

UNIVERSITE DE STRASBOURG, FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 76

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat, Mention D.E.S. Médecine Nucléaire

Par SCHAEFFER Olivier
né le 12/05/1990, Schiltigheim (67)

Titre de la Thèse :

Méthodes diagnostiques et amylose cardiaque à transthyréline :
à propos de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.

Président de thèse : Pr I.J. NAMER, Professeur des Universités

Directeur de thèse : Dr C.Blondet, Maître de Conférences des Universités

UNIVERSITE DE STRASBOURG, FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 76

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat, Mention D.E.S. Médecine Nucléaire

Par SCHAEFFER Olivier
né le 12/05/1990, Schiltigheim (67)

Titre de la Thèse :

Méthodes diagnostiques et amylose cardiaque à transthyréline :

à propos de la scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.

Président de thèse : Pr I.J. NAMER, Professeur des Universités

Directeur de thèse : Dr C.Blondet, Maître de Conférences des Universités

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésio- logie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obsté- trique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03	Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie -Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FA C : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

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

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

Table des matières

Figures :	21
Tables :	22
Glossaire des abréviations et acronymes :	23
Remerciements :	26
Partie I : Amylose cardiaque : revue de la littérature	30
I-L'amylose systémique	30
I.A. Définition de l'amylose systémique	30
I.A.1. Définition générale de l'amylose systémique	30
I.A.2. Nomenclature de l'amylose systémique	31
I.A.3. Définition biochimique du dépôt amyloïde	33
I.A.3.a. La protéine fibrillaire de l'amylose	33
I.A.3.b. Autres composants biochimiques du dépôt amyloïde	35
I.A.4. Pathogénèse des dépôts fibrillaires amyloïdes	35
I.A.5. Intérêt de caractériser la protéine fibrillaire amyloïde dans l'amylose systémique	36
I.B. Epidémiologie de l'amylose systémique	37
II-L'amylose cardiaque	38
II.A. L'amylose AL	38
II.A.1. Epidémiologie	38
II.A.2. Etiologie et pathogénèse	41
II.A.3. Manifestations cliniques	41
II.A.3.a. L'atteinte rénale	44
II.A.3.b. L'atteinte cardiaque	44
II.A.3.c. L'atteinte neurologique	45
II.A.3.d. L'atteinte du tube digestif	45
II.A.3.e. Atteintes autres	46
II.A.3.f. Amylose AL localisée	46
II.A.4. Pronostic	47
II.A.4.a. La survie globale	47
II.A.4.b. Les facteurs pronostiques	48
II.B. L'ATTR mutée	49
II.B.1. Epidémiologie	49
II.B.2. Etiologie et pathogénèse	51
II.B.3. Manifestations cliniques	52
II.B.4. Pronostic	53
II.C. L'ATTR sauvage	54

II.C.1.Epidémiologie.....	54
II.C.2. Etiologie et pathogénèse.....	55
II.C.3. Manifestations cliniques	55
II.C.3.a. L'atteinte cardiaque	55
II.C.3.b. Autres manifestations	56
II.C.4. Pronostic.....	56
II.D. Amylose AA	57
III-Diagnostic de l'amylose cardiaque.....	58
III.A. Les examens paracliniques invasifs.....	58
III.A.1. La biopsie endomyocardique	58
III.A.1.a. Positivité du diagnostic d'amylose	58
III.A.1.b. Diagnostic étiologique	58
III.A.1.c. Pattern des dépôts amyloïdes.....	59
III.A.1.d. Risques de la biopsie endomyocardique.....	60
III.A.2.Les biopsies extra-cardiaques	60
III.B. Les examens paracliniques non invasifs.....	62
III.B.1. L'électrocardiogramme (ECG)	62
III.B.2. L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT).....	63
III.B.3.L'IRM cardiaque.....	65
III.B.3.a. Critères morphologiques, cinétiques, indice de déformation	66
III.B.3.b. Les séquences dynamiques injectées.....	67
III.B.3.c. Performances diagnostiques de l'IRM.....	72
III.B.4. La scintigraphie osseuse/cardiaque aux bisphosphonates	74
III.B.4.a.Avant-propos.....	74
III.B.4.b.Historique.....	75
III.B.4.c.Les radiotraceurs	75
III.B.4.d.Le protocole	76
III.B.4.e.Performance diagnostique des radiotraceurs.....	77
III.B.4.f.La phase tardive; la référence.....	78
III.B.4.g.La phase précoce.....	81
III.B.4.h.La tomoscintigraphie thoracique tardive.....	82
III.B.4.i. Les fixations extra-cardiaques.....	83
III.B.4.j.Perspectives de la scintigraphie aux bisphosphonates dans l'amylose cardiaque.....	84
III.B.5. Les autres radiotraceurs de médecine nucléaire	85
III.B.5.a. La scintigraphie aux anticorps anti-myosine marqué à l'indium 111.....	85

III.B.5.b. La TEP-TDM au Thioflavine-T et dérivés du stilbène (¹¹ C–Pittsburgh compound-B (PiB), ¹⁸ F–florbetaben et ¹⁸ F–florbetapir)	86
III.B.5.b.1. Le ¹⁸ F-florbetapir.....	86
III.B.5.b.2. Le ¹⁸ F-Florbetaben.....	87
III.B.5.b.3. Le ¹¹ C –PiB	88
III.B.5.c. Les antiprotéases (^{99m} Tc-aprotinine)	90
III.B.5.d. Composant amyloïde P sérique marqué à l'Iode 123	90
III.B.5.e. Le ¹⁸ F-NaF en TEP	91
III.B.5.f. TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG TEP-TDM	93
III.B.5.g. ¹²³ I-mIBG (metaiodobenzylguanidine)	94
III.B.5.h. Gold standard en imagerie.....	96
III.B.6.Les marqueurs biologiques	99
III.B.6.a. ANP, BNP, NT-proBNP	99
III.B.6.b. Les troponines cardiaques	102
III.B.6.c. Concentration sérique en TTR.....	103
IV-Traitement de l'amylose cardiaque	104
IV.A. Traitement médicamenteux symptomatique.....	104
IV.A.1. Traitement de l'insuffisance cardiaque	104
IV.A.2 .Traitement symptomatique des troubles du rythme cardiaque	104
IV.A.3.Traitement anti-thrombotique	105
IV.A.4.Traitement des troubles dysautonomiques	105
IV.B. Dispositifs cardiaques implantables.....	105
IV.C. Assistance circulatoire	106
IV.D. Le traitement spécifique.....	106
IV.D.1. Dans l'amylose AL	106
IV.D.1.a. Les chimiothérapies	107
IV.D.1.b. La greffe de cellules souches	110
IV.D.1.c. La transplantation cardiaque	110
IV.D.2. Dans l'amylose à transthyrétine héréditaire (mutée)	111
IV.D.2.a. Les transplantations/greffes.....	111
IV.D.2.b.Les stabilisateurs du tétramères	112
IV.D.2.c.Autres.....	113
IV.D.2.d.Conseil génétique	114
IV.D.3. Dans l'amylose cardiaque à transthyrétine wild-type (sénile)	114
Partie II - Problématique actuelle.....	115

Partie III – Etude locale de la corrélation scintigraphie au 99mTc-DPD et BNP : à propos de 13 cas des HUS	118
I. Introduction.....	118
II. Méthodes	118
II.A. Patients et design de l'étude.....	118
II.B. Population de patients	118
II.C. Protocole et analyse des acquisitions scintigraphiques	121
II.D. Evaluation quantitative de la fixation myocardique par le ratio H/WBR	122
II.E. Evaluation quantitative de la fixation scintigraphique par H/CL ratio	123
II.F. Evaluation quantitative de la fixation scintigraphique par H/B ratio	125
II.G. Analyse des acquisitions tomoscintigraphiques	126
II.H. Dosage du BNP	127
II.I. Analyse statistique	128
III. Résultats	128
IV. Discussion.....	129
IV.A. Relation entre la surcharge en dépôts amyloïdes et l'évolution de l'amylose à transthyréline.....	129
IV.B. Relation entre la fixation des radiotraceurs osseux en scintigraphie et les dépôts de surcharge amyloïde	130
IV.C. Relation entre le BNP et évolution de la maladie	132
IV.D. Interprétation de la corrélation négative entre le BNP et la fixation cardiaque du radiotraceur osseux.....	133
IV.E. Limites de notre étude	135
V. Conclusion	136

Figures :

Figure 1 : photographie de dépôts amyloïdes, au microscope optique (champ de vue x250) avec coloration au rouge Congo (a) et aspect de biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée (b).....	34
Figure 2 : schéma illustratif du principe du strain en échographie trans-thoracique cardiaque.	64
Figure 3 : analyse de la cinétique des chélates de gadolinium entre les compartiments sous-endocardique et sanguin dans l'amylose cardiaque.	68
Figure 4 : comparaison des temps T1 sous-endocardique et sous-epicardique entre les patients atteints d'amylose cardiaque et les patients de controle.	70
Figure 5 : illustration des différents grades de fixation myocardique selon l'échelle visuelle de Perugini en scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD.	79
Figure 6 : résumé des performances diagnostiques des traceurs de plaque amyloïde dans l'amylose cardiaque utilisés en tomographie par émission de positons.	89
Figure 7 : illustration de la réalisation du ratio HR/WBR.	123
Figure 8 : illustration de la réalisation du ratio H/CL.	124
Figure 9 : illustration de la réalisation du ratio H/B.	126
Figure 10 : exemples de pattern de fixation du ^{99m}Tc -DPD en tomoscintigraphie..	127

Tables:

Table 1 : Liste des principales protéines fibrillaires amyloïdes selon la classification de l'International Society of Amyloidosis, de leur précurseur et de la topographie des atteintes tissulaires.	32
Table 2 : Résumé des différentes études épidémiologiques s'intéressant à l'incidence de l'amylose AL.	40
Table 3 : Résumé des principaux organes atteints dans l'amylose AL selon les recommandations de la version 2 (2014) du National Comprehensive Cancer Network. Pour chaque organe ou tissu, critères cliniques et paracliniques nécessaires pour confirmer l'atteinte amyloïde de l'organe en question.	42
Table 4 : Résumé des critères de réponse thérapeutique dans le suivi de l'amylose AL selon les recommandations de la version 2 (2014) du National Comprehensive Cancer Network. Pour chaque organe atteint sont précisés les critères cliniques ou paracliniques d'évaluation de la réponse thérapeutique.	43
Table 5 : Récapitulatif du rôle des biomarqueurs et examens d'imagerie dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'amylose cardiaque.	98
Table 6 : Consensus sur l'évaluation des réponses hématologiques dans le suivi des amyloses à chaînes légères.	109
Table 7 : Résumé des caractéristiques cliniques des patients inclus dans notre étude.	119
Table 8 : Résumé des caractéristiques à l'échographie cardiaque trans-thoracique des patients inclus dans notre étude.	120
Table 9 : Résumé des caractéristiques scintigraphiques et tomoscintigraphiques des patients inclus dans notre étude.	121

Glossaire des abréviations et acronymes :

Amylose AA : amylose sérique A (ou serum amyloid A amyloidosis en anglais)

AEF : amyloid enhancing factor

AL : amyloid light chain, désigne les dépôts histologiques

Amylose AL: amylose à chaînes légères (ou amyloid light chain amyloidosis en anglais)

ANP : peptide natriurétique de type A (ou auriculaire)

ARN : acide ribonucléique

AUC : aire sous la courbe (area under the curve en anglais)

ATTR : amylose cardiaque à transthyrétine

ATTRwt : amylose cardiaque à transthyrétine wild-type

BAV : bloc atrio-ventriculaire

BMI : body mass index

BNP : peptide natriurétique de type B

CHU : centre hospitalo-universitaire

¹¹C-PiB : Pittsburg compound B marqué au carbone 11

CMD : cardiomyopathie dilatée

CMH : cardiomyopathie hypertrophique

CMR : cardiomyopathie restrictive

ECG : électrocardiogramme

ETT : échographie transthoracique

FAP (anglais) : polyneuropathie amyloïde familiale (NAF)

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

GLS : global longitudinal strain

Holter-ECG : Holter électrocardiogramme

H/CL : Heart/Controlateral Lung

HR : heart retention

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

INSERM : institut national de la santé et de la recherche
médicale

ISA : International Society of Amyloidosis

IRM : imagerie par résonance magnétique

kDa : kilodalton

MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance

NT-proBNP : N-terminal pro brain natriuretic peptide

NAF : neuropathie amyloïde familiale (FAP en anglais)

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NHS : National Health Service

^{99m}Tc-PYP : pyrophosphate technétié

ROC courbe : courbe receiver operating characteristic

ROI : region of interest

SAA protéine : protéine serum amyloid A

SAP : serum amyloid P component

SPECT : single photon emission computed tomography
(tomoscintigraphie monophotonique, soit TEMP, en français)

SUV : standardized uptake value

TEP-TDM : tomographie par émission de positons couplée à
une tomodensitométrie (PET-CT en anglais)

TEMP : tomographie par émission monophotonique (SPECT en anglais)

TTR : transthyrétine

VCD : association bortezomib, endoxan, dexamethasone

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

Remerciements :

Que l'on soit nostalgique ou pas vraiment, la thèse symbolise la fin d'une tranche de vie. Elle marque une étape avec l'obtention du titre de Docteur en médecine après plus de dix ans d'études.

Poulotté dans la maison familiale à Reichstett jusque tardivement, je n'oublierai jamais le dévouement de mes parents qui se sont toujours démenés pour me proposer les conditions idéales pour étudier. J'en retiendrai notamment la bienveillance exceptionnelle de ma mère afin que je ne manque de rien : sur le plan calorique surtout où elle s'acharnait à l'aide des talents de mon père –et excès parfois– à ce que je maintienne une carrure « robuste » avec une pléthore de graisses animales à chaque repas. Impossible d'oublier leur empathie inébranlable à travers mes périodes de doutes, de remises en question, et même quand un zeste de mauvaise foi épiçait mes plaintes. Ma sœur aussi, à travers ses conseils toujours avisés et pertinents, m'a appris à considérer les situations par un prisme différent et à encaisser sans broncher.

On se focalise fréquemment sur ce qui ne marche pas à l'hôpital. Mais on aborde moins ce qui nous y impressionne. Et pourtant au cours de notre parcours, on y rencontre des personnes remarquables. Par leurs compétences, leur implication, leur abnégation, elles impactent nos vies professionnelle comme privée et ce, même dans mes stages hors de ma spécialité. Je pense notamment aux équipes de radiothérapie (les chefs : Pierre, Audrey, Inès.. et tous mes co-internes pour nos pauses midi du cosmos : Adrien, Yvan, Waissi, Julie-Charlotte, Marion, Martin, Jonathan, Laura, Hugo..) ainsi que de radiologie (Pierre, Antoine...). Je pense également à Aïna : à notre rencontre lors d'une garde aux urgences où je n'étais décidément pas prêt à affronter la Cerbère du scanner, à mes premières vacances en radiologie avec la tornade Venkatasamy, à notre amitié sincère plus tard. Merci pour ton soutien permanent, tes conseils toujours pertinents et ton incroyable clairvoyance.

Je tiens bien entendu à remercier chaleureusement toutes les personnes du service qui m'ont soutenu pendant l'élaboration de ma thèse comme en routine clinique :

-à l'équipe des manipulatrices toujours au top ;

-à tous mes co-internes et chefs dont je suis fier d'affirmer que nos relations ne se limitent pas au strict cadre du travail : Marie-Soline, Benjamin, Mehdi, Julien, Céline, Caroline, Fabrice, François, Eric... Particulièrement à Valentin qui est une inspiration au quotidien en tant que plus grand médecin nucléaire que je connaisse aussi bien qu'en tant que personne ;

-pour finir, à tous mes amis bien-aimés qui sont ma deuxième famille et font de Strasbourg un endroit si spécial pour moi, les proches et ceux que j'ai perdus de vue : Louis (pour le Gainz), Mathieu, Giovanni et Diane, Laura, Robin, Guillaume, Maeva, Kévin, Maxence, Benjamin, Victor, Mehdi, Antoine, Lucas, Romain, Chloé, David, Mathilde, Valentin, Jean-Loup, Arnaud, Fanny, Benjamin, Agathe, Jérôme, Camille, Hélène, Anne-Louise... Et j'en oublie, beaucoup...

A M. le Pr I.J. Namer :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'apporter votre expertise clinique et scientifique. Vous avez permis la création de ce travail, l'avez suivi avec intérêt et y avez apporté d'importantes contributions. Vous m'avez permis d'évoluer au sein de votre service pendant mon internat et vous m'avez également permis de mener à bien les différentes échéances de mon internat dans des conditions idéales. Au fil des stages, vous m'avez accordé progressivement des responsabilités, de l'autonomie et votre confiance. Soyez assuré de tout mon respect et de ma considération.

A M. le Pr G. Roul :

Vous nous faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans notre jury de thèse. Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans votre intérêt pour notre examen et vos patients constituent l'essentiel des patients qui nous sont adressés. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A M. le Pr A. Imperiale :

Tu me fais l'honneur d'être membre de mon jury de thèse et d'apporter ton expertise clinique et scientifique. Depuis nos premières vacances à Haute-pierre ensemble, tu as toujours fait preuve de bienveillance en partageant tes connaissances avec dynamisme et enthousiasme. Au quotidien, tu m'as appris à développer une curiosité médicale et un sens critique afin d'essayer de progresser continuellement. En plus de ton inestimable dévouement à élever le niveau des étudiants/internes et à faire progresser l'état des connaissances, je n'oublierai jamais tes qualités humoristiques pendant les traditionnelles virées café du matin ou les vacances chargées du mercredi, avec certaines discussions mémorables. Je te prie d'accepter toute ma reconnaissance et mon admiration.

A M. le Dr C.Blondet :

C'est un grand honneur et un plaisir de t'avoir eu à mes côtés pour la réalisation de ce travail qui symbolise la fin de dix années d'études. J'ai eu la chance d'être sous ta supervision lors de mes premiers pas au CHU et à chacun de mes stages suivants, de profiter de ton expertise en cardiologie nucléaire et de ta finesse sémiologique jusqu'à finir par y prendre goût. J'ai également apprécié ton compagnonnage dans tous les autres domaines où tu excelles : de la physique quantique, à l'histoire de France, en passant par l'histoire des sciences du langage. Je n'oublierai jamais tes impressionnants talents littéraires, ton radicalisme sémantique, ni tes qualités humaines : ton intégrité, ton altruisme, ton humilité, ta patience, ta bienveillance et j'en passe. Sois assuré de toute ma reconnaissance pour tes enseignements, professionnels et personnels ; j'espère en faire bon usage à l'avenir.

Partie I : Amylose cardiaque : revue de la littérature

I-L'amylose systémique

I.A. Définition de l'amylose systémique

I.A.1. Définition générale de l'amylose systémique

L'amylose est un vaste groupe de maladies. C'est une maladie rare qui se caractérise par la présence de dépôts de protéines insolubles dans les tissus. La substance amyloïde a initialement été rapportée à de l'amidon, d'où le nom d'amylose proposé en 1860 par Virchow. Le précurseur du dépôt amyloïde est protéique essentiellement, et très peu glucidique. Les amyloses appartiennent au groupe des maladies de surcharge (appelées anciennement thésaurismoses) et de manière plus actuelle au groupe des maladies du repliement protéique (groupe dans lequel se trouve la maladie de Creutzfeld-Jakob). D'un point de vue étymologique, l'anglais propose une distinction entre clinique et histologique. Le terme "amyloid" est utilisé pour désigner la lésion histologique et "amyloidosis" pour la maladie. En français, l'amylose s'emploie aussi bien pour les dépôts histologiques que pour la maladie.

En microscopie optique, les dépôts amyloïdes sont extracellulaires ; amorphes et homogènes, ils ne peuvent pas être distingués des dépôts protéiques d'autre origine¹. En microscopie électronique, les dépôts amyloïdes sont visualisés sous forme de fibrilles linéaires, non branchées, disposées en amas désordonnés. Leur longueur est très variable contrairement à leur diamètre compris entre 7,5 et 10 nm. Les fibrilles sont formées de protofilaments (quatre à six) enroulés en hélices. L'organisation de ces protéines se fait sous forme de feuillets anti-parallèles β -plissés. Les extrémités N- et C-terminales des fibrilles sont orientées dans des directions opposées ; cette conformation permet la fixation de la coloration au rouge Congo classique. Une orientation β -parallèle, avec des extrémités N- et C-terminales de même direction est rare². Cette forme en feuillets β perturbe le

¹ A Jaccard et J.-P Femand, « Amyloses », *EMC - Hématologie* 1, n° 2 (juin 2004): 46- 58, <https://doi.org/10.1016/j.emch.2004.02.001>.

² Michael R. Sawaya et al., « Atomic structures of amyloid cross- β spines reveal varied steric zippers », *Nature* 447, n° 7143 (24 mai 2007): 453- 57, <https://doi.org/10.1038/nature05695>.

fonctionnement des organes vitaux en s'y déposant. Plus de 27 pré-protéines différentes sont à même de constituer des fibrilles amyloïdes. La substance amyloïde est à l'origine d'une augmentation du volume et du poids de l'organe infiltré ; sa surface devient lisse et ferme. Ces organomégalies conduisent à terme à un dysfonctionnement ou des défaillances³.

I.A.2. Nomenclature de l'amylose systémique

Les recommandations de l'ISA (International Society of Amyloidosis) de 2010 proposent une nomenclature des amyloses systémiques, appelée ISA Nomenclature Committee reposant sur la nature chimique du dépôt de la protéine fibrillaire amyloïde⁴.

La protéine est ainsi désignée par la lettre A suivie d'un suffixe représentant son précurseur ou son parent. La nomenclature la plus communément utilisée concerne l'amylose dont la protéine fibrillaire dérive des immunoglobulines à chaînes légères (AL pour « amyloid light chains » en anglais) : on utilise l'abréviation AL pour la protéine fibrillaire amyloïde à chaîne légère et le terme « amyloidosis AL (amyloid light chain) » pour désigner la maladie amylose à chaînes légères. En français, la distinction entre amyloid et amyloidosis n'existe pas, nous nous permettrons donc d'utiliser les abréviations « amylose AL » ou simplement « AL » sans faire la distinction entre les versants clinique et histologique de la maladie.

Cette nomenclature est actuellement retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le comité de la nomenclature ISA recommande également l'arrêt de l'utilisation des lettres grecques: les variantes alléliques des protéines SAA par exemple doivent être désignées SAA1.1, 1.2, 1.3 et 1.4 au lieu de SAA1 α , β , γ et δ .

La Table 1 issue de l'ISA⁵, répertorie les différentes protéines fibrillaires amyloïdes selon leur nomenclature ISA, leur précurseur et la répartition de l'atteinte (systémique ou localisée).

³ Gilles Grateau et al., « Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines », *médecine/sciences* 21, n° 6- 7 (juin 2005): 627- 33, <https://doi.org/10.1051/medsci/2005216-7627>.

⁴ Jean D. Sipe et al., « Amyloid Fibril Protein Nomenclature: 2010 Recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis », *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 17, n° 3- 4 (septembre 2010): 101- 4, <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>.

⁵ Jean D. Sipe et al., « Amyloid Fibril Protein Nomenclature: 2010 Recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis », *Amyloid* 17, n° 3- 4 (septembre 2010): 101- 4, <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>.

Les protéines amyloïdes les plus fréquemment rencontrées sont AA, AH, ATTR, A β ₂M et AA ⁶.

Table I. Amyloid fibril proteins and their precursors in humans.*

Amyloid protein	Precursor	Systemic (S) or localized, organ restricted (L)	Syndrome or involved tissues
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	Primary Myeloma-associated
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	Primary Myeloma-associated
A β ₂ M	β ₂ -microglobulin	S L [†]	Hemodialysis-associated Joints
ATTR	Transthyretin	S L [‡]	Familial Senile systemic Tenosynovium
AA	(Apo)serum AA	S	Secondary, reactive
AApoAI	Apolipoprotein AI	S L	Familial Aorta, meniscus
AApoAII	Apolipoprotein AII	S	Familial
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	Sporadic, associated with aging
AGel	Gelsolin	S	Familial (Finnish)
ALys	Lysozyme	S	Familial
AFib	Fibrinogen α -chain	S	Familial
ACys	Cystatin C	S	Familial
ABri	ABriPP	S	Familial dementia, British
ALect2	Leukocyte chemotactic factor 2	S	Mainly kidney
ADan*	ADanPP	L	Familial dementia, Danish
A β	A β protein precursor (A β PP)	L	Alzheimer's disease, aging
APrP	Prion protein	L	Spongiform encephalopathies
ACal	(Pro)calcitonin	L	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	Islets of Langerhans Insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	Aging pituitary Prolactinomas
AIns	Insulin	L	Iatrogenic
AMed	Lactadherin	L	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	Cornea, familial
ALac	Lactoferrin	L	Cornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	Odontogenic tumors
ASemI	Semenogelin I	L	Vesicula seminalis

*Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

[†]ADan comes from the same gene as ABri.

[‡]Also called 'amylin'.

Table 1

Liste des principales protéines fibrillaires amyloïdes selon la classification de l'International Society of Amyloidosis, de leur précurseur et de la topographie des atteintes tissulaires.

La classification clinique de l'amylose AL en tant que primaire ou secondaire à un myélome ou, pour l'amylose AA, en tant qu'amylose secondaire est ambiguë et obsolète. Elle ne doit plus être utilisée selon les recommandations de 2010 de l'ISA. L'intérêt de désigner l'amylose par sa protéine fibrillaire sera expliqué dans le chapitre I.A.5.

⁶ Jean D. Sipe et al., « Amyloid Fibril Proteins and Amyloidosis: Chemical Identification and Clinical Classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines », *Amyloid* 23, n° 4 (octobre 2016): 209- 13, <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986>.

I.A.3. Définition biochimique du dépôt amyloïde

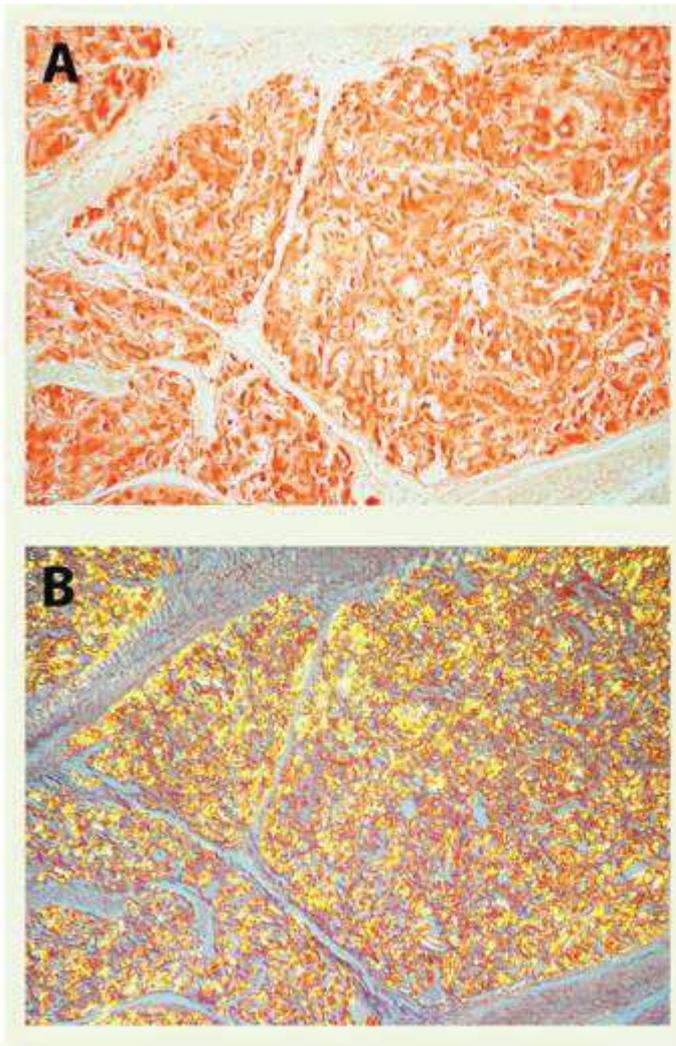
I.A.3.a. La protéine fibrillaire de l'amylose

Une fibrille est un filament fin et rigide non ramifié de 10 nm de diamètre (soit entre 75 et 100 Å) mais leur longueur reste encore indéterminée. L'étude ultra-structurale révèle que les fibrilles sont enchevêtrées sans branchement les unes par rapport aux autres. L'analogie d'un paquet d'épingles jetées à terre est proposée par le Dr Grateau. Les fibrilles lient le colorant rouge Congo. Cette fixation au rouge Congo n'est cependant pas suffisante pour le diagnostic ; certains collagènes le fixent également.

La biréfringence verte en microscopie à polarisation est plus spécifique de l'amylose. Quand elles sont isolées et analysées par diffraction des rayons X, les fibrilles présentent un modèle de diffraction croisée β caractéristique. Ces colorations des fibrilles amyloïdes sont présentées sur la photographie (Figure 1), utilisée dans l'article de Grateau *et al* nommé « Amylose, un modèle de maladie de repliement des protéines »⁷.

⁷ Grateau et al., « Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines ». médecine/sciences, 10.1051/medsci/2005216-7627

Figure 1
Goitre amyloïde au cours d'une amylose AA.



Dépôts amyloïdes massifs colorés en rouge brique (congophilie) (A) (x250) et biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée (B).

Figure 1 : photographie de dépôts amyloïdes, au microscope optique (champ de vue x250) avec coloration au rouge Congo (A) et aspect de biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée (B).

I.A.3.b. Autres composants biochimiques du dépôt amyloïde

La fibrille amyloïde représente 95% de la substance amyloïde. Les deux principaux autres éléments connus sont:

-l'héparine sulfate protéoglycane ;

-le composant-P amyloïde qui est calcium dépendant et dont le rôle est la liaison des fibrilles entre elles. C'est ce composant qui serait à l'origine de la fixation des biphosphonates technétisés à la scintigraphie, hypothèse non unanimement validée dans la littérature.

I.A.4. Pathogénèse des dépôts fibrillaires amyloïdes

La formation d'un dépôt amyloïde fait intervenir les plusieurs composants sus-jacents. Les protéines fibrillaires précurseurs s'associent initialement au composant-P amyloïde afin d'assurer leur liaison⁸. Puis l'Amyloid Enhancing Factor (AEF), composé multi-protéique, va favoriser l'aggrégation et la croissance du dépôt amyloïde⁹. Ces 3 composants interagissent dans une seconde étape avec les glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire (dont l'héparine sulfate protéoglycane cité précédemment), pour former le dépôt¹⁰. Considéré comme fixé à la matrice et inerte, il est considéré comme inaccessible à la protéolyse physiologique¹¹. Les organes atteints sont toujours les témoins de ces dépôts extra-cellulaires de fibrilles amyloïdes; en revanche, leur responsabilité dans l'altération de la fonction de ces organes cibles est discutée. Certains auteurs suggèrent que ces dépôts ne sont que des épiphénomènes, c'est-à-dire de simples témoins de l'amylose. Par exemple, on ne retrouve pas de corrélation entre l'importance des dépôts amyloïdes à la biopsie rénale et la dégradation de la fonction rénale chez ces patients. De plus, un traitement cliniquement efficace ne permet pas de réduire la charge en dépôts amyloïdes, lorsqu'on

⁸ M. B. Pepys et al., « Amyloid P component. A critical review », *Amyloid* 4, n° 4 (1 janvier 1997): 274- 95, <https://doi.org/10.3109/13506129709003838>.

⁹ Barbara Kluge-Beckerman et al., « A Cell Culture System for the Study of Amyloid Pathogenesis », *The American Journal of Pathology* 155, n° 1 (juillet 1999): 123- 33, [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65107-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65107-3).

¹⁰ John B. Anclin et Robert Kisilevsky, « The Heparin/Heparan Sulfate-Binding Site on Apo-Serum Amyloid A: IMPLICATIONS FOR THE THERAPEUTIC INTERVENTION OF AMYLOIDOSIS », *Journal of Biological Chemistry* 274, n° 11 (12 mars 1999): 7172- 81, <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7172>.

¹¹ N. Magy-Bertrand, « Actualités sur les amyloses », *La Revue de Médecine Interne* 37, n° 8 (août 2016): 529- 35, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.029>.

réalise des biopsies rénales successives chez des patients atteints d'amylose AL¹². L'implication des protéines circulantes dites "pré-fibrillaires" dans l'altération de la fonction cardiaque dans l'ATTR et l'AL est supposée dans l'étude de Sousa : des biopsies nerveuses pratiquées chez des individus qui étaient porteurs asymptomatiques d'une mutation V30M de l'ATTR ont mis en évidence par immunohistochimie utilisant les anticorps anti-TTR et microscopie électronique des agrégats de protéines pré-fibrillaires qui ne prenaient pas la coloration au rouge Congo. L'effet toxique des agrégats de ces protéines pré-fibrillaires était mis en évidence par l'activation du facteur nucléaire κ B et des cytokines pro-inflammatoires sur les biopsies avant l'apparition des premiers signes de maladie¹³. Pour information, le terme NF- κ B désigne « nuclear factor-kappa B » qui est une protéine de la super-famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse au stress cellulaire: lorsqu'elle est activée, elle déclenche la transcription de gènes anti-apoptotiques dans le noyau.

I.A.5. Intérêt de caractériser la protéine fibrillaire amyloïde dans l'amylose systémique

Plusieurs types de protéines fibrillaires amyloïdes peuvent se déposer dans un tissu donné. Par exemple, les amyloïdoses héréditaires telle que la PAF (polyneuropathie amyloïde familiale) sont chimiquement et cliniquement hétérogènes mais sont regroupées par une nomenclature proposée à une époque où la nature biochimique de la protéine était inconnue. Cette nomenclature est encore rencontrée, pourtant elle regroupe ainsi des formes d'amylose AL, ATTR avec mutation (V30M ou ATTRY78F) qui constituent un groupe hétérogène de pathologies, avec des pronostics variables et nécessitent surtout des traitements différents.

¹² J. Hillengass et al., « Clinical Evidence for Immunomodulation Induced by High-Dose Melphalan and Autologous Blood Stem Cell Transplantation as Cause for Complete Clinical Remission of Multiple Myeloma-Associated Cryoglobulin-Vasculitis », *International Journal of Hematology* 88, n° 4 (novembre 2008): 454- 56, <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0177-1>.

¹³ Mónica Mendes Sousa et al., « Deposition of Transthyretin in Early Stages of Familial Amyloidotic Polyneuropathy », *The American Journal of Pathology* 159, n° 6 (décembre 2001): 1993- 2000, [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63050-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63050-7).

I.B. Épidémiologie de l'amylose systémique

La littérature concernant les données épidémiologiques des amyloses systémiques est pauvre, particulièrement pour l'Europe. Il n'existe pas d'étude donnant un chiffre précis de l'incidence ou de la prévalence en France. Les amyloses sont considérées comme des maladies rares et classées maladies orphelines par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). L'incidence aux États-Unis est estimée à 12,7 cas/million d'habitants/an¹⁴. L'étude de Kyle publiée en 1992 reste citée comme une des seules références épidémiologiques et estime l'incidence de l'amylose AL à 3 à 5 cas par million d'habitants par an aux États-Unis. Une autre étude britannique, s'appuyant sur l'analyse de certificats de décès, estime l'incidence à environ 10 cas par million d'habitants par an et l'identifie comme cause du décès dans 0,58 cas sur 1000¹⁵. Une étude prospective argentine retrouve des résultats dans le même ordre de grandeur, avec une incidence (par millions d'habitants par an) de 13,52 pour l'ATTRwt (IC95% : 8,15–22,43), de 10,85 pour l'AL (IC95% : 6,16–19,11), et de 1,80 pour l'AA (IC95% : 0,45–7,23). Les ratios hommes/femmes étaient de 21 (IC95% 2–161) pour l'ATTRwt, de 2,12 (IC95% 0,67–6,69) pour l'AL et de 1,52 (IC95% : 0,09–24,25) pour l'AA¹⁶.

¹⁴ Jennifer H. Pinney et al., « Systemic Amyloidosis in England: An Epidemiological Study », *British Journal of Haematology* 161, n° 4 (mai 2013): 525-32, <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>.

¹⁵ Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, et Philip N Hawkins, « Systemic amyloidosis », *The Lancet* 387 (juin 2016): 2641-54, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).

¹⁶ María Adela Aguirre et al., « Incidence Rate of Amyloidosis in Patients from a Medical Care Program in Buenos Aires, Argentina: A Prospective Cohort », *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 23, n° 3 (septembre 2016): 184-87, <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>.

II-L'amylose cardiaque

L'atteinte cardiaque est définie par l'infiltration de la matrice extracellulaire par des dépôts fibrillaires amyloïdes. En cas d'atteinte myocardique, on parle d'amylose cardiaque, qu'elle soit associée ou non à d'autres atteintes systémiques. Trois types d'amylose cardiaque sont le plus fréquemment retrouvés :

- l'amylose AL ;
- l'ATTR sauvage ;
- l'ATTR mutée¹⁷.

II.A. L'amylose AL

II.A.1.Epidémiologie

Comme le suggèrent les différents traités sur le sujet (notamment celui du Dr T. Damy du Réseau Amylose du CHU Henri Mondor ainsi que celui du Dr A. Jaccard), il n'y a pas d'étude française épidémiologique permettant d'avoir une idée précise de l'épidémiologie des amyloses systémiques, et donc de l'amylose AL. On considère que l'amylose AL est 5 à 10 fois moins fréquente que le myélome multiple et, si l'on retient la même incidence qu'aux États-Unis (9 cas/million d'habitants/an), l'incidence annuelle se situe grossièrement aux alentours de 500 cas en France¹⁸. Au Royaume-Uni, une étude menée par le réseau national de l'amylose (National Amyloidosis Centre) et commissionnée par le National Health Service (NHS) propose une incidence d'amylose systémique (tout sous-type confondu) de 4/100 000 personnes, qui sous-estimerait cependant de moitié la réelle incidence selon les auteurs (plus proche de 8/100 000 selon eux)^{19,20}. L'incidence est considérée comme stable sur les trente dernières années et estimée à 1,2/100 000 personnes-années (IC95%: 0,8-1,6 pour

¹⁷ N. Magy-Bertrand, « Actualités sur les amyloses », *La Revue de Médecine Interne* 37, n° 8 (août 2016): 529- 35, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.029>.

¹⁸ A Jaccard et J.-P Femand, « Amyloses », *EMC - Hématologie* 1, n° 2 (juin 2004): 46- 58, <https://doi.org/10.1016/j.emch.2004.02.001>.

¹⁹ Jennifer H. Pinney et al., « Systemic Amyloidosis in England: An Epidemiological Study », *British Journal of Haematology* 161, n° 4 (mai 2013): 525- 32, <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>.

²⁰ Jason N. Dungu et al., « CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis », *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, n° 2 (février 2014): 133- 42, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>.

