

Année 2021/2022

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Solenne NICOLAS**

Né(e) le 19/05/1994 à Rennes (35)

---

### TITRE

**Intérêt de la réalisation d'une échographie cardiaque systématique à la recherche de signes évocateurs d'une amylose cardiaque chez les patients présentant une neuropathie axonale.**

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur François MAILLOT, Médecine interne et immunologie clinique, Faculté de Médecine –  
Tours

Docteur Marco PASI, Neurologie, PH, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Stéphane BELTRAN, Neurologie, CHU - Tours**

## **RÉSUMÉ**

### Objectif :

Cette étude a pour objectif l'évaluation du dépistage par échographie cardiaque de l'amylose cardiaque chez les patients souffrant d'une neuropathie axonale et hospitalisés au CHU de Tours dans le cadre des explorations étiologiques entre le 15 janvier 2022 et le 15 juin 2022.

### Méthode :

Étude prospective incluant tous les patients hospitalisés de manière consécutive dans le cadre d'explorations d'une neuropathie axonale ou de la poursuite des explorations dans le cadre d'une neuropathie des petites fibres (diagnostic préalablement établi). Sur les 28 patients hospitalisés au cours de la période, 23 ont donné leur accord pour la réalisation d'une échographie cardiaque. Les données recueillies étaient démographiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques (ENMG, échographie cardiaque, biopsie des glandes salivaires accessoires et recherche génétique notamment).

### Résultats :

Aucune échographie cardiaque n'a permis de suspecter la présence d'une amylose cardiaque. Une seule patiente présente des anomalies pouvant faire évoquer une amylose cardiaque débutante. Plusieurs anomalies à l'échographie cardiaque ont toutefois été retrouvées.

La comparaison des caractéristiques cliniques et électromyographiques entre les patients présentant des anomalies à l'échographie cardiaque et ceux indemnes d'atteinte n'a pas retrouvé de différence significative. Néanmoins, deux tendances ressortent au sein de notre population : la présence de douleurs neuropathiques à type de brûlure est moins fréquemment observée chez les patients présentant une atteinte cardiaque. Concernant la dysautonomie, la présence d'un syndrome sec est plus souvent observée chez des patients présentant une échographie cardiaque normale.

De même, la présence d'une dyspnée NYHA  $\geq 2$  n'est retrouvée que chez les patients présentant des anomalies cardiaques à l'échographie.

### Conclusion :

L'amylose fait partie des étiologies possibles des neuropathies axonales. Dans la limite de notre échantillon, il ne semble pas exister d'éléments discriminants sur le plan neurologique permettant d'orienter vers la réalisation d'un dépistage de l'amylose cardiaque par échographie chez cette population.

**Mots clés : neuropathie, amylose cardiaque, dépistage échographique**

## **ABSTRACT**

### Purpose:

The aim of this study is to evaluate cardiac ultrasound screening for cardiac amyloidosis in patients with axonal neuropathy hospitalized at the University Hospital of Tours for etiologic explorations between January 15, 2022, and June 15, 2022.

### Methods:

Prospective study including all patients consecutively hospitalized for explorations of axonal neuropathy or for further explorations for small fiber neuropathy (previously established diagnosis). Of the 28 patients hospitalized during the period, 23 gave their agreement to have a cardiac ultrasound performed. Data collected were demographic, anamnestic, clinical, and paraclinical (ENMG, cardiac ultrasound, salivary gland biopsy, and genetic research).

### Results:

No cardiac ultrasound was suspicious for cardiac amyloidosis. Only one patient had abnormalities suggestive of early cardiac amyloidosis. However, several cardiac ultrasound abnormalities were found.

Comparison of clinical and electromyographic characteristics between patients with and without cardiac ultrasound abnormalities did not reveal any significant difference. Nevertheless, two trends emerged in our population: the presence of burning like neuropathic pain was less frequently observed in patients with cardiac involvement. Regarding dysautonomia, the presence of dry eye or dry mouth were more frequently observed in patients with a normal cardiac ultrasound.

The presence of dyspnea NYHA  $\geq 2$  is found only in patients with cardiac abnormalities on ultrasound.

### Conclusion:

Amyloidosis is among the possible etiologies of axonal neuropathies. Within the limits of our sample, there does not seem to be any neurologically discriminating evidence to guide toward screening for cardiac amyloidosis by ultrasound in this population.

**Keywords: neuropathy, cardiac amyloidosis, ultrasound screening**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *P dagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs || ROBERT Jean ..... | Médecine Générale |

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais |

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....	Médecine interne
BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien .....	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud .....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo .....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DENIS Frédéric .....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure .....	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie
HOARAU Cyrille .....	Immunologie

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnelé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
me verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.*

## **A MES MAÎTRES, MEMBRES DU JURY**

A **Monsieur le Professeur Philippe CORCIA**, qui me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre enseignement délivré au long de ces années d'internat. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A **Monsieur le Professeur François MAILLOT**, qui me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A **Monsieur le Docteur Marco PASI**, qui me fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour l'organisation des cours théoriques au sein du service. Reçois l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A **Monsieur le Docteur Stéphane BELTRAN**, qui me fait l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail. Je te remercie pour tes conseils et ta disponibilité pour la direction de cette thèse. Je te remercie pour le partage de tes connaissances dans la pratique de la neurologie tout au long de ces années d'internat. Reçois l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bertrand De Toffol, pour la transmission de votre savoir au cours des visites, tant sur le plan humain que neurologique.

A Messieurs et Mesdames les Docteurs Andreea Agnatoaie, Mariam Annan, Anna-Chloé Balageas, Pascal Auzou, Jérémie Belin, Julien Biberon, Guillaume Cami, Séverine Debiais, Coline Duwicquet, Pierre-Patrick Feussouo, Marie Gaudron-Assor, Lucile Gleyze, Mustapha Keita, Hélène Marie Lanoiselee, Marie-Hélène Lemaitre, Nadège Limousin, Aude Maurousset, Elisabeth Molinier, Typhaine Morvan, Oana Motica, Manal Nader, Canan Ozsancak, Maud Pallix-Guyot, Anne-sophie Piegay, Juliette Rakotoarison, Haja Rakotoharinandrasana, Philippe Rondepierre, Nathalie Simeoni, Emilie Stach, Olivier Temgoua, Christophe Tomasino, Abdoulaye Traore, Amélie Vallino-Laspougeas, pour les connaissances que vous m'avez transmises, pour votre accompagnement et pour la confiance que vous m'avez accordée.

A Madame le Professeur Anne Bernard du service d'explorations cardiologiques non-invasives du CHU de Tours et son équipe, pour la réalisation des échographies, leur accueil et leur aide pour la compréhension des résultats échographiques. Je vous remercie de votre disponibilité et d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

A mes co-internes passées et présents qui m'ont accompagnée au fil des semestres : Alice, Amina, Arnaud, Auriane, Céline, Clémence H., Clémence S., Cynthia, David, Guillaume, Inès, Léna, Margaux, Mélissa, Pauline, Rémi, Sofiane, Valentin.

Aux équipes soignantes des services de neurologie de Tours, Orléans et Dreux : merci pour votre bonne humeur, votre écoute et votre investissement auprès des patients.

A mes parents et mon frère pour leur accompagnement durant toutes ces années d'études.

A mes amis de Rennes et de Tours, pour tous ces moments passés ensemble.

A Jérémy, pour m'avoir suivie dans cette aventure qu'est l'internat de neurologie. Merci pour ta présence et ton écoute constante.

# TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION.....	13
A.	Les neuropathies axonales.....	13
B.	Généralités sur l'amylose.....	13
C.	Les atteintes en lien avec l'amylose .....	14
1.	L'atteinte cardiaque .....	15
2.	Les atteintes neurologiques.....	15
D.	Problématique .....	16
II.	MATÉRIEL ET MÉTHODE :.....	18
A.	Type d'étude.....	18
B.	Population .....	18
C.	Recueil des données .....	18
D.	Analyses statistiques .....	20
III.	RÉSULTATS .....	21
A.	Objectif principal .....	22
B.	Objectifs secondaires.....	22
1.	Description des différentes anomalies retrouvées à l'échographie cardiaque .....	22
2.	Description des caractéristiques de la population.....	23
a)	Caractéristiques cliniques.....	23
b)	Caractéristiques ENMG.....	24
c)	Biopsie des glandes salivaires accessoires.....	26
d)	Recherche de mutation du gène TTR .....	26
3.	Caractéristiques des neuropathies chez les patients présentant une anomalie à l'échographie cardiaque.....	26
4.	Comparaison de la prévalence de la dyspnée.....	29
IV.	DISCUSSION.....	30
A.	Comparaison de la population avec les données de la littérature .....	30
B.	Anomalies retrouvées à l'échographie cardiaque .....	30
C.	Comparaison des caractéristiques des neuropathies .....	32
1.	Atteinte des fibres nerveuses .....	32
2.	Dysautonomie : .....	34
3.	Douleurs neuropathiques .....	34
D.	Limites : .....	35
E.	Ouvertures /futur .....	35
V.	CONCLUSION .....	36

## ABREVIATIONS

AL : Amylose à chaînes légères

AA : Amylose secondaire aux dépôts de sérum amyloïde A

ATTR : Amylose à transthyrétine

wt-ATTR : wild-type transthyretin amyloidosis – amylose TTR sauvage

h-ATTR : hereditary transthyretin amyloidosis – amylose TTR mutée.

