

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1644

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Daniel DANG**

Le 22 octobre 2019

**MODE D'ENTRÉE ET PARCOURS DES PATIENTS ATTEINTS**  
**D'AMYLOSE CARDIAQUE**

Directrice de thèse : Docteur Pauline FOURNIER

**JURY**

Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Monsieur le Professeur Didier CARRIE

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ

Madame le Docteur Pauline FOURNIER

Monsieur le Docteur Clément DELMAS

Monsieur le Docteur David RIBES

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTÉ Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

**37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE**

**Doyen : D. CARRIE**

<b>P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe</b>		<b>P.U. - P.H. 2<sup>ème</sup> classe</b>	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GAME Xavier	Urologie	M. OUSTRIC Stéphane	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

**133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex**

**Doyen : E. SERRANO**

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

**P.U. - P.H.**  
2<sup>ème</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

**M.C.U. - P.H.**

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr LATROUS Leila

## **REMERCIEMENTS**

**A mon Président de Jury de thèse**

Monsieur le Professeur Michel GALINIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Cardiologie et maladies vasculaires

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Mon passage au sein de votre unité aura été un des moments forts de mon cursus. Votre sens clinique et votre dynamisme sont pour moi un exemple. Vous avez toujours su vous rendre disponible tant pour les patients que pour les internes.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A mon Jury de thèse**

Monsieur le Professeur Didier CARRIE  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Cardiologie et maladies vasculaires

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. C'est dans votre service que j'ai fait mes premiers pas d'interne au CHU et que j'ai acquis la rigueur du travail de cardiologue. Votre dévouement et votre implication dans la cardiologie toulousaine forcent l'admiration.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Cardiologie et maladies vasculaires

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et guidé dans son élaboration. Je te suis profondément reconnaissant de ton implication dans notre formation et de ton dévouement pour la cardiologie. Ton savoir et ta soif de transmettre tes connaissances m'ont donné goût à l'imagerie cardiaque.

Sois assuré de mon grand respect et de mon admiration.

Madame le Docteur Pauline FOURNIER  
Praticien Hospitalier  
Cardiologie et maladies vasculaires

Ta présence au sein du jury est un honneur. Ta bonne humeur, ta disponibilité et ta gentillesse sont un bonheur lorsque l'on travaille avec toi. Tu restes pour moi le modèle du médecin et du cardiologue à devenir, tant sur le plan humain que des connaissances.

Trouve à travers ces quelques lignes l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Clément DELMAS  
Praticien Hospitalier  
Cardiologie et maladies vasculaires

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Ton enthousiasme et ta disponibilité au travail, en toutes circonstances, font de toi une personne remarquable. Je suis admiratif de ta sérénité et de tes immenses connaissances. Tu m'as transmis le goût de l'urgence et de la réanimation.

Trouve ici le témoignage de ma sincère estime et toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur David RIBES  
Praticien Hospitalier  
Néphrologie et transplantation d'organes

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Recevez toute ma reconnaissance pour votre disponibilité, votre expertise et votre bienveillance.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

## **A ma famille**

**A mes parents**, même si je ne vous le dis pas souvent, je vous aime. Merci de m'avoir soutenu toutes ces années, d'avoir été présents pour moi. Si je suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous.

**A ma sœur Mélanie**, et nos chamailleries enfantines. On aura bien ri aussi. Tu es devenue une belle jeune femme épanouie. Je suis fier de toi.

**A mes grands-parents**, vous avez rendu mon enfance encore plus douce.

**A Martine**, à tes innombrables jeux et histoires que tu inventais quand nous étions enfants, à ces après-midi à t'écouter jouer du piano, à ta vie parisienne que tu m'as faite découvrir.

**A Emilie**, on ne se voyait qu'un été et un Noël sur deux, mais c'étaient les meilleurs.

**A David**, on en aura fait des parties de Super Nintendo et de Playstation.

**A Sophie**, qui je suis sûr sera une grande pharmacienne.

**A Philippe**, courage pour cette PACES, mais tu sais le plus dur, ce n'est pas que la première année.

**A Romain**, tu étais le plus petit, maintenant tu as bien grandi.

**A mes oncles et tantes et toute ma grande famille.**

**A Chantal et Philippe**, qui m'avez adopté dans le sud-ouest et à ces déjeuners dominicaux. Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Je me sens un peu comme le troisième fils Marty.

**A Bénédicte**, véritable grande sœur toulousaine. Tu as souvent été de bon conseil. Merci d'avoir toujours été à l'écoute. Promis, on va prendre des cours de rock.

**A Pierre**, toi qui m'as initié aux cabécous et au Clos d'un jour. Merci encore pour ce super appartement que tu m'avais trouvé. Bientôt ce sera ton tour de soutenir.

**A Micheline, André et Laetitia**, pour le soutien que vous m'avez apporté et pour vos encouragements.

**A Marie**

Parce qu'avec ta petite voix, tes petites manies, tu as versé sur ma vie des milliers de roses.

## A mes amis

**A François**, des calzones à Condat-sur-Vienne aux brunchs parisiens. On en aura vécu des choses depuis la deuxième année. Je te remercie d'avoir été à mes côtés dans les coups durs comme dans les moments de joie. Ne t'inquiète pas, on va la trouver cette maison secondaire en Italie !

**A Sébastien**, biéologue de son état, explorateur du grand Nord, pilote professionnel de Clio et maître des sous colles. Tu étais la sérénité du groupe. Merci de nous avoir supportés. Tu connais *Les Moulins de mon cœur* de Michel Legrand ? Je te rendrai dorénavant plus souvent visite à Lille. Je te jure le *Goldwasser*, c'est rare.

**Avec vous deux**, on aura bien voyagé, Lisbonne, Bruxelles, Tunis, Londres, Amsterdam, Budapest, Varsovie, Vilnius, et j'espère que l'on parcourra le monde ensemble encore longtemps.

**A Filipa**, toi qui nous as fait découvrir Lisboa, le *fado* et le *bacalhau*. Merci pour ta gentillesse et ta générosité. Reste comme tu es !

**A Clara J.**, tu étais la touche féminine du groupe et ça ne devait pas être tous les jours évident. On se dit à bientôt chez Michard.

**A Camélia** et ce cours de biochimie depuis lequel on ne se quitte plus. Dire que l'on aurait pu se connaître depuis Gay-Lussac. Faut que l'on se refasse ce weekend dans le Nord avec **Sylvain**. Hakuna matata !

**A Céline**, notre DJ en soirée, de Dassin à Dion, tu es vraiment incollable. Allez courage, ce sera bientôt la fin pour toi aussi.

**A Camille, Adèle, Auriane et Florian**, avec qui on a partagé ces années d'externat et ces soirées sur Limoges, sans vous cela aurait été tellement moins drôle.

**A Clara**, qui est partie trop tôt...

A **Sami**, merci pour ta grande hospitalité, que ce soit à Tunis, à Nabeul ou à Tournefeuille.  
Promis, on testera ton jet-ski.

A **Mehdi et Sophie**, et cette première année qui nous aura fait connaître le feu et la glace.

A **Julie et sa famille**, qui ont fait un bout de cette aventure avec moi.

A **Clémence, Ségolène, Alexandre et Simon**, à ces cours de grec à nous faire trembler, ces sorties ciné et ces déjeuners chez Mamma Pasta.

A **Bakaï**, à ces après-midi philosophiques à refaire le monde, à cette sortie scolaire mémorable à Paris, à ce séjour à Leipzig où tu m'as fait découvrir ta vie. Merci pour cette longue et fidèle amitié.

## A la cardiologie

**A ma promotion de cardiologie**, à Lucas avec qui j'aurai traversé la 61 et les DIU, merci d'avoir inventé la « pinte gourmande » ; Jérôme, sapé comme jamais ; Virginie, toujours souriante, tu nous auras fait rêver avec Tahiti ; Maëva, content de faire l'assistantat à Albi avec toi ; Gaëtan et ce semestre à l'USIC ; Slimane, le mercenaire de la promotion ; Aénora, la globe-trotteuse, co-externe à Limoges et co-interne à Toulouse ; Guillaume et ce weekend ski-raclette et Nicolas qui fait des ti-punchs comme personne.

**Aux promotions du dessus**, à Benoit, fervent défenseur des internes ; Adrien et notre duo de choc à l'échographie ; Stéphanie B. ; Clément et ces plots montpelliérains ; Jérémy ; Kévin, merci pour tes conseils et ton aide de Cahors à la thèse en passant par la 61 ; Valérie, toujours prête à nous ouvrir les portes de l'Atrium ; Franck, avec qui une soirée ne peut se terminer sans *Bella Ciao* ; Clémence L. et à cette danse mémorable sur la table ; Ana-Maria ; Stéphanie C. et Vanessa, les femmes Sézane.

**Aux promotions en dessous**, à Jérémy B., Damien et ce semestre à la 13, Hugo, Grégoire, Hubert le vasculaire, Antoine, Robin, Fabien, Kim, Maya, Laure, Clarisse, Henri, Arthur, Maxime, Laetitia. Aux plus jeunes, Paul, Kevin-Eliott, Anthony, Ronan, Thibaut, Nathan, Hélène, profitez bien de votre internat.

**Aux chefs**, avec qui j'ai eu la chance de travailler ces années et qui m'ont transmis leur savoir, à Nicolas, Thibault, Fran, Fred, Caro, Eve, Yoan, Philippe, Alex, Pierre, Anne, Bertrand, Etienne, Christophe. A Benoit, premier chef de clinique, Christelle, toujours de bonne humeur, Joffrey, merci pour tes conseils et ton aide précieuse pour le mémoire, Paul-Louis, Marine, véritable maman qui nous a accompagnés à nos débuts au CHU et à ma première garde aux soins intensifs, Benjamin, Guillaume et son calme olympien, Romain A., Jean, Quentin, Romain I., la rigueur et l'efficacité, Stéphanie B., je vais bien te trouver un cathétérisme de HeartMate, Clémence D. et Thomas C. A Elisabeth et Thomas M., et la tradition de la pizza en garde, Florence et Florent, les pro de l'HTA, Lucie, Gurbuz, Loïc, Sylvain pour leur aide à l'écho et Sophie pour une belle cardiologie albigeoise.

**Au semestre de cardiologie pédiatrique**, à Philippe Acar, Yves Dulac, Bertrand Léobon, Fabio, Khaled, Clément pour m'avoir initié au cœur des petits. A Aitor, le plus geek des chefs, à Rola, à Julie ma dernière co-interne, à Kebira et Karen.

**Au semestre à Albi**, à Philippe, Marie, Tarek, Maria, Margarita. A Kim, qui nous a fait découvrir l'Alchimy, à Maxime, toujours prêt pour un kebab, à Etienne et ses pathologies « rares mais classiques ».

**Au semestre à Cahors** où j'ai débuté, à Gérard Espinasseau, Lamine, Sabine, Pierre, Stéphane. A Guillaume et Stéphanie, mes premiers co-internes, à Clothilde, Marion, Naia et Pierre.

**A l'ensemble des équipes paramédicales**, aux infirmiers, aux aides-soignants, aux secrétaires de la cardiologie 61, de la chirurgie cardiaque et vasculaire, des soins intensifs, de l'échocardiographie, de l'hôpital de jour et de la cardiologie 13 avec qui j'ai eu le plaisir de travailler tout au long de mon internat.

**A tous les autres**

*Si j'ai vu plus loin, c'est en me tenant sur les épaules de géants.*

*Isaac Newton*

# TABLE DES MATIERES

---

LISTE DES ABREVIATIONS .....	23
RESUME .....	24
INTRODUCTION .....	25
MATERIEL ET METHODES .....	26
Population de l'étude .....	26
Diagnostic d'amylose cardiaque .....	26
Délai diagnostique .....	27
Parcours diagnostique .....	28
Analyses statistiques .....	28
RESULTATS .....	29
Caractéristiques de la population étudiée .....	29
Symptômes.....	30
Spécialiste en première ligne .....	30
Nombre de spécialistes et d'examens .....	31
Délai entre le symptôme et le diagnostic .....	31
DISCUSSION.....	34
Pourquoi l'AC est-elle une errance diagnostique ?.....	35
Une maladie protéiforme .....	35
De multiples spécialistes en première ligne.....	35
Réseaux de soins de spécialistes .....	36
Limites .....	37
CONCLUSION .....	38
REFERENCES .....	39
ANNEXES .....	44
ARTICLE SOUMIS POUR PUBLICATION.....	55

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

<sup>99m</sup>Tc-HMDP : <sup>99m</sup>Tc-hydroxyméthylène-diphosphonate

AC : Amylose cardiaque

AL : Amylose à chaînes légères

ATTR : Amylose à transthyrétine

ATTRv : Amylose à transthyrétine héréditaire

ATTRwt : Amylose à transthyrétine sauvage

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

EMG : Electromyogramme

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IQR : Ecart interquartile

IC : Intervalle de confiance

OR : Odds ratio

## RESUME

---

**Contexte** – Malgré une amélioration importante en matière de prise en charge de l'amylose cardiaque (AC) au cours de la dernière décennie, des retards diagnostiques sont encore fréquents. L'objectif de cette étude était de décrire le parcours du patient de la présentation clinique initiale jusqu'au diagnostic d'AC et d'analyser le délai diagnostique.

**Méthodes et Résultats** – Entre janvier 2001 et mai 2019, 270 patients atteints d'AC diagnostiquée consécutivement au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse ont été inclus rétrospectivement dans cette cohorte transversale : 111 (41 %) d'amylose à chaînes légères (AL), 122 (45 %) d'amylose à transthyrétine sauvage (ATTRwt) et 37 (14 %) d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRv). Le mode d'entrée de l'AC était surtout une dyspnée (50 %) ou un suivi systématique (10 %). Le cardiologue était le spécialiste en première ligne chez 68 % des patients, suivi par le néphrologue (9 %) et le neurologue (8 %). Les patients ont rencontré un nombre médian (minimum-maximum) de 2 (1-7) spécialistes et ont effectué un nombre médian (minimum-maximum) de 3 (1-8) examens avant le diagnostic. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'AC était de 8 [IQR 5-14], 10 [IQR 3-34] et 18 [IQR 4-49] mois dans les groupes AL, ATTRwt et ATTRv,  $p = 0,060$ . Le fait d'avoir réalisé une électromyographie (odds ratio OR = 1,13 ; intervalle de confiance à 95 % [1,02-1,24]) et une exploration fonctionnelle respiratoire (OR = 1,13 ; [1,03-1,24]) étaient associés à un délai diagnostique plus long dans la population totale, probablement en raison de symptômes initiaux aspécifiques.

**Conclusion** – L'AC est une maladie protéiforme avec différents spécialistes en première ligne. Elle est source d'errance diagnostique malgré une meilleure sensibilisation de la communauté médicale et nécessite la mise en place de réseaux de soins spécialisés multidisciplinaires pour éduquer à la pathologie et la prendre en charge.

# INTRODUCTION

---

L'amylose cardiaque (AC) est caractérisée par le dépôt d'agrégats insolubles de protéines repliées anormalement dans le myocarde causant son dysfonctionnement [1]. Environ 60 protéines amyloïdogènes hétérogènes ont été identifiées, dont 27 associées à une maladie humaine connue. Les chaînes légères d'immunoglobulines sont les protéines les plus souvent impliquées suivies par la transthyrétine.

L'incidence et la prévalence de l'AC ont augmenté au cours de ces dernières décennies [2–4]. L'amylose à chaînes légères (AL) touche environ 8 à 12 nouvelles personnes par million personnes-années [5]. L'atteinte cardiaque survient chez 50 à 75 % des patients avec AL [6]. Le pronostic est sombre avec une survie médiane de 6 mois après l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints d'AL non traités [7]. La survie médiane chez les patients non traités est, quant à elle, de 2,5 ans après le diagnostic d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRv) et de 3,6 ans pour l'amylose à transthyrétine sauvage (ATTRwt) [8,9].

Des progrès ont été réalisés au cours de la dernière décennie tant sur le plan du diagnostic [10,11] que sur celui du typage de l'amylose [12,13] et du traitement de l'AC [14,15].

Le dépistage précoce et des traitements peuvent limiter les lésions cardiaques mais le diagnostic est souvent tardif et peut nécessiter des consultations auprès de multiples médecins après le début des symptômes [16].

L'objectif de cette étude était de décrire le parcours du patient à partir de la présentation clinique initiale jusqu'au diagnostic d'AC et d'analyser le délai diagnostique.

# MATERIEL ET METHODES

---

## Population de l'étude

Ont été inclus de manière rétrospective dans cette cohorte transversale les patients avec une amylose cardiaque, suivis consécutivement au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse entre janvier 2001 et mai 2019.

Les dossiers médicaux des patients ont été examinés pour établir les antécédents, l'examen physique, les données biologiques et leur parcours jusqu'au diagnostic.

Cette étude est conforme aux principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki. Conformément à la loi française de bioéthique, les patients ont été informés que leurs données codifiées seront utilisées pour l'étude. Les études rétrospectives basées sur l'exploitation des données de soins courants ne doivent pas être soumises à un comité d'éthique mais doivent être déclarées ou couvertes par une méthodologie de référence de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément à la loi française de bioéthique et la législation réglementaire (Code de la santé publique). Une collecte et un traitement informatique des données personnelles et médicales ont été mis en place pour analyser les résultats de la recherche. Le CHU de Toulouse a signé un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-004 de la CNIL. Après évaluation et validation par le délégué à la protection des données et conformément au règlement général sur la protection des données, cette étude remplissant tous les critères, est inscrite au registre des études rétrospectives du CHU de Toulouse et elle est couverte par le MR-004 (numéro CNIL : 2206723v0). Cette étude a été approuvée par le CHU de Toulouse qui confirme que les exigences éthiques ont été totalement respectées dans le rapport ci-dessus.