100 000 personnes-années) aux Etats-Unis. Selon cette incidence, l'estimation du nombre de nouveaux cas d'amylose à chaînes légères devrait s'élever à 3 853 cas par an aux Etats-Unis²¹. Une autre étude américaine retrouve également une incidence comparable de 9,7 à 14,0 cas par million d'habitants-années et sans augmentation significative sur la période de 2007 à 2015. La prévalence était estimée à 15,5 cas par million d'habitants par an en 2007 puis à 40,5 cas par million d'habitants par an en 2015 ; soit une augmentation annuelle de la prévalence de 12%. Cette augmentation annuelle de la prévalence pourrait s'expliquer par la progression de la survie globale des patients atteints d'amylose AL²². Des résultats similaires sortent d'une étude française (Limousin), avec une incidence estimée à 12,5 amyloses AL par million d'habitants-années (soit 1,25/100 000 habitants-années ; IC95%: 5,6–19,4) avec une prévalence de 58 patients par million d'habitants (5,8/100 000 habitants ; IC95%: 43–73). L'atteinte cardiaque était estimée à 70% des cas et l'atteinte rénale à 72%²³. Une étude suédoise retrouve une incidence évaluée à 8,29 cas par million d'habitants-années et une autre argentine à 10,85 cas par million d'habitants-années (IC95%: 6,16 -19,11)^{24,25}. Les incidences de l'amylose AL sont résumées dans le Tableau 2, issu de l'article « Incidence of

²¹ Robert A. Kyle et al., « Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015 », *Mayo Clinic Proceedings*, janvier 2019, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041>.

²² Tiffany P. Quock et al., « Epidemiology of AL Amyloidosis: A Real-World Study Using US Claims Data », *Blood Advances* 2, n° 10 (22 mai 2018): 1046- 53, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402>.

²³ D Mohty et al., « P1813Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study », *European Heart Journal* 39, n° suppl_1 (1 août 2018), <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1813>; Kari Hemminki et al., « Incidence and Survival in Non-Hereditary Amyloidosis in Sweden », *BMC Public Health* 12, n° 1 (décembre 2012), <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-974>.

²⁴ Hemminki et al., « Incidence and Survival in Non-Hereditary Amyloidosis in Sweden ».10.1186/1471-2458-12-974

²⁵ Aguirre et al., « Incidence Rate of Amyloidosis in Patients from a Medical Care Program in Buenos Aires, Argentina ». <http://doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>

AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015 »²⁶.

TABLE 4. Epidemiology Studies in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis				
Reference, year	Location	Design	Age/sex	Yearly incidence (per 100,000 person-years)
Present study	Olmsted County	1990-2015: Population-based study; primarily mass spectrometry typing	Median age, 76 y; 54% men	1.2 (95% CI, 0.8-1.6) ^a
Duhamel et al, ⁹ 2017	Limousin region, France	2012-2016: Population-based study; no mention of amyloid typing method	Median age, 72.5 y; 70% men	1.25 (95% CI, 0.56-1.94) ^b
Quock et al, ¹⁰ 2018	USA	2007-2015: US claims data	Mean age, 64 y; 54% male	1.08-1.52 ^b
Pinney et al, ⁶ 2013	England	2008: Extrapolated through death certificates and referral rates to and amyloidosis types at the National Amyloidosis Centre	Peaked at age 60-69 y	0.3 ^c
Hemminki et al, ⁷ 2012	Sweden	2001-2018: Extrapolated through myeloma statistics and amyloid hospital discharge diagnoses	No data	0.32 ^c
Aguirre et al, ⁸ 2016	Argentina	2006-2015: Extrapolated through registrants in the Medical Care Program in Buenos Aires	No data	0.61 (95% CI, 0.26-0.97) ^{a,d}

^aAge and sex adjusted.
^bCrude estimate.
^cAdjusted for age only.
^dAdjusted to the Buenos Aires 2010 census.

Table 2

Résumé des différentes études épidémiologiques s'intéressant à l'incidence de l'amylose AL.

L'amylose AL représente environ les deux tiers des amyloses diagnostiquées en France depuis la baisse de l'incidence de l'amylose AA, grâce au meilleur traitement des infections et des maladies inflammatoires chroniques. L'âge moyen du diagnostic est 65 ans et environ 10% des patients ont moins de 50 ans²⁷.

²⁶ Kyle et al., « Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015 ». [10.1016/j.mayocp.2018.08.041](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041)

²⁷ Estelle Desport et al., « AL Amyloidosis », *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7, n° 1 (2012): 54, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54>.

II.A.2.Etiologie et pathogénèse

L'amylose à chaînes légères (AL) est une maladie liée au dépôt extracellulaire de chaînes légères libres (ou plus rarement de chaînes lourdes : amylose AH) d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B de la moelle osseuse. Cette population est le plus souvent plasmocytaire avec une infiltration médullaire faible, en moyenne de 7 %, mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur la ponction médullaire et donc un diagnostic de myélome²⁸. L'amylose AL entre dans le cadre plus général des gammopathies bénignes (« monoclonal gammopathy of undetermined significance », MGUS) mais aussi malignes (myélome ou maladie de Waldenström). Il s'agit le plus souvent de MGUS avec surexpression d'une chaîne lourde (IgG, par exemple) à laquelle s'associe une chaîne légère (κ ou λ) qui est responsable de l'amylose. La survenue d'une amylose est consécutive au changement structural (secondaire ou tertiaire) de la protéine monoclonale, qui sera responsable d'une anomalie de plissement de la chaîne légère. Le résultat est la formation de protofilaments de 2 à 5 nanomètres de diamètre, dont l'organisation en tresses ou câble d'acier donne des fibrilles. L'empilement perpendiculaire à l'axe du protofilament des feuilletts de la chaîne légère permet la fixation des colorants comme le rouge Congo²⁹. Contrairement à l'ATTR, le dysfonctionnement d'organe induit par l'amylose semble dépendant de l'effet mécanique des dépôts de fibrilles.

II.A.3.Manifestations cliniques

L'amylose à chaînes légères peut toucher l'ensemble des organes, à l'exception du système nerveux central³⁰. Nous évoquerons ici les localisations les plus fréquentes et omettrons les atteintes d'organe historiquement décrites dans la littérature. Il existe des critères de

²⁸ Giampaolo Merlini, David C. Seldin, et Morie A. Gertz, « Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options », *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, n° 14 (10 mai 2011): 1924- 33, <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>.

²⁹ Louise C Serpell et al., « The Protofilament Substructure of Amyloid Fibrils11Edited by F. E. Cohen », *Journal of Molecular Biology* 300, n° 5 (juillet 2000): 1033- 39, <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3908>.

³⁰ Desport et al., « AL Amyloidosis », 2012; M. Bravetti et al., « Rôle de l'IRM dans l'évaluation des cardiopathies restrictives », *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2, n° 1 (février 2019): 7- 11, <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.10.002>.

consensus d'atteintes des organes et de réponse au traitement dans l'amylose AL³¹. Les tableaux ci-dessous (Tableau 3 et 4) sont issus des guidelines du NCCN v2.2014 (National Comprehensive Cancer Network) représentent la dernière mise à jour de ces critères, établis en 2010 lors du meeting de la Société internationale de l'amylose (International Society of Amyloidosis) à Rome³².

ORGAN INVOLVEMENT AND RESPONSE TO TREATMENT BASED ON AMYLOIDOSIS CONSENSUS CRITERIA (1 OF 2)

Organ Involvement

Kidney	24-hr urine protein >0.5 g/day, predominantly albumin
Heart	Echo: mean wall thickness >12 mm, no other cardiac cause or an elevated NT-ProBNP (>332 ng/L) in the absence of renal failure or atrial fibrillation
Liver	Total liver span >15 cm in the absence of heart failure or alkaline phosphatase >1.5 times institutional upper limit of normal
Nerve	Peripheral: clinical; symmetric lower extremity sensorimotor peripheral neuropathy Autonomic: gastric-emptying disorder, pseudo-obstruction, voiding dysfunction not related to direct organ infiltration
Gastrointestinal tract	Direct biopsy verification with symptoms
Lung	Direct biopsy verification with symptoms Interstitial radiographic pattern
Soft tissue	Tongue enlargement, clinical Arthropathy Claudication, presumed vascular amyloid Skin Myopathy by biopsy or pseudohypertrophy Lymph node (may be localized) Carpal tunnel syndrome

Revised Consensus Criteria for amyloidosis involvement from XII International Symposium on Amyloidosis:

Gertz M and Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion [abstract]. *Amyloid* 2010 17(Suppl 1):48-49. (Abstract CP-B).

Gertz M, 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 79:319-328.

Table 3

Résumé des principaux organes atteints dans l'amylose AL selon les recommandations de la version 2 (2014) du National Comprehensive Cancer Network. Pour chaque organe ou tissu, sont donnés des critères cliniques et paracliniques nécessaires pour confirmer l'atteinte amyloïde de l'organe en question.

³¹ Morie A. Gertz 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, Tours, France, 18-22 April 2004 », *American Journal of Hematology* 79, n° 4 (août 2005): 319- 28, <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>.

³² Shaji K Kumar, Kelly Godby, et Thomas Martin, « NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion », *Clinical Trials*, 2017, 24.

ORGAN INVOLVEMENT AND RESPONSE TO TREATMENT BASED ON AMYLOIDOSIS CONSENSUS CRITERIA (2 of 2)

Hematologic and Organ Response Criteria

Response	Criteria
Hematologic	
Complete Response	Negative serum and urine immunofixation, normal kappa/lambda free light chain ratio, normal bone marrow
Very Good Partial Response	dFLC <40 mg/L
Partial Response	dFLC decrease ≥50%
No Response	Other
Kidney	50% decrease in 24-hour urinary protein excretion in the absence of worsening of creatinine clearance by ≥25% or increase in serum creatinine of ≥0.5 g/dL
Cardiac	Mean interventricular septal thickness decreased by 2 mm, 20% improvement in ejection fraction, improvement by 2 New York Heart Association classes without an increase in diuretic use, and no increase in wall thickness and/or a decrease in NT-ProBNP of ≥30% (minimum 300 ng/L) in patients with a creatinine clearance of ≥45 mL/min/1.73m ²
Liver	50% decrease in abnormal alkaline phosphatase value Decrease in liver size radiographically at least 2 cm

Palladini G, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis [Abstract]. Blood 2010 116: Abstract 1364.

Gertz M and Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion [abstract]. Amyloid 2010 17(Suppl 1):48-49. (Abstract CP-B).

Gertz M, 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 79:319-326.

Table 4

Résumé des critères de réponse thérapeutique dans le suivi de l'amylose AL selon les recommandations de la version 2 (2014) du National Comprehensive Cancer Network. Pour chaque organe atteint sont précisés les critères cliniques ou paracliniques d'évaluation de la réponse thérapeutique.

II.A.3.a.L'atteinte rénale

L'expression clinique de l'atteinte rénale est identique quel que soit le type d'amylose.

Elle concerne deux tiers des patients atteints d'amylose systémique AL.

-une néphropathie glomérulaire avec une protéinurie supérieure à 0,5g/jour (qui constitue le signe le plus précoce). La protéinurie non sélective retrouve généralement une albuminurie sans hématurie. A terme, l'évolution progressive chronique mène à un syndrome néphrotique et à une insuffisance rénale ;

-des oedèmes importants ;

-une atteinte interstitielle et vasculaire possible ;

-une hypertension artérielle, retrouvée dans 20 à 60% des cas selon les séries.

II.A.3.b.L'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque concerne 60% des patients au moment du diagnostic.

La symptomatologie est aspécifique et comprend classiquement:

-une cardiomyopathie restrictive avec aggravation progressive de la dyspnée ;

-des troubles de la conduction ou du rythme auriculaire et ventriculaire, en cas d'infiltration des faisceaux de conduction.

Les signes à l'électrocardiogramme seront développés plus tard; ils sont caractéristiques d'amylose mais ne permettent pas de présumer du sous-type (AL, TTR ou AA).

Les cardiomyopathies restrictives (CMR) correspondent à un groupe hétérogène de pathologies responsables d'une altération de la fonction cardiaque. Elles ont en commun un profil hémodynamique particulier ; il existe une gêne du remplissage ventriculaire, avec des anomalies de la fonction diastolique (troubles de relaxation/compliance) du fait d'une infiltration par du tissu pathologique non contractile et rigide de l'endocarde, du sous-endocarde ou du myocarde. La conséquence fonctionnelle principale de cette infiltration pariétale sera une altération de la relaxation et de la fonction diastolique ventriculaire : le profil du flux de remplissage ventriculaire sera alors de type restrictif. Les oreillettes, ainsi que la veine cave inférieure, vont se dilater alors que les ventricules seront typiquement de

petite taille. La fonction ventriculaire systolique sera souvent initialement préservée puis altérée dans les formes plus évoluées, avec une diminution de l'amplitude du mouvement systolique des anneaux mitral et tricuspide³³.

II.A.3.c. L'atteinte neurologique

Elle concerne environ 20% des patients et comprend:

- une polyneuropathie sensitivomotrice longueur-dépendante, touchant en premier la sensibilité thermo-algique. Le diagnostic différentiel est la polyneuropathie diabétique ;
- une mononeuropathie, plus rare ;
- un syndrome du canal carpien ;
- un syndrome dysautonomique: hypotension orthostatique sévère, gastro-parésie, diarrhée motrice, troubles genito-sphinctériens, troubles érectiles.

Le système nerveux central n'est pas touché dans l'amylose AL.

II.A.3.d.L'atteinte du tube digestif

C'est une atteinte fréquente quel que soit le type d'amylose, mais particulièrement dans l'amylose AL.

Plusieurs symptômes possibles:

- l'infiltrat lingual à l'origine de la classique macroglossie. Elle débute volontiers par une éruption papillaire de la muqueuse. A terme, une véritable protrusion permanente hors de la cavité buccale est parfois retrouvée, entraînant des troubles de la phonation, de la déglutition, et de la salivation ;
- l'hypertrophie des glandes salivaires rare, s'associant à une xérostomie ;
- l'infiltrat œsophagien conduisant exceptionnellement à des dysphagies, brûlures sternales et à une hémorragie. La muqueuse infiltrée présente un aspect normal en début d'évolution, puis une perte des plis, des papules voire un aspect de masse tumorale peuvent se succéder.

³³ M. Bravetti et al., « Rôle de l'IRM dans l'évaluation des cardiopathies restrictives », *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2, n° 1 (février 2019): 7- 11, <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.10.002>.

- l'infiltrat gastrique, généralement sans retentissement clinique ;
- l'atteinte intestinale, fréquente et polymorphe: troubles de la motilité digestive (possiblement aggravés par une neuropathie autonome par infiltration des plexus de Meissner et d'Auerbach), saignements occultes, syndrome de malabsorption, complications aiguës (perforations digestives, hémorragies ou obstructions intestinales). La musculature intestinale est macroscopiquement massivement infiltrée.

Bien que fréquemment asymptomatique, les dépôts de protéine fibrillaire amyloïde peuvent être retrouvés dans 80% des biopsies gastriques et rectales.

II.A.3.e. Atteintes autres

Elles sont très nombreuses et nous ne les mentionnerons pas toutes :

- l'obstruction des voies aériennes ;
- les atteintes cutanées et articulaires, pléomorphes: l'ecchymose périorbitaire sans traumatisme est très évocatrice d'amylose AL ;
- l'hépatomégalie avec une flèche hépatique mesurée à plus de 15cm, associée une élévation isolée des phosphatases alcalines sans insuffisance hépatocellulaire, détectée dès le diagnostic chez 30 % des patients ;
- l'atteinte splénique dans les formes évoluées, détectée par l'élévation de la concentration plaquettaire ;
- l'atteinte pulmonaire le plus souvent interstitielle et évoluant vers l'insuffisance respiratoire rapidement progressive lorsqu'elle intéresse les bronchioles terminales et les alvéoles ;
- des adénopathies localisées et aspécifiques ;
- des myopathies aspécifiques nécessitant une biopsie.

II.A.3.f Amylose AL localisée

L'amylose AL est chez certains patients une maladie localisée. Ce phénomène est lié au dépôt de chaînes légères monoclonales proches de leur site de synthèse, par un clone focal de plasmocytes. Les patients ne présentent aucun signe de gammopathie monoclonale. La

vessie, les voies urinaires, l'arbre trachéo-bronchique, les poumons, le larynx, les globes oculaires et la peau sont les principaux organes concernés³⁴.

II.A.4. Pronostic

II.A.4.a. La survie globale

Les amyloses constituent un groupe hétérogène de pathologies de sévérité variable en fonction du sous-type, des organes atteints et du terrain sous-jacent. Le pronostic du sous-type amylose AL est probablement le plus défavorable avec une espérance de vie au moment du diagnostic d'environ un an selon les études voire seulement cinq mois³⁵. La survie globale à quatre ans à partir du diagnostic s'est améliorée au cours de chacune des dernières décennies de suivi: la survie globale était de 21, 24 et 33% pour les périodes 1977-1986, 1987-1996 et 1997-2006, respectivement³⁶. Dans une étude bi-centrique italienne, comparant la survie globale parmi trois sous-types d'amylose cardiaque (AL, ATTR mutée et ATTR wild-type), la survie non ajustée à deux ans était de 63% (contre 98% et 100% dans les ATTR mutées et wild type respectivement). 49% des patients de ce groupe, ont présenté des événements cardio-vasculaires majeurs pendant ces deux années de suivi. Le typage AL constituait un facteur de mauvais pronostic significatif en analyse multivariée, de même qu'une insuffisance cardiaque avec dyspnée NYHA à 3 ou 4, une insuffisance rénale sévère, un âge de diagnostic élevé ainsi qu'un épaissement pariétal du septum inter ventriculaire à l'échocardiographie transthoracique. Cette étude est l'une des plus importantes source de connaissances quant au pronostic des différents types d'amylose, nonobstant des faiblesses méthodologiques, à savoir des groupes non comparables (avec un groupe amylose AL dont l'âge médian de 60 ans est significativement plus élevé que 51,5 ans dans le groupe ATTR muté) ainsi que le caractère national de l'étude. Les résultats semblent donc difficilement transposables compte tenu de l'échantillon de population, particulièrement dans le groupe muté où un seul patient ne partageait la même ascendance ethnique ; or on sait que la

³⁴ Estelle Desport et al., « AL Amyloidosis », *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7, n° 1 (2012): 54, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54>.

³⁵ Lawreen H. Connors et al., « Cardiac Amyloidosis in African Americans: Comparison of Clinical and Laboratory Features of Transthyretin V122I Amyloidosis and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis », *American Heart Journal* 158, n° 4 (octobre 2009): 607- 14, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.006>.

³⁶ Shaji K. Kumar et al., « Recent Improvements in Survival in Primary Systemic Amyloidosis and the Importance of an Early Mortality Risk Score », *Mayo Clinic Proceedings* 86, n° 1 (janvier 2011): 12- 18, <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0480>.

prévalence des mutations est corrélée aux appartenances ethniques³⁷. Une étude anglaise de Dubrey a mis en évidence le rôle pronostique défavorable de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL, qui constitue le pire facteur de mortalité, particulièrement en cas d'insuffisance cardiaque, où la médiane de survie est significativement abaissée à 0,75 année (soit environ 9 mois) contre 1,08 (soit environ 13 mois) après le diagnostic en cas d'absence d'atteinte cardiaque avérée³⁸. En plus de l'effet cytotoxique direct des chaînes légères précédemment décrit, les auteurs évoquent l'hypothèse d'un taux d'accumulation de fibrilles plus important, à l'origine de la défaillance cardiaque. La réponse thérapeutique et le degré de surcharge des organes sont des facteurs pronostiques importants. Un taux de plasmocytes supérieur à 10% est un facteur prédictif de mort prématurée.

II.A.4.b. Les facteurs pronostiques

Les différents marqueurs biologiques tels que le BNP, les résultats des examens complémentaires, la prolifération du clone plasmocytaire, le degré de réponse thérapeutique, sont développés dans les chapitres dédiés et un score de réponse thérapeutique est validé par les Guidelines du NCCN.

³⁷ Claudio Rapezzi et al., « Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types », *Circulation* 120, n° 13 (29 septembre 2009): 1203- 12, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>.

³⁸ S. Dubrey, « The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement », *QJM* 91, n° 2 (1 février 1998): 141- 57, <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.2.141>.

Concernant l'atteinte cardiaque des amyloses, la nosologie est dominée par l'amylose à transthyrétine (ATTR). Nous allons maintenant préciser la nature biochimique de la transthyrétine puis détailler les deux types d'ATTR, à l'instar de l'amylose AL.

La transthyrétine (TTR) est une protéine plasmatique de synthèse hépatique dont la principale fonction est le transport :

-de la thyroxine (également appelée T4), qui est une hormone thyroïdienne agissant comme une prohormone devant être désiodée en triiodothyronine (T3) ;

-du complexe retinol binding protein/vitamine A.

Son ancien nom est pré-albumine car elle migre plus rapidement que l'albumine à l'électrophorèse. La synthèse de la TTR est quasi exclusivement assurée par le foie et, à très moindre degré, par les plexus choroïdes. La TTR est une protéine de 55 kDa, tétramérique. L'analyse de sa structure tridimensionnelle révèle que chaque monomère est organisé en une structure β -plissée composée de quatre brins β -antiparallèles. L'association de deux dimères assure la forme stabilisée de la TTR : le maintien de cette stabilisation de la TTR joue donc un rôle clé dans la prévention de l'ATTR.

Il existe deux formes d'amylose à TTR:

-mutée: aussi appelée héréditaire ;

-sauvage: aussi appelée sénile, ou wild-type (wt) en anglais³⁹.

II.B. L'ATTR mutée

II.B.1. Epidémiologie

La répartition de l'amylose cardiaque semble ubiquitaire bien que la prévalence de certaines mutations soit corrélée à un nombre restreint d'ethnies. La mutation est de transmission autosomique dominante mais à pénétrance variable. En prenant en compte l'ensemble des mutations de la TTR (~ 100), l'amylose familiale est disséminée dans 30 pays dont 15 pays où l'identification de la mutation Val30Met a été rapportée, avec la réserve que les techniques de biologie moléculaire permettant l'identification des mutations ne sont pas disponibles dans tous les pays. L'âge moyen des sujets porteurs d'amylose à TTR symptomatique est de

³⁹ Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, et Philip N Hawkins, « Systemic amyloidosis », *The Lancet* 387, n° 10038 (juin 2016): 2641- 54, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).

35,3 ans (18 à 83 ans)⁴⁰. La mutation la plus fréquemment identifiée est la mutation Val122Ile (ou Isoleucine 122, substitution de l'isoleucine par valine en position 122) présente chez 3,9 % des Afro-Américains indépendamment de la situation géographique. Une étude de Jacobson retrouvait 66 allèles de Val122Ile dans les échantillons ADN de 65/1688 patients⁴¹. Cependant, il est probable que cette mutation soit une cause largement sous-diagnostiquée d'insuffisance cardiaque dans les populations africaines et caribéennes, dont le fait fondé repose sur une analyse de sous-groupe effectuée sur une population Afro-Américaine participant à l'essai de survie b-Blocker (BEST).

Une étude de Buxbaum *et al* a trouvé que 9 des 91 patients (soit 10%) âgés de plus de 60 ans avec un score NYHA de III/IV étaient porteur de cette mutation⁴². La présentation clinique de l'ATTR mutée Val122Ile mime fréquemment celle de l'ATTR wild-type (sénile) avec une atteinte cardiaque souvent isolée, précèdent un syndrome du canal carpien dans certains cas. Il n'est que très rarement retrouvé une atteinte neurologique. Une autre mutation fréquemment retrouvée est la T60A (également connue sous le nom de Thr60Ala ou Alanine 60), résultant de la substitution de l'alanine par la thréonine en position 60. Elle a été initialement décrite en 1986 dans les régions du Nord-Ouest de l'Irlande. Le tableau clinique retrouve surtout une atteinte neurologique centrale progressive, dominée par un syndrome dysautonomique (gastro-parésie, diarrhée, constipation). La neuropathie périphérique est rare et facilement confondue avec un diagnostic différentiel ; tel qu'un syndrome du canal carpien pour les membres supérieurs. L'atteinte cardiaque est constante et de mauvais pronostic⁴³. Selon une étude espagnole, le diagnostic d'amylose cardiaque est largement sous-estimé et pourrait représenter 13% des cardiomyopathies hypertrophiques à fraction

⁴⁰ Yukio Ando, Masaaki Nakamura, et Shukuro Araki, « Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy », *Archives of Neurology* 62, n° 7 (1 juillet 2005): 1057, <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1057>.

⁴¹ D. R. Jacobson et al., « Revised Transthyretin Ile 122 Allele Frequency in African-Americans », *Human Genetics* 98, n° 2 (août 1996): 236- 38.

⁴² Joel Buxbaum et al., « Transthyretin V122I in African Americans with Congestive Heart Failure », *Journal of the American College of Cardiology* 47, n° 8 (18 avril 2006): 1724- 25, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.042>.

⁴³ Prayman T. Sattianayagam et al., « Cardiac Phenotype and Clinical Outcome of Familial Amyloid Polyneuropathy Associated with Transthyretin Alanine 60 Variant », *European Heart Journal* 33, n° 9 (mai 2012): 1120- 27, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr383>.

d'éjection conservée bien que les confirmations histologiques n'aient pas été systématiques dans leur protocole⁴⁴.

II.B.2.Etiologie et pathogénèse

La transthyrétine, protéine formée de 127 acides aminés, est codée par un unique gène dont les quatre exons ne représentent que 7 kb d'ADN (soit 7 000 paires de bases d'ADN bicaténaires) et qui siège sur le chromosome 18. La transthyrétine native circulante est un tétramère comportant deux sites C2 de liaison de la thyroxine symétriques, ayant une forme d'entonnoir. La dissociation du tétramère en quatre monomères de transthyrétine constitue l'étape auto-limitante de l'anomalie de plissement qui conduit à la formation des fibrilles amyloïdes⁴⁵. L'unique substitution d'un acide aminé de la transthyrétine native par un autre acide aminé peut suffire à déstabiliser le tétramère en monomères et conduire à la formation de protéines fibrillaires amyloïdes : l'exemple le plus connu historiquement est l'anciennement dénommée neuropathie amyloïde familiale (NAF ou FAP en anglais) dont la mutation la plus connue est la substitution de la valine par la méthionine en position 30, décrite en 1984 chez des patients portugais⁴⁶. Dans l'ATTR mutée, le caractère amyloïdogène des variants de la transthyrétine est déterminé par la capacité d'une substitution d'acide aminé donné à déstabiliser les tétramères de TTR circulants, entraînant la libération des monomères à l'origine du plissement incorrect. Ces substitutions d'acides aminés entraînent des profils d'atteintes organiques spécifiques et des évolutions cliniques typiques. La substitution ne concerne qu'un seul nucléotide dans la plupart de la centaine de variantes de TTR, la substitution de deux nucléotides ou la délétion d'un codon sont plus rares.

⁴⁴ Esther González-López et al., « Wild-Type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction », *European Heart Journal* 36, n° 38 (7 octobre 2015): 2585- 94, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>.

⁴⁵ S. W. Dubrey, P. N. Hawkins, et R. H. Falk, « Amyloid Diseases of the Heart: Assessment, Diagnosis, and Referral », *Heart* 97, n° 1 (1 janvier 2011): 75- 84, <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190405>.

⁴⁶ M. J. Saraiva et al., « Amyloid Fibril Protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type. Definition of Molecular Abnormality in Transthyretin (Prealbumin) », *The Journal of Clinical Investigation* 74, n° 1 (juillet 1984): 104- 19, <https://doi.org/10.1172/JCI111390>.

II.B.3. Manifestations cliniques

Les différents organes cibles dépendent du type de mutation de la TTR⁴⁷.

II.B.3.a. Les atteintes neurologiques

La mutation Val30Met est classiquement retrouvée dans les atteintes neurologiques. Elle constitue la neuropathie amyloïde familiale (FAP) initialement décrite par Andrade en 1952. La FAP est une polyneuropathie axonale, initialement sensitive puis sensitivomotrice; elle débute aux quatre extrémités distales: mains et pieds. Son évolution est ensuite ascendante vers la racine des membres. La symptomatologie neurologique possible comprend:

- le syndrome dysautonomique (65% des manifestations neurologiques) : il se manifeste par des hypotensions orthostatiques, parfois syncopales et très invalidantes. Ce symptôme est souvent retrouvé au premier plan de la symptomatologie, et parfois à l'origine de la découverte de la maladie. Peuvent s'y associer des diarrhées, une gastroparésie, une impuissance, des troubles genito-sphinctériens, une anhidrose ou une hyporéactivité pupillaire ;
- l'atteinte lepto-méningée associée à une angiopathie amyloïde cérébrale ;
- les déficits des paires crâniennes ;
- la démence.

II.B.3.b. Les atteintes cardio-vasculaires

La cardiomyopathie restrictive diastolique évolue à terme vers l'insuffisance cardiaque terminale. Le tableau d'insuffisance cardiaque droite domine avec des anasarques volumineuses. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est maintenue tardivement; son altération est retrouvée dans les formes d'ATTR évoluées.

Les modifications enregistrées à l'électrocardiogramme (12 dérivations) seront développées dans la partie diagnostique (III.B.1. L'électrocardiogramme).

⁴⁷ Frederick L. Ruberg et John L. Berk, « Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis », *Circulation* 126, n° 10 (4 septembre 2012): 1286- 1300, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>.

II.B.3.c. L'atteinte rénale

Il s'agit d'une néphropathie le plus souvent tubulo-interstielle et parfois glomérulaire. L'atteinte rénale est présente dans 10 à 20 % des cas d'amylose à TTR mutée. Seules certaines mutations de la TTR sont associées à une atteinte rénale (exemple: Ser52Pro). La mutation Ser77Tyr ne se manifeste que par une atteinte rénale⁴⁸.

II.B.4. Pronostic

Le pronostic est généralement plus favorable que dans l'amylose AL bien que de très importantes disparités soient constatées selon les mutations. Dans une étude américaine de Connors, chez les patients atteints d'amylose à prédominance cardiaque, la survie était significativement meilleure dans le groupe ATTR mutée (n = 30) comparée au groupe AL (n = 31) : 27 vs 5 mois. L'âge moyen des patients dans le bras ATTR était cependant nettement plus élevé que dans le groupe AL (70,3 vs 56,2 ans). Le groupe ATTR muté était constitué de 156 patients afro-américains; la mutation la plus fréquente, V122I, était présente chez 36 patients soit 23,7%⁴⁹. La prévalence d'évènements cardiovasculaires majeurs dans les deux ans après le diagnostic était de 23%⁵⁰. Une étude prospective de Ruberg a suivi deux groupes (ATTR muté V122I et ATTR wild type) et a retrouvé une mortalité significativement plus importante dans le groupe muté V122I (64% vs 28%) avec une plus faible survie médiane (25 mois contre 43 mois pour le groupe ATTR wild type)⁵¹.

Il n'existe pas de différence significative de survie dans les ATTR mutées chez les patients porteurs de mutation V122I et T60A selon l'étude d'Arruda-Olson *et al*⁵². Une autre étude

⁴⁸ Frederick L. Ruberg et John L. Berk, « Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis », *Circulation* 126, n° 10 (4 septembre 2012): 1286- 1300, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>.

⁴⁹ Lawreen H. Connors et al., « Cardiac Amyloidosis in African Americans: Comparison of Clinical and Laboratory Features of Transthyretin V122I Amyloidosis and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis », *American Heart Journal* 158, n° 4 (octobre 2009): 607- 14, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.006>.

⁵⁰ Claudio Rapezzi et al., « Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types », *Circulation* 120, n° 13 (29 septembre 2009): 1203- 12, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>.

⁵¹ Frederick L. Ruberg et al., « Prospective Evaluation of the Morbidity and Mortality of Wild-Type and V122I Mutant Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) », *American Heart Journal* 164, n° 2 (août 2012): 222-228.e1, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>.

⁵² Adelaide M. Arruda-Olson et al., « Genotype, Echocardiography, and Survival in Familial Transthyretin Amyloidosis », *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal*

italienne publiée en 2006 par C. Rapezzi s'intéressant aux différentes formes d'ATTR mutée excluant la mutation V122I a proposé un suivi médian de 40 mois à 41 patients atteints de 12 mutations différentes de la TTR présentant des symptomatologie diverses : l'atteinte cardiaque est étroitement liée à l'expression phénotypique ; le génotype est une source importante d'hétérogénéité dans l'implication du myocarde ; seule la mutation Glu89Gln est associée à un pronostic cardiaque particulièrement sévère ; la mutation Val30Met a constitué un facteur protecteur non significatif de survie sans évènement cardiovasculaire majeur⁵³.

II.C. L'ATTR sauvage

L'amylose à transthyrétine sauvage (ATTRwt) est de découverte essentiellement autopsique ou fortuite et est en général peu symptomatique quand elle est localisée dans des tissus autres que le muscle cardiaque ou le canal carpien⁵⁴.

II.C.1. Epidémiologie

Contrairement à son diagnostic clinique rare, les dépôts amyloïdes fibrillaires sont fréquemment retrouvés chez les personnes âgées. Une étude de 1983 rapporte une prévalence de 25% de dépôts cardiaques amyloïdes à transthyrétine sauvage, bien que de petites tailles et largement dispersés, chez les individus âgés de 80 ans ou plus lors de l'autopsie⁵⁵. Une étude unicentrique plus récente de 2008 réalisée en Finlande a retrouvé des résultats similaires avec une prévalence de 25% (63/256) de dépôts cardiaques de transthyrétine sauvage en réalisant des autopsies avec examen histologique comprenant une recherche de coloration au rouge Congo et une analyse immuno-histochimique aux

of the International Society of Amyloidosis 20, n° 4 (décembre 2013): 263- 68, <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.845745>.

⁵³ Claudio Rapezzi et al., « Phenotypic and Genotypic Heterogeneity in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis: Towards Tailoring of Therapeutic Strategies? », *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 13, n° 3 (septembre 2006): 143- 53, <https://doi.org/10.1080/13506120600877136>.

⁵⁴ Belinda Ng et al., « Senile Systemic Amyloidosis Presenting With Heart Failure: A Comparison With Light Chain-Associated Amyloidosis », *Archives of Internal Medicine* 165, n° 12 (27 juin 2005): 1425, <https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1425>.

⁵⁵ G. G. Cornwell et al., « Frequency and Distribution of Senile Cardiovascular Amyloid. A Clinicopathologic Correlation », *The American Journal of Medicine* 75, n° 4 (octobre 1983): 618- 23. PMID: 6624768

anticorps anti-transthyréline chez 256 patients âgés de plus de 85 ans sans suspicion clinique d'ATTR particulière. Il a été constaté que 100% (63/63) des patients chez qui la coloration au rouge Congo était considérée comme positive présentaient des tests immunohistochimiques positifs. Les facteurs de risque associés à une augmentation de la quantité des dépôts amyloïdes étaient :

-l'âge du décès (OR 1,13; IC95% 1,05–1,22) ;

-la masse cardiaque à l'autopsie (OR 1,004; IC95% 1,001–1,007; P=0.015)

-le sexe masculin.

L'implication clinique des dépôts de TTR sauvage retrouvés sur ces autopsies reste cependant à déterminer⁵⁶.

II.C.2. Etiologie et pathogénèse

La modification biochimique post-traductionnelle de la TTR de type sauvage ou de ses protéines chaperonnes dans l'ATTRwt semble liée à des processus de vieillissement imparfaitement connus impliqués dans l'existence d'altérations de la synthèse hépatique de molécules chaperonnes ou de l'épuration protéasomique de la protéine non plissée. Une étude de 2015 de Jacquelyn *et al*, visant à identifier des candidats de variantes de régions non codantes susceptibles d'avoir un impact sur le développement de l'ATTRwt à travers des mécanismes cis-régulateurs, a retrouvé trois variantes de régions non codantes significativement associées à l'ATTRwt. Des études complémentaires restent cependant nécessaires⁵⁷.

II.C.3. Manifestations cliniques

II.C.3.a. L'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est presque toujours une atteinte clinique isolée dans l'ATTRwt. Les manifestations sont peu spécifiques. L'insuffisance cardiaque diastolique prédomine, comme

⁵⁶ Maarit Tanskanen et al., « Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in Alpha2-Macroglobulin and Tau: A Population-Based Autopsy Study », *Annals of Medicine* 40, n° 3 (2008): 232- 39, <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>.

⁵⁷ Jacquelyn L. Sikora et al., « Genetic Variation of the Transthyretin Gene in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis (ATTRwt) », *Human Genetics* 134, n° 1 (janvier 2015): 111- 21, <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1499-0>.

dans les deux autres autres formes d'amylose cardiaque.

Son évolution est plus lente et moins sévère, mais difficilement différenciable d'autres causes lors des premières manifestations de la maladie.

II.C.3.b. Autres manifestations

Elles sont rares. Un épaississement du ligament jaune, pouvant se compliquer d'un syndrome du canal lombaire étroit est classiquement décrit. Des syndromes du canal carpien, des atteintes rénales, digestives ou pulmonaires de manière exceptionnelle ont été décrites dans la littérature⁵⁸.

II.C.4. Pronostic

Dans sa forme sauvage, l'ATTR est considérée comme de moins mauvais pronostic que les ATTR mutées ou les amylose AL. L'étude TRACS est l'une des seules prospections s'intéressant au pronostic de l'ATTR wild-type et est citée dans la plupart des articles comme référence malgré le nombre restreint de patients inclus (29 dont 18 atteints d'ATTRwt). En comparaison avec l'ATTR mutée (V122I), la survie médiane est significativement plus importante (43 mois après le diagnostic contre 25,6 pour l'ATTRm) et le taux d'hospitalisation pour évènement cardio-vasculaire est moindre (28% contre 64%) pendant le suivi de 15,5+/-8mois. La prévalence d'évènements cardiovasculaires majeurs dans les deux ans après le diagnostic est de 23%. Une autre étude présente les résultats suivants : la médiane de survie du groupe ATTRwt mesurée dès l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque était de 4,8 ans (1,5-12,7) avec une survie médiane à partir du diagnostic de 3,1 ans (0,3-8,9)⁵⁹.

⁵⁸ Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, et Philip N Hawkins, « Systemic Amyloidosis », *The Lancet* 387, n° 10038 (juin 2016): 2641- 54, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X).

⁵⁹ Sikora et al., « Genetic Variation of the Transthyretin Gene in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis (ATTRwt) ». <http://doi.org/10.1007/s00439-014-1499-0>

II.D. Amylose AA

L'amylose AA est le troisième sous-type le plus fréquent. L'atteinte cardiaque dans l'amylose AA est rarissime, très inférieure à 1% et ne sera donc pas abordée ici⁶⁰.

⁶⁰ Helen J. Lachmann et al., « Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis », *New England Journal of Medicine* 356, n° 23 (7 juin 2007): 2361- 71, <https://doi.org/10.1056/nejmoa070265>.

III-Diagnostic de l'amylose cardiaque

III.A. Les examens paracliniques invasifs

III.A.1. La biopsie endomyocardique

III.A.1.a. Positivité du diagnostic d'amylose

Le diagnostic de certitude d'amylose cardiaque repose sur la biopsie endomyocardique retrouvant des dépôts amyloïdes. La réalisation d'une biopsie cardiaque pose toutefois des problèmes d'évaluation du rapport bénéfice/risque chez le sujet âgé ou présentant une comorbidité. Invasive, la procédure peut entraîner des complications graves telles que la perforation myocardique ou des lésions de la valve tricuspide. Les fibrilles amyloïdes sont visualisées sous forme de dépôts amorphes colorés par rouge Congo, présentant un dichroïsme (la couleur varie en fonction de l'angle d'observation) avec une biréfringence jaune/vert en lumière polarisée.