CHU : centre hospitalier universitaire

ECG : électrocardiogramme

ENMG : Electroneuromyogramme

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MICI : Maladie inflammatoire chronique des intestins

NMC : nerf musculocutané

NPF : Neuropathies des petites fibres

NYHA : New York Heart Association.

SPE : nerf sciatique poplité externe

TAVI : valve aortique par voie transcutanée

THAOS: Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey

TTR: Transthyrétine

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

# **I. INTRODUCTION**

La relation entre les neuropathies périphériques et l'amylose a été décrite pour la première fois en 1952 au Portugal par Corino Andrade (1). Ce dernier a remarqué une prévalence anormale de troubles sensitifs et moteurs associés à des dysfonctions d'organes chez plusieurs membres de mêmes familles avec une évolution inexorable jusqu'au décès. C'est l'analyse anatomopathologique qui a permis de mettre en évidence les dépôts d'amylose dans plusieurs types de tissus, et notamment au niveau des fibres nerveuses. Ces localisations, atypiques compte tenu de l'atteinte majeure des fibres nerveuses par rapport aux entités anatomopathologiques décrites par Lubarsch (2), ainsi que l'incidence au sein d'une même famille font évoquer une cause spécifique à cette amylose. Ce n'est qu'en 1984 que sera découverte la mutation génétique responsable de cette atteinte (3).

## **A. Les neuropathies axonales**

Les neuropathies sont un groupe de pathologies disparates traduisant une atteinte structurale de la fibre nerveuse (axone, myéline ou mixte) du système nerveux périphérique. Les neuropathies axonales consistent en une atteinte de l'axone. Il existe des critères électro-neuro-myographique (ENMG) bien précis permettant le diagnostic : la diminution d'amplitude motrice quel que soit le point de stimulation, la diminution des amplitudes des potentiels sensitifs. Il peut exister une diminution minimale et homogène des vitesses de conduction motrices (mais restant supérieures à 35m/s aux membres supérieurs et supérieures à 30m/s aux membres inférieurs).

Par sa topographie, la neuropathie axonale permet parfois d'évoquer certains diagnostics :

- les atteintes de distributions hétérogènes, non longueur dépendantes et asymétriques peuvent faire évoquer des atteintes multi-tronculaires en lien avec des vascularites, sarcoïdose, cryoglobulinémie, lèpre, diabète ou encore lymphome.

- les atteintes de distributions symétriques font plutôt suspecter des causes héréditaires (Charcot Marie Tooth axonal, mitochondriopathies, amylose), acquises (diabète, alcool, iatrogènes, paranéoplasiques, amylose). (4)

## **B. Généralités sur l'amylose**

L'amylose est une maladie rare systémique d'expression polymorphe ayant une prévalence mondiale de 1/ 1 000 000 habitants. Dans les zones endémiques (nord du Portugal, Suède, certains villages au Japon), la prévalence peut aller jusqu'à 1/1 000. (5,6).

Elle est due à des dépôts de substance amyloïde formée par l'accumulation de protéines anormales, sous formes de fibrilles insolubles ou de fragments de celles-ci, dont les conséquences sont le dysfonctionnement de plusieurs organes (cœur, rein, foie, système nerveux et système gastro-intestinal). Les dépôts amyloïdes entravent dans l'organe où ils se déposent l'apport de nutriments et d'oxygène, ils peuvent également créer un processus inflammatoire, l'ensemble entraînant alors une atteinte tissulaire. (7).

Ces dépôts peuvent être de différentes natures, il existe 36 types de protéines amyloïdes. Parmi ces protéines, on retrouve les chaînes légères d'immunoglobuline (amylose AL) dans le cadre de pathologies hématologiques, ainsi que la transthyréline (amylose TTR) (8).

La protéine transthyréline est un transporteur sanguin des hormones thyroïdiennes et du rétinol présent naturellement dans l'organisme. Il s'agit d'une protéine de 55 kDa comportant une architecture en feuillet plissé  $\beta$ .

Il existe deux types d'amylose en rapport avec ces dépôts de transthyréline (TTR) :

- L'amylose TTR héréditaire (hATTR ou ATTRv), de transmission autosomique dominante, entraîne une modification de la conformation de la protéine TTR qui impacte notamment sa dégradation et favorise son agrégation en modifiant ses propriétés biochimiques. Plusieurs mutations existent, la plus fréquente en Europe est Val30Met.

- l'amylose TTR sénile (wtATTR) : la protéine TTR n'est pas mutée et il s'agit souvent d'une maladie touchant la personne âgée, et principalement l'homme. Le mécanisme exact est toujours inconnu à ce jour mais on suspecte le rôle de l'oxydation en lien avec le vieillissement favorisant son agrégation (9).

### **C. Les atteintes en lien avec l'amylose**

Que ce soit dans la forme héréditaire ou la forme sénile, les présentations cliniques sont hétérogènes. Il est couramment admis que les formes héréditaires peuvent donner des atteintes prédominant sur le versant cardiaque ou neuropathique alors que les atteintes liées à la forme sénile seraient en grande majorité cardiologiques.

Amyloid type	Precursor protein (main synthesizing organ)	Organ involvement					
		Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	ST
AL amyloidosis	Immunoglobulin light chain (bone marrow)	++	++	+	+	+	+
Hereditary ATTR amyloidosis	Mutated transthyretin (liver)	++	±	-	++	+	-
Hereditary AApoAI amyloidosis	Mutated apolipoprotein AI (liver, Gastrointestinal tract)	++	+	++	-	-	-
AA (reactive) amyloidosis	Serum amyloid A protein (liver)	±	++	+	-	+	-
Senile systemic amyloidosis	Wild type transthyretin (liver)	++	-	-	-	-	-

ANS, autonomic nervous system; ST, soft tissues; and PNS, Peripheral nervous system.

Tableau 1 : Formes d'amylose systémiques les plus communes. Tableau issu de *Systemic amyloidosis: What an internist should know* (10)

### 1. L'atteinte cardiaque

Les atteintes cardiaques sont retrouvées à la fois dans l'amylose AL et dans l'amylose à transthyréline. L'échographie et l'IRM cardiaque permettent de suggérer le diagnostic mais la confirmation se fait grâce à la scintigraphie cardiaque au Technétium 99 (11).

Une fois le diagnostic établi, le traitement étiologique nécessite de préciser le type de protéine amyloïde. Selon l'équipe d'Esther González-López, 10 à 15 % des personnes âgées présenteraient une insuffisance cardiaque qui serait liée à une amylose sénile (12). La prévalence de l'amylose sénile (wtATTR) est donc sous-diagnostiquée.

Le mécanisme physiopathologique proposé serait une infiltration par les protéines anormales menant à une rigidité et au dysfonctionnement. Les conséquences sont l'arythmie (plus fréquent chez wtATTR), les troubles de conduction (plus fréquent chez wtATTR). Ces anomalies apparaissent parfois plusieurs années avant le développement de l'insuffisance cardiaque. (13).

### 2. Les atteintes neurologiques

Les neuropathies périphériques sont une manifestation fréquente de plusieurs types d'amyloses systémiques. La cause la plus fréquente de neuropathie amyloïde est liée à des dépôts d'une immunoglobuline pathologique à chaîne légère (Amylose AL). Les autres amyloses primitives, telle que l'amylose en lien avec les dépôts de transthyréline, sont elles aussi pourvoyeuses de neuropathies. Les neuropathies périphériques ne sont cependant pas décrites dans les amyloses secondaires à des processus infectieux chroniques ou inflammatoires (amylose AA). (14)

Diverses études ont démontré la prévalence élevée du syndrome du canal carpien, du canal lombaire étroit chez les patients présentant une amylose héréditaire. Les dépôts de protéines

amyloïdes entraînent des neuropathies axonales, touchant à la fois les fibres myélinisées et amyéliniques, longueur dépendante. On retrouve également une dysautonomie en lien avec l'atteinte des ganglions du système nerveux autonome.

L'atteinte neurologique est plus controversée en ce qui concerne l'amylose sénile. Cependant, il a été retrouvé des dépôts d'amylose chez 34 % des patients présentant un syndrome du canal carpien idiopathique (parmi cette petite série de 34 patients, 29 ont bénéficié d'une recherche génétique d'une mutation du gène TTR, tous négatifs). Les dépôts amyloïdes ont été retenus comme la cause très probable du syndrome du canal carpien chez 25 % des patients de cette étude. (15)

Entre 2007 et 2011, la cohorte THAOS a retrouvé près de 30 % de neuropathies sensitives chez des patients présentant une amylose sénile (cohorte de 957 dont 67 ayant une amylose sénile prouvée par la biopsie). (16)

#### **D. Problématique**

La prévalence de l'amylose sénile est encore peu connue. Diverses études ont permis de mettre en évidence son rôle dans un certain nombre de cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) conservée. Lors d'une étude menée en 2016-2017 sur 98 patients, 10 présentaient des dépôts amyloïdes sur les biopsies réalisées au cours d'une intervention chirurgicale du canal carpien. Ces derniers ont bénéficié d'une évaluation cardiaque systématique qui a retrouvé la présence de signes d'atteinte cardiaque chez 2 d'entre eux (17).

Compte tenu des disparités retrouvées dans la littérature concernant les atteintes du système nerveux périphérique en lien avec l'amylose sénile et la prévalence sous-estimée de la pathologie au sein de la population générale, la question de la présence d'une amylose sénile chez les patients présentant une neuropathie peut se poser.

