



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 75

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

D.E.S MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

PAR

**JANNOT Xavier**

Né Le 24/07/1996 à Strasbourg (67)

---

**ETUDE DESCRIPTIVE DU PARCOURS DE SOINS D'UNE COHORTE**  
**DE PATIENTS ATTEINTS D'AMYLOSE CARDIAQUE A**  
**TRANSTHYRÉTINE EN MÉDECINE INTERNE**

---

Président de thèse : Professeur ANDRES Emmanuel (PU-PH)

Directeur de thèse : Docteur LORENZO Noel (PH)



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024  
Année universitaire 2023-2024

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Première Vice Doyenne de la Faculté
- Doyens honoraires : (1s8s-1ss4)  
(1ss4-2001)  
(2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

M. DENEKEN Michel  
M. SIBILIA Jean  
Mme CHARLOUX Anne  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUDES Bertrand  
M. VICENTE Gilbert  
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX  
UNIVERSITAIRES DE  
STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M. HENNI Samir

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak      Immunologie  
DOLLFUS Hélène      biologique  
Génétique clinique

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS* Universités	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des
ADAM Philippe	NRPo CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopedique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPo CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPo CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPo CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPo NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	4s.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPo CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPo	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPo NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPo CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPo CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPo CS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPo NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPo CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPo CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	4s.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPo CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	4s.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPo NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPo CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence

ADAM Philippe	NRPo CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopedique et traumatologique
BLANC Frédéric	NRPo NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPo NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie</b>
BONNEMAINS Laurent	NRPo NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPo CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPo NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
BOURGIN Patrice	NRPo CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	4s.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPo NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPo CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPo NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPo NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPo NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	4s.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPo CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire</b> Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPo NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPo NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPo NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPo CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPo CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPo NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)</b>
COLLONGUES Nicolas	NRPo NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	4s.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPo CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPo CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPo CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	4s.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPo CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPo NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPo CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPo NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPo NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPo CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPo CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPo NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPo NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPo NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie ; Transfusion</b> Option : Hématologie

FOUCHER Jack	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de sante mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	4s.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire, - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	4s.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRP ô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	4s.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	4s.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRP ô 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	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	4s.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo- faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô 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	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Cécile	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRP ô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	4s.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA72s5/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	4s.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	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	4s.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoit	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	4s.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRODER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	4s.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• 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	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• 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 TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	4s.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• 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 / Faculté	4s.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	4s.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	4s.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : 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

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	4s.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie



## B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Iliès		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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 BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• 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		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UFs237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	4s.01 Neurologie
DOLLE Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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	4s.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	45.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie : <u>Haute-pierre</u>	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie <u>Biologie moléculaire / HP</u>	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
HERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	45.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	45.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	45.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P01ss	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	--	-----	---

## B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	ss.	Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	ss.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	ss.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire  
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne  
Pr Ass. GUILLOU Philippe  
Pr Ass. HILD Philippe  
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette  
Dr LORENZO Mathieu

### C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé  
Dr GIACOMINI  
Antoine Dr HERZOG  
Florent  
Dr HOLLANDER David  
Dre SANSELME Anne-Elisabeth  
Dr SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UFS317) – Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMUs7 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie) DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
  - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
  - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales) GRUCKER Daniel (Physique biologique)
  - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main) MOULIN Bruno (Néphrologie)
  - PINGET Michel (Endocrinologie)
  - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire) ROUL Géraud (Cardiologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	4s-05
Pr LECOCQ Jéhan	4s-05
Pr MASTELLI Antoine	4s-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	4s-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

AdLor+ Michel (chirurgie urologie) / 01.05.94  
dALduF Jean-Jacques (gynécologie obstétrique) / 01.05.21 dAReiss  
Pierre (caruologie) / 01.05.12  
dATzeNschLAgeN Anuré (Anatomie Pathologique) / 01.10.10  
dAUMANN René (hépatogastro-entérologie) / 01.05.10 decMeur  
François (chirurgie Pédiatrique) / 01.05.23 deAgeNAT Jean-Pierre  
(cancérologie) / 01.01.15  
deThel Marc (gériatrie) / 01.05.18  
dieNTz Michel (hygiène hospitalière) / 01.05.04 dLickLe  
Jean-Frédéric (Médecine interne) / 11.10.17 dLoch Pierre  
(Nauiologie) / 01.10.10  
doeHM-duAgeN Nelly (histologie) / 01.05.20 douNjAT  
Pierre (nauiologie) / 01.05.03 dousQueT Pascal  
(Pharmacologie) / 01.05.15 dRecheNMAcheN clauue  
(caruologie) / 01.07.55  
dReTtes Jean-Philippe (gynécologie-obstétrique) / 01.05.10  
durszTejN clauue (Péuopsychiatrie) / 01.05.18  
cANTiNeAu Alain (Médecine et santé au travail) / 01.05.11 cAzeNAve  
Jean-Pierre (hématologie) / 01.05.11  
chAMPy Maxime (stomatologie) / 01.10.10 chAuvN  
Michel (caruologie) / 01.05.18  
cheLly Jameleuine (diagnostic génétique) / 01.05.20 cNQuALdne  
Jacques (chirurgie générale) / 01.10.12 cLaveNt Jean-Michel  
(chirurgie infantile) / 31.10.15 coLLANd Maurice (Neurologie) /  
01.05.00  
coNstANTiNesco Anuré (diophysique et médecine nucléaire) / 01.05.11 dieTeMANN  
Jean-Louis (nauiologie) / 01.05.17  
doFFoel Michel (gastroentérologie) / 01.05.17  
ducLos demaru (hépatogastro-hépatologie) / 01.05.15 duFouN  
Patrick (centre Paul Strauss) / 01.05.15  
duPeydoN Jean-Pierre (Anesthésiologie-réa. chir.) / 01.05.13 eiseNMANN  
demaru (chirurgie caruo-vasculaire) / 01.04.10 FADne Michel (cytologie  
et histologie) / 01.05.02  
FischdAch Michel (Pédiatrie) / 01.10.15  
FLAMENT Jacques (ophtalmologie) / 01.05.05  
gAy géranu (hépatogastro-entérologie) / 01.05.13 guT  
Jean-Pierre (virologie) / 01.05.14  
hAsselMANN Michel (réanimation méuciale) / 01.05.18  
hAuPTMANN Georges (hématologie biologique) / 01.05.05 heid  
ernest (dermatologie) / 01.05.04  
iMLen Marc (Médecine interne) / 01.05.58 jAcQMIn  
diuier (urologie) / 05.08.17  
jAeck daniel (chirurgie générale) / 01.05.11  
jesel Michel (Médecine physique et réauration) / 01.05.04 KAHN  
Jean-Luc (Anatomie) / 01.05.18  
Kehr Pierre (chirurgie orthopédique) / 01.05.05 KneMeN  
Michel / 01.05.58  
KneTz Jean-Georges (chirurgie vasculaire) / 01.05.18 Knieger Jean  
(Neurologie) / 01.01.07  
KuNTz Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.05.08  
KUNIZMANN Francis (général) / 01.05.07  
KuNTz daniel (Neurologie) / 01.05.58  
LANG gabriel (orthopédie et traumatologie) / 01.10.58 LANGer  
druno (gynécologie) / 01.11.15  
Levy Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.10  
LoNsdoNFeN Jean (Physiologie) / 01.05.10  
LuTz Patrick (Pédiatrie) / 01.05.15  
MAiLLoT clauue (Anatomie normale) / 01.05.03  
MAiTeN Michel (biochimie et biol. moléculaire) / 01.05.13  
MANdeL Jean-Louis (général) / 01.05.15  
MANgiN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 MAReScAux  
christian (Neurologie) / 01.05.15 MAReScAux Jacques (chirurgie  
urologie) / 01.05.15  
MANK Jean-Joseph (biochimie et biologie cellulaire) / 01.05.55  
MANK Manuel (génomique fonctionnelle et cancer-igDMc) / 01.07.23 MesseN  
Jean (Pédiatrie) / 01.05.07  
Meyen christian (chirurgie générale) / 01.05.13  
Meyen Pierre (diostatistiques, informatique méu.) / 01.05.10 MoNTeL henri  
(dactériologie) / 01.05.11  
NiSAND Israël (gynécologie-obstétrique) / 01.05.15 oudeT  
Pierre (diologie cellulaire) / 01.05.13  
PASQuAL Jean-Louis (immunologie clinique) / 01.05.11 PATais  
Michel (Psychiatrie) / 01.05.11  
Mme PAUL gabrielle (Pneumologie) / 01.05.11 PoTTecheN  
Thierry (Anesthésie-réanimation) / 01.05.18 Reys Philippe  
(chirurgie générale) / 01.05.58  
riTTeN Jean (gynécologie-obstétrique) / 01.05.02 ruMPLen  
Yves (diol. uéveloppement) / 01.05.10 sANdNeN guy  
(Physiologie) / 01.05.14  
sAudeN Philippe (réanimation méuciale) / 01.05.20 sAuvAge  
Paul (chirurgie infantile) / 01.05.04 schLAedeN guy  
(gynécologie-obstétrique) / 01.05.01 schLieNgeN Jean-Louis  
(Médecine interne) / 01.08.11 schuAud simon (nauiothérajie) /  
01.05.12  
sick henri (Anatomie Normale) / 01.05.05  
steid Annick (Anesthésiologie) / 01.04.15  
stieNLe Jean-Luc (oM) / 01.05.10  
stoLL clauue (général) / 01.05.05  
stoLL-KeLLeN Françoise (virologie) / 01.05.11 stONck  
daniel (Médecine interne) / 01.05.03  
TeMpe Jean-Daniel (réanimation méuciale) / 01.05.05 ToNgi  
Jean (nauiologie) / 01.05.02  
vAuTMAveNs Philippe (Médecine physique et réauration) / 01.05.15 veLLoN  
Francis (maerie viscérale, oM et mammaire) / 01.05.23 veTTeN denis (Méu.  
interne, diabète et mal. métabolique) / 01.01.23 veTTeN Jean-Marie (Anatomie  
pathologique) / 01.05.13  
wALTeN Paul (Anatomie Pathologique) / 01.05.05 wihLM  
Jean-Marie (chirurgie thoracique) / 01.05.13 wILK Astrid  
(chirurgie maxillo-faciale) / 01.05.11  
woLFzAM-gAdel Renée (Anatomie) / 01.05.55

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleher - F - s708t strasbourg ceux - Tél. : 03.88.8t.3t.20 - Fax : 03.88.8t.3t.18 ou 03.88.8t.34.57

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- Nhc : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'hôpital - dP 42s - F - s70s1 strasbourg ceux - Tél. : 03 ss tt 07 08
- hc : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'hôpital - d.P. 42s - F - s70s1 strasbourg ceux - Tél. : 03.88.11.s7.s8
- hP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - d.P. 4s - F - s70s8 strasbourg ceux - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue himmerich - F - s701t strasbourg ceux - Tél. : 03.88.11.tt.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 1t, rue cranach - s7200 strasbourg - Tél. : 03.88.11.s7.s8

ICANS - institut de cANcérologie strasbourg : 17 rue Albert Calmette - s7200 strasbourg - Tél. : 03 s8 7s s7 s7

CMCO - centre Méuico-chirurgical et obstétrical : 1s, rue Louis Pasteur - dP 120 - schiltinheim - F - s7303 strasbourg ceux - Tél. : 03.88.s2.83.00

C.C.O.M. - centre de chirurgie orthopédique et de la Main : 10, avenue daumann - d.P. ss - F - s7403 illkirch graffenstauen ceux - Tél. : 03.88.tt.20.00

E.F.S. : établissement Français uu sanr - Alsace : 10, rue sjelmann - dP N°3s - s70st strasbourg ceux - Tél. : 03.88.21.2t.2t

IURC - institut universitaire de Réauration clemenceau - chu de strasbourg et uegcam (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 4t boulevard clemenceau - s7082 strasbourg ceux

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

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

Monsieur Olivier Dve, conservateur

## 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 des mêmes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

**Au Professeur Andres**, de me faire l'honneur de présider le ce jury. Merci de m'avoir permis de faire mes premières armes en Médecine Interne en m'accueillant comme Externe puis F.F.I puis Interne de premier semestre en Novembre 2020. Merci de m'avoir proposé ce sujet qui m'a passionné au cours des derniers mois.

**Au Docteur Noël Lorenzo Villalba**, d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour ton aide et tes précieux conseils depuis plus de 5 ans déjà. Un grand merci de m'avoir transmis la passion de la médecine interne et de m'avoir servi de modèle, depuis l'externat jusqu'à aujourd'hui, pour devenir l'apprenti interniste que je suis !

**Au Docteur Jean Jacques Von Hunolstein**, d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir accueilli si chaleureusement dans son service. Merci de m'avoir prouvé qu'il était possible de pratiquer la Médecine Interne un peu partout, même en consultation de Cardiologie ! Ces 6 mois dans le service d'insuffisance cardiaque sont passés en un éclair.

**Au Docteur François Sauer**, d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour ta bonne humeur au quotidien et ton énergie débordante dès le lundi matin à 9h. Je réemploie fréquemment tes expressions (légendaires) avec nostalgie, et pour ça, Merci !  
Ton attention portée à chaque patient restera une source d'inspiration pour moi. Je souhaite un jour devenir un aussi bon Chef de Clinique que toi.



**A mes parents**, de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Vous êtes bien plus à l'origine de ce travail que vous ne l'imaginez...

**A mon petit frère Aymeric**, que je vois grandir depuis déjà 25 ans. Je suis très fier de ce que tu deviens.

**A mon grand-père André**, pour tes bons plats et tes histoires qui nous font toujours bien rire. **A ma grand-mère Annelise**, qui j'espère, me regarde de là haut.

**A FRÉDÉRIC**. Point.

**A Stéphane et Michèle**, pour leur générosité sans limite. **A Rémy**, pour son envie de transmettre le goût des bonnes choses. **A Antoine**, Le Boss.

**A Mathilde**, pour m'accompagner depuis 4 ans déjà. Pour m'avoir poussé à faire des choses que je n'aurais jamais faites, à aller dans des endroits où je ne serais jamais allé. Tu ne te rends pas compte à quel point tu es un moteur dans ma vie. Merci pour ton soutien, même dans mes projets les plus incongrus.