III.A.1.b. Diagnostic étiologique

Le typage de l'amylose est fait par immunohistochimie ou immunofluorescence. La positivité d'un marquage aux anticorps anti-chaîne légère (κ ou λ) signera l'amylose AL. La positivité du marquage de la transthyrétine (TTR) signe l'amylose cardiaque à transthyrétine, mais ne permet pas de distinguer les amyloses ATTRm des ATTRwt. La sensibilité de détection dans l'amylose AL est diminuée en cas de faible affinité des anticorps pour certaines chaînes libres. Certains anticorps anti-TTR manquent aussi fréquemment de spécificité et peuvent conduire à des faux-positifs. Le sous-typage est difficile, même dans les laboratoires expérimentés, du fait du bruit de fond lié à la contamination sérique et la perte d'épitope liée à la réticulation des protéines après fixation au formol. La spectrométrie de masse est la technique de référence du typage d'amylose avec une précision diagnostique de 98%. Elle est réalisée après une microdissection-laser de l'échantillon, suivie d'une fixation au formol et d'une inclusion à la paraffine avant l'analyse spectrométrique. Elle est encore peu disponible et coûteuse. Cependant la spectrométrie de masse basée sur l'analyse

protéomique permet d'identifier toutes les causes possibles d'amylose à condition de posséder la liste des protéines amyloïdes constituantes. Cette technique permet ainsi de remplacer les 25 tests immuno-histochimiques nécessaires pour couvrir l'ensemble des sous-types d'amylose. Les auteurs suggèrent qu'à l'avenir cette technique pourrait devenir plus rentable notamment économiquement⁶¹. Une étude de 2016 réalisée par Maurer *et al*, se basant sur les données de THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) s'est intéressée rétrospectivement aux types de biopsies réalisées en routine clinique ; on retrouve d'importantes disparités géographiques. Les échantillons cardiaques constituent la principale source de tissu obtenu dans l'amylose (64,0%) aux États-Unis alors que, dans le reste du monde, ce sont les glandes salivaires (42,7%). Ces différences résulteraient de l'hétérogénéité des populations atteints d'amylose dans ce registre : les patients américains sont significativement plus âgés (70 ans contre 46 ans dans le reste du monde selon les données THAOS), majoritairement masculins, évoquant une prépondérance d'amylose cardiaque au sein de ce registre pour les États-Unis. En revanche en stratifiant les sites atteints (amylose avec atteinte cardiaque, atteinte neurologique..), les pratiques s'homogénéisent logiquement et l'on ne retrouve plus de différence significative de pratique. Pour confirmer l'implication de la transthyrétine comme protéine précurseur, les techniques diffèrent: la spectroscopie de masse est réalisée plus souvent aux États-Unis que dans le reste du monde (37,3% contre 1,4% des cas positifs) alors que l'immunofluorescence y est pratiquée moins fréquemment (9,6% contre 19,2%)⁶².

III.A.1.c. Pattern des dépôts amyloïdes

Plusieurs associations fortes existent entre le profil histo-morphologique des dépôts amyloïdes et le sous-type d'amylose. Une atteinte diffuse caractérisée par des dépôts interstitiels multifocaux et occupant plus de 5% de la masse myocardique totale est observée plus fréquemment dans les cas d'AL que dans les cas d'ATTR (OR 6,8; IC95% 2,4-19,7). Une atteinte diffuse et confluyente concernant plus de 50% de la masse myocardique

⁶¹ Julie A. Vrana et al., « Classification of Amyloidosis by Laser Microdissection and Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis in Clinical Biopsy Specimens », *Blood* 114, n° 24 (3 décembre 2009): 4957- 59, <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230722>.

⁶² Mathew S. Maurer et al., « Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) », *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 2 (12 juillet 2016): 161- 72, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>.

est davantage susceptible d'être une AL qu'une ATTR (OR 10,7; IC95% 3,4-33,6). Or l'AL est de pronostic plus sombre. Le pattern des dépôts seul ne permet pas de différencier les causes d'amylose cardiaque⁶³. Une étude suggère une grande variabilité interindividuelle de la topographie des dépôts aux stades précoces. L'infiltration des dépôts amyloïdes s'étend significativement dans le myocarde dans les stades plus tardifs⁶⁴. La quantification à l'histologie montre une infiltration amyloïde concernant le sous endocarde (42%), le « midwall » (29%) et le sous épicarde (18%)⁶⁵. La biopsie cardiaque est moins fréquemment nécessaire dans les AL car l'atteinte est volontiers systémique (neurologique et rénale notamment). En revanche, le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine sénile est plus délicat en raison de l'atteinte cardiaque préférentiellement isolée.

III.A.1.d. Risques de la biopsie endomyocardique

La biopsie endomyocardique ou plus communément cardiaque est un geste invasif. Les voies d'abord de la biopsie endomyocardique les plus communes sont les veines fémorales et jugulaires. Le nombre d'échantillon varie mais en moyenne 5 à 10 prélèvements sont réalisés. Diverses techniques peuvent aider à guider la biopsie : l'échographie et la fluoroscopie sont les plus répandues dans la littérature. Le septum interventriculaire constitue la principale cible des prélèvements myocardiques. Bien que les parois libres des ventricules droit et gauche soient plus fines, elles peuvent également être biopsiées⁶⁶. L'indication de ce geste est clairement validée dans la surveillance post-transplantation cardiaque mais son utilisation à visée diagnostique d'amylose est plus controversée compte tenu du risque de complications estimé à environ 6%. Le risque de complications sévères est estimé à moins de 1% des procédures (0,45% pour les biopsies du ventricule droit et 0,33% pour le ventricule gauche) dans le cadre de biopsies endomyocardiques réalisées à visée

⁶³ Brandon T. Larsen et al., « Correlation of Histomorphological Pattern of Cardiac Amyloid Deposition with Amyloid Type: A Histological and Proteomic Analysis of 108 Cases », *Histopathology* 68, n° 5 (avril 2016): 648- 56, <https://doi.org/10.1111/his.12793>.

⁶⁴ Haruki Koike et al., « Distinct Characteristics of Amyloid Deposits in Early- and Late-Onset Transthyretin Val30Met Familial Amyloid Polyneuropathy », *Journal of the Neurological Sciences* 287, n° 1- 2 (15 décembre 2009): 178- 84, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.07.028>.

⁶⁵ Larsen et al., « Correlation of Histomorphological Pattern of Cardiac Amyloid Deposition with Amyloid Type ». <http://doi.org//10.1111/his.12793>

⁶⁶ « Current Status of Endomyocardial Biopsy », consulté le 28 octobre 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203000/>.

diagnostique pour des cardiomyopathies dilatées. Il est important de noter que le risque est différent sur un myocarde qui fait l'objet de biopsies répétées, dans le cadre d'un suivi post-transplantation. Dans le cadre de cardiopathies diffuses ou septales, la performance diagnostique des biopsies du ventricule gauche, comme du droit, sont excellentes (98,1% et 96,5% respectivement)⁶⁷.

Les différentes complications rapportées de la biopsie sont :

- l'hématome du site d'accès ;
- le bloc de branche droite transitoire;
- une régurgitation tricuspidiennne ;
- l'embolie pulmonaire.

Certaines complications plus rares peuvent menacer le pronostic vital, dont la perforation du ventricule droit qui peut conduire à une tamponnade.

Ces complications sont aiguës. Les complications tardives ne concernent généralement que les patients bénéficiant de biopsies répétées, réalisées dans le cadre du suivi post-transplantation.

Compte tenu de tous ces risques, la décision de réaliser ou non une biopsie endomyocardique est décidée au cas par cas. Il n'existe pas de recommandation précise permettant d'affirmer que la biopsie doit être réalisée ou non chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée faisant suspecter une amylose cardiaque.

⁶⁷ Cristina Chimenti et Andrea Frustaci, « Contribution and Risks of Left Ventricular Endomyocardial Biopsy in Patients With Cardiomyopathies », *Circulation* 128, n° 14 (octobre 2013): 1531- 41, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.13.001414>.

III.A.2. Les biopsies extra-cardiaques

La preuve histologique de dépôts d'amylose en cas d'amylose systémique peut être obtenue après des biopsies de tissus non cardiaques (glandes salivaires, canaux carpiens, rectum, graisse abdominale) ou d'aspiration à l'aiguille de tissu lipidique sous cutané. Toutefois, la rentabilité des biopsies non cardiaques est plus faible que dans les autres formes d'amylose systémique et une négativité de ces biopsies ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'amylose cardiaque⁶⁸. La positivité des biopsies au rouge Congo après aspiration de la graisse abdominale est de 47% chez les patients avec biopsie endomyocardique positive, 37% pour les biopsies de la moelle osseuse, 79% pour les rectales, 80% pour les rénales, 59% pour l'intestin grêle. En complément de la coloration au rouge Congo, une spectrométrie de masse peut être réalisée avec l'aspiration sous cutanée de la graisse abdominale qui permet le diagnostic et le sous typage de l'amylose cardiaque avec une sensibilité de 88%, une spécificité de 96% et une précision diagnostique de 91%. Il n'y a pour l'instant pas d'indication à réaliser la spectrométrie de masse en première intention sur une biopsie pour le diagnostic positif d'amylose⁶⁹.

III.B. Les examens paracliniques non invasifs

III.B.1. L'électrocardiogramme (ECG)

L'ECG (12 dérivations) est pathologique dans 90 à 100% des amyloses cardiaques selon les séries. De nombreuses anomalies électriques sont possibles mais aucune n'est pathognomonique de l'amylose.

Nous recensons ici les principales anomalies retrouvées :

-micro-voltage défini par un QRS < 5 mm (0,5mV) dans toutes les dérivations périphériques et <10 mm (1mV) dans toutes les dérivations pré-cordiales. Il n'est pas constant dans les ATTR ou AL. Son association avec un épaississement pariétal du ventricule gauche permet

⁶⁸ Nowell M. Fine et al., « Yield of Noncardiac Biopsy for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *The American Journal of Cardiology* 113, n° 10 (mai 2014): 1723- 27, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.030>.

⁶⁹ « Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. - PubMed - NCBI », consulté le 27 juin 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695149>.

d'évoquer le diagnostic d'amylose cardiaque. Le diagnostic ne doit pas être écarté en cas d'absence de micro-voltage compte tenu de la faible sensibilité de cette anomalie (46%). Un aspect QS de trou électrique dans les dérivations précordiales est parfois retrouvé, correspondant à des infiltrats amyloïdes localisés ;

-hypertrophie auriculaire ;

-hypertrophie ventriculaire plus rarement (ex: critères de Cornell: R en aVL et S en V3 supérieur à 2,4mV chez l'homme et à 2,0mV chez la femme) ;

-pseudo-ondes Q (sur deux dérivations consécutives au moins) dans les territoires antéro-septal, inférieur et latéral ;

-des troubles de la repolarisation ;

-des troubles de la conduction, comme le bloc atrio-ventriculaire du premier degré (BAV I) présent dans 20% à 21% des cas selon les séries, du deuxième et du troisième degré (dans 1 à 2%), le bloc de branche droite (9%) et le bloc de branche gauche (5,5%) ;

-des troubles du rythme supra-ventriculaire (15%) plus fréquents que les troubles du rythme ventriculaire (5%): fibrillations et flutters.

Les troubles du rythme et de la conduction ne sont pas permanents et la réalisation d'enregistrements Holter-ECG aide à dépister ces phénomènes paroxystiques. Des syndromes dysautonomiques sont fréquemment retrouvés au cours de ces épreuves. L'ensemble de ces anomalies est inconstant et peut s'ajouter à celles des comorbidités présentées par le patient (signes ischémiques, cardiomyopathie hypertrophique post-hypertensive).

III.B.2. L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT)

L'hypertrophie cardiomyocytaire est le principal diagnostic différentiel à l'échographie.

Les différents signes retrouvés sont les suivants :

-un épaissement pariétal homogène et concentrique (>12mm) sans autre cause retrouvée, de l'ensemble de ventricules gauche et droit, des valves atrio-ventriculaires et surtout du septum interventriculaire ;

-un épanchement péricardique de faible abondance. L'association de l'épaississement pariétal des deux ventricules et d'un épanchement péricardique doit faire évoquer une cardiopathie infiltrative ; ces signes constituent fréquemment le point de départ de départ

des investigations à la recherche d'une amylose cardiaque ;

- un aspect granité et scintillant du myocarde est fréquent ;
- des ventricules de taille normale et oreillettes de taille augmentée ;
- une fraction d'éjection ventriculaire conservée ; son effondrement se retrouve dans les formes avancées ou en cas de comorbidités (cette situation est fréquente dans les ATTR séniles).
- la déformation myocardique rapidement altérée. La contractilité cardiaque est évaluée par l'analyse des variations de distance (strain) entre marqueurs acoustiques dans les plans longitudinal, circonférentiel et radial. La Figure 2 reprend les variations de distance de la paroi myocardique en télésystole et télédiastole dans les trois plans⁷⁰.

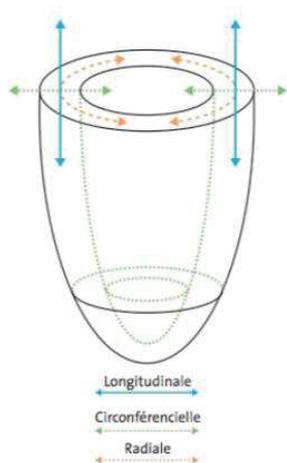


Figure 2 : schéma illustratif du principe du strain en échographie trans-thoracique cardiaque. Les flèches illustrent les variations de distance de la paroi myocardique du ventricule gauche entre les phases télédiastolique et télésystolique dans les trois plans, tiré de « Emergence en routine clinique du strain à l'échographie : contractions dans les trois axes orthogonaux. ».

De fortes corrélations ont été observées entre le Global longitudinal strain (GLS) et la fonction ventriculaire gauche. Le GLS n'a pas d'unité physique : il représente la déformation du myocarde par rapport à sa forme initiale. Il est exprimé en pourcentage de modification par rapport à la dimension de base. Le strain est défini comme une valeur positive lorsque la distance, mesurée entre 2 points, augmente (allongement), et une valeur négative lors d'un

⁷⁰ Dominic Y. Leung et Arnold C. T. Ng, « Emerging Clinical Role of Strain Imaging in Echocardiography », *Heart, Lung & Circulation* 19, n° 3 (mars 2010): 161- 74, <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2009.11.006>.

raccourcissement. Une valeur normale du GLS est de $-21,5 \pm 2\%$ mais dépend de l'âge du patient. Dans l'amylose cardiaque, les modifications structurelles entraînent une baisse de la déformabilité cardiaque et donc de la contractilité ; les valeurs absolues du strain sont donc abaissées sans qu'il existe de seuil diagnostique validé pour la détection pour l'ATTR. La baisse de l'indice de déformation n'est pas spécifique et est retrouvée dans les autres causes de cardiopathie (post-hypertensive ou hypertrophique). La topographie de l'atteinte est évocatrice, touchant principalement les segments basaux (« apical sparing pattern »). La valeur des 2D-strain est donc abaissée dans les segments basaux⁷¹. L'indice GLS est plus bas que dans les autres pathologies, type CMH ou sténose aortique. Le gradient apex-base est également retrouvé dans les autres étiologies mais il est significativement plus marqué dans l'amylose cardiaque: un « relative apical longitudinal strain » (rapport égal à l' « average apical longitudinal strain » sur la somme des « average longitudinal strain » basal et median) supérieur à 1 permet de différencier l'amylose des autres causes d'hypertrophie ventriculaire avec une sensibilité et 93% et une spécificité de 82% (AUC=0,94).

- une élévation des pressions de remplissages (avec dilatation de l'oreillette droite et de la veine cave inférieure) ;
- un thrombus intra-cavitaire, même en cas de rythme sinusal ;
- l'utilisation du Doppler transmitral retrouvant un aspect restrictif avec un rapport E/A > 2 dans les formes tardives. L'onde E positive correspond au remplissage ventriculaire rapide et l'onde télédiastolique A à la contraction auriculaire tardive. On obtient donc un profil biphasique qui correspond au profil des pressions physiologiques lors du passage entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche en protodiastole et télédiastole. Le rapport E/A est classiquement à 1,5.

Les mesures de vitesses myocardiques en Doppler tissulaire sont abaissées.

III.B.3.L'IRM cardiaque

L'IRM ne permet pas le diagnostic formel de l'amylose, ni sa caractérisation mais présente

⁷¹ Julien Ternacle et al., « Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis », *JACC: Cardiovascular Imaging* 9, n° 2 (février 2016): 126- 38, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.05.014>.

plusieurs intérêts :

- diagnostique pour l'évaluation de l'atteinte cardiaque et de son extension ;
- pronostique avec l'évaluation de l'étendue des dépôts et de la sévérité de la surcharge amyloïde
- elle permet une analyse cardiaque globale, notamment des comorbidités cardiaques associées avec l'évaluation de différents paramètres : mesure des volumes des ventricules droit et gauche, de la fonction d'éjection ventriculaire gauche, recherche de valvulopathies, de dyskinésie par exemple. L'IRM permet également la recherche de complications: thrombus intracardiaque, épanchement péricardique avec des performances supérieures à celles de l'échographie transthoracique. En cas de suspicion d'amylose cardiaque, elle nécessite l'injection de chélates de gadolinium et par conséquent un bilan sanguin au préalable afin d'estimer le débit de filtration glomérulaire.

III.B.3.a. Critères morphologiques, cinétiques, indice de déformation

Les critères morphologiques décrits dans la partie échographique cardiaque transthoracique (III.B.2) sont retrouvés en IRM avec une précision similaire voire supérieure (pour la recherche de thrombus intra-cavitaire par exemple)⁷². Le principal signe morphologique d'amylose cardiaque à l'IRM est l'épaississement pariétal avec au minimum une mesure supérieure ou égale à 12mm en utilisant la délimitation automatique des logiciels constructeur généralement fournis sur l'appareil IRM (ex : *e.g.* Argus, Siemens Medical Solution, Erlangen, Allemagne). Ce signe est retrouvé chez 70% des patients atteints d'amylose cardiaque⁷³. Les indices de déformation (ou contractilité) « strain » semblent en bonne concordance avec les données échographiques et semblent prometteuses.

⁷² on behalf of SCMR Clinical Trial Writing Group et al., « Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Expert Consensus for CMR Imaging Endpoints in Clinical Research: Part I - Analytical Validation and Clinical Qualification », *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20, n° 1 (décembre 2018), <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0484-5>.

⁷³ Jean-François Deux et al., « Noninvasive Detection of Cardiac Involvement in Patients with Hereditary Transthyretin Associated Amyloidosis Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Study », *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 21, n° 4 (décembre 2014): 246- 55, <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.956924>.

Avant injection de gadolinium, les dépôts amyloïdes sont visibles sur l'IRM sous forme d'infiltrats interstitiels, entraînant une augmentation modérée du signal myocardique en T1 sans injection, comparativement au myocarde sain. De manière similaire à l'ETT, l'ensemble de ces paramètres morphologiques seuls permet de suspecter une amylose cardiaque en cas de découverte fortuite sans pouvoir la confirmer, faute de spécificité.

III.B.3.b. Les séquences dynamiques injectées

Deux séquences injectées dynamiques sont capitales dans l'amylose cardiaque :

- le Time Inversion Scout/Look Locker: détermine le temps d'inversion (TI) qui montre les éventuelles différences entre les compartiments sanguin circulant, endocardique et épicaudique ;

- le T1 tardif après injection de chélate de gadolinium pour l'analyse du réhaussement tardif.

Pour préparer les séquences de réhaussement tardif, il est nécessaire de déterminer le temps d'inversion optimal pour annuler le signal du myocarde sain et ainsi obtenir un contraste optimal entre les compartiments sanguin circulant, endocardique et épicaudique.

Son principe repose sur la réalisation de séries d'images 'single shot' en inversion-récupération, en écho de gradient rapide avec des temps d'inversion croissants (typiquement de 100 à 400 ms) jusqu'à obtenir le TI optimal.

Si l'on considère le myocarde infiltré par les dépôts amyloïdes par exemple, il est nécessaire de choisir un référentiel ; le myocarde sain, ou à défaut, le compartiment sanguin s'il ne persiste pas de myocarde sain. Après le premier passage des chélates de gadolinium, la concentration en gadolinium est nettement inférieure à celle dans le compartiment sanguin. Le temps d'inversion est donc plus long dans le myocarde que dans le compartiment sanguin. Le chélate de gadolinium effectue ensuite plusieurs passages au rythme du cycle cardiaque pendant les acquisitions; chaque nouveau passage entraîne une réaugmentation du signal par le chélate de gadolinium.

En cas d'amylose, après injection de gadolinium, le signal du myocarde pathologique se modifie et le myocarde infiltré par l'amylose présente une accumulation de chélate de

gadolinium plus intense, avec un raccourcissement du T1 comparativement au myocarde sain. Ce raccourcissement du T1 est lié à la séquestration de gadolinium dans les dépôts amyloïdes du secteur interstitiel, comme c'est également le cas dans les maladies fibrotiques, comme la maladie de Fabry. En effet, normalement le gadolinium est présent en plus grande quantité dans le sang circulant (compartiment sanguin), par rapport au myocarde. Le sang présente de facto un T1 plus court et un gradient important par rapport au myocarde, et apparaît en hypersignal comparativement au myocarde sain. En cas d'amylose, le gradient sang circulant/sous-endocarde est donc abaissé comme l'illustre la Figure 3 issue de Maceira (Circulation, 2005)⁷⁴.

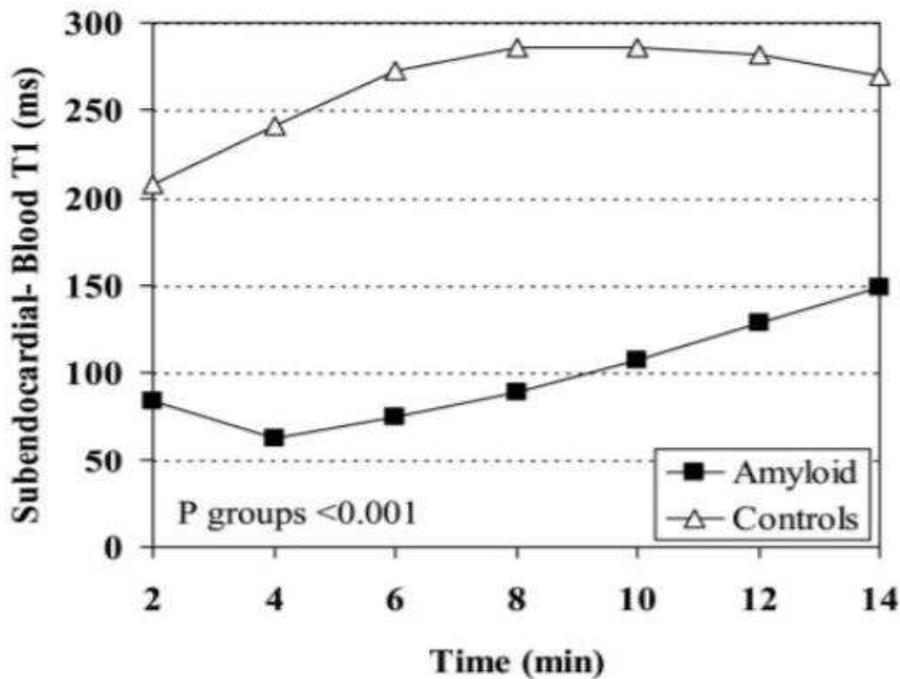


Figure 3. As a result of the abnormal blood and myocardium gadolinium kinetics, the difference between subendocardial T₁ and blood T₁ is substantially lower in the amyloidosis group than in controls.

Figure 3 : Analyse de la cinétique des chélates de gadolinium entre les compartiments sous-endocardique et sanguin dans l'amylose cardiaque. Le wash-out sous-endocardique / compartiment sanguin est plus rapide (le temps T1 est donc plus court) chez les patients atteints d'amylose cardiaque comparativement aux patients de contrôle⁷⁴.

⁷⁴ Alicia Maria Maceira et al., « Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis », *Circulation* 111, n° 2 (18 janvier 2005): 186-93, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D>.

Au contraire, le gradient sous-endocarde/sous-épicaarde est augmenté : le T1 sous-endocardique est raccourci en cas d'amylose cardiaque (427 ± 73 ms versus 579 ± 75 ms pour le groupe contrôle) et le T1 sous épicaardique également (383 ± 60 ms versus 492 ± 69 ms, Figure 4). Une valeur seuil de 535ms du T1 sous-endocardique, obtenue 4 minutes après injection de produit de contraste gadoliné permet une précision diagnostique de 81% (AUC=0,909), qui atteint les 87% en combinant ce paramètre au rehaussement tardif par le chélate de gadolinium⁷⁵.

⁷⁵ Alicia M. Maceira et al., « Cardiovascular Magnetic Resonance and prognosis in cardiac amyloidosis », *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 10 (25 novembre 2008): 54, <https://doi.org/10.1186/1532-429X-10-54>.

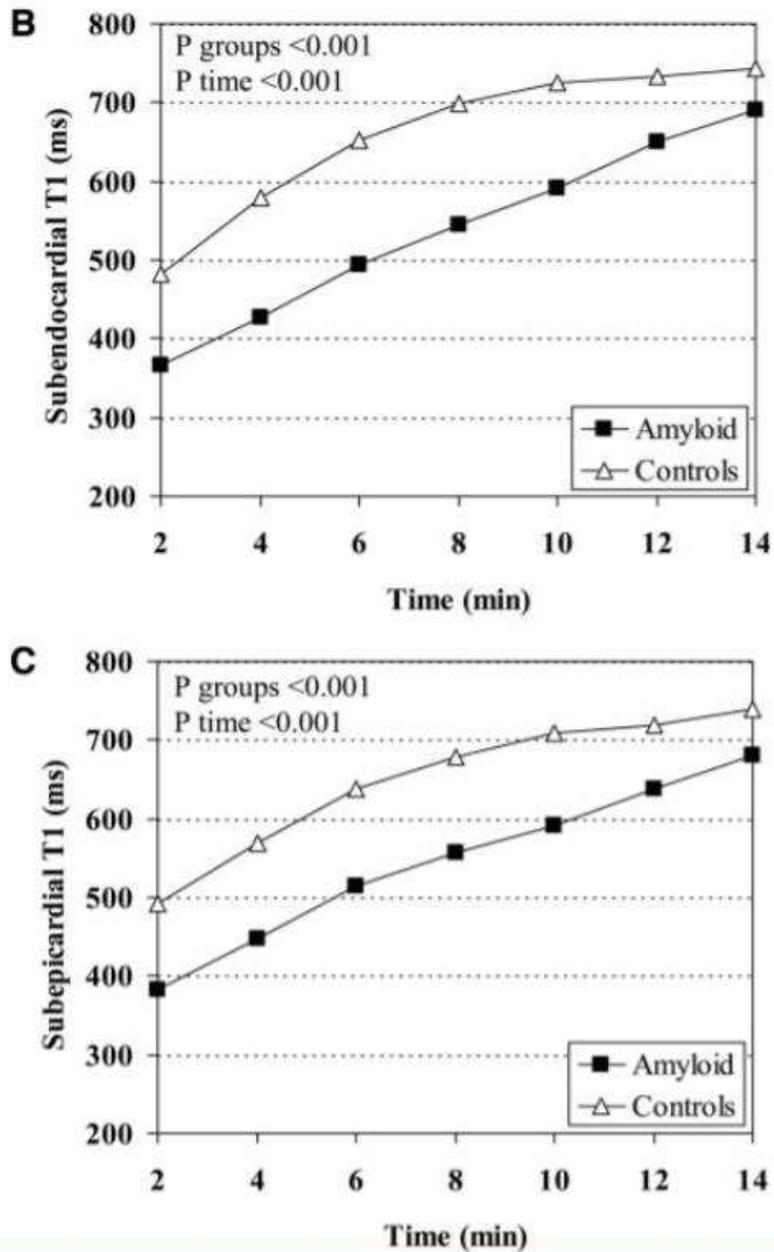


Figure 4 : Comparaison des temps T1 sous-endocardique et sous-épicaudique entre les patients atteints d'amylose cardiaque et les patients de contrôle⁷⁴.

Modèle et topographie de réhaussement :

Dans l'amylose cardiaque, le myocarde présente un rehaussement tardif, classiquement sous-endocardique diffus (70% des cas) avec un aspect caractéristique « en zèbre » : couche sous-endocardique rehaussée, ligne d'hypersignal sous-épicaire (péjoratif) et couche d'hyposignal médio-pariétal, les autres parois apparaissent volontiers en hypersignal (VD et oreillettes). Le rehaussement tardif peut également être transmural. Un réhaussement focal en "patchwork" est moins fréquent, ne représentant que 30% des cas, concernant préférentiellement les segments inféro-basal et inféro-latéro-basal, ce que confirme de récentes études histologiques montrant une infiltration préférentielle des segments inféro-basal et inféro-latéro-basal par les dépôts amyloïdes⁷⁶. Le rehaussement focal est associé à un moindre épaissement pariétal et une moindre hypertrophie que le réhaussement diffus, ce qui pourrait s'expliquer par un stade plus précoce de l'atteinte. Au contraire, un réhaussement diffus de l'ensemble du myocarde est en faveur d'un stade plus avancé de l'atteinte cardiaque⁷⁷. La topographie des rehaussements est en bonne corrélation avec le modèle en gradient épargnant l'apex décrit en échographie cardiaque transthoracique (mesuré par l'indice de contractilité myocardique 2D strain), ce qui permet également d'améliorer la spécificité diagnostique, que l'on ne la retrouve pas dans les autres causes d'hypertrophie ventriculaire gauche.. Les patients atteints d'amylose cardiaque ont un indice de déformation longitudinal significativement plus altéré ($-15,7 \pm 4,6\%$) que les autres causes de cardiomyopathie hypertrophique ($-18,0 \pm 4,6\%$) ou que dans la maladie de Fabry ($-21,9 \pm 5,1\%$). La surface de réhaussement tardif était plus modérée dans les segments apicaux ($31,5 \pm 19,1\%$) comparé aux segments médians ($38,2 \pm 19,0\%$) et basaux ($53,7 \pm 22,7\%$). Une corrélation positive était retrouvée entre le pourcentage de la surface myocardique rehaussée à l'IRM et l'altération de l'indice de déformation longitudinal à l'ETT : une dégradation de 0,9% du longitudinal strain est constatée pour chaque augmentation de 10% de la surface rehaussée.

⁷⁶ Ornella Leone et al., « New pathological insights into cardiac amyloidosis: implications for non-invasive diagnosis », *Amyloid* 19, n° 2 (1 juin 2012): 99- 105, <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.684810>.

⁷⁷ Imran S. Syed et al., « Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis », *JACC. Cardiovascular Imaging* 3, n° 2 (février 2010): 155- 64, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>.

Performance diagnostique du réhaussement et valeur pronostique :

Le réhaussement diffus présente une sensibilité de 93%, une spécificité de 70% et une précision diagnostique de 84% dans le diagnostic d'amylose cardiaque. Il est retrouvé dans 100% des ATTR et 64% des AL et est corrélé à l'élévation des marqueurs de surcharge amyloïde: masse ventriculaire gauche, épaissement pariétal, épaissement septal et altération de la fonction diastolique⁷⁸. Un réhaussement focal, au contraire, est également associé à une diminution significative de la survie globale, moindre que dans le réhaussement diffus. De plus, l'utilisation du réhaussement tardif au gadolinium en IRM apparait comme un facteur prédictif de positivité de la biopsie endomyocardique et un facteur pronostique négatif dans l'amylose cardiaque⁷⁹.

Physiopathologie du réhaussement :

Ce réhaussement s'explique par une augmentation de la concentration interstitielle en chélate de gadolinium par expansion du secteur extracellulaire : sa cinétique de distribution y est plus lente que dans le myocarde sain, avec un retard de clairance par le secteur interstitiel. L'expansion du secteur interstitiel par infiltration par la protéine amyloïde est à l'origine de ce réhaussement, contrairement aux autres cardiomyopathies hypertrophiques où l'expansion est secondaire à la fibrose.

III.B.3.c. Performances diagnostiques de l'IRM

Les performances diagnostiques de l'IRM semblent supérieures à l'ECG et à l'ETT avec une sensibilité de 88%, une spécificité de 95% et des valeurs prédictives positive de 93% et négative de 90%. Les principales limites de l'IRM concernent l'hétérogénéité des formes de présentation du réhaussement tardif, notamment en patchwork/zèbre, qui peut être la

⁷⁸ Maceira et al., « Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, <http://doi.org/10.1186/1532-429X-10-54>

⁷⁹ James A. White et al., « CMR Imaging With Rapid Visual T1 Assessment Predicts Mortality in Patients Suspected of Cardiac Amyloidosis », *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, n° 2 (1 février 2014): 143- 56, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.09.019>.

cause de faux positifs, majorée en cas de présence de comorbidités telles les lésions de cardiopathie ischémiques⁸⁰. Le rehaussement tardif aux chélate de gadolinium est sous-endocardique ou transmural dans 69% des amyloses cardiaques (100% des ATTR, 64% des AL) avec signal rehaussé de 186 ms \pm 68% avec rapport signal sur bruit 7 \pm 4 contre 0% dans le groupe contrôle CMH post-hypertensive. Le rehaussement tardif au gadolinium apparait associé à une augmentation significative de l'index de masse du ventricule gauche (126 \pm 30 g/m² versus 93 \pm 25), de l'index de masse ventriculaire droite (44 \pm 8 versus 30 \pm 7 g/m²) et une altération de la FEVG (5 \pm 12 versus 67 \pm 7%). Dans l'amylose cardiaque, le T1 est raccourci en sous-endocardique et sous comparativement aux patients de contrôle à 8 minutes post-injection. Il n'existe pas de corrélation significative entre le T1 et la clairance sanguine ou myocardique du chélate de gadolinium⁸¹.

Concernant les performances de l'IRM dans le diagnostic étiologique de l'amylose cardiaque, plusieurs études ont été réalisées. Certaines différences permettent d'évoquer une ATTR plutôt qu'une AL, nous allons énumérer les plus fréquemment rapportées dans l'ATTR:

- le réhaussement tardif du gadolinium est significativement davantage transmural que dans l'AL (90% contre 46%) ;
- il est également plus fréquemment diffus dans l'ensemble du ventricule gauche (22% contre 4% dans l'AL) ;
- le gradient base-apex est plus fréquemment retrouvé (71% contre 41% dans l'AL) ;
- la masse ventriculaire gauche est plus élevée que dans l'AL
- la FEVG plus altérée que dans l'AL.

Malgré ces différences significatives, il n'existe pas de score validé permettant formellement de différencier ces deux causes et la biopsie reste nécessaire. Paradoxalement, la survie globale des AL est nettement plus faible: aucune explication n'est rapportée par les auteurs⁸². L'atteinte sous endocardique est majoritairement retrouvée dans l'AL (39% pour les AL vs. 24% pour les ATTR). L'atteinte transmurale est un facteur prédictif de mortalité (Hazard

⁸⁰ Bethany A. Austin et al., « Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis », *JACC. Cardiovascular Imaging* 2, n° 12 (décembre 2009): 1369- 77, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.08.008>.

⁸¹ Maceira et al., « Cardiovascular Magnetic Resonance and prognosis in cardiac amyloidosis ». *Circulation*, 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.

⁸² Jason N. Dungu et al., « CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis », *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, n° 2 (1 février 2014): 133- 42, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>.

Ratio HR : 5,4 ; IC 95% : 2,1-13,7) avec une survie à 24mois estimée à 61% (65% pour l'ATTR et 45 pour l'AL). En comparaison, la survie à 24 mois en l'absence de réhaussement atteint 92% en cas d'AL et à 94% en cas d'ATTR. Enfin, elle est estimée à 81% (équivalente en cas d'AL et d'ATTR) pour les patients présentant un réhaussement limité au sous-endocarde. L'augmentation de la surface myocardique réhaussée par les chélates de gadolinium sur les coupes en IRM est corrélée à l'augmentation du volume extra-cellulaire du myocarde ($p=0,0001$), à l'augmentation des NT-proBNP (HR=1,04 ; IC 95% : 1,02-1,07), à l'augmentation de la masse ventriculaire gauche (HR=1,08 ; IC 95% : 1,02-1,14), à l'augmentation de la dysfonction diastolique (HR=1,07 ; IC 95% : 1,04-1,10)⁸³.

En conclusion, l'IRM est un outil diagnostique fiable dans le diagnostic positif d'amylose cardiaque mais ne permet pas de différencier les AL des ATTR. Sa spécificité ne permet pas non plus d'éliminer les autres causes de cardiomyopathies hypertrophiques, restrictives ou la maladie de Fabry⁸⁴.

III.B.4. La scintigraphie osseuse/cardiaque aux bisphosphonates

III.B.4.a. Avant-propos

Le gold standard du diagnostic d'amylose cardiaque et de sa cause reste la biopsie endomyocardique, couplée à l'immunohistochimie, la spectrométrie de masse et le microscope électronique. Cet examen est invasif et comporte des risques qui sont développés dans la partie dédiée à cet examen. L'importance d'alternatives diagnostiques non invasives et reproductibles est cruciale chez les personnes âgées, afin de limiter les risques de complications.

Le but de l'examen scintigraphique est donc de confirmer le diagnostic d'amylose cardiaque, ainsi que de déterminer le plus précisément possible le sous-type afin d'optimiser la prise en charge. La scintigraphie dans l'amylose cardiaque est donc utilisée pour confirmer le

⁸³ Marianna Fontana et al., « Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis », *Circulation* 132, n° 16 (20 octobre 2015): 1570- 79, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567>.

⁸⁴ Sanjay M Banyersad, « The Evolving Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Systemic Amyloidosis », *Magnetic Resonance Insights* 12 (janvier 2019): 1178623X1984351, <https://doi.org/10.1177/1178623X19843519>.

diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine, dont la prise en charge diffère de l'amylose à chaînes légères. Une notion intéressante concernant l'examen est l'utilisation de traceurs historiques de la scintigraphie osseuse de type bisphosphonates. Les protocoles sont donc adaptés aux propriétés pharmacochimiques de ces traceurs. On parlera donc fréquemment de scintigraphie osseuse dans l'amylose cardiaque.

III.B.4.b.Historique

La fixation extra-osseuse de ces traceurs dans le cadre des amyloses cardiaques a été découverte fortuitement par R.W. Kula qui a publié un case-report dans *The Lancet* en 1977 . L'hypothèse retenue concernant cette fixation cardiaque du traceur osseux était liée au composant-P des plaques amyloïdes qui est une protéine calcium dépendante. Ce ne sera qu'au début des années 80 que des études montreront que la fixation extra-osseuse au niveau de l'aire cardiaque suggère fortement le diagnostic d'amylose cardiaque^{85,86,87}. L'engouement pour cet examen diagnostique s'interrompra après la publication de plusieurs résultats discordants. Les sous-types d'amylose cardiaque (incluant l'AL et l'ATTR) n'étant pas pris en compte à l'époque, la performance diagnostique de l'examen se révéla médiocre. Citons notamment l'étude de H. Leinonen, où l'inclusion de patients porteurs d'amylose AA avec scintigraphie négative entraîna une baisse de la sensibilité diagnostique de l'examen⁸⁸.