L'atteinte cardiaque conditionnant le pronostic, il semble important de la dépister de manière précoce.

Dans des recommandations d'experts, M.S. Maurer et son équipe soulèvent la question de la réalisation d'une scintigraphie myocardique chez les patients présentant une défaillance cardiaque, de neuropathie inexpliquée, d'antécédent familial d'amylose, ou encore d'augmentation non expliquée de l'épaisseur de la paroi ventriculaire (18).

Le but de ce travail est d'évaluer la présence de signes échographiques d'atteinte cardiaque à un stade paucisymptomatique potentiellement en lien avec une amylose chez des patients hospitalisés au CHU de Tours pour explorations à but étiologique d'une neuropathie axonale. Ensuite, seront décrits plus spécifiquement éléments cliniques et paracliniques présentés par les patients, les anomalies cardiaques observées sur les échographies réalisées dans le cadre de la recherche d'amylose et les caractéristiques des neuropathies chez les patients présentant une atteinte cardiaque.

Ce travail nous permettra d'évaluer l'intérêt d'un dépistage systématique chez les patients présentant une neuropathie axonale, ou de définir des critères permettant de mieux cibler la population concernée.

## **II. MATÉRIEL ET MÉTHODE :**

### **A. Type d'étude**

Cette étude est une étude prospective, monocentrique, d'une durée de 5 mois, réalisée au CHU de Tours entre le 15 janvier 2022 et le 15 juin 2022.

### **B. Population**

Les patients hospitalisés au CHU de Tours dans le cadre d'exploration d'une neuropathie axonale étaient éligibles.

Les patients inclus devaient présenter une neuropathie axonale. Le diagnostic devait avoir été posé par un médecin neurologue suite à la réalisation d'un ENMG. La topographie des signes pouvait être d'aspect longueur dépendant ou non longueur dépendant.

Les patients ayant un diagnostic de neuropathie des petites fibres préalablement établi (présentation clinique et diminution de la densité des petites fibres à la biopsie cutanée) étaient également inclus.

Les patients devaient donner leur accord afin de bénéficier d'une échographie cardiaque de dépistage de l'amylose sénile.

Les critères d'exclusions étaient : la présence d'une composante démyélinisante prédominante sur l'ENMG, le refus de réaliser l'échographie cardiaque, les patients suspects de présenter une neuropathie des petites fibres hospitalisés afin de bénéficier d'une biopsie cutanée.

### **C. Recueil des données**

Les données recueillies étaient démographiques (âge, sexe), anamnestiques (antécédents de canal carpien, canal lombaire étroit, la durée d'évolution des symptômes neurologiques, la présence de pathologies cardiaques sous-jacentes telles que les cardiopathies ischémiques, les troubles du rythme et de la conduction ou encore l'insuffisance cardiaque). Les éléments cliniques recueillis étaient les symptômes sensitifs et/ou moteurs ainsi que leurs répercussions sur les activités de la vie quotidienne, la présence de douleurs neuropathiques (questionnaire DN4, voir annexe 1) ainsi que les signes évocateurs d'une dysautonomie. (Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples, Recommandations 2007, HAS). Les signes évocateurs d'une pathologie auto-immune ont également été recherchés. La recherche d'une dyspnée d'effort à l'interrogatoire était également réalisée (classification selon les critères de la New York Heart Association (NYHA) concernant l'insuffisance cardiaque, voir annexe 2).

L'ENMG réalisé devait mettre en évidence la présence d'une neuropathie axonale. Dans le cas des neuropathies des petites fibres, l'ENMG pouvait être normal ou présenter des altérations discrètes.

Nous avons décidé de recueillir les amplitudes motrices du nerf médian et du nerf sciatique poplité externe (SPE). Sur le plan sensitif, nous avons recueilli les amplitudes des nerfs musculo-cutané, sural, et d'un nerf des membres supérieurs (le plus souvent le nerf radial, mais parfois le médian).

Concernant le caractère longueur dépendant, l'absence de réalisation de la stimulodétection au niveau des membres supérieurs classait par défaut les patients dans la catégorie « atteinte non longueur dépendante ».

Lorsque plusieurs ENMG ont été réalisés, seules les valeurs les plus récentes pour l'étude de chaque nerf a été prise en compte.

	Latence distale	Amplitude	Vitesse
Nerf médian moteur	< 3,7ms	> 6 mV	> 48 m/s
Nerf SPE moteur	< 5ms	> 3 mV	> 42 m/s
Nerf musculo-cutané sensitif	< 4,8 ms	> 5 $\mu$ V	> 40 m/s
Nerf sural sensitif	< 4,4 ms	> 5 $\mu$ V	> 40 m/s
Nerf radial sensitif		> 15 $\mu$ V	> 45 m/s
Nerf médian sensitif	< 3,7ms	> 8 $\mu$ V	> 45 m/s

*Tableau 2 : valeurs normales des différents nerfs étudiés par l'examen électroneuromyographique.*

Les échographies cardiaques transthoraciques ont été réalisées dans le service d'explorations cardiaques fonctionnelles non invasives du CHU de Tours (sur le site de Trousseau). Les appareils échographiques utilisés étaient différents. Les opérateurs étaient également différents. Compte tenu de la technicité de l'examen, une liste d'opérateurs habilités aux techniques de références a été fournie par le service.

Différents éléments pris en compte pour évoquer le diagnostic d'amylose cardiaque ont été décrit dans la littérature (19,20).

Il s'agit des critères suivants :

- L'épaisseur du septum inter-ventriculaire  $\geq$  12 mm

- Altération du Strain longitudinal avec la présence d'un gradient base-apex
- L'augmentation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire
- La dysfonction diastolique
- La présence d'une sténose aortique faible gradient - faible débit

La combinaison de plusieurs de ces critères est nécessaire pour présumer de la présence d'une amylose cardiaque. Le critère le plus important est la présence d'une altération du Strain longitudinal avec un gradient base-apex.

En cas d'absence d'argument permettant d'évoquer une amylose cardiaque, nous avons recueilli les différents types d'anomalies cardiaques constatées.

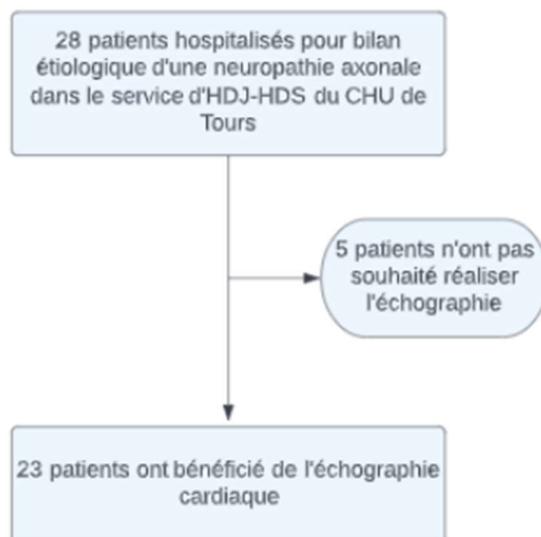
Au cours de l'hospitalisation, les patients ont pour la plupart bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires et d'une recherche génétique (recherche d'une mutation du gène TTR).

#### **D. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du site internet BiostaTGV. Les résultats sont exprimés en moyennes, médianes et écarts types pour les variables quantitatives et en valeurs absolues et pourcentages pour les variables qualitatives. Les comparaisons ont été réalisées par un test unique de Fisher pour les variables qualitatives et par un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

### III. RÉSULTATS

Sur la période du 15 janvier au 15 juin 2022, 28 patients ont été hospitalisés en neurologie au CHU de Tours pour explorations étiologique d'une neuropathie axonale. Au final, 23 patients ont bénéficié de l'échographie cardiaque.



*Figure 1 : Flow chart*

Les caractéristiques démographiques sont rapportées dans le tableau 1.

Au moment du début des symptômes, les patients étaient en moyenne dans leur 7<sup>e</sup> décennie avec des signes fonctionnels qui évoluaient depuis plus de 4 ans. La plupart des patients étaient de sexe masculin avec un sex-ratio de 1,87.

Données démographiques	
Age (moyenne – médiane – écart type)	72 – 75 ± 7,44
Age au début des signes (moyenne – médiane ± écart type)	68,5 – 67,2 ± 7,97
Age minimum au début des symptômes	57
Age maximum au début des symptômes	86,5
Sexe masculin	15 (65,2%)
Sexe féminin	8 (35,8%)

*Tableau 3 : Caractéristiques démographiques de la population*

## A. Objectif principal

Aucun patient n'a rempli les critères échographiques permettant de présumer l'existence d'une amylose cardiaque. Une seule patiente présentait un résultat douteux. Elle présentait une altération peu importante du Strain longitudinal, mais cette altération présentait un gradient base-apex caractéristique. Une dysfonction diastolique de grade I, ainsi qu'une sténose aortique ont également été retrouvées. Enfin, elle présentait une nécrose au niveau de l'anneau mitral, sans retentissement.

## B. Objectifs secondaires

### 1. Description des différentes anomalies retrouvées à l'échographie cardiaque

Les échographies cardiaques ont permis de mettre en évidence des anomalies chez 16 patients (69,6%). Parmi les anomalies retrouvées, les plus fréquentes étaient l'altération du Strain longitudinal (46,2%), mais une seule patiente présentait une altération du gradient base-apex caractéristique de l'amylose cardiaque. 4 patients présentaient une mauvaise échogénicité ne permettant pas de réaliser la mesure.