## Diagnostic d'amylose cardiaque

Le diagnostic d'AC a été retenu si une biopsie endomyocardique démontrait la présence d'amylose ou sur critères échocardiographiques en présence d'une amylose systémique confirmée par biopsie extracardiaque. La définition échocardiographique était une épaisseur du septum interventriculaire en télédiastole supérieure à 12 mm en l'absence d'hypertension ou d'autres causes potentielles d'hypertrophie ventriculaire gauche [17,18]. Si l'échocardiographie ne permettait pas de confirmer le diagnostic d'AC, la définition par imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque était utilisée. L'IRM cardiaque était

considérée comme évocatrice d'une AC lorsqu'il était impossible d'annuler le signal myocardique sur les séquences look-Locker de rehaussement tardif avec un temps d'inversion > 300 ms [19] ou en cas de rehaussement tardif circonférentiel du gadolinium impliquant tout le sous-endocarde, s'étendant jusqu'au myocarde adjacent [20].

Pour l'amylose à transthyréine (ATTR), le diagnostic d'AC était retenu en cas de fixation cardiaque de grade 2 ou 3 de Perugini sur une scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-hydroxyméthylène-diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-HMDP) après exclusion d'une AL par l'absence de protéine monoclonale détectable [21].

L'amylose systémique était confirmée par une documentation histologique avec une positivité de la coloration rouge Congo et une biréfringence vert pomme en lumière polarisée croisée dans au moins un organe [22]. Le typage de l'amylose reposait sur des techniques d'immunofluorescence sur coupes congelées par anticorps polyclonaux dirigés contre les chaînes légères (kappa ou lambda) et la transthyréine [23] ou, si nécessaire, sur une analyse protéomique par spectrométrie de masse après dissection au laser d'échantillons inclus en paraffine [12].

Tous les patients avec un diagnostic d'ATTR ont bénéficié d'une analyse génétique avec séquençage du gène de la transthyréine.

## Délai diagnostique

Le délai diagnostique a été défini comme étant le nombre de mois entre l'apparition des premiers symptômes du patient et le diagnostic d'une AC confirmée avec typage de l'amylose.

Pour les patients atteints d'ATTR héréditaire (ATTRv - v pour variant), la date du diagnostic a été retenue au moment de l'identification de l'ATTR car l'identification de la mutation du gène pathogène de la transthyréine par analyse génétique pouvait être de durée variable.

Pour évaluer si le délai diagnostique a diminué ces dernières années, les patients ont été divisés en groupes en fonction de l'année de première suspicion d'AC. Les quartiles ont été utilisés pour définir les limites des périodes.

## Parcours diagnostique

Ont été recueillis la date du début des premiers symptômes signalés, le nombre de spécialistes rencontrés, les dates et le nombre d'examens non invasifs et invasifs réalisés. Quand plusieurs biopsies étaient réalisées, l'examen anatomopathologique était considéré comme un seul examen. Le spécialiste en première ligne a été défini comme le médecin spécialiste qui a été le premier à soupçonner une AC.

## Analyses statistiques

La normalité des variables continues a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Ces variables ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Les variables ne suivant pas la loi normale ont été présentées sous forme de médiane avec leur écart interquartile (IQR). Les variables nominales ont été exprimées en effectifs et pourcentages. L'association entre les moyennes des variables continues a été mesurée par le test de Mann-Whitney. Les variables nominales ont été étudiées par le test du  $\chi^2$  de Pearson ou sinon par le test exact de Fisher. Les groupes ont été comparés par le test d'ANOVA ou le test de Kruskal-Wallis, le cas échéant, pour les variables continues et par le test du  $\chi^2$  pour les variables catégorielles et respectivement par le test de Kruskal-Wallis et le test exact de Fisher pour les comparaisons multiples. L'effet des tests non invasifs et invasifs sur le délai diagnostique a été évalué à l'aide de modèles linéaires généralisés avec un lien logarithmique pour les associations statistiquement significatives en analyse univariée. Le délai diagnostique ne suivant pas la loi normale a été transformé en logarithme. Des tests du rapport de vraisemblance ont été utilisés pour sélectionner les variables prédictives dans le modèle. Sauf indication contraire, les différences ont été considérées comme statistiquement significatives pour les valeurs de  $p < 0,05$ . Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

# RESULTATS

---

## Caractéristiques de la population étudiée

Trois cent cinquante patients atteints d'amylose systémique ont fait l'objet d'une analyse rétrospective pendant la période d'inclusion. Parmi eux, 306 (87 %) avaient une AC. Quatre sujets avec une amylose AA et un sujet porteur d'une amylose à apolipoprotéine A2 ont été exclus de l'étude. Vingt-trois patients avaient des dossiers médicaux incomplets et ont été exclus. Huit patients avaient une amylose n'ayant pu être typée et ont été exclus. Au final, 270 patients avec AC ont été inclus rétrospectivement dans l'étude : 111 (41 %) avec AL, 122 (45 %) avec ATTRwt et 37 (14 %) avec ATTRv.

Les caractéristiques et les traitements des patients à la première évaluation en fonction du type d'amylose sont présentés dans le *Tableau 1*.

Parmi les patients porteurs d'AL, l'atteinte d'organes a été prouvée par biopsie endomyocardique chez 23 patients (21 %) et par des biopsies des glandes salivaires, des reins et du foie chez respectivement 39 (35 %), 31 (28 %) et 5 (5 %) patients. Quarante-deux (74 %) patients avaient une AL lambda et 29 (26 %) patients avaient une AL kappa.

Parmi les patients atteints d'ATTR, l'atteinte d'organes a été prouvée par des biopsies endomyocardiques, salivaires, neuromusculaires et hépatiques chez respectivement 9 (6 %), 16 (10 %), 4 (3 %) et 1 (1 %) patients. Tous les autres sujets présentaient une fixation cardiaque de grade 2 ou 3 à la scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-HMDP sans protéine monoclonale détectable.

La population totale était essentiellement de sexe masculin. L'âge au moment de l'apparition des symptômes et l'âge au diagnostic d'AC étaient significativement plus élevés dans le groupe ATTRwt. De ce fait, les patients avec une ATTRwt étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents de fibrillation auriculaire. Les sujets atteints d'AL avaient une tension artérielle plus basse, une fréquence cardiaque plus élevée et étaient moins susceptibles d'avoir un antécédent de syndrome du canal carpien ou d'avoir un stimulateur cardiaque. Sur le plan biologique, la créatininémie était significativement plus élevée dans le groupe ATTRwt, conduisant à un débit de filtration glomérulaire calculé plus mauvais, bien que l'atteinte rénale de l'amylose soit plus fréquente dans le groupe AL.

En ce qui concerne la gravité de l'atteinte cardiaque, les patients atteints d'ATTRv avaient tendance à présenter des concentrations de peptides natriurétiques plus faibles et

avaient un meilleur *strain* longitudinal global par rapport aux autres groupes. La fraction d'éjection du ventricule gauche était plus basse dans le groupe ATTRwt.

Concernant les traitements lors de la première évaluation, les patients avec ATTRwt étaient davantage traités par des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les patients atteints d'ATTRv étaient moins traités par antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes et par furosémide.

## Symptômes

Les premiers symptômes d'amylose sont illustrés dans la *Figure 1*. Parmi les 270 patients inclus dans l'étude, le principal symptôme était la dyspnée (50 %). En deuxième position par ordre de fréquence, le mode d'entrée de l'amylose cardiaque était par un suivi systématique d'une pathologie cardiaque ou extracardiaque chez 26 patients (10 %). Le suivi systématique était réalisé pour l'évaluation d'une hypertension artérielle, pour un dépistage familial, pour le bilan d'extension d'un cancer, pour surveillance d'une insuffisance rénale ou d'une gammopathie monoclonale. Le troisième symptôme le plus fréquent était l'asthénie chez 21 patients (8 %).

Chez les patients atteints d'AL, les principaux symptômes étaient également la dyspnée, l'asthénie et des œdèmes dans respectivement 43 %, 14 % et 12 % des cas.

Soixante-dix-neuf patients atteints d'ATTRwt (65 %) ont présenté de la dyspnée. Chez 13 patients (11 %), l'amylose a commencé par un suivi systématique.

Parmi les patients avec ATTRv, le symptôme le plus fréquent était la dysesthésie chez 10 patients (27 %), suivie par la dyspnée (19 %) et le suivi systématique (19 %).

## Spécialiste en première ligne

Le *Tableau 2* résume les spécialités qui étaient les premières à soupçonner une AC.

Le cardiologue était le plus souvent le premier spécialiste rencontré par le patient. Il était le spécialiste en première ligne chez 92 % des sujets atteints d'ATTRwt, 49 % des sujets atteints d'AL et 46 % des sujets atteints d'ATTRv (*Figure 2*). La présentation clinique était généralement une insuffisance cardiaque, une hypertrophie ventriculaire gauche ou la découverte d'une fibrillation auriculaire (*Figure 3*).

Les néphrologues étaient en première ligne uniquement pour les sujets avec amylose cardiaque AL et représentaient le deuxième plus fréquent premier spécialiste dans ce groupe avec 22 % des cas ( $p < 0,001$ ). Les patients présentaient la plupart du temps un syndrome néphrotique, 1 patient présentait une nécrose tubulaire aiguë, 2 patients étaient suivis pour un myélome et 1 pour une amylose non-cardiaque.

Les neurologues se classaient au troisième rang des médecins spécialistes les plus fréquemment rencontrés en première ligne, en particulier dans l'ATTRv. Ils représentaient le premier spécialiste dans 41 % des cas dans le groupe ATTRv, dans 4 % des cas dans le groupe AL et 2 % des cas dans le groupe ATTRwt ( $p < 0,001$ ). Les tableaux cliniques étaient des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des neuropathies ou des dépistages familiaux.

## Nombre de spécialistes et d'examens

Parmi les 270 sujets inclus dans l'étude, le nombre médian (minimum-maximum) de spécialistes vus avant le diagnostic était de 2 (1-7) (*Figure 4*). Le nombre médian (minimum-maximum) était respectivement de 3 (1-7), de 1 (1-6) et de 2 (1-5) dans les groupes AL, ATTRwt et ATTRv ( $p < 0,001$ ).

Le nombre médian (minimum-maximum) d'examens complémentaires dans l'ensemble de la population était de 3 (1-8). Le nombre médian (minimum-maximum) d'examens était respectivement de 4 (1-8), de 2 (1-7) et de 3 (1-7) dans les groupes AL, ATTRwt et ATTRv ( $p < 0,001$ ).

## Délai entre le symptôme et le diagnostic

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'AC était de 10 mois [IQR 4-26] dans la population totale. Il était respectivement de 8 mois [IQR 5-14], 10 mois [IQR 3-34] et 18 mois [IQR 4-49] dans les groupes AL, ATTRwt et ATTRv sans différence significative ( $p = 0,060$ ).

Quarante patients (36 %) dans le groupe AL ont été diagnostiqués dans les six premiers mois, 45 (37 %) dans le groupe ATTRwt et 12 (32 %) dans le groupe ATTRv (*Figure 5*).

Le patient présentant le plus long délai diagnostique (16 ans) avait 82 ans au moment du diagnostic d'AC, n'avait aucun antécédent d'hypertension. Il était suivi pour un angor

stable et une hypertrophie ventriculaire gauche. Une scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP a été réalisée au cours d'une réévaluation coronaire confirmant l'ATTRwt.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'AC après stratification selon le type de premiers symptômes. Le délai diagnostique médian était le plus long en cas de dysesthésie (49 mois [IQR 35-66]) dans la population totale et dans le groupe ATTRv. Le délai médian le plus court dans l'ensemble de la cohorte était observé en cas de survenue d'œdèmes comme premier symptôme (4 mois [IQR 1-8]).

Le nombre moyen d'exams selon le délai diagnostique est illustré dans la *Figure 6*. Les patients atteints d'AL avec un délai diagnostique de 7 à 8 ans ont réalisé en moyenne 7 exams et ont rencontré en moyenne 7 spécialistes.

Les délais diagnostiques selon le type d'examen effectué sont résumés dans le *Tableau 3*. Dans la population totale, le délai diagnostique médian était de 27 mois [IQR 8-47] lorsque des biopsies d'autres tissus (bronchopulmonaire, ganglionnaire, linguale, cutanée, neuromusculaire, osseuse ou vésicale) étaient réalisées, contre 9 mois [IQR 4-22] lorsque ce n'était pas le cas ( $p = 0,002$  en analyse univariée). Le délai diagnostique était également plus long lorsqu'un électromyogramme (EMG) était réalisé (18 mois [IQR 7-50] contre 8 mois [IQR 3-19] ;  $p < 0,001$ ) et lorsque des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) étaient réalisées (15 mois [IQR 7-46] contre 8 mois [IQR 3-23] ;  $p = 0,002$ ).

Les patients avec AL présentaient un délai diagnostique plus long lorsqu'un myélogramme était effectué (10 mois [IQR 6-19] contre 6 mois [IQR 3-11] quand il n'était pas effectué ;  $p = 0,002$ ) et lorsqu'un EMG était réalisé (13 mois [IQR 6-33] contre 7 mois [IQR 4-14] quand il n'était pas réalisé ;  $p = 0,012$ ).

Le délai diagnostique médian était de 17 mois [IQR 8-49] lorsqu'une biopsie des glandes salivaires accessoires était effectuée chez les patients atteints d'ATTRwt, contre 8 mois [IQR 3-32] lorsque la biopsie n'était pas réalisée ( $p = 0,015$ ). De même, le délai diagnostique était supérieur lorsque une biopsie endomyocardique était réalisée (49 mois [IQR 14-66] contre 9 mois [IQR 3-32] ;  $p = 0,009$ ), lorsque une biopsie gastrique ou une endoscopie digestive étaient effectuées (63 mois [IQR 42-93] contre 10 mois [IQR 3-32] ;  $p < 0,001$ ), en cas de biopsie de la graisse péri-ombilicale (46 mois [IQR 12-84] contre 9 mois [IQR 3-32] ;  $p = 0,009$ ) et en cas de biopsie d'autres tissus (55 mois [IQR 21-67] contre 10 [IQR 3-32] ;  $p = 0,024$ ). Le délai diagnostique dans le groupe ATTRwt était également plus long lorsque des EFR étaient réalisées (15 mois [IQR 10-57] contre 8 [IQR 3-33] ;  $p = 0,024$ ).

Chez les patients atteints d'ATTRv, le délai était plus long lorsqu'un EMG était réalisé (40 mois [IQR 32-62] contre 14 [IQR 4-49] ;  $p = 0,011$ ).

En analyse multivariée, le fait d'avoir réalisé un EMG (odds ratio - OR = 1,13 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % [1,02-1,24]) et des EFR (OR = 1,13 ; [1,03-1,24]) restaient significativement associés à un délai diagnostique plus long dans l'ensemble de la cohorte. Parmi les patients atteints d'AL, la réalisation d'un myélogramme (OR = 1,12 ; [1,02-1,22]) était associée à un délai plus long. Dans le groupe ATTRwt, aucune des variables décrites précédemment n'était associée de façon significative à un délai plus long. Parmi les patients avec ATTRv, le fait d'avoir réalisé un EMG restait associé à un délai diagnostique plus important (OR = 1,24 ; [1,05-1,46]).

Les délais diagnostiques en fonction de l'année de première suspicion d'AC sont présentés dans le *Tableau 4*.

Les délais entre le début des symptômes et le diagnostic d'AC étaient significativement plus courts après 2012, en particulier pour l'ATTRwt.

## DISCUSSION

---

Dans cette étude rétrospective portant sur 270 sujets, nous décrivons le mode d'entrée et le parcours jusqu'au diagnostic des patients atteints d'AC évalués dans notre établissement entre 2001 et 2019. Il en a résulté 5 principales constatations. Tout d'abord, le mode d'entrée de l'AC est le plus souvent une dyspnée ou un suivi systématique, en particulier dans l'ATTRwt. Deuxièmement, comme attendu, le cardiologue est la plupart du temps le spécialiste en première ligne, suivi par le néphrologue surtout en cas d'AL et le neurologue surtout dans le groupe ATTRv. La troisième observation est que les patients ont rencontré un nombre médian de 2 spécialistes et ont bénéficié d'un nombre médian de 3 examens avant le diagnostic. Le quatrième résultat est que le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'AC était de 10 mois sans différence significative entre les types d'amylose. Enfin, plus le nombre d'examen réalisés était élevé, plus le délai diagnostique était long, ce qui montre que le défi diagnostique de cette maladie est source d'une errance diagnostique.

Nos données sont cohérentes avec les autres publications sur l'AL en général et l'AC à chaînes légères mais les données disponibles dans la littérature sont hétérogènes en ce qui concerne le délai diagnostique de l'AC à transthyrétine [2,24–26] rapportant des délais médians [IQR] entre 6 [1-21] et 39 [8-78] mois. Dans le registre THAOS, comprenant principalement des ATTRv, la durée médiane de la maladie allait jusqu'à 4,0 [0,8-12,1] ans chez les patients atteints d'ATTRv et 3,1 [0,6-11,9] ans chez les patients atteints d'ATTRwt [27].

De même, dans ces études, la plupart des patients ont vu 3 [28] voire plus de 3 [16] médecins différents avec diverses spécialités avant que le diagnostic d'amylose ne soit posé. Pour explorer ce retard diagnostique, Bishop *et al.* se sont intéressés aux caractéristiques cliniques des patients et ont montré que le type ATTR, un antécédent de syndrome du canal carpien, le fait d'avoir un stimulateur cardiaque, d'être plus jeune lors du début des symptômes, de présenter un symptôme de neuropathie, d'avoir une broncho-pneumopathie chronique obstructive et d'avoir une insuffisance rénale chronique étaient associés significativement à un délai diagnostique plus long [26]. Toutefois, la plupart de ces signes cliniques doivent maintenant être considérés comme des signaux d'alarme (« drapeaux rouges ») de la maladie et réduire les délais de diagnostic [29].

