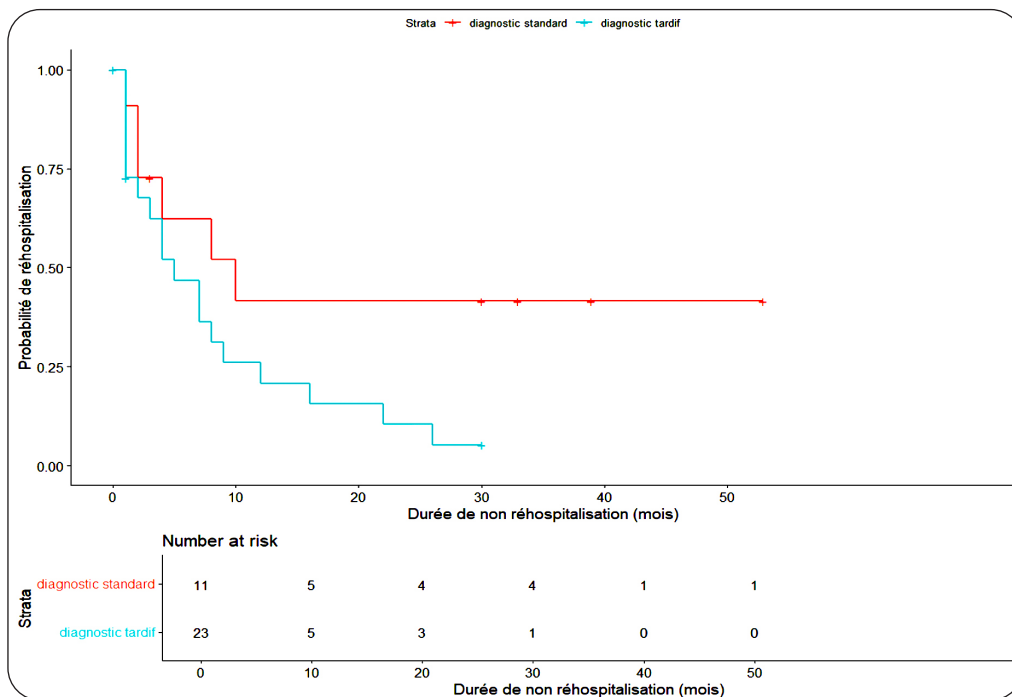


Figure 4. Courbe des réhospitalisations selon Kaplan-Meier en fonction du moment du diagnostic



pour différents signes d'alerte : les troubles de la conduction (311 jours), la fibrillation auriculaire (275 jours), le microvoltage à l'ECG (161 jours) et l'hypertrophie du ventricule gauche (116 jours), déjà présents avant le diagnostic. Une plus large étude rétrospective menée dans le centre de référence Français de l'amylose cardiaque au CHU de Henri Mondor à Paris par Kharoubi et coll. (17) a retrouvé un délai médian de 18 mois entre le premier épisode de décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque chez les 434 patients atteints d'amylose cardiaque à TTR non mutée. Chez ces mêmes patients, le délai médian entre le premier symptôme d'origine cardiaque et le diagnostic était de 27 mois alors qu'il était de 109 mois entre le premier symptôme d'origine extracardiaque et le diagnostic. Dans cette étude, l'analyse par sous-groupe : amylose cardiaque à TTR non mutée, mutée ou AL retrouvait systématiquement un délai de diagnostic plus élevé dans l'amylose cardiaque à TTR. Dans l'étude de Lane et coll. (18), le délai médian entre les premiers symptômes cardiaques et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR était de 39 mois. Seulement un tiers de la cohorte avait reçu un diagnostic d'amylose cardiaque à TTR sauvage dans les 6 mois suivant les premiers symptômes. Le délai de diagnostic retrouvé dans notre cohorte est cohérent avec les études mentionnées ci-dessus. Il n'est pas exclu que le CHU Henri Mondor, centre de référence, bénéficie d'un effet centre avec plus de patients adressés pour bilan d'amylose par le cardiologue traitant ou les services de cardiologie contrairement à notre cohorte à Strasbourg.

Ensuite, notre travail a mis en évidence un impact significatif du délai de diagnostic sur le taux de décès, mais avec des résultats qui pourraient paraître *a priori* contre-intuitifs (plus le délai est long, moins il y a un risque de décès). Ioannou et coll. (19) ont montré dans leur centre que les patients étaient diagnostiqués à des stades plus précoces de la maladie avec une mortalité qui a progressivement diminué entre 2002 et 2021. L'hypothèse que nous avançons pour expliquer notre résultat est que les malades de notre cohorte atteints d'une maladie moins agressive pourraient être les malades diagnostiqués avec un plus grand délai. Il n'est pas exclu que la période d'étude, plus courte, et le faible nombre de patients aient été à l'origine d'un manque de puissance.