L'existence d'une dysfonction diastolique était retrouvée chez 50 % des patients. On retrouve également une augmentation de l'épaisseur du septum interventriculaire  $\geq 12$  mm (43,8%) et l'augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche (43,8%). Une sténose aortique a été retrouvée chez 12,5 % des patients.

Enfin, d'autres anomalies ont été mise en évidence dans 62,5 % des cas : 4 patients présentaient une altération de la FEVG (1 patient a bénéficié d'une coronarographie), 2 patients présentaient une dilatation de l'aorte ascendante, 1 patient présentait des remaniements de la valve aortique avec suspicion de bicuspidie. 1 patiente présentait un épanchement péricardique associé à un épaissement du péricarde possiblement inflammatoire et une fusion péricarde-épicarde avec hypokinésie secondaire (Elle a par la suite bénéficié d'une IRM cardiaque). 1 patiente présentait un rétrécissement aortique serré symptomatique qui n'était pas préalablement connu (elle a bénéficié de la pose d'un TAVI).

## 2. Description des caractéristiques de la population

### a) *Caractéristiques cliniques*

Les éléments cliniques sont rapportés dans les tableaux 2 et 3.

Les antécédents de surpoids ou d'obésité représentaient 39,1 % des cas. Des antécédents de pathologies cardiaques ont été retrouvés chez 39,1 % des patients. 65,2 % des patients présentaient une hypertension artérielle.

Aucun patient ne présentait d'antécédent de syndrome du canal carpien. L'antécédent de canal lombaire étroit était retrouvé chez 13 % des sujets.

Les symptômes les plus souvent rapportés par les patients concernaient les membres inférieurs (95,7%). Dans 56,5 % des cas, les patients rapportaient des symptômes des 4 membres. A noter qu'un seul patient présentait une atteinte des membres supérieurs isolée. Les troubles sensitifs constituaient la plainte principale (95,7%) et la présence de douleurs était rapportée par 73,9 % des patients.

Des signes évocateurs de dysautonomie sont rapportés chez 56,5 % des patients. Le syndrome sec et les troubles du transit étaient les plus fréquemment retrouvés et représentaient chacun 66,7 % des cas.

Les patients présentaient une dyspnée dans 39,1% des cas (cette donnée n'a pas pu être recueillie chez 2 patients, qui ont été considérés sans dyspnée).

Clinique	
Durée d'évolution (mois) moyenne – médiane ± EC	56,1 - 48 ± 39,92
Atteinte membres inférieurs	22 (95,7%)
Atteinte membres supérieurs	14 (60,9%)
Troubles sensitifs	22 (95,7%)
Troubles de la marche	15 (65,2%)
Troubles de la motricité fine	8 (34,8%)
<b><u>Douleurs neuropathiques</u></b>	<b>18 (73,9%)</b>
- brûlures	0
- froid douloureux	3 (16,7%)
- décharges électriques	6 (33,3%)
- picotements / piqûres	5 (27,8 %)
- crampes / compression	2 (11,1%)
<b><u>Dysautonomie</u></b>	<b>12 (52,2%)</b>

- hypotension orthostatique	3 (25 %)
- syndrome sec	8 (66,7%)
- troubles du transit	8 (66,7%)
- gastroparésie	4 (33,3%)
- troubles de la thermorégulation	0
- troubles de l'accommodation	2 (16,7%)
<b>Dyspnée</b>	
- NYHA I	3
- NYHA II	4
- NYHA III	2
- NYHA IV	0

*Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population.*

*Le détail des caractéristiques des douleurs neuropathiques, des symptômes de dysautonomie et le grade de la dyspnée sont exprimés en pourcentages parmi les patients présentant ces anomalies.*

Concernant les signes évocateurs de maladie auto-immune ou inflammatoire, les plus fréquemment un syndrome sec chez 8 patients (34,8% de la population globale), syndrome de Raynaud chez 4 patients (17,3%). Les autres signes sont rapportés dans le tableau suivant.

<b>Signes évocateurs de maladies auto-immunes</b>	<b>9 (39,1%)</b>
- syndrome sec	8 (88,9 %)
- aptose bipolaire	0
- signes cutanés (vespertiligo)	0
- phénomène de Raynaud	4 (44,4%)
- arguments pour une MICI	1 (11,1%)
- arthrite	1 (11,1%)
- signes évocateur d'hémorragies intra-alvéolaires	0
- uvéite	0
- thyroïdite	1 (11,1%)

*Tableau 5 : Signes évocateurs des maladies auto-immunes et leur fréquence dans le groupe des patients présentant ces signes.*

#### *b) Caractéristiques ENMG*

Les résultats des examens électroneuromyographiques sont rapportés dans le tableau 4.

On retrouve une atteinte des quatre membres chez 73 % des patients, l'examen retrouvait des anomalies des membres inférieurs dans 95,7% des cas. Cinq patients (21,7 % présentaient une atteinte isolée des membres inférieurs. Il n'a pas été retrouvé d'atteinte isolée des membres supérieurs à l'électroneuromyogramme.

En stimulodétection, une diminution du potentiel moteur du médian était retrouvé chez 13 patients (56,5%), 7 patients n'avaient pas bénéficié d'une recherche d'anomalie des potentiels moteurs des membres supérieurs (30,4%), et 3 patients présentaient des amplitudes normales (13%).

L'amplitude du SPE a été recherchée chez 22 patients. Un seul patient n'a pas bénéficié de recherche d'atteinte des membres inférieurs, malgré la plainte clinique. 19 patients présentaient une atteinte axonale du SPE (82,6%), 10 patients présentaient même une amplitude < 1mV.

Sur le plan sensitif, l'étude de la réponse du nerf musculo-cutané et du nerf sural a été réalisée chez 95,7 % des patient. L'amplitude moyenne du nerf musculo-cutané était de 1,52  $\mu$ V (1,46  $\mu$ V en retirant la patiente présentant une NPF), l'amplitude moyenne du nerf sural était de 1,53 $\mu$ V (0,88 $\mu$ V en retirant la patiente présentant une NPF).

Au niveau des membres supérieurs, la stimulodétection a été réalisée chez 91 % des patients. Il s'agissait le plus fréquemment du nerf radial (17 patients), ou du nerf médian (5 patients). Concernant le nerf radial, 82,3 % des patients présentaient une diminution d'amplitude. En ce qui concerne le nerf médian, les patients présentaient une altération de l'amplitude (en dehors de la patiente présentant une neuropathie des petites fibres).

<b>Description des résultats ENMG</b>	
Atteinte des 4 membres	17 (73,9%)
Atteinte membres inférieurs	22 (95,7%)
Atteinte membres supérieurs	17 (73,9%)
Atteinte longueur dépendante	16 (69,6%)
Atteinte sensitive isolée	2 (8,7%)
Atteinte motrice isolée	0
Atteinte mixte	21 (91,3%)
<b>Stimulodétection</b>	
	Moyenne – moyenne sans NPF $\pm$ Ecart type
Amplitude motrice médian (mV)	4,77 – 4,69 $\pm$ 2,54
Amplitude motrice SPE (mV)	1,51 – 1,45 $\pm$ 1,27
Amplitude sensitive musculo-cutané ( $\mu$ V)	1,53 – 0,88 $\pm$ 1,45
Amplitude sensitive sural ( $\mu$ V)	2,55 – 2,10 $\pm$ 3,42
Amplitude sensitive radial ( $\mu$ V)	7,86 – NC $\pm$ 0,55
Amplitude sensitive médian ( $\mu$ V)	5,15 – 3,87 $\pm$ 3,03

Tableau 6 : caractéristiques ENMG des patients présentant une neuropathie axonale.

*c) Biopsie des glandes salivaires accessoires*

La biopsie a été réalisée chez 20 patients (87%) au cours de l'exploration de la neuropathie. Aucune des biopsies n'a mis en évidence de dépôts amyloïdes.

*d) Recherche de mutation du gène TTR*

La recherche d'une mutation TTR a été réalisée chez 19 patients. A l'heure actuelle, 14 résultats sont disponibles, tous négatifs.

3. Caractéristiques des neuropathies chez les patients présentant une anomalie à l'échographie cardiaque

L'âge moyen des patients présentant une atteinte cardiaque était de 73 ans (contre 71 ans dans le groupe sans atteinte cardiaque). La durée moyenne d'évolution des symptômes était de 71,8 mois (43,1 mois dans le groupe sans atteinte cardiaque).

Cliniquement, les patients rapportaient une atteinte des membres supérieurs dans 56,2 % des cas (contre 71,4%), l'atteinte des membre inférieurs était retrouvée chez 93,8 % des patients (contre 100%). Les troubles sensitifs étaient retrouvés chez 93 % des patients (contre 100%). 75 % des patients rapportent des troubles de la marche (contre 42,9%) et 31 % des patients rapportent des troubles de la dextérité (contre 42,9%). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur ces éléments cliniques.

Dans le groupe avec anomalie cardiaque, 75 % des patients rapportaient la présence de douleurs neuropathiques (contre 85,7%). Les caractéristiques des douleurs présentées sont rapportées dans le tableau suivant. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients présentant une anomalie cardiaque à l'échographie et les patients présentant une échographie cardiaque normale. On note toutefois que la présence de brûlures semble plus importante chez les patients présentant une échographie cardiaque normale.