# Pourquoi l'AC est-elle une errance diagnostique ?

## Une maladie protéiforme

Les symptômes initiaux et les présentations cliniques de l'AC sont assez homogènes dans l'ATTRwt mais sont protéiformes dans les autres types d'amylose. Les manifestations cliniques sont la conséquence de lésions avancées des organes, mimant d'autres maladies plus fréquentes chez les personnes âgées. Le patient peut associer ces symptômes au processus de vieillissement ou les attribuer à d'autres pathologies chroniques plus répandues [28]. Ces symptômes aspécifiques peuvent ne pas susciter d'inquiétudes immédiates chez les patients contribuant à retarder l'obtention de soins médicaux. Même en présence d'un symptôme typique, mais rare, comme le purpura [30], il peut arriver de passer à côté du diagnostic d'amylose [31] ce qui montre à quel point le diagnostic d'AC peut être difficile.

Les aspects cliniques protéiformes de l'AL reflètent sa nature systémique pouvant affecter les reins, le cœur, le foie, le système nerveux ou encore l'appareil gastro-intestinal. Même dans l'ATTRwt, l'errance peut être longue car les tableaux cliniques d'épaississement de la paroi du ventricule gauche et d'insuffisance cardiaque peuvent être attribués à d'autres maladies fréquentes comme la cardiopathie hypertensive, le rétrécissement aortique ou la cardiomyopathie hypertrophique. Ceci est illustré par le plus long délai diagnostique dans notre étude, soit 16 ans. Toutefois, plusieurs pathologies cardiaques coexistantes au cours du temps ne peuvent être exclues dans ce cas. En outre, pendant longtemps l'ATTR était perçue comme rare liée à la confusion avec le type AL et la maladie était considérée comme incurable.

## De multiples spécialistes en première ligne

Le mode d'entrée de l'ATTRwt est presque exclusivement cardiaque, tandis que les patients atteints d'AL et ATTRv rencontrent divers spécialistes en première ligne. Comme les présentations cliniques initiales de l'AC reflètent souvent une insuffisance cardiaque avec la dyspnée ou les œdèmes, il n'est pas surprenant que le cardiologue soit le premier spécialiste le plus fréquemment rencontré par les patients. Lousada *et al.* avaient déjà souligné que les patients étaient souvent adressés à un cardiologue par leur médecin généraliste [16]. La fibrillation auriculaire est fréquente chez les patients avec ATTRwt en raison de l'infiltration atriale par l'amylose, de l'augmentation de la pression atriale gauche et de l'âge avancé des patients [32].

Le néphrologue apparaît comme le spécialiste en première ligne exclusivement dans l'AL, car les reins dans l'ATTR sont classiquement exempts d'amylose [33]. Bien qu'elle existe, l'atteinte rénale dans l'ATTR est rare [34]. Le neurologue est fréquemment en première ligne dans le cas de l'ATTRv car la neuropathie représente la seconde principale manifestation clinique de cette maladie [35]. A l'exception de ces trois spécialités, les spécialités en première ligne sont hétérogènes, reflétant les présentations cliniques protéiformes de l'AC.

## Réseaux de soins de spécialistes

L'ensemble de ces constatations justifie la mise en place de réseaux de soins de spécialistes multidisciplinaires pour éduquer les médecins à cette pathologie et la prendre en charge. En effet, comme le suggèrent les recommandations sur la prise en charge de l'AL [36], les patients atteints d'amylose devraient être traités principalement dans des centres spécifiques disposant sur place de soins multidisciplinaires avec un attrait et de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints d'amylose. Les patients atteints d'AC devraient suivre le même parcours. De telles organisations dans le domaine de l'endocardite infectieuse par exemple ont démontré une réduction significative de la mortalité [37] et cette approche multidisciplinaire est ainsi fortement recommandée [38]. L'organisation en réseaux et l'amélioration des techniques diagnostiques, notamment pour l'ATTRwt, diminuent les délais diagnostiques.

L'AC est un défi diagnostique. Le suivi systématique étant le deuxième mode d'entrée le plus fréquent de l'AC à transthyrétine, cela signifie que l'amylose est pendant longtemps insidieuse et nécessite un diagnostic précoce. D'autre part, cela signifie qu'il y a des possibilités pour agir afin de raccourcir le délai diagnostique. L'objectif est d'identifier les patients présymptomatiques présentant une atteinte d'organes débutante, potentiellement réversible. Ainsi, des scores diagnostiques ont été proposés [39,40] intégrant des caractéristiques cliniques, biologiques, électrocardiographiques et échocardiographiques simples pour optimiser le délai diagnostique de l'AC grâce à des paramètres simples et accessibles.

## Limites

Cette étude partage les limites et les biais associés aux études rétrospectives et monocentriques.

Le délai diagnostique dépend de la date du premier symptôme, dont l'exactitude peut varier dans les dossiers médicaux des patients car les symptômes ne sont pas très spécifiques. Toutefois, une étude basée sur un questionnaire peut souffrir davantage du biais de rappel.

Concernant les points forts de cette étude, alors que d'autres travaux se sont intéressés au médecin portant le diagnostic montrant que les patients recevaient habituellement le bon diagnostic d'un hématologue/oncologue [16], à notre connaissance, aucune étude n'avait évalué jusqu'à présent le médecin spécialiste en première ligne.

## CONCLUSION

---

L'AC est une maladie protéiforme avec différents spécialistes en première ligne, est source d'errance diagnostique malgré une meilleure sensibilisation de la communauté médicale et nécessite la mise en place de réseaux de soins spécialisés multidisciplinaires pour éduquer les médecins à la maladie et la prendre en charge.

D'autres études portant sur l'impact d'un diagnostic tardif sur la mortalité pourraient être intéressantes.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

8/10/2019



Vu le Président du Jury

Professeur Michel GALINIER  
Chef de Service  
Fédération des services de Cardiologie  
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil  
Tél. 05 61 32 26 61



## REFERENCES

---

- 1 Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical Significance of Histopathologic Patterns of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1984;**59**:547–55. doi:10.1016/S0025-6196(12)61493-1
- 2 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169
- 3 Gilstrap Lauren G., Dominici Francesca, Wang Yun, *et al.* Epidemiology of Cardiac Amyloidosis–Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 2019;**12**:e005407. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407
- 4 Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, *et al.* Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review. *J Am Heart Assoc* 2012;**1**. doi:10.1161/JAHA.111.000364
- 5 Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, *et al.* Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;**161**:525–32. doi:10.1111/bjh.12286
- 6 Falk RH, Alexander KM, Liao R, *et al.* AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1323–41. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.053
- 7 Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;**32**:45–59.
- 8 Grogan M, Scott CG, Kyle RA, *et al.* Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1014–20. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.033
- 9 Gillmore JD, Damy T, Fontana M, *et al.* A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;**39**:2799–806. doi:10.1093/eurheartj/ehx589
- 10 Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, *et al.* Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:488–97. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.013

- 11 Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, *et al.* Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using <sup>99m</sup>Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1076–84. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073
- 12 Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, *et al.* Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry–based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;**114**:4957–9. doi:10.1182/blood-2009-07-230722
- 13 Winter M, Tholey A, Kristen A, *et al.* MALDI Mass Spectrometry Imaging: A Novel Tool for the Identification and Classification of Amyloidosis. *PROTEOMICS* 2017;**17**:1700236. doi:10.1002/pmic.201700236
- 14 Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol* 2016;**172**:170–86. doi:10.1111/bjh.13805
- 15 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, *et al.* Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* Published Online First: 27 August 2018. doi:10.1056/NEJMoa1805689
- 16 Lousada I, Comenzo RL, Landau H, *et al.* Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;**32**:920–8. doi:10.1007/s12325-015-0250-0
- 17 Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, *et al.* Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005;**79**:319–28. doi:10.1002/ajh.20381
- 18 Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010;**17**:48–9. doi:10.3109/13506121003737401
- 19 Mekinian A, Lions C, Leleu X, *et al.* Prognosis Assessment of Cardiac Involvement in Systemic AL Amyloidosis by Magnetic Resonance Imaging. *Am J Med* 2010;**123**:864–8. doi:10.1016/j.amjmed.2010.03.022

- 20 Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, *et al.* Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:1369–77. doi:10.1016/j.jcmg.2009.08.008
- 21 Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, *et al.* Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
- 22 Arbustini E, Verga L, Concardi M, *et al.* Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2002;**9**:108–14.
- 23 O’Hara CJ, Falk RH. The diagnosis and typing of cardiac amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2003;**10**:127–9.
- 24 Sayago I, Krsnik I, Gómez-Bueno M, *et al.* Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:995–1002. doi:10.1016/j.healun.2016.03.004
- 25 Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, *et al.* 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. doi:10.1016/j.cardfail.2017.12.005
- 26 Bishop E, Brown EE, Fajardo J, *et al.* Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2018;**25**:174–9. doi:10.1080/13506129.2018.1498782
- 27 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* 2013;**29**:63–76. doi:10.1185/03007995.2012.754348
- 28 McCausland KL, White MK, Guthrie SD, *et al.* Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res* 2018;**11**:207–16. doi:10.1007/s40271-017-0273-5

- 29 Witteles RM, Bokhari S, Damy T, *et al.* Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019;**7**:709–16. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.010
- 30 Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;**121**:5124–30. doi:10.1182/blood-2013-01-453001
- 31 Colucci G, Alberio L, Demarmels Biasiutti F, *et al.* Bilateral periorbital ecchymoses. An often missed sign of amyloid purpura. *Hamostaseologie* 2014;**34**:249–52. doi:10.5482/HAMO-14-03-0018
- 32 Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation* 2005;**112**:2047–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187
- 33 Falk RH. Cardiac Amyloidosis: A Treatable Disease, Often Overlooked. *Circulation* 2011;**124**:1079–85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010447
- 34 Lobato L, Rocha A. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;**7**:1337–46. doi:10.2215/CJN.08720811
- 35 Maurer MS, Hanna M, Grogan M, *et al.* Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:161–72. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.596
- 36 Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, *et al.* Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;**168**:186–206. doi:10.1111/bjh.13155
- 37 Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, *et al.* Dramatic Reduction in Infective Endocarditis–Related Mortality With a Management–Based Approach. *Arch Intern Med* 2009;**169**:1290–8. doi:10.1001/archinternmed.2009.192
- 38 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;**36**:3075–128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319

- 39 Nicol M, Baudet M, Brun S, *et al.* Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* doi:10.1093/ehjci/jez180
- 40 Cariou E, Smires YB, Victor G, *et al.* Diagnostic score for the detection of cardiac amyloidosis in patients with left ventricular hypertrophy and impact on prognosis. *Amyloid* 2017;**24**:101–9. doi:10.1080/13506129.2017.1333956

# ANNEXES

**Tableau 1. Caractéristiques et traitements des patients à la première évaluation en fonction du type d'amylose**

	Population totale n= 270	AL (1) n= 111	ATTRwt (2) n= 122	ATTRv (3) n= 37	p Value	Analyses post-hoc		
						1 vs 2	2 vs 3	3 vs 1
Age au début des symptômes, années	71 ± 11	66 ± 10	79 ± 8	65 ± 10	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,697
Age au diagnostic, années	73 ± 11	67 ± 10	81 ± 7	67 ± 10	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,82
Hommes, n (%)	195 (72)	62 (56)	102 (84)	31 (84)	< 0,001	< 0,001	0,983	0,001
Poids, kg	72 ± 12	70 ± 13	74 ± 12	73 ± 12	0,087			
Taille, cm	169 ± 8	168 ± 9	169 ± 8	171 ± 7	0,089			
Indice de masse corporelle, kg/m <sup>2</sup>	25 ± 4	25 ± 4	26 ± 4	25 ± 4	0,113			
Stade NYHA, n (%)					0,003	0,108	0,001	0,032
I	78 (29)	36 (32)	23 (19)	19 (51)				
II	122 (45)	44 (40)	66 (54)	12 (32)				
III	61 (23)	31 (28)	24 (20)	6 (16)				
IV	9 (3)	0 (0)	9 (7)	0 (0)				
Pression artérielle systolique, mmHg	126 ± 20	119 ± 20	130 ± 19	130 ± 21	< 0,001	< 0,001	0,728	0,008
Pression artérielle diastolique, mmHg	74 ± 12	71 ± 12	75 ± 11	78 ± 11	0,002	0,014	0,125	0,001
Atteinte rénale, n (%)	80 (30)	71 (64)	6 (5)	3 (8)	< 0,001	< 0,001	0,710	< 0,001
<b>Antécédents médicaux</b>								
Hypertension, n (%)	129 (48)	52 (47)	64 (52)	13 (35)	0,181			
Diabète, n (%)	39 (14)	15 (14)	21 (17)	3 (8)	0,366			
Dyslipidémie, n (%)	88 (33)	30 (27)	46 (38)	12 (32)	0,229			
Tabagisme actif/ sevré, n (%)	92 (34)	39 (35)	40 (33)	13 (35)	0,922			
Cardiopathie ischémique, n (%)	59 (22)	16 (14)	37 (30)	6 (16)	0,009	0,003	0,069	0,819
Syndrome du canal carpien, n (%)	69 (26)	14 (13)	42 (34)	13 (35)	< 0,001	< 0,001	0,931	0,007
Fibrillation auriculaire, n (%)	142 (53)	38 (34)	87 (71)	17 (46)	< 0,001	< 0,001	0,007	0,217
Stimulateur cardiaque, n (%)	53 (20)	10 (9)	32 (26)	11 (30)	0,001	< 0,001	0,661	0,006
<b>ECCG</b>								
Fréquence cardiaque, battements par min	76 ± 15	81 ± 15	73 ± 14	72 ± 13	< 0,001	< 0,001	0,879	0,003
Intervalle PR, ms	199 ± 46	189 ± 42	214 ± 49	195 ± 43	0,005	0,001	0,069	0,533
Bloc de branche droit, n (%)	40 (49)	8 (44)	28 (54)	4 (36)	0,492			
Bloc de branche gauche, n (%)	23 (28)	6 (33)	15 (29)	2 (18)	0,718			
Microvoltage des QRS, n (%)	50 (19)	32 (29)	13 (11)	5 (14)	0,001	< 0,001	0,696	0,038
<b>Biologie</b>								
Creatinine, µmol/L	123 ± 70	122 ± 82	129 ± 64	104 ± 35	0,002	0,002	0,007	0,562
Débit de filtration glomérulaire, mL/min	58 ± 24	62 ± 28	51 ± 19	67 ± 19	< 0,001	0,001	< 0,001	0,171
BNP, pg/mL	440 [224-792]	561 [216-940]	437 [326-773]	211 [137-314]	0,029	0,666	0,017	0,013
NT-proBNP, pg/mL	3092 [1522-6958]	3177 [1503-9138]	3257 [1808-6873]	2136 [621-4112]	0,039	0,847	0,017	0,016
Troponine T us, ng/mL	0,2 [0,1-0,4]	0,1 [0,1-0,4]	0,2 [0,1-0,3]	0,3 [0,1-0,6]	0,680			
Troponine T hs, ng/mL	72 [41-117]	84 [38-140]	72 [43-111]	54 [35-76]	0,111			
<b>Echocardiographie</b>								
FEVG, %	53 ± 12	56 ± 11	49 ± 11	54 ± 15	< 0,001	< 0,001	0,003	0,817
Strain longitudinal global, %	-11 ± 4	-11 ± 4	-10 ± 3	-13 ± 4	0,019	0,24	0,005	0,052
SIVd, mm	16 ± 5	15 ± 3	17 ± 5	18 ± 10	< 0,001	< 0,001	0,628	0,019
PPd, mm	15 ± 3	14 ± 3	15 ± 3	14 ± 2	0,168			
DTDVG, mm	43 ± 7	42 ± 7	45 ± 8	43 ± 6	0,014	0,009	0,190	0,596
Masse du ventricule gauche (Penn), g/m <sup>2</sup>	187 ± 99	162 ± 54	201 ± 73	208 ± 204	< 0,001	< 0,001	0,114	0,214
Vélocité de l'onde E, cm/s	88 ± 27	92 ± 28	86 ± 26	86 ± 25	0,308			
Rapport E/A	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0,859			
Vélocité de l'onde Ea latéral, cm/s	6 ± 3	6 ± 3	6 ± 2	7 ± 4	0,141			
Rapport E/Ea	16 ± 7	16 ± 7	16 ± 7	14 ± 8	0,269			
<b>Traitements à la première évaluation</b>								
Bêta-bloquant, n (%)	94 (35)	33 (30)	56 (46)	5 (14)	< 0,001	0,01	< 0,001	0,073
Inhibiteur calcique, n (%)	39 (14)	17 (15)	20 (16)	2 (5)	0,240			
IEC / ARA2, n (%)	104 (39)	36 (32)	60 (49)	8 (22)	0,002	0,009	0,003	0,243
ARM, n (%)	43 (16)	20 (18)	23 (19)	0 (0)	0,019	0,862	0,006	0,01
Thiazide, n (%)	19 (7)	5 (5)	11 (9)	3 (8)	0,383			
Furosémide, n (%)	150 (56)	59 (53)	82 (67)	9 (24)	< 0,001	0,031	< 0,001	0,002
Posologie (mg/jour)	40 [0-80]	20 [0-80]	40 [0-80]	0 [0-0]	< 0,001	0,023	< 0,001	0,006

ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; ARM : antagonistes du récepteur minéralocorticoïde ; BNP : B-type natriuretic peptide ; DTDVG : diamètre télédiastronique du ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; NT-proBNP : N-terminal pro-BNP ; NYHA : New-York Heart Association ; PPd : épaisseur diastolique de la paroi postérieure ; SIVd : épaisseur diastolique du septum interventriculaire