Pour ce qui est de la survie, Lane et coll. (18) retrouvaient un délai médian du diagnostic au décès de 57 mois. Les facteurs indépendamment associés à la survie au moment du diagnostic étaient l'âge, le stade de la maladie, la

FEVG et la distance du test de marche de 6 minutes. En comparaison, notre délai moyen de 22 mois nous fait suggérer que les patients de notre cohorte étaient plus gravement atteints. Les patients de l'étude de Lane et coll. (18) étaient moins âgés (médiane à 79 ans) et avaient une meilleure FEVG (moyenne à 58 %). Notre courbe de survie suggère une probabilité de survie plus importante chez les patients diagnostiqués avant 24 mois suivant les premiers symptômes sans pour autant que la différence soit significative.

Concernant les réhospitalisations, les mêmes patients de l'étude de Lane et coll. (18) ont consulté en moyenne 17 fois à l'hôpital, avec une médiane de trois hospitalisations au cours des trois années précédant le diagnostic. Dans l'année qui a suivi le diagnostic, le nombre médian de consultations à l'hôpital était de huit. Le nombre médian d'hospitalisation par patient était de deux la première année après le diagnostic et, respectivement, deux et trois supplémentaires les deuxièmes et troisièmes années. Notre courbe de survie sans réhospitalisation semble également en faveur du groupe diagnostiqué avant 24 mois, sans que la différence soit toutefois significative sur le plan statistique. Nous maintenons l'hypothèse que les patients pris en charge plus tôt pourraient avoir une meilleure prise en charge médicale : adaptation des diurétiques, arrêt des traitements potentiellement délétères, gestion des complications.

Enfin, notre travail a permis de dresser un portrait type de patient atteint d'amylose cardiaque à TTR dans les services de médecine interne. Notre opinion après l'étude est que le parcours de chaque patient a tendance à suivre globalement le même schéma. Le cas clinique de Legrand et coll. (20), rapporté dans la revue en 2022, retrace bien le parcours du patient jusqu'à l'initiation d'un traitement spécifique, à savoir le tafamidis.

Nos analyses, de par le design et le caractère rétrospectif de l'étude, pouvaient comporter des biais. En premier lieu, un biais de sélection peut être évoqué suite au codage utilisé. Ensuite, des biais d'informations sont tout à fait possibles, étant donné le design de l'étude, la qualité variable des dossiers médicaux avec, par ailleurs, des données manquantes et des perdus de vue. Enfin, l'étude ne se compose que de 44 patients, ce qui n'est pas surprenant étant donné la population cible : patients atteints de cardiopathie amyloïde à TTR, soit une pathologie relativement rare ; hospitalisés avant ou au moment du diagnostic en médecine interne, soit un mode de découverte atypique (par rapport aux services de cardiologie). Par conséquent,

les analyses statistiques pourraient manquer de puissance et une différence entre deux groupes n'a pu être observée que si elle était très importante.

CONCLUSION

Notre étude a retrouvé significativement plus de patients diagnostiqués pour une amylose cardiaque à transthyrétine dans les services de Médecine Interne des HUS (Strasbourg) sur les cinq dernières années. Notre étude a aussi mis en évidence un délai de diagnostic plus court chez les patients décédés nous faisant suspecter que la gravité de la maladie ait un lien avec le délai de diagnostic. Nous avons également pu dresser un portrait du patient type et décrire son parcours de soins du diagnostic au décès.

BIBLIOGRAPHIE

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-726.
- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:553-76.
- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* 2022;**29**:213-9.
- Ioannou A, Porcari A, Patel RK, et al. Rare forms of cardiac amyloidosis: diagnostic clues and phenotype in apo AI and AIV amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:523-35.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2024;**29**:309-24.
- Martyn T, Saef J, Dey AR, et al. Racial and genetic differences in presentation of transthyretin amyloid cardiomyopathy with impaired left ventricular function. *JACC Heart Fail* 2022;**10**:689-91.
- 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.
- Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, et al. Prevalence, incidence, and impact on mortality of conduction system disease in transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2020;**128**:140-6.
- Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1227-36.
- Aimo A, Camerini L, Fabiani I, et al. Valvular heart disease in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2024;**29**:65-79.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA* 2020;**324**:79-89.
- Damy T, Bourel G, Slama M, et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. *Orphanet J Rare Dis* 2023;**18**:345.
- Zampieri M, Nardi G, Del Monaco G, et al. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *Int J Cardiol* 2021;**335**:123-7.
- Staron A, Connors LH, Ruberg FL, et al. A new era of amyloidosis: the trends at a major US referral centre. *Amyloid* 2019;**26**:192-6.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404-12.
- Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time course of common clinical manifestations in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: delay from symptom onset to diagnosis. *J Card Fail* 2018;**24**:131-3.
- Kharoubi M, Bézard M, Galat A, et al. History of extracardiac/ cardiac events in cardiac amyloidosis: prevalence and time from initial onset to diagnosis. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:5501-12.
- Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019;**140**:16-26.
- Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 Years. *Circulation* 2022;**146**:1657-70.
- Legrand D, Nyssen A, Jackers L, et al. Diagnostic et traitement d'une amyloïdose cardiaque à transthyrétine. Thérapeutique innovante avec le tafamidis. *Rev Med Liege* 2022;**77**:63-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lorenzo-Villalba, Service de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.
Email : noellorenzo@gmail.com