III.B.4.c.Les radiotraceurs

Trois radiotraceurs ostéotropes sont actuellement disponibles pour le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine:

⁸⁵ Theodore A. Wizenberg et al., « Value of Positive Myocardial Technetium-99m-Pyrophosphate Scintigraphy in the Noninvasive Diagnosis of Cardiac Amyloidosis », *American Heart Journal* 103, n° 4 (avril 1982): 468- 73, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90331-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90331-3).

⁸⁶ Samuel M. Sobol et al., « Noninvasive Diagnosis of Cardiac Amyloidosis by Technetium-99m-Pyrophosphate Myocardial Scintigraphy », *American Heart Journal* 103, n° 4 (avril 1982): 563- 66, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90344-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90344-1).

⁸⁷ Steven Schiff et al., « Diagnostic considerations in cardiomyopathy: Unique scintigraphic pattern of diffuse biventricular technetium-99m-pyrophosphate uptake in amyloid heart disease », *American Heart Journal* 103, n° 4 (avril 1982): 562- 63, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90343-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90343-x).

⁸⁸ Hannu Leinonen et al., « Negative Myocardial Technetium-99m Pyrophosphate Scintigraphy in Amyloid Heart Disease Associated with Type AA Systemic Amyloidosis », *The American Journal of Cardiology* 53, n° 2 (janvier 1984): 380- 81, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90481-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90481-8).

- le ^{99m}Tc -DPD (c-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid) ;
- le ^{99m}Tc -PYP (Pyrophosphate) ;
- le ^{99m}Tc -HMDP (Hydroxyméthylène diphosphonate).

Ces trois traceurs peuvent être utilisés dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine. La performance diagnostique du ^{99m}Tc -DPD a été démontrée par les travaux d'E.Perugini en 2005. Les résultats de cette étude ont ensuite permis l'utilisation en routine clinique de la scintigraphie pour la recherche d'ATTR^{89,90,91}. Le PYP a initialement été développé comme traceur des séquelles de la nécrose myocardique. Un mécanisme calcium-dépendant est largement admis, toutefois sans plus de précision sur les mécanismes en jeu⁹² ;

Le ^{99m}Tc -PYP est disponible aux États-Unis, tandis que les ^{99m}Tc -DPD et ^{99m}Tc -HMDP sont plus répandus en Europe. Pour cette raison, la performance de chaque traceur par rapport aux autres chez les mêmes patients n'a pas pu être étudiée.

III.B.4.d.Le protocole

Le protocole est similaire quel que soit le traceur choisi. Le marquage des radiotraceurs se fait à partir de kits commerciaux. Nous allons détailler le cas du ^{99m}Tc -DPD (sel tétrasodique d'acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique) préparé à l'aide du kit commercial Teceos[®], qui est utilisé dans notre service. Après avoir suivi les recommandations du fabricant, la préparation doit être testée: une pureté radiochimique du radiotraceur supérieure à 95% avec un pertechnetate libre hydrolysé inférieur à 5% sont nécessaires. L'activité administrée au patient est dépendante de la masse du patient (on parle donc

⁸⁹ Enrica Perugini et al., « Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc -3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy », *Journal of the American College of Cardiology* 46, n° 6 (20 septembre 2005): 1076- 84, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>.

⁹⁰ Francesco Cappelli et al., « Accuracy of ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonate Scintigraphy for Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology*, 23 mai 2017, 1- 8, <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0922-z>.

⁹¹ O. Lairez et al., « Bone Scintigraphy for Cardiac Amyloidosis Imaging: Past, Present and Future », *Médecine Nucléaire* 41, n° 2 (mars 2017): 108- 14, <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2017.02.009>.

⁹² George G. Glenner, « Amyloid Deposits and Amyloidosis: The β -Fibrilloses(Second of Two Parts) », *New England Journal of Medicine* 302, n° 24 (12 juin 1980): 1333- 43, <https://doi.org/10.1056/NEJM198006123022403>.

d'activité pondérale en MBq/kg) et est comprise entre 300 et 700MBq, par voie intra-veineuse. Les acquisitions scintigraphiques peuvent être réalisées :

-au temps précoce : 5 à 10min après injection, acquisitions planaires du corp entier en antérieur et postérieur

-au temps tardif : 150 à 180min après l'injection du radiotracteur, acquisitions planaires du corp entier en antérieur et postérieur.

Des acquisitions tomoscintigraphiques centrées sur le thorax peuvent également être réalisées ensuite, afin de préciser la topographie de la surcharge amyloïde. Celles-ci sont plus communément appelées TEMP (tomographie par émission monophotonique) ou SPECT (single-photon emission computed tomography) et couplées à un scanner X (ou tomomodensitométrie ou CT). Une étude américaine s'est intéressée à la standardisation du protocole d'acquisition de la scintigraphie au ^{99m}Tc -PYP et recommandait un protocole optimal en terme de qualité d'image et de dosimétrie (3 à 5mSv contre 8 mSv) avec une injection de 370 MBq, recueil de 750 kcoups (plutôt que 2000 kcoups) et une matrice de reconstruction 256x256⁹³.

III.B.4.e. Performance diagnostique des radiotraceurs

Le choix d'utilisation des trois radiotraceurs est surtout lié à leurs disponibilités respectives : PYP est d'avantage disponible aux Etats-Unis alors que DPD et HMDP sont plus disponibles en Europe. La littérature comparant les performances diagnostiques de ces trois traceurs est donc pauvre et il n'existe pas d'étude de haut niveau de preuve comparant les trois. Les performances diagnostiques du ^{99m}Tc -HMDP ne semblent toutefois pas significativement inférieures à celles du DPD et PYP.^{94,95}

⁹³ Sabahat Bokhari et al., « Standardization of ^{99m}Tc Pyrophosphate Imaging Methodology to Diagnose TTR Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology* 25, n° 1 (février 2018): 181- 90, <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0610-4>.

⁹⁴ Cappelli et al., « Accuracy of ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonate Scintigraphy for Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology* , 10.1007/s12350-017-0922-z

⁹⁵ Julian D. Gillmore et al., « Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis », *Circulation* 133, n° 24 (14 juin 2016): 2404- 12, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.

III.B.4.f. La phase tardive; la référence

Les acquisitions scintigraphiques planaires au temps tardif, 150min à 180min après l'injection, servent classiquement au diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine. L'échelle visuelle de Perugini est classiquement utilisée pour interpréter l'examen. La fixation du radiotracteur (^{99m}Tc -DPD, PYP ou HMDP) par l'aire cardiaque au temps tardif de la scintigraphie temps tardif à 150-180min après l'injection, est classée en 4 groupes:

- Grade 0: absence de fixation significative du radiotracteur en projection de l'aire cardiaque ;
- Grade 1: discrète fixation du radiotracteur de l'aire cardiaque, inférieure à la fixation du gril costal ;
- Grade 2: intense fixation de l'aire cardiaque, supérieure à la fixation du gril costal ;
- Grade 3: très intense fixation de l'aire cardiaque avec faible fixation physiologique du traceur par le reste du squelette.

Sont considérés négatifs les examens avec Perugini de grade 0.

Les examens sont dits positifs pour des échelles de Perugini de grade 1, 2 ou 3. Considérer le grade 1 de l'échelle de Perugini comme positif augmente la sensibilité du diagnostic d'ATTR, mais diminue la spécificité: les autres sous-types d'amylose cardiaque (AL notamment) peuvent donner un grade 1 mais plus rarement un grade 2 ou 3.

La Figure 5 issue de « Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc -3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy », Perugini *et al.* illustre les différents grades à la scintigraphie⁹⁶.

⁹⁶ Perugini et al., « Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc -3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy ». *Journal of the American College of Cardiology*, 10.1016/j.jacc.2005.05.073.

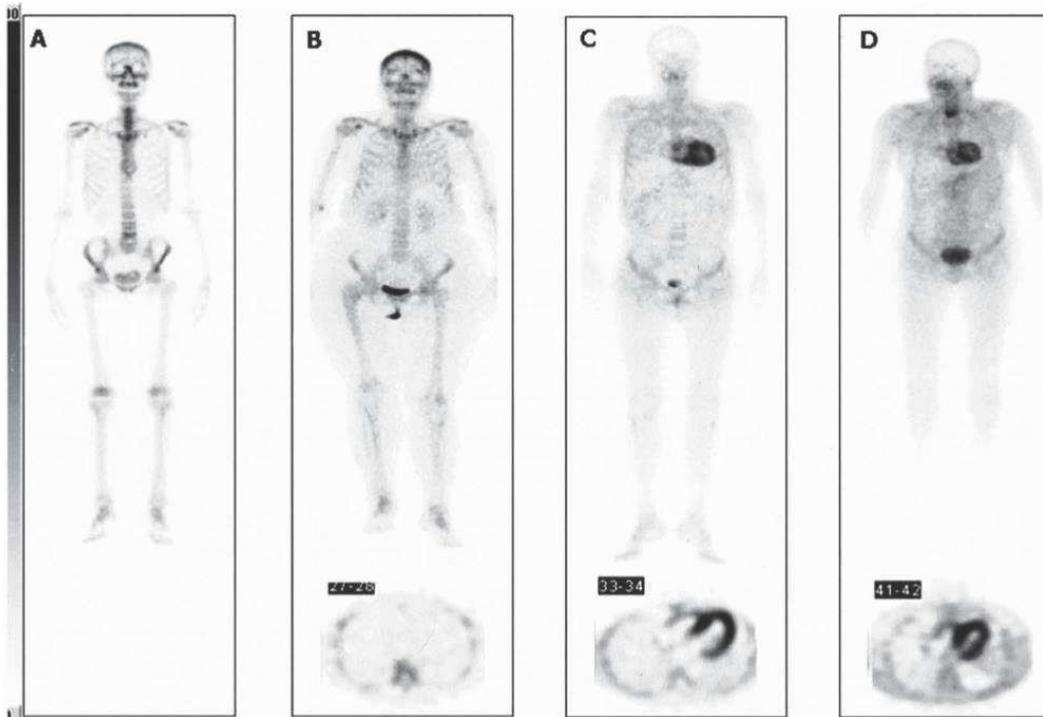


Figure 1. Representative examples illustrating the spectrum of ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD) uptake among patients with transthyretin (TTR)-related or monoclonal immunoglobulin light-chain (AL) cardiac amyloidosis and unaffected controls (**top row** = whole-body scans, anterior view; **bottom row** = cross sectional views of cardiac single-photon emission computed tomography in the same patients). (A) Unaffected control subject without visually detectable uptake. (B) Patient with AL amyloidosis and echocardiographic documentation of cardiac involvement without any visually detectable sign of myocardial ^{99m}Tc -DPD uptake; mild uptake of the tracer is visible only at the soft tissue level. (C and D) Two patients with TTR-related amyloidosis and echocardiographic documentation of cardiac involvement, both showing strong myocardial ^{99m}Tc -DPD uptake (with absent bone uptake); in one of the patients (D), splanchnic uptake is also visible.

Figure 5 : Illustration des différents grades de fixation myocardique selon l'échelle visuelle de Perugini en scintigraphie au ^{99m}Tc -DPD. Ces captures d'écran montrent des acquisitions planaires tardives du corps entier en incidence antérieure. B, C, D comprennent aussi une capture d'écran d'une coupe transversale des acquisitions tomoscintigraphiques tardives centrées sur le thorax. (A) Absence d'hyperfixation de l'aire myocardique significative chez un patient du groupe contrôle. (B) Patient atteint d'amylose AL avec atteinte cardiaque suspectée par les données échographiques. Sur la scintigraphie planaire, une discrète hyperfixation myocardique ventriculaire gauche d'intensité inférieure à la fixation du gril costal, signe un grade 1 de Perugini. Sur la tomoscintigraphie en coupe transversale, aucune fixation significative de l'aire myocardique n'est retrouvée. (C et D) Deux patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine également documentée par échographie trans-thoracique cardiaque, présentent une hyperfixation myocardique intense, d'intensité nettement supérieure à celle du gril costal en scintigraphie planaire et tomoscintigraphie. Le myocarde du ventricule droit présente également une hyperfixation, mais d'intensité moindre. (D) La fixation du radiotracer sur le squelette est plus faible que chez les autres patients. Une accumulation significative du radiotracer en projection de la rate est également retrouvée⁹⁶.

Les deux études les plus fréquemment citées rapportent une excellente sensibilité et une bonne spécificité de la scintigraphie osseuse au temps tardif dans le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine. La première étude retrouve une sensibilité de 100% avec un grade 1 ou plus selon Perugini, la sensibilité diminue à 93% si seulement les grades 2 ou 3 sont retenus⁹⁷. La deuxième étude retrouve une sensibilité de 90% et spécificité de 97% pour ATTR en ne considérant que les grades 2 et 3. Cette étude ne retrouve aucune différence significative de pronostic entre les patients présentant un grade 2 ou 3 à la scintigraphie au ^{99m}Tc-DPD. Ce score n'a donc pas d'utilité pronostique actuellement selon les auteurs⁹⁸. Il n'existe pas de corrélation significative entre le degré de surcharge amyloïde et la classification visuelle de Perugini pour les grades 2 et 3⁹⁹. D'autres méthodes d'interprétation de la scintigraphie au temps tardif ont été proposées. La méthode semi-quantitative qui présente la meilleure performance diagnostique dans le diagnostic de l'amylose cardiaque est le ratio avec ROI cardiaque sur ROI du corps entier appelé HR/WBR (pour Heart Retention sur Whole Body Ratio).¹⁰⁰ Chez les patients atteints d'amylose AL (HR/WBR=2,2+/-0,4, avec p>0,05), il n'existe pas de différence significative du rapport HR/WBR par rapport aux patients indemnes d'amylose cardiaque. Le rapport HR/HWBR est en revanche significativement augmenté dans l'ATTR (HR/WBR= 6,2 ± 1,4 avec p=0,001). Après analyse de la courbe ROC, un rapport HR/WBR>3,3 a permis d'objectiver l'ATTR avec une précision de 100% dans cette étude de faible effectif avec 12 patients atteints d'AL. Un rapport HR/WBR>7,5 (signant donc l'ATTR) associé à un épaissement pariétal échographique >12mm du ventricule gauche est un facteur d'évènement cardio-vasculaire majeur (avec p=0,03). Il n'existe pas de corrélation entre l'importance de l'infiltration amyloïde à la biopsie endomyocardique et l'importance de fixation scintigraphique mesurée par le ratio HR/WBR (p=0,86 au Kruskal-Wallis test). En revanche, une corrélation entre la valeur du ratio HR/WBR et l'épaissement échocardiographique. Il existe également une corrélation négative non significative entre la valeur du ratio HR/WBR et la valeur de la

⁹⁷ Cappelli et al., « Accuracy of ^{99m}Tc-Hydroxymethylene Diphosphonate Scintigraphy for Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 10.1007/s12350-017-0922-z

⁹⁸ David F. Hutt et al., « Utility and Limitations of 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy in Systemic Amyloidosis », *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 15, n° 11 (novembre 2014): 1289- 98, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu107>.

⁹⁹ James C. Ross et al., « Quantitation of ^{99m}Tc-DPD Uptake in Patients with Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis », *Amyloid* 25, n° 3 (3 juillet 2018): 203- 10, <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1520087>.

¹⁰⁰ Chiara Gallini et al., « Semi-Quantitative Indices of Cardiac Uptake in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis Undergoing ^{99m}Tc-HMDP Scintigraphy », *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 14 février 2019, <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01643-w>.

FEVG. De plus, une réduction significative du temps sans évènement cardio-vasculaire majeur ainsi qu'une augmentation de l'épaississement pariétal du ventricule gauche à l'échographie trans-thoracique ont également été mis en évidence chez les patients avec un ratio HR/WBR > 7,5¹⁰¹.

III.B.4.g. La phase précoce

L'acquisition scintigraphique planaire en phase tissulaire précoce, à 10min post-injection du ^{99m}Tc-HMDP, a été comparée aux résultats de la phase tardive.

En binarisant la fixation cardiaque du traceur au temps précoce (*i.e.* grade 0 = non fixation, grade 1 = fixation visuellement significative), on prédit avec une précision de 100% la négativité ou positivité de l'exploration au temps tardif ($p < 0,05$).

Un ratio appelé H/M (Heart/Mediastin) a été également utilisé. Il est obtenu en divisant le nombre de coups d'une région d'intérêt (ROI) centrée sur le ventricule gauche par le nombre de coups dans une région d'intérêt (ROI) médiastinale de surface identique centrée sur les gros vaisseaux thoraciques, à proximité immédiate du ventricule gauche (moyenne géométrique des estimations en face antérieure et postérieure). Le H/M ratio > 1,115 prédit avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 97% la fixation pathologique du radiotraceur au temps tardif ($p < 0,05$). Un ratio H/M > 1,210 permet d'affirmer le diagnostic d'ATTR en écartant l'amylose AL avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% ($p < 0,05$). Bien que nettement moins utilisée, la phase précoce serait donc strictement prédictive de la phase tardive et permettrait donc avec une bonne sensibilité et spécificité d'éliminer une amylose AL. L'utilisation de la phase précoce seule serait particulièrement intéressante en terme de confort pour le patient, de temps d'utilisation-machine et donc de coût¹⁰².

¹⁰¹ Claudio Rapezzi et al., « Role of (99m)Tc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis », *JACC. Cardiovascular Imaging* 4, n° 6 (juin 2011): 659- 70, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.016>.

¹⁰² Arnault Galat et al., « Early Phase (99)Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis », *JACC. Cardiovascular Imaging* 10, n° 5 (mai 2017): 601- 3, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.007>.

III.B.4.h. La tomoscintigraphie thoracique tardive

L'acquisition est réalisée après les acquisitions planaires corps entier au temps tardif (120 à 150min après l'injection du radiotracer). Les images de reconstructions permettent une analyse selon les 17 segments myocardiques ventriculaires gauches reconnus internationalement¹⁰³. Un pattern de fixation du radiotracer semblable à celui retrouvé en histologie, IRM et surtout en ETT est mis en évidence. La fixation prédomine sur les segments basaux, avec un gradient de fixation décroissant vers l'apex, qui est souvent épargné. L'absence de gradient associé à une absence d'épargne de l'hyperfixation apicale est en faveur d'une atteinte sévère avec un pronostic défavorable¹⁰⁴. Le mécanisme à l'origine de ce gradient n'est pas clairement identifié. Il n'est pas prouvé qu'il soit le même que pour les autres techniques retrouvant ce même pattern. Les auteurs suggèrent différentes hypothèses :

- l'absence d'hyperfixation est secondaire à l'épaisseur relative moindre des segments apicaux. Dans l'hypothèse d'une répartition homogène du radiotracer dans tous les segments, il faut donc attendre une évolution avancée menant à un épaissement pariétal apical pour obtenir une fixation suffisante ;

- la contrainte exercée sur la paroi myocardique est fonction de l'épaisseur de la paroi et de la taille de la cavité. Des différences régionales de contraintes sur les parois existent dans le ventricule gauche, plusieurs auteurs suggérant que cette contrainte est plus faible en apical. Les contraintes sont à l'origine de remaniements locaux (hypertrophie par exemple) donc de la modification de l'indice de déformation.

Une autre étude a comparé le pattern de fixation à la scintigraphie et le pattern de modification de l'indice de déformation longitudinal 2D strain. Elle montre une corrélation significative ($p < 0,001$) entre le gradient de fixation au SPECT tardif et le gradient de l'indice de déformation longitudinal à l'ETT. Une corrélation significative entre l'importance de ces deux gradients a également été retrouvée ($p = 0,001$). Dans les formes avancées, le pattern

¹⁰³ M Cerqueira, « Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association », *Journal of Nuclear Cardiology* 9, no 2 (mars 2002): 240- 45, <https://doi.org/10.1067/mnc.2002.123122>.

¹⁰⁴ Rodney H. Falk et Sharmila Dorbala, « Apical to Base Gradient of Technetium-99m Pyrophosphate Myocardial Counts in Cardiac Amyloidosis », *JACC: Cardiovascular Imaging* 11, n° 2 (février 2018): 243- 46, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.009>.

tend vers une homogénéisation de l'atteinte à tous les segments et n'épargne plus les segments apicaux. L'analyse quantitative des 17 segments cardiaques était réalisée à partir d'un ratio ASR (apical sparing ratio) calculé en divisant le nombre de coups dans l'ensemble des segments médians et basaux sur le nombre de coups de l'ensemble des segments apicaux. Une fixation myocardique plus diffuse du Tc-PYP, n'épargnant plus les segments apicaux avec un ratio ASR < 2,75, était associée à une augmentation significative de la mortalité ajustée à l'âge (Hazard ratio = 0,722 pour l'ASR, $p = 0,013$)¹⁰⁵. Comparée à l'amylose AL, une plus grande densité de microcalcifications est retrouvée dans l'ATTR (moyenne de 16,8 microcalcifications contre 6,5 par champ de vision $\times 200$, $p = 0,008$), ainsi qu'une plus faible densité de macrophages (moyenne de 2,5 macrophages à l'immunohistochimie au CD68 contre 11,7 par champ de vision $\times 200$, $p = 0,0004$). La densité des microcalcifications au sein de chaque groupe n'est pas liée significativement à l'âge du patient, aux caractéristiques échocardiographiques de la fonction cardiaque ou aux concentrations sériques de calcium et de créatinine. Les auteurs de l'étude suggèrent donc que l'intensité de fixation du ^{99m}Tc-DPD, HMDP ou PYP n'est pas corrélée au degré d'infiltrat en macrophages mais plutôt aux microcalcifications retrouvées essentiellement dans les ATTR et certaines AL (d'où la positivité de certaines AL en scintigraphie osseuse). Les auteurs n'écartent cependant pas la possibilité d'une meilleure affinité des radiotraceurs à la protéine-même de l'ATTR qu'à la protéine retrouvée dans l'AL. L'infiltrat accru en macrophage en cas d'AL pourrait s'expliquer par l'évolution plus aiguë de la maladie ou par la réactivité directe à la présence de dépôts des immunoglobulines¹⁰⁶.

III.B.4.i. Les fixations extra-cardiaques

Il n'existe pas de différence significative de la fixation quantitative du radiotraceur ^{99m}Tc-PYP par les muscles striés squelettiques chez les patients présentant une ATTR (grade 2 ou 3 de

¹⁰⁵ Brett W. Sperry et al., « Regional Variation in Technetium Pyrophosphate Uptake in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Impact on Mortality », *JACC. Cardiovascular Imaging*, 9 septembre 2017, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.020>.

¹⁰⁶ Vasvi Singh et al., « State-of-the-Art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology*, 19 décembre 2018, <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01552-4>.

Perugini)¹⁰⁷. Avec le radiotracteur DPD, la fixation quantitative extra-cardiaque au temps tardif est significativement plus prononcée dans l'ATTRwt et l'ATTR mutée Val122Ile : elle concerne principalement le foie et la rate. L'absorption et la cinétique du ^{99m}Tc-DPD dans le cœur, les muscles et les os sont variables et l'interdépendance potentielle de l'absorption du traceur dans ces trois compartiments représente un défi majeur pour quantifier l'absorption (et donc la charge amyloïde) dans un de ces sites en particulier.¹⁰⁸ Il existe une forte corrélation linéaire (Pearson) entre la degré de fixation de ^{99m}Tc-DPD en tomoscintigraphie et l'augmentation du volume extracellulaire myocardique (méthode cellular volume fraction ECV) en IRM cardiaque, marqueur indirect de la surcharge amyloïde cardiaque¹⁰⁹.

III.B.4.j. Perspectives de la scintigraphie aux bisphosphonates dans l'amylose cardiaque

Actuellement, il existe peu de données disponibles sur l'utilité de l'imagerie en série pour identifier la progression de la maladie ou évaluer la réponse au traitement dans l'ATTR. Dans une étude monocentrique, 20 patients atteints d'ATTR (sous-type sauvage = 10, mutant = 10) avec une scintigraphie positive (au sens de Perugini) au ^{99m}Tc-PYP. En moyenne, un an et demi plus tard, une nouvelle scintigraphie réalisée dans les mêmes conditions est réalisée avec analyse semi-quantitative (rapport H/CL).¹¹⁰ Il n'a pas été démontré de modification significative de la fixation malgré la progression clinique de la maladie selon les biomarqueurs sériques, échographiques ou le score NYHA. Avec le développement récent de thérapies médicamenteuses dans l'ATTRm, un besoin urgent d'évaluer la réponse thérapeutique par des biomarqueurs fiables se fait sentir ; les radiotraceurs utilisés en TEP pourraient en être la réponse.¹¹¹

¹⁰⁷ Brett W. Sperry et al., « Non-Cardiac Uptake of Technetium-99m Pyrophosphate in Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 17 janvier 2018, <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1166-7>.

¹⁰⁸ Hutt et al., « Utility and Limitations of 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy in Systemic Amyloidosis ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 10.1093/ehjci/jeu107

¹⁰⁹ Ross et al., « Quantitation of ^{99m}Tc-DPD Uptake in Patients with Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis ». *Amyloid*, 10.1080/13506129.2018.1520087

¹¹⁰ Adam Castaño et al., « Serial Scanning with Technetium Pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) in Advanced ATTR Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology* 23, n° 6 (décembre 2016): 1355- 63, <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0261-x>.

¹¹¹ Singh et al., « State-of-the-Art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 10.1007/s12350-018-01552-4

III.B.5. Les autres radiotraceurs de médecine nucléaire

III.B.5.a. La scintigraphie aux anticorps anti-myosine marqué à l'indium 111

La myosine est une enzyme intracellulaire ATP-dépendante impliquée dans la contraction des myocytes squelettiques et des cardiomyocytes. Sa détection extracellulaire n'est effective que lors de dommages du sarcolemme (indépendamment de la cause) entraînant une libération locale de myosine. En utilisant des anticorps anti-myosine marqués à l'indium 111, il est possible de détecter de manière non invasive et quantitative la fuite extracellulaire de myosine, et par conséquent, les lésions cardiomyocytaires. Le degré d'activité du radiotraceur est bien corrélé avec le degré de lésions cellulaires actives ou de nécrose; avec des processus aigus tels que l'infarctus aigu du myocarde, l'activité antimyosine est très élevée, tandis que dans les cardiomyopathies chroniques la fixation du radiotraceur est plus modérée, notamment dans l'amylose cardiaque. Dans l'étude de Lekakis, tous les patients atteints d'amylose cardiaque AL ont présenté une fixation diffuse du radiotraceur par le ventricule gauche avec un ratio coeur sur poumon moyen (H/L) de 2,5 (intervalle de 2,1 à 3,2), alors que le groupe témoin (ratio H/L moyen de 1,4 ; intervalle 1,3-1,6), et les patients présentant une CMD (ratio moyen H/L de 1,6 ; intervalle 1,4-2,1) présentaient un ratio significativement moins élevé. Aucun patient porteur d'ATTR n'a cependant été inclus. La faible spécificité de l'examen limite son utilisation en tant qu'outil diagnostique de l'amylose cardiaque. Une potentielle utilisation pour la stratification du risque en évaluant le degré de lésions cardiomyocytaires dans l'amylose est cependant suggérée par les auteurs.¹¹²

III.B.5.b. La TEP-TDM au Thioflavine-T et dérivés du stilbène (¹¹C–Pittsburgh compound-B (PiB), ¹⁸F–florbetaben et ¹⁸F–florbetapir)

Ces radiotraceurs se fixent sélectivement aux plaques amyloïdes car ils ont une structure biochimique très proche de la Thioflavine-T. Ils se fixent donc aux feuillettes β -plissés, peu importe le précurseur protéique (ATTR mutée ou non mutée). La fixation myocardique est globalement plus intense dans les AL que dans les ATTR, de même que l'indice de rétention,

¹¹² John Lekakis et al., « Antimyosin Scintigraphy for Detection of Cardiac Amyloidosis », *The American Journal of Cardiology* 80, n° 7 (octobre 1997): 963-65, [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00558-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00558-4).

mais il existe des chevauchements : une valeur seuil permettant de prédire la cause avec une bonne précision diagnostique n'est pas encore définie¹¹³.

Ils ont été développés initialement dans le but d'établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Pour l'instant, aucun de ces traceurs n'est utilisé en routine clinique dans l'exploration de l'amylose cardiaque. La littérature reste pauvre et se limite à des séries de cas ou des études prospectives de faible effectif. Des études prospectives de forte puissance doivent être réalisées afin de valider leurs performances et leurs rôles. L'un des principaux avantages de ces traceurs est que, en TEP, il est possible de réaliser des mesures quantitatives. La perspective est donc d'apporter une valeur pronostique ou alors d'évaluer l'efficacité thérapeutique. Ces radiotraceurs ne présentent pas de fixation significative myocardique chez les patients sains : SUVmax myocardique dans l'amylose cardiaque à 3,84 (1,87-5,65) contre 1,35 (1,17-2,28) chez les témoins ($p < 0,0001$); Retention Index à 0,043 (0,034-0,051) contre 0,023 (0,015- 0,024) chez les témoins ($p=0,001$)¹¹⁴.

La fixation hépatique et des voies biliaires est en revanche physiologique car l'élimination du radiotracer se fait par voie biliaire, les anses digestives peuvent donc également présenter une accumulation des traceurs.

III.B.5.b.1. Le ¹⁸F-florbetapir

Le ¹⁸F-florbetapir a été testé originellement chez 35 patients âgés et une bonne corrélation a été retrouvée entre le taux de fixation cérébral du traceur à la TEP-TDM et la quantité de dépôts de plaques amyloïdes cérébrales lors des autopsies. Dans une étude de Dorbala, l'accumulation myocardique de ¹⁸F-florbetapir était retrouvée chez l'ensemble des neuf patients atteints d'amylose cardiaque et absente chez les cinq patients contrôle ($0,94 \pm 0,43$ chez les patients sains vs. $2,00 \pm 0,58$ désintégrations/minute/mm² dans la région d'intérêt en coupe transversale en cas d'amylose cardiaque ; $p < 0,001$). Contrairement à la scintigraphie osseuse, l'activité myocardique est significativement plus importante dans l'AL

¹¹³ Seung-Pyo Lee et al., « 11C-Pittsburgh B PET Imaging in Cardiac Amyloidosis », *JACC. Cardiovascular Imaging* 8, no 1 (janvier 2015): 50- 59, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.09.018>.

¹¹⁴ Sharmila Dorbala et al., « Imaging Cardiac Amyloidosis: A Pilot Study Using ¹⁸F-Florbetapir Positron Emission Tomography », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41, n° 9 (septembre 2014): 1652- 62, <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2787-6>.

que dans l'ATTR ($2,48 \pm 0,40$ vs. $1,52 \pm 0,22$ désintégrations/minute/mm² dans la région d'intérêt en coupe transversale, $p < 0,001$). Les auteurs suggèrent que le ¹⁸F-florbetapir pourrait constituer un outil diagnostique de l'AL en raison de sa meilleure spécificité que la scintigraphie osseuse (qui est inférieure à 50% pour l'AL).^{115,116} Une étude pilote a étudié la fixation cardiaque du ¹⁸F-florbetapir dans l'amylose à chaînes légères chez quinze patients retrouvait une accumulation du radiotracer chez l'ensemble des patients avec une SUVmax à 7,2 (0,8–15,7) et SUVmean à 3,6 (range 0,8–7,1). Le pattern de fixation était une accumulation diffuse myocardique, prédominant nettement dans le ventricule gauche. La fixation hépatique diffuse est physiologique, de même que dans les voies biliaires par lesquelles le radiotracer est éliminé. Compte-tenu de l'effectif faible, il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'intensité de fixation en fonction de la réponse thérapeutique chez les trois patients qui ont bénéficié d'une TEP de contrôle pendant le traitement¹¹⁷.

III.B.5.b.2. Le¹⁸F-Florbetaben

La littérature se résume à quelques études de faible puissance. Une étude pilote de Law *et al.* retrouve de bonnes performances dans le diagnostic d'amylose cardiaque, avec une SUVmean significativement plus élevée chez les cinq patients atteints d'amylose ATTRm et les cinq patients atteints d'AL que chez les patients contrôle avec hypertrophie ventriculaire post-HTA ainsi qu'une rétention plus importante lors des acquisitions TEP sur 80minutes. La fixation est significativement supérieure dans l'AL que dans l'ATTR ($p < 0,005$). Les auteurs suggèrent également une possible corrélation entre le degré de surcharge amyloïde et l'accumulation du radiotracer. L'utilisation de ce radiotracer pourrait être utile dans

¹¹⁵ Mi-Ae Park et al., « ¹⁸F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study », *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8, n° 8 (août 2015), <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002954>.

¹¹⁶ Fabio Minutoli et al., « Non-Invasive Cardiac Imaging in Patients with Systemic Amyloidosis: A Practical Approach with Emphasis on Clinical Contribution of Bone-Seeking Radiotracers », *Clinical and Translational Imaging* 5, n° 6 (décembre 2017): 545- 59, <https://doi.org/10.1007/s40336-017-0255-6>.

¹¹⁷ Richa Manwani et al., « A Pilot Study Demonstrating Cardiac Uptake with ¹⁸F-Florbetapir PET in AL Amyloidosis Patients with Cardiac Involvement », *Amyloid*, 19 janvier 2019, 1- 6, <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1552852>.

l'évaluation de la réponse thérapeutique.¹¹⁸ Il existe une fixation physiologique hépatique et par les voies biliaires où le traceur est éliminé.¹¹⁹ Ces résultats sont en bonne corrélation avec une autre étude pilote, étudiant les performances diagnostiques du ¹⁸F-Florbetaben en TEP-IRM pour le bilan des atteintes viscérales d'amyloses systémiques qui retrouvait une accumulation cardiaque du traceur en cas d'atteinte cardiaque¹²⁰.

III.B.5.b.3. Le ¹¹C –PiB

Le composé B de Pittsburgh marqué au ¹¹C (¹¹C-PiB; 2-[4'-méthylaminophényl]-6-hydroxybenzothiazole) est utilisé en TEP-TDM pour l'imagerie amyloïde ; son utilisation est bien établie dans l'évaluation des formes Aβ avec dépôts localisés dans le cerveau et dans la Maladie d'Alzheimer. Le PiB est un dérivé du colorant liant l'amyloïde, la thioflavine-T, et peut donc se combiner théoriquement avec diverses protéines amyloïdes. Le ¹¹C-PiB semble également être un marqueur indirect des dépôts actifs de chaînes légères dans le myocarde mais d'autres études sont nécessaires pour le prouver. Une étude d'Ezawa a étudié les performances du ¹¹C-PiB dans le bilan des atteintes systémiques en cas d'AL ou d'ATTRm chez sept patients. Le ¹¹C-PiB permettrait un bilan des atteintes viscérales et également l'évaluation de réponse thérapeutique.¹²¹ Une autre étude de Lee et al., portant sur 22 porteurs d'AL, retrouve une activité significativement plus importante de ¹¹C-PiB avant qu'après traitement par chimiothérapie : médiane à 10,4 (intervalle 1,7 à 19,9) contre 2,3 (intervalle 1,7 à 3,8), p = 0,014, suggérant un intérêt dans le suivi post-thérapeutique des AL.¹²² A cause de la courte demi-vie d'environ 20min du ¹¹C, le ¹¹C–PiB nécessite une utilisation dans un centre disposant d'un cyclotron. Une revue systématique de la littérature

¹¹⁸ Malte Kircher et al., « Detection of Cardiac Amyloidosis with ¹⁸F-Florbetaben-PET/CT in Comparison to Echocardiography, Cardiac MRI and DPD-Scintigraphy », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 23 février 2019, <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04290-y>.

¹¹⁹ W. P. Law et al., « Cardiac Amyloid Imaging with ¹⁸F-Florbetaben PET: A Pilot Study », *Journal of Nuclear Medicine* 57, n° 11 (1 novembre 2016): 1733- 39, <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169870>.

¹²⁰ Lucia Baratto et al., « ¹⁸F-Florbetaben Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Systemic Amyloid Deposition », *EJNMMI Research* 8, n° 1 (décembre 2018): 66, <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0425-1>.

¹²¹ Naoki Ezawa et al., « Visualization of Multiple Organ Amyloid Involvement in Systemic Amyloidosis Using ¹¹C-PiB PET Imaging », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, n° 3 (mars 2018): 452- 61, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3814-1>.

¹²² Lee et al., « ¹¹C-Pittsburgh B PET Imaging in Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular imaging*, 10.1016/j.jcmg.2014.09.018

associée à une méta-analyse publiée en juillet 2018 dans le Journal of Nuclear Cardiology s'est intéressée aux performances diagnostiques de ces trois traceurs. Dans les six différentes études sélectionnées, quatre portaient sur le ^{11}C -Pittsburgh Compound B (PIB), une sur le ^{18}F -Florbetapir et une sur le ^{18}F -Florbetaben. La sensibilité regroupée était de 0,95 (plage de 0,87 à 0,99) et la spécificité regroupée était de 0,98 (plage de 0,87 à 1,00) pour le diagnostic d'amylose cardiaque. Les résultats des études sélectionnées dans cette revue systématique concernant la sensibilité et la spécificité de ces radiotraceurs en TEP-TDM pour le diagnostic d'amylose cardiaque sont présentés dans la Figure 6¹²³.

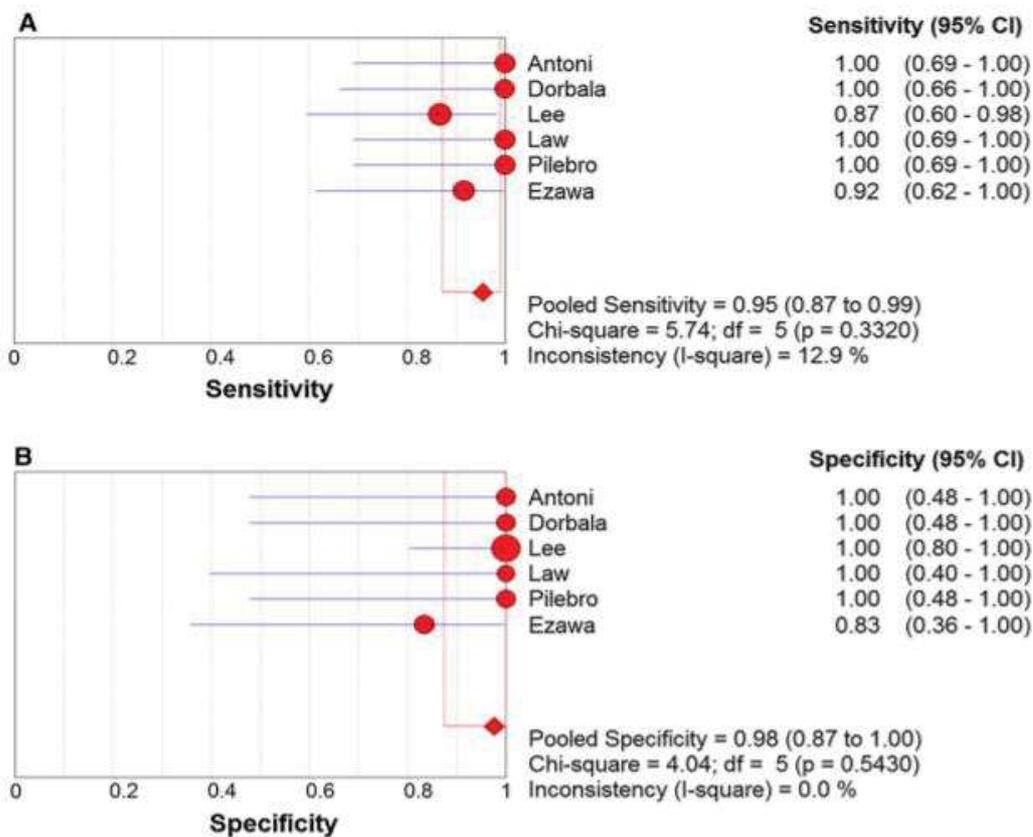


Figure 2. Forest plots of **A** the sensitivity and **B** the specificity for the diagnosis of cardiac amyloidosis by amyloid PET imaging. The pooled sensitivity was 0.95 (range 0.87 to 0.99) and the pooled specificity was 0.98 (range 0.87 to 1.00).