Niveau de signification corrigé de Bonferroni = 0,0167

**Tableau 2. Spécialiste en première ligne**

	Population totale n = 270	AL (1) n = 111	ATTRwt (2) n = 122	ATTRv (3) n = 37	p Value	Analyses post-hoc		
						1 vs 2	2 vs 3	3 vs 1
Cardiologue, n (%)	183 (68)	54 (49)	112 (92)	17 (46)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,761
Néphrologue, n (%)	24 (9)	24 (22)	0 (0)	0 (0)	< 0,001	< 0,001	1,000	< 0,001
Neurologue, n (%)	21 (8)	4 (4)	2 (2)	15 (41)	< 0,001	0,577	< 0,001	< 0,001
Gastroentérologue, n (%)	11 (4)	10 (9)	0 (0)	1 (3)	< 0,001	< 0,001	0,467	0,093
Gériatre, n (%)	5 (2)	1 (1)	3 (2)	1 (3)	0,557			
Hématologue, n (%)	5 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0,031	0,011	1,000	0,079
Interniste, n (%)	5 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0,031	0,011	1,000	0,079
MAR, n (%)	5 (2)	4 (4)	0 (0)	1 (3)	0,098			
Orthopédiste, n (%)	3 (1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0,363			
Rhumatologue, n (%)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0,518			
Pneumologue, n (%)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0,424			
Urologue, n (%)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (3)	0,256			
Dermatologue, n (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0,548			

MAR : médecin anesthésiste réanimateur

Niveau de signification corrigé de Bonferroni = 0,0167

**Tableau 3. Délais diagnostiques selon le type d'examen effectué**

	Population totale			AL			ATTRwt			ATTRv		
	Non réalisé	Réalisé	<i>p</i> Value	Non réalisé	Réalisé	<i>p</i> Value	Non réalisé	Réalisé	<i>p</i> Value	Non réalisé	Réalisé	<i>p</i> Value
BGSA	8 [3-27]	12 [5-25]	0,152	8 [4-19]	7 [5-14]	0,664	8 [3-32]	17 [8-49]	0,015	13 [4-45]	37 [5-62]	0,190
Ponction biopsie rénale	10 [4-28]	9 [4-17]	0,745	7 [5-14]	9 [4-15]	0,716	10 [3-33]	*	0,361	18 [4-49]	**	**
Biopsie endomyocardique	10 [4-26]	10 [5-26]	0,707	8 [4-14]	7 [5-12]	0,606	9 [3-32]	49 [14-66]	0,009	22 [4-49]	*	0,703
Ponction biopsie hépatique	10 [4-27]	9 [6-21]	0,965	8 [4-14]	8 [6-12]	0,896	10 [3-33]	*	0,311	22 [4-49]	12 [2-0]	0,935
FOGD	9 [3-25]	11 [6-42]	0,094	8 [4-15]	8 [6-14]	0,543	10 [3-32]	63 [42-93]	< 0,001	18 [4-49]	49 [30-0]	0,299
Biopsie graisse péri-ombilicale	9 [3-27]	12 [6-21]	0,157	7 [4-15]	10 [6-14]	0,571	9 [3-32]	46 [12-84]	0,009	18 [4-53]	30 [12-0]	0,690
Biopsie rectale	9 [4-25]	18 [7-30]	0,210	7 [4-14]	12 [6-28]	0,262	10 [3-34]	50 [32-69]	0,125	18 [4-49]	**	0,865
Autre biopsie	9 [4-22]	27 [8-47]	0,002	7 [4-14]	12 [6-29]	0,097	10 [3-32]	55 [21-67]	0,024	13 [4-47]	39 [32-88]	0,057
Myelogramme	9 [3-32]	12 [6-22]	0,229	6 [3-11]	10 [6-19]	0,002	10 [3-34]	22 [3-44]	0,597	16 [4-53]	37 [30-0]	0,404
Coronarographie	10 [4-26]	9 [3-26]	0,668	8 [4-15]	6 [4-14]	0,464	11 [3-37]	10 [3-32]	0,772	18 [5-49]	33 [2-109]	0,679
IRM cardiaque	9 [3-30]	10 [4-24]	0,658	7 [3-13]	9 [5-15]	0,241	9 [3-32]	11 [4-46]	0,241	25 [6-64]	9 [4-39]	0,232
Scintigraphie au <sup>99m</sup> Tc-HMDP	8 [4-16]	10 [4-32]	0,298	8 [3-14]	8 [6-16]	0,336	50 [14-55]	10 [3-33]	0,071	12 [5-45]	28 [4-49]	0,684
TDM cardiaque	10 [4-27]	11 [4-13]	0,637	8 [4-14]	11 [8-11]	0,938	10 [3-36]	9 [2-20]	0,706	18 [4-49]	**	**
Endoscopie digestive	9 [3-24]	11 [6-30]	0,099	7 [4-15]	8 [6-14]	0,325	10 [3-32]	63 [42-93]	< 0,001	16 [4-49]	30 [27-0]	0,317
Fibroscopie bronchique	9 [4-25]	20 [3-34]	0,703	8 [5-14]	8 [3-33]	1,000	10 [3-34]	27 [2-53]	0,913	18 [4-50]	28 [27-0]	0,767
TEP scan	10 [4-26]	8 [7-22]	0,750	8 [4-14]	8 [7-22]	0,361	10 [3-34]	**	**	18 [4-49]	**	**
Electromyogramme	8 [3-19]	18 [7-50]	< 0,001	7 [4-14]	13 [6-33]	0,012	10 [3-32]	48 [3-71]	0,218	6 [2-33]	40 [20-63]	0,011
EFR	8 [3-23]	15 [7-46]	0,002	7 [4-14]	12 [6-32]	0,167	8 [3-33]	15 [10-57]	0,024	14 [4-49]	40 [32-62]	0,139

<sup>99m</sup>Tc-HMDP: <sup>99m</sup>Tc-hydroxyméthylène-diphosphonate; BGSA: biopsie glande salivaire accessoire; EFR: explorations fonctionnelles respiratoires ; FOGD: fibroscopie œso-gastro-duodénale; IRM: imagerie par résonance magnétique; TDM: tomodensitométrie; TEP scan: tomographie par émission de positons

\* sous-groupe ne contenant qu'un seul sujet

\*\* non réalisé car un sous-groupe est vide

**Tableau 4. Délais diagnostiques selon l'année de première suspicion de l'AC**

	2001-2012		2013-2014		2015-2016		2017-2019		<i>p</i> Value	Analyses post-hoc					
	(1)		(2)		(3)		(4)			1 vs 2	2 vs 3	3 vs 4	4 vs 1	4 vs 2	3 vs 1
Population totale	n = 75	26 [7-57]	n = 55	9 [2-18]	n = 68	10 [4-26]	n = 72	6 [3-11]	< 0,0001	< 0,0001	0,423	0,020	< 0,0001	0,163	< 0,0001
AL	n = 37	10 [5-25]	n = 31	7 [2-14]	n = 22	9 [4-16]	n = 21	7 [5-13]	0,198						
ATTRwt	n = 25	56 [44-71]	n = 17	12 [2-25]	n = 38	10 [3-19]	n = 42	5 [1-9]	< 0,0001	< 0,0001	0,991	0,025	< 0,0001	0,079	< 0,0001
ATTRv	n = 13	25 [6-64]	n = 7	18 [2-39]	n = 8	28 [4-59]	n = 9	7 [3-79]	0,895						

Niveau de signification corrigé de Bonferroni = 0,0083

## FIGURES

Figure 1. Premiers symptômes d'amylose

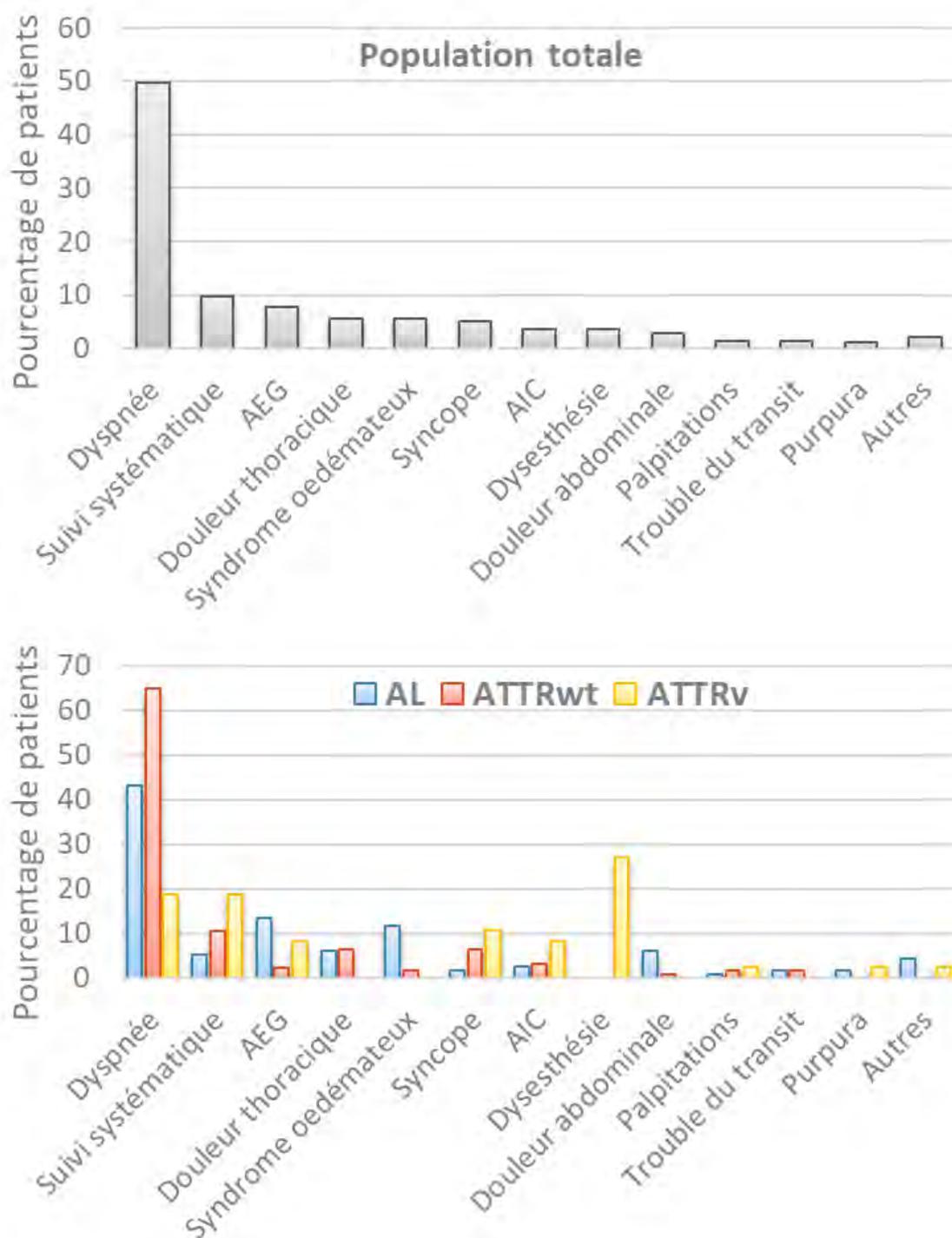
Figure 2. Spécialiste en première ligne

Figure 3. Présentations cliniques dans le cas où le cardiologue était le spécialiste en première ligne

Figure 4. Nombre de spécialistes et nombre d'examens dans la population totale et en fonction du type d'amylose

Figure 5. Délai entre le début des symptômes et le diagnostic d'AC en fonction du type d'amylose A. en années ; B. en mois

Figure 6. Nombres moyens d'examens réalisés en fonction du délai diagnostique dans les trois groupes



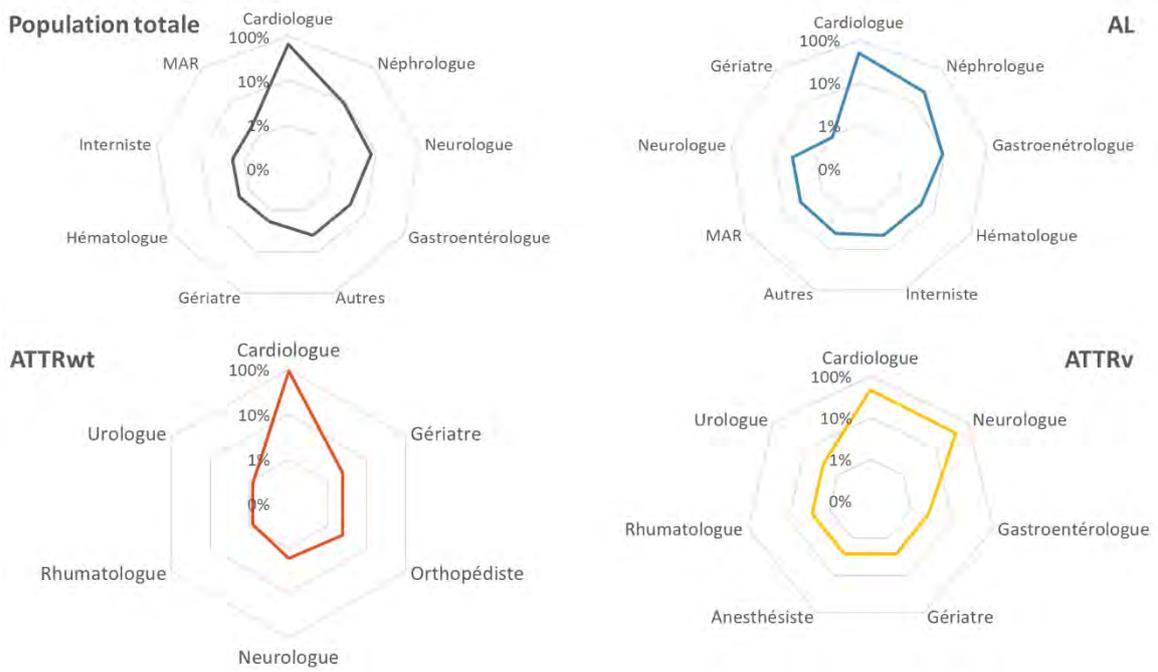
**Figure 1. Premiers symptômes d'amylose**

Prévalence des symptômes initiaux dans l'ensemble de la cohorte (au-dessus)

Prévalence des symptômes initiaux en fonction du type d'amylose (au-dessous)

AEG : altération de l'état général ; AIC : accident ischémique cérébral

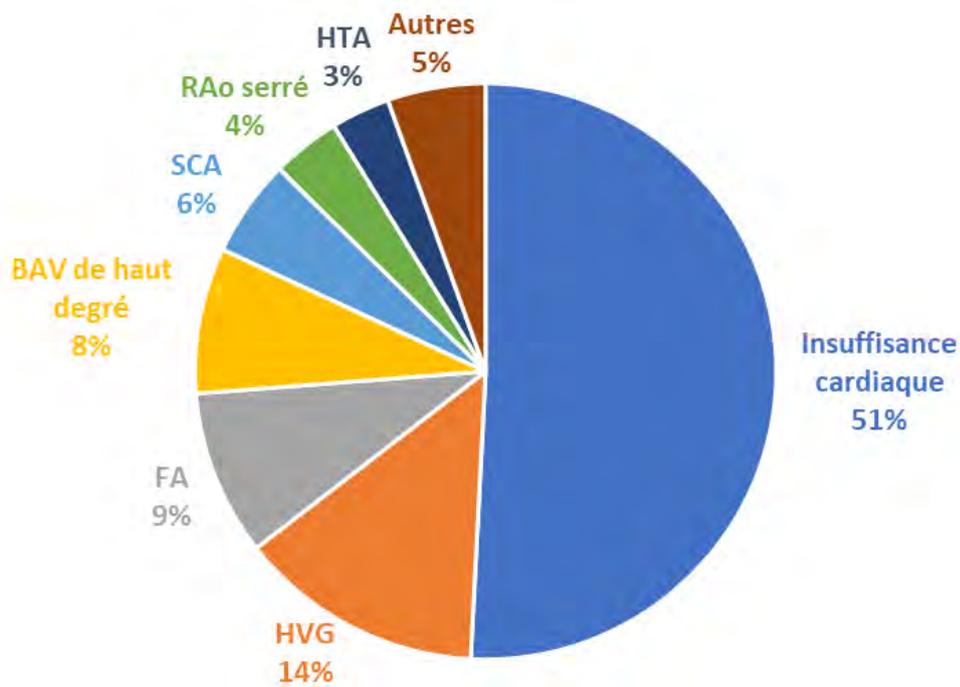
Autres : ictère, douleur lombaire, trouble de l'érection, sclérose cutanée, macroglossie, hémorragie cutanée