	Patient présentant une échographie cardiaque normale N= 7	Patients présentant des anomalies cardiaques à l'échographie N=16	
Brûlures	5 (71,4%)	4 (25%)	p= 0,0657
Décharges électriques	1 (14,3%)	5 (31,2%)	p=0,621
Sensation de froid douloureux	1 (14,6%)	2 (12,5%)	p=1
Piqûres / picotements	1 (14,3%)	6 (37,5%)	p=0,37
Compression	0	2 (12,5%)	p=1

*Tableau 7 : caractéristiques des douleurs neuropathiques chez les patients présentant une échographie cardiaque normale et ceux présentant une anomalie à l'échographie cardiaque.*

Des signes évocateurs de dysautonomie sont retrouvés chez 56,2 % des patients présentant une anomalie à l'échographie cardiaque (contre 57,1%). Ces signes sont rapportés dans le tableau suivant. Il n'y avait pas non plus de différence significative retrouvées entre les deux groupes étudiés.

	Patient présentant une échographie cardiaque normale N= 7	Patients présentant des anomalies cardiaques à l'échographie N=16	p-value
<b>Dysautonomie</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>p=1</b>
Syndrome sec	4 (57,1%)	4 (25%)	p=0,182
Hypotension orthostatique	0	3 (18,8 %)	p=0,526
Troubles digestifs	3 (42,8%)	6 (27,5 %)	p=1
Gastroparésie	1 (14,6%)	3 (18,8%)	p=1
Troubles de la thermorégulation	0	1 (6,25%)	p=1
Troubles de l'accommodation	0	2 (12,5%)	p=1
Dysurie	0	1 (6,25%)	p=1

*Tableau 8 : caractéristiques des signes de dysautonomie chez les patients présentant une échographie cardiaque normale et ceux présentant une anomalie à l'échographie cardiaque.*

A l'ENMG, on retrouve une atteinte diffuse dans 81,2 % des cas dans le groupe des patients présentant une atteinte cardiaque (contre 57,1%, mais à pondérer par l'absence de recherche d'atteinte des membres supérieurs chez 2 patients du groupe sans atteinte cardiaque).

Le caractère longueur dépendant était retrouvé chez 75 % des patients (contre 57 % dans le groupe sans atteinte cardiaque, mais là encore, il n'y a pas eu de recherche des potentiels moteurs ou sensitifs des membres supérieurs chez deux patients, ne permettant pas de conclure sur le caractère longueur dépendant ou non longueur dépendant).

Parmi les patients présentant une anomalie à l'échographie cardiaque, 12,5 % des patients présentaient une atteinte sensitive isolée (contre 0%).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

	Patient présentant une échographie cardiaque normale N = 7	Patients présentant des anomalies cardiaques à l'échographie N= 16	p-value (p-value avec patiente NPF)
Amplitude motrice médian	3,7 mV (4,43 mV)	4,85 mV	p=0,26 (p=0,63)
Amplitude motrice SPE	1,09 mV (1,33mV)	1,6 mV	p=0,75 (p=1)
Amplitude sensitive NMC	0,95 $\mu$ V (2,95 $\mu$ V)	0	p=0,66 (p=0,86)
Amplitude sensitive sural	2,23 $\mu$ V (3,64 $\mu$ V)	0	p=0,689 (p=0,91)
Amplitude sensitive nerf radial	8 $\mu$ V (NC)	8,34 $\mu$ V	p= 0,609
Amplitude sensitive nerf médian	NC (9 $\mu$ V)	3,86 $\mu$ V	(p= 0,5)

*Tableau 9 : moyennes des valeurs obtenues en ENMG pour les nerfs moteurs médian et SPE, ainsi que pour les nerfs sensitifs musculocutané (NMC), suraux et du membre supérieur (radial ou médian). Entre parenthèses se trouveront les moyennes incluant la patiente présentant une neuropathie des petites fibres.*

#### 4. Comparaison de la prévalence de la dyspnée

Parmi les deux patients chez lesquels nous n'avons pas pu recueillir de données, un patient présentait des anomalies cardiaques à l'échographie et l'autre patient en était indemne.

Dans le tableau ci-dessous, ont été recherchées les relations entre la présence d'une dyspnée et l'existence d'anomalies à l'échographie cardiaque.

Ici encore, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. On note toutefois que lorsque la dyspnée est retrouvée, le stade  $\geq$  NYHA II semble corrélée avec la présence d'anomalie cardiaque à l'échographie.

	Patient présentant une échographie cardiaque normale N= 7	Patients présentant des anomalies cardiaques à l'échographie N=16	p-value
Présence d'une dyspnée	2 (28,6%)	7 (43,8%)	p=0,66
Dyspnée NYHA $\geq$ 2 parmi la population	0	6 (38%)	p=0,124
NYHA $\geq$ 2 parmi les patients présentant une dyspnée	0	0,86	p=0,083

*Tableau 10: analyse de la relation d'indépendance entre la présence d'une dyspnée et la présence d'anomalie cardiaque à l'ETT.*

## **IV. DISCUSSION**

### **A. Comparaison de la population avec les données de la littérature**

La population étudiée comprenait 23 patients, parmi lesquels 22 présentaient une neuropathie axonale dont le diagnostic a été posé à l'ENMG, et un patient présentant une neuropathie des petites fibres.

L'âge moyen des patients était de 72 ans avec un âge moyen début des symptômes de 68,5 ans. La plupart des patients étaient de sexe masculin.

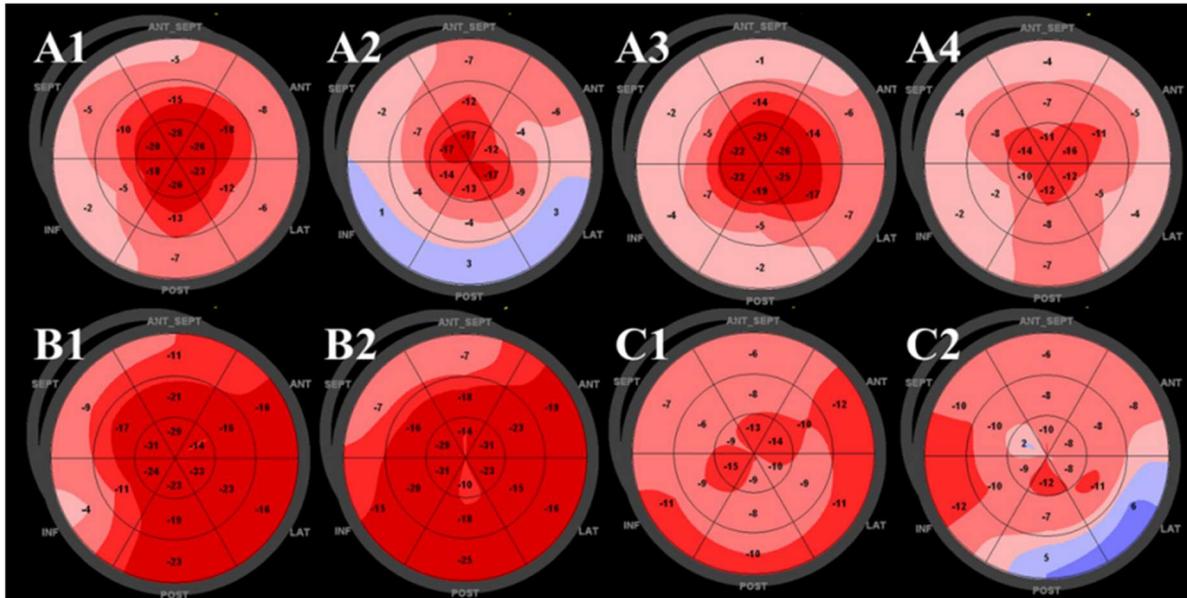
On retrouve des chiffres similaires dans la revue de la littérature portant sur 48 articles publiés entre 1985 et 2015, concernant les neuropathies axonales d'étiologie indéterminées après 6 mois d'évolution. L'âge de début moyen se situait dans la 7<sup>e</sup> décennie et le sex-ratio était de de 3:2. (21)

### **B. Anomalies retrouvées à l'échographie cardiaque**

Il n'a pas été mis en évidence d'arguments suffisants pour évoquer une amylose cardiaque sur les échographies réalisées et poursuivre les investigations. Une seule patiente présentait des altérations pouvant faire suspecter une forme de cardiopathie amyloïde débutante, sans pouvoir l'affirmer de manière formelle.

Pour autant, plusieurs anomalies cardiaques ont été identifiées chez les patients. On retrouve par exemple une augmentation de la taille du ventricule gauche. Dans la littérature, il s'agit d'une des principales conséquences de l'amylose cardiaque, qu'elle soit d'origine génétique ou sénile. (18,22,23). Il s'agit même du seul critère échographique obligatoire pour évoquer une amylose dans les nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie (24) (voir annexe 3). Cependant, les causes d'augmentation de la paroi ventriculaire gauche sont multiples. Cette hypertrophie est non seulement retrouvée dans l'amylose mais également dans la cardiopathie hypertrophique en lien avec l'hypertension artérielle qui en est la cause la plus fréquente, ou encore en cas de sténose aortique serrée. (25).