\*

**Aux médecins qui m'ont vu et fait grandir toutes ces années, Yvon, Axel, François, Dr Lefebvre, Pr Hansmann** et toute l'équipe d'infectiologie du NHC qui s'est étoffée depuis; toute l'équipe de réanimation polyvalente de Haguenau et plus particulièrement **Dr Kempf et Dr Berger; Camille et Sandrine** ainsi que le reste de l'équipe de néphrologie de Colmar; **Eden, Philippe, Johanna, Marc, Charline, Leila, Pr Gottenberg et Pr Arnaud; Mathilde, Léa, Aurélien, Yannick, Oliver, Dr Poindron et Pr Korganow; Dr Koenig, Alin, Hélène** et à tous les seniors de cardiologie qui m'ont aidé en garde ou durant les (horribles) semaines d'avis; **Dr Lioure et Dr Bilger**. Merci au **Pr Weber** qui a permis le recueil d'une partie des données de ce travail dans son service.

**Au Dr François Severac et à Clara Barhoumi** pour leur aide précieuse dans le traitement des analyses statistiques de cette thèse.

**Aux équipes paramédicales**, qui m'ont accueillies chaleureusement dans tous les services où je suis passé. Mention spéciale à **Catherine, Max et Claire** et à l'équipe de l'ancienne Médicale B et à **Dalila, Madeleine, Séverine, Mathilde** et toute l'équipe d'Immunologie Clinique du NHC.

Aux collègues internistes, **Charlie, Jean Edouard, Anne Sophie, Yves Jean, JB, Laura, Anne** (merci pour ces deux années de lutte en tant que co référente), **Thomas** (même si aujourd'hui neurologue), **Amandine, Jeanne** (plus beau poirier effectué à Nantes en 2022), **Antoine, Aurélie, Elodie & Jordan** (merci pour la relève), **Solène, Jérémie, Roxane, David Mickaël et Loïc**.

**Aux co-Internes, Baptiste** (pour un semestre où nous avons le luxe d'avoir un bureau chacun), **Victor, Léopold** (pour avoir été mon chauffeur particulier pendant 6 mois et m'avoir introduit aux 2 roues), **Louise, Haïm, Vincent, Clémence, Valentin** (pour toutes les glaces mangées avant de retourner dans notre Cagibi), **Diane** (mais quelle énergie !), **Antonin** (pour la mémoire musculaire en HDJ), **Elodie & Léa** (indissociables), **Lou, Arthur G, Amin** [amin], **Marc** (un des meilleurs mais qui ne le sait pas), **Léa Pierre** (/bjεɛ/), **Arthur P, Sibylle, Cristina** et aux co internes **d'hématologie** que j'apprends encore à connaître en ce début de semestre.

**Aux amis de l'Externat : Teddy** (mon seul et unique binôme), **Quentin** (qui est sans doute en retard quelque part au moment où vous lisez ces lignes), **Clément** (détenteur du fameux record), **Thibaud** (qui verra peut-être Arsenal gagner un nouveau championnat ?), **Antho** (le seul qui a su percer sur Youtube), (le) **Pierre** (de famille), **JB, Eloïse** (qui remontait un peu le niveau de notre groupe à la BU), **Paul** (que j'aimerais réussir à voir plus souvent), **Solène, Renard, Nico** (daroned), **Louis, Vincent, Goudarz, Cédric, Raf and Cyril** (my friends), **Gautier et Denis** (les légendes de la Méd B).

**Aux amis d'Obernai : Nicolas** (BFF), **Ludovic** (MD), **Simon, Elora, Corentin, Rémi, Géo, Pierre, Michaël, Bérénice** qui ne liront sans doute pas mon travail mais que j'aime quand même.

**A Pierre et Alexis** (rendez vous en Septembre).

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>26</b>
1. L'errance diagnostique.....	26
2. Insuffisance cardiaque.....	27
2.1. Epidémiologie.....	27
2.2. Etiologies.....	28
2.3. Diagnostic	
Le diagnostic d'insuffisance cardiaque repose sur :.....	29
2.4. Classification.....	29
2.5. Histoire naturelle et pronostic.....	30
2.6. Traitement.....	31
3. Les amyloses.....	33
3.1. Histoire.....	33
3.2. Définition.....	37
3.3. Principaux types d'amyloses systémiques.....	38
4. Amylose cardiaque à transthyrétine.....	41
4.1. La transthyrétine (TTR).....	41
4.2. Amylose à TTR héréditaire (ATTRv).....	42
4.3. Amylose à TTR sauvage (ATTRwt).....	44
4.4. Complications et comorbidités.....	45
4.4.1. Rétrécissement aortique serré.....	45
4.4.2. Insuffisance cardiaque.....	46
4.4.3. Fibrillation atriale (FA).....	47
4.4.4. Accidents thrombo-emboliques et saignements.....	47
4.4.5. Arythmie ventriculaire.....	49
4.4.6. Troubles de la conduction.....	50
4.5. Drapeaux rouges ("Red Flags").....	51
4.6. Diagnostic.....	53
4.7. Pronostic.....	59
4.8. Traitements.....	59
4.8.1. Production de TTR.....	60
4.8.2. Dissociation du tétramère : les Stabilisateurs du tétramère.....	61
4.8.3. Elimination des dépôts.....	63

5. Hypothèses et objectif du travail.....	65
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>68</b>
1. Type d'étude et centre participant.....	68
2. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	68
3. Mode de recueil des données.....	69
4. Objectifs et critères d'évaluations.....	71
5. Méthodes statistiques.....	73
6. Considérations éthiques.....	74
<b>Résultats.....</b>	<b>75</b>
1. Description de la base de données.....	75
2. Analyses.....	80
<b>Discussion.....</b>	<b>88</b>
1. Résumé des principaux résultats de l'étude.....	89
2. Confrontation des résultats de l'étude aux données de la Littérature.....	90
2.1. Augmentation de l'incidence.....	90
2.2. Fréquence et utilité des drapeaux rouges.....	90
2.3. Délai diagnostique.....	92
2.4. Impact du type d'insuffisance cardiaque.....	94
2.5. Pronostic.....	94
2.6. Traitements.....	95
2.7. Coût.....	97
3. Biais et forces.....	99
4. Signification de l'étude.....	101
5. Ouverture.....	101
<b>Conclusion.....</b>	<b>103</b>
<b>Bibliographie:.....</b>	<b>105</b>

## Figures

Figure 1. Illustration 3D d'un tétramère de transthyrétine.....	41
Figure 2. Cascade amyloïdogène de l'amylose à transthyrétine.....	42
Figure 3. Illustration fixation selon score de Perugini.....	55
Figure 4. Algorithme diagnostique d'une amylose cardiaque.....	57
Figure 5. Évolution du nombre de cas par an et avant/après 2016.....	80
Figure 6. Box-plot du délai diagnostique selon l'année.....	81
Figure 7. Box plot de délai diagnostique selon le type d'insuffisance cardiaque.....	82
Figure 8. Box plot du délai diagnostique selon le décès.....	83
Figure 9. Box plot de l'impact du délai diagnostique sur la proportion de réhospitalisation dans l'année.....	83
Figure 10. Association du délai au décès avec l'année du diagnostic.....	84
Figure 11. Corrélation du délai diagnostique avec le délai au décès.....	84
Figure 12. Box plot du délai au décès selon le type d'insuffisance cardiaque.....	85
Figure 13. Courbe de Kaplan Meier exprimant le taux de survie au cours du temps.....	86
Figure 14. Courbe de Kaplan Meier exprimant le taux de réhospitalisation au cours du temps.....	86
Figure 15. UpSet plots à l'entrée d'hospitalisation. ....	87
Figure 16. UpSet plots à la sortie d'hospitalisation.....	87

## Tableaux

Tableau 1. Étiologies d'insuffisance cardiaque selon les recommandations ESC 2021.....	28
Tableau 2. Classification de l'insuffisance cardiaque.....	29
Tableau 3. Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque.....	32
Tableau 4. 1ère classification de l'amylose par Reimann (1935).....	33
Tableau 5. 2ème classification de l'amylose selon King (1948).....	34
Tableau 6. Protéines amyloïdes et précurseurs.....	35
Tableau 7. Amylose AL en Occident.....	38
Tableau 8. Amylose AA en Occident.....	39
Tableau 9. Amylose Apolipoprotéine AI et AIV.....	40
Tableau 10. Principaux variants ATTRv.....	43
Tableau 11. Score de Perugini.....	55
Tableau 12. Faux positifs et faux négatifs de la scintigraphie osseuse.....	56
Tableau 13. Sensibilité des biopsies recommandées dans l'ATTR.....	57
Tableau 14. Score pronostique dans l'ATTRwt et ATTRv.....	59
Tableau 15. Description de la cohorte : Caractéristiques Générales et Comorbidités.....	76
Tableau 16. Description de la cohorte : Fréquence des Drapeaux rouges.....	77
Tableau 17. Description de la cohorte : Fréquence des éléments clés du diagnostic.....	78
Tableau 18. Description de la cohorte : Traitements.....	78
Tableau 19. Description de la cohorte : Suivi.....	79
Tableau 20. Comparaison de la fréquence des drapeaux rouges.....	91

## Abréviations

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

AOD : Anticoagulants oraux directs

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Amylose AL : Amylose à chaînes légères

Amylose ATTRv : Amylose à transthyrétine mutée

Amylose ATTRwt : Amylose à transthyrétine non mutée

Amylose AA : Amylose à protéine sérum amyloïde A

Amylose AAI : Amylose apolipoprotéine AI

Amylose AAIV : Amylose apolipoprotéine AIV

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anticoagulants anti vitamine K

BAV : Bloc atrio ventriculaire

BB : Bloc de branche

BGA : Biopsie de graisse abdominale

BGSA : Biopsie glandes salivaires accessoires

BNP : Peptide natriurétique cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CLLS : Chaînes légères libres sériques

CV : Cardiovasculaire.

DAI : Défibrillateur implantable

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECG : Electrocardiogramme



EGCG : Gallate d'épigallocatechine

EPP : Electrophorèse des protéines plasmatiques

ESC : European Society of Cardiology; en français : Société Européenne de Cardiologie

ETT : Echographie transthoracique

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HR : Hazard ratio

HVG : Hypertrophie du ventricule gauche

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

ICFEp : Insuffisance cardiaque à FEVG préservée

ICFEmr : Insuffisance cardiaque à FEVG modérément réduite ou modérément altérée

ICFEr : Insuffisance cardiaque à FEVG réduite ou altérée

IM : Insuffisance mitrale

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISGLT2 : Inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2

IT : Insuffisance tricuspidiennne

kDa : kilo Dalton

NFS : Numération formule sanguine

NNT : Number needed to treat; en français : Nombre de sujets à traiter

NT-proBNP : Prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral

NYHA : New York Health Association

OD : Oreillette droite

OG : Oreillette gauche

OR : Odds ratio

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

RA : Rétrécissement aortique

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

SGLT2 : Cotransporteur sodium-glucose de type 2

SNC : Système nerveux central

TAVI : Transcatheter aortic valve implantation; en français : Implantation de valve aortique par voie percutanée

TTR : Transthyrétine

TUDCA : Acide tauroursodésoxycholique

VPN : valeur prédictive négative

# Introduction

## 1. L'errance diagnostique

Pendant les études de médecine, les étudiants appréhendent l'exercice pratique de la médecine selon la séquence : 1) interrogatoire, 2) examen clinique, 3) hypothèses diagnostiques, 4) examens paracliniques et 5) confrontation des hypothèses diagnostiques aux résultats des différents examens pour aboutir à un diagnostic. L'étape suivante consiste à proposer des thérapeutiques adaptées au diagnostic. Le diagnostic adéquat peut ne pas être atteint pour différentes raisons : 1) erreur dans le processus du diagnostic, 2) pathologie débutante d'expression incomplète, 3) pathologie d'expression atypique, 4) méconnaissance du médecin et/ou 5) méconnaissance de la communauté scientifique. Parfois, les traitements initiés pour un diagnostic erroné sont tout simplement inefficaces, menant à reconsidérer le diagnostic après un délai non négligeable. Dans ce cas, la pathologie sous-jacente aura volontiers le temps de s'aggraver, alors que dans d'autres cas certains patients pourront expérimenter la iatrogénie. A terme, le médecin pourra ressentir de la frustration, multiplier les examens complémentaires et parfois même délaisser son patient. Ces situations peuvent aboutir à un nomadisme médical puis sur de l'errance diagnostique. Tout clinicien, à fortiori exerçant en médecine interne, sera à un moment ou l'autre confronté à un patient en errance diagnostique. Nous nous intéresserons au cours de ce travail à la description de patients atteints d'amylose cardiaque, maladie pour laquelle le diagnostic est très fréquemment posé après une longue période d'errance.

Nous rappellerons d'abord les informations clés et actualisées sur l'insuffisance cardiaque en 2024. Nous définirons l'amylose et décrirons ensuite les principaux types d'amylose systémique connus en 2024. Nous développerons plus largement l'amylose

cardiaque à transthyrétine : de la cascade amyloïdogène, en passant par le diagnostic, pour finir par les traitements proposés aux patients en 2024. Enfin, nous exposerons nos hypothèses et l'objectif de notre travail.

## 2. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est définie par une défaillance structurelle ou fonctionnelle du cœur menant à une élévation des pressions intracardiaques ou à une incapacité à conserver un débit cardiaque adéquat.

### 2.1. Epidémiologie

L'incidence de l'insuffisance cardiaque dans le monde était estimée à 7.7 millions de personnes/an en 2016 avec une prévalence estimée à 63,5 millions de personnes (1). Dans les pays européens, l'incidence est actuellement estimée à 5/1000 personnes-années, la prévalence est estimée entre 1 et 4% chez les adultes avec une augmentation de la prévalence selon la classe d'âge : 1% avant 50 ans et >10% après 75 ans (2–4). L'incidence standardisée par l'âge et le sexe entre 2002 et 2014 semble décroître tant chez les hommes que chez les femmes (-7%). Par contre, l'incidence absolue et la prévalence étaient en augmentation (+12% et +23%). L'interprétation de ces chiffres révèle qu'en dépit d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque et des comorbidités cardiovasculaires, le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre de cas. Le sex ratio est de 1:1 (5).

En France, l'insuffisance cardiaque est une problématique majeure de santé publique : avec une prévalence et une incidence similaire aux autres pays européens, elle est en cause dans 210 000 hospitalisations par an, avec un taux de 55% de réhospitalisation. Elle est la première cause d'hospitalisation chez les sujets âgés et à l'origine de 70 000 décès par an. Ces

patients sont répartis, à partir du service des urgences, dans les services de cardiologie mais aussi médecine interne et gériatrie (6).