Figure 6 : Résumé des performances diagnostiques des traceurs de plaque amyloïde dans l'amylose cardiaque utilisés en tomographie par émission de positons. (A) La sensibilité dans le diagnostic d'amylose cardiaque des traceurs de plaque amyloïde dans les six études retenues varie avec une sensibilité moyenne de 0,95 (0,87 à 1,0). (B) La spécificité dans le diagnostic d'amylose cardiaque des traceurs de plaque amyloïde dans les six études retenues varie avec une spécificité moyenne de 0,98 (0,87 à 1,0).

¹²³ Yong Joong Kim, Sejin Ha, et Yong-il Kim, « Cardiac Amyloidosis Imaging with Amyloid Positron Emission Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of Nuclear Cardiology*, 18 juillet 2018, <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1365-x>.

Elle suggère également que l'analyse semi-quantitative de la fixation des radiotraceurs permettrait de discriminer l'étiologie de l'amylose cardiaque, bien que d'autres études soient encore nécessaires pour le confirmer. L'imagerie positronique pourrait constituer un outil diagnostique, notamment étiologique et pronostique à l'avenir mais d'autres études prospectives sont nécessaires¹²⁴.

III.B.5.c. Les antiprotéases (^{99m}Tc-aprotinine)

Les protéases et les antiprotéases jouent un rôle important dans la modulation de l'agrégation des plaques β -amyloïdes; les protéases sériques peuvent réduire l'accumulation de fibrilles β -amyloïde dans le tissu cérébral humain en clivant un oligopeptide de l'extrémité N-terminale de la protéine β -amyloïde, alors que la perfusion d'inhibiteurs de la protéase (tels que l'aprotinine et la leupeptine) semble promouvoir les dépôts β -amyloïdes dans les modèles de cerveau de rat¹²⁵. Bien que non adaptée à l'imagerie intra-abdominale d'amylose étant donné sa biodistribution normale dans les reins, la rate et le foie, la fixation de la ^{99m}Tc-aprotinine a été démontrée dans plusieurs sites extra-abdominaux, y compris le cœur. Une étude sur 35 rats retrouvait une fixation cardiaque accrue de la ^{99m}Tc-apoprotine chez les cinq patients atteints d'amylose cardiaque (prouvée par biopsie endomyocardique) avec un ratio cœur sur bruit de fond à 2,0 (1,6-2,4) contre 1,1 pour les 30 rats contrôle (0,9-1,4).

III.B.5.d. Composant amyloïde P sérique marqué à l'Iode 123

Le composant sérique amyloïde P (SAP) est une glycoprotéine plasmatique qui est structurellement identique au composant amyloïde P (AP) isolé dans les dépôts amyloïdes et qui est invariablement présent dans tous les types connus de fibrilles amyloïdes quel que

¹²⁴ Sukhdeep Bhogal et al., « Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions », *Current Problems in Cardiology* 43, n° 1 (janvier 2018): 10- 34, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003>.

¹²⁵ S. A. Frautschy et al., « Protease Inhibitor Coinfusion with Amyloid Beta-Protein Results in Enhanced Deposition and Toxicity in Rat Brain », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18, n° 20 (15 octobre 1998): 8311- 21.

soit le sous-type d'amylose. Les fibrilles amyloïdes possèdent un site de liaison spécifique au SAP, dépendant du calcium. Cela a conduit à croire que l'AP pouvait être dérivé du SAP circulant, donc une cible pour l'imagerie moléculaire et la thérapie ciblée. L'imagerie ^{123}I -SAP a prouvé son utilité pour détecter l'atteinte de la rate, du foie, des reins, des surrénales, des os, de la moelle osseuse mais pas du tractus gastro-intestinal, du système nerveux ou du cœur. Il n'y a donc peu d'intérêt dans l'amylose cardiaque^{126,127}.

III.B.5.e. Le ^{18}F -NaF en TEP

Ses indications ne sont pas définies et il ne reste utilisé que dans le strict cadre de la recherche concernant l'amylose.¹²⁸ La littérature ne comporte qu'un faible nombre d'études sur le sujet. Un case-report de 2016 de Von Der Gucht *et al.*, s'intéresse à la fixation du ^{18}F -NaF en TEP-TDM à 20 minutes et une heure post-injection (2,5 MBq/kg). Elle retrouve une hyperfixation myocardique avec un ratio entre la fixation du myocarde et le bruit de fond sur les acquisitions précoce et tardive (à 20min et 1heure) supérieur chez le patient atteint d'ATTR mutée V122I (ratio cœur/bruit de fond à 1,43 à 20min et 1,21 à 1h) tandis que le patient atteint d'AL ne présente pas d'hyperfixation myocardique¹²⁹. Avec un protocole d'acquisition comparable (temps d'acquisition précoce et tardif quasi-similaires, pour des activités administrées et réglages de l'appareil semblables), un second case-report ne retrouve pas d'hyperfixation significative chez un patient atteint d'ATTR mutée (Ile68Leu), ni chez un autre patient avec ATTR wild-type. Les auteurs suggèrent alors une fixation différentielle selon le sous-type d'amylose cardiaque, éventuellement mutation dépendante.

¹²⁶ Ole Suhr *et al.*, « Serum amyloid P component scintigraphy in familial amyloid polyneuropathy: regression of visceral amyloid following liver transplantation », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 25, n° 7 (17 juillet 1998): 709- 13, <https://doi.org/10.1007/s002590050273>.

¹²⁷ Walter Noordzij *et al.*, « Nuclear Imaging for Cardiac Amyloidosis », *Heart Failure Reviews* 20, n° 2 (mars 2015): 145- 54, <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9463-6>.

¹²⁸ Patrick Martineau *et al.*, « Examining the Sensitivity of ^{18}F -NaF PET for the Imaging of Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology*, 4 mars 2019, <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01675-2>.

¹²⁹ Axel Van Der Gucht *et al.*, « [^{18}F]-NaF PET/CT Imaging in Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 23, n° 4 (août 2016): 846- 49, <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0287-0>.

Ces résultats ne sont pas concordants avec les autres études.¹³⁰ Une étude prospective de 14 patients a comparé la fixation au ¹⁸F-Na-F en TEP-IRM chez des patients atteints d'ATTR mutés, d'AL et des patients témoins. Le protocole d'acquisition débutait 5 minutes après l'injection du traceur, et consistait à réaliser 60min d'acquisitions dynamiques puis 30min d'acquisition statique avec les séquences IRM que nous avons explicitées auparavant. Les 7 patients avec une amylose cardiaque ont présenté un réhaussement tardif au gadolinium associé à hypermétabolisme myocardique diffus alors que ceci n'a été observé chez aucun des patients indemnes d'amylose. La cartographie à l'IRM de la surcharge amyloïde en T1 ne retrouvait pas de différence significative entre les patients atteints d'ATTR. Les hyperfixations focalisées chez les patients ATTR ont montré une bonne corrélation avec le mapping de surcharge en T1 (IRM), ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les autres groupes. Un ratio de la fixation d'une cible sur le bruit de fond après soustraction de la fixation du compartiment sanguin dans le ventricule droit, appelé TBR, était significativement plus élevé chez les patients atteints d'ATTR (TBRmax = 1,14), alors que la fixation des cibles était inférieure à celle du compartiment sanguin dans le groupe de sujets sains (TBRmax = 0,68) et chez les patients atteints d'amylose AL (TBRmax=0,77). Les auteurs suggèrent donc que l'utilisation de ce protocole, et notamment de ce ratio, permettrait de discriminer les ATTR des AL ainsi que des patients indemnes d'amylose. Néanmoins, ces résultats nécessitent d'être confirmés par de plus amples études, d'autant plus qu'ils ne sont pas strictement concordants avec le reste de la littérature. L'accessibilité à la TEP-IRM, la disponibilité du ¹⁸F-NaF en routine clinique, son coût et le temps-machine restent également problématiques¹³¹. Une seconde étude prospective de 12 patients (7 patients atteints d'amylose cardiaque : 2 AL, 3 wild-type et 2 mutés V122I vs 5 patients contrôle) s'est intéressée à la fixation myocardique quantifiée cette fois-ci par le SUV. La fixation a été significativement supérieure en cas d'ATTR qu'en cas d'AL ou que chez les patients indemnes. Parmi les ATTR, les patients sans mutation ont présenté une fixation significativement supérieure aux patients avec ATTR mutée et aux patients témoins pour qui le protocole était différent en raison d'un recrutement rétrospectif après examen pour

¹³⁰ Christian Gagliardi et al., « Does the Etiology of Cardiac Amyloidosis Determine the Myocardial Uptake of [18F]-NaF PET/CT? », *Journal of Nuclear Cardiology* 24, n° 2 (avril 2017): 746- 49, <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0457-8>.

¹³¹ Maria Giovanna Trivieri et al., « 18F-Sodium Fluoride PET/MR for the Assessment of Cardiac Amyloidosis », *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 24 (20 décembre 2016): 2712- 14, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.953>.

réévaluation d'un adénocarcinome de la prostate.

Les mécanismes de fixation du traceur ne sont pas connus pour l'instant. Les auteurs de cette étude proposent l'hypothèse d'une implication de la transthyrétine dans l'accumulation extracellulaire de calcium, or le NaF présente une affinité pour les microcalcifications. Ceci expliquerait le différentiel de fixation entre ATTR et AL¹³².

III.B.5.f. TEP-TDM au ¹⁸F-FDG TEP-TDM

La littérature concernant l'utilisation du ¹⁸F-fluorodeoxyglucose dans l'amylose cardiaque est restreinte. Nous avons vu précédemment que les dépôts de fibrilles amyloïdes dans l'amylose cardiaque à transthyrétine étaient considérés comme inertes. Les données actuelles suggèrent donc l'absence de signe d'inflammation significatif (notamment pas de cellule géante). Par conséquent l'absence d'hypermétabolisme glucosé du myocarde dans l'ATTR devrait entraîner un examen négatif au ¹⁸F-FDG TEP-TDM. Une étude de 2013 s'est intéressée à la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG afin de différencier l'amylose systémique de l'amylose localisée. Deux groupes ont ainsi été comparés : l'un avec des patients présentant des amyloses systémiques et l'autre avec des patients atteints d'amylose localisée dans un seul organe. L'hypothèse avancée par les auteurs était la présence de cellules géantes ou impliquées dans l'inflammation (macrophages, monocytes et leucocytes) uniquement dans l'amylose localisée et donc un examen au ¹⁸F-FDG positif. Dans l'amylose systémique, l'absence de cellule impliquée dans l'inflammation présumerait d'un examen au ¹⁸F-FDG négatif, sans foyer d'hyperfixation lié à l'amylose. Seul un patient dans l'étude était considéré comme atteint d'amylose systémique avec atteinte cardiaque. Il n'y avait en revanche aucun patient avec une atteinte cardiaque dans le groupe amylose localisée. Une hyperfixation significative du ¹⁸F-FDG par l'organe atteint était retrouvée chez les 11 patients atteints d'amylose localisée alors qu'aucune hyperfixation n'était retrouvée chez les 10 patients atteints d'amylose systémique au sein des organes atteints à l'histologie. Les performances diagnostiques étaient significativement supérieures à celles de la scintigraphie

¹³² Rachele Morgenstern et al., « ¹⁸Fluorine Sodium Fluoride Positron Emission Tomography, a Potential Biomarker of Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 7 février 2017, <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0799-x>.

au SAP marqué à l'iode 123 qui n'était positif que chez 3 des 11 patients avec une amylose focale¹³³. Une étude française s'est intéressée à la fixation du FDG marqué dans les différents organes atteints d'amylose AL. Une hyperfixation concordante aux atteintes prouvées histologiquement était retrouvée chez six des sept patients. Néanmoins aucun des patients de l'étude ne présentait une atteinte cardiaque connue¹³⁴.

Il n'existe pas dans la littérature d'articles concernant l'utilisation de ce traceur en PET/CT dans l'amylose cardiaque, de même que les revues de la littérature concernant les méthodes diagnostiques de l'amylose cardiaque ne mentionnent jamais ce traceur^{135,136,137,138}.

III.B.5.g. ¹²³I-mIBG (metaiodobenzylguanidine)

La scintigraphie cardiaque à la metaiodobenzylguanidine marquée à l'iode 123 (¹²³I-mIBG) étudie l'innervation cardiaque sympathique et corollairement la dénervation en cas de lacune de fixation sur le myocarde. Certains auteurs suggèrent que cette dénervation cardiaque précède la symptomatologie cardiaque et neurologique, quelle qu'en soit l'origine. Le protocole le plus fréquemment utilisé comprend une acquisition planaire précoce thoracique avec des incidences antérieure et postérieure, 20 minutes après l'injection du traceur. Des acquisitions tardives 4 heures après l'injection, avec éventuelle tomoscintigraphie plus ou moins couplée à une tomодensitométrie sont également réalisées. Sur les acquisitions planaires, des régions d'intérêt sont tracées sur le cœur et le médiastin afin d'obtenir un ratio de fixation cardiaque sur fixation médiastinale. Ce ratio est réalisé sur les acquisitions précoce et tardive, il permet ainsi d'obtenir le wash-out du ¹²³I-

¹³³ Andor W. J. M. Glaudemans et al., « Utility of 18F-FDG PET(CT) in Patients with Systemic and Localized Amyloidosis », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40, n° 7 (juillet 2013): 1095- 1101, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2375-1>.

¹³⁴ Arsene Mekinian et al., « 18F-FDG PET/CT in Patients with Amyloid Light-Chain Amyloidosis: Case-Series and Literature Review », *Amyloid* 19, n° 2 (juin 2012): 94- 98, <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.682833>.

¹³⁵ Paco E. Bravo et Sharmila Dorbala, « Targeted Nuclear Imaging Probes for Cardiac Amyloidosis », *Current Cardiology Reports* 19, n° 7 (2017): 59, <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0868-4>.

¹³⁶ Wael A. AlJaroudi et al., « Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis: State of the Art Review and Focus on Emerging Nuclear Techniques », *Journal of Nuclear Cardiology* 21, n° 2 (avril 2014): 271- 83, <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9800-5>.

¹³⁷ Noordzij et al., « Nuclear Imaging for Cardiac Amyloidosis ». *Heart Failure Reviews*, 10.1007/s10741-014-9463-6

¹³⁸ Efstathia Andrikopoulou et Pradeep Bhambhani, « Nuclear Imaging of Cardiac Amyloidosis », *Journal of Nuclear Cardiology*, 18 août 2017, <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1028-3>.

mIBG en tenant compte de la décroissance physique du radiotracer. La tomoscintigraphie permet d'étudier la topographie de la dénervation segment par segment. Au préalable, il est nécessaire d'arrêter tous les médicaments interférant avec la fixation de la mIBG, comme les β -bloquants et d'effectuer un blocage thyroïdien afin de protéger la glande des ions iodures radioactifs circulants. Certaines équipes proposent également de réaliser une tomoscintigraphie de perfusion myocardique associée au repos (^{201}Tl ou traceur technétié), afin de ne pas méconnaître des lésions nécrotiques. Il est alors intéressant de se focaliser sur les acquisitions évocatrices de dénervation sympathique cardiaque en ^{123}I -mIBG qui ne présentent pas d'anomalie de la perfusion sur les acquisitions au repos. Une étude s'est intéressée au ratio de fixation myocardique sur la fixation médiastinale lors des acquisitions tardives à 4 heures, appelé HM (pour Heart/Mediastinum) ; quand ce ratio H/M $<1,6$, la mortalité à 5 ans toute cause confondue était de 42% (contre 7% avec un HM $>1,6$). La dénervation sympathique cardiaque pourrait donc être un facteur de risque de mortalité¹³⁹. Une autre étude s'est intéressée au ratio de fixation myocardique sur la fixation médiastinale sur les acquisitions tardives à 4 heures, appelé HM, spécifiquement dans l'amylose ATTR mutée et l'a comparé aux résultats de l'analyse visuelle de la scintigraphie aux bisphosphonates ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD). Les patterns de fixation entre les deux examens étaient significativement différents : les anomalies de fixation à la ^{123}I -mIBG prédominaient dans l'apex et la paroi inférieure, alors que la fixation du DPD était plus intense dans les segments basaux et épargnaient l'apex. Les patients asymptomatiques présentent une dénervation significativement moins étendue (avec un ratio HM moins diminué) que les patients symptomatiques. Quand la scintigraphie à la ^{123}I -mIBG est non pathologique, c'est-à-dire que le ratio HM $>2,15$ à 4 heures, la scintigraphie au DPD était également négative sauf pour deux patients avec mutations Ala36Pro and Arg34Gly qui présentaient une scintigraphie au DPD sans argument pour une atteinte de la dénervation cardiaque. Chez l'ensemble des patients avec ATTR mutée, symptomatiques ou non, la scintigraphie à la ^{123}I -mIBG était anormale chez 49 patients (65 %), alors que la scintigraphie au DPD n'était positive que dans 29 cas (39 %). Les auteurs suggèrent ainsi que la dénervation sympathique pourrait être plus précoce

¹³⁹ Maria C. Azevedo Coutinho et al., « Reduced Myocardial 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Uptake: A Prognostic Marker in Familial Amyloid Polyneuropathy », *Circulation: Cardiovascular Imaging* 6, n° 5 (septembre 2013): 627- 36, <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000367>.

que la surcharge amyloïde visualisée sur la scintigraphie aux bisphosphonates¹⁴⁰. La scintigraphie à la MIBG n'est actuellement pas recommandée dans le cadre de l'amylose cardiaque. D'autres études sont nécessaires pour définir son rôle dans le diagnostic précoce d'amylose cardiaque peu ou asymptomatique, mais aussi à visée pronostique ou pour le suivi post-thérapeutique.

III.B.5.h. Gold standard en imagerie

Il n'existe pas de test non invasif pouvant être considéré comme le gold standard pour le diagnostic d'amylose cardiaque, particulièrement à transthyrétine. Compte tenu des comorbidités cardio-vasculaires des patients chez qui l'on suspecte une amylose cardiaque, la biopsie endomyocardique n'est pas systématique. Dans la pratique courante, le diagnostic est retenu sur un faisceau d'arguments en faveur de l'amylose cardiaque : l'ensemble de l'histoire clinique, les résultats des examens paracliniques comprenant des examens d'imagerie non invasifs et des biopsies extracardiaques. Le plus souvent, le diagnostic d'amylose cardiaque est suspecté initialement par l'échocardiographie cardiaque trans-thoracique avec une association de signes évocateurs tels que l'épaississement pariétal diffus ou septal, des altérations des pressions de remplissage du ventricule gauche d'allure restrictive, un épanchement péricardique diffus et de faible abondance. Des anomalies typiques de l'indice de déformation longitudinale du ventricule gauche avec des segments apicaux préservés suggèrent également une infiltration amyloïde. Cependant, il peut exister d'autres diagnostics différentiels à l'origine de signes de cardiomyopathie hypertrophique dilatée. Des résultats concordants entre les différentes modalités d'examen paracliniques à l'IRM et la scintigraphie aux bisphosphonates augmentent la précision diagnostique. Ces concordances ont été développées dans les différents chapitres dédiés aux modalités à ces modalités. Il n'existe cependant aucune recommandation validée par les autorités de santé permettant de confirmer le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine à partir de ces faisceaux d'argument. Les pratiques diffèrent donc en fonction des équipes, des centres ou

¹⁴⁰ Eve Piekarski et al., « Cardiac Denervation Evidenced by MIBG Occurs Earlier than Amyloid Deposits Detection by Diphosphonate Scintigraphy in TTR Mutation Carriers », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, n° 7 (juillet 2018): 1108- 18, <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3963-x>.

des disponibilités en routine cliniques^{141,142}. Un article de Maurer sous forme de Frequently Asked Questions résume schématiquement par un tableau présenté ci-dessous le rôle et les différentes limites des examens d'imagerie. L'intérêt de la scintigraphie est principalement diagnostique dans l'amylose cardiaque. Par son intensité de fixation, sa précision diagnostique est améliorée et elle présente un intérêt dans l'étiologie de l'amylose cardiaque. Sa précision dans le diagnostic étiologique est augmentée quand elle est interprétée en prenant en compte les résultats biologiques; le dosage des chaînes libres légères dans le sang et les urines permet notamment de différencier l'amylose AL et l'amylose à transthyrétine. En revanche, l'échographie cardiaque trans-thoracique surtout, ainsi que l'IRM cardiaque, constituent plutôt les voies d'entrée dans la démarche de recherche d'amylose. Certains signes évocateurs à l'IRM et à l'échographie pour des indications plus larges font évoquer le diagnostic sans pouvoir le confirmer formellement. Leur utilité dans la confirmation diagnostique et étiologique est alors moindre que la scintigraphie selon l'auteur. En revanche, l'évaluation des paramètres fonctionnels y est plus reproductible. Ces deux modalités, surtout l'échographie, sont donc utilisées pour le suivi fonctionnel. Le rôle des examens d'imagerie dans le suivi post-thérapeutique est pour l'instant limité et ce sont les marqueurs biologiques qui semblent être utiles dans le suivi. La décroissance du BNP est utilisée dans le suivi de l'amylose cardiaque, à chaînes légères particulièrement. Le Tableau 2 en annexe récapitule le rôle des différentes modalités d'imagerie et des biomarqueurs dans l'amylose cardiaque, issu d'un article de Maurer et al¹⁴³.

¹⁴¹ Rodney H. Falk, Candida C. Quarta, et Sharmila Dorbala, « How to Image Cardiac Amyloidosis: A Focused Practical Review », *Circulation. Cardiovascular imaging* 7, n° 3 (mai 2014): 552- 62, <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001396>.

¹⁴² A. W. J. M. Glaudemans et al., « Nuclear Imaging in Cardiac Amyloidosis », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36, n° 4 (1 avril 2009): 702- 14, <https://doi.org/10.1007/s00259-008-1037-1>.

¹⁴³ Mathew S. Maurer et al., « Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis », *Circulation* 135, n° 14 (4 avril 2017): 1357- 77, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>.

Various Phases of Evaluation and Management of Cardiac Amyloidosis

Phase of Workup	Imaging and Biomarkers of Cardiac Amyloidosis			
	ECHO	MRI*	“Bone Tracers” Scintigraphy	BNP
Suspicion	+++	++	+/- (TTR)	++
Early diagnosis	+/-	++	++ (TTR)	+/-
Definite diagnosis	+/-	+/-	+++	+/-
Etiologic diagnosis	+/-	+/-	+++ (TTR)	-
Functional evaluation	+++	++	+ (MIBG)	+/-
Prognostic stratification	++	+	+	+++
Amyloid burden	-	++	+/-	-
Response to therapy	+/	+/-	+/-	+++ (AL)

AL indicates light chain; BNP, brain natriuretic peptide; ECHO, echocardiography; ECV, extracellular volume; LGE, late gadolinium enhancement; MIBG, iodine-131-meta-iodobenzylguanidine; TTR, transthyretin, useful for TTR amyloid; +++, very useful, recommended; ++, useful, to be considered; +, possibly useful; +/-, role uncertain; -, not useful.

*T1 native, LGE ECV.

Table 5

Récapitulatif du rôle des biomarqueurs et examens d'imagerie dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'amylose cardiaque.

III.B.6. Les marqueurs biologiques

III.B.6.a. ANP, BNP, NT-proBNP

Les rôles de peptide natriurétique auriculaire (ou de type A, ANP), du facteur natriurétique de type B (BNP) et du N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) dans l'amylose AL sont largement étudiés. En revanche, pour l'amylose à TTR, la littérature est quasiment inexistante.

Il est communément admis que les peptides natriurétiques participent à la régulation de la tension artérielle et l'homéostasie cardio-vasculaire par leurs propriétés sur la natriurèse, la diurèse, la vasodilatation et la perméabilité endothéliale. Certains auteurs suggèrent également un rôle protecteur dans l'électrophysiologie cardiaque en luttant contre l'arythmie et les troubles de la conduction. Des études sur l'animal ont montré que les modifications génétiques à l'origine d'un déficit en peptides natriurétiques ou l'inactivation de leurs récepteurs entraînent un risque accru de défaillance cardiaque¹⁴⁴. Les différents peptides natriurétiques de type A, B, C et D (ANP, BNP, CNP, DNP) sont tous exprimés par le myocarde et présents à différentes concentrations sériques. Certains paramètres physiologiques comme le sexe féminin, l'âge avancé, le débit de filtration rénale abaissé vont augmenter les concentrations basales de BNP alors que l'obésité diminue les concentrations basales. Les peptides ANP et BNP sont produits et stockés dans des granules auriculaires. Leur libération est accrue lors de l'étirement auriculaire ou ventriculaire pour compenser les situations de stress de myocardique rencontrées dans certaines pathologies cardiaques comme l'hypertension artérielle, les décompensations cardiaques aiguës ou les cardiomyopathies dilatées et leur concentration sérique est donc augmentée ; le dosage de ces biomarqueurs présente donc un intérêt diagnostique et pronostique¹⁴⁵. La sécrétion de peptides natriurétiques ANP et BNP est nettement augmentée dans les insuffisances cardiaques mais également dans les CMH même en l'absence d'insuffisance cardiaque systolique. Le stress hémodynamique, particulièrement en diastole car la dysfonction

¹⁴⁴ M. James Lopez et al., « Salt-Resistant Hypertension in Mice Lacking the Guanylyl Cyclase-A Receptor for Atrial Natriuretic Peptide », *Nature* 378, n° 6552 (novembre 1995): 65- 68, <https://doi.org/10.1038/378065a0>.

¹⁴⁵ Motahareh Moghtadaei, Iuliia Polina, et Robert A. Rose, « Electrophysiological Effects of Natriuretic Peptides in the Heart Are Mediated by Multiple Receptor Subtypes », *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 120, n° 1- 3 (janvier 2016): 37- 49, <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.001>.

diastolique apparaît plus précocement en général, conduit à une surexpression diffuse des peptides natriurétiques. Le stress engendré par les dépôts amyloïdes entraîne également une surexpression focale des peptides natriurétiques^{146,147}. D'après une étude de Damy *et al.*, deux biomarqueurs, le BNP (brain peptide natriurétique) et la troponine, sont d'intérêt pronostique dans l'insuffisance cardiaque chronique et en particulier dans l'amylose AL¹⁴⁸. Une étude de Palladini fréquemment citée retrouve également un rôle pronostique du marqueur NT-proBNP. Lors du diagnostic, son dosage permet de déterminer, avec une valeur seuil de 152pmol/L, si l'atteinte amyloïde est cardiaque avec une sensibilité de 93,33%, une spécificité de 90,16% et une précision diagnostique de 92,05%. Il permet également une évaluation pronostique avec une mortalité par an pour 100 personnes à 7,7 (IC 95% de 3,6 à 15,7) sous cette valeur contre 72 (IC 95% de 54,2 à 86,1) au-dessus de cette valeur¹⁴⁹. Une autre étude de Suhr *et al.*, s'intéressant à l'utilisation des différents marqueurs biologiques (BNP, Troponines I et T) dans la stratification du risque cardiologique, ne retrouvait que peu d'intérêt dans l'utilisation des troponines dans l'ATTR. 22 des 29 patients (76%) atteints de FAP inclus (ancienne nomenclature d'ATTR avec atteinte neurologique essentiellement) présentaient une élévation du BNP. Cette association était significativement associée à un épaississement pariétal septal et à des anomalies du strain sur l'échographie cardiaque transthoracique. La sensibilité du BNP comme marqueur de l'atteinte cardiaque selon les critères échographiques dans l'ATTR était de 93 %, avec une spécificité de 40 %, et une valeur prédictive négative de 86%. L'élévation du BNP est sensible en cas d'hypertrophie pariétale et il est très rare de mesurer une hypertrophie en l'absence d'élévation du BNP. Contrairement à l'AL, l'élévation des troponines était trop inconstante pour une éventuelle utilisation clinique puisque retrouvée chez moins de 20% des patients atteints présentant un épaississement pariétal à l'ETT. Les auteurs avancent l'hypothèse que,

¹⁴⁶ « Expression of Atrial and Brain Natriuretic Peptides and Their Genes in Hearts of Patients With Cardiac Amyloidosis - ScienceDirect », consulté le 27 juin 2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510979800045X>. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00045-X)

¹⁴⁷ Stefano Perlini, Roberta Mussinelli, et Francesco Salinaro, « New and Evolving Concepts Regarding the Prognosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis », *Current Heart Failure Reports* 13, n° 6 (décembre 2016): 267- 72, <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0311-y>.

¹⁴⁸ Thibaud Damy *et al.*, « Role of Natriuretic Peptide to Predict Cardiac Abnormalities in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis », *Amyloid* 20, n° 4 (décembre 2013): 212- 20, <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.825240>.

¹⁴⁹ Giovanni Palladini *et al.*, « Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis », *Circulation* 107, n° 19 (20 mai 2003): 2440- 45, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2>.

contrairement aux chaînes légères qui entraînent une toxicité directe sur les cardiomyocytes puis une nécrose détectable par les troponines, les dépôts de transthyrétine sont relativement amorphes et n'entraînent pas d'élévation significative des troponines. Cette élévation inconstante serait corrélée à l'insuffisance rénale car associée à une élévation de la créatininémie. Les auteurs suggèrent donc que l'utilité du dosage du BNP dans l'amylose à transthyrétine n'est pas utile dans le diagnostic positif ou étiologique car peu spécifique. Le BNP est bien corrélé aux signes échographiques d'atteinte cardiaque et pourrait être utile pour le suivi comme indicateur d'éventuelles complications ou défaillances cardiaques^{150,151}. Une étude de Kristen retrouvait des taux de BNP et NT-pro-BNP significativement plus élevés dans les ATTR wild-type que les ATTR mutées. Parmi les formes mutées, les taux de ces biomarqueurs diffèrent selon les mutations ; en particulier, les formes avec prédominance neurologique comme Val30Met présentent des taux de BNP et NT-pro-BNP significativement moindres. L'élévation des BNP/NT-pro-BNP était considérée comme un facteur indépendant prédictif de mortalité en analyse multivariée avec un taux de survie globale à trois ans de $88,6\% \pm 5,0\%$ contre $43,6\% \pm 6,0\%$ pour des valeurs seuil de 145 pg/mL pour le BNP et 325 pg/mL pour le NT-proBNP¹⁵².

Une étude de Sattianayagam PT *et al* retrouve en analyse univariée les résultats suivants : la concentration médiane de NT-proBNP au moment du diagnostic chez 54 patients évaluables est de 299 pmol /L. La concentration de NT-proBNP plus élevée est associée de manière significative et indépendante à l'épaississement de la paroi ventriculaire ($p=0,00001$). L'augmentation de la concentration de NT-proBNP est également associée à une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche¹⁵³. Gillmore *et al*. proposent également une classification pronostique de l'amylose cardiaque à transthyrétine fondée sur deux paramètres : le NT-proBNP et le débit de filtration glomérulaire ; elle permet de répartir les patients en trois stades. Le stade I était défini par : NT-proBNP <3000 ng/L et

¹⁵⁰ Angela Dispenzieri et al., « Survival in Patients with Primary Systemic Amyloidosis and Raised Serum Cardiac Troponins », *Lancet (London, England)* 361, n° 9371 (24 mai 2003): 1787- 89, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13396-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13396-X).

¹⁵¹ O. B. Suhr et al., « Do Troponin and B-Natriuretic Peptide Detect Cardiomyopathy in Transthyretin Amyloidosis? », *Journal of Internal Medicine* 263, n° 3 (mars 2008): 294- 301, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01888.x>.

¹⁵² Arnt V. Kristen et al., « Impact of Genotype and Phenotype on Cardiac Biomarkers in Patients with Transthyretin Amyloidosis – Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) », éd. par Aldrin V. Gomes, *PLOS ONE* 12, n° 4 (6 avril 2017): e0173086, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173086>.

¹⁵³ Sattianayagam et al., « Cardiac Phenotype and Clinical Outcome of Familial Amyloid Polyneuropathy Associated with Transthyretin Alanine 60 Variant ». *European Heart Journal*, 10.1093/eurheartj/ehr383

eGFR > 45 mL/min ; le stade III était défini par : NT-proBNP > 3000 ng/L et eGFR < 45 mL/min ; le reste des patients nourrit le stade II. La survie médiane chez les patients de stade I était de 69,2 mois, contre 46,7 dans le groupe stade II et 24,1 mois dans le stade III ¹⁵⁴. Pour conclure, la littérature concernant l'utilisation des marqueurs sériques BNP et NT-pro-BNP reste peu fournie dans l'amylose cardiaque à transthyrétine alors qu'elle constitue un biomarqueur pronostique déterminant dans le suivi de l'amylose à chaînes légères. Contrairement aux chaînes légères dont il est communément admis la toxicité directe sur les cardiomyocytes, les dépôts de transthyrétine sont plus amorphes et moins toxiques. L'élévation de ces marqueurs sériques semble davantage corrélée aux modifications physiopathologiques secondaires telles que l'épaississement pariétal ou la baisse de la compliance myocardique. L'arrivée récente sur le marché, au cours de l'été 2018, de nouvelles thérapies pour l'ATTR, ont sensiblement modifié le pronostic de ces patients. Il paraît donc de plus en plus important de développer des biomarqueurs précis pour le suivi thérapeutique. Le BNP et le NT-pro-BNP pourraient constituer de bons candidats pour le suivi de l'atteinte cardiaque compte-tenu de leur coût, de leur disponibilité et de leur reproductibilité. Il n'existe pas d'étude ayant évalué ces biomarqueurs dans le suivi de l'ATTR depuis l'arrivée des nouvelles molécules thérapeutiques.

III.B.6.b. Les troponines cardiaques

La médiane de survie est significativement plus faible chez les patients atteints d'amylose cardiaque en cas d'élévation des troponines cardiaques I ou des troponines T (6 et 8 mois respectivement) qu'en cas de valeur indétectables des troponines (22 et 21 mois respectivement). Après analyse multivariée, la troponine cardiaque T s'est avérée être un meilleur prédicteur de survie que la troponine I ¹⁵⁵. La troponine cardiaque T est une protéine hautement spécifique et sensible comme marqueur de la lésion myocardique. Les élévations même mineures chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu sont associées à un risque accru d'issue défavorable et l'utilisation des nouveaux dosages de troponine

¹⁵⁴ Julian D Gillmore et al., « A New Staging System for Cardiac Transthyretin Amyloidosis », *European Heart Journal* 39, n° 30 (7 août 2018): 2799- 2806, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>.

¹⁵⁵ Dispenzieri et al., « Survival in Patients with Primary Systemic Amyloidosis and Raised Serum Cardiac Troponins ». *Lancet* (London, England), 10.1016/S0140-6736(03)13396-X

cardiaque T (hs-TnT) de haute sensibilité chez les patients présentant une douleur thoracique a considérablement amélioré le diagnostic précoce et la stratification du risque d'infarctus aigu du myocarde par une unique mesure de troponine. En utilisant un seuil de 20,1 pg/L (AUC = 0,80), l'atteinte cardiaque dans l'AL est prédite avec une sensibilité de 70,3% et une spécificité de 81,4%, la valeur prédictive positive est de 86,4% et la valeur prédictive négative de 62,1%. Les patients décédés pendant le suivi de 24 mois avaient un taux plasmatique significativement plus élevé de hs-TnT au diagnostic que les survivants (52,5 à 79,3 ng/L contre 112,8 à 109,4 ng/L)¹⁵⁶.

III.B.6.c. Concentration sérique en TTR

Le dosage de la concentration sérique de TTR est peu pratiqué en routine clinique. Peu d'études s'intéressent à son rôle dans l'amylose cardiaque. Une étude japonaise de 1995 a signalé une réduction de la concentration en TTR après transplantation hépatique pour FAP. Une étude suédoise plus récente, de 2010, a démontré des concentrations plus faibles de TTR dans le sérum des patients porteurs de mutations TTR V30M et V122I par rapport aux patients contrôles (168 g/dl vs. 220 g/dl). De plus, les auteurs retrouvaient une tendance non statistiquement significative à la diminution en concentration de la TTR sérique chez les patients avec une amylose symptomatique comparativement aux patients encore asymptomatique (193 vs. 166). L'étude ne comportait cependant que 42 patients atteints d'amylose. On remarque cependant que les sous-groupes symptomatiques et asymptomatiques n'étaient pas comparables, avec notamment une différence d'âge significative; or le facteur âge est fortement associé aux variations de la concentration sérique de la TTR. L'une des hypothèses avancée par les auteurs est l'éventuelle surconsommation de TTR par les secteurs interstitiels dans l'amylose, suggérant un rôle à la fois dans le diagnostic et la surveillance des patients pour les nouveaux traitements¹⁵⁷.

¹⁵⁶ A. V. Kristen et al., « Assessment of Disease Severity and Outcome in Patients with Systemic Light-Chain Amyloidosis by the High-Sensitivity Troponin T Assay », *Blood* 116, n° 14 (7 octobre 2010): 2455-61, <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-267708>.

¹⁵⁷ Joel Buxbaum, Intissar Anan, et Ole Suhr, « Serum Transthyretin Levels in Swedish TTR V30M Carriers », *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the*

IV-Traitement de l'amylose cardiaque

IV.A. Traitement médicamenteux symptomatique

IV.A.1. Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le traitement médicamenteux symptomatique n'est pas strictement superposable à celui de l'insuffisance cardiaque habituelle. Certaines classes médicamenteuses sont à utiliser avec précaution selon Bodez *et al*¹⁵⁸. Dans l'amylose cardiaque, la baisse de la compliance du myocarde entraîne une baisse du volume télé-diastolique du VG. Les diurétiques sont donc à utiliser avec prudence puisqu'ils entraînent une diminution de la précharge. Ces deux mécanismes combinés peuvent aboutir à des hypotensions artérielles symptomatiques voire de véritables défaillances hémodynamiques. Pour la même raison, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) peuvent être mal tolérés hémodynamiquement, particulièrement en cas d'amylose AL¹⁵⁹. La tachycardie est le mécanisme prépondérant d'adaptation à la réduction du volume d'éjection dans les formes avancées. L'utilisation de médicaments chronotropes négatifs comme les β -bloquants est alors à proscrire. Ceux-ci sont fréquemment utilisés dans les autres causes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée afin d'augmenter la phase de remplissage diastolique et ainsi améliorer la FEVG.

IV.A.2. Traitement symptomatique des troubles du rythme cardiaque

D'après certaines études *in vitro*, la digoxine s'accumulerait dans les dépôts amyloïdes ou se lierait à eux, conduisant à des concentrations plus élevées localement, à l'origine de possibles troubles conductifs imprévisibles. Finalement, le seul antiarythmique non contre-indiqué est l'amiodarone mais dont l'efficacité dans le contexte spécifique d'amylose n'est pas prouvée.