L'altération du Strain longitudinal avec un gradient base-apex est également un élément important. Dans notre étude, 5 patients présentaient une altération du Strain, mais une seule patiente présentait une altération du Strain avec un gradient base-apex caractéristique de l'amylose, jugée peu importante (estimé à -17%). Ce sont les caractéristiques de l'altération du Strain longitudinal qui permettent d'orienter l'étiologie de l'hypertrophie ventriculaire. (26)



*Image 1 : Exemples d'altération du Strain longitudinal : A1-A4 : amylose – B1-B2 altération discrète isolées dans le cadre de cardiopathie hypertrophique – C1-C2 altérations en patch dans un contexte de sténose aortique serrée. (Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis Dermot Phelan et al.)*

Dans la littérature, l'altération du Strain a un intérêt pronostic. Lorsque celui-ci est très altéré, le risque de survenue d'évènement cardiologiques majeurs est plus importants, et ce quelle que soit l'étiologie. (27)

D'autres anomalies échographiques également décrites dans l'amylose cardiaque étaient présentes chez nos patients, telles que la dysfonction diastolique (le profil restrictif étant fréquemment décrit dans l'amylose sénile) ou encore la présence d'une sténose aortique. (20) Ces anomalies, prises en compte individuellement, ne sont pas suffisantes pour évoquer une cardiopathie amyloïde. Dans une étude récemment publiée par Murat et al, il est démontré que les patients présentant une cardiopathie amyloïde présentent en moyenne 2 fois plus d'anomalies évocatrices d'amylose (clinique, électrocardiographiques, échographiques) en comparaison des patients indemnes. (28)

L'absence d'échographie positive pour le dépistage de l'amylose pourrait être expliquée par la présence d'un critère diagnostique composite. De plus, l'échographie cardiaque n'est pas l'examen d'imagerie le plus performant pour le diagnostic d'amylose cardiaque. La scintigraphie au Technétium 99 est à ce jour l'examen présentant la plus grande sensibilité et spécificité. (29)

Notre population est également différente de celle habituellement décrite dans la littérature portant sur l'amylose cardiaque. Dans la cohorte étudiée au CHU d'Henri Mondor, l'amylose cardiaque sénile est plutôt décrite chez les hommes, avec un âge moyen de 82 ans. (22)

Dans une autre étude, portant sur les 1386 patients présentant une amylose sénile dans la cohorte THAOS, l'âge moyen était de 78 ans et on retrouve 94 % d'individus masculin. On peut toutefois supposer que l'amylose sénile chez la femme est sous-diagnostiquée car des séries autopsiques ont retrouvé des dépôts amyloïdes chez 15 % des femmes ayant une cardiopathie à FEVG conservée sans signes d'amylose. Une des théories proposées est que l'atteinte serait moins sévère et plus discrète chez la femme, ou encore que celle-ci serait différente et ne remplirait pas les critères diagnostiques habituels. (30)

Dans l'amylose cardiaque héréditaire, les hommes sont aussi surreprésentés (entre 63 et 77 % selon le type de mutation dans l'étude de Connors et al.), et l'âge moyen au diagnostic était de 64,1 ans. (31)

Dans l'étude menée sur la cohorte THAOS, on retrouve aussi une majorité d'hommes (72%), mais l'âge médian de début des signes était de 39 ans (à moduler compte tenu du nombre important de patients porteurs de la mutation VAL30MET, chez qui les symptômes apparaissent plus précocement).

## **C. Comparaison des caractéristiques des neuropathies**

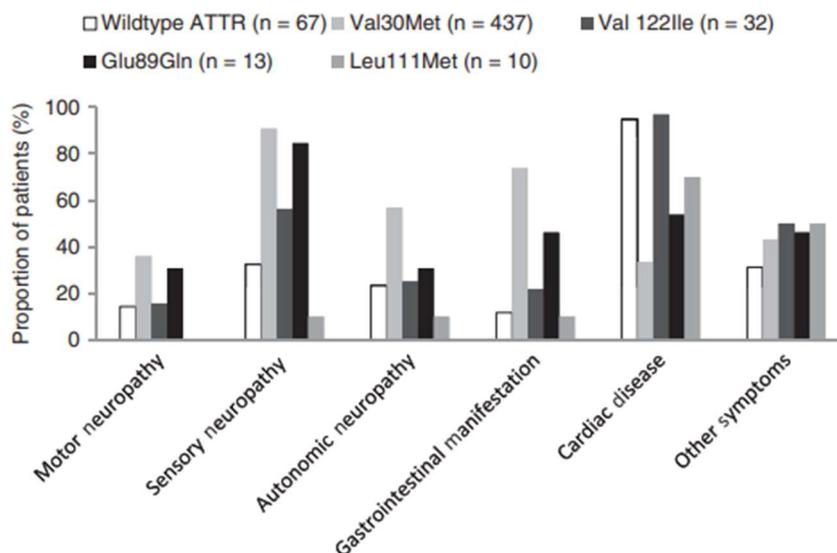
### **1. Atteinte des fibres nerveuses**

Les patients de notre étude présentaient presque tous une atteinte des membres inférieurs objectivée à l'électroneuromyogramme. Cette atteinte était majoritairement longueur dépendante, et à prédominance sensitive.

Les neuropathies distales symétriques sont décrites comme les plus fréquentes au sein de la population générale. Elles sont associées à des douleurs neuropathiques dans un tiers des cas. (32)

Dans l'amylose héréditaire, l'atteinte neurologique la plus fréquente est la polyneuropathie sensitive longueur dépendante en lien avec une atteinte des fibres amyéliniques et des petites fibres. Elle est fréquemment associée à une atteinte motrice qui se développe fréquemment à un stade plus tardif. (7) Dans l'amylose sénile, on retrouve également cette neuropathie symétrique, longueur dépendante et prédominant sur le plan sensitif. (33,34)

S'il n'est pas rapporté dans la littérature de différence sur le plan électroneuromyographique entre les amyloses TTR génétiques et sénile, l'atteinte neuropathique est plus fréquemment retrouvée en cas d'amylose TTR mutée.



*Figure 2 : Symptômes des patients présentant une amylose hTTR et wtTTR. (16) (THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis Coelho Teresa et al.)*

Il est communément admis que la prévalence du syndrome du canal carpien dans l'amylose hTTR ou wtTTR est significative. Il en est de même pour le canal lombaire étroit. (35)

Parmi les patients de notre population, aucun ne présentait d'antécédent de chirurgie du canal carpien. Après relecture des ENMG réalisés, on retrouve 6 patients présentant un allongement de la latence distale au niveau d'un ou des deux nerfs médians. 3 patients présentaient un antécédent de canal lombaire étroit. 1 seul patient présentait à la fois un syndrome du canal carpien sur l'ENMG et un antécédent de canal lombaire étroit.

L'expression clinique des neuropathies présentée par les patients de notre population, prédominante aux membres inférieurs, a pu faire passer au second plan le diagnostic de syndrome du canal carpien. Compte tenu de l'expression des symptômes, la présence de syndrome du canal carpien pouvait être attendue.

Dans la littérature, on retrouve une augmentation de sa prévalence à partir d'un certain âge (5,3 % chez les femmes et 4,4 % chez les hommes après 55 ans). De plus, Atroschi et al. estiment que 20 % des patients présentant des symptômes évocateurs de canal carpien présenteront une atteinte à l'ENMG. (36)

D'après Basiri et al, dans le cadre d'un syndrome du canal carpien, on retrouve un allongement de la latence distale motrice > 4,2ms dans 60 à 74% des cas, avec une spécificité de 95 à 99%. (37)

## 2. Dysautonomie

Au sein de notre population, il a été retrouvé une prévalence modérée du syndrome sec oculaire ou buccal ainsi que des troubles digestifs (diarrhée et constipation) qui représentaient chacun 34,7% de l'ensemble de la population (parmi les patients rapportant des signes de dysautonomie, ils étaient chacun retrouvés dans 66,7 % des cas). Si l'on compare aux données de la littérature, le syndrome sec est principalement décrit dans le Gougerot-Sjögren, dans les neuropathies dysautonomiques auto-immunes, paranéoplasiques, ou encore le botulisme. Dans notre étude, une seule patiente présentait un syndrome sec en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren diagnostiqué. Les signes digestifs sont notamment décrits dans le diabète (60 % d'après Adams et al.), les neuropathies infectieuses en lien avec le VIH, la dysautonomie familiale, les neuropathies dysimmunes (38).

D'après l'étude réalisée à partir des bases de données de la cohorte THAOS, les signes de dysautonomie les plus fréquemment observés diffèrent en fonction du type d'amylose : dans l'amylose sénile (wtTTR), ce sont l'hypotension orthostatique et la dysfonction érectile. Dans l'amylose TTR mutée, il s'agit de la dysfonction érectile, des troubles digestifs (diarrhées et/ou constipation) ainsi que de la sensation de satiété précoce. Dans ces études les signes de dysautonomie retrouvés sont considérés en lien avec l'amylose. (39,40).

## 3. Douleurs neuropathiques

En ce qui concerne les douleurs neuropathiques au sein de notre population, elles sont retrouvées dans plus de 70 % des cas. Dans la littérature concernant les neuropathies axonales chroniques d'origine non déterminée, la prévalence des douleurs neuropathiques varie de 31 à 70 %, ces douleurs sont isolées dans 10 % des cas. (21)

Dans l'amylose TTR mutée, l'étude de Ng Wing Tin menée à Henri Mondor, les patients présentaient des douleurs neuropathiques dans 50 % des cas. Lorsqu'elles sont présentes, elles sont décrites à type de décharges électriques dans la majorité des cas, mais également des brûlures, sensation d'aiguilles, ou encore serremments. Ces douleurs n'étaient jamais déclenchées par la chaleur ou le froid, mais sensibles amplifiées au frottement. (41) Aussi, le type de douleur neuropathique ne semble pas discriminant pour orienter vers le diagnostic positif d'amylose.