## 2.2. Etiologies

L'insuffisance cardiaque est considérée comme un syndrome dont les étiologies sont multiples. Les étiologies les plus fréquentes dans les pays occidentaux sont la cardiopathie ischémique, hypertensive et valvulaire. Les étiologies peuvent varier selon les régions du monde (2). Certaines des causes présentées dans le tableau peuvent se recouper entre elles.

Tableau 1. Etiologies d'insuffisance cardiaque selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2021

Cause d'insuffisance cardiaque	Exemple (liste non exhaustive)
Ischémique	Infarctus du myocarde
Hypertensive	Hypertension chronique
Valvulaire	Insuffisance aortique
Rythmique	Tachycardie ventriculaire
Cardiomyopathie	Dilatées, hypertrophiques, restrictives
Congénitale	Tétralogie de Fallot
Infectieuse	Maladie de Chagas
Iatrogène	Anthracyclines
Infiltrative	Amylose, Sarcoïdose, Néoplasique
Surcharge	Hémochromatose, Fabry
Endomyocardique	Hyperéosinophilie, Tumeur carcinoïde
Péricardique	Péricardite constrictive
Métabolique/Nutrition	Déficit en thiamine
Autoimmune	Sclérodémie systémique
Maladie neuromusculaire	Maladie de Duchenne

### 2.3. Diagnostic

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque repose sur :

- 1) la présence de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque.
- 2) une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <50% à l'échographie transthoracique (ETT).
- 3) en l'absence d'altération de la FEVG, la présence d'anomalie structurelle ou fonctionnelle à l'ETT en lien avec une majoration des pressions, et/ou l'élévation des peptides natriurétiques à la biologie.

### 2.4. Classification

L'insuffisance cardiaque est classée en 3 groupes. Ces groupes puisent leurs origines dans les premières études sur l'insuffisance cardiaque, qui avaient noté des différences significatives de réponses aux traitements et de pronostic selon les chiffres de la FEVG. Ces différences ont conduit à proposer aux patients des prises en charges différentes selon chaque groupe (Tableau 2).

Tableau 2. Classification de l'insuffisance cardiaque selon l'ESC (7).

Type d'insuffisance cardiaque	Seuil FEVG	Proportion de patients
FEVG préservée (ICFep)	$\geq 50\%$	16%
FEVG modérément altérée (ICFEmr)	entre 41 et 49%	24%
FEVG altérée (ICFEr)	$\leq 40\%$	60%

A noter toutefois que les sociétés savantes américaines proposent d'ajouter un autre type à cette classification : la FEVG altérée avec amélioration secondaire. Il s'agit de patients avec une FEVG initialement altérée et qui s'améliore après prise en charge thérapeutique avec une FEVG >40% (8) .

## **2.5. Histoire naturelle et pronostic**

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est fréquemment posé à l'issue d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque. L'évolution de la maladie avant le diagnostic est polymorphe et l'apparition d'une cardiopathie peut se faire brutalement ou progressivement. Les cardiopathies peuvent être liées à une seule étiologie ou être d'origine mixte. Kimmoun et al. (9) ont réalisé une méta analyse sur 15 millions de patients ayant présenté une décompensation cardiaque sur 4 décennies (de 1980 à 2017). Le taux de mortalité toutes causes confondues à 1 mois et 1 an était en moyenne à 7% et 24%. Le taux de réadmission toutes causes confondues à 1 mois et 1 an était en moyenne à 18% et 46% . Ils ont retrouvé une tendance à la diminution de la mortalité au fil des décennies tant à 1 mois qu'à 1 an alors que le taux de réadmission à 1 mois a augmenté. Taylor et al. (10) ont étudié la survie après le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans une étude de registre de grande ampleur et ont retrouvé une survie globale à 1 an était de 75.9%, à 5 ans de 45.5% et à 10 ans de 24.5%. Ils ont noté une amélioration de la survie entre 2000 et 2016. Par ailleurs, il a été montré qu'un déclin de la FEVG est associé à un pronostic plus sombre et qu'inversement, une amélioration de la FEVG est associée à un meilleur pronostic (7). Ceci étant dit, l'évolution de la FEVG au cours du temps semble également être une donnée pertinente. En effet, ces classifications des patients selon la FEVG sont très dynamiques. Le groupe le plus dynamique semble être le groupe ICFEmr avec respectivement 53% et 14% de reclassement à 1an vers les groupes ICFEp et ICFEr. Le groupe ICFEr apparait également dynamique avec respectivement 33% et 20% de reclassement vers les groupes ICFEp et ICFEmr (11).

## **2.6. Traitement**

Les traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque en 2024 sont les bêtabloquants, les bloqueurs du système rénine angiotensine, les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ces traitements ont montré une réduction de la mortalité et de la morbidité chez les patients insuffisants cardiaques avec des niveaux de preuve différents selon la FEVG. En découlent les recommandations présentées dans le tableau 3. Il est actuellement recommandé que les bêtabloquants et les bloqueurs du système rénine angiotensine soient majorés progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées. L'utilisation des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et les inhibiteurs du SGLT2 peuvent être introduits plus rapidement.

Les bêtabloquants sont principalement à risque de bradycardie et de détérioration de la fonction cardiaque si introduits trop brutalement. Les bloqueurs du système rénine angiotensine sont principalement à risque d'hypotension artérielle, de détérioration de la fonction rénale et d'hyperkaliémie. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont à risque de détérioration de la fonction rénale et d'hyperkaliémie. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent faire l'objet d'une information sur le risque d'infection génito-urinaire. Tous les groupes d'insuffisance cardiaque peuvent être traités par diurétique à visée symptomatique en visant l'euvolémie (2,12).



Tableau 3. Traitement de fond de l'insuffisance cardiaque (12).

Type d'insuffisance cardiaque	Classe médicamenteuse	Niveau de recommandation
ICFEp	Inhibiteurs du SGLT2	Fort
ICFEmr	Inhibiteurs du SGLT2	Fort
	Bêtabloquants, Antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, Bloqueurs du système rénine angiotensine ou Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (Entresto)	Intermédiaire
ICFEr	Inhibiteurs du SGLT2, Bêtabloquants, Antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, Bloqueurs du système rénine angiotensine ou Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (Entresto)	Fort

### 3. Les amyloses

#### 3.1. Histoire

La première description d'amylose remonte à 1857. Etymologiquement, amylose est dérivée d'amyle (amidon) associé au suffixe -ose (maladie). L'origine de la dénomination "amyloïdose" provient du résultat des expérimentations de Virchow qui montrèrent que l'amidon réagit avec l'iode de la même manière que les "corps amyloïdes". L'hypothèse de la nature cellulosique des corps amyloïdes a été rapidement écartée et l'origine protéique retenue mais le nom est resté (13,14). En 1876, Soyka remarqua que les dépôts amyloïdes sur le coeur étaient préférentiellement mis en évidence chez des personnes âgées et dénomma cette atteinte, l'amylose sénile. Au cours des décennies qui suivirent, des cas d'amylose sénile ont continué à être décrits chez des sujets âgés de plus de 50 ans.

En parallèle, une autre forme d'amylose, héréditaire et atteignant préférentiellement les nerfs périphériques, était de plus en plus décrite. Ces neuropathies périphériques amyloïdes atteignaient des familles portugaises, japonaises, de l'Indiana, du Maryland et de l'Iowa (15). La toute première classification a été proposée par Reimann et al. (16) en 1935 (Table 4).

Tableau 4. Première classification de l'amylose par Reimann (1935).

Groupe	Dénomination
I	Amylose primaire
II	Amylose secondaire
III	Amylose tumorale
IV	Amylose associée au myélome

En 1948, King (17) propose une classification de l'amylose en se basant sur le recueil des cas précédemment décrits et de 6 cas personnels (Tableau 5). Au sein de cette classification, il remarque des occurrences chez des patients âgés avec des dépôts amyloïdes cardiaques et crée une entité qu'il nomme amylose atypique associée à la sénilité.

Tableau 5. Deuxième classification de l'amylose selon King (1948).

L'amylose typique: dépôts protéiques sont dans les sites habituels (reins, rate, foie et surrénales)	Associée à d'autres maladies
	Non associées à d'autres maladies
L'amylose atypique: dépôts protéiques ne sont pas dans les sites habituels	Associée à d'autres maladies
	Non associées à d'autres maladies

En 1950, Jones et Frazier ont remarqué que cette amylose atypique associée à la sénilité survenait de façon inhabituellement fréquente dans le Western Tennessee. En 1960, Buerger et Braunstein (18) ont conclu que la haute incidence de l'amylose cardiaque sénile chez les sujets âgés (>3% chez les patients de plus de 70 ans) devait faire évoquer le diagnostic dans cette population en cas d'insuffisance cardiaque inexplicée. En 1967 est organisé le premier symposium international sur l'amylose à Groningen qui a permis de réunir 46 participants en provenance de onze pays différents. La première classification moderne de l'amylose a été présentée lors du deuxième symposium en 1974. Elle a par la suite été actualisée régulièrement jusqu'à aboutir à la classification actuelle (Tableau 6).

En 1978, Costa et al. (19) ont montré que les fibrilles amyloïdes dans l'amylose héréditaire portugaise provenaient de la préalbumine. Dans la même optique, Westermark et al. (20) en 1977 ont cherché à caractériser la protéine à l'origine des dépôts amyloïdes dans l'amylose cardiaque sénile. Ce n'est que 13 ans plus tard que la même équipe a pu montrer que cette protéine était également dérivée de la préalbumine (21).

Tableau 6. Protéines amyloïdes et précurseurs, traduit de l'anglais selon Buxbaum et al. (22).

Protéine amyloïde	Précurseur	Systémique (S) et/ou Locale (L)	Acquis (A) ou Héréditaire (H)	Organes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère des immunoglobulines	S, L	A, H	Tous les organes, excepté le système nerveux central
AH	Chaîne lourde des immunoglobulines	S, L	A	Tous les organes, excepté le système nerveux central
AA	(Apo) Sérum amyloïde A	S	A	Tous les organes, excepté le système nerveux central
ATTR	Transthyréline normale	S	A	Cœur, ligaments, tenosynovium
	Transthyréline mutée		H	Système nerveux périphérique, système nerveux autonome, cœur, œil, rein, leptoméninges
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-Microglobuline normale	S	A	Système musculosquelettique
	$\beta$ 2-Microglobuline mutée		H	Système nerveux autonome
AApoAI	Apolipoprotéine A I mutée	S	H	Cœur, foie, poumon, système nerveux autonome, testicule, larynx, peau
AApoAII	Apolipoprotéine A II mutée		H	Poumon
AApoAIV	Apolipoprotéine A IV normale		A	Rénal et systémique
AApoCII	Apolipoprotéine C II mutée	S	H	Poumon
AApoCIII	Apolipoprotéine C III mutée		H	Poumon
AGel	Gelsoline mutée	S	H	Système nerveux autonome, cornée
ALys	Lysosyme mutée	S	H	Poumon
ALECT2	Facteur chimiotactique leucocytaire-2	S	A	Poumon, en premier puis systémique
AFib	Fibrinogène $\alpha$ mutée	S	H	Poumon, en premier puis systémique
ACys	Cystatine C mutée	S	H	Système nerveux autonome, peau

Protéine amyloïde	Précurseur	Systémique (S) et/ou Locale (L)	Acquis (A) ou Héritaire (H)	Organes ou tissus atteints
ABri	ABriPP mutée	S	H	Système nerveux central (SNC)
ADan	ADanPP mutée	L	H	Système nerveux central (SNC)
A $\beta$	Précurseur de la protéine A $\beta$ normale	L	A	Système nerveux central (SNC)
	Précurseur de la protéine A $\beta$ mutée		H	Système nerveux central (SNC)
A $\alpha$ Syn	$\alpha$ -Synucléine	L	A	Système nerveux central (SNC)
ATau	Tau		A	Système nerveux central (SNC)
APrP	Protéine Prion normale	L	A	Maladie de Creutzfeldt-Jakob, insomnie fatale
	Protéine Prion mutée		H	Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnie fatale
	Protéine Prion mutée	S	H	Système nerveux périphérique
ATMEM106B	Transmembrane 106B (TMEM106B)	L	A	Dégénérescence lobaire frontotemporale
ACal	(Pro)Calcitonine	L	A	Cancer médullaire de la thyroïde
		S	A	Rein
AIAPP	Amyline	L	A	Ilots de Langerhans, insulinome
AANF	Facteur Atrial Natriurétique	L	A	Oreillette cardiaque
APro	Prolactine	L	A	Prolactinomes hypophysaires, vieillissement de l'hypophyse
ASom	(Pro)somatostatine	L	A	Somatostatinomes
AGluc	Glucagon	L	A	Glucagonomes
APTH	Hormone parathyroïdienne	L	A	Tumeurs parathyroïdiennes, Vieillesse des glandes parathyroïdes
AIns	Insuline	L	A	Iatrogène, injection locale
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogène, injection locale

Protéine amyloïde	Précurseur	Systémique (S) et/ou Locale (L)	Acquis (A) ou Héritaire (H)	Organes ou tissus atteints
AGLP1	Analogue du GLP-1	L	A	Iatrogène, injection locale
AIL1RAP	Protéine antagoniste du récepteur de l'interleukine-1	L	?	Iatrogène, injection locale
ASPC	Protéine du surfactant pulmonaire	L	A	Poumon
ACor	Cornéodesmosine	L	A	Épithéliums kératinisés, follicules pileux
AMed	Lactadhérine	L	A	Aortique (média)
AKer	Kératoépitheline	L	A	Cornée
ALac	Lactoferrine	L	A	Cornée
AOAAP	Protéine associée aux améloblastes odontogènes	L	A	Tumeur odontogène
ASem1	Séménogéline 1	L	A	Vésicules séminales
ACatK	Cathepsine K	L	A	Associé à la tumeur
AEFEMF1	Protéine 1 de la matrice extracellulaire de type fibuline contenant de l'EGF	L	A	Veines portales Associé au vieillissement

### 3.2. Définition

Dans l'amylose, des empilements de protéines torsadées en feuillets bêta, constituées d'un ou plusieurs protofilaments, vont former des fibrilles amyloïdes. Le corps humain étant incapable de cataboliser ces fibrilles amyloïdes, c'est l'accumulation de ces fibrilles dans la matrice extracellulaire qui va être à l'origine de la maladie. Ainsi les amyloses sont classées parmi les pathologies du repliement protéique. Les fibrilles amyloïdes peuvent se localiser à proximité ou à distance de leur site de production, permettant de distinguer les amyloses

localisées des systémiques. En 2022, 42 protéines ont été identifiées comme pourvoyeuses d'amylose chez l'homme (Tableau 6). Parmi celles-ci, 24 sont à l'origine d'amylose localisée, 14 sont à l'origine d'amylose systémique et 4 protéines peuvent donner les deux modes de présentation.