**Figure 2. Spécialiste en première ligne**

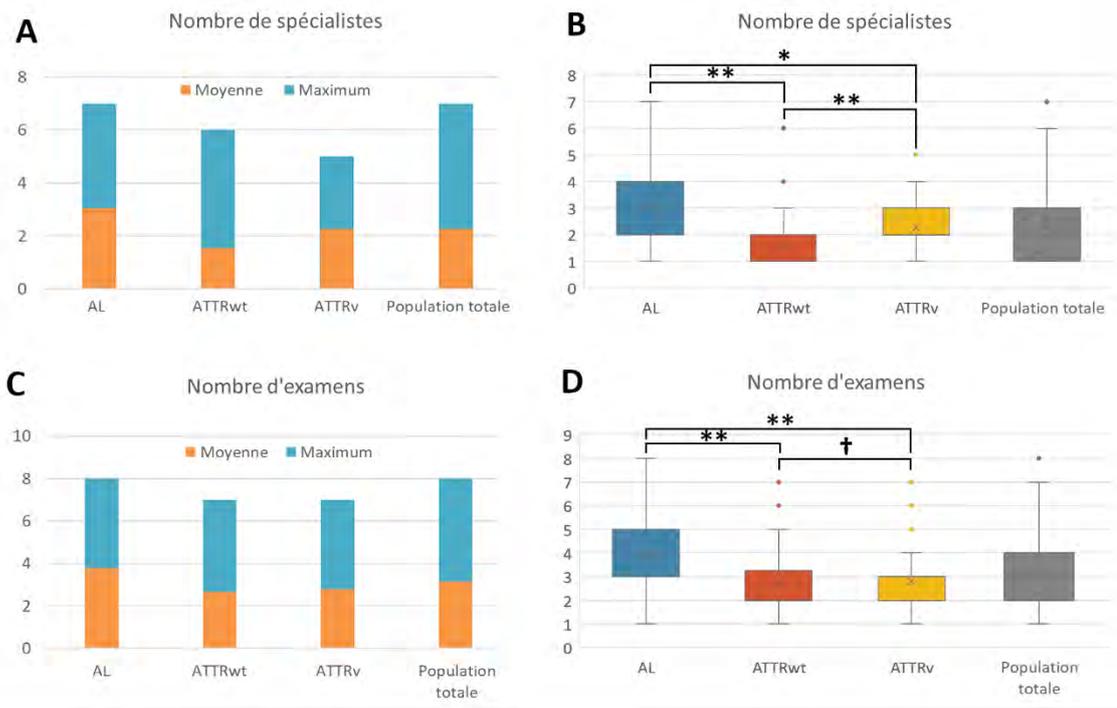
Spécialiste ayant été le premier à suspecter l'amylose cardiaque sur une échelle logarithmique dans la population totale ; les patients avec AL ; les patients avec ATTRwt ; les patients avec ATTRv

Autres : orthopédiste, rhumatologue, pneumologue, urologue, dermatologue



**Figure 3. Présentations cliniques dans le cas où le cardiologue était le spécialiste en première ligne**

BAV : bloc auriculo ventriculaire ; FA : fibrillation auriculaire ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; RAo : rétrécissement aortique ; SCA : syndrome coronarien aigu



**Figure 4. Nombre de spécialistes et nombre d'exams dans la population totale et en fonction du type d'amylose**

**A.** Moyenne et nombre maximum de spécialistes rencontrés avant le diagnostic d'AC

**B.** Nombre médian et IQR de spécialistes rencontrés avant le diagnostic d'AC

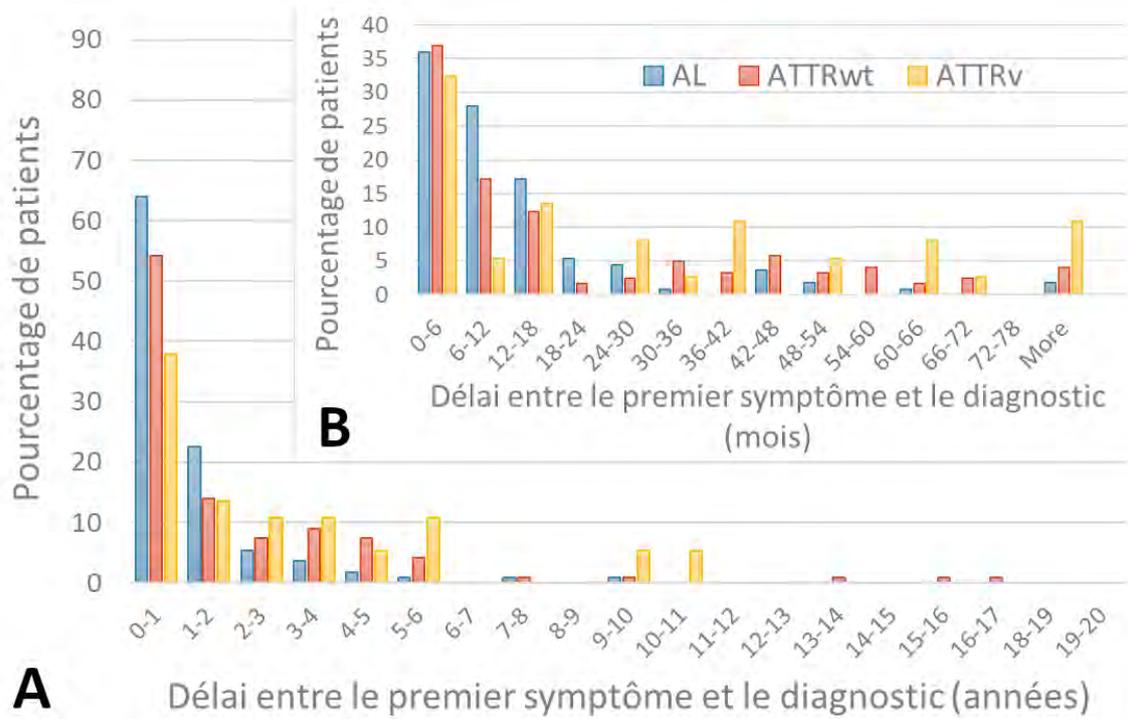
**C.** Moyenne et nombre maximum d'exams réalisés avant le diagnostic d'AC

**D.** Nombre médian et IQR d'exams réalisés avant le diagnostic d'AC

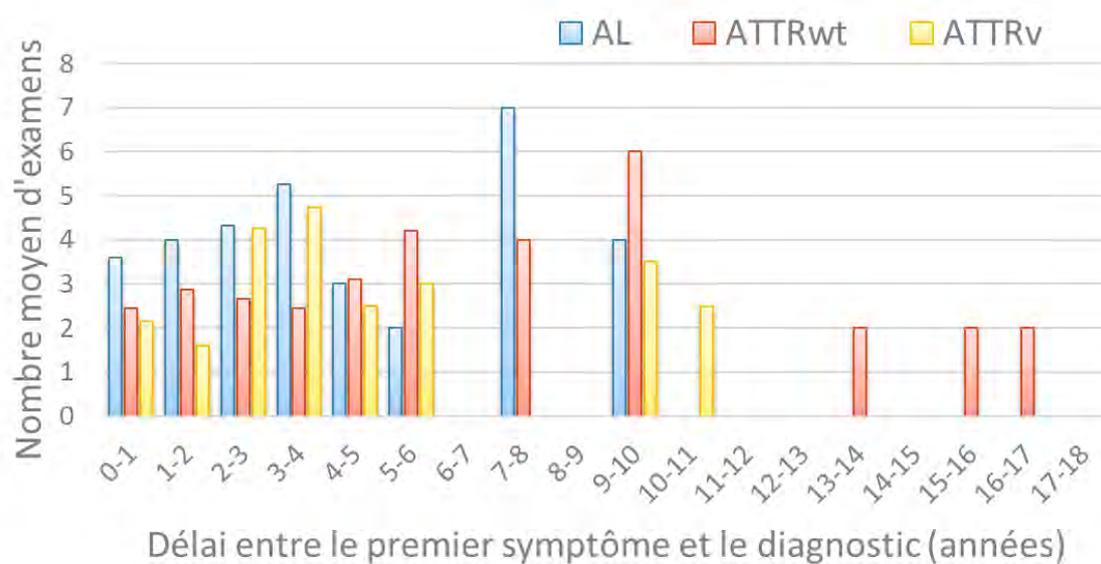
\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,001$

† non-significatif



**Figure 5. Délai entre le début des symptômes et le diagnostic d'AC en fonction du type d'amylose A. en années ; B. en mois**



**Figure 6. Nombres moyens d'examens réalisés en fonction du délai diagnostique dans les trois groupes**

# ARTICLE SOUMIS POUR PUBLICATION

---



**Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis:  
retrospective observational study**

Journal:	<i>BMJ</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Research
BMJ Journal:	BMJ
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Dang, Daniel; Hôpital de Rangueil, Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center Fournier, Pauline; Hôpital de Rangueil, Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center Cariou, Eve; Hôpital de Rangueil, Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center Huart, Antoine; Hospital Rangueil, Nephrology Ribes, David; Hospital Rangueil, Nephrology Cintas, Pascal; Hospital Rangueil, Neurology Roussel, Murielle; IUCT Oncopole, Hematology Colombat, Magali; IUCT Oncopole, Pathology Lavie-Badie, Yoan; Hôpital de Rangueil, Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center Carrié, Didier; Toulouse-Rangueil University Hospital, Toulouse University School of Medicine, Department of Cardiology B Galinier, Michel; CHU Rangueil, Service de Cardiologie A Lairez, Olivier; Hôpital de Rangueil, Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center; Nuclear Medicine
Keywords:	Cardiac amyloidosis, Diagnostic delay, Journey of patient, First-line specialist

SCHOLARONE™  
Manuscripts

<https://mc.manuscriptcentral.com/bmj>

# GATEWAY AND JOURNEY OF PATIENTS WITH CARDIAC AMYLOIDOSIS: RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

**Running Title:** Gateway of cardiac amyloidosis

**Authors and affiliations:**

Daniel Dang, MD <sup>1,2</sup>; Pauline Fournier, MD <sup>1,2</sup>; Eve Cariou, MD <sup>1,2</sup>; Antoine Huart, MD <sup>3</sup>; David Ribes, MD <sup>3</sup>; Pascal Cintas, MD <sup>4</sup>; Murielle Roussel, MD <sup>5</sup>; Magali Colombat, MD <sup>6</sup>; Yoan Lavie-Badie, MD <sup>1,2,7</sup>; Didier Carrié, MD, PhD <sup>1,2,8</sup>; Michel Galinier, MD, PhD <sup>1,2,8</sup> and Olivier Lairez MD, PhD <sup>1,2,7,8</sup>

1 – Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

2 – Cardiac Imaging Center, Toulouse University Hospital, France

3 – Department of Nephrology and Referral Center for Rare Diseases, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

4 – Department of Neurology, Purpan University Hospital, Toulouse, France

5 – Department of Hematology, IUC Oncopole, Toulouse, France

6 – Department of Pathology, IUC Oncopole, Toulouse, France

7 – Department of Nuclear Medicine, Toulouse University Hospital, France

8 – Medical School, Toulouse III Paul Sabatier University, Toulouse, France

On behalf of the Toulouse Amyloidosis Research Network collaborators:

Laurent Alric, MD, PhD <sup>a</sup>; Leonardo Astudillo, MD <sup>b</sup>; Christophe Bureau, MD, PhD <sup>c</sup>; Dominique Chauveau, MD, PhD <sup>d</sup>; Audrey Delas, MD <sup>e</sup>; Delphine Dupin-Deguine, MD <sup>f</sup>; Stanislas Faguer, MD, PhD <sup>d</sup>; Bénédicte Puissant, MD <sup>g</sup>; Grégory Pugno <sup>b</sup>; Grégoire Prévot, MD <sup>h</sup>; Laurent Sailer, MD, PhD <sup>b</sup>

a – Department of Internal Medicine and Digestive Diseases, Purpan University Hospital, Toulouse, France

b – Department of Internal Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

c – Department of Nephrology and Referral Center for Rare Diseases, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

d – Department of Hepatology-Gastroenterology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

e – Department of Pathology, IUCT Oncopôle, Toulouse, France

f – Department of Genetic, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

g – Immunology Laboratory, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

h – Department of Pneumology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

1  
2  
3  
4 **Corresponding author:**  
5  
6 Olivier Lairez, MD, PhD  
7 Department of Cardiology  
8 Toulouse University Hospital  
9 1, avenue Jean Poulhès,  
10 TSA 50032,  
11 31059 Toulouse Cedex 9  
12 France  
13 Email: [lairez@gmail.com](mailto:lairez@gmail.com)  
14 Tel: + 33 5 61 32 28 73  
15 Fax: + 33 5 61 32 22 77  
16  
17  
18 **Total word count:** 3574 (excluding references, tables and figures)  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE** – To describe the journey to cardiac amyloidosis (CA) diagnosis from initial clinical and to analyze time to diagnosis.

**DESIGN** – Retrospective cross-sectional study.

**SETTING** – Toulouse University Hospital, France.

**PARTICIPANTS** – 270 consecutive patients with CA diagnosed at Toulouse University Hospital between January 2001 and May 2019: 111 (41%) light chain amyloidosis (AL), 122 (45%) wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) and 37 (14%) hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv).

**MAIN OUTCOME MEASURES** – Physician specialist who first suspected CA, physician specialists encountered, noninvasive and invasive tests performed, diagnostic delay defined as months from patient's first symptoms onset to diagnosis of CA confirmed and amyloid typing.

**RESULTS** – CA onset occurred mostly with dyspnea (50%) or systematic follow-up (10%). Cardiologist was the first line specialist in 68% of patients, followed by nephrologist (9%) and neurologist (8%). Patients encountered a median (minimum-maximum) number of 2 (1-7) physician specialists and performed a median (minimum-maximum) number of 3 (1-8) tests before diagnosis. Median delay between symptom onset and CA diagnosis was 8 [IQR 5-14], 10 [IQR 3-34] and 18 [IQR 4-49] months, respectively in AL, ATTRwt and ATTRv subgroups,  $p=.060$ ). Having performed an electromyography or a spirometry was associated with a longer delay in diagnosis in the overall population: odds ratio - OR=1.13; 95% confidence interval, 1.02 to 1.24 and OR=1.13; 1.03 to 1.24, respectively, probably due to aspecific initial symptoms.

**CONCLUSION** – CA is a protean disease with various first-line specialists causing a diagnostic wandering despite increasing medical community awareness. It requires a multidisciplinary specialist care networks to educate and manage symptoms and therapies.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**KEY WORDS:**

Cardiac amyloidosis, diagnostic delay, journey of patient, first-line specialist

Confidential: For Review Only

**ABBREVIATIONS LIST**

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP:  $^{99m}\text{Tc}$ -hydroxymethylene-diphosphonate

AL: light chain amyloidosis

ATTR: transthyretin amyloidosis

ATTRv: hereditary transthyretin amyloidosis

ATTRwt: wild-type transthyretin amyloidosis

CA: cardiac amyloidosis

CI: confidence interval

CNIL: commission for informatics and liberties

CMR: cardiac magnetic resonance

ECG: electrocardiography

EMG: electromyography

IQR: interquartile ranges

OR: odds ratio

## INTRODUCTION

Cardiac amyloidosis (CA) is defined as the deposition of insoluble misfolded protein aggregates within the myocardium causing a dysfunction.[1] Approximately 60 heterogeneous amyloidogenic proteins have been identified, 27 of these associated with known human disease with immunoglobulin light chains the most common involved proteins followed by transthyretin.

The incidence and prevalence of CA have increased since the last decades.[2–4] Light chain amyloidosis (AL) affects approximately 8 to 12 new individuals per million person-years.[5] Heart involvement occurs in 50% to 75% of AL patients.[6] Prognosis is poor with a median survival in the untreated AL patient of 6 months from the onset of congestive heart failure. [7] Median survival in untreated patients is reported to be 2.5 years after diagnosis for hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR<sub>v</sub> – v for variant ) and 3.6 years for wild-type transthyretin amyloidosis (ATTR<sub>wt</sub>).[8,9]

Advances have been made over the last decade both in diagnosis,[10,11] amyloid typing [12,13] and treatment of CA.[14,15]

Early detection and therapy can halt cardiac damage but delayed diagnosis is frequent and can require visits to multiple physicians after initial symptoms.[16]

The aim of this study was to describe the journey to CA diagnosis from initial clinical presentation and analyze time to diagnosis.

## METHODS

### Study population

Between January 2001 and May 2019, consecutive patients with CA diagnosed at Toulouse University Hospital were retrospectively enrolled in this cross-sectional study.

Patient's medical records were reviewed to establish clinical history, physical examination, blood chemistry parameters and journey to diagnosis.

The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. According to French law on ethics, patients were informed that their codified data will be used for the study. According to the French ethics and regulatory law (public health code) retrospective studies based on the exploitation of usual care data don't should be submitted at an ethics committee but they have to be declared or covered by reference methodology of the French National Commission for Informatics and Liberties (CNIL). A collection and computer processing of personal and medical data was implemented to analyze the results of the research. Toulouse University Hospital signed a commitment of compliance to the reference methodology MR-004 of the French National CNIL. After evaluation and validation by the data protection officer and according to the General Data Protection Regulation, this study completing all the criteria, is registered in the register of retrospective study of the Toulouse University Hospital and cover by the MR-004 (CNIL number: 2206723v0). This study was approved by Toulouse University Hospital and confirm that ethic requirements were totally respected in the above report.