International Society of Amyloidosis 17, n° 2 (juin 2010): 83- 85,
<https://doi.org/10.3109/13506129.2010.483118>.

¹⁵⁸ Diane Bodez *et al.*, « Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge », *La Presse Médicale* 45, n° 10 (octobre 2016): 845- 55, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.001>.

¹⁵⁹ Mirela Tuzovic *et al.*, « Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies », *Current Oncology Reports* 19, n° 7 (juillet 2017), <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0607-4>.

IV.A.3. Traitement anti-thrombotique

Les indications de traitements anti-thrombotiques sont larges compte-tenu du risque majoré de thrombus intra-cardiaque, même en l'absence d'arythmie sinusale, en cas d'antécédent d'embolie artérielle, d'un important thrombus ou dysfonction auriculaire.

Compte tenu des comorbidités cardiovasculaires fréquentes chez ces patients, les anticoagulants sont fréquemment déjà prescrits ; ils sont mieux tolérés dans les ATTRwt que dans l'AL.

IV.A.4. Traitement des troubles dysautonomiques

Les dysautonomies invalidantes peuvent bénéficier d'un traitement α_1 -bloquant tel que la Midodrine. L'utilisation de bas de compression élastique est également utile.

IV.B. Dispositifs cardiaques implantables

Les indications de stimulateur cardiaque sont larges en cas de troubles conductifs dans l'amylose cardiaque : BAV du 1er degré, HV (temps de conduction infrahisien à l'ECG endocavitaire) > 70 ms lors d'explorations endocavitaires, syncopes inexplicées.

Les indications de défibrillateurs restent à préciser en cas de troubles du rythme ventriculaire. Compte tenu de l'incidence des morts subites chez ces patients, l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable se rencontre¹⁶⁰.

¹⁶⁰ Grace Lin et al., « Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis: ICD in Cardiac Amyloidosis », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 24, n° 7 (juillet 2013): 793- 98, <https://doi.org/10.1111/jce.12123>.

IV.C. Assistance circulatoire

L'assistance ventriculaire gauche est rarement indiquée pour différentes raisons : l'atteinte cardiaque concerne volontiers les deux ventricules, l'hypertrophie ventriculaire gauche concentrique entraîne des difficultés d'installation notamment pour le positionnement des canules avec un résultat hémodynamique limité. L'efficacité est limitée par le caractère infiltratif de la cardiomyopathie, le risque thrombotique est également majoré.

IV.D. Le traitement spécifique

Ce sont les différences de traitement selon l'étiologie qui justifient l'importance de pouvoir différencier l'amylose à transthyrétine de l'amylose à chaînes légères.

IV.D.1. Dans l'amylose AL

Compte tenu de l'évolution rapidement fatale, le traitement de l'amylose AL doit être instauré dans les plus brefs délais. Tout retard diagnostique conduit à un risque de surmortalité. Les chimiothérapies hématologiques sont à instaurer en urgence. La réponse thérapeutique repose sur l'amélioration cardiaque clinique, la régression des biomarqueurs et des dépôts histologiques. La réponse hématologique est évaluée sur l'évolution des chaînes légères sériques et urinaires sous traitement. La réponse cardiaque est évaluée sur l'évolution du NT-proBNP (diminution supérieure à 30 % ou inférieure à 300 ng/L). Chacune de ces réponses à 3 mois est associée à une valeur pronostique. Afin d'adapter l'intensité du traitement proposé au stade de gravité initial et au pronostic de chaque patient, la Mayo Clinic a établi une classification en 2004.

La classification Mayo Clinic est basée sur les concentrations de NT-proBNP et la troponine T :

- pas d'élévation de ces deux marqueurs (stade I) ;
- élévation d'un de ces deux marqueurs (stade II) ;
- élévation de ces 2 biomarqueurs cardiaques (stade III).

N.B. : définition des élévations : NT-proBNP > 332 ng/L, Troponine T > 0,035 ng/mL.

Compte-tenu de la disponibilité limitée du NT-proBNP dans certains centres, une équipe de Boston a développé ultérieurement un score similaire avec le biomarqueur BNP. Trois stades ont été développés sur la base d'un seuil de BNP > 81 pg / mL et d'un seuil de TnI > 0,1 ng / mL. Comparé à la classification de la Mayo Clinic de 2004, une concordance élevée a été retrouvée avec un κ à 0,854. Dans la cohorte étudiée, 25% des patients étaient au stade I, 44% au stade II, 15% au stade III avec une survie médiane pour le patients stade I de 9,4 ans, les patients de stade II de 4,3 ans et chez les patients stade III d'une seule année ¹⁶¹.

IV.D.1.a. Les chimiothérapies

Les chimiothérapies ont pour but de diminuer le taux de protéine monoclonale. La cible de ses chimiothérapies est donc le clone qui est responsable de la synthèse de la protéine monoclonale à l'origine des dépôts de protéines amyloïde. Il existe en permanence des mécanismes de production et d'élimination de la protéine fibrillaire ; avec la chimiothérapie le but est de basculer cet équilibre vers les mécanismes d'élimination. Le degré de réduction de protéine fibrillaire est dépendant de facteurs individuels mais également des organes atteints ; une réduction de l'infiltration hépatique est visible en trois à quatre mois alors qu'il faudra plusieurs années avant de l'apprécier dans le myocarde.¹⁶² Différentes options thérapeutiques existent. Les chimiothérapies proposées sont celles des proliférations plasmocytaires donc des myélomes, mais aussi des proliférations lymphocytaires donc des lymphomes et leucémies lymphoïdes chroniques. La topographie des organes atteints ainsi que la toxicité de ces chimiothérapies est déterminante dans le choix du traitement. L'association melphalan– dexaméthasone (MDex) est la référence en France pour les patients en stade I–II de la Mayo Clinic et donne de bons profils de tolérance. Elle est efficace avec une survie globale à cinq ans pour près de 2 patients sur 3 (dont 25 % de

¹⁶¹ Brian Lilleness et al., « Development and Validation of a Survival Staging System Incorporating BNP in Patients with Light Chain (AL) Amyloidosis », *Blood*, 17 octobre 2018, blood-2018-06-858951, <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951>.

¹⁶² A. Jaccard et al., « Amylose AL », *La Revue de Médecine Interne* 36, n° 2 (février 2015): 89- 97, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.08.003>.

réponse complète) et une médiane de survie à 37,8 mois.^{163,164} D'après une étude multicentrique française, il n'existe pas de différence significative du taux de survie globale à trois ans entre les patients traités par ce schéma de chimiothérapie et le schéma avec dexaméthasone à haute dose, suivie d'une auto-greffe de cellules souches (58% contre 80%, $p=0,13$). Le protocole intensif n'est donc plus proposé en première ligne en France, puisque considéré sans bénéfice sur la survie et délétère en terme de toxicité¹⁶⁵. Des effets secondaires de grade 3 ou plus (toxicité selon la classification CTCAE4.0¹⁶⁶) sont retrouvés chez 74% des patients traités par cette association¹⁶⁷. Quand la prolifération est lymphoplasmocytaire, ce schéma de chimiothérapie semble peu efficace. Les associations comprenant du bortézomib (Velcade®), un inhibiteur de protéasome, semble donner les meilleurs résultats (VMDex). Une étude de phase II testant 17 patients a retrouvé une réponse dans 70 % des cas dont 40 % de réponse complète. 3 des 17 patients auparavant inéligibles à la greffe de cellules souches ont pu en bénéficier après l'association¹⁶⁸. Le bortézomib est cependant associé à un risque de défaillance des organes atteints, notamment une réduction brutale de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et doit donc être utilisé sous surveillance étroite en cas d'atteinte cardiaque. Pour les stades III, l'association bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (VCD) est la référence en France. Cette association est également utilisée dans les formes à prolifération lymphoplasmocytaire (IgM surtout). En cas d'absence de réponse biologique, c'est-à-dire d'absence de diminution du taux sérique de chaînes légères, la modification thérapeutique doit être rapide, d'autant plus que l'atteinte est sévère. Pour rappel, l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL constitue un facteur péjoratif. L'efficacité thérapeutique est évaluée par la

¹⁶³ Giampaolo Merlini, David C. Seldin, et Morie A. Gertz, « Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options », *Journal of Clinical Oncology* 29, n° 14 (10 mai 2011): 1924- 33, <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>.

¹⁶⁴ « Sci-Hub | Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation | 10.1182/blood-2003-08-2788 », consulté le 8 novembre 2018, <http://sci-hub.tw/10.1182/blood-2003-08-2788>.

¹⁶⁵ Arnaud Jaccard et al., « High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis », *New England Journal of Medicine* 357, n° 11 (13 septembre 2007): 1083- 93, <https://doi.org/10.1056/nejmoa070484>.

¹⁶⁶ « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », s. d., 196.

¹⁶⁷ Shaji K. Kumar et al., « Lenalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (CRd) for Light-Chain Amyloidosis: Long-Term Results from a Phase 2 Trial », *Blood* 119, n° 21 (24 mai 2012): 4860- 67, <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-407791>.

¹⁶⁸ Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, et Philip N Hawkins, « Systemic amyloidosis », *The Lancet* 387 (juin 2016): 2641- 54, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).

réponse hématologique consensuelle présentée dans le Tableau 6 ci-joint issu du traité sur l’Amylose AL de Jaccard *et al*¹⁶⁹.

Consensus sur les réponses hématologiques.

Réponse hématologique	Critères
Réponse complète (RC)	Ratio des chaînes légères libres normal, immunofixation sérique et urinaire normales
Très bonne réponse partielle (TBRP)	dFLC < 40 mg/L
Réponse partielle (RP)	Baisse de la dFLC > 50 % ^a
Non-réponse (NR)	Baisse de la dFLC < 50 %

dFLC : différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale.

^a Vrai avec les tests de dosage des chaînes légères libres Binding-Site, probablement > 30 % avec les tests Siemens.

Table 6

Consensus sur l’évaluation des réponses hématologiques dans le suivi des amyloses à chaînes légères.

En plus du dosage des chaînes légères libres (FLC : Free Light Chains), le suivi des patients avec une atteinte cardiaque fait l’objet d’un suivi par dosage du taux de NT-proBNP. Le NT-proBNP reflète l’évolution de l’atteinte cardiaque et est particulièrement intéressant chez les patients en réponse partielle dont le pronostic, si le NT-proBNP baisse d’au moins 30 %, rejoint le groupe des patients considérés comme en réponse complète. A l’inverse, une progression du marqueur NT-pro-BNP trois mois après l’introduction du traitement est prédictive d’évolution péjorative¹⁷⁰.

¹⁶⁹ A. Jaccard et al., « Amylose AL », *La Revue de Médecine Interne* 36, n° 2 (février 2015): 89- 97, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.08.003>.

¹⁷⁰ Giovanni Palladini et al., « New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes », *Journal of Clinical Oncology* 30, n° 36 (20 décembre 2012): 4541- 49, <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>.

IV.D.1.b. La greffe de cellules souches

Ses performances thérapeutiques ainsi que ses indications restent controversées. Elle est proposée par certaines équipes, mais réservée aux patients en bon état général. Une étude de Gertz *et al.* recommandent pourtant d'exclure les patients présentant une élévation des troponines T > 0,06 ng/mL ou du NT-proBNP > 5000 pg/mL. Au contraire, la créatininémie n'est pas considérée comme un critère d'exclusion¹⁷¹. D'autres auteurs proposent les critères d'éligibilité suivants pour le traitement à haute dose avec autogreffes de cellules souches: un âge < 65 ans, un statut de performance de 80% ou plus avec l'indice de Karnofsky, une fonction cardiaque suffisante (pression artérielle systolique > 90 mmHg, fraction d'éjection > 45%, troponine T < 0,06 ng/mL, NT-pro-BNP < 8500 pg/mL, saturation artérielle pulmonaire > 55%) et compensée ou des modifications orthostatiques contrôlées de la pression artérielle¹⁷². Moins d'un quart des patients peuvent en bénéficier en pratique.

IV.D.1.c. La transplantation cardiaque

Elle est proposée en cas de réponse hématologique complète après chimiothérapie. L'atteinte de site extracardiaque doit préalablement avoir été éliminée. Elle peut être suivie d'une intensification de la chimiothérapie et d'autogreffes de cellules souches. Une étude de Dubrey *et al.* a comparé la survie globale dans l'amylose AL chez un groupe ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque mais sans chimiothérapie complémentaire. La survie globale à 1an était de 50%, à 2ans de 50% et à 5ans de 20%¹⁷³.

¹⁷¹ M A Gertz et al., « Refinement in Patient Selection to Reduce Treatment-Related Mortality from Autologous Stem Cell Transplantation in Amyloidosis », *Bone Marrow Transplantation* 48, n° 4 (avril 2013): 557- 61, <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.170>.

¹⁷² A. D. Cohen et R. L. Comenzo, « Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy », *Hematology* 2010, n° 1 (1 décembre 2010): 287- 94, <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.287>.

¹⁷³ Simon W. Dubrey et al., « Cardiac Transplantation for Amyloid Heart Disease: The United Kingdom Experience », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 23, n° 10 (octobre 2004): 1142- 53, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.08.027>.

IV.D.2. Dans l'amylose à transthyrétine héréditaire (mutée)

IV.D.2.a. Les transplantations/greffes

98% de la production de la transthyrétine est assurée par la fonction hépatique. L'hypothèse du remplacement de la transthyrétine mutée par une transthyrétine sauvage après transplantation hépatique est le fondement de cette technique. Son efficacité est cependant moindre qu'attendu, surtout en cas d'atteinte cardiaque. L'indication reste débattue et les critères d'inclusion varient selon les équipes. Suhr *et al.* proposent une liste de facteurs pronostiques permettant d'aider à décider de l'indication individuelle à la transplantation hépatique: âge <50ans, symptomatologie <7ans, score clinique de neuropathie faible, l'absence de dysfonction autonome sévère, l'absence d'atteinte myocardique, l'absence d'insuffisance rénale significative, un body mass index (BMI) modifié supérieur à 600 kg/m² g/L correspondant au BMI multiplié par la concentration en albumine sérique en g/L¹⁷⁴.

La transplantation cardiaque est également pratiquée par certaines équipes. Compte tenu du caractère systémique de l'amylose, l'utilité de la transplantation reste débattue comme l'atteste la littérature. L'espérance de vie des patients ainsi que les inadéquations entre les besoins et le nombre de transplants ne permettent fréquemment pas à ces candidats de bénéficier de cette intervention. Quand la transplantation est pratiquée, elle concerne particulièrement les patients atteints de mutation V122I avec des dépôts extracardiaques rares. L'atteinte sévère d'organes extracardiaques réfute l'indication du geste¹⁷⁵. Une étude n'a cependant pas montré de bénéfice en termes de survie globale entre la transplantation hépatique seule et la transplantation combinée hépatique-cardiaque chez les patients présentant les mêmes mutations¹⁷⁶. La plupart des auteurs admettent que le but de ces transplantations est de stopper l'accumulation de nouvelles fibrilles, les dépôts déjà présents dans les tissus étant considérés comme irréversibles. L'analyse des données fournies par Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) montre que la transplantation hépatique est réalisée moins souvent aux États-Unis que dans le reste du

¹⁷⁴ Andreia Carvalho, Ana Rocha, et Luísa Lobato, « Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges », *Liver Transplantation* 21 (mars 2015): 282- 92, <https://doi.org/10.1002/lt.24058>.

¹⁷⁵ Matthew Sousa et al., « Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis », *Heart Failure Reviews* 22, n° 3 (mai 2017): 317- 27, <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9601-z>.

¹⁷⁶ Ole B. Suhr et al., « Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry », *Transplantation* 100, n° 2 (février 2016): 373- 81, <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001021>.

monde (3,3% contre 18,6%), la transplantation cardiaque est en revanche plus fréquente aux États-Unis par rapport au reste du monde (3,3% contre 1,0%)¹⁷⁷.

IV.D.2.b. Les stabilisateurs du tétramère

Le but de ces traitements est d'empêcher l'agrégation de monomères de fibrilles amyloïdes. Le diflunisal (de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens) et le tafamidis (Vyndaqel), initialement développés pour les formes neurologiques héréditaires d'amylose sont à l'essai actuellement. L'équipe de Kelly *et al* a découvert qu'un polymorphisme de la transthyréine Thr119Met permet la stabilisation de la protéine en cas de mutation pathogène Val30Met. Cette découverte a conduit au développement du Tafamidis. Cette molécule est un dérivé du benzoxazole non stéroïdien qui se lie avec une forte affinité au site de liaison de la thyroxine du tétramère et le stabilise en empêchant sa dissociation en monomères. Une étude de phase III publiée en septembre 2018 dans *The New England Journal of Medicine* a testé la molécule Tafamidis contre placebo. Les critères d'inclusion des patients dans cette étude sont la confirmation histologique par immunohistochimie ou spectrométrie de masse de dépôts d'amylose cardiaque, à partir de prélèvement d'origine cardiaque ou extracardiaque. En cas de prélèvement d'origine extracardiaque, l'atteinte cardiaque est retenue en cas d'épaississement pariétal >12mm à l'ETT, d'antécédent d'hospitalisation pour décompensation cardiaque ou d'élévation du NT-proBNP >600pg/mL. En l'absence de confirmation histologique, une scintigraphie aux bisphosphonates de grade 2 ou 3 en l'absence d'élévation sérique ou urinaire des chaînes légères est également acceptée. L'utilisation de la molécule Tafamidis diminue significativement la mortalité globale à 30 mois (78/264 dans le groupe traité, soit 29,5% vs 76/177, soit 42,9% dans le groupe placebo avec un hazard ratio à 0,70 et un intervalle de confiance à 95% de 0,51 à 0,96). Le nombre d'hospitalisations pour cause cardio-vasculaire est également significativement plus faible dans le groupe traité (0,48 hospitalisation/patient/an contre 0,70 avec IC 95% de 0,56 à 0,81), ainsi qu'une dégradation significativement moindre à 30 mois des performances au test de marche de 6 minutes sur tapis et du questionnaire Kansas City Cardiomyopathy

¹⁷⁷ Maurer et al., « Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *Journal of the American College of Cardiology*, 10.1016/j.jacc.2016.03.596

Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS)¹⁷⁸. De plus, une analyse de sous-groupe montrait un plus grand bénéfice chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque moins sévère ; ceci suggère que le traitement pourrait être initié et mieux fonctionner à un stade précoce de la maladie. Les auteurs avancent l'hypothèse qu'il est possible que, dans ces formes précoces pour lesquelles le traitement est plus efficace et les lésions supposées encore réversibles, ralentir le dépôt de fibrilles amyloïdes permettrait de réactiver les mécanismes de réparation et ainsi espérer une récupération de l'indice de déformabilité¹⁷⁹.

IV.D.2.c.Autres

Des ARN interférents et des oligonucléotides anti-sens sont à l'étude. Leur but est d'inhiber la production de la transthyrétine mutée uniquement en ciblant sélectivement les gènes mutés.¹⁸⁰ Une étude de phase III multicentrique nommée APOLLO est également parue en juillet 2018 comparant le patisiran à un placebo dans l'ATTR mutée. Le patisiran va cibler une région de l'extrémité 3' non transcrite de l'ARN messenger et entraîner le clivage de l'ARNm. Ainsi il va permettre la réduction de la synthèse hépatique de transthyrétine, mutée et sauvage. Seuls les patients avec une amylose systémique à transthyrétine mutée présentant une neuropathie périphérique constatée cliniquement par le score Neuropathy Impairment Score (NIS) ont été inclus ; 56% d'entre eux présentaient cependant une atteinte cardiaque. L'injection de 0,3mg/kg de patisiran en intra-veineux une semaine sur trois permettait une amélioration significative des neuropathies (-6+/-1,7 à 18mois de traitement sur le score mNIS+7, p=0,001) ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie selon l'échelle Norfolk QOL-DN (avec -21,1 points en moyenne, p=0,0001). Dans le sous-groupe avec atteinte cardiaque, l'aggravation de l'épaississement cardiaque et de l'indice de déformabilité strain était significativement moindres (p=0,02 pour ces deux paramètres). Ces données suggèrent donc un bénéfice sur les paramètres échographiques dans l'ATT mutée.

¹⁷⁸ Mathew S. Maurer et al., « Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy », *New England Journal of Medicine* 379 (13 septembre 2018): 1007- 16, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805689>.

¹⁷⁹ C. Cristina Quarta et Scott D. Solomon, « Stabilizing Transthyretin to Treat ATTR Cardiomyopathy », *New England Journal of Medicine* 379 (13 septembre 2018): 1083- 84, <https://doi.org/10.1056/nejme1810074>.

¹⁸⁰ James S. Butler et al., « Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis », *Amyloid* 23, n° 2 (2 avril 2016): 109- 18, <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1160882>.

Enfin, le nombre d'effets indésirables sévères n'a pas été supérieur dans le groupe traité, ceci suggérant une tolérance acceptable du traitement¹⁸¹. Un autre essai nommé NEURO-TTR randomisé multicentrique de phase III a été publié en juillet 2018 dans *The New England Journal of Medicine*. Celui-ci a comparé l'efficacité de l'Inotersen à un groupe placebo avec la même méthodologie et les mêmes critères de jugement. L'inotersen est un oligonucléotide antisens qui permettrait d'inhiber la synthèse de transthyrétine. Dans cet essai, il a également montré un bénéfice dans l'évolution de neuropathies et de la qualité de vie à 18 mois. A noter que 3% des patients traités ont présenté des glomérulonephrites sévères et 3% une thrombocytopenie qui a été mortelle chez l'un des patient¹⁸². Certains auteurs suggèrent également que la doxycycline, à l'étude dans les atteintes cardiaques et nerveuses, serait impliquée dans des mécanismes à l'origine d'une régression des dépôts amyloïdes et agirait en synergique avec l'acide tauro-urso-désoxycholique.

IV.D.2.d. Conseil génétique

Compte tenu du caractère héréditaire (autosomique dominant) des mutations du gène la transthyrétine, le conseil génétique est indispensable. Le dépistage des apparentés permet un dépistage précoce chez des patients encore asymptomatiques.

IV.D.3. Dans l'amylose cardiaque à transthyrétine wild-type (sénile)

La prise en charge est semblable à celle de l'amylose mutée, mais sera souvent limité par les comorbidités de ces patients souvent âgés. Les traitements médicamenteux symptomatiques sont souvent introduits longtemps avant le diagnostic et mieux tolérés. En effet, les atteintes neurovégétatives sont rares. La transplantation cardiaque, quand elle est possible, est indiquée compte-tenu de l'absence de site extracardiaque atteint. Les stabilisateurs du tétramère, les thérapies antisens et oligonucléotides restent à évaluer.

¹⁸¹ David Adams et al., « Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis », *The New England Journal of Medicine* 379, n° 1 (05 2018): 11- 21, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>.

¹⁸² Merrill D. Benson et al., « Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis », *New England Journal of Medicine* 379, n° 1 (5 juillet 2018): 22- 31, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>.

Partie II - Problématique actuelle

L'amylose cardiaque est donc une cardiomyopathie au pronostic redoutable dont le diagnostic positif et surtout étiologique reste un défi en routine clinique. Comme nous l'avons vu, la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -DPD est une exploration sensible pour le diagnostic positif d'ATTR. Utilisée au sein du faisceau d'arguments diagnostiques paracliniques associant échocardiographie, IRM et biomarqueurs sériques et urinaires, elle offre également une classification visuelle simple de l'atteinte cardiaque selon Perugini¹⁸³: absence de fixation myocardique significative (grade 0), fixation myocardique inférieure au gril costal (grade 1), supérieure au gril costal (grade 2) ou très nettement supérieure au gril costal avec effacement de la fixation du reste du squelette (grade 3). Cette échelle visuelle ne semblerait toutefois apporter aucune valeur pronostique¹⁸⁴. De même, sa relation avec la surcharge amyloïde reste incertaine ; il n'existe pas de corrélation entre le grade de Perugini et l'évolutivité de la surcharge amyloïde. Enfin, la progression de la surcharge amyloïde ne permet pas de prédire l'évolution clinique de la maladie. La confirmation diagnostique seule de l'amylose cardiaque n'apparaît donc pas suffisante pour guider la prise en charge, l'approche complémentaire nécessaire consiste à confirmer l'étiologie, c'est-à-dire déterminer le sous-type d'amylose.

¹⁸³ Perugini et al., « Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc -3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy ». *Journal of the American College of Cardiology*, 10.1016/j.jacc.2005.05.073

¹⁸⁴ Hutt et al., « Utility and Limitations of 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy in Systemic Amyloidosis ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 10.1093/ehjci/jeu107

Alors que le traitement de l'amylose AL repose sur l'instauration d'une chimiothérapie urgente, qui peut être associée à une autogreffe de cellules souches, celui de l'ATTR repose à présent sur des trois classes de médicaments ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché l'année dernière. Entre ces deux sous-types d'amylose, l'évolution clinique varie considérablement. Au sein même des amyloses cardiaques à transthyrétine existent des disparités pronostiques, en fonction des types de mutations dans les formes héréditaires notamment.

L'identification de la protéine fibrillaire impliquée dans les dépôts amyloïdes constitue actuellement la pierre angulaire de la prise en charge mais également l'indicateur pronostique le plus fiable. Dans les ATTR, où l'atteinte myocardique est fréquemment isolée, les alternatives à la biopsie endomyocardique ne permettent pas toujours cette identification. Le développement d'outils pronostiques non invasifs s'impose alors comme un enjeu majeur pour la prise en charge des ATTR, qui ne bénéficient pas de recommandations aussi bien définies que dans l'AL où le Mayo Clinic score par exemple, permet d'évaluer la réponse thérapeutique¹⁸⁵. Dès lors, nous avons souhaité nous intéresser à l'évaluation quantitative de la fixation scintigraphique afin d'élaborer ou d'étudier différents outils.

La littérature propose différentes méthodes d'évaluation quantitative de la fixation scintigraphique à visée pronostique¹⁸⁶: le rapport de fixation myocardique sur la fixation pulmonaire controlatérale (H/CL pour Heart/Controlateral Lung) est proposé par certains auteurs à visée étiologique pour différencier les AL des ATTR, les amyloses cardiaques à chaînes légères fixant inconstamment le radiotracteur tandis que les ATTR présentent une hyperfixation plus marquée. Il n'existe toutefois pas de valeur seuil permettant de différencier les deux types. Même si une évolution péjorative est retrouvée quand le rapport H/CL dépasse 1,6, aucune corrélation entre la valeur de ce rapport et le pronostic n'est retrouvée¹⁸⁷. Certaines questions peuvent être émises quant à la signification de ces résultats

¹⁸⁵ Kumar et al., « Recent Improvements in Survival in Primary Systemic Amyloidosis and the Importance of an Early Mortality Risk Score ». *Mayo Clinic Proceedings*, 10.4065/mcp.2010.0480

¹⁸⁶ Gallini et al., « Semi-Quantitative Indices of Cardiac Uptake in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis Undergoing 99mTc-HMDP Scintigraphy ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 10.1007/s12350-019-01643-w

¹⁸⁷ Brett W. Sperry, Richard Brunken, et Wael A. Jaber, « Prognosis Using Planar Imaging in Cardiac Amyloidosis », *JAMA Cardiology* 2, n° 6 (1 juin 2017): 704, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5885>.

puisque la population avec un ratio H/CL inférieur à ce seuil est presque pour moitié composée de patients atteints d'AL toutefois indemnes d'atteinte cardiaque. Le rapport de fixation myocardique rapporté à la fixation corps entier appelé H/WBR présente de meilleurs résultats pour distinguer l'ATTR de l'AL (avec une valeur seuil de 3,3). Sa valeur seuil supérieure à 7,5 est également un facteur pronostique péjoratif et est corrélée à l'épaississement pariétal en échographie cardiaque transthoracique. Il n'existe en revanche pas de corrélation avec l'importance de la surcharge amyloïde à l'histologie¹⁸⁸. Le développement de la tomoscintigraphie offre de nouvelles perspectives : le ratio d'épargne de la fixation apicale (ASR pour Apical Sparing Ratio) présente un intérêt pronostique. En cas de valeur inférieure au seuil de 2,7, c'est-à-dire quand l'apex n'est plus épargné par la fixation du radiotraceur, une augmentation significative de la mortalité est mise en évidence. Compte tenu du manque de données actuelles sur les facteurs pronostiques scintigraphiques dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, nous nous sommes intéressés à la relation entre ces rapports de fixation et le marqueur sérique BNP.

¹⁸⁸ Rapezzi et al., « Role of (99m)Tc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis ».JACC. Cardiovascular imaging , 10.1016/j.jcmg.2011.03.016

Partie III – Etude locale de la corrélation scintigraphie au ^{99m}Tc-DPD et BNP : à propos de 13 cas des HUS

I. Introduction

L'objectif de notre étude est d'étudier la relation entre le taux plasmatique de BNP, reflet de l'insuffisance cardiaque, et l'évaluation quantitative relative de la fixation cardiaque en scintigraphie au Teceos chez les patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine.

II. Méthodes

II.A. Patients et design de l'étude

Parmi les patients qui ont bénéficié d'une scintigraphie au ^{99m}Tc-DPD Teceos entre le 7/03/2016 et le 1/04/2019 dans les services de médecine nucléaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, ont été retenus les adultes adressés pour suspicion d'amylose cardiaque non confirmée histologiquement au moment de l'examen, de grade 2 ou 3 selon l'échelle de Perugini à la scintigraphie au ^{99m}Tc-DPD Teceos, pour qui nous disposions d'un dosage du BNP séparé de moins de 90 jours de la scintigraphie au Teceos, à 30 jours de tout épisode de décompensation cardiaque aiguë.

II.B. Population de patients

Pendant la période du 7/03/2016 au 1/04/2019, 63 scintigraphies au Teceos ont été réalisées à Hautepierre et 114 scintigraphies au NHC. 13 patients ont été retenus selon les critères d'inclusion définis. Les tableaux ci-dessous résument les différentes caractéristiques de la population.

Nombre de patients inclus	13
Hommes	8
Femmes	5
Age (années) :	85,3 (+/- 8,1)
Comorbidités :	
Cardiaque*	10
Neurologique**	2
Néphrologique***	5
Pulmonaire****	1
BNP (ng/L) :	256,5 (+/- 179,5)

Table 7

Résumé des caractéristiques cliniques des patients inclus dans notre étude.

Comorbidité cardiaque* : insuffisance cardiaque chronique ou insuffisance cardiaque aiguë/décompensation cardiaque rapportée dans un compte-rendu d'hospitalisation ou dans une demande d'examen, tachyarythmie cardiaque par fibrillation auriculaire rapportée (permanente chronique, paroxystique ou aiguë), antécédent d'infarctus du myocarde, valvulopathie d'indication chirurgicale, anévrisme aortique d'indication chirurgicale.

Comorbidité neurologique** : antécédent d'infarctus cérébral, démence ou encéphalopathie documentée un compte rendu d'hospitalisation.

Comorbidité rénale*** : insuffisance rénale chronique ou insuffisance rénale aiguë avec débit de filtration glomérulaire < 30mL/min.

Comorbidité respiratoire ****: bronchopneumopathie chronique obstructive sévère rapportée.

Echographie trans-thoracique cardiaque	
Fraction d'éjection ventriculaire gauche FEVG (%)	50,7 (+/- 7,6)
Epaisseur pariétale (en mm)	15,7 (+/- 3,3)
Global longitudinal strain (en %)	12,7 (+/- 1,5)
Dilatation du ventricule droit (effectif)	3
Hypertrophie du ventricule gauche (effectif)	2
Epanchement péricardique	1
Rapport E/A	1,36 (+/-1,02)
Valvulopathie modérée à sévère (effectif)	7
Dont :	
Insuffisance mitrale (effectif)	4
Insuffisance aortique (effectif)	2
Rétrecissement aortique (effectif)	3

Table 8

Résumé des caractéristiques à l'échographie cardiaque trans-thoracique des patients inclus dans notre étude.

Scintigraphie au Teceos (n=13)	
Grade 0	0
Grade 1	0
Grade 2	10
Grade 3	3
FEVG (QGS®) (en %) (n=10)	48,4 (+/-15,5)

Table 9

Résumé des caractéristiques scintigraphiques et tomoscintigraphiques des patients inclus dans notre étude.

II.C. Protocole et analyse des acquisitions scintigraphiques

La scintigraphie a été réalisée dans les services de médecine nucléaire de notre CHU, sur le site du NHC avec une gamma-caméra Infinia GE et sur le site de Hautepierre avec une gamma-caméra GE Hawkeye. L'activité pondérale injectée était de 10 MBq/kg. Les paramétrages de la caméra étaient les suivants : collimateurs calibrés en low energy, high resolution, matrice de 256x1024, avec pic photoélectrique du ^{99m}Tc réglé à 140keV +/-10%. Des acquisitions corps entier planaires en incidence antérieure et postérieure étaient réalisées au temps tissulaire précoce, 5 à 10 minutes après l'injection du radiotracer, et au temps tardif osseux environ 3 heures après l'injection du radiotracer. Des acquisitions tomoscintigraphiques centrées sur le thorax étaient réalisées en complément au temps tardif systématiquement. Ces acquisitions tomoscintigraphiques étaient synchronisées au tracé de l'électrocardiogramme, sauf pour les trois premiers patients inclus (répartis sur la période du 7/03/2016 au 2/01/2017). L'interprétation de l'examen scintigraphique reposait d'abord sur l'analyse visuelle de Perugini Nous allons maintenant détailler les différentes

quantifications utilisés dans notre étude concernant la fixation myocardique du traceur ostéotrope.

II.D. Evaluation quantitative de la fixation myocardique par le ratio H/WBR

L'analyse semi-quantitative de la fixation myocardique du radiotraceur était réalisée à l'aide d'un ratio de fixation entre la fixation de l'aire cardiaque et la fixation sur le reste du corps ; ce ratio était appelé Heart Ratio / Whole Body Ratio (HR/WBR)¹⁸⁹. Une région d'intérêt appelée ROI (Region Of Interest), rectangulaire, était tracée manuellement au niveau de l'aire cardiaque sur les acquisitions planaire corps entier au temps tardif. La valeur absolue de la fixation était reportée, puis divisée par la surface de cette région d'intérêt afin de constituer le Heart Retention (HR). Une région d'intérêt ROI rectangulaire était ensuite réalisée pour l'ensemble du squelette selon la méthode suivante : le bord supérieur passait juste au-dessus du vertex et le bord inférieur juste en-dessous des pieds, les bords latéraux suivaient le versant externe des membres supérieurs placés le long du corps ; l'accumulation physiologique du radiotraceur intravésicale, rénale, dans les voies urinaires ou dans une éventuelle poche de sondage urinaire était soustraite par une ROI rectangulaire dédiée. De même, l'accumulation significative du radiotraceur au niveau du point d'injection (par exemple au niveau du coude) était soustraite. Ces ROI étaient réalisées sur l'acquisition en incidence antérieure, puis une copie miroir était réalisée sur l'acquisition postérieure. Le nombre de coups recueillis dans ces ROI était également divisé par leur surface en nombre de pixels : il était ainsi obtenu le ratio corps entier WBR. Il était enfin réalisé un ratio HR/WBR reposant sur la moyenne géométrique des valeurs des HR/WBR en antérieur et postérieur.

¹⁸⁹ Gallini et al., « Semi-Quantitative Indices of Cardiac Uptake in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis Undergoing 99mTc-HMDP Scintigraphy ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 10.1007/s12350-019-01643-w

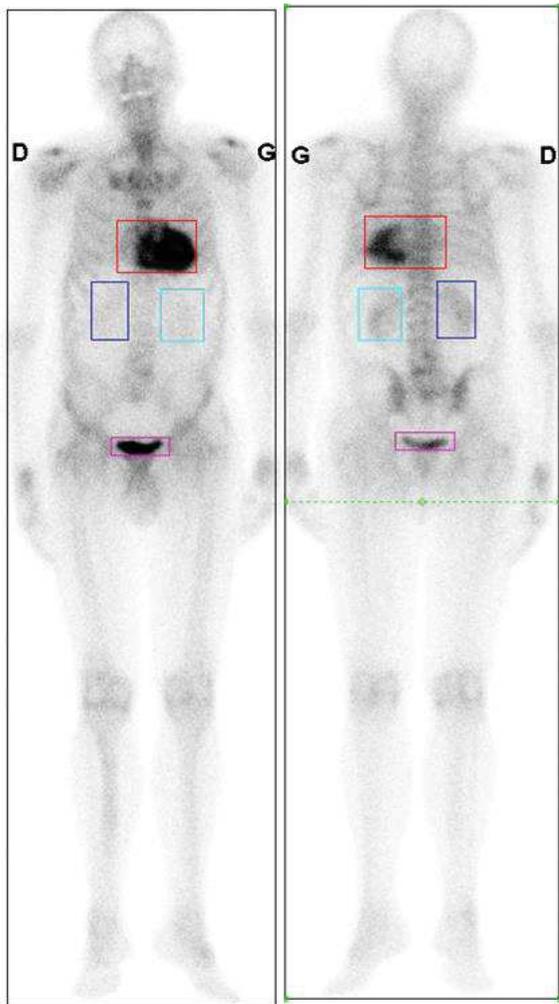


Figure 7 : Illustration de la réalisation du ratio HR/WBR. La région d'intérêt rectangulaire rouge correspond à la ROI cardiaque. Les ROI bleu ciel et bleu cyan correspondent aux reins. La ROI rectangulaire rose correspond à la vessie. Le ROI rectangulaire noir correspond au corps entier.

II.E. Evaluation quantitative de la fixation scintigraphique par H/CL ratio

Un autre ratio sur les acquisitions planaires tardives, plus simple d'utilisation et déjà testé dans la littérature, était réalisé¹⁹⁰. Pour le réaliser, une région d'intérêt ROI circulaire était tracée au sein de l'aire myocardique. Une seconde ROI de même dimension était réalisée par copie miroir et placée sur l'hémichamp thoracique controlatéral, c'est-à-dire à droite. Un rapport du nombre de coups pour chaque ROI était ensuite calculé. Cette manœuvre était répétée sur les acquisitions planaires antérieure et postérieure, puis une moyenne

¹⁹⁰ Adam Castano et al., « Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis », *JAMA Cardiology* 1, n° 8 (1 novembre 2016): 880, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2839>.

géométrique du rapport pour ces deux incidences était calculée. Ce rapport entre la fixation cardiaque et celle de l'hémichamp controlatéral est nommé H/CL (pour Heart/Controlateral Lung).