### 3.3. Principaux types d'amyloses systémiques

Les principaux types d'amylose systémique sont l'amylose à chaîne légère (AL), l'amylose AA et l'amylose à transthyréine héréditaire (ATTR<sub>v</sub>) ou sauvage (ATTR<sub>wt</sub>). Les amyloses à Apolipoprotéines I et IV sont exceptionnelles mais peuvent également être à l'origine d'une atteinte cardiaque. Les principales caractéristiques de l'amylose AL sont rapportées dans le tableau 7, celles de l'amylose AA dans le tableau 8.

Tableau 7. Amylose AL en Occident. (23–32)

Précurseur	Chaîne légère des immunoglobulines
Étiologies associées	-Hémopathies plasmocytaires (+++) : myélome, gammopathie monoclonale de signification indéterminée -Hémopathies lymphoplasmocytaires ou lymphocytaires : Waldenström, Lymphome B non Hodgkinien
Incidence	12 cas par million de personnes année
Prévalence parmi les amyloses (%)	43%
Atteintes cliniques (proportion de patients atteints en %)	-Néphrologique (66%), cardiopathie (66%), muqueuses dont digestives (80%), hépatique (30%), neuropathie périphérique (20%) -Les atteintes splénique, pulmonaire, cutanée, articulo-tendineuse, musculaire, vasculaire, thyroïdienne et surrénalienne sont plus rares
Diagnostic	-Gammopathie monoclonale et histologie (biopsie rénale, biopsie cutanée, myélogramme, biopsie des glandes salivaires accessoires, biopsie de graisse abdominale, biopsie rectale, biopsie endomyocardique -Rares formes sans gammopathie détectable : plasmocytome extra osseux ou lymphome de très bas grade localisé occasionnant des atteintes localisées

Délai avant diagnostic	Médiane de 2,7 ans, la moitié des patients a consulté 5 spécialistes avant diagnostic
Pronostic	-Sur une période de 20 ans, le risque qu'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée soit à l'origine d'une amylose AL est de 1% -Score de la Mayo Clinic pour stratifier le risque -Corrélé à l'atteinte cardiaque. Survie à 5 ans de 48%
Traitement	Éradication du clone à l'origine de la production de chaînes légères. -Greffes de cellules souches autologues (peu de patients éligibles). <u>-Cibles plasmocytaires</u> : Daratumumab, Agents Alkyants, Inhibiteurs du Protéasome, Immunomodulateurs, Inhibiteurs de BCL2. <u>-Cibles lymphocytaire/lymphoplasmocytaires</u> : Rituximab, Bendamustine, Inhibiteurs du Protéasome, <u>-En cours d'évaluation</u> : Immunothérapie anti BCMA, Anticorps monoclonaux bispécifiques et CART-cells

Tableau 8. Amylose AA en Occident (23,33–36)

Précurseur	(Apo) Sérum amyloïde A
Étiologies associées	Maladies inflammatoires chroniques : -Infections chroniques bactériennes, parasitaires ,virales. -Maladies inflammatoires à tropisme rhumatologique; vascularites, connectivites. -Syndromes auto inflammatoires héréditaires. -Néoplasies, cancers solides. -Obésité, déficit immunitaire
Incidence	<10 cas par million/an en France
Prévalence parmi les amyloses (%)	5%
Atteintes cliniques (%)	Syndrome néphrotique +++ tube digestif, rate, foie, thyroïde surrénales + cardiopathie et neuropathie exceptionnelles
Diagnostic	Histologie : biopsie des glandes salivaires accessoires, biopsie de graisse sous-cutanée, biopsie rectale, biopsie rénale
Pronostic	Dépendant de l'atteinte rénale
Traitement	Pas de traitement spécifique Contrôle de la maladie causale Optimisation de la néphroprotection Parfois intensification thérapeutique avec biothérapies



Les amyloses à apolipoprotéines sont des formes rares et de diagnostic difficile. Les caractéristiques remarquables des deux formes atteignant le cœur sont données dans le Tableau 9.

Tableau 9. Amylose Apolipoprotéine AI et AIV (37).

	AApoAI	AApoAIV
Précurseur	Apolipoprotéine A I mutée (héréditaire)	Apolipoprotéine A IV normale (non héréditaire)
Incidence et prévalence	Très rares	
Prévalence parmi les amyloses	Très rares	
Atteintes cliniques	Coeur (atteinte ventricule droit), Rein, Rate, Foie, Larynx	Coeur, Reins
Pronostic	Bon pronostic	Comparable à l'ATTR
Scintigraphie osseuse	Perugini 0 ou 1	
Traitement	Pas de traitement spécifique.	

## 4. Amylose cardiaque à transthyréline

### 4.1. La transthyréline (TTR)

Aussi appelée pré-albumine, la TTR est une protéine de 55 kDa composée de quatre monomères identiques qui circulent sous forme tétramérique (Figure 1). Chaque monomère est formé de 8 brins et forment eux même des feuilletts bêta antiparallèles. La stabilité de la molécule est renforcée par des liaisons hydrogènes entre les monomères et les interactions atomiques entre les dimères (38).

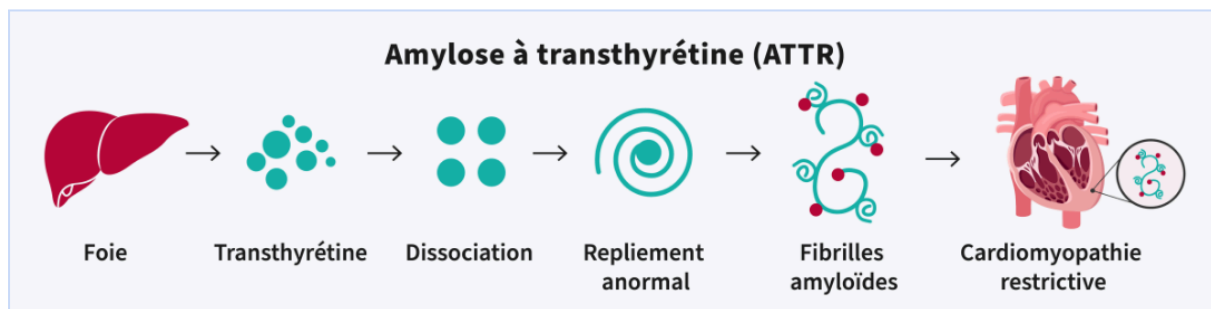
Figure 1. Illustration 3D d'un tétramère de transthyréline (39).



La TTR est synthétisée dans le foie sous forme de monomère puis assemblée et repliée dans le réticulum endoplasmique, transite dans l'appareil de Golgi avant d'être excrétée dans le sérum. Une quantité minime de TTR est synthétisée dans les plexus choroïdes et la rétine. La demi-vie de la TTR est estimée entre 48-72h (40). La TTR fonctionne comme une protéine de transport pour la thyroxine 4 et comme une protéine de liaison du rétinol dans le plasma et le liquide céphalorachidien. La TTR aurait également un rôle neuroprotecteur en conditions

d'ischémie cérébrale mais aussi dans la genèse de la maladie d'Alzheimer (41,42). La cascade amyloïdogène (Figure 2) menant à la formation de fibrilles amyloïdes est encore incomplètement élucidée. L'instabilité du tétramère semble à la base de la physiopathologie : une instabilité entraînant une dissociation du tétramère en dimères et monomère aurait davantage de chances de se replier en conformation anormale et aboutir in fine à la formation de dépôts amyloïdes. Les facteurs de risque connus menant à ce mauvais repliement sont l'oxydation de la TTR, l'âge et les mutations génétiques (43,44).

Figure 2. Cascade amyloïdogène de l'amylose à transthyréine (45).



L'amylose ATTR est classiquement différenciée en deux groupes : les amyloses à transthyréine héréditaires (ATTRv) et les amyloses à transthyréine sauvages (ATTRwt).

#### 4.2. Amylose à TTR héréditaire (ATTRv)

Le gène de la TTR est situé sur le chromosome 18. Il est composé de 4 exons, 3 introns et d'une région 5' (26-27 nucléotides) et 3' (145-148 nucléotides) non traduites (46). Il existe plus de 130 variants pathogènes du gène TTR sur le chromosome 18. A ceux-ci s'ajoutent des variants du gène TTR non pathogènes. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. L'incidence de l'ATTRv est estimée à 0.3 cas par million de personnes année pour une prévalence estimée à 5.2 cas par million de personnes année (47). Il existe une forte association entre la mutation et le phénotype clinique. La pénétrance dépend de la

mutation (43,48). Environ 46 % des mutations pathogènes de la TTR sont associées à un phénotype neurologique et cardiaque, 23 % à une atteinte neurologique seule, 17 % n'affectent que le cœur, et 3 % sont associées à des phénotypes non neurologiques et cardiaques. Les 11 % restants sont des mutations non amyloïdogènes (49).

Tableau 10. Variants pathogènes les plus fréquents selon Kittleson et al. (50).

Variant	Fréquence	Pénétrance	Age au début des symptômes	Phénotype cardiaque	Phénotype neurologique	Ethnie/Pays	Localisation
Val122Ile	3,5% chez les sujets noirs	37,4% <sup>°</sup>	Fin de la 60aine	(+++)	(+)	Afrocaribéen, Hispanics, Afrique de l'Ouest	Cosmopolite
Val30Met (précoce)	Plus commun dans le monde	>90%	Avant 40 ans	(+)	(+++)	Portugais, Japonais, Suédois	Portugal, Japon, Suède, Brésil, Chypre, Majorque
Val30Met (tardif)	1/million d'habitant au Japon	>60%	Après 50 ans	(++)	(++)	Cosmopolite	Cosmopolite
Thr60Ala	1% des habitants du comté de Donegal en Irlande	>90%	Après 50 ans	(+++)	(++)	Irlandais	Irlande, Royaume Unis, Etats-Unis

<sup>°</sup> : 37,4% avec syndrome du canal carpien, polyneuropathie, cardiopathie ou insuffisance cardiaque après 75 ans.

### **4.3. Amylose à TTR sauvage (ATTRwt)**

En 2024, la prévalence de l'ATTRwt est difficile à déterminer avec précision. En effet, la maladie a été longtemps sous diagnostiquée faute de traitement efficace et de méthode diagnostique non invasive. Depuis la mise sur le marché du Tafamidis d'avantage de recherches ont été menées conduisant aux connaissances actuelles de la maladie. Pour se faire une idée de l'impact de l'ATTRwt, Zampieri et al.(23), ont trouvé dans leur centre de Florence en Italie sur 654 patients atteints d'amylose cardiaque une proportion de 43% d'amylose AL, 42% d'ATTRwt, 10% vATTR et de 5% d'amylose AA. La prévalence de l'ATTRwt est estimée entre 155 à 191 cas par million de personnes-année pour une incidence de 36 cas par million de personnes-année (47,51). L'incidence et la prévalence ne font que croître avec l'âge. Des séries autopsiques ont confirmé qu'elle pouvait atteindre 25% des adultes de plus de 80 ans (52). Le taux d'incidence estimé chez les hommes est respectivement de 149, 733 et 944 cas par million de personnes-année chez les septuagénaires, octogénaires et nonagénaires et plus. Chez les femmes, il est de 39, 181 et 270 cas par million de personnes-année dans les mêmes tranches d'âges (51).

#### **4.4. Complications et comorbidités**

Les complications et comorbidités cardiovasculaires fréquemment associées à l'amylose cardiaque sont les valvulopathies avec principalement le rétrécissement aortique (RA) serré, l'insuffisance cardiaque avec le plus fréquemment de l'ICFep, les troubles du rythme avec la fibrillation atriale (FA), les arythmies ventriculaires, les troubles de la conduction, les accidents thrombo-emboliques et hémorragiques (53,54).

##### **4.4.1. Rétrécissement aortique serré**

Le RA est la plus commune des valvulopathies avec une prévalence qui augmente avec l'âge (environ 10% à 55 ans pour plus de 40% à 80 ans) (55). Il a pu être mis en évidence une association entre RA serré et amylose cardiaque (de 6% à 33% selon les études) (56–61). Les dépôts amyloïdes peuvent théoriquement se déposer sur toutes les valves. Les mécanismes physiopathologiques expliquant cette association ne sont pas encore élucidés. Les hypothèses avancées sont que l'accumulation du stress local causé par le RA accentue la libération de plasmine ainsi que les phénomènes oxydatifs pour aboutir à une intensification de la déstabilisation du tétramère de TTR (62). Des interactions entre les dépôts de calcium et la TTR sont aussi évoqués (63). Il a été montré que l'association du RA serré et d'une amylose cardiaque est péjorative par rapport à un RA serré seul (OR = 2.31) (64). Dans cette population âgée où un remplacement valvulaire chirurgical n'est pas recommandé, l'implantation de valve aortique par voie percutanée (TAVI) a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients par rapport au traitement médical seul. La méta analyse de Cannata et al.(65), a retrouvé une mortalité à 18.2% dans le traitement par TAVI vs 55.6% dans le traitement médical (OR = 0.23; NNT = 3) avec un profil de sécurité similaire entre les groupes amylose cardiaque et RA serré et les groupes RA serré seuls.

Les valves mitrales et tricuspides peuvent également être atteintes même si les données sont plus limitées (66). Une insuffisance mitrale (IM) est retrouvée dans 10% des amyloses cardiaques à transthyrétine. La plupart des atteintes mitrales seraient associées à un RA. Elles seraient multifactorielles en partie dues à des atteintes structurelles et fonctionnelles (67). Une insuffisance tricuspide (IT) a été mise en évidence chez 26% des patients d'une cohorte de 283 patients atteints d'amylose cardiaque mais semble plus fréquemment liée à une atteinte fonctionnelle (68).