### Diagnosis of cardiac amyloidosis

Diagnosis of CA was defined if either an endomyocardial biopsy demonstrates amyloidosis or echocardiographically in presence of systemic amyloidosis proven by extra-cardiac biopsy. Echocardiographic criteria was an end-diastolic thickness of the interventricular septum > 12 mm

1  
2  
3 in the absence of hypertension or other potential causes of left ventricular hypertrophy.[17,18]  
4  
5 . In case echocardiography was not able to confirm CA diagnosis, cardiac magnetic resonance  
6  
7 (CMR) definition was used. CMR was considered as suggestive of CA when it was impossible to  
8  
9 cancel the myocardial signal on a delayed contrast enhancement look-Locker sequence with  
10  
11 inversion time >300 ms [19] or when late gadolinium enhancement was present in a  
12  
13 circumferential pattern involving the entire subendocardium, extending to adjacent  
14  
15 myocardium.[20]  
16  
17

18  
19  
20 For transthyretin amyloidosis (ATTR), diagnosis of CA was defined according to Perugini  
21  
22 score 2 or 3 cardiac uptake on a <sup>99m</sup>Tc-hydroxymethylene-diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-HMDP)  
23  
24 scintigraphy and AL exclusion by absence of a detectable monoclonal protein.[21]  
25  
26

27  
28 Systemic amyloidosis was defined by histological documentation of Congo Red staining and  
29  
30 apple-green birefringence under cross-polarized light in at least one organ.[22] Amyloid typing  
31  
32 relied on immunofluorescence on frozen sections by staining with polyclonal antibodies against  
33  
34 light chains (kappa or lambda) and TTR [23] or mass spectrometric-based proteomic analysis after  
35  
36 laser dissection of paraffin embedded samples when required.[12]  
37  
38

39  
40 All patients diagnosed for ATTR underwent DNA analysis with sequencing of the  
41  
42 transthyretin gene.  
43  
44

#### 45 **Time to diagnosis**

46  
47 Diagnostic delay was defined as months from patient's first symptoms onset to diagnosis  
48  
49 of CA confirmed and amyloid typing.  
50  
51

52  
53 For patients with ATTRv, time of diagnosis was retained at the time of ATTR identification,  
54  
55 since pathogenic transthyretin gene mutation identification by DNA analysis may be of varying  
56  
57 duration.  
58

59  
60 To investigate whether diagnostic delay has decreased in recent years, patients were

1  
2  
3 divided into groups according to the year CA was first suspected. Quartiles were used as groups  
4  
5 boundaries.  
6

### 7 8 **Journey to diagnosis** 9

10 Date of first symptoms reported, numbers of various physician specialists encountered,  
11 dates and numbers of noninvasive and invasive tests performed were collected. Several biopsies  
12 were considered as a single test. The first line specialist was defined as the physician specialist  
13 who first suspected CA.  
14  
15  
16  
17  
18

### 19 20 21 **Statistical analysis** 22

23 Continuous variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov  
24 test and expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Results of values not normally distributed were  
25 presented as medians with interquartile ranges (IQR). Nominal values were expressed as  
26 numbers and percentages. Association between the mean values of continuous variables was  
27 compared using the Mann–Whitney rank sum test. Nominal variables were investigated by the  
28 Pearson  $\chi^2$  test or the Fisher exact test when appropriate. Group comparisons were made using  
29 ANOVA test or the Kruskal-Wallis test when appropriate for continuous variables and  $\chi^2$  test for  
30 categorical variables, using the Kruskal-Wallis test and the Fisher exact test, respectively, for  
31 multiple comparisons. The effect of non-invasive and invasive testing on diagnostic delay was  
32 assessed using generalized linear models with a log link for statistically significant associations in  
33 univariate analysis. Diagnostic delay was not normally distributed and was log-transformed.  
34 Likelihood ratio tests were used to select predictors in the model. Differences were considered  
35 statistically significant for p values of  $<0.05$  unless otherwise stated. All analyses were performed  
36 using standard statistical software, SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## RESULTS

### Baseline Characteristics

Three hundred and fifty patients with systemic amyloidosis were retrospectively screened during the period of inclusion. Among them, 306 (87%) had CA. One and 4 patients with Apolipoprotein A2 and AA amyloidosis, respectively, were excluded of the study. Twenty-three patients had incomplete medical records and were excluded. Eight patients could not be typed and were excluded. Finally, 270 patients with CA were retrospectively included in the study: 111 (41%) AL, 122 (45%) ATTRwt and 37 (14%) ATTRv.

Baseline characteristics and treatment of patients at the first evaluation according to type of amyloidosis are presented in Table 1.

Among patient with AL, organ involvement was proved by endomyocardial biopsy in 23 (21%) patients and by salivary gland, kidney and hepatic biopsies in 39 (35%), 31 (28%) and 5 (5%), respectively. Eighty-two (74%) and 29 (26%) patients had lambda light chains isotype.

Among patient with ATTR, organ involvement was proved by endomyocardial, salivary gland, neuromuscular and hepatic biopsies in 9 (6%), 16 (10%), 4 (3%) and 1 (1%) patients, respectively. All other patients had grade 2 or 3  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP scintigraphy without detectable monoclonal protein.

Male sex dominated in the overall population. Age at symptom onset and at CA diagnosis were significantly higher in ATTRwt subgroup. Thereby, CA patients with ATTRwt were more likely to have history of previous atrial fibrillation. Patients with AL had a lower blood pressure, a higher heart rate and were less likely to have history of carpal tunnel syndrome or pacemaker. Biologically, creatinine level was significantly higher in ATTRwt group leading to a worse estimated glomerular filtration rate although amyloidosis renal involvement was higher in AL group.

1  
2  
3 Concerning cardiac involvement severity, patients with ATTRv had a trend to have lower  
4  
5 natriuretic peptides concentrations and better global longitudinal strain in comparison to other  
6  
7 groups. Left ventricular ejection fraction was lower in ATTRwt group.  
8  
9

10 Concerning medications at first evaluation, CA patients with ATTRwt were more treated by  
11  
12 beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. CA  
13  
14 patients with ATTRv were less treated by mineralocorticoid receptor antagonist and furosemide.  
15  
16

### 17 **Symptoms**

18  
19  
20 Amyloidosis first symptoms are illustrated in Figure 1. Among the 270 patients included in  
21  
22 the study, main symptom was dyspnea (50%). Secondly, amyloidosis onset was through  
23  
24 systematic follow-up for a cardiac or extra-cardiac condition in 26 (10%) patients. Systematic  
25  
26 follow-up was performed for hypertension assessment, family cascade screening, cancer  
27  
28 extension work-up, renal failure or monoclonal gammopathy finding. The third most common  
29  
30 symptom was asthenia in 21 (8%) patients.  
31  
32

33  
34  
35 For patients with AL, main symptoms were also dyspnea, asthenia and edema in  
36  
37 respectively 43%, 14% and 12% of the cases.  
38  
39

40  
41 Seventy-nine (65%) patients with ATTRwt experienced dyspnea. For 13 (11%) patients,  
42  
43 amyloidosis began with systematic follow-up.  
44

45  
46 For patients with ATTRv, the most common symptom was dysesthesia occurring in 10 (27%)  
47  
48 patients followed by dyspnea (19%) and systematic follow-up (19%).  
49

### 50 **First line specialist**

51  
52 Physicians specialists who first suspected CA are summarized in Table 2.  
53

54  
55 Cardiologist was most of the time the first physician specialist encountered by the patient  
56  
57 in 92%, 49% and 46% of patients with ATTRwt, AL and ATTRv, respectively (Figure 2). Typical  
58  
59 clinical presentations were heart failure, left ventricular hypertrophy or atrial fibrillation  
60

1  
2  
3 findings (Figure 3).  
4

5 Nephrologists were the first specialists to suspect CA exclusively for patient with AL and  
6 were the second most common first specialist encountered in this group with 22% of the cases  
7 (p<.001). Patients presented most of the time nephrotic syndrome, 1 patient had an acute  
8 tubular necrosis, 2 patients were monitored for myeloma, 1 for non-cardiac amyloidosis.  
9

10 Neurologists were the third most commonly encountered physician specialist, especially in  
11 ATTRv, in 41%, 4% and 2% of the cases respectively for ATTRv, AL and ATTRwt groups (p<.001).  
12 Clinical presentations were ischemic stroke, neuropathy or family cascade screening.  
13  
14

### 15 **Physician specialists and tests**

16 Among the 270 patients included in the study, the median (minimum-maximum) number  
17 of physician specialists seen before diagnosis was 2 (1-7) (Figure 4). The median (minimum-  
18 maximum) number was 3 (1-7), 1 (1-6), 2 (1-5) respectively in AL, ATTRwt and ATTRv groups  
19 (p<.001).  
20  
21

22 The median (minimum-maximum) number of tests in the overall population was 3 (1-8).  
23 The median (minimum-maximum) number was 4 (1-8), 2 (1-7), 3 (1-7) respectively in AL, ATTRwt  
24 and ATTRv groups (p<.001).  
25  
26

### 27 **Time delay from symptom to diagnosis**

28 Median delay between symptom onset and CA diagnosis was 10 months [IQR 4-26] in the  
29 overall population. It was 8 [IQR 5-14], 10 [IQR 3-34] and 18 [IQR 4-49] months, respectively in  
30 AL, ATTRwt and ATTRv subgroups with no significant difference (p=.060).  
31  
32

33 Forty (36%), 45 (37%) and 12 (32%) patients, respectively in AL, ATTRwt and ATTRv groups,  
34 were diagnosed within the first six months (Figure 5).  
35  
36

37 The patient with the longest diagnostic delay (16 years) was 82 years old at CA diagnosis  
38 time, had no history of hypertension, was followed for a chronic coronary artery disease and a  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 left ventricular hypertrophy. A  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP scintigraphy was performed throughout a coronary  
4  
5 reassessment confirming ATTRwt CA.  
6  
7

8 There was no significant difference between subgroups in delay between symptom onset  
9  
10 and CA diagnosis according to type of first symptoms. Median diagnostic delay was the longest  
11  
12 with dysesthesia (49 months [IQR 35-66]) in the overall population and in ATTRv subgroup  
13  
14 Shortest median delay occurred in the overall population in case of edema as first symptom (4  
15  
16 months [IQR 1-8]).  
17  
18

19  
20 Average numbers of tests according to diagnostic delay are illustrated in Figure 6. Patient  
21  
22 with AL amyloidosis with diagnostic delay from 7 to 8 years had an average number of 7 tests  
23  
24 and encountered an average number of 7 physician specialists.  
25  
26

27 Diagnostic delays according to type of test performed are summarized in Table 3.  
28  
29

30 Among the overall population, median diagnostic delay was 27 months [IQR 8-47] when  
31  
32 other tissue biopsy (bronchopulmonary, ganglion, tongue, skin, neuromuscular, bone and  
33  
34 bladder) was performed versus 9 months [IQR 4-22] when it was not performed ( $p=.002$  in  
35  
36 univariate analysis). Diagnostic delay was also longer when electromyography (EMG) was  
37  
38 performed (18 months [IQR 7-50] versus 8 months [IQR 3-19];  $p<.001$ ) and when spirometry was  
39  
40 performed (15 months [IQR 7-46] versus 8 months [IQR 3-23];  $p=.002$ ).  
41  
42  
43

44  
45 Patients with AL had longer diagnostic delay when bone marrow aspiration was performed  
46  
47 (10 months [IQR 6-19] versus 6 months [IQR 3-11] when it was not performed;  $p=.002$ ) and when  
48  
49 EMG was performed (13 months [IQR 6-33] versus 7 months [IQR 4-14] when it was not  
50  
51 performed;  $p=.012$ ).  
52  
53

54 The median diagnostic delay was 17 months [IQR 8-49] when salivary gland biopsy was  
55  
56 performed in patients with ATTRwt versus 8 months [IQR 3-32] when biopsy was not ( $p=.015$ ).  
57  
58 Likewise, diagnostic delay was superior when endomyocardial biopsy was performed (49 months  
59  
60

1  
2  
3 [IQR 14-66] versus 9 months [IQR 3-32];  $p=.009$ ), when gastric biopsy or digestive endoscopy was  
4  
5 performed (63 months [IQR 42-93] versus 10 months [IQR 3-32];  $p<.001$ ), when abdominal  
6  
7 subcutaneous fat pad aspiration was performed (46 [IQR 12-84] versus 9 months [IQR 3-32];  
8  
9  $p=.009$ ) and when other tissue biopsy was performed (55 months [IQR 21-67] versus 10 [IQR 3-  
10  
11 32];  $p=.024$ ). ATTRwt diagnostic delay was also longer when spirometry was performed (15  
12  
13 months [IQR 10-57] versus 8 [IQR 3-33];  $p=.024$ ).

14  
15  
16  
17  
18 Among patients with ATTRv, the delay was longer when EMG was performed (40 months  
19  
20 [IQR 32-62] versus 14 [IQR 4-49];  $p=.011$ ).

21  
22  
23 In multivariate analysis, having performed an EMG (odds ratio – OR=1.13; 95% confidence  
24  
25 interval (CI), 1.02 to 1.24) and having performed a spirometry (OR=1.13; 1.03 to 1.24) were still  
26  
27 associated with a longer delay in diagnosis in the overall population. Among patients with AL,  
28  
29 having performed a bone marrow aspiration (OR=1.12; 1.02 to 1.22) was associated with a longer  
30  
31 delay. In the ATTRwt group, none of the previous described variables were significantly  
32  
33 associated with longer delay. Among patient with ATTRv, having performed an EMG remained  
34  
35 associated with greater diagnostic delay (OR=1.24; 1.05 to 1.46).

36  
37  
38  
39 Diagnostic delays according to year of CA was first suspected are presented in Table 4.

40  
41  
42 Delays between symptom onset and CA diagnosis were significantly shorter after 2012  
43  
44 especially for ATTRwt.  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## DISCUSSION

In this retrospective study involving 270 patients, we describe the gateway and the journey to diagnosis of CA patients seen in our institution from 2001 to 2019. There are 5 major findings: #1, CA onset occurs mostly with dyspnea or systematic follow-up, especially in ATTRwt; #2, as expected, cardiologist is most of the time the first line specialist, followed by nephrologist especially in AL and neurologist especially in ATTRv; #3, patients encountered a median number of 2 physician specialists and performed a median number of 3 tests before diagnosis; #4, median delay between symptom onset and CA diagnosis was 10 months without significant difference between type of amyloidosis; and finally, the higher the number of tests performed, the greater the diagnostic delay, which shows that the diagnostic challenge of the disease is a source of diagnostic wandering.

Our data are consistent with those reported in AL and other cardiac amyloidosis, although heterogeneous for ATTR CA diagnostic delay [2,24–26] reporting a median [IQR] delay from 6 [1–21] months to 39 [8–78] months. In the THAOS registry, mainly composed of ATTRv, median disease duration was up to 4.0 [0.8–12.1] and 3.1 [0.6–11.9] years respectively in patients with ATTRv and ATTRwt.[27]

As well, in these studies, most of patients have seen 3 [28] or more than 3 [16] different physicians with various specialties before amyloidosis diagnosis was made. To explore this delayed diagnosis, Bishop et al. looked at patient clinical characteristics and showed that ATTR type, having carpal tunnel syndrome, having a pacemaker, being younger at symptom onset, having a presenting symptom of neuropathy, having chronic obstructive pulmonary disease and having chronic kidney disease were significantly associated with a longer delay in diagnosis.[26] However, most of these clinical signs should now be considered as “red flags” of the disease and reduce diagnostic delays.[29]

## Why CA is a wandering diagnosis?

### Protean disease

Initial symptoms and clinical presentations of ATTRwt CA are quite homogeneous but are protean regarding the others type of amyloidosis. Clinical manifestations are consequence of advanced organ damage, mimicking other more common condition of the elderly. Patient may associate these symptoms with the aging process or attribute them to other more prevalent chronic conditions.[28] These non-specific symptoms may not raise immediate concern for patients contributing to delays in seeking medical attention. Even in the presence of distinctive, but uncommon symptom, as purpura,[30] proper diagnosis of amyloidosis may be missed showing how difficult CA diagnosis could be.[31]

The protean clinical features of AL reflect its systemic nature which may affect kidney, heart, liver, nerve system or gastro-intestinal tract. Even in ATTRwt, wandering may be long as clinical phenotype of wall thickening and heart failure may be attributed to other common diseases such as hypertensive heart disease, aortic stenosis or hypertrophic cardiomyopathy as illustrated by our longest diagnostic delay in our study up to 16 years. However, several coexisting cardiac conditions over time cannot be excluded in this case. In addition to that, there was for a long time a perceived rarity of ATTR cardiac amyloidosis related to confusion with the AL type and the disease was believed to be untreatable.

### Various first line specialists

ATTRwt gateway is almost exclusively cardiac while patient with AL and ATTRv cardiac amyloidosis encounter various first line specialist. Lousada et al. have already outlined that patients were often referred by their primary care physician to a cardiologist.[16] Atrial fibrillation is common in ATTRwt because of atrial infiltration with amyloid, increased left atrial pressure and the advanced age of the patient.[32]

1  
2  
3 Nephrologist appears to be the first line specialist exclusively in AL as kidneys in ATTR are  
4  
5 usually free of amyloid.[33] Although it does exist, renal involvement in ATTR is rare.[34]  
6  
7  
8 Neurologist is common at the front line in case of ATTRv as neuropathy represent the second  
9  
10 main clinical manifestation of this disease.[35] Except for these three specialties, first line  
11  
12 physician may be heterogeneous reflecting the protean clinical features of cardiac amyloidosis.  
13

### 14 15 **Specialist care networks**

16  
17  
18 All these findings justify the establishment of multidisciplinary specialist care networks to  
19  
20 educate physicians and manage disease. Indeed as suggested in the Guidelines on the  
21  
22 management of AL,[36] patients with amyloidosis should be mostly treated in designated centers  
23  
24 that have on-site availability of multidisciplinary care with interest and experience in managing  
25  
26 patients with amyloidosis. Patients with CA should follow the same pathway. Such organizations  
27  
28 in the field of infective endocarditis for example have shown to significantly reduce the mortality  
29  
30 [37] and this multidisciplinary approach is strongly recommended.[38] Network organization and  
31  
32 improvement of diagnostic techniques, especially for ATTRwt, appear to reduce diagnostic  
33  
34 delays.  
35  
36  
37

38  
39  
40 CA is a diagnostic challenge. Systematic follow-up being the second most common onset of  
41  
42 ATTRwt CA shows that amyloidosis is insidious for a long time, requesting an early diagnosis. On  
43  
44 the other hand, it means there is scope for actions to shorten diagnostic delay. The aim is  
45  
46 identifying presymptomatic patients with initial, possibly reversible, organ involvement. Thus  
47  
48 diagnosis scores have been proposed [39,40] integrating simple clinical, biological,  
49  
50 electrocardiographic and echocardiographic features to optimize delay in CA diagnosis thanks to  
51  
52 simple and accessible parameters.  
53  
54  
55

### 56 57 **Limitations**

58  
59 This study shares all limitations and bias associated with retrospective and single-site  
60

1  
2  
3 studies.  
4

5 Time to diagnosis depend on date of first symptom which accuracy may be varying in  
6 patient medical records as symptoms are not very specific. However, a questionnaire-based  
7 survey may suffer more from recall bias.  
8  
9

10 A strength of the study was that while other studies have investigated the diagnosing  
11 physician showing patients usually received the correct diagnosis from a hematologist/oncologist  
12 [16] but to our knowledge, there was no study evaluating the first line physician specialist.  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## CONCLUSION

CA is a protean disease with various first line specialists causing a diagnostic wandering despite increasing medical community awareness. requiring the establishment of multidisciplinary specialist care networks to educate physicians and manage disease.