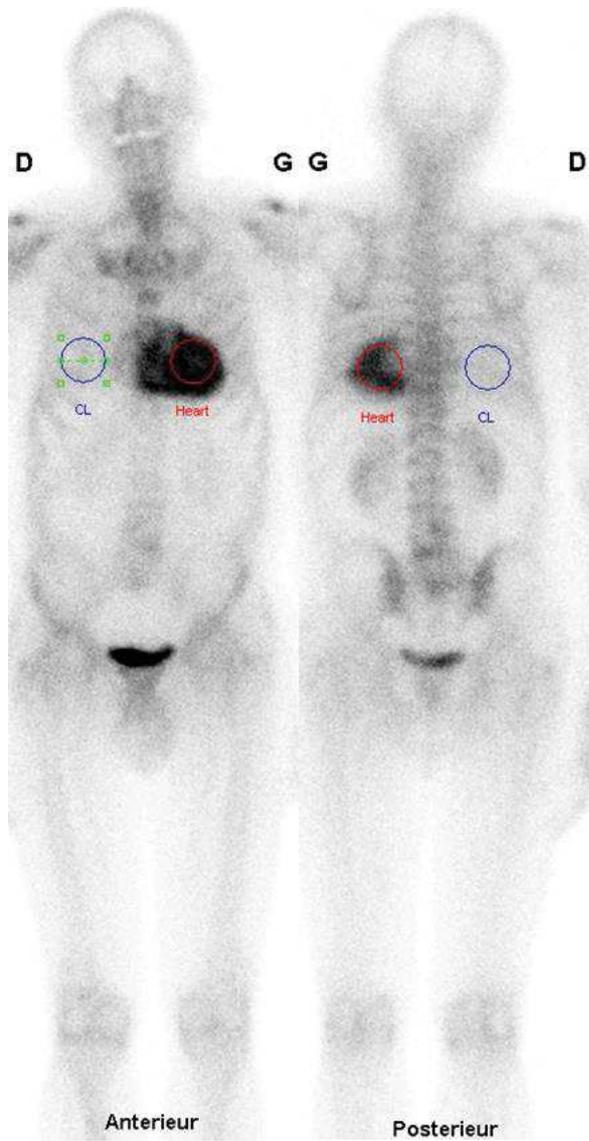


Figure 8 : Illustration de la réalisation du ratio H/CL. La ROI en cercle rouge correspond au myocarde, la bleue correspond au poumon controlatéral.

II.F. Evaluation quantitative de la fixation scintigraphique par H/B ratio

Enfin, sur les acquisitions planaires antérieure et postérieure, une ROI rectangulaire de l'aire myocardique ainsi qu'une ROI rectangulaire sur une diaphyse fémorale (tiers moyen) étaient tracés. Cette étape intermédiaire nous a permis de définir un ratio de fixation osseuse que nous allons également utiliser fin d'étudier sa relation avec le BNP.

Un rapport du nombre de coups rapporté à la surface de la ROI myocardique sur la ROI fémorale était calculé et appelé H/B ratio pour Heart / Bone Ratio. Le rationnel de création de ce ratio est d'essayer de quantifier la fixation myocardique en la normalisant par la fixation extracardiaque, qui est essentiellement osseuse. En supposant que la fixation de la diaphyse fémorale est le reflet de la fixation moyenne squelettique, cela permet de s'affranchir simplement qu'avec le HR/WBR :

- des fixations extra-osseuses gênantes ;
- mais aussi des fixations osseuses pathologiques, par exemple liées à l'arthrose.

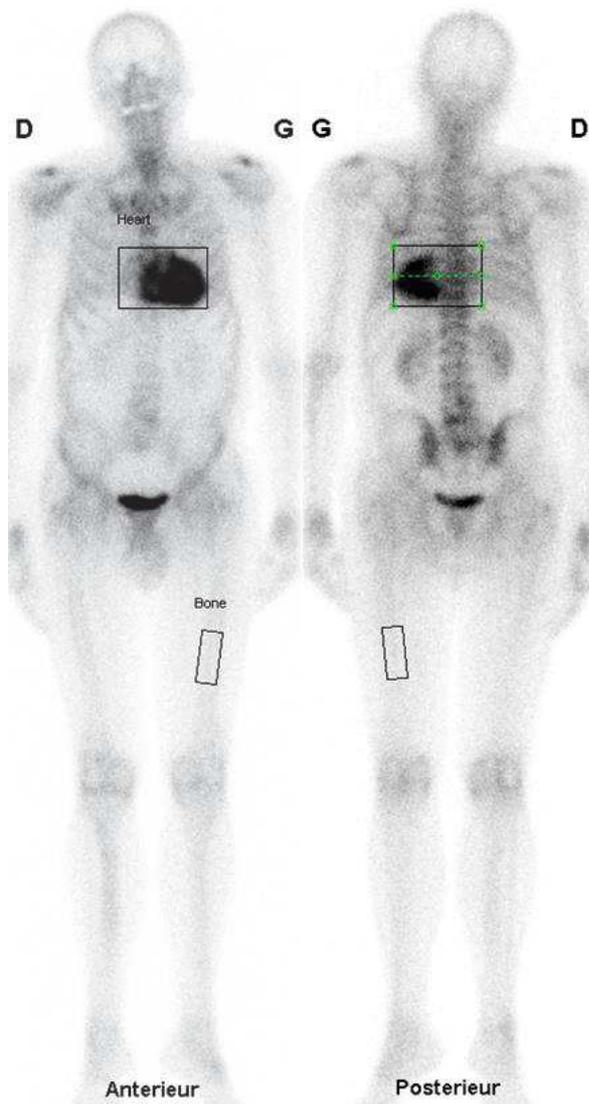


Figure 9 : Illustration de la réalisation du ratio H/B.

II.G. Analyse des acquisitions tomoscintigraphiques

Les acquisitions tomoscintigraphiques thoraciques centrées sur la région cardiaque étaient reconstruites manuellement à l'aide du logiciel QGS®/QPS®. La segmentation en 17 segments était appliquée automatiquement. Les valeurs quantitatives de fixation de chaque segment en QPS® étaient ensuite consignées et prenaient des valeurs comprises en 0 et 100 %. La somme des valeurs des cinq segments apicaux était calculée à l'aide des valeurs des segments apical, latéro-apical, septo-apical, inféro-apical et antéro-apical. Une somme des douze segments restants, basaux et médians, était réalisée, puis divisée par la somme des

segments apicaux. Le résultat était appelé Apical Sparing Ratio (ASR), inspiré de l'article de Sperry *et al*¹⁹¹.

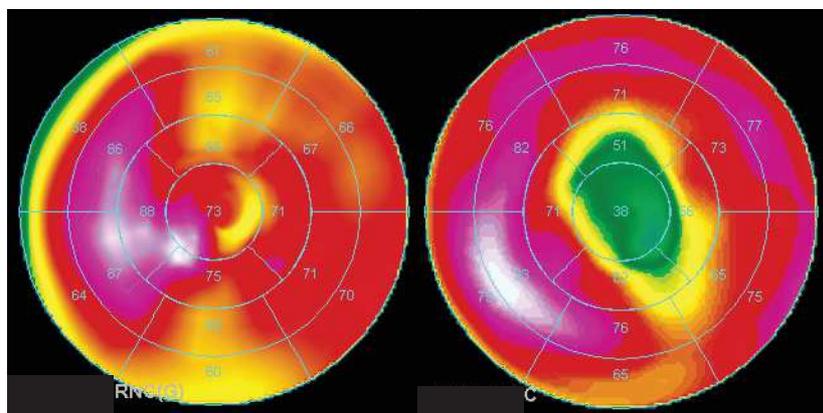


Figure 10 : Exemples de pattern de fixation du ^{99m}Tc-DPD en tomoscintigraphie. A l'aide du logiciel QPS/QGS®, une carte polaire de la fixation ventriculaire gauche du radiotracteur est reconstruite avec une segmentation automatique en 17 segments ; les valeurs numériques au sein de ces segments correspondent à l'intensité de fixation relative et prennent des valeurs des 0 à 100. La couleur code pour l'intensité de fixation selon l'échelle de couleur FRENCH ; les régions myocardiques en vert ne présentent pas de fixation significative du radiotracteur. Le jaune correspond à une fixation relative modérée du radiotracteur (50 à 70% de la fixation maximale) tandis que le rouge correspond à une importante fixation du radiotracteur (>70%). Ce patient présente vraisemblablement une amylose cardiaque avancée et de mauvais pronostic compte tenu de l'absence d'épargne apicale. Sur l'image de gauche, on retrouve une topographie de fixation diffuse concernant l'ensemble des segments ventriculaires gauches. La fixation prédomine nettement sur la paroi septale tandis que le segment apical ainsi que les parois inférieure et antérieure fixent plus modérément. L'image de droite correspond à une atteinte caricaturale avec un gradient de fixation base-apex. Les segments basaux présentent une fixation intense alors que l'apex est complètement épargné.

II.H. Dosage du BNP

Les dosages plasmatiques du BNP en ng/L étaient réalisés au CHU dans un délai de moins de 90 jours avant ou après la scintigraphie au Teceos et de plus de 30 jours après un épisode de décompensation cardiaque aiguë. A cet égard, les comptes-rendus d'hospitalisation avec les motifs d'admission et les conclusions de sortie étaient consultés, de même que les renseignements des échographies transthoraciques cardiaques. En cas de dosages répétés du BNP, la valeur retenue était celle réalisée avec une valeur absolue en jour entre le dosage

¹⁹¹ Sperry et al., « Regional Variation in Technetium Pyrophosphate Uptake in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Impact on Mortality ». JACC. Cardiovascular imaging, Sep 09, 2017, 10.1016/j.jcmg.2017.06.020

et la scintigraphie au Teceos la plus faible en l'absence d'épisode d'insuffisance cardiaque aiguë rapportée.

II.1. Analyse statistique

Nous avons réalisé l'analyse statistique des relations entre les différents ratios et le BNP en ligne <http://biostatgv.sentiweb.fr> (Médecine Sorbonne Université/INSERM) et utilisé une corrélation de Spearman qui mesure la dépendance statistique non paramétrique entre deux variables dont la corrélation n'est pas nécessairement supposée affine. Elle consiste à définir un coefficient de corrélation entre le rang des valeurs de deux paramètres s'ils sont liés par une fonction monotone.

III. Résultats

Deux relations significatives sont retrouvées dans notre étude : il y a une décroissance significative du BNP sérique quand le ratio H/WBR augmente ($p = 0,045$; $r_s = -0,571$). Une décroissance significative du BNP sérique est également retrouvée quand le ratio H/B augmente ($p = 0,03$; $r_s = -0,610$). De plus, il existe une croissance significative du BNP quand la fixation osseuse quantifiée par la ROI fémorale (appelée B) augmente ($p = 0,032$, $r_s = 0,64$).

En revanche, il n'existe pas de variation monotone significative de croissance ou décroissance entre le ratio H/CL à la scintigraphie et le BNP sérique ($p = 0,71$). Aucune variation monotone significative croissante ou décroissante entre le ratio ASR et le BNP ($p = 0,59$) n'est significative.

IV. Discussion

A notre connaissance, il n'existe pas d'autre donnée dans la littérature sur la corrélation entre la fixation semi-quantitative myocardique des bisphosphonates en scintigraphie et le taux sérique de BNP dans l'amylose cardiaque à transthyrétine. Nous allons maintenant détailler les étapes conduisant à l'intérêt de l'étude de cette relation.

IV.A. Relation entre la surcharge en dépôts amyloïdes et l'évolution de l'amylose à transthyrétine

Les données dans la littérature concernant l'amylose cardiaque à transthyrétine ne permettent pas encore d'affirmer avec certitude les mécanismes de pathogénèse. Il est admis que les anomalies de plissements de la transthyrétine conduisent à l'accumulation pathologique de dépôt fibrillaire dans la matrice extra-cellulaire des tissus atteints d'amylose. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des défaillances d'organe restent sujets à controverse ; même l'responsabilité directe de ces fibrilles amyloïdes reste à prouver. Les différentes hypothèses citées dans ce paragraphe ne font pas l'objet de consensus et certains auteurs présentent même des hypothèses contradictoires. Les dépôts amyloïdes sont souvent considérés comme inertes et amorphes dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, leur rôle dans la défaillance des organes concernés est contesté. Certains auteurs rejettent l'imputabilité de ces dépôts, dans la défaillance cardiaque notamment, et suggèrent qu'ils ne sont qu'un épiphénomène et par conséquent de simples témoins. Même dans l'amylose à chaînes légères où les dépôts sont souvent considérés comme cytotoxiques, il n'est pas retrouvé de corrélation entre la quantité de dépôts en chaînes légères à la biopsie rénale et le degré d'insuffisance rénale. Ainsi, Sartiani suggère que la toxicité cellulaire soit liée à des perturbations de l'homéostasie cellulaire ionique, avec notamment un rôle clé sur les canaux calciques. L'auteur suggère que ces perturbations du fonctionnement des canaux calciques seraient en partie liées à une pénurie en nutriments occasionnées par les dépôts fibrillaires, qui constitueraient simplement une barrière

physique à l'acheminement de ces nutriments.¹⁹² Certains auteurs suggèrent en revanche, que les dépôts fibrillaires peuvent induire la mort cellulaire dans certaines situations. En fonction du type de dépôt fibrillaire, les propriétés biochimiques et structurales diffèrent ; les effets peuvent être variables sur l'homéostasie ionique des cellules avec mise en jeu de mécanismes de dérégulation, désassemblage ou modification de la perméabilité des membranes. De plus, ces différentes interactions pourraient être régulées en fonction de l'environnement physico-chimique¹⁹³. Une étude portant sur les cardiomyocytes de souris retrouvait un allongement du potentiel d'action des canaux calciques ; ces modifications semblaient favoriser la survenue d'arythmie cardiaque.

L'atteinte cardiaque dans l'amylose est considérée comme le facteur pronostique majeur et prédictif de mortalité. L'évolution de l'amylose cardiaque à transthyrétine est chronique, progressive et tend vers une accumulation des dépôts amyloïdes selon un pattern avec une atteinte en gradient des bases vers l'apex, qui reste souvent épargné jusque dans les formes avancées de la maladie. Les dépôts fibrillaires amyloïdes s'accumulent progressivement ensuite dans l'ensemble des segments myocardiques, majorant les modifications morphologiques et fonctionnelles, comme l'épaississement pariétal ou l'indice de déformabilité (2D global longitudinal strain) à l'échographie. A notre connaissance, il n'existe en revanche pas de corrélation significative entre la quantité de dépôt amyloïde et le pronostic évolutif de la maladie.

IV.B. Relation entre la fixation des radiotraceurs osseux en scintigraphie et les dépôts de surcharge amyloïde

Les mécanismes de fixation myocardique des radiotraceurs osseux à base de bisphosphonate dans l'amylose cardiaque à transthyrétine ne sont pas unanimement admis. Dans la littérature, la plupart des auteurs avancent l'hypothèse d'une fixation des radiotraceurs, notamment du ^{99m}Tc-PYP sur les dépôts amyloïdes de la matrice extracellulaire du myocarde

¹⁹² Laura Sartiani et al., « Biochemical and Electrophysiological Modification of Amyloid Transthyretin on Cardiomyocytes », *Biophysical Journal* 111, n° 9 (novembre 2016): 2024- 38, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.09.010>.

¹⁹³ Asad Jan et al., « Aβ42 Neurotoxicity Is Mediated by Ongoing Nucleated Polymerization Process Rather than by Discrete Aβ42 Species », *Journal of Biological Chemistry* 286, n° 10 (11 mars 011): 8585- 96, <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.172411>.

par des mécanismes calcium-dépendants. Le calcium est connu pour accroître l'affinité du composant P amyloïdique aux différentes fibrilles amyloïdes. De plus, il est capable de s'agréger et résiste aux protéases. La fixation des radiotraceurs dans les différents tissus pourrait donc être proportionnelle au tropisme de dépôts calciques et à leur concentration au sein de ces mêmes tissus¹⁹⁴. Une autre hypothèse est que la fixation du radioteur est liée à la durée d'apparition du dépôt amyloïde. La cinétique plus lente des dépôts dans l'ATTR expliquerait la fixation plus importante des radiotraceurs comparativement à l'amylose à chaînes légères où la cinétique de déposition est plus rapide, donc la période pendant laquelle ont lieu les dépôts est plus courte. Une étude de Castaño ne retrouve cependant pas de différence significative de la fixation quantitative myocardique du radiotraceur chez des patients suivis pour ATTR à dix-huit mois d'intervalle en moyenne alors même que les autres paramètres cliniques, biologiques ou échographiques semblaient s'aggraver¹⁹⁵. Or il est en revanche communément admis que la progression de la surcharge de dépôts amyloïde myocardiques est continue et progressive dans l'ATTR. Ces données suggèrent donc qu'il n'existerait pas de corrélation entre la fixation quantitative des radiotraceur à base de bisphosphonates technétiés et la quantité de dépôts amyloïdes. L'une des explications possibles aux résultats contre-intuitifs de cette étude réside dans le choix de l'analyse quantitative de la fixation se basant sur un ratio entre la fixation cardiaque et la fixation médiastinal controlatéral. Le ratio HR/WBR lui est fréquemment préféré dans la littérature. Une autre explication avancée par les auteurs est que dans les formes avancées avec une importante surcharge amyloïde, la corrélation entre la surcharge en dépôts et les défaillances, existerait bien - possiblement linéairement - mais viendrait s'ajouter à d'autres causes pré-existantes de défaillances telles que l'apoptose, l'inflammation, le stress oxydatif. Les résultats de cette étude sont cependant en bonne corrélation avec une autre étude qui ne retrouve pas de corrélation entre l'importance de l'infiltration amyloïde à la biopsie

¹⁹⁴ Panagiota Kyriakou et al., « Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review on the Role of Imaging and Biomarkers », *BMC Cardiovascular Disorders* 18, n° 1 (décembre 2018): 221, <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0952-8>.

¹⁹⁵ Rapezzi et al., « Role of (99m)Tc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular imaging*, 10.1016/j.jcmg.2011.03.016

endomyocardique et l'importance de fixation scintigraphique mesurée par le ratio HR/WBR¹⁹⁶.

Certaines études développées suggèrent cependant qu'il existe une corrélation entre le pattern de fixation scintigraphique et le pattern rencontrés dans les autres modalités d'examen : les modifications structurelles et de déformabilité à l'échographie, les données morphologiques et la cartographie des dépôts à l'IRM, le pattern de dépôt en histologie. Plus de données sont donc nécessaires afin de conclure aux mécanismes, à la significativité de la fixation myocardique des radiotraceurs osseux ainsi que son lien avec l'évolutivité de la maladie. Il n'existe donc pas de preuve suffisante pour affirmer ou infirmer l'existence une corrélation entre la quantité de dépôts fibrillaires amyloïdes et la quantité de fixation des radiotraceurs osseux.

IV.C. Relation entre le BNP et évolution de la maladie

L'utilisation du BNP dans l'amylose à chaînes légères fait l'objet d'un consensus. En revanche dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur son utilité dans le diagnostic positif, étiologique, ni dans le suivi thérapeutique ou en tant que marqueur pronostique. Le dosage du BNP dans l'amylose cardiaque à transthyrétine rejoint son utilisation comme biomarqueur marqueur standard dans le cadre plus général de l'insuffisance cardiaque. Au cours de l'évolution de son évolution l'amylose cardiaque évolue vers une insuffisance cardiaque hypertrophique à fraction d'éjection d'abord préservée. On pourrait donc s'attendre à ce que les taux sériques de BNP soient plus élevés dans les formes évoluées d'amylose cardiaque à transthyrétine que dans les formes débutantes avec une dissémination plus limitée des dépôts amyloïdes. Les résultats de notre étude sont donc *a priori* inattendus puisqu'ils retrouvent une corrélation négative entre la fixation myocardique du radiotraceur Teceos et le taux de BNP, selon deux ratios (H/WB, repris de la littérature ; H/B, bâti à l'occasion de cette étude).

¹⁹⁶ Gallini et al., « Semi-Quantitative Indices of Cardiac Uptake in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis Undergoing 99mTc-HMDP Scintigraphy ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, <http://doi.org/10.1007/s12350-019-01643-w>

IV.D. Interprétation de la corrélation négative entre le BNP et la fixation cardiaque du radiotracteur osseux

Les résultats pourraient s'interpréter de différentes manières. En supposant qu'il existe bien une corrélation entre l'évolution de la maladie et les dépôts de fibrilles amyloïdes, sans présumer du lien de cause-à-effet, et qu'il existe également une corrélation avec la fixation quantitative des radiotraceurs osseux et la surcharge en dépôts amyloïdes, on s'attendrait également à une corrélation positive avec le taux de BNP. Or nos résultats retrouvent une corrélation négative avec le taux de BNP. Une hypothèse pouvant expliquer nos résultats serait qu'il existe avec l'accumulation des dépôts amyloïdes des mécanismes inhibant la synthèse du peptide natriurétique BNP. On peut par exemple imaginer que l'accumulation des dépôts amyloïdes peut à terme agir comme une barrière physique gênant le transport de certaines des différentes molécules impliquées dans la cascade de synthèse de ce peptide. Si l'on considère que les dépôts ne sont pas totalement amorphes et inertes, on peut également imaginer qu'ils inhibent ou bloquent certains des mécanismes adaptatifs de synthèse du BNP, par exemple par les modifications de perméabilité des canaux calciques. Bien entendu, ces hypothèses nécessiteraient des investigations supplémentaires.

S'il n'existe pas de corrélation significative entre l'évolution de la surcharge en dépôts amyloïdes et la fixation quantitative en scintigraphie, les résultats n'en restent pas moins intéressants puisqu'il n'est pour l'instant pas non plus prouvé qu'il existe une corrélation entre l'évolution de la surcharge amyloïde et l'évolution de la maladie. Les hypothèses pour expliquer cela sont alors nombreuses puisqu'il n'est pas prouvé que les mécanismes de fixation du traceur soient liés à l'accumulation des dépôts fibrillaires ; des mécanismes indépendants et différents peuvent alors expliquer respectivement chacun de ces deux phénomènes.

Toutefois, la valeur pronostique de l'intensité de la fixation du traceur ostéotrope sur le myocarde n'est pas formellement établie. En effet, du fait du seuil de fixation retenu par Castano,¹⁹⁷ qui revient peu ou prou à séparer les patients en deux groupes (Perugini 0 et 1 d'une part, Perugini 2 et 3 d'autre part), la conclusion de l'étude propose avant tout de

¹⁹⁷ Castano et al., « Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging ». *JAMA Cardiology*, 10.1001/jamacardio.2016.2839

considérer toute amylose cardiaque simplement détectable par scintigraphie comme un facteur de mauvais pronostic pour le patient, au sein d'une population mêlant amylose AL et ATTR. Ce résultat important rend avant tout compte de l'intérêt de l'examen dans la détection de la maladie et dans le cadre du diagnostic positif d'ATTR, plus que de son pronostic.

Nous nous sommes intéressés à un degré de fixation intégrant au minimum la catégorie 2 de Perugini. A l'instar de précédentes études Réfs sur H/WB et H/CL, nous avons quantifié la fixation myocardique du traceur, en proposant un 3^{ème} ratio (H/B). Les ratios H/WB et H/B s'attachent à considérer une fixation extracardiaque précisément délimitée : totalité des fixations organiques extracardiaques pour le H/WB ; exclusivement le tissu osseux pour H/B. ces deux ratios sont corrélés négativement au BNP sérique. L'explication la plus plausible nous semble en rapport avec une compétition entre fixation cardiaque et fixation extracardiaque, liée au degré d'insuffisance cardiaque présenté par le patient. Cette hypothèse a déjà été proposée¹⁹⁸. Notre étude lui apporte un caractère objectif quantitatif en considérant le BNP.

Dès lors, peut-on attendre plus que le diagnostic positif non invasif d'ATTR d'une quantification relative de la fixation cardiaque du traceur ? Sperry et al. suggèrent l'intérêt d'une quantification fondée sur les seules données tomoscintigraphiques¹⁹³. Même avec cette précaution qui permet d'éliminer les fixations osseuses ou extra-osseuses superposées en planaire comme l'arthrose, cette quantification restera relative. A ce titre, les traceurs positoniques offriraient une quantification semi-absolue par mesure du SUV. Toutefois, le traceur positonique le plus proche des diphosphonates, le NaF, n'a pas montré un intérêt majeur dans le diagnostic de l'ATTR.

¹⁹⁸ Ross et al., « Quantitation of ^{99m}Tc-DPD Uptake in Patients with Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis ». *Amyloid*, 10.1080/13506129.2018.1520087

IV.E. Limites de notre étude

Notre étude a été réalisée rétrospectivement et concerne un très faible nombre de patients, les résultats nécessitent d'être confirmés par une étude de meilleur niveau de preuve. Il aurait de plus été intéressant de caractériser la compétence myocardique par un examen clinique le jour de l'examen, éventuellement complété d'une échographie cardiaque. De même, les délais entre les dosages du BNP et la scintigraphie ont également été variables, de 0 à 90 jours ; une standardisation aurait permis de gagner en précision.

Enfin, nous n'avons pas intégré le devenir des patients à la suite de l'exploration scintigraphique. A ce titre, en raison du lien avec le degré d'insuffisance cardiaque, il s'agirait de corriger toute quantification de la fixation myocardique par la valeur du BNP pour en dégager une éventuelle valeur pronostique.

V. Conclusion

L'été 2018 a marqué un tournant dans la prise en charge des amyloses cardiaques à transthyrétine avec l'émergence d'essais cliniques de phase III prouvant l'efficacité de nouvelles thérapies médicamenteuses. A ce titre, avec les autorisations de mise sur le marché de stabilisateurs du tétramère, d'ARN messagers interférents et d'oligonucléotides anti-sens, le diagnostic différentiel avec l'amylose cardiaque à chaînes légères dont le traitement repose sur une chimiothérapie urgente est indispensable. Au sein même du sous-type d'amylose cardiaque à transthyrétine, le pronostic varie considérablement avec une espérance de vie quasi-inchangée dans les formes séniles à seulement quelques mois pour les patients présentant certaines mutations particulières de la transthyrétine. Or le diagnostic de certitude d'amylose cardiaque repose encore sur des méthodes invasives par biopsies et étude histologique. L'intérêt de développer des stratégies diagnostiques permettant d'orienter vers un sous-type d'amylose cardiaque est donc un enjeu clinique majeur pour le clinicien et des techniques non invasives apportent désormais des arguments incontournables dans la caractérisation de cette pathologie.

De récentes études ont permis de considérer la scintigraphie aux bisphosphonates technétiés, *alias* scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -DPD ou au ^{99m}Tc -HMDP, comme une alternative diagnostique non invasive efficace pour le sous-typage de l'amylose cardiaque. Cet examen révèle en effet une fixation du traceur par le myocarde sans doute liée à l'accumulation calcique induite par l'amylose dans la matrice extracellulaire. Certains auteurs suggèrent qu'en l'absence d'élévation sérique ou urinaire des chaînes légères, autorisant raisonnablement l'élimination du diagnostic d'amylose cardiaque à chaînes légères, un examen positif coté 2 ou 3 sur l'échelle visuelle de Perugini — 4 échelons : 0, 1, 2 et 3 — permet de confirmer le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine. Par ailleurs, les connaissances actuelles n'accordent pas de valeur pronostique à cette classification visuelle. Ainsi, d'autres méthodes d'évaluation quantitative de la fixation à la scintigraphie et à la tomoscintigraphie osseuses ont été développées à visée pronostique.

Le dosage sérique des peptides natriurétiques tels que le BNP est utilisé en pratique courante dans le suivi des insuffisances cardiaques chroniques. Son élévation est un biomarqueur prédictif de la défaillance cardiaque. Une analyse rétrospective portant sur des

patients avec fixation effective du traceur sur le myocarde et estimation contemporaine du BNP montre une corrélation négative significative entre le taux sérique de BNP et la quantification de la fixation myocardique selon des méthodes déjà éprouvées et un ratio bâti à l'occasion de cette étude. Ce résultat est inattendu. En effet, l'amylose cardiaque à transthyrétine est considérée comme une cardiomyopathie hypertrophique d'évolution progressive chronique et les protéines fibrillaires amyloïdes se déposent dans la matrice extracellulaire du myocarde. Si on postule que l'importance de la surcharge en dépôts amyloïdes est directement liée à la fixation des bisphosphonates, on supposerait une élévation des marqueurs sériques de défaillance cardiaque et notamment du BNP. Dès lors, on pourrait émettre l'hypothèse que l'accumulation des dépôts fibrillaires interfère avec la synthèse des peptides natriurétiques. Toutefois, l'hypothèse la plus probable serait en rapport avec une compétition entre fixation myocardique et fixation osseuse du traceur, cette dernière étant corrélée positivement au degré d'insuffisance cardiaque dans notre étude.

L'intérêt de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine est aujourd'hui établi. Toutefois, la quantification de la fixation myocardique du traceur dans le cadre d'une utilisation pronostique nécessitera une certaine prudence, avec notamment la prise en compte du degré d'insuffisance cardiaque, afin d'affiner la signification de cette quantification.

VU Strasbourg, le 09/04/2019

Le président du Jury de Thèse

Professeur I.J. Namer

VU et approuvé Strasbourg, le 09/04/2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur J. SIBILIA

Bibliographie

Adams, David, Alejandra Gonzalez-Duarte, William D. O’Riordan, Chih-Chao Yang, Mitsuharu Ueda, Arnt V. Kristen, Ivailo Tournev, et al. « Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis ». *The New England Journal of Medicine* 379, n° 1 (05 2018): 11-21.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>.

Aguirre, María Adela, Bruno Rafael Boietti, Elsa Nucifora, Patricia Beatriz Sorroche, Fernán González Bernaldo de Quirós, Diego Hernan Giunta, et María Lourdes Posadas-Martínez. « Incidence Rate of Amyloidosis in Patients from a Medical Care Program in Buenos Aires, Argentina: A Prospective Cohort ». *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 23, n° 3 (septembre 2016): 184-87.

<https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>.

AlJaroudi, Wael A., Milind Y. Desai, W. H. Wilson Tang, Dermot Phelan, Manuel D. Cerqueira, et Wael A. Jaber. « Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis: State of the Art Review and Focus on Emerging Nuclear Techniques ». *Journal of Nuclear Cardiology* 21, n° 2 (avril 2014): 271-83. <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9800-5>.

Ancsin, John B., et Robert Kisilevsky. « The Heparin/Heparan Sulfate-Binding Site on Apo-Serum Amyloid A: IMPLICATIONS FOR THE THERAPEUTIC INTERVENTION OF AMYLOIDOSIS ». *Journal of Biological Chemistry* 274, n° 11 (12 mars 1999): 7172-81. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7172>.

Ando, Yukio, Masaaki Nakamura, et Shukuro Araki. « Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy ». *Archives of Neurology* 62, n° 7 (1 juillet 2005): 1057.

<https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1057>.

Andrikopoulou, Efstathia, et Pradeep Bhambhani. « Nuclear Imaging of Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 18 août 2017. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1028-3>.

Arruda-Olson, Adelaide M., Steven R. Zeldenrust, Angela Dispenzieri, Morie A. Gertz, Fletcher A. Miller, Suzette J. Bielski, Kyle W. Klarich, Christopher G. Scott, et Martha Grogan. « Genotype, Echocardiography, and Survival in Familial Transthyretin Amyloidosis ». *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 20, n° 4 (décembre 2013): 263-68. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.845745>.

Austin, Bethany A., W. H. Wilson Tang, E. Rene Rodriguez, Carmela Tan, Scott D. Flamm, David O. Taylor, Randall C. Starling, et Milind Y. Desai. « Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular Imaging* 2, n° 12 (décembre 2009): 1369-77.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.08.008>.

Banyersad, Sanjay M. « The Evolving Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Systemic Amyloidosis ». *Magnetic Resonance Insights* 12 (janvier 2019): 1178623X1984351. <https://doi.org/10.1177/1178623X19843519>.

Baratto, Lucia, Sonya Youngju Park, Negin Hatami, Praveen Gulaka, Shreyas Vasanaawala, Thomas Koshy Yohannan, Robert Herfkens, Ronald Witteles, et Andrei Iagaru. « 18 F-Florbetaben Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Systemic Amyloid Deposition ». *EJNMMI Research* 8, n° 1 (décembre 2018): 66. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0425-1>.

Benson, Merrill D., Márcia Waddington-Cruz, John L. Berk, Michael Polydefkis, Peter J. Dyck, Annabel K. Wang, Violaine Planté-Bordeneuve, et al. « Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis ». *New England Journal of Medicine* 379, n° 1 (5 juillet 2018): 22-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>.

Bhogal, Sukhdeep, Vatsal Ladia, Puja Sitwala, Emilie Cook, Kailash Bajaj, Vijay Ramu, Carl J. Lavie, et Timir K. Paul. « Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions ». *Current Problems in Cardiology* 43, n° 1 (janvier 2018): 10-34. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003>.

Bodez, Diane, Arnault Galat, Aziz Guellich, Jean-François Deux, Jean Rosso, Fabien Le Bras, Benoît Funalot, et al. « Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge ». *La Presse Médicale* 45, n° 10 (octobre 2016): 845-55. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.001>.

Bokhari, Sabahat, Rachele Morgenstern, Richard Weinberg, Mona Kinkhabwala, Demetrios Panagiotou, Adam Castano, Albert DeLuca, Kontak Andrew, Zhezhen Jin, et Mathew S. Maurer. « Standardization of 99mTechnetium Pyrophosphate Imaging Methodology to Diagnose TTR Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology* 25, n° 1 (février 2018): 181-90. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0610-4>.

Bravetti, M., C. Roux, S. Boussouar, W. Turki, D. Toledano, N. Dahbi, M. Lataud, et al. « Rôle de l'IRM dans l'évaluation des cardiopathies restrictives ». *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2, n° 1 (février 2019): 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.10.002>.

Bravetti. « Rôle de l'IRM dans l'évaluation des cardiopathies restrictives ». *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2, n° 1 (février 2019): 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.10.002>.

Bravo, Paco E., et Sharmila Dorbala. « Targeted Nuclear Imaging Probes for Cardiac Amyloidosis ». *Current Cardiology Reports* 19, n° 7 (2017): 59. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0868-4>.

Butler, James S., Amy Chan, Susete Costelha, Shannon Fishman, Jennifer L. S. Willoughby, Todd D. Borland, Stuart Milstein, et al. « Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis ». *Amyloid* 23, n° 2 (2 avril 2016): 109-18. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1160882>.

Buxbaum, Joel, Intissar Anan, et Ole Suhr. « Serum Transthyretin Levels in Swedish TTR V30M Carriers ». *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 17, n° 2 (juin 2010): 83-85. <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.483118>.

Buxbaum, Joel, Daniel R. Jacobson, Clement Tagoe, Alice Alexander, Dalane W. Kitzman, Barry Greenberg, Surai Thaneemit-Chen, et Philip Lavori. « Transthyretin V122I in African Americans with Congestive Heart Failure ». *Journal of the American College of Cardiology* 47, n° 8 (18 avril 2006): 1724-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.042>.

Cappelli, Francesco, Chiara Gallini, Carlo Di Mario, Egidio Natalino Costanzo, Luca Vaggelli, Francesca Tutino, Alfonso Ciaccio, et al. « Accuracy of 99mTc-Hydroxymethylene Diphosphonate Scintigraphy for Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 23 mai 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0922-z>.

Carvalho, Andreia, Ana Rocha, et Luísa Lobato. « Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges ». *Liver Transplantation* 21 (mars 2015): 282-92. <https://doi.org/10.1002/lt.24058>.

Castaño, Adam, Albert DeLuca, Richard Weinberg, Ted Pozniakoff, William S. Blaner, Altaf Pirmohamed, Brian Bettencourt, et al. « Serial Scanning with Technetium Pyrophosphate (99mTc-PYP) in Advanced ATTR Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology* 23, n° 6 (décembre 2016): 1355-63. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0261-x>.

Castano, Adam, Muhammad Haq, David L. Narotsky, Jeff Goldsmith, Richard L. Weinberg, Rachelle Morgenstern, Ted Pozniakoff, et al. « Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis ». *JAMA Cardiology* 1, n° 8 (1 novembre 2016): 880. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2839>.

Cerqueira, M. « Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association ». *Journal of Nuclear Cardiology* 9, n° 2 (mars 2002): 240-45. <https://doi.org/10.1067/mnc.2002.123122>.

Chimenti, Cristina, et Andrea Frustaci. « Contribution and Risks of Left Ventricular Endomyocardial Biopsy in Patients With Cardiomyopathies ». *Circulation* 128, n° 14 (octobre 2013): 1531-41. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.13.001414>.

Cohen, A. D., et R. L. Comenzo. « Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy ». *Hematology* 2010, n° 1 (1 décembre 2010): 287-94. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.287>.

« Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », s. d., 196.

Connors, Lawreen H., Tatiana Prokaeva, Amareth Lim, Roger Théberge, Rodney H. Falk, Gheorghe Doros, Alan Berg, et al. « Cardiac Amyloidosis in African Americans: Comparison of Clinical and Laboratory Features of Transthyretin V122I Amyloidosis and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis ». *American Heart Journal* 158, n° 4 (octobre 2009): 607-14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.006>.

Connors. « Cardiac Amyloidosis in African Americans: Comparison of Clinical and Laboratory Features of Transthyretin V122I Amyloidosis and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis ». *American Heart Journal* 158, n° 4 (octobre 2009): 607-14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.006>.

Cornwell, G. G., W. L. Murdoch, R. A. Kyle, P. Westermark, et P. Pitkänen. « Frequency and Distribution of Senile Cardiovascular Amyloid. A Clinicopathologic Correlation ». *The American Journal of Medicine* 75, n° 4 (octobre 1983): 618-23.

Coutinho, Maria C. Azevedo, Nuno Cortez-Dias, Guilhermina Cantinho, Isabel Conceição, António Oliveira, Armando Bordalo e Sá, Susana Gonçalves, Ana G. Almeida, Mamede de Carvalho, et António Nunes Diogo. « Reduced Myocardial 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Uptake: A Prognostic Marker in Familial Amyloid Polyneuropathy ». *Circulation: Cardiovascular Imaging* 6, n° 5 (septembre 2013): 627-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000367>.

« Current Status of Endomyocardial Biopsy ». Consulté le 28 octobre 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203000/>.

Damy, Thibaud, Jean-François Deux, Stéphane Moutereau, Soulef Guendouz, Dania Mohty, Stéphane Rappeneau, Aziz Guellich, et al. « Role of Natriuretic Peptide to Predict Cardiac Abnormalities in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis ». *Amyloid* 20, n° 4 (décembre 2013): 212-20. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.825240>.

Desport, Estelle, Frank Bridoux, Christophe Sirac, Sébastien Delbes, Sébastien Bender, Béatrice Fernandez, Nathalie Quellard, et al. « AL Amyloidosis ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7, n° 1 (2012): 54. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54>.

Desport,. « AL Amyloidosis ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7, n° 1 (2012): 54. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54>.

Deux, Jean-François, Thibaud Damy, Alain Rahmouni, Julie Mayer, et Violaine Planté-Bordeneuve. « Noninvasive Detection of Cardiac Involvement in Patients with Hereditary Transthyretin Associated Amyloidosis Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Study ». *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 21, n° 4 (décembre 2014): 246-55. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.956924>.

Dispenzieri, Angela, Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Terry M. Therneau, Wayne L. Miller, Krishnaswamy Chandrasekaran, Joseph P. McConnell, Mary F. Burritt, et Allan S. Jaffe. « Survival in Patients with Primary Systemic Amyloidosis and Raised Serum Cardiac Troponins ». *Lancet (London, England)* 361, n° 9371 (24 mai 2003): 1787-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13396-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13396-X).

Dorbala, Sharmila, Divya Vangala, James Semer, Christopher Strader, John R. Bruyere, Marcelo F. Di Carli, Stephen C. Moore, et Rodney H. Falk. « Imaging Cardiac Amyloidosis: A Pilot Study Using ¹⁸F-Florbetapir Positron Emission Tomography ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41, n° 9 (septembre 2014): 1652-62. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2787-6>.

Dubrey, S. « The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement ». *QJM* 91, n° 2 (1 février 1998): 141-57. <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.2.141>.