#### **4.4.2. Insuffisance cardiaque**

Une étude de Gonzalez-Lopez et al (69) a cherché à évaluer le pronostic de patients atteints d'amylose cardiaque à TTR asymptomatiques. Après un suivi moyen de 3.7 ans, ils ont mis en évidence l'apparition d'une insuffisance cardiaque chez 1/3 des patients. Les dépôts amyloïdes qui vont se déposer dans le cœur, au niveau des espaces extracellulaires, vont aboutir à une expansion de l'architecture myocardique ainsi qu'à une altération des fonctions diastoliques et systoliques expliquant le lien entre amylose cardiaque et insuffisance cardiaque (70). L'amylose cardiaque est une entité de plus en plus fréquemment diagnostiquée, de manière générale, mais plus précisément au décours d'un bilan d'ICFEp avec jusqu'à 29% de prévalence dans certaines études (71). Du fait de la cardiopathie restrictive induite par les modifications cardiaques liées aux dépôts amyloïdes, les traitements de fond de l'insuffisance cardiaque sont nettement moins bien tolérés chez ces patients. Le maintien des bêtabloquants ne devra se faire que sur avis d'un cardiologue connaissant bien la maladie. Les médicaments antihypertenseurs bloquant le système rénine angiotensine sont pourvoyeurs d'hypotensions symptomatiques et seront préférentiellement à arrêter (72). Les inhibiteurs du SGLT2 restent bien tolérés par les patients. Les diurétiques de l'anse et les antagonistes du récepteur minéralocorticoïdes devront être adaptés pour tenter d'approcher l'euvolémie.

#### **4.4.3. Fibrillation atriale (FA)**

L'atteinte des oreillettes gauche et droites (OG et OD) dans l'amylose cardiaque peuvent être dues au retentissement hémodynamique de la dysfonction diastolique, à une infiltration par des dépôts amyloïdes de l'OG ou encore, dans le cas de l'amylose AL, à une toxicité directe des fibrilles amyloïdes (73). A noter qu'il existe une condition nommée amylose atriale isolée classée parmi les amyloses localisées. Elle pourrait être consécutive à une surproduction locale de peptide natriurétique atrial (74). La FA semble plus fréquente chez les patients atteints d'amylose cardiaque (44%) par rapport à la population générale (1%) et d'autant plus que qu'il s'agisse d'ATTRwt (71%) par rapport aux amylose AL (26%) et ATTRv (19%) (75). Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus entre la stratégie de contrôle du rythme ou de ralentissement. Une étude a montré que les patients atteints d'amylose cardiaque avaient plus fréquemment des thrombus intra cardiaques ayant abouti à davantage d'annulation de procédure de cardioversion (76). Les taux de succès de cardioversion étaient similaires entre les groupes amylose cardiaque et contrôle. Les auteurs insistent sur l'utilisation de l'échographie transoesophagienne qui devrait être systématique chez les patients atteints d'amylose cardiaque malgré une anticoagulation curative plus de 3 semaines avant la cardioversion. L'antiarythmique de choix est actuellement l'Amiodarone. La Digoxine a longtemps été contre indiqué mais est actuellement utilisée avec précaution. Peu d'études ont pu évaluer l'intérêt de l'ablation de FA mais les récurrences semblent importantes (77).

#### **4.4.4. Accidents thrombo-emboliques et saignements**

La question de l'anticoagulation dans les amyloses cardiaques est souvent délicate. Pour répondre à cette question il faut déjà bien faire la différence entre les amyloses AL et ATTR. En effet, les accidents thrombo-emboliques sont plus fréquents au cours des amyloses



AL du fait d'un état d'hypercoagulabilité. L'importante prévalence de la FA au cours des ATTRwt la rend également propice aux accidents thrombo emboliques cérébraux. Par ailleurs, il existe des relations étroites entre la TTR, les dépôts de fibrilles TTR et la plasmine. Il a été montré au cours d'une étude sur la COVID-19 que les taux de TTR plasmatiques élevés étant directement corrélés avec un état d'hypercoagulabilité et responsables de complications thrombo-emboliques (78). Les principaux événements thrombo-emboliques observés dans l'amylose cardiaque sont les thrombi intra cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. Les thromboses périphériques sont plus rares. Cappelli et al. (79), ont retrouvé, sur une analyse rétrospective de 406 patients atteints d'amylose cardiaque, une incidence d'événement thromboembolique à 7.6% sur un suivi moyen de 19 mois. Parmi ces patients, 1/3 étaient en rythme sinusal et n'avaient pas d'antécédent de FA. Parmi les patients correctement anticoagulés, 8% ont malgré tout fait un évènement thromboembolique. La prévalence des thrombi intracardiaque dans l'amylose cardiaque est estimée à 33%. Elle est plus importante dans les amyloses AL (80). Chez les patients en rythme sinusal, elle est estimée à 4.5% dans l'amylose cardiaque AL et 1.1% dans l'ATTR. Ces données et l'étude d'El-Am (76) font suspecter un rôle insuffisant des anticoagulants pour prévenir la formation des thrombi intracardiaques. A l'heure actuelle, aucune étude randomisée n'a comparé les anticoagulants anti vitamines K (AVK) aux anticoagulants oraux directs (AOD). Cariou et al. (81), ont conclu à l'issu d'une étude rétrospective que les AOD semblent au moins aussi efficaces voire plus sécurisés que les AVK dans les amyloses cardiaques et à fortiori dans le groupe ATTRwt.

L'autre versant de cette question est bien entendu le risque hémorragique, avec des manifestations hémorragiques fréquentes dans l'amylose AL. Dans ce cas, les hémorragies sont en partie liées à des anomalies de la coagulation (déficiency en facteur X, temps de prothrombine allongé, temps de céphaline allongé). Dans l'amylose cardiaque à TTR, les

hémorragies pourraient être secondaires à des fragilisations vasculaires liées à la déposition de fibrilles amyloïdes. Ces hémorragies surviennent le plus fréquemment au niveau cérébral (AVC hémorragiques sur angiopathie amyloïde), muqueux et cutanés. A noter que des saignements spontanés restent rares mais deviennent monnaie courante sous anticoagulation curative : Vilches et al. (82), ont retrouvé une incidence de d'AVC hémorragique de 4.4% et de saignement extra cérébral majeur de 7.3% au cours d'un suivi médian de 20 mois de patients atteints d'ATTRwt anticoagulés pour une FA.

Ainsi le rapport bénéfice risque d'une anticoagulation doit être pesé attentivement et la décision expliquée et partagée avec le patient (83).

#### **4.4.5. Arythmie ventriculaire**

Les anomalies du troubles du rythme ventriculaire telles que les extrasystoles ventriculaires, la tachycardie ventriculaire non soutenue ou soutenue sont communes dans l'amylose cardiaque et sont associées à des risques plus importants de mort subite (84). Cependant le pronostic de l'amylose cardiaque étant souvent réservé, le recours au défibrillateur implantable (DAI) n'est pas recommandé par tous les experts. Les autres raisons mises en avant sont que chez ces patients, la dissociation électromécanique est une cause de mort subite plus fréquente que l'arythmie ventriculaire létale. Ces patients auraient un seuil de défibrillation plus élevé et donc réfractaire au DAI. Les recommandations de l'ESC reposent sur un avis d'expert et propose le DAI en cas de tachycardie ventriculaire mal tolérée hémodynamiquement chez les patients atteints d'amylose AL et ATTR. La société américaine de cardiologie recommande une décision au cas par cas, que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Dans tous les cas, le DAI ne s'envisage que si l'espérance de vie est supérieure à 1 an. Sinon, un traitement médical seul pourra s'envisager. Etant donné que les bêtabloquants ont tendance à être mal tolérés, l'anti arythmique de choix sera l'Amiodarone (85).

#### 4.4.6. Troubles de la conduction

Les dépôts amyloïdes peuvent infiltrer le système conducteur cardiaque et occasionner des troubles conductifs tels la dysfonction nodale, des bloc atrio ventriculaire (BAV), des blocs de branche (BB). Jusqu'à 50% des patients ont un BB et 50% un BAV de premier degré. Ces troubles conductifs peuvent être à l'origine de symptomatologie cardiaque avec syncopes, lipothymies, bas débit cérébral mais aussi aggravation d'insuffisance cardiaque et mort subite. La prise en charge des troubles conductifs repose sur le traitement de la cause si possible et si l'état du patient le permet en l'implantation d'un stimulateur cardiaque. La prévalence des troubles conductifs de haut degré traités par stimulateur cardiaque est estimée à 10% des patients atteints d'amylose cardiaque à TTR au diagnostic. Onze pourcent auront une implantation de stimulateur cardiaque au cours de leur suivi. La prévalence de l'amylose cardiaque ATTRwt est estimée à 9% des patients implantés et 19% des patients implantés avec une hypertrophie du VG (86,87). Une étude menée par Porcari a mis en évidence 3 facteurs de risques qui permettraient de stratifier le risque de recours à l'implantation d'un stimulateur cardiaque au moment du diagnostic : l'antécédent de FA, le BAV de premier degré et le BB. L'absence de facteur de risque prédit l'absence de recours au stimulateur cardiaque dans les 6 mois (VPN = 92%). La présence des 3 facteurs de risque est associée à un Hazard Ratio (HR) à 6.76 (88).

#### 4.5. Drapeaux rouges (“Red Flags”)

En dehors des situations cardiaques “classiques” décrites ci-dessus, il existe des atteintes cardiaques atypiques ou extra cardiaques qui méritent d’être connus car pouvant faire suspecter le diagnostic d’amylose cardiaque. Tous ces signes sont nommés “Red Flags” en anglais ou drapeaux rouges en français. Les signes seront plus ou moins sensibles et spécifiques selon le type d’amylose. Nous nous attarderons principalement sur les Red Flags qui concernent l’ATTRwt et diront quelques mots sur l’ATTRv.

Parmi les atteintes extra cardiaques plus spécifiques d’ATTRwt nous retiendrons la surdité, la rupture du tendon bicipital pouvant occasionner le signe de Popeye et le syndrome du canal lombaire étroit. Une atteinte systémique dysautonomique est fréquemment observée tant dans les ATTR(v/wt) qu’AL (troubles érectiles, troubles de la sudation, rétention d’urine, hypotension orthostatique, troubles gastro-intestinaux). Le syndrome du canal carpien bilatéral est observé dans l’ATTRwt et l’ATTRv (54).

Parmi les atteintes extra cardiaques plus spécifiques aux ATTRv, l’atteinte du système nerveux périphérique se présente dans un premier temps comme une polyneuropathie longueur dépendante symétrique et distale touchant les petites fibres qui remonte progressivement jusqu’à devenir proximale. Elle prend ensuite, dans l’année suivante, la forme d’une polyneuropathie axonale qui affecte toutes les classes de fibres nerveuses. La maladie se r v lera volontier après la fin de la deuxième décennie de vie mais l’âge peut varier selon la mutation. Au dernier stade de la maladie, il est fréquent que le patient soit grabataire. Le pronostic de la polyneuropathie amylo ide héréditaire est sombre et la médiane de survie dépendra de la mutation en cause (89,90). L’atteinte du système nerveux central est anecdotique, mais une forme leptoméningée est possible dans certaines ATTRv du fait d’une production de TTR via le plexus choro ide. Elle peut occasionner des infarctus et hémorragie cérébrale, hydrocéphalie, ataxie, paralysie spastique, convulsion et démence (91). Les autres

organes plus rarement atteints sont le rein (protéinurie, insuffisance rénale) et les yeux dans l'ATTRv (opacification vitréenne, glaucome, anomalie des vaisseaux conjonctivaux et anomalies papillaires) (92).

Parmi les Red Flags paracliniques, Gallo Fernandez et al. (93), ont mis en évidence dans leur étude comparant les patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine avec les patients atteints de cardiopathie hypertensive, une élévation disproportionnée des BNP ou NT-pro-BNP par rapport au degré d'insuffisance cardiaque du patient. Ils rapportent également une hausse persistante de la troponinémie. Les patients atteints d'ATTR présentaient d'avantages de troubles de la conduction et un pattern de pseudo-nécrose antérieure sur l'électrocardiogramme (ECG). L'échocardiographie transthoracique (ETT) est un examen facile d'accès, peu invasif et pouvant orienter vers le diagnostic d'amylose. Les paramètres faisant évoquer l'amylose sont un épaissement des parois ventriculaire gauche (>11mm), un aspect scintillant du myocarde, un épaissement valvulaire et un parfois un épanchement péricardique. Les études menées ces dernières années ont permis de mettre en évidence des anomalies échographiques plus précoces pour identifier les patients atteints d'amylose cardiaque. Parmi ces anomalies, la plus caractéristique semble être une déformation longitudinale du ventricule gauche avec épargne de l'apex (ou "apical sparing" en anglais) au détriment des segments basaux et moyen du myocarde. Le rapport entre la fraction d'éjection et la déformation longitudinale globale ainsi que le rapport entre le strain basal et le strain apical sont également des paramètres de plus en plus utilisés dans le dépistage précoce (94). Enfin le diagnostic peut parfois être rattrapé grâce à des signes en imagerie par résonance magnétique (IRM) que sont une augmentation de la densité du signal myocardique en T1 natif, une augmentation du volume extracellulaire myocardique, un rehaussement myocardique tardif après l'injection de gadolinium et l'analyse du T1 et T2 mapping (95).

#### 4.6. Diagnostic

Une fois l'amylose cardiaque suspectée, il faudra chercher à confirmer ou infirmer le diagnostic. La biopsie endomyocardique est encore actuellement le gold standard pour faire le diagnostic d'amylose cardiaque. Cependant devant des risques non négligeables et la nécessité d'avoir un certain plateau technique, d'autres outils ont été mis en place pour faire le diagnostic. La stratégie non invasive recommande de réaliser en parallèle un bilan immunologique ainsi qu'une scintigraphie osseuse (96).

Le but du bilan immunologique est de stratifier le risque d'amylose AL. En effet, l'amylose AL requiert un traitement différent de l'ATTR et est une urgence thérapeutique. Il consiste en la recherche d'une population clonale de cellules sécrétrices d'immunoglobulines qui produit une chaîne légère monoclonale de type kappa ou lambda. Pour ce faire, il est préconisé de réaliser une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, une électrophorèse des protéines urinaires avec immunofixation (anciennement nommée recherche de protéinurie de Bence Jones) et une recherche des chaînes légères sériques (24). Étant donné la forte prévalence des gammopathie monoclonale dans la population âgée, l'association gammopathie monoclonale et amylose à TTR concernerait jusqu'à 16% des patients (23). Si ces 3 tests sont négatifs, l'amylose cardiaque AL peut être exclue avec une VPN de 99% (97).