## **D. Limites**

Les limites de ce travail sont l'aspect monocentrique ainsi la petite taille de l'échantillon qui limitent la puissance statistique. L'échographie a été choisie dans cette étude compte tenu de son caractère non invasif. Cependant, elle présente quelques limites : la mauvaise échogénicité ne permettait parfois pas l'obtention du Strain (nécessité de visualiser la paroi dans son intégralité). En plus de présenter des difficultés techniques, elle est également opérateur dépendant.

Un point positif est que le critère le plus discriminant de l'amylose cardiaque, le Strain, est réalisé de manière semi-automatisée. Aussi, bien que les valeurs normales du Strain soient dépendantes du type de machine, ainsi que de l'âge du patient ou encore de la pression artérielle, il s'agit d'un examen fiable et reproductible. (42,43) Cette donnée échographique n'est cependant pas accessible pour tous les cardiologues (limites en lien avec l'échographe utilisé). Aussi, dans les dernières recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de l'amylose cardiaque, le paramètre pris en compte est l'hypertrophie de la paroi ventriculaire  $\geq 12\text{mm}$ , bien moins spécifique. (24)

L'échographie cardiaque n'étant pas le gold standard en ce qui concerne le diagnostic d'amylose cardiaque constitue également une limite. La scintigraphie myocardique au Tc<sup>99</sup> est l'examen présentant la plus grande sensibilité et spécificité (29). Elle n'a pas été choisie dans cette étude compte tenu du caractère irradiant.

L'électroneuromyogramme, sur lequel est basé le diagnostic de neuropathie, est également un examen opérateur dépendant. Tous les patients n'ont pas bénéficié des mêmes recherches en stimulodétection ce qui entraîne des données manquantes.

## **E. Ouvertures /futur**

Pour des travaux futurs, il serait intéressant d'avoir des effectifs plus importants. Une autre approche possible serait de modifier le recrutement et interroger les patients dont le diagnostic de cardiopathie amyloïde a déjà été posé, afin de rechercher des signes évocateurs d'une atteinte neurologique. La réalisation d'un ENMG pourrait alors permettre de rechercher la présence d'une neuropathie et identifier les symptômes les plus fréquemment décrits afin de déterminer s'il existe certains symptômes neurologiques plus fréquemment observés en cas d'amylose sénile.

Bien que l'ensemble des résultats biologiques n'aient pas été abordés dans ce travail, les patients n'ont pas tous bénéficié des mêmes examens. Il semblerait intéressant de réaliser une homogénéisation du bilan étiologique des neuropathies axonales au CHU de Tours.

En ce qui concerne l'ENMG, on peut proposer la recherche d'anomalies sur au moins un nerf sensitif et moteur pour chaque membre inférieur, ainsi qu'un nerf sensitif au niveau des membres supérieurs en dehors des points d'entrappement. La recherche du potentiel moteur du nerf médian du côté dominant pourrait permettre de mettre en évidence la présence d'un syndrome du canal carpien, y compris asymptomatique.

La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques, d'une immunofixation, la recherche de chaînes légères sanguines et urinaires devrait être mise en place dans le bilan systématique.

Dans les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie, le dosage des biomarqueurs cardiaques tels que la troponine et les NT-proBNP sont recommandés et constituent des arguments supplémentaires pour évoquer une amylose cardiaque.

La réalisation d'un ECG systématique serait également souhaitable afin de rechercher des anomalies du segment ST, un micro voltage des QRS (contrastant avec l'hypertrophie ventriculaire) ou encore des troubles de la conduction.

D'autres mesures semblent également simples à mettre en place, telles que la réalisation d'un test de Schirmer si le patient se plaint de sécheresse oculaire ou le flux salivaire en cas de sécheresse buccale.

Parmi les sujets de notre étude, une patiente présentait une altération légère du Strain longitudinal avec gradient base-apex caractéristique. Il serait intéressant de contrôler l'échographie cardiaque dans quelques mois afin de chercher un caractère évolutif.

## **V. CONCLUSION**

L'amylose sénile, dont l'atteinte neurologique est probablement sous-diagnostiquée, doit être évoquée parmi les diagnostics étiologiques des neuropathies axonales sensitives des personnes âgées. Etant conditionnée par l'atteinte cardiaque, la réalisation d'examens supplémentaires de dépistage devrait être discutée en cas de neuropathie axonale d'étiologie indéterminée, et d'autant plus en présence de signes cliniques, biologiques, électrocardiographiques ou échographiques évocateurs d'anomalie cardiaque.

L'échographie cardiaque reste un moyen technique accessible et de réalisation facile pour le dépistage de l'amylose cardiaque.

Si l'on prend en compte les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie, la présence d'une dysfonction cardiaque associée à hypertrophie ventriculaire et au moins un signe d'alerte (échographique, IRM, ou clinique) ou un âge  $\geq 65$  ans devrait conduire à la réalisation d'explorations complémentaires telles que la scintigraphie cardiaque. (18,24).

Ces recommandations peuvent justifier la demande systématique d'une échographie cardiaque de dépistage chez les patients éligibles. De plus, au sein de notre petit échantillon, une patiente présentait des anomalies échographiques ne permettant pas d'exclure une forme débutante. Ce résultat nous incite à penser que la réalisation d'échographies cardiaques de dépistage pourrait permettre une prise en charge plus rapide en cas d'atteinte liée à la présence d'une amylose sénile.

# ANNEXES

**QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques**

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

**QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?**

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?**

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :**

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

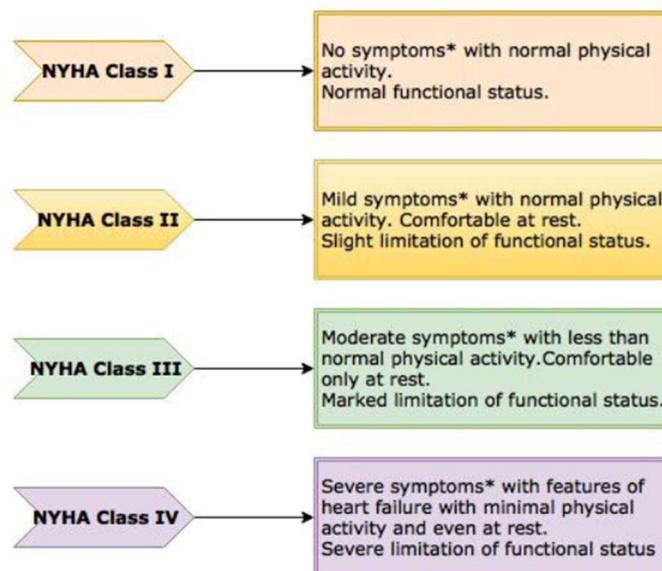
**QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :**

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**OUI = 1 point      NON = 0 point      Score du Patient : /10**

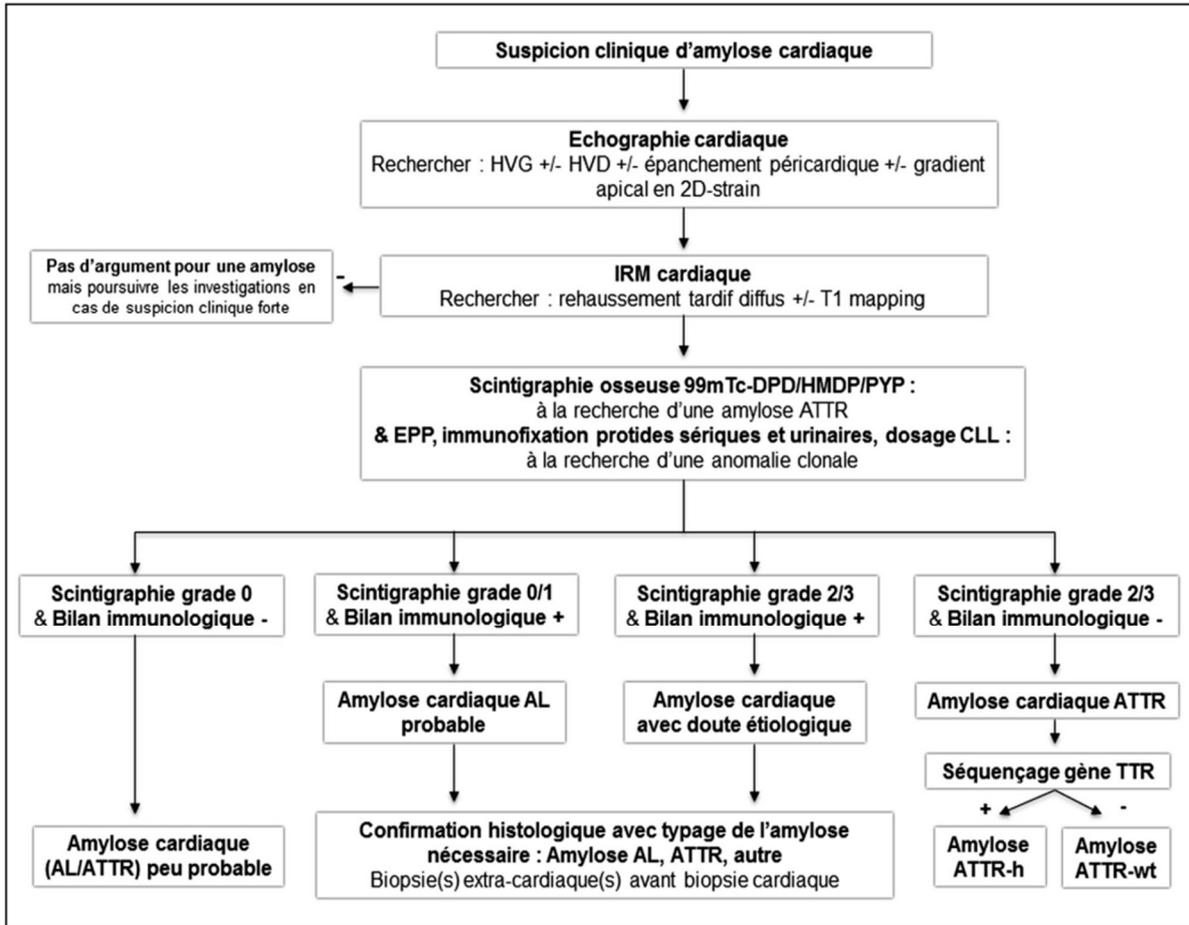
Annexe 1 : Questionnaire DN4.