Dubrey, S. W., P. N. Hawkins, et R. H. Falk. « Amyloid Diseases of the Heart: Assessment, Diagnosis, and Referral ». *Heart* 97, n° 1 (1 janvier 2011): 75-84. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190405>.

Dubrey, Simon W., Margaret M. Burke, Philip N. Hawkins, et Nicholas R. Banner. « Cardiac Transplantation for Amyloid Heart Disease: The United Kingdom Experience ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 23, n° 10 (octobre 2004): 1142-53. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.08.027>.

Dungu, Jason N., Oswaldo Valencia, Jennifer H. Pinney, Simon D. J. Gibbs, Dorota Rowczenio, Janet A. Gilbertson, Helen J. Lachmann, et al. « CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis ». *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, n° 2 (1 février 2014): 133-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>.

Dungu, Jason N., Oswaldo Valencia, Jennifer H. Pinney, Simon D.J. Gibbs, Dorota Rowczenio, Janet A. Gilbertson, Helen J. Lachmann, et al. « CMR-Based Differentiation of AL and ATTR Cardiac Amyloidosis ». *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, n° 2 (février 2014): 133-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>.

« Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. - PubMed - NCBI ». Consulté le 27 juin 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695149>.

« Expression of Atrial and Brain Natriuretic Peptides and Their Genes in Hearts of Patients With Cardiac Amyloidosis - ScienceDirect ». Consulté le 27 juin 2018.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510979800045X>.

Ezawa, Naoki, Nagaaki Katoh, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, et Yoshiki Sekijima. « Visualization of Multiple Organ Amyloid Involvement in Systemic Amyloidosis Using 11C-PIB PET Imaging ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, n° 3 (mars 2018): 452-61. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3814-1>.

Falk, Rodney H., et Sharmila Dorbala. « Apical to Base Gradient of Technetium-99m Pyrophosphate Myocardial Counts in Cardiac Amyloidosis ». *JACC: Cardiovascular Imaging* 11, n° 2 (février 2018): 243-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.009>.

Falk, Rodney H., Candida C. Quarta, et Sharmila Dorbala. « How to Image Cardiac Amyloidosis: A Focused Practical Review ». *Circulation. Cardiovascular imaging* 7, n° 3 (mai 2014): 552-62. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001396>.

Fine, Nowell M., Adelaide M. Arruda-Olson, Angela Dispenzieri, Steven R. Zeldenrust, Morie A. Gertz, Robert A. Kyle, Paul L. Swiecicki, Christopher G. Scott, et Martha Grogan. « Yield of Noncardiac Biopsy for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *The American Journal of Cardiology* 113, n° 10 (mai 2014): 1723-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.030>.

Fontana, Marianna, Silvia Pica, Patricia Reant, Amna Abdel-Gadir, Thomas A. Treibel, Sanjay M. Banypersad, Viviana Maestrini, et al. « Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis ». *Circulation* 132, n° 16 (20 octobre 2015): 1570-79. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567>.

Frautschy, S. A., D. L. Horn, J. J. Sigel, M. E. Harris-White, J. J. Mendoza, F. Yang, T. C. Saido, et G. M. Cole. « Protease Inhibitor Coinfusion with Amyloid Beta-Protein Results in Enhanced Deposition and Toxicity in Rat Brain ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18, n° 20 (15 octobre 1998): 8311-21.

Gagliardi, Christian, Elena Tabacchi, Rachele Bonfiglioli, Stefania Diodato, Cristina Nanni, Pierluigi Guidalotti, Massimiliano Lorenzini, et al. « Does the Etiology of Cardiac Amyloidosis Determine the Myocardial Uptake of [18F]-NaF PET/CT? ». *Journal of Nuclear Cardiology* 24, n° 2 (avril 2017): 746-49. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0457-8>.

Galat, Arnault, Axel Van der Gucht, Aziz Guellich, Diane Bodez, Anne-Ségolène Cottureau, Soulef Guendouz, Luc Hittinger, et al. « Early Phase (99)Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular Imaging* 10, n° 5 (mai 2017): 601-3. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.007>.

Gallini, Chiara, Francesca Tutino, Raffaele Martone, Alfonso Ciaccio, Egidio Natalino Costanzo, Giulia Taborchi, Sofia Morini, et al. « Semi-Quantitative Indices of Cardiac Uptake in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis Undergoing 99mTc-HMDP Scintigraphy ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 14 février 2019. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01643-w>.

Gertz, M A, M Q Lacy, A Dispenzieri, S K Kumar, D Dingli, N Leung, W J Hogan, F K Buadi, et S R Hayman. « Refinement in Patient Selection to Reduce Treatment-Related Mortality from Autologous Stem Cell Transplantation in Amyloidosis ». *Bone Marrow Transplantation* 48, n° 4 (avril 2013): 557-61. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.170>.

Gertz, Morie A., Ray Comenzo, Rodney H. Falk, Jean Paul Fermand, Bouke P. Hazenberg, Philip N. Hawkins, Giampaolo Merlini, 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, Tours, France, 18-22 April 2004 ». *American Journal of Hematology* 79, n° 4 (août 2005): 319-28. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>.

Gillmore, Julian D, Thibaud Damy, Marianna Fontana, Matthew Hutchinson, Helen J Lachmann, Ana Martinez-Naharro, Candida C Quarta, et al. « A New Staging System for Cardiac Transthyretin Amyloidosis ». *European Heart Journal* 39, n° 30 (7 août 2018): 2799-2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>.

Gillmore, Julian D., Mathew S. Maurer, Rodney H. Falk, Giampaolo Merlini, Thibaud Damy, Angela Dispenzieri, Ashutosh D. Wechalekar, et al. « Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis ». *Circulation* 133, n° 24 (14 juin 2016): 2404-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.

Glaudemans, A. W. J. M., R. H. J. A. Slart, C. J. Zeebregts, N. C. Veltman, R. A. Tio, B. P. C. Hazenberg, et R. A. J. O. Dierckx. « Nuclear Imaging in Cardiac Amyloidosis ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36, n° 4 (1 avril 2009): 702-14. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-1037-1>.

Glaudemans, Andor W. J. M., Riemer H. J. A. Slart, Walter Noordzij, Rudi A. J. O. Dierckx, et Bouke P. C. Hazenberg. « Utility of 18F-FDG PET/CT in Patients with Systemic and Localized Amyloidosis ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40, n° 7 (juillet 2013): 1095-1101. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2375-1>.

Glenner, George G. « Amyloid Deposits and Amyloidosis: The β -Fibrilloses (Second of Two Parts) ». *New England Journal of Medicine* 302, n° 24 (12 juin 1980): 1333-43. <https://doi.org/10.1056/NEJM198006123022403>.

González-López, Esther, Maria Gallego-Delgado, Gonzalo Guzzo-Merello, F. Javier de Haro-del Moral, Marta Cobo-Marcos, Carolina Robles, Belén Bornstein, et al. « Wild-Type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction ». *European Heart Journal* 36, n° 38 (7 octobre 2015): 2585-94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>.

Grateau, Gilles, Jérôme Verine, Marc Delpech, et Madeleine Ries. « Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines ». *médecine/sciences* 21, n° 6-7 (juin 2005): 627-33. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005216-7627>.

Hemminki, Kari, Xinjun Li, Asta Försti, Jan Sundquist, et Kristina Sundquist. « Incidence and Survival in Non-Hereditary Amyloidosis in Sweden ». *BMC Public Health* 12, n° 1 (décembre 2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-974>.

Hillengass, J., A. D. Ho, H. Goldschmidt, R. Waldherr, et T. M. Moehler. « Clinical Evidence for Immunomodulation Induced by High-Dose Melphalan and Autologous Blood Stem Cell Transplantation as Cause for Complete Clinical Remission of Multiple Myeloma-Associated Cryoglobulin-Vasculitis ». *International Journal of Hematology* 88, n° 4 (novembre 2008): 454-56. <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0177-1>.

Hutt, David F., Anne-Marie Quigley, Joanne Page, Margaret L. Hall, Maria Burniston, Dorothea Gopaul, Thirusha Lane, et al. « Utility and Limitations of 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy in Systemic Amyloidosis ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 15, n° 11 (novembre 2014): 1289-98. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu107>.

Jaccard, A., E. Desport, D. Mohty, et F. Bridoux. « Amylose AL ». *La Revue de Médecine Interne* 36, n° 2 (février 2015): 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.08.003>.

Jaccard. « Amylose AL ». *La Revue de Médecine Interne* 36, n° 2 (février 2015): 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.08.003>.

Jaccard, A, et J.-P Femand. « Amyloses ». *EMC - Hématologie* 1, n° 2 (juin 2004): 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.emch.2004.02.001>.

Jaccard. « Amyloses ». *EMC - Hématologie* 1, n° 2 (juin 2004): 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.emch.2004.02.001>.

Jaccard, Arnaud, Philippe Moreau, Veronique Leblond, Xavier Leleu, Lotfi Benboubker, Olivier Hermine, Christian Recher, et al. « High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis ». *New England Journal of Medicine* 357, n° 11 (13 septembre 2007): 1083-93. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070484>.

Jacobson, D. R., R. Pastore, S. Pool, S. Malendowicz, I. Kane, A. Shivji, S. H. Embury, S. K. Ballas, et J. N. Buxbaum. « Revised Transthyretin Ile 122 Allele Frequency in African-Americans ». *Human Genetics* 98, n° 2 (août 1996): 236-38.

Jan, Asad, Oskar Adolfsson, Igor Allaman, Anna-Lucia Buccarello, Pierre J. Magistretti, Andrea Pfeifer, Andreas Muhs, et Hilal A. Lashuel. « A β 42 Neurotoxicity Is Mediated by Ongoing Nucleated Polymerization Process Rather than by Discrete A β 42 Species ». *Journal of Biological Chemistry* 286, n° 10 (11 mars 2011): 8585-96. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.172411>.

Kim, Yong Joong, Sejin Ha, et Yong-il Kim. « Cardiac Amyloidosis Imaging with Amyloid Positron Emission Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 18 juillet 2018. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1365-x>.

Kircher, Malte, Sandra Ihne, Joachim Brumberg, Caroline Morbach, Stefan Knop, K. Martin Kortüm, Stefan Störk, et al. « Detection of Cardiac Amyloidosis with 18F-Florbetaben-PET/CT in Comparison to Echocardiography, Cardiac MRI and DPD-Scintigraphy ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 23 février 2019. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04290-y>.

Klueve-Beckerman, Barbara, Juris J. Liepnieks, Lishan Wang, et Merrill D. Benson. « A Cell Culture System for the Study of Amyloid Pathogenesis ». *The American Journal of Pathology* 155, n° 1 (juillet 1999): 123-33. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65107-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65107-3).

Koike, Haruki, Yukio Ando, Mitsuharu Ueda, Yuichi Kawagashira, Masahiro Iijima, Junko Fujitake, Michiyuki Hayashi, et al. « Distinct Characteristics of Amyloid Deposits in Early- and Late-Onset Transthyretin Val30Met Familial Amyloid Polyneuropathy ». *Journal of the Neurological Sciences* 287, n° 1-2 (15 décembre 2009): 178-84. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.07.028>.

Kristen, A. V., E. Giannitsis, S. Lehrke, U. Hegenbart, M. Konstandin, D. Lindenmaier, C. Merkle, et al. « Assessment of Disease Severity and Outcome in Patients with Systemic Light-Chain Amyloidosis by the High-Sensitivity Troponin T Assay ». *Blood* 116, n° 14 (7 octobre 2010): 2455-61. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-267708>.

Kristen, Arnt V., Mathew S. Maurer, Claudio Rapezzi, Rajiv Mundayat, Ole B. Suhr, Thibaud Damy, et on behalf of the THAOS investigators. « Impact of Genotype and Phenotype on Cardiac Biomarkers in Patients with Transthyretin Amyloidosis – Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS) ». Édité par Aldrin V. Gomes. *PLOS ONE* 12, n° 4 (6 avril 2017): e0173086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173086>.

Kumar, Shaji K., Morie A. Gertz, Martha Q. Lacy, David Dingli, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Kristen Short-Detweiler, et al. « Recent Improvements in Survival in Primary Systemic Amyloidosis and the Importance of an Early Mortality Risk Score ». *Mayo Clinic Proceedings* 86, n° 1 (janvier 2011): 12-18. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0480>.

Kumar, Shaji K, Kelly Godby, et Thomas Martin. « NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion ». *Clinical Trials*, 2017, 24.

Kumar, Shaji K., Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Vivek Roy, Martha Q. Lacy, Morie A. Gertz, Jacob Allred, et al. « Lenalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (CRd) for Light-Chain Amyloidosis: Long-Term Results from a Phase 2 Trial ». *Blood* 119, n° 21 (24 mai 2012): 4860-67. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-407791>.

Kyle, Robert A., Dirk R. Larson, Paul J. Kurtin, Shaji Kumar, James R. Cerhan, Terry M. Therneau, S. Vincent Rajkumar, Celine M. Vachon, et Angela Dispenzieri. « Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015 ». *Mayo Clinic Proceedings*, janvier 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041>.

Kyriakou, Panagiota, Dimitrios Mouselimis, Anastasios Tsarouchas, Angelos Rigopoulos, Constantinos Bakogiannis, Michel Noutsias, et Vasileios Vassilikos. « Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review on the Role of Imaging and Biomarkers ». *BMC Cardiovascular Disorders* 18, n° 1 (décembre 2018): 221. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0952-8>.

Lachmann, Helen J., Hugh J.B. Goodman, Janet A. Gilbertson, J. Ruth Gallimore, Caroline A. Sabin, Julian D. Gillmore, et Philip N. Hawkins. « Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis ». *New England Journal of Medicine* 356, n° 23 (7 juin 2007): 2361-71. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070265>.

Lairez, O., P. Pascal, G. Victor, D. Bastié, Y. Lavie-Badie, A. Pierre, E. Cassol, et I. Berry. « Bone Scintigraphy for Cardiac Amyloidosis Imaging: Past, Present and Future ». *Médecine Nucléaire* 41, n° 2 (mars 2017): 108-14. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2017.02.009>.

Larsen, Brandon T., Oana M. Mereuta, Surendra Dasari, Ahmed U. Fayyaz, Jason D. Theis, Julie A. Vrana, Martha Grogan, et al. « Correlation of Histomorphological Pattern of Cardiac Amyloid Deposition with Amyloid Type: A Histological and Proteomic Analysis of 108 Cases ». *Histopathology* 68, n° 5 (avril 2016): 648-56. <https://doi.org/10.1111/his.12793>.

Law, W. P., W. Y. S. Wang, P. T. Moore, P. N. Mollee, et A. C. T. Ng. « Cardiac Amyloid Imaging with 18F-Florbetaben PET: A Pilot Study ». *Journal of Nuclear Medicine* 57, n° 11 (1 novembre 2016): 1733-39. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169870>.

Lee, Seung-Pyo, Eun Seong Lee, Hongyoon Choi, Hyung-Jun Im, Youngil Koh, Min-Ho Lee, Ji-Hyun Kwon, et al. « 11C-Pittsburgh B PET Imaging in Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular Imaging* 8, n° 1 (janvier 2015): 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.09.018>.

Leinonen, Hannu, Karl-Johan Tötterman, Tapani Korppi-Tommola, et Ossi Korhola. « Negative Myocardial Technetium-99m Pyrophosphate Scintigraphy in Amyloid Heart Disease Associated with Type AA Systemic Amyloidosis ». *The American Journal of Cardiology* 53, n° 2 (janvier 1984): 380-81. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90481-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90481-8).

Lekakis, John, Meletios Dimopoulos, John Nanas, Vassilios Prassopoulos, Nikos Agapitos, George Alexopoulos, Lakis Palazis, Panos Kostamis, Stamatios Stamatelopoulos, et Spyridon Mouloupoulos. « Antimyosin Scintigraphy for Detection of Cardiac Amyloidosis ». *The American Journal of Cardiology* 80, n° 7 (octobre 1997): 963-65. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00558-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00558-4).

Leone, Ornella, Simone Longhi, Candida C. Quarta, Teresa Ragazzini, Lucilla Badiali De Giorgi, Ferdinando Pasquale, Luciano Potena, et al. « New pathological insights into cardiac amyloidosis: implications for non-invasive diagnosis ». *Amyloid* 19, n° 2 (1 juin 2012): 99-105. <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.684810>.

Leung, Dominic Y., et Arnold C. T. Ng. « Emerging Clinical Role of Strain Imaging in Echocardiography ». *Heart, Lung & Circulation* 19, n° 3 (mars 2010): 161-74. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2009.11.006>.

Lilleness, Brian, Frederick L. Ruberg, Roberta Mussinelli, Gheorghe Doros, et Vaishali Sanchorawala. « Development and Validation of a Survival Staging System Incorporating BNP in Patients with Light Chain (AL) Amyloidosis ». *Blood*, 17 octobre 2018, blood-2018-06-858951. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951>.

Lin, Grace, Angela Dispenzieri, Robert Kyle, Martha Grogan, et Peter A. Brady. « Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Cardiac Amyloidosis: ICD in Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 24, n° 7 (juillet 2013): 793-98. <https://doi.org/10.1111/jce.12123>.

Lopez, M. James, Stephen K.-F. Wong, Ichiro Kishimoto, Susan Dubois, Valerie Mach, Janet Friesen, David L. Garbers, et Annie Beuve. « Salt-Resistant Hypertension in Mice Lacking the Guanylyl Cyclase-A Receptor for Atrial Natriuretic Peptide ». *Nature* 378, n° 6552 (novembre 1995): 65-68. <https://doi.org/10.1038/378065a0>.

Maceira, Alicia M., Sanjay K. Prasad, Philip N. Hawkins, Michael Roughton, et Dudley J. Pennell. « Cardiovascular Magnetic Resonance and prognosis in cardiac amyloidosis ». *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 10 (25 novembre 2008): 54. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-10-54>.

Maceira, Alicia Maria, Jayshree Joshi, Sanjay Kumar Prasad, James Charles Moon, Enrica Perugini, Idris Harding, Mary Noelle Sheppard, Philip Alexander Poole-Wilson, Philip Nigel Hawkins, et Dudley John Pennell. « Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis ». *Circulation* 111, n° 2 (18 janvier 2005): 186-93. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D>.

Magy-Bertrand, N. « Actualités sur les amyloses ». *La Revue de Médecine Interne* 37, n° 8 (août 2016): 529-35. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.029>.

Magy-Bertrand. « Actualités sur les amyloses ». *La Revue de Médecine Interne* 37, n° 8 (août 2016): 529-35. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.029>.

Manwani, Richa, Jo Page, Thirusa Lane, Maria Burniston, Annah Skillen, Helen J. Lachmann, Julian D. Gillmore, et al. « A Pilot Study Demonstrating Cardiac Uptake with 18F-Florbetapir PET in AL Amyloidosis Patients with Cardiac Involvement ». *Amyloid*, 19 janvier 2019, 1-6. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1552852>.

Martineau, Patrick, Vincent Finnerty, Geneviève Giraldeau, Sébastien Authier, Francois Harel, et Matthieu Pelletier-Galarneau. « Examining the Sensitivity of 18F-NaF PET for the Imaging of Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 4 mars 2019. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01675-2>.

Maurer, Mathew S., Perry Elliott, Raymond Comenzo, Marc Semigran, et Claudio Rapezzi. « Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis ». *Circulation* 135, n° 14 (4 avril 2017): 1357-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>.

Maurer, Mathew S., Mazen Hanna, Martha Grogan, Angela Dispenzieri, Ronald Witteles, Brian Drachman, Daniel P. Judge, et al. « Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) ». *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 2 (12 juillet 2016): 161-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>.

Maurer, Mathew S., Jeffrey H. Schwartz, Balarama Gundapaneni, Perry M. Elliott, Giampaolo Merlini, Marcia Waddington-Cruz, Arnt V. Kristen, et al. « Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy ». *New England Journal of Medicine* 379 (13 septembre 2018): 1007-16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805689>.

Mekinian, Arsene, Arnaud Jaccard, Michael Soussan, David Launay, Sabine Berthier, Laure Federici, Guillaume Lefèvre, et al. « 18F-FDG PET/CT in Patients with Amyloid Light-Chain Amyloidosis: Case-Series and Literature Review ». *Amyloid* 19, n° 2 (juin 2012): 94-98. <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.682833>.

Mendes Sousa, Mónica, Isabel Cardoso, Rui Fernandes, António Guimarães, et Maria João Saraiva. « Deposition of Transthyretin in Early Stages of Familial Amyloidotic Polyneuropathy ». *The American Journal of Pathology* 159, n° 6 (décembre 2001): 1993-2000. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63050-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63050-7).

Merlini, Giampaolo, David C. Seldin, et Morie A. Gertz. « Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, n° 14 (10 mai 2011): 1924-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>.

Merlini. « Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options ». *Journal of Clinical Oncology* 29, n° 14 (10 mai 2011): 1924-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>.

Minutoli, Fabio, Gianluca Di Bella, Giuseppe Vita, Riccardo Laudicella, Jan Bogaert, et Sergio Baldari. « Non-Invasive Cardiac Imaging in Patients with Systemic Amyloidosis: A Practical Approach with Emphasis on Clinical Contribution of Bone-Seeking Radiotracers ». *Clinical and Translational Imaging* 5, n° 6 (décembre 2017): 545-59. <https://doi.org/10.1007/s40336-017-0255-6>.

Moghtadaei, Motahareh, Iuliia Polina, et Robert A. Rose. « Electrophysiological Effects of Natriuretic Peptides in the Heart Are Mediated by Multiple Receptor Subtypes ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 120, n° 1-3 (janvier 2016): 37-49.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.001>.

Mohty, D, S Duhamel, J Magne, D Lavergne, D Bordessoule, V Aboyans, S Guthrie, et A Jaccard. « P1813 Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study ». *European Heart Journal* 39, n° suppl_1 (1 août 2018). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1813>.

Morgenstern, Rachelle, Randy Yeh, Adam Castano, Mathew S. Maurer, et Sabahat Bokhari. « ¹⁸F-Fluorine Sodium Fluoride Positron Emission Tomography, a Potential Biomarker of Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 7 février 2017. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0799-x>.

Ng, Belinda, Lawreen H. Connors, Ravin Davidoff, Martha Skinner, et Rodney H. Falk. « Senile Systemic Amyloidosis Presenting With Heart Failure: A Comparison With Light Chain-Associated Amyloidosis ». *Archives of Internal Medicine* 165, n° 12 (27 juin 2005): 1425.
<https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1425>.

Noordzij, Walter, Andor W. J. M. Glaudemans, Simone Longhi, Riemer H. J. A. Slart, Massimiliano Lorenzini, Bouke P. C. Hazenberg, et Claudio Rapezzi. « Nuclear Imaging for Cardiac Amyloidosis ». *Heart Failure Reviews* 20, n° 2 (mars 2015): 145-54. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9463-6>.

Valentina O. Puntmann, Silvia Valbuena, Rocio Hinojar, Steffen E. Petersen, John P. Greenwood, Christopher M. Kramer, et al. « Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Expert Consensus for CMR Imaging Endpoints in Clinical Research: Part I - Analytical Validation and Clinical Qualification ». *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20, n° 1 (décembre 2018).
<https://doi.org/10.1186/s12968-018-0484-5>.

Palladini, Giovanni, Carlo Campana, Catherine Klersy, Alessandra Balduini, Giovanbattista Vadacca, Vittorio Perfetti, Stefano Perlini, et al. « Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis ». *Circulation* 107, n° 19 (20 mai 2003): 2440-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2>.

Palladini, Giovanni, Angela Dispenzieri, Morie A. Gertz, Shaji Kumar, Ashutosh Wechalekar, Philip N. Hawkins, Stefan Schönland, et al. « New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes ». *Journal of Clinical Oncology* 30, n° 36 (20 décembre 2012): 4541-49.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>.

Park, Mi-Ae, Robert F. Padera, Anthony Belanger, Shipra Dubey, David H. Hwang, Vikas Veeranna, Rodney H. Falk, Marcelo F. Di Carli, et Sharmila Dorbala. « ¹⁸F-Fluorbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study ». *Circulation: Cardiovascular Imaging* 8, n° 8 (août 2015). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002954>.

Pepys, M. B., D. R. Booth, W. L. Hutchinson, J. R. Gallimore, I. M. Collins, et E. Hohenester. « Amyloid P component. A critical review ». *Amyloid* 4, n° 4 (1 janvier 1997): 274-95.
<https://doi.org/10.3109/13506129709003838>.

Perlini, Stefano, Roberta Mussinelli, et Francesco Salinaro. « New and Evolving Concepts Regarding the Prognosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis ». *Current Heart Failure Reports* 13, n° 6 (décembre 2016): 267-72. <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0311-y>.

Perugini, Enrica, Pier Luigi Guidalotti, Fabrizio Salvi, Robin M. T. Cooke, Cinzia Pettinato, Letizia Riva, Ornella Leone, et al. « Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy ». *Journal of the American College of Cardiology* 46, n° 6 (20 septembre 2005): 1076-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>.

Piekarski, Eve, Renata Chequer, Vincent Algalarrondo, Ludivine Eliahou, Besma Mahida, Jonathan Vigne, David Adams, Michel S. Slama, Dominique Le Guludec, et Francois Rouzet. « Cardiac Denervation Evidenced by MIBG Occurs Earlier than Amyloid Deposits Detection by Diphosphonate Scintigraphy in TTR Mutation Carriers ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45, n° 7 (juillet 2018): 1108-18. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3963-x>.

Pinney, Jennifer H., Colette J. Smith, Jessi B. Taube, Helen J. Lachmann, Christopher P. Venner, Simon D. J. Gibbs, Jason Dungu, et al. « Systemic Amyloidosis in England: An Epidemiological Study ». *British Journal of Haematology* 161, n° 4 (mai 2013): 525-32. <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>.

Pinney. « Systemic Amyloidosis in England: An Epidemiological Study ». *British Journal of Haematology* 161, n° 4 (mai 2013): 525-32. <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>.

Quarta, C. Cristina, et Scott D. Solomon. « Stabilizing Transthyretin to Treat ATTR Cardiomyopathy ». *New England Journal of Medicine* 379 (13 septembre 2018): 1083-84. <https://doi.org/10.1056/nejme1810074>.

Quock, Tiffany P., Tingjian Yan, Eunice Chang, Spencer Guthrie, et Michael S. Broder. « Epidemiology of AL Amyloidosis: A Real-World Study Using US Claims Data ». *Blood Advances* 2, n° 10 (22 mai 2018): 1046-53. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402>.

Rapezzi, Claudio, Giampaolo Merlini, Candida C. Quarta, Letizia Riva, Simone Longhi, Ornella Leone, Fabrizio Salvi, et al. « Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types ». *Circulation* 120, n° 13 (29 septembre 2009): 1203-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>.

Rapezzi. « Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types ». *Circulation* 120, n° 13 (29 septembre 2009): 1203-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>.

Rapezzi, Claudio, Enrica Perugini, Fabrizio Salvi, Francesco Grigioni, Letizia Riva, Robin M. T. Cooke, Alessandra Ferlini, et al. « Phenotypic and Genotypic Heterogeneity in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis: Towards Tailoring of Therapeutic Strategies? ». *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 13, n° 3 (septembre 2006): 143-53. <https://doi.org/10.1080/13506120600877136>.

Rapezzi, Claudio, Candida C. Quarta, Pier Luigi Guidalotti, Cinzia Pettinato, Stefano Fanti, Ornella Leone, Alessandra Ferlini, et al. « Role of (99m)Tc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular Imaging* 4, n° 6 (juin 2011): 659-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.016>.

Ross, James C., David F. Hutt, Maria Burniston, Joanne Page, Jennifer A. Steeden, Julian D. Gillmore, Ashutosh D. Wechalekar, Philip N. Hawkins, et Marianna Fontana. « Quantitation of ^{99m}Tc-DPD Uptake in Patients with Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis ». *Amyloid* 25, n° 3 (3 juillet 2018): 203-10. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1520087>.

Ruberg, Frederick L., et John L. Berk. « Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis ». *Circulation* 126, n° 10 (4 septembre 2012): 1286-1300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>.

Ruberg. « Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis ». *Circulation* 126, n° 10 (4 septembre 2012): 1286-1300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915>.

Ruberg, Frederick L., Mathew S. Maurer, Daniel P. Judge, Steven Zeldenrust, Martha Skinner, Antony Y. Kim, Rodney H. Falk, et al. « Prospective Evaluation of the Morbidity and Mortality of Wild-Type and V122I Mutant Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS) ». *American Heart Journal* 164, n° 2 (août 2012): 222-228.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>.

Saraiva, M. J., S. Birken, P. P. Costa, et D. S. Goodman. « Amyloid Fibril Protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type. Definition of Molecular Abnormality in Transthyretin (Prealbumin) ». *The Journal of Clinical Investigation* 74, n° 1 (juillet 1984): 104-19. <https://doi.org/10.1172/JCI111390>.

Sartiani, Laura, Monica Bucciantini, Valentina Spinelli, Manuela Leri, Antonino Natalello, Daniele Nosi, Silvia Maria Doglia, et al. « Biochemical and Electrophysiological Modification of Amyloid Transthyretin on Cardiomyocytes ». *Biophysical Journal* 111, n° 9 (novembre 2016): 2024-38. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.09.010>.

Sattianayagam, Prayman T., Angelika F. Hahn, Carol J. Whelan, Simon D. J. Gibbs, Jennifer H. Pinney, Arie J. Stangou, Dorota Rowczenio, et al. « Cardiac Phenotype and Clinical Outcome of Familial Amyloid Polyneuropathy Associated with Transthyretin Alanine 60 Variant ». *European Heart Journal* 33, n° 9 (mai 2012): 1120-27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr383>.

Sawaya, Michael R., Shilpa Sambashivan, Rebecca Nelson, Magdalena I. Ivanova, Stuart A. Sievers, Marcin I. Apostol, Michael J. Thompson, et al. « Atomic structures of amyloid cross- β spines reveal varied steric zippers ». *Nature* 447, n° 7143 (24 mai 2007): 453-57. <https://doi.org/10.1038/nature05695>.

Schiff, Steven, Tim Bateman, Roy Moffatt, Robert Davidson, et Daniel Berman. « Diagnostic considerations in cardiomyopathy: Unique scintigraphic pattern of diffuse biventricular technetium-99m-pyrophosphate uptake in amyloid heart disease ». *American Heart Journal* 103, n° 4 (avril 1982): 562-63. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90343-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90343-x).

Palladini, Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation | [10.1182/blood-2003-08-2788](https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2788) ». Consulté le 8 novembre 2018.

Serpell, Louise C, Margaret Sunde, Merrill D Benson, Glenys A Tennent, Mark B Pepys, et Paul E Fraser. « The Protofilament Substructure of Amyloid Fibrils¹¹Edited by F. E. Cohen ». *Journal of Molecular Biology* 300, n° 5 (juillet 2000): 1033-39. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3908>.

Sikora, Jacquelyn L., Mark W. Logue, Gloria G. Chan, Brian H. Spencer, Tatiana B. Prokaeva, Clinton T. Baldwin, David C. Seldin, et Lawreen H. Connors. « Genetic Variation of the Transthyretin Gene in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis (ATTRwt) ». *Human Genetics* 134, n° 1 (janvier 2015): 111-21. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1499-0>.

Singh, Vasvi, Rodney Falk, Marcelo F. Di Carli, Marie Kijewski, Claudio Rapezzi, et Sharmila Dorbala. « State-of-the-Art Radionuclide Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology*, 19 décembre 2018. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01552-4>.

Sipe, Jean D., Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Shu-Ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva, et Per Westermark. « Amyloid Fibril Protein Nomenclature: 2010 Recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis ». *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 17, n° 3-4 (septembre 2010): 101-4. <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>.

Sipe, Jean D., Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Shu-ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva, et Per Westermark. « Amyloid Fibril Proteins and Amyloidosis: Chemical Identification and Clinical Classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines ». *Amyloid* 23, n° 4 (octobre 2016): 209-13. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986>.

Sipe, Jean D., Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Shu-Ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J.M. Saraiva, et Per Westermark. « Amyloid Fibril Protein Nomenclature: 2010 Recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis ». *Amyloid* 17, n° 3-4 (septembre 2010): 101-4. <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>.

Sobol, Samuel M., Jerry M. Brown, Stephen R. Bunker, Jijibhoy Patel, et Robert J. Lull. « Noninvasive Diagnosis of Cardiac Amyloidosis by Technetium-99m-Pyrophosphate Myocardial Scintigraphy ». *American Heart Journal* 103, n° 4 (avril 1982): 563-66. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90344-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90344-1).

Sousa, Matthew, Gregory Monohan, Navin Rajagopalan, Alla Grigorian, et Maya Guglin. « Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis ». *Heart Failure Reviews* 22, n° 3 (mai 2017): 317-27. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9601-z>.

Sperry, Brett W., Richard Brunken, et Wael A. Jaber. « Prognosis Using Planar Imaging in Cardiac Amyloidosis ». *JAMA Cardiology* 2, n° 6 (1 juin 2017): 704. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5885>.

Sperry, Brett W., Matthew H. Gonzalez, Richard Brunken, Manuel D. Cerqueira, Mazen Hanna, et Wael A. Jaber. « Non-Cardiac Uptake of Technetium-99m Pyrophosphate in Transthyretin Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 17 janvier 2018. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1166-7>.

Sperry, Brett W., Michael N. Vranian, Albree Tower-Rader, Rory Hachamovitch, Mazen Hanna, Richard Brunken, Dermot Phelan, Manuel D. Cerqueira, et Wael A. Jaber. « Regional Variation in Technetium Pyrophosphate Uptake in Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Impact on Mortality ». *JACC. Cardiovascular Imaging*, 9 septembre 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.020>.

Suhr, O. B., I. Anan, C. Backman, A. Karlsson, P. Lindqvist, S. Mörner, et A. Waldenström. « Do Troponin and B-Natriuretic Peptide Detect Cardiomyopathy in Transthyretin Amyloidosis? » *Journal of Internal Medicine* 263, n° 3 (mars 2008): 294-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01888.x>.

Suhr, Ole B., Marie Larsson, Bo-Göran Ericzon, et Henryk E. Wilczek. « Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry ». *Transplantation* 100, n° 2 (février 2016): 373-81. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001021>.

Suhr, Ole, Sven-Ola Hietala, Katrine Riklund Ohlström, Mark B. Pepys, Philip N. Hawkins, et Anders Rydh. « Serum amyloid P component scintigraphy in familial amyloid polyneuropathy: regression of visceral amyloid following liver transplantation ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 25, n° 7 (17 juillet 1998): 709-13. <https://doi.org/10.1007/s002590050273>.

Syed, Imran S., James F. Glockner, Dali Feng, Philip A. Araoz, Matthew W. Martinez, William D. Edwards, Morie A. Gertz, et al. « Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Cardiac Amyloidosis ». *JACC. Cardiovascular Imaging* 3, n° 2 (février 2010): 155-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>.

Tanskanen, Maarit, Terhi Peuralinna, Tuomo Polvikoski, Irma-Leena Notkola, Raimo Sulkava, John Hardy, Andrew Singleton, et al. « Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in Alpha2-Macroglobulin and Tau: A Population-Based Autopsy Study ». *Annals of Medicine* 40, n° 3 (2008): 232-39. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>.

Ternacle, Julien, Diane Bodez, Aziz Guellich, Etienne Audureau, Stephane Rappeneau, Pascal Lim, Costin Radu, et al. « Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis ». *JACC: Cardiovascular Imaging* 9, n° 2 (février 2016): 126-38. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.05.014>.

Trivieri, Maria Giovanna, Marc R. Dweck, Ronan Abgral, Philip M. Robson, Nicolas A. Karakatsanis, Anuradha Lala, Johanna Contreras, et al. « 18F-Sodium Fluoride PET/MR for the Assessment of Cardiac Amyloidosis ». *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 24 (20 décembre 2016): 2712-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.953>.

Tuzovic, Mirela, Eric H. Yang, Arnold S. Baas, Eugene C. Depasquale, Mario C. Deng, Daniel Cruz, et Gabriel Vorobiof. « Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies ». *Current Oncology Reports* 19, n° 7 (juillet 2017). <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0607-4>.

Van Der Gucht, Axel, Arnault Galat, Jean Rosso, Aziz Guellich, Jérôme Garot, Diane Bodez, Violaine Plante-Bordeneuve, et al. « [18F]-NaF PET/CT Imaging in Cardiac Amyloidosis ». *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 23, n° 4 (août 2016): 846-49. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0287-0>.

Vrana, Julie A., Jeffrey D. Gamez, Benjamin J. Madden, Jason D. Theis, H. Robert Bergen, et Ahmet Dogan. « Classification of Amyloidosis by Laser Microdissection and Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis in Clinical Biopsy Specimens ». *Blood* 114, n° 24 (3 décembre 2009): 4957-59. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230722>.

Wechalekar, Ashutosh D, Julian D Gillmore, et Philip N Hawkins. « Systemic amyloidosis ». *The Lancet* 387 (juin 2016): 2641-54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).

Wechalekar,. « Systemic amyloidosis ». *The Lancet* 387, n° 10038 (juin 2016): 2641-54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).

Wechalekar,. « Systemic Amyloidosis ». *The Lancet* 387, n° 10038 (juin 2016): 2641-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X).

Wechalekar,. « Systemic amyloidosis ». *The Lancet* 387 (juin 2016): 2641-54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).

White, James A., Han W. Kim, Dipan Shah, Nowell Fine, Ki-Young Kim, David C. Wendell, Wael Al-Jaroudi, et al. « CMR Imaging With Rapid Visual T1 Assessment Predicts Mortality in Patients Suspected of Cardiac Amyloidosis ». *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, n° 2 (1 février 2014): 143-56. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.09.019>.

Wizenberg, Theodore A., Jaroslaw Muz, Young H. Sohn, Wolfram Samlowski, et Arnold M. Weissler. « Value of Positive Myocardial Technetium-99m-Pyrophosphate Scintigraphy in the Noninvasive Diagnosis of Cardiac Amyloidosis ». *American Heart Journal* 103, n° 4 (avril 1982): 468-73. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90331-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90331-3).

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : _____ Prénom : _____

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A _____, le _____

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

L'été 2018 a marqué un tournant dans la prise en charge des amyloses cardiaques à transthyrétine avec l'émergence d'essais cliniques de phase III prouvant l'efficacité de nouvelles thérapies médicamenteuses. A ce titre, avec les stabilisateurs du tétramère, les ARN messagers interférents et les oligonucléotides anti-sens, le diagnostic différentiel avec l'amylose cardiaque à chaînes légères dont le traitement repose sur une chimiothérapie urgente est indispensable. Or le diagnostic de certitude repose encore sur des méthodes invasives par biopsies et étude histologique. L'intérêt de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine est aujourd'hui établi. Toutefois, la quantification de la fixation myocardique du traceur dans le cadre d'une utilisation pronostique nécessitera une certaine prudence, avec notamment la prise en compte du degré d'insuffisance cardiaque, afin d'affiner la signification de cette quantification.

Rubrique de classement : Thèse DES Médecine Nucléaire

Mots-clés :

Amylose cardiaque

ATTR

BNP

Scintigraphie

^{99m}Tc-DPD

Président :

Pr I.J.NAMER

Assesseurs :

Pr A. IMPERIALE

Pr G. ROUL

Dr C. BLONDET

Adresse de l'auteur :

SCHAEFFER Olivier, 8 impasse Antonio Vivaldi, REICHSTETT 67116 France