Further studies looking at impact of delayed diagnosis on mortality might be interesting.

Confidential: For Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## REFERENCES

- 1 Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical Significance of Histopathologic Patterns of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1984;**59**:547–55. doi:10.1016/S0025-6196(12)61493-1
- 2 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169
- 3 Gilstrap Lauren G., Dominici Francesca, Wang Yun, *et al.* Epidemiology of Cardiac Amyloidosis–Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 2019;**12**:e005407. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407
- 4 Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, *et al.* Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review. *J Am Heart Assoc* 2012;**1**. doi:10.1161/JAHA.111.000364
- 5 Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, *et al.* Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013;**161**:525–32. doi:10.1111/bjh.12286
- 6 Falk RH, Alexander KM, Liao R, *et al.* AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1323–41. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.053
- 7 Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;**32**:45–59.
- 8 Grogan M, Scott CG, Kyle RA, *et al.* Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1014–20. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.033
- 9 Gillmore JD, Damy T, Fontana M, *et al.* A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;**39**:2799–806. doi:10.1093/eurheartj/ehx589
- 10 Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, *et al.* Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:488–97. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.013
- 11 Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, *et al.* Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1076–84. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073
- 12 Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, *et al.* Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry–based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;**114**:4957–9. doi:10.1182/blood-2009-07-230722
- 13 Winter M, Tholey A, Kristen A, *et al.* MALDI Mass Spectrometry Imaging: A Novel Tool for the Identification and Classification of Amyloidosis. *PROTEOMICS* 2017;**17**:1700236. doi:10.1002/pmic.201700236

- 1  
2  
3 14 Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol* 2016;**172**:170–86. doi:10.1111/bjh.13805
- 4  
5  
6  
7 15 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, *et al.* Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;**379**:1007–16. doi:10.1056/NEJMoa1805689
- 8  
9  
10  
11 16 Lousada I, Comenzo RL, Landau H, *et al.* Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;**32**:920–8. doi:10.1007/s12325-015-0250-0
- 12  
13  
14  
15  
16 17 Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, *et al.* Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005;**79**:319–28. doi:10.1002/ajh.20381
- 17  
18  
19  
20  
21 18 Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010;**17**:48–9. doi:10.3109/13506121003737401
- 22  
23  
24  
25  
26 19 Mekinian A, Lions C, Leleu X, *et al.* Prognosis Assessment of Cardiac Involvement in Systemic AL Amyloidosis by Magnetic Resonance Imaging. *Am J Med* 2010;**123**:864–8. doi:10.1016/j.amjmed.2010.03.022
- 27  
28  
29  
30  
31 20 Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, *et al.* Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:1369–77. doi:10.1016/j.jcmg.2009.08.008
- 32  
33  
34  
35  
36 21 Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, *et al.* Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
- 37  
38  
39  
40 22 Arbustini E, Verga L, Concardi M, *et al.* Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2002;**9**:108–14.
- 41  
42  
43  
44 23 O'Hara CJ, Falk RH. The diagnosis and typing of cardiac amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2003;**10**:127–9.
- 45  
46  
47  
48 24 Sayago I, Krsnik I, Gómez-Bueno M, *et al.* Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2016;**35**:995–1002. doi:10.1016/j.healun.2016.03.004
- 49  
50  
51  
52 25 Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, *et al.* 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. doi:10.1016/j.cardfail.2017.12.005
- 53  
54  
55  
56 26 Bishop E, Brown EE, Fajardo J, *et al.* Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2018;**25**:174–9. doi:10.1080/13506129.2018.1498782
- 57  
58  
59  
60

- 1  
2  
3 27 Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey:  
4 initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin  
5 amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013;**29**:63–76. doi:10.1185/03007995.2012.754348  
6  
7  
8 28 McCausland KL, White MK, Guthrie SD, *et al.* Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to  
9 Diagnosis. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res* 2018;**11**:207–16. doi:10.1007/s40271-  
10 017-0273-5  
11  
12 29 Witteles RM, Bokhari S, Damy T, *et al.* Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy  
13 in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019;**7**:709–16. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.010  
14  
15 30 Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for  
16 treating physicians. *Blood* 2013;**121**:5124–30. doi:10.1182/blood-2013-01-453001  
17  
18 31 Colucci G, Alberio L, Demarmels Biasiutti F, *et al.* Bilateral periorbital ecchymoses. An often  
19 missed sign of amyloid purpura. *Hamostaseologie* 2014;**34**:249–52. doi:10.5482/HAMO-14-  
20 03-0018  
21  
22 32 Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation* 2005;**112**:2047–  
23 60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187  
24  
25 33 Falk RH. Cardiac Amyloidosis: A Treatable Disease, Often Overlooked. *Circulation*  
26 2011;**124**:1079–85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010447  
27  
28 34 Lobato L, Rocha A. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*  
29 2012;**7**:1337–46. doi:10.2215/CJN.08720811  
30  
31 35 Maurer MS, Hanna M, Grogan M, *et al.* Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac  
32 Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*  
33 2016;**68**:161–72. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.596  
34  
35 36 Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, *et al.* Guidelines on the management of AL amyloidosis.  
36 *Br J Haematol* 2015;**168**:186–206. doi:10.1111/bjh.13155  
37  
38 37 Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, *et al.* Dramatic Reduction in Infective Endocarditis-  
39 Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med* 2009;**169**:1290–8.  
40 doi:10.1001/archinternmed.2009.192  
41  
42 38 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of  
43 infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the  
44 European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic  
45 Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*  
46 2015;**36**:3075–128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319  
47  
48 39 Nicol M, Baudet M, Brun S, *et al.* Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis.  
49 *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* doi:10.1093/ehjci/jez180  
50  
51 40 Cariou E, Smires YB, Victor G, *et al.* Diagnostic score for the detection of cardiac amyloidosis  
52 in patients with left ventricular hypertrophy and impact on prognosis. *Amyloid* 2017;**24**:101–  
53 9. doi:10.1080/13506129.2017.1333956  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## PATIENT AND PUBLIC INVOLVEMENT

Patients and the public were not involved in the research.

## TRANSPARENCY DECLARATION

Olivier Lairez affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported. No important aspects of the study have been omitted.

## FUNDING

None

Confidential: For Review Only

## TABLES

**Table 1. Baseline characteristics and treatment of patients at the first evaluation according to type of amyloidosis**

	Overall n = 270	AL (1) n = 111	ATTRwt (2) n = 122	ATTRv (3) n = 37	p Value	Post-hoc analysis		
						1 vs 2	2 vs 3	3 vs 1
Age at symptom onset, years	71 ± 11	66 ± 10	79 ± 8	65 ± 10	<0.001	<0.001	<0.001	0.697
Age at diagnosis, years	73 ± 11	67 ± 10	81 ± 7	67 ± 10	<0.001	<0.001	<0.001	0.820
Male, n (%)	195 (72)	62 (56)	102 (84)	31 (84)	<0.001	<0.001	0.983	0.001
Weight, kg	72 ± 12	70 ± 13	74 ± 12	73 ± 12	0.087			
Height, cm	169 ± 8	168 ± 9	169 ± 8	171 ± 7	0.089			
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25 ± 4	25 ± 4	26 ± 4	25 ± 4	0.113			
NYHA stage, n (%)					0.003	0.108	0.001	0.032
I	78 (29)	36 (32)	23 (19)	19 (51)				
II	122 (45)	44 (40)	66 (54)	12 (32)				
III	61 (23)	31 (28)	24 (20)	6 (16)				
IV	9 (3)	0 (0)	9 (7)	0 (0)				
Systolic blood pressure, mmHg	126 ± 20	119 ± 20	130 ± 19	130 ± 21	<0.001	<0.001	0.728	0.008
Diastolic blood pressure, mmHg	74 ± 12	71 ± 12	75 ± 11	78 ± 11	0.002	0.014	0.125	0.001
Renal involvement, n (%)	80 (30)	71 (64)	6 (5)	3 (8)	<0.001	<0.001	0.710	<0.001
<b>Medical history</b>								
Hypertension, n (%)	129 (48)	52 (47)	64 (52)	13 (35)	0.181			
Diabetes mellitus, n (%)	39 (14)	15 (14)	21 (17)	3 (8)	0.366			
Hyperlipidemia, n (%)	88 (33)	30 (27)	46 (38)	12 (32)	0.229			
Current / previous smoking, n (%)	92 (34)	39 (35)	40 (33)	13 (35)	0.922			
Coronary artery disease, n (%)	59 (22)	16 (14)	37 (30)	6 (16)	0.009	0.003	0.069	0.819
Carpal tunnel syndrome, n (%)	69 (26)	14 (13)	42 (34)	13 (35)	<0.001	<0.001	0.931	0.007
Atrial fibrillation, n (%)	142 (53)	38 (34)	87 (71)	17 (46)	<0.001	<0.001	0.007	0.217
Pacemaker, n (%)	53 (20)	10 (9)	32 (26)	11 (30)	0.001	<0.001	0.661	0.006
<b>ECG</b>								
Heart rate, beats per min	76 ± 15	81 ± 15	73 ± 14	72 ± 13	<0.001	<0.001	0.879	0.003
PR interval, ms	199 ± 46	189 ± 42	214 ± 49	195 ± 43	0.005	0.001	0.069	0.533
Right bundle branch block, n (%)	40 (49)	8 (44)	28 (54)	4 (36)	0.492			
Left bundle branch block, n (%)	23 (28)	6 (33)	15 (29)	2 (18)	0.718			
Low QRS voltage, n (%)	50 (19)	32 (29)	13 (11)	5 (14)	0.001	<0.001	0.696	0.038
<b>Biology</b>								
Creatinine, μmol/L	123 ± 70	122 ± 82	129 ± 64	104 ± 35	0.002	0.002	0.007	0.562
Glomerular filtration rate, mL/min	58 ± 24	62 ± 28	51 ± 19	67 ± 19	<0.001	0.001	<0.001	0.171
BNP, pg/mL	440 [224-792]	561 [216-940]	437 [326-773]	211 [137-314]	0.029	0.666	0.017	0.013
NT-proBNP, pg/mL	3092 [1522-6958]	3177 [1503-9138]	3257 [1808-6873]	2136 [621-4112]	0.039	0.847	0.017	0.016
Troponin T us, ng/mL	0.2 [0.1-0.4]	0.1 [0.1-0.4]	0.2 [0.1-0.3]	0.3 [0.1-0.6]	0.680			
Troponin T hs, ng/mL	72 [41-117]	84 [38-140]	72 [43-111]	54 [35-76]	0.111			
<b>Echocardiography</b>								
Left ventricular ejection fraction, %	53 ± 12	56 ± 11	49 ± 11	54 ± 15	<0.001	<0.001	0.003	0.817
Global longitudinal strain, %	-11 ± 4	-11 ± 4	-10 ± 3	-13 ± 4	0.019	0.240	0.005	0.052
Diastolic LV septum thickness, mm	16 ± 5	15 ± 3	17 ± 5	18 ± 10	<0.001	<0.001	0.628	0.019
Diastolic LV posterior thickness, mm	15 ± 3	14 ± 3	15 ± 3	14 ± 2	0.168			
LVEDD, mm	43 ± 7	42 ± 7	45 ± 8	43 ± 6	0.014	0.009	0.190	0.596
LV mass (Penn), g/m <sup>2</sup>	187 ± 99	162 ± 54	201 ± 73	208 ± 204	<0.001	<0.001	0.114	0.214
Transmitral flow peak E velocity, cm/s	88 ± 27	92 ± 28	86 ± 26	86 ± 25	0.308			
E/A ratio	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0.859			
Mitral annulus lateral Ea, cm/s	6 ± 3	6 ± 3	6 ± 2	7 ± 4	0.141			
E/Ea ratio	16 ± 7	16 ± 7	16 ± 7	14 ± 8	0.269			
<b>Medications at first evaluation</b>								
Beta-blockers, n (%)	94 (35)	33 (30)	56 (46)	5 (14)	<0.001	0.010	<0.001	0.073
Calcium channel blockers, n (%)	39 (14)	17 (15)	20 (16)	2 (5)	0.240			
ACEI / ARB, n (%)	104 (39)	36 (32)	60 (49)	8 (22)	0.002	0.009	0.003	0.243
MRA, n (%)	43 (16)	20 (18)	23 (19)	0 (0)	0.019	0.862	0.006	0.010
Thiazide, n (%)	19 (7)	5 (5)	11 (9)	3 (8)	0.383			
Furosemide, n (%)	150 (56)	59 (53)	82 (67)	9 (24)	<0.001	0.031	<0.001	0.002
Posology (mg/day)	40 [0-80]	20 [0-80]	40 [0-80]	0 [0-0]	<0.001	0.023	<0.001	0.006

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; BNP: B-type Natriuretic peptide; LV: Left Ventricular; LVEDD: LV end diastolic diameter; MRA: mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP: N-terminal pro-BNP; NYHA: New-York Heart Association  
Bonferroni adjusted significance level for post-hoc analysis = 0.0167

**Table 2. First line specialist**

	Overall n = 270	AL (1) n = 111	ATTRwt (2) n = 122	ATTRv (3) n = 37	p Value	Post-hoc analysis		
						1 vs 2	2 vs 3	3 vs 1
Cardiologist, n (%)	183 (68)	54 (49)	112 (92)	17 (46)	<0.001	<0.001	<0.001	0.761
Nephrologist, n (%)	24 (9)	24 (22)	0 (0)	0 (0)	<0.001	<0.001	1.000	<0.001
Neurologist, n (%)	21 (8)	4 (4)	2 (2)	15 (41)	<0.001	0.577	<0.001	<0.001
Gastroenterologist, n (%)	11 (4)	10 (9)	0 (0)	1 (3)	<0.001	<0.001	0.467	0.093
Geriatrician, n (%)	5 (2)	1 (1)	3 (2)	1 (3)	0.557			
Hematologist, n (%)	5 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0.031	0.011	1.000	0.079
Internist, n (%)	5 (2)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0.031	0.011	1.000	0.079
Anaesthesiologist and Intensivist, n (%)	5 (2)	4 (4)	0 (0)	1 (3)	0.098			
Orthopaedist, n (%)	3 (1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0.363			
Rheumatologist, n (%)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0.518			
Pulmonologist, n (%)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.424			
Urologist, n (%)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (3)	0.256			
Dermatologist, n (%)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0.548			

Bonferroni adjusted significance level for post-hoc analysis = 0.0167

**Table 3. Diagnostic delays according to type of test performed**

	Overall			AL			ATTRwt			ATTRv		
	Not performed	Performed	p Value	Not performed	Performed	p Value	Not performed	Performed	p Value	Not performed	Performed	p Value
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	8 [3-27]	12 [5-25]	0.152	8 [4-19]	7 [5-14]	0.664	8 [3-32]	17 [8-49]	0.015	13 [4-45]	37 [5-62]	0.19
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	10 [4-28]	9 [4-17]	0.745	7 [5-14]	9 [4-15]	0.716	10 [3-33]	*	0.361	18 [4-49]	**	**
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	10 [4-26]	10 [5-26]	0.707	8 [4-14]	7 [5-12]	0.606	9 [3-32]	49 [14-66]	0.009	22 [4-49]	*	0.703
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	10 [4-27]	9 [6-21]	0.965	8 [4-14]	8 [6-12]	0.896	10 [3-33]	*	0.311	22 [4-49]	12 [2-0]	0.935
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [3-25]	11 [6-42]	0.094	8 [4-15]	8 [6-14]	0.543	10 [3-32]	63 [42-93]	<0.001	18 [4-49]	49 [30-0]	0.299
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [3-27]	12 [6-21]	0.157	7 [4-15]	10 [6-14]	0.571	9 [3-32]	46 [12-84]	0.009	18 [4-53]	30 [12-0]	0.690
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [4-25]	18 [7-30]	0.210	7 [4-14]	12 [6-28]	0.262	10 [3-34]	50 [32-69]	0.125	18 [4-49]	**	0.865
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [4-22]	27 [8-47]	0.002	7 [4-14]	12 [6-29]	0.097	10 [3-32]	55 [21-67]	0.024	13 [4-47]	39 [32-88]	0.057
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [3-32]	12 [6-22]	0.229	6 [3-11]	10 [6-19]	0.002	10 [3-34]	22 [3-44]	0.597	16 [4-53]	37 [30-0]	0.404
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	10 [4-26]	9 [3-26]	0.668	8 [4-15]	6 [4-14]	0.464	11 [3-37]	10 [3-32]	0.772	18 [5-49]	33 [2-109]	0.679
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [3-30]	10 [4-24]	0.658	7 [3-13]	9 [5-15]	0.241	9 [3-32]	11 [4-46]	0.241	25 [6-64]	9 [4-39]	0.232
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	8 [4-16]	10 [4-32]	0.298	8 [3-14]	8 [6-16]	0.336	50 [14-55]	10 [3-33]	0.071	12 [5-45]	28 [4-49]	0.684
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	10 [4-27]	11 [4-13]	0.637	8 [4-14]	11 [8-11]	0.938	10 [3-36]	9 [2-20]	0.706	18 [4-49]	**	**
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [3-24]	11 [6-30]	0.099	7 [4-15]	8 [6-14]	0.325	10 [3-32]	63 [42-93]	<0.001	16 [4-49]	30 [27-0]	0.317
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	9 [4-25]	20 [3-34]	0.703	8 [5-14]	8 [3-33]	1	10 [3-34]	27 [2-53]	0.913	18 [4-50]	28 [27-0]	0.767
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	10 [4-26]	8 [7-22]	0.750	8 [4-14]	8 [7-22]	0.361	10 [3-34]	**	**	18 [4-49]	**	**
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	8 [3-19]	18 [7-50]	<0.001	7 [4-14]	13 [6-33]	0.012	10 [3-32]	48 [3-71]	0.218	6 [2-33]	40 [20-63]	0.011
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32	8 [3-23]	15 [7-46]	0.002	7 [4-14]	12 [6-32]	0.167	8 [3-33]	15 [10-57]	0.024	14 [4-49]	40 [32-62]	0.139