## New York Heart Association (NYHA) Classification of severity of Heart Failure



Symptoms - Fatigue, palpitations, chest pain, dyspnea, syncope

Annexe 2 : Classification NYHA.



*Annexe 3 : Recommandations concernant la prise en charge des amyloses cardiaques (44)*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Andrade C. A PECULIAR FORM OF PERIPHERAL NEUROPATHY: FAMILIAR ATYPICAL GENERALIZED AMYLOIDOSIS WITH SPECIAL INVOLVEMENT OF THE PERIPHERAL NERVES. *Brain*. 1952;75(3):408-27.
2. Lubarsch O. Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen. *Virchows Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1 mars 1929;271(3):867-89.
3. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). American Society for Clinical Investigation; 1984.
4. Syndromes EMG d'atteinte des nerfs et des muscles FOURNIER Emmanuel. Librairie Lavoisier.
5. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci*. juill 2008;270(1-2):133-40.
6. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet*. 18 déc 1995;60(6):512-21.
7. Asiri MMH, Engelsman S, Eijkelkamp N, Höppener JWM. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy. *Cells*. 26 juin 2020;9(6):E1553.
8. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 1 oct 2020;27(4):217-22.
9. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-Related Oxidative Modifications of Transthyretin Modulate Its Amyloidogenicity. *Biochemistry*. 19 mars 2013;52(11):1913-26.
10. Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidoses: What an internist should know. *Eur J Intern Med*. déc 2013;24(8):729-39.
11. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of 99mTc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2011;4(6):659-70.
12. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 7 oct 2015;36(38):2585-94.
13. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 11 juin 2019;73(22):2872-91.
14. Neuropathies amyloïdes héréditaires : aspects cliniques et neuropathologiques – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/neuropathies-amyloides-hereditaires-aspects-cliniques-et-neuropathologiques-2/>
15. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol*. nov 2011;42(11):1785-91.

16. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin.* 1 janv 2013;29(1):63-76.
17. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* oct 2018;72(17):2040-50.
18. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* sept 2019;12(9):e006075.
19. Agha AM, Parwani P, Guha A, Durand JB, Iliescu CA, Hassan S, et al. Role of cardiovascular imaging for the diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Open Heart.* nov 2018;5(2):e000881.
20. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virost P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis.* oct 2013;106(10):528-40.
21. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hewamadduma C, Hadjivassiliou M. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. *J Neurol.* oct 2016;263(10):1903-10.
22. Broussier A, David JP, Kharoubi M, Oghina S, Segaux L, Teiger E, et al. Frailty in Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: The Tip of the Iceberg. *J Clin Med.* 31 juill 2021;10(15):3415.
23. 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.* 29 sept 2009;120(13):1203-12.
24. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
25. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 1 avr 2014;2(2):113-22.
26. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, 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.* 1 oct 2012;98(19):1442-8.
27. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S, et al. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* août 2017;120(4):670-5.
28. Murat S, Cavusoglu Y, Yalvac HE, Sivrikoz IA, Kocagil S. Assessment of clinical characteristics of cardiac amyloidosis as a potential underlying etiology in patients diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologia Pol Pol Heart J.* 2022;80(6):672-8.
29. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 14 juin 2016;133(24):2404-12.
30. Campbell CM, LoRusso S, Dispenzieri A, Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Sex Differences in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Cardiol Ther.* sept 2022;11(3):393-405.
31. Connors LH, Doros G, Sam F, Badiie A, Seldin DC, Skinner M. Clinical features and survival in

- senile systemic amyloidosis: comparison to familial transthyretin cardiomyopathy. *Amyloid*. juin 2011;18(sup1):157-9.
32. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 24 nov 2015;314(20):2172.
  33. Wajnsztajn Yungher F, Kim A, Boehme A, Kleyman I, Weimer LH, Maurer MS, et al. Peripheral neuropathy symptoms in wild type transthyretin amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst*. sept 2020;25(3):265-72.
  34. Kleefeld F, Scherret E, Knebel F, Messroghli D, Heidecker B, Wetz C, et al. Same same, but different? The neurological presentation of wildtype transthyretin (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 3 avr 2022;29(2):92-101.
  35. aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgärtner C, Schönland S, Hegenbart U, et al. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*. déc 2019;108(12):1324-30.
  36. Atroshi I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in a General Population. *JAMA*. 14 juill 1999;282(2):153.
  37. Basiri K, Katirji B. Practical approach to electrodiagnosis of the carpal tunnel syndrome: A review. *Adv Biomed Res*. 17 févr 2015;4:50.
  38. Adams D, Cauquil C, Lozeron P. Dysautonomies des neuropathies périphériques. *Presse Médicale*. nov 2012;41(11):1128-36.
  39. Barroso FA, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, et al. Characteristics of patients with autonomic dysfunction in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Amyloid*. 22 avr 2022;0(0):1-9.
  40. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS). *Auton Neurosci*. déc 2019;222:102590.
  41. Ng Wing Tin S, Planté-Bordeneuve V, Salhi H, Goujon C, Damy T, Lefaucheur JP. Characterization of Pain in Familial Amyloid Polyneuropathy. *J Pain*. nov 2015;16(11):1106-14.
  42. Thibault H. Imagerie de déformation/strain ventriculaire gauche : puis-je m'en passer au quotidien ? *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. déc 2020;2020(293):20-6.
  43. Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, et al. Variability of Global Left Ventricular Deformation Analysis Using Vendor Dependent and Independent Two-Dimensional Speckle-Tracking Software in Adults. *J Am Soc Echocardiogr*. nov 2012;25(11):1195-203.
  44. Bodez D, Galat A, Guellich A, Deux JF, Rosso J, Le Bras F, et al. Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge. *Presse Médicale*. oct 2016;45(10):845-55.

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive letter 'S' with a vertical line through it, possibly representing the initials of the thesis director.

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de  
Tours, Tours, le**

## NICOLAS Solenne

Pages 44 – tableaux 10 – figures 2 – illustration 1.

### Résumé :

#### Objectif :

Cette étude a pour objectif l'évaluation du dépistage par échographie cardiaque de l'amylose cardiaque chez les patients souffrant d'une neuropathie axonale et hospitalisés au CHU de Tours dans le cadre des explorations étiologiques entre le 15 janvier 2022 et le 15 juin 2022.

#### Méthode :

Étude prospective incluant tous les patients hospitalisés de manière consécutive dans le cadre d'explorations d'une neuropathie axonale ou de la poursuite des explorations dans le cadre d'une neuropathie des petites fibres (diagnostic préalablement établi). Sur les 28 patients hospitalisés au cours de la période, 23 ont donné leur accord pour la réalisation d'une échographie cardiaque. Les données recueillies étaient démographiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques (ENMG, échographie cardiaque, biopsie des glandes salivaires accessoires et recherche génétique notamment).

#### Résultats :

Aucune échographie cardiaque n'a permis de suspecter la présence d'une amylose cardiaque. Une seule patiente présente des anomalies pouvant faire évoquer une amylose cardiaque débutante. Plusieurs anomalies à l'échographie cardiaque ont toutefois été retrouvées.

La comparaison des caractéristiques cliniques et électromyographiques entre les patients présentant des anomalies à l'échographie cardiaque et ceux indemnes d'atteinte n'a pas retrouvé de différence significative. Néanmoins, deux tendances ressortent au sein de notre population : la présence de douleurs neuropathiques à type de brûlure est moins fréquemment observée chez les patients présentant une atteinte cardiaque. Concernant la dysautonomie, la présence d'un syndrome sec est plus souvent observée chez des patients présentant une échographie cardiaque normale.

De même, la présence d'une dyspnée NYHA  $\geq 2$  n'est retrouvée que chez les patients présentant des anomalies cardiaques à l'échographie.

#### Conclusion :

L'amylose fait partie des étiologies possibles des neuropathies axonales. Dans la limite de notre échantillon, il ne semble pas exister d'éléments discriminants sur le plan neurologique permettant d'orienter vers la réalisation d'un dépistage de l'amylose cardiaque par échographie chez cette population.

**Mots clés : neuropathie, amylose cardiaque, dépistage échographique**

#### Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA

Directeur de thèse : Docteur Stéphane BELTRAN

Membres du Jury : Professeur François MAILLOT  
Docteur Marco PASI

Date de soutenance : 11 octobre 2022.