La scintigraphie osseuse est devenue l'examen phare dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à TTR. Les radiotraceurs qui s'accumulent sur les dépôts amyloïdes extracellulaires sont issus de la forme commune diphosphonates ou pyrophosphates liés au technétium-99 (99m-TC). Les radiotraceurs actuellement validés pour l'ATTR varient selon les pays. Le 99m-Tc-PYP est utilisé aux Etats Unis, le 99m-Tc-DPD est plus volontiers utilisé au Royaume Unis et en Italie alors que le 99m-Tc-HMDP est le plus utilisé en France. La différence entre ces traceurs réside dans l'intensité de la fixation extracardiaque et le temps d'attente avant l'acquisition des images. Le mécanisme expliquant pourquoi ces traceurs fixent plus dans

l'ATTR que dans l'amylose AL est non élucidé pour le moment. Il est suggéré que l'ATTR serait plus volontiers associée à des microcalcifications que les autres formes d'amylose cardiaque et cette hypothèse pourrait expliquer une plus importante liaison des radiotraceurs aux dépôts amyloïdes de TTR. Certaines formes génétiques d'amylose à TTR ont une fixation diminuée par rapport à la TTR sauvage faisant suggérer que les variants de la TTR auraient différents mécanismes pathogènes (98). L'irradiation est minime (en moyenne 3.2mSv) et aucun effet secondaire n'a été décrit. La seule précaution à prendre concerne les femmes enceintes, allaitantes et le contact avec les enfants pendant 24h après l'examen. La stratification du degré d'atteinte myocardique aboutira au score de Perugini (Tableau 11.), score qui est encore utilisé dans les algorithmes diagnostiques d'amylose cardiaque.

Un score de Perugini à 2 ou 3 a une sensibilité de 90% et une spécificité de 97% pour détecter des dépôts amyloïdes à TTR chez des patients suspects d'amylose cardiaque. Il a une sensibilité de 97% et spécificité de 100% pour distinguer une amylose à TTR d'une amylose AL (99). Toutefois, environ 22% des patients atteints d'amylose AL auraient une scintigraphie osseuse avec un score de Perugini  $>0$ , le plus souvent avec un score de 1. Ce score a toutefois des limites. Un score de Perugini à 0 n'exclut pas le diagnostic d'amylose cardiaque (96,100). Il existe bien sûr des faux positifs et des faux négatifs (Tableau 12.). L'une des critiques formulable sur ce score est la subjectivité au moment de l'interprétation, notamment chez les opérateurs les moins entraînés entre les scores Perugini 1 et 2. C'est pour limiter ce risque d'erreur que des équipes étudient et entraînent actuellement des modèles d'intelligence artificielle basés sur l'apprentissage profond ou deep learning afin d'optimiser et de rendre des résultats plus objectifs (101).

Tableau 11. Score de Perugini (100).

Score	Grade
Perugini	Grade 0 : pas d'hyperfixation cardiaque
	Grade 1 : fixation cardiaque modérée, inférieure à la fixation osseuse
	Grade 2 : fixation cardiaque modérée accompagnée d'une fixation osseuse atténuée
	Grade 3 : forte fixation cardiaque avec fixation osseuse faible ou absente
Perugini modifié par Dorbala (non validé pour le moment)	Grade 0 : pas d'hyperfixation cardiaque
	Grade 1 : fixation cardiaque inférieure à la fixation costale
	Grade 2 : fixation cardiaque égale à la fixation costale
	Grade 3 : fixation cardiaque supérieure à la fixation costale avec fixation costale faible ou absente

Figure 3. Illustration fixation selon score de Perugini (100).

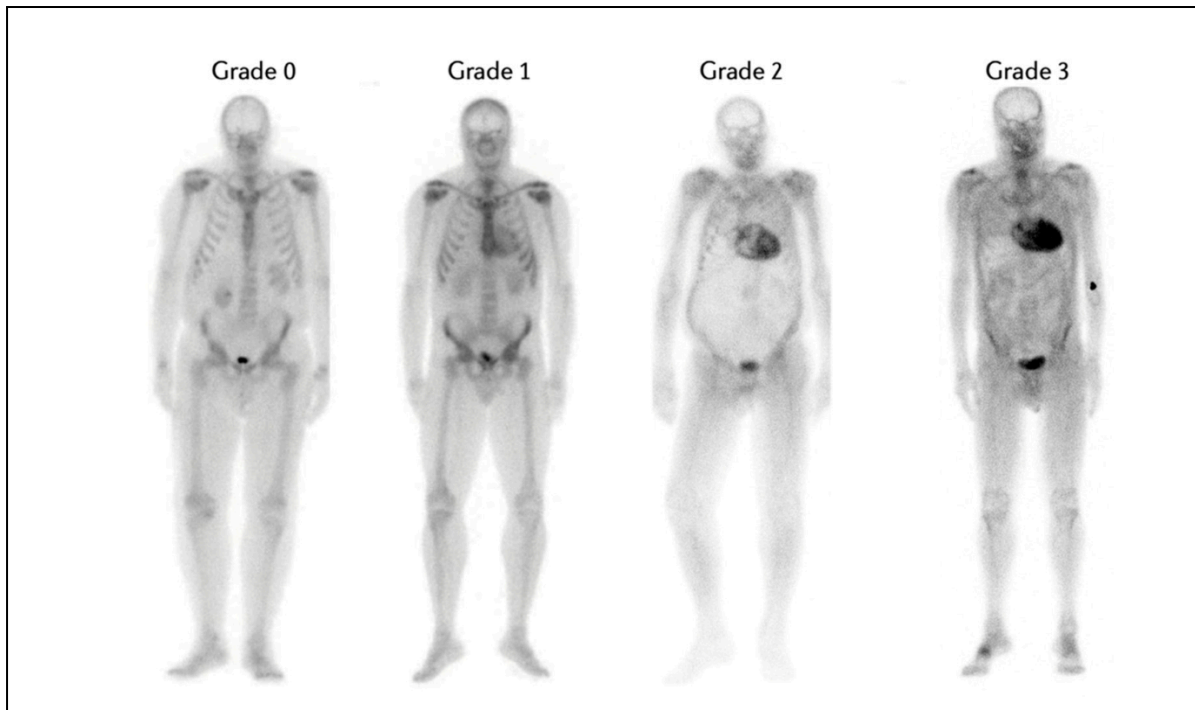


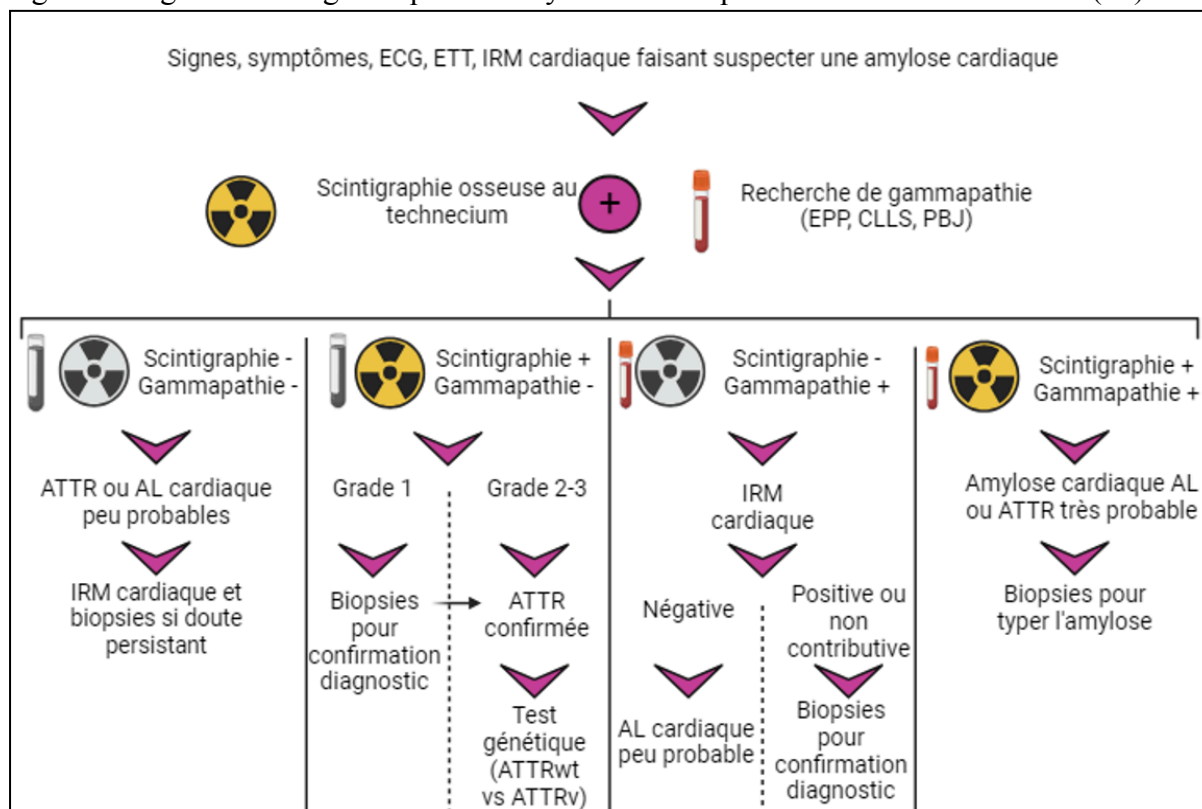


Tableau 12. Faux positifs et négatifs lors d'une recherche d'ATTR à la scintigraphie osseuse (54).

	Situations
Faux positif	Amylose non ATTR
	Toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine
	Infarctus du myocarde récent (<4 semaines)
Faux négatif	Fracture costale
	Calcification valvulaire
	Mauvaise acquisition (précoce ou retardée)
	Maladie débutante
	Grande aire de nécrose cardiaque

Ainsi de la combinaison des performances de la scintigraphie osseuse et du bilan immunologique, découle un algorithme diagnostique non invasif de l'amylose cardiaque. Les cas de figure les plus simples sont lorsque le patient ne présente pas de pic monoclonal. En cas de Perugini à 0, le diagnostic d'amylose cardiaque est très peu probable. En cas de Perugini à 2 ou 3, le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR est confirmé. Pour les autres cas de figure, l'algorithme propose de réaliser une IRM cardiaque ou des biopsies extracardiaque/endomyocardiques. En pratique, si le patient présente un Perugini >0 associé à une gammopathie monoclonale, la confirmation du diagnostic et l'identification du type d'amylose par biopsie est recommandé. Si le patient est fortement suspect d'être atteint d'amylose cardiaque mais présente un score de Perugini négatif associé à une gammopathie monoclonale, une IRM cardiaque pourra être réalisée dans un premier temps afin de chercher d'autres arguments d'amylose cardiaque avant d'aller jusqu'à la biopsie endomyocardique.

Figure 4. Algorithme diagnostique des amyloses cardiaques selon Garcia-Pavia et al (54).



ECG : électrocardiogramme, ETT : échographie transthoracique, IRM : imagerie par résonance magnétique, EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques (avec immunofixation), CLLS : chaînes légères libres sériques, PBJ : protéinurie de Bence Jones, ATTR : amylose à transthyréline, ATTRwt : forme sauvage, ATTRv : forme mutée, AL : amylose à chaîne légère.

Les biopsies extracardiaques doivent être réalisées par ordre d'accessibilité :

1) biopsie des glandes salivaires accessoires, 2) biopsie de la graisse abdominale, 3) biopsie rectale et en dernier lieu 4) biopsie endomyocardique (Tableau 13). Si une amylose non TTR est suspectée, une biopsie cutanée, un myélogramme ou une biopsie rénale peuvent aussi être réalisées (97). Si la probabilité que le patient soit atteint d'une amylose AL est élevée pour le clinicien, la biopsie endomyocardique pourra être proposée d'emblée pour ne pas perdre de temps et pouvoir commencer le traitement le plus rapidement possible.

Tableau 13. Sensibilité des biopsies recommandées dans l'ATTR (102–105).

Site biopsié	Sensibilité ATTR	Sensibilité AL
Biopsie des glandes salivaires accessoires	54%	86%
Biopsie de graisse abdominale	12%	79%
Biopsie rectale	Médiocre	Bonne
Biopsie endomyocardique	100%	100%

Ionannou et al. (106), ont étudié les caractéristiques de près de 2000 patients atteints d'amylose cardiaque à TTR entre 2002 et 2021. Sur la période 2017-2021, le diagnostic a été fait via une stratégie non invasive dans 75% des cas contre 17% via une biopsie extracardiaque et 8% via une biopsie endomyocardique. Dans leur centre, ils notent une tendance à la baisse du nombre de patients diagnostiqués suite à une suspicion échocardiographique et à une hausse du nombre de patients diagnostiqués suite à une IRM cardiaque. Les spécialistes leur adressant le plus de patients étaient les cardiologues (23 des cas), les hématologues (18%) et les neurologues (5%). L'étude montre une tendance à la prise en charge de patients à des stades plus précoces de la maladie avec une proportion de patients NYHA 3 et 4 bien moins importante ainsi qu'un NT-pro-BNP en moyenne nettement plus faible dans la période 2017-2021 que 2002-2006.

Les patients avec un diagnostic définitif d'amylose à TTR, que ce soit avec la méthode non invasive ou invasive, doivent se voir proposer une consultation génétique et ce quelque soit l'âge ou les antécédents familiaux. En effet, Maestro-Benedicto et al.(107), ont retrouvé une prévalence d'ATTRv de 12% dans leur cohorte et de 5.3% chez des patients âgés de 70 ans et plus. La proportion de femme était plus importante et l'âge au diagnostic plus jeune dans les ATTRv. L'intérêt de ce dépistage permet de détecter les apparentés à risque de développer la maladie qui se déclare généralement au même âge que le cas index. Il est donc recommandé qu'un suivi soit initié 10 ans avant l'âge des premiers symptômes du cas index avec évaluation neurologique et cardiologique tous les 3 à 5 ans en l'absence de signe ou symptôme (50).