<sup>99m</sup>Tc-HMDP: <sup>99m</sup>Tc-hydroxymethylene-diphosphonate; ASFA: Abdominal subcutaneous fat pad aspiration; CMR: Cardiac magnetic resonance; CT scan: Computed Tomography Scan; EGD: Esophagogastroduodenoscopy; PET-CT: Positron emission tomography-computed tomography  
 \* subgroup containing only one patient  
 \*\* not performed because one subgroup is empty

**Table 4. Diagnostic delays according to year of CA was first suspected**

	2001-2012		2013-2014		2015-2016		2017-2019		<i>p</i> Value	Post-hoc analysis					
	-1	-2	-3	-4	1vs2	2vs3	3vs4	4vs1		4vs2	3 vs 1				
Overall	n=75	26 [7-57]	n=55	9 [2-18]	n=68	10 [4-26]	n=72	6 [3-11]	<.0001	<.0001	0.423	0.020	<.0001	0.163	<.0001
AL	n=37	10 [5-25]	n=31	7 [2-14]	n=22	9 [4-16]	n=21	7 [5-13]	0.198						
ATTRwt	n=25	56 [44-71]	n=17	12 [2-25]	n=38	10 [3-19]	n=42	5 [1-9]	<.0001	<.0001	0.991	0.025	<.0001	0.079	<.0001
ATTRv	n=13	25 [6-64]	n=7	18 [2-39]	n=8	28 [4-59]	n=9	7 [3-79]	0.895						

Bonferroni adjusted significance level for post-hoc analysis = 0.0083

## FIGURES

### Figure 1. Amyloidosis first symptoms

Prevalence of initial symptoms among the whole cohort (top)

Prevalence of initial symptoms according to type of amyloidosis (bottom)

GI: gastrointestinal; Others: jaundice, low back pain, erectile dysfunction, skin sclerosis, macroglossia, cutaneous bleeding

### Figure 2. First line specialist

Type of physician specialist who first suspected cardiac amyloidosis on a decimal logarithmic scale in the overall population; in patients with AL; in patients with ATTRwt; in patients with ATTRv

Others: orthopaedist, rheumatologist, pulmonologist, urologist, dermatologist

### Figure 3. Clinical presentations in case of cardiologist as first line specialist

ACS: acute coronary syndrome; AF: atrial fibrillation; AS: aortic stenosis;

AV: atrioventricular; LVH: left ventricular hypertrophy

Others: 3 positive stress tests, 3 coronary artery diseases, 2 pulmonary embolisms, 2 ventricular tachycardias.

### Figure 4. Number of Physician specialists and number of tests in the overall population and according to type of amyloidosis

A. Mean and maximum number of Physician specialists encountered before CA diagnosis

B. Median and IQR number of Physician specialists encountered before CA diagnosis

C. Mean and maximum number of tests performed before CA diagnosis

D. Median and IQR number of tests performed before CA diagnosis

\*  $p < .05$

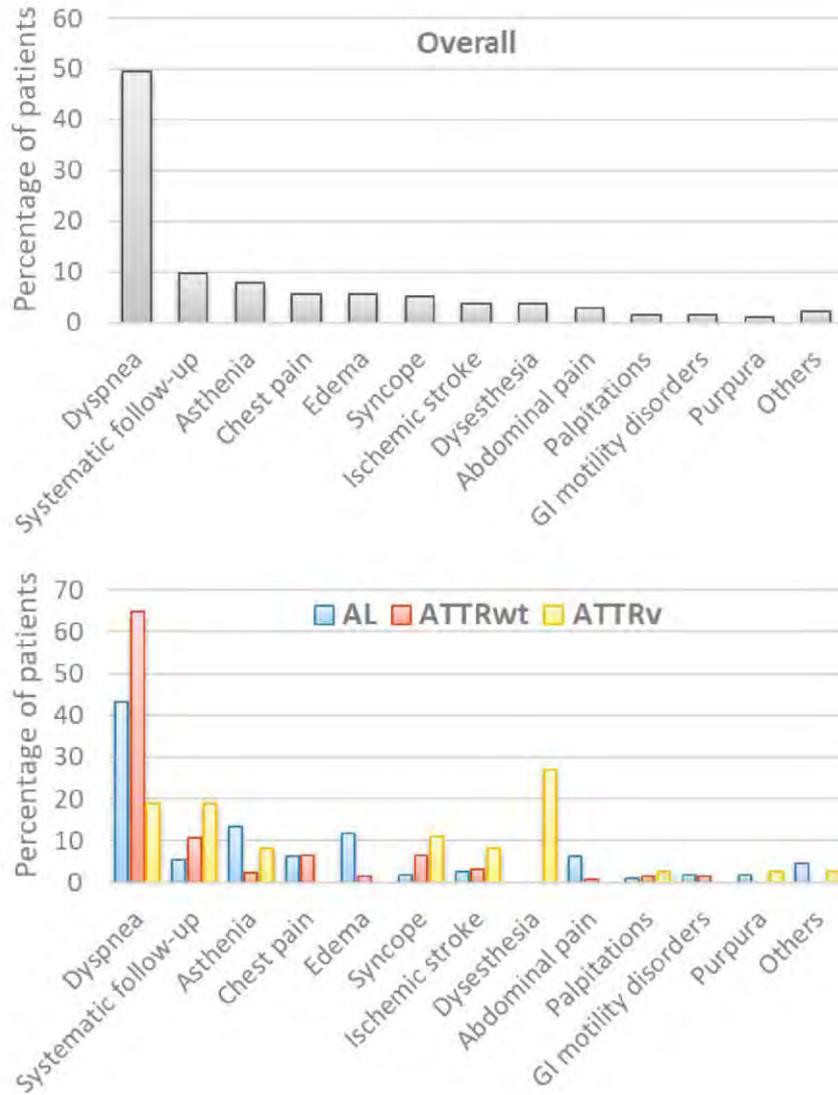
\*\*  $p < .001$

† non-significant

### Figure 5. Delay between symptom onset and CA diagnosis according to type of amyloidosis

A. in years; B. in months

### Figure 6. Average numbers of tests according to diagnostic delay in the three subgroups.



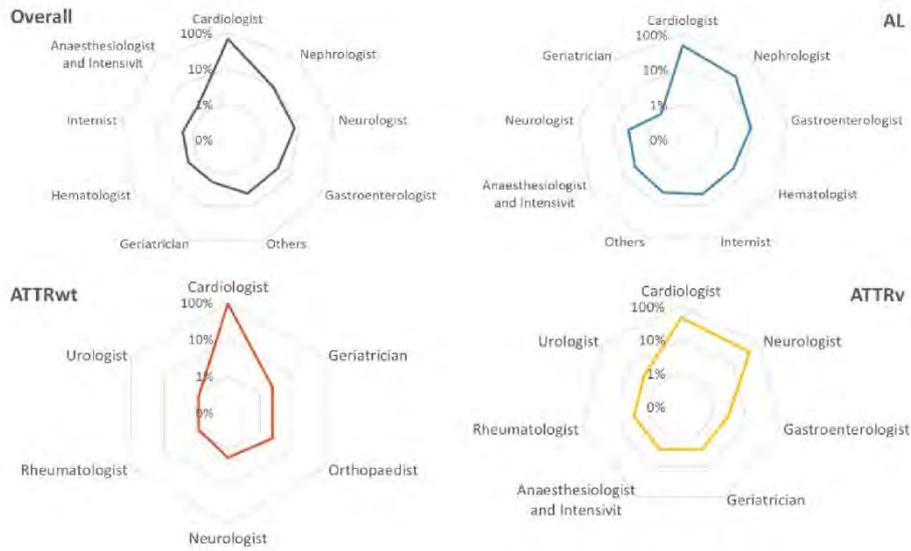
Prevalence of initial symptoms among the whole cohort (top)

Prevalence of initial symptoms according to type of amyloidosis (bottom)

GI: gastrointestinal; Others: jaundice, low back pain, erectile dysfunction, skin sclerosis, macroglossia, cutaneous bleeding

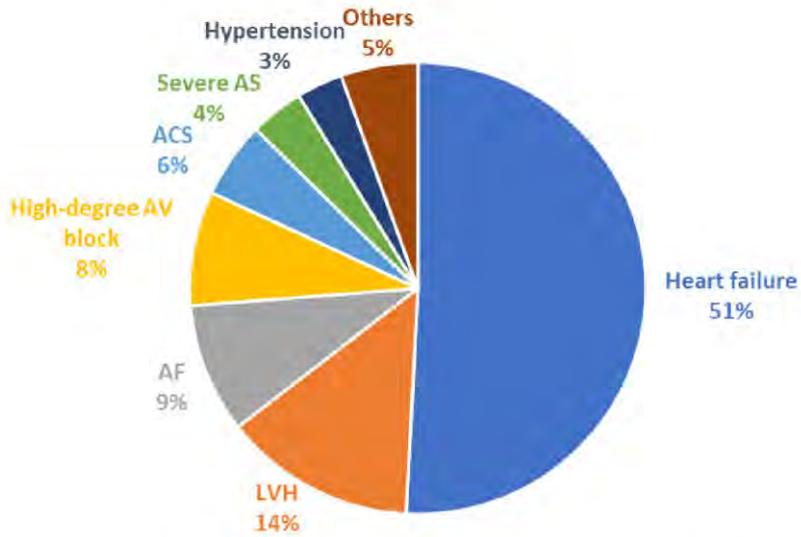
63x81mm (300 x 300 DPI)

<https://mc.manuscriptcentral.com/bmj>



Type of physician specialist who first suspected cardiac amyloidosis on a decimal logarithmic scale in the overall population; in patients with AL; in patients with ATTRwt; in patients with ATTRv  
 Others: orthopaedist, rheumatologist, pulmonologist, urologist, dermatologist

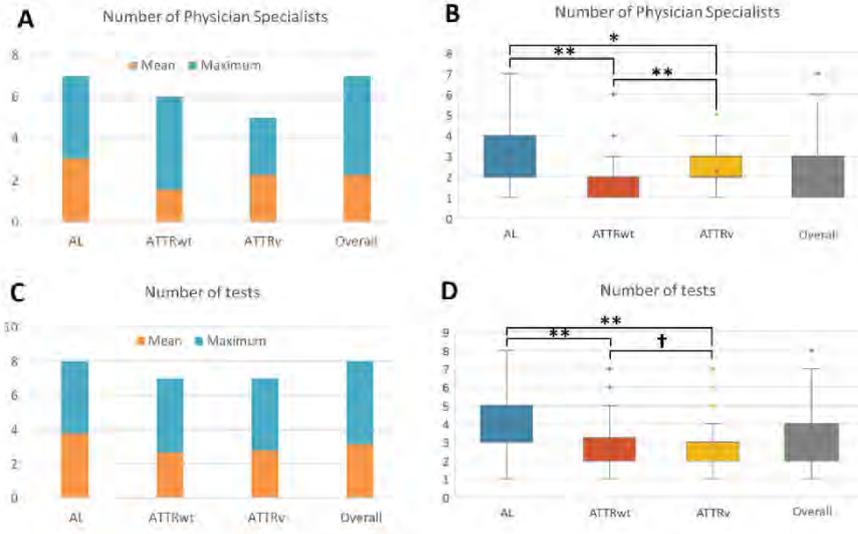
157x95mm (300 x 300 DPI)



ACS: acute coronary syndrome; AF: atrial fibrillation; AS: aortic stenosis; AV: atrioventricular; LVH: left ventricular hypertrophy

Others: 3 positive stress tests, 3 coronary artery diseases, 2 pulmonary embolisms, 2 ventricular tachycardias.

72x43mm (300 x 300 DPI)



A. Mean and maximum number of Physician specialists encountered before CA diagnosis

B. Median and IQR number of Physician specialists encountered before CA diagnosis

C. Mean and maximum number of tests performed before CA diagnosis

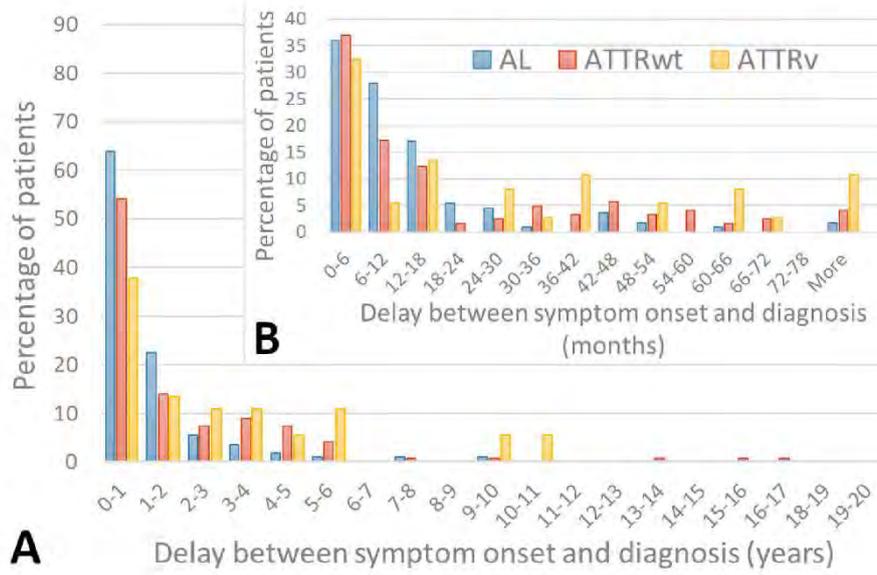
D. Median and IQR number of tests performed before CA diagnosis

\* p<.05

\*\* p<.001

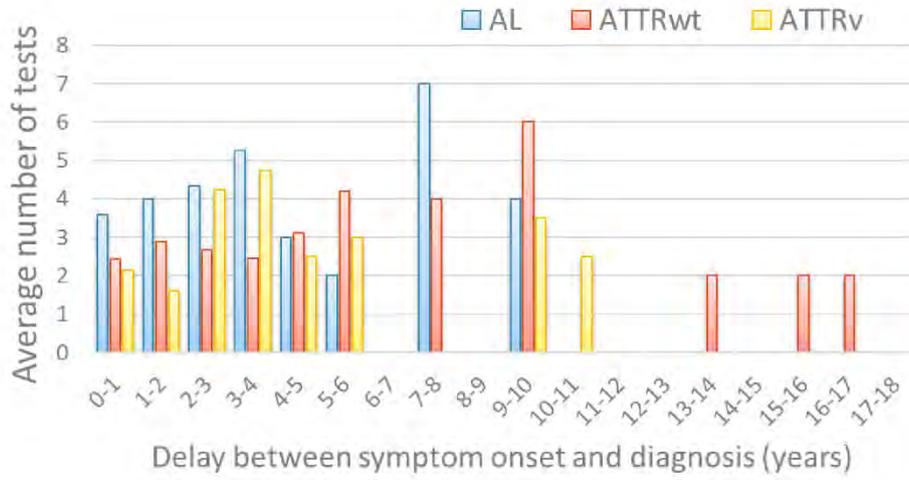
† non-significant

84x50mm (300 x 300 DPI)



A. in years; B. in months

92x57mm (300 x 300 DPI)



90x49mm (300 x 300 DPI)

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

---

## Mode d'entrée et parcours des patients atteints d'amylose cardiaque

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Contexte** – Malgré une amélioration importante en matière de prise en charge de l'amylose cardiaque (AC) au cours de la dernière décennie, des retards diagnostiques sont encore fréquents. L'objectif de cette étude était de décrire le parcours du patient de la présentation clinique initiale jusqu'au diagnostic d'AC et d'analyser le délai diagnostique.

**Méthodes et Résultats** – Entre janvier 2001 et mai 2019, 270 patients atteints d'AC diagnostiquée consécutivement au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse ont été inclus rétrospectivement dans cette cohorte transversale : 111 (41 %) d'amylose à chaînes légères (AL), 122 (45 %) d'amylose à transthyrétine sauvage (ATTRwt) et 37 (14 %) d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRv). Le mode d'entrée de l'AC était surtout une dyspnée (50 %) ou un suivi systématique (10 %). Le cardiologue était le spécialiste en première ligne chez 68 % des patients, suivi par le néphrologue (9 %) et le neurologue (8 %). Les patients ont rencontré un nombre médian (minimum-maximum) de 2 (1-7) spécialistes et ont effectué un nombre médian (minimum-maximum) de 3 (1-8) examens avant le diagnostic. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'AC était de 8 [IQR 5-14], 10 [IQR 3-34] et 18 [IQR 4-49] mois dans les groupes AL, ATTRwt et ATTRv,  $p = 0,060$ . Le fait d'avoir réalisé une électromyographie (odds ratio OR = 1,13 ; intervalle de confiance à 95 % [1,02-1,24]) et une exploration fonctionnelle respiratoire (OR = 1,13 ; [1,03-1,24]) étaient associés à un délai diagnostique plus long dans la population totale, probablement en raison de symptômes initiaux aspécifiques.

**Conclusion** – L'AC est une maladie protéiforme avec différents spécialistes en première ligne. Elle est source d'errance diagnostique malgré une meilleure sensibilisation de la communauté médicale et nécessite la mise en place de réseaux de soins spécialisés multidisciplinaires pour éduquer à la pathologie et la prendre en charge.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** Amylose cardiaque, retard diagnostique, parcours du patient, spécialiste en première ligne

---

### INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Pauline FOURNIER