#### 4.7. Pronostic

L'histoire naturelle de l'amylose cardiaque à TTR est l'évolution vers une cardiopathie restrictive avec toutes les complications décrites dans la partie **4.4. Complications et comorbidités**. Le pronostic est plus sombre de façon proportionnelle à l'âge au moment du diagnostic, au délai entre le début des symptômes et le diagnostic, à la présence de la mutation et à l'atteinte cardiaque (108). Gillmore et al. (109) ont fait une proposition de score pronostic pour l'amylose cardiaque à TTR (Tableau 14). Actuellement, la médiane de survie en France est d'approximativement 3.5 ans (51) mais la survie semble en bonne voie d'amélioration avec un taux de mortalité de 73.5% à 30 mois dans la période 2002-2006 contre 15% entre 2017 et 2022 à 60 mois dans l'étude d'Ioannou et al. (106).

Tableau 14. Score pronostique dans l'ATTRwt et ATTRv par Gillmore et al. (109).

Stade	Paramètres : DFG<45mL/min,1,73m <sup>2</sup> - NT-proBNP>3000pg/mL	Médiane de survie
I	Aucun	69,2 mois
II	1 sur 2	46,7 mois
III	2 sur 2	24,1 mois

DFG : débit de filtration glomérulaire; NT-proBNP : Prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral

#### 4.8. Traitements

De nouveaux traitements ont fait leur apparition ces dernières années, rendant le diagnostic d'autant plus important pour les patients. Pour traiter l'amylose à TTR, il est actuellement possible d'agir sur la production de la TTR et sur la dissociation du tétramère. L'élimination des dépôts amyloïdes est une troisième voie en cours d'étude. Les traitements sont pour le moment validés selon l'atteinte cardiaque (ATTRwt et ATTRv) ou neurologique (ATTRv).

#### **4.8.1. Production de TTR**

##### **Transplantation hépatique**

Proposée dans les années 1990, la transplantation hépatique a été l'un des premiers traitements proposés chez les patients atteints de polyneuropathie ATTRv (notamment sur la mutation Val30Met précoce) afin de supprimer la synthèse de TTRv anormale et de prévenir l'évolution de la maladie. La survie à 20 ans de la transplantation hépatique est de 55.3%. Cependant certains patients ont quand même développé une amylose cardiaque ou neurologique malgré le traitement. La découverte des nouvelles molécules décrites ci-dessous rend cette solution dépassée (110,111).

##### **ARN interférents : Patisiran, Revusiran et Vutirsiran**

Les ARN interférents agissent en entraînant la suppression de l'ARN messager après la transcription. Le Patisiran a été le premier ARN interférent étudié. Il agit au niveau hépatique. Il nécessite une administration par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. La première étude de grande ampleur le concernant était APOLLO qui a montré une nette amélioration des symptômes de polyneuropathie chez les patients ATTRv. Dans cette étude les patients atteints de cardiopathie amyloïde étaient NYHA I ou II; les auteurs avaient déjà remarqué une plus importante proportion de décès et d'effets indésirables attribuables à une cause cardiaque (112). APOLLO-B est une étude de phase III randomisée en double aveugle contre placebo qui a pu montrer un maintien des performances lors du test de marche et une amélioration du score fonctionnelle KCCQ-OS significative chez les patients traités par Patisiran (113). Depuis fin mai 2024, la prescription de Patisiran pour les patients atteints d'ATTR est possible dans le cadre d'une prise en charge compassionnelle.

Le Revusiran a été testé en phase III dans ENDEAVOUR study mais l'étude a dû être interrompue du fait d'un nombre de décès plus important dans le groupe Revusiran que placebo imputables à des décompensations cardiaques (114).

Le Vutirsiran est actuellement en cours d'étude dans HELIOS-B .

### **Oligonucléotides anti-sens : Inotersen et Eplontersen**

L'Inotersen inactive la synthèse de la TTR qu'elle soit mutée ou non. Elle s'administre de façon hebdomadaire par voie sous cutanée. Cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans la polyneuropathie ATTRv dans l'étude randomisée, en double aveugle, contrôlée avec placebo NEURO-TTR (115). A noter que les effets secondaires sérieux les plus fréquemment rencontrés sont des glomérulonéphrites et des thrombopénies.

L'Eplontersen est une autre molécule anti-sens similaire à l'Inotersen actuellement évaluée dans l'étude CARDIO-TTRansform (NCT04136171) chez les patients atteints d'amylose cardiaque à ATTR.

#### **4.8.2. Dissociation du tétramère : les Stabilisateurs du tétramère Tafamidis (2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylic acid)**

Le Tafamidis est un stabilisateur sélectif de la TTR en se liant au niveau des sites de liaisons de la thyroxine. Ceci permet de ralentir la dissociation du tétramère en monomère et donc limite le processus amyloïdogène. Le Tafamidis est autorisé en France depuis 2012 pour traiter les neuropathies ATTRv. Au décours d'études visant à montrer la bonne tolérance du traitement chez des patients avec des phénotypes mixtes (cardiaques et neurologiques), il a été suggéré que la molécule n'avait pas d'effet délétère voire même une action stabilisatrice sur la fonction cardiaque (116). C'est ainsi que l'étude ATTR-ACT, étude contrôlée randomisée en double aveugle, a été conduite entre 2013 et 2015 permettant de mettre en évidence une baisse de la mortalité et des hospitalisations pour cause cardiovasculaire ainsi qu'une baisse du déclin fonctionnel et de la qualité de vie comparé au placebo. Cette étude a exclu les patients >90 ans, NYHA IV, DFG<25mL/min.1.73m<sup>2</sup>, traités par Digitaliques, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), Doxycycline et antagoniste des canaux calciques (117). Suite à cette étude, le Tafamidis a obtenu en 2018 une RTU pour les patients NYHA I à III avec une cardiopathie amyloïde confirmée. Cette étude a été étendue pour tenter de trouver la dose optimale. Les

patients avaient été traités par Tafamidis meglumine 20 mg et 80 mg. Les deux dosages ont montré une réduction de la mortalité et des hospitalisations pour cause cardiovasculaire avec un avantage pour la forte dose. Cette extension d'étude a mis en évidence une réduction du risque relatif de mortalité de 30% chez les patients traités par Tafamidis 80mg (suivi médian de 51 mois) ainsi qu'une baisse significativement plus importante des NT-pro-BNP au 30ème mois comparé au placebo. Les principaux événements indésirables étaient la diarrhée et les infections urinaires mais sans différence significative entre les groupes Tafamidis 80 mg et placebo. La forme d'acide libre de Tafamidis (VYNDAQUEL) 61 mg, équivalente au Tafamidis meglumine 80mg, est la forme actuellement recommandée en France (118).

#### **Acoramidis ( 3-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)propoxy)-4-fluorobenzoic acid)**

L'Acoramidis est un autre stabilisateur du tétramère qui a récemment fait la preuve de son efficacité au cours de l'essai randomisé contre placebo ATTRIBUTE-CM (119). Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de cardiopathie amyloïde à TTR (mutée ou sauvage) prouvé par une biopsie, une classe fonctionnelle NYHA I-III et un DFG >30mL/min.1.73m<sup>2</sup>, Le critère de jugement était hiérarchisé (décès toutes causes confondues, hospitalisation pour cause cardiovasculaire, la variation du NT-pro-BNP et la variation du test de marche de 6minute) avec un ratio win/loss d'1.8 en faveur de l'Acoramidis.

#### **Diflunisal**

Le Diflunisal est un AINS qui agit sur les sites de liaison de la TTR prévenant la dissociation du tétramère. L'utilisation de cet AINS est controversée étant donné les risques d'effets indésirables non négligeables que sont les saignements gastro-intestinaux, l'insuffisance rénale aiguë et les événements thrombotiques dans une population fragile. Une étude randomisée s'est révélée positive pour réduire la progression de la polyneuropathie dans

l'ATTRv. Aucune étude contrôlée randomisée n'a été jusqu'à maintenant menée pour évaluer l'efficacité du Diflunisal dans l'amylose cardiaque ATTR (120,121).

### **Tolcapone**

La Tolcapone est un inhibiteur, sélectif et réversible, de la catéchol-O-méthyltransférase déjà utilisé pour traiter la maladie de Parkinson. Il a été montré que la Tolcapone avait une capacité de fixation sur le site de liaison de la T4 de la TTR et avait donc une action stabilisatrice. Elle a une bonne diffusion de la barrière hémato-méningée. Quelques études ont suggéré l'intérêt de cette molécule dans les ATTRv avec atteinte leptoméningée. Aucune étude n'a été réalisée dans l'amylose cardiaque à TTR (120).

### **4.8.3. Elimination des dépôts**

#### **Doxycycline/TUDCA**

La Doxycycline associée à l'acide tauroursodésoxycholique (TUDCA) aurait un effet d'élimination des dépôts amyloïdes. Les premières études de phase II ont montré une assez bonne tolérance en prenant compte des effets indésirables graves mais un important taux d'arrêt volontaire du traitement lié à des troubles gastro-intestinaux et à une photosensibilité. Une étude randomisée multicentrique est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de cette combinaison dans l'amylose cardiaque à TTR (111).

#### **Gallate d'épigallocatechine (EGCG)/thé vert.**

Le gallate d'épigallocatechine (EGCG) est l'ester d'épigallocatechine et d'acide gallique. C'est le flavanol le plus abondant du thé, connu pour être un puissant antioxydant. Il a été montré que cette molécule pouvait se lier à la TTR et inhiber la formation de fibrilles amyloïdes. Aucune étude randomisée n'a cependant prouvé son efficacité (111).



### **NI006**

Le NI006 est un anticorps monoclonal IgG1 anti-ATTR humain recombinant. Il se lie sélectivement aux conformations amyloïdes de la TTR qu'elle soit sauvage ou mutée, mais ne se lie pas à la TTR physiologiquement repliée. Dans les études précliniques, le NI006 a éliminé la maladie en induisant la phagocytose des fibrilles amyloïdes TTR par les anticorps aboutissant à l'élimination des dépôts amyloïdes des tissus. Au cours de l'étude de phase I, le profil de sécurité a été jugé acceptable avec comme principaux effets indésirables : décompensation cardiaque, arythmie, syndrome de relargage cytokinique, arthralgie, arthrite et thrombopénie. Les premiers effets de l'anticorps se sont manifestés après 4 mois de traitement, confirmés à 12 mois, avec réduction du volume extracellulaire à l'IRM, de la fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse et une baisse des biomarqueurs cardiaques. L'étude de phase III est actuellement en cours (122).

### **PRX004**

Il s'agit d'un autre anticorps monoclonal humanisé IgG1 ciblant un épitope de la protéine transthyrétine anormale. Il est actuellement étudié en phase I chez les patients atteints d'ATTRv (123).

## 5. Hypothèses et objectif du travail

Les patients atteints d'amylose cardiaque à TTR semblent de plus en plus nombreux. L'écrasante majorité des données disponibles concernent des patients suivis en cardiologie. Or, la problématique de l'amylose cardiaque à TTR concerne toutes les spécialités prenant en charge des patients insuffisants cardiaques, dont la médecine interne. En effet, l'activité d'un service de médecine interne se concentre en partie sur des admissions tout-venant des urgences avec une proportion non négligeable de patients en décompensation cardiaque. Dans notre centre, nous pensons diagnostiquer de plus en plus de patients atteints d'amylose cardiaque à TTR sur nos lits de médecine interne. En découle notre hypothèse principale :

1. Le nombre de cas d'amylose cardiaque à TTR diagnostiqué en médecine interne est en augmentation.

Par ailleurs, l'apport de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à TTR nous semble considérable. L'examen permettant de se passer de la biopsie endomyocardiaque dans un nombre de cas non négligeable. En découle nos hypothèses suivantes :

2. Le délai diagnostique entre la première décompensation cardiaque et la découverte de l'amylose cardiaque à TTR a tendance à diminuer au fil des ans.
3. Le délai diagnostique entre la première décompensation cardiaque et la découverte de l'amylose cardiaque est en diminution depuis l'avènement de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic, soit depuis 2016.

Concernant le délai d'errance diagnostique et ses conséquences, nous émettons les hypothèses qui suivent :

4. Les patients atteints d'ICF<sub>Er</sub> auront un délai diagnostique plus long que les patients atteints d'ICF<sub>Ep</sub> et d'ICF<sub>Emr</sub>.
5. Un délai diagnostique court aura un impact négatif (donc diminution) sur le taux de décès.
6. Le délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic a un impact positif (donc augmentation) sur les réhospitalisations.
7. Le délai entre le diagnostic et le décès a tendance à augmenter au fil des ans.
8. Un délai diagnostique court aura un impact positif (donc augmentation) sur le délai jusqu'au décès.
9. Les patients atteints d'ICF<sub>Er</sub> auront un délai du diagnostic au décès plus court que les patients atteints d'ICF<sub>Ep</sub> et d'ICF<sub>Emr</sub>.
10. Le taux de survie est plus important chez les patients diagnostiqués précocement.
11. Le taux de survie sans réhospitalisation est plus important chez les patients diagnostiqués précocement.

Nous avons pu montrer précédemment que les patients atteints d'amylose cardiaque nécessitent une adaptation des traitements de fond de l'insuffisance cardiaque du fait des modifications structurelles et fonctionnelles induites par la maladie. En découle l'hypothèse suivante :

12. Les médicaments de l'insuffisance cardiaque et autres cardiotropes sont adaptés après le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR.

L'objectif de ce travail rétrospectif est de décrire les caractéristiques des patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine ainsi que leurs parcours du diagnostic jusqu'au décès. Nous nous intéresserons uniquement à des patients dont le diagnostic est fait suite à une hospitalisation en médecine interne dans les services de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, à savoir l'ancien Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques regroupé actuellement avec le Service de Médecine Interne de Hautepierre, le Service de Médecine Interne du Nouvel Hôpital Civil et le Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique du Nouvel Hôpital Civil.

# Patients et méthodes

## 1. Type d'étude et centre participant

Étude descriptive, rétrospective, non-interventionnelle et monocentrique sur les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) dont les services participants étaient l'ancien Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques regroupé actuellement avec le Service de Médecine Interne de HautePierre, le service de Médecine Interne sur le site du Nouvel Hôpital Civil et le service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique sur le site du Nouvel Hôpital Civil.

La période d'étude s'étendait sur 10 ans de janvier 2013 à décembre 2023.

## 2. Critères d'inclusion et de non inclusion

### 2.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus :

- Sujet majeur ( $\geq 18$  ans)
- Diagnostic d'amylose à TTR suite à une hospitalisation en médecine interne.
- Absence d'opposition écrite dans le dossier médical du sujet (et/ou son représentant légal si applicable) à la réutilisation de ses données à des fins de recherches scientifiques.

## 2.2. Critères de non-inclusions

Etaient exclus :

- Autre type d'amylose qu'ATTR après révision du dossier médical (bilan immunologique, bilan d'imagerie, rapport d'expert).
- Sujet (et/ou son représentant légal si applicable) ayant exprimé son (leur) opposition à la réutilisation de ses données à des fins de recherches scientifiques.

## 3. Mode de recueil des données

Les données ont été recueillies en deux phases.

La première phase consistait à identifier les patients hospitalisés en médecine interne avant le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine. En pratique, en l'absence d'antécédent connu d'amylose cardiaque :

- Grâce aux codes CIM-10 de diagnostic principal : [E85.4 - Amylose limitée à un ou plusieurs organe(s)] et/ou [I43.1 - Myocardiopathie au cours de maladies métaboliques] présents sur le courrier de sortie.
- Grâce au code CCAM : [PAQL003 - Scintigraphie osseuse du corps entier en un temps [temps tardif]] prescrite par un des services de médecine interne des HUS retrouvant un score de Perugini >0.

La deuxième phase a consisté en l'analyse des dossiers des patients. Ils étaient consultés de façon approfondie à partir du dossier médical et du système informatique (DxCare). Une grille de recueil sur les données démographiques, cliniques, biologiques, d'imagerie et sur le parcours de soin a été remplie.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Données démographiques : Age, sexe, origines, antécédents, comorbidités, décès.
- Données cliniques : Signes cliniques recueillis à l'admission, signes électrocardiographiques.
- Données biologiques : BNP, Troponinémie, NFS, fonction rénale, natriurèse, protéinurie, mutation TTR, bilan immunologique (électrophorèse des protéines plasmatiques avec immunofixation, PBJ, chaînes légères libres sériques), examens d'anatomopathologie (BGSA, graisse abdominale, endomyocardique, rectale).
- Données d'imagerie : Compte rendu échocardiographique, compte rendu scintigraphie osseuse, compte rendu IRM cardiaque. La stadification des scintigraphies osseuses selon Perugini ont été réalisées à partir des images si le score de Perugini n'était pas décrit dans le compte rendu.
- Parcours de soin : Service diagnostiqueur, date de réhospitalisation, nombre d'hospitalisations, date de décès.

## 4. Objectifs et critères d'évaluations

### 4.1. Principal

#### Objectif principal :

Décrire l'évolution du nombre de cas d'amylose cardiaque à transthyrétine (TTR) pris en charge dans les services de médecine interne entre 2013 et 2023.

#### Critère d'évaluation principal :

La date de diagnostic retenue est la date d'hospitalisation/consultation à l'issue de laquelle le diagnostic d'amylose cardiaque est posé. Le diagnostic d'un cas est posé sur un faisceau d'argument : échographie cardiaque évocatrice et/ou scintigraphie avec un score de Perugini >0 et/ou IRM cardiaque évocatrice et/ou résultats des examens d'anatomopathologie et en l'absence d'argument pour une autre étiologie notamment amylose cardiaque AL.

### 4.2. Secondaires

N°	Objectif	Critère d'évaluation
1	Estimer l'évolution du délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR entre 2013 et 2023.	Le délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose à TTR est défini par une différence de temps (en mois). La première décompensation cardiaque est la première mention d'antécédent 1) d'insuffisance cardiaque ou 2) de décompensation cardiaque ou 3) de prise de furosémide associé à une mention d'antécédent de cardiopathie. Le diagnostic est défini tel que dans le critère de jugement principal ci-dessus.
2	Estimer l'impact de la démocratisation de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR.	Idem critère de jugement secondaire 1). En répartissant les patients en deux groupes : diagnostic en 2016 ou antérieurement et après.



N°	Objectif	Critère d'évaluation
3	Estimer la différence de délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR selon le type d'insuffisance cardiaque (préservée, modérément altérée et altérée).	Idem critère de jugement secondaire 1). Le type d'insuffisance cardiaque est défini en types : insuffisance cardiaque à FEVG préservée (FEVG >49%), FEVG modérément altérée(FEVG entre 41 et 49%) et FEVG altérée(FEVG <41%).
4	Évaluer l'impact du délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR sur le taux de décès des patients entre 2013 et 2023.	Idem critère de jugement secondaire 1). Le décès est défini par la mention décès dans le dossier médical du patient.
5	Évaluer l'impact du délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR sur le taux de réhospitalisation des patients entre 2013 et 2023.	Idem critère de jugement secondaire 1). La 1ère réhospitalisation est définie par le premier séjour >24h à l'hôpital après le diagnostic. Le nombre de réhospitalisations à 1 an est défini par le nombre de séjours >24h pendant 12 mois à compter du mois de la date du diagnostic (mois/année). Le nombre de réhospitalisations jusqu'au décès est définie par le nombre de séjours >24h jusqu'à la date du décès (mois/année).
6	Estimer l'évolution du délai entre le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR et le décès entre 2013 et 2023.	Le délai entre le diagnostic d'amylose à TTR et le décès est défini par une différence de temps (en mois). Le diagnostic est défini tel que dans le critère de jugement principal ci-dessus. Le décès est défini par la mention décès dans le dossier médical du patient.
7	Évaluer l'impact du délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR sur le délai entre diagnostic et le décès entre 2013 et 2023.	Idem critères de jugement secondaire 1) et 6).
8	Estimer la différence de délai entre le diagnostic et le décès selon le type d'insuffisance cardiaque (préservée, modérément altérée et altérée) chez des patients atteints d'amylose cardiaque à TTR.	Idem critère de jugement secondaire 6). Le type d'insuffisance cardiaque est défini en types : insuffisance cardiaque à FEVG préservée (FEVG >49%), FEVG modérément altérée (FEVG entre 41 et 49%) et FEVG altérée(FEVG <41%).
9	Estimer le taux de survie selon le temps via une courbe de survie de Kaplan Meier.	Le décès est défini par la mention décès dans le dossier médical du patient.
10	Estimer le taux de réhospitalisation selon le temps via une courbe de survie de Kaplan Meier.	La 1ère réhospitalisation est définie par le premier séjour >24h à l'hôpital après le diagnostic. Le nombre de réhospitalisations à 1 an est défini par le nombre de séjours >24h pendant 12 mois à compter du mois de la date du diagnostic (mois/année). Le nombre de réhospitalisations jusqu'au décès est définie par le nombre de séjours >24h jusqu'à la date du décès (mois/année).

N°	Objectif	Critère d'évaluation
11	Évaluer la prévalence des traitements avant et après l'hospitalisation ayant abouti au diagnostic d'amylose cardiaque à TTR en médecine interne entre 2013 et 2023.	Nous évaluerons la proportion de présence des traitements suivants à l'admission versus à la sortie de l'hospitalisation à l'issue duquel le diagnostic sera posé. : bêtabloquants, IEC, ARA2, Entresto, IEC + ARA2 + Entresto, anti minéralocorticoïde, inhibiteur du SGLT2, antagoniste des canaux calciques, digoxine, anticoagulant curatif. Nous comparerons la dose moyenne de furosémide à l'admission versus à la sortie de l'hospitalisation à l'issue duquel le diagnostic sera posé.

## 5. Méthodes statistiques

Statistiques descriptives : moyenne, médiane, écart-type ( $\sigma$ ) et distance interquartiles pour les variables quantitatives, fréquence et proportion pour les variables qualitatives.

Utilisation de tests statistiques pour comparer des variables entre plusieurs groupes :

- Test de Mann Whitney U pour comparer le nombre de cas avant et après 2018. Aussi utilisé pour étudier les différences de délai entre première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose chez les patients réhospitalisés et les non réhospitalisés.
- Test de Wilcoxon pour comparer les groupes avant et après 2016 sur le délai entre le diagnostic et le décès. Aussi utilisé pour étudier la différence de délai diagnostic chez les patients décédés et non décédés.
- Test de Kruskal Wallis pour étudier : la différence de délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose selon le type d'insuffisance cardiaque, la différence de délai entre la première décompensation cardiaque et le décès selon le type d'insuffisance cardiaque. Aussi utilisé pour étudier les différences de délai entre première

décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose et le nombre de réhospitalisations.

- Test de groupes appariés (McNemar ou Wilcoxon apparié) : prévalence des traitements avant et après hospitalisation. Le test de McNemar a été utilisé pour les variables qualitatives, et le test de Wilcoxon apparié pour le traitement furosémide (quantitative)

Un premier modèle de régression linéaire a été utilisé pour étudier l'association entre le délai du diagnostic et l'année du diagnostic. Ensuite, un deuxième modèle de régression linéaire a été utilisé pour étudier l'association entre le délai diagnostic décès et l'année du diagnostic. Un modèle linéaire ainsi qu'un test de corrélation de Spearman ont été réalisés pour étudier l'impact du délai entre la 1<sup>ère</sup> décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque sur le délai entre le diagnostic et le décès. De même pour évaluer l'impact du délai entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque sur le délai entre le diagnostic et la dernière visite. Le taux de survie selon le temps en fonction du diagnostic (standard ou tardif) est évalué à partir de courbes de Kaplan Meier. L'estimation des hazards ratios du délai diagnostic sur la durée de rémission a été réalisé à partir d'un modèle de Cox a été effectué pour estimer les hazards ratios du délai diagnostic sur la durée de rémission. De même pour le taux de réhospitalisation selon le temps et le diagnostic. Les résultats seront considérés comme significatifs au seuil de 5%. Les données ont été analysées à partir du logiciel R version 4.3.3.

## 6. Considérations éthiques

Le comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg a émis un avis favorable à cette étude ( CE-2024-48).

# Résultats

## 1. Description de la base de données.

Nous avons inclus 44 patients, dont 66% d'hommes, avec un âge moyen de 83.7ans au diagnostic. Le délai moyen d'errance diagnostique était de 37 mois. L'ICFEP était le type d'insuffisance cardiaque le plus fréquemment retrouvé. L'hypertension artérielle (HTA), l'anémie et le flutter/fibrillation atriale étaient les comorbidités les plus retrouvées. Les caractéristiques générales et les comorbidités sont rapportées dans le Tableau 15. L'apparition d'une hypotension ou d'une normalisation d'une HTA antérieure, les troubles de la conduction sur l'ECG étaient les drapeaux rouges les plus fréquents. L'élévation de la troponinémie était observée dans 77% des cas et les BNP dans 98% des cas. Les drapeaux rouges (cliniques, ECG et biologiques) sont rapportés dans le Tableau 16. Nos patients avaient un score de Perugini à 3 dans 75% des cas, à 2 dans 22.5% des cas et 1 seul patient avait un score de Perugini à 1 (2.5%). Le compte rendu de l'IRM cardiaque était en faveur d'une amylose cardiaque dans 74% des cas. Une preuve histologique a été retrouvée dans 20% des cas. Les éléments clés du diagnostic sont présentés dans le Tableau 17. La fréquence de prise des traitements à visée cardiologique à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation sont rapportées dans le Tableau 18. Nous avons retrouvé un taux de patients décédés à l'issue du suivi de 58%. Le délai moyen entre le diagnostic et le décès était de 22 mois pour une moyenne de 4 hospitalisations dans ce même délai. Le délai moyen entre le diagnostic et la première réhospitalisation était de 9 mois. Les caractéristiques au cours du suivi sont rapportées dans le Tableau 19.

Tableau 15. Description de la cohorte : Caractéristiques Générales et Comorbidités.

<i>Caractéristiques générales</i>	<i>N=44</i>
<b>Sexe : masculin</b>	29 (66%)
<b>Age au diagnostic (années)</b>	83.7 ( $\sigma=5.6$ )
<b>Délai moyen décompensation et inclusion (mois)</b>	37 ( $\sigma=35$ )
Nombre observations manquantes	2
<b>Type d'insuffisance cardiaque</b>	
FEVG préservée	28 (67%)
FEVG modérément altérée	7 (17%)
FEVG altérée	7 (17%)
Nombre observations manquantes	2
<b>FEVG (%) au diagnostic</b>	55 ( $\sigma=12$ )
Nombre observations manquantes	2
<b>Découverte d'insuffisance cardiaque</b>	9 (22%)
Nombre observations manquantes	3
<b>Service diagnostiqueur</b>	
Médecine interne	29 (66%)
Cardiologie	15 (34%)
<i>Comorbidités</i>	<i>N=44</i>
<b>HTA</b>	35 (80%)
<b>Dyslipidémie</b>	22 (50%)
<b>Diabète</b>	10 (23%)
<b>Tabagisme actif</b>	1 (2,3%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.1 ( $\sigma=4.5$ )
<b>IRC (stade)</b>	
1	1 (2.3%)
2	14 (32%)
3A	10 (23%)
3B	14 (32%)
4	5 (11%)
5	0
<b>FA/flutter</b>	40 (91%)
<b>AVC</b>	4 (9.1%)

<b>AOMI</b>	6 (14%)
<b>Valvulopathie</b>	16 (36%)
<b>RA moyen à serré</b>	8 (18%)
<b>IT sévère</b>	6 (14%)
<b>Anémie</b>	28 (64%)
<b>Pacemaker</b>	5 (11%)
<b>BPCO</b>	4 (9.1%)

$\sigma$  : écart type; **HTA** : hypertension artérielle; **IMC** : indice de masse corporelle; **IRC** : insuffisance rénale chronique; **AVC** : accident vasculaire cérébral; **AOMI** : artériopathie oblitérante des membres inférieurs; **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive;

Tableau 16. Description de la cohorte : Fréquence des drapeaux rouges.

<i>Drapeau rouge</i>	<i>N = 44</i>
<b>Polyneuropathie</b>	17 (39%)
<b>Dysautonomie</b>	10 (23%)
<b>Surdité</b>	4 (9.1%)
<b>Canal carpien</b>	14 (32%)
<b>Atteinte du tendon bicipital</b>	3 (6.8%)
<b>Canal lombaire étroit</b>	8 (18%)
<b>Hypotension ou normotension si HTA antérieure</b>	30 (68%)
<b>Signes d'insuffisance cardiaque</b>	38 (86%)
<b>Pseudo infarctus antérieur</b>	25 (57%)
<b>Microvoltage</b>	24 (55%)
<b>Trouble de la conduction</b>	39 (89%)
<b>ECG évocateur antérieur à l'hospitalisation</b>	19 (66%)
Nombre observations manquantes	15
<b>BNP élevées</b>	41 (98%)
Nombre observations manquantes	2
<b>Troponinémie positive</b>	30 (77%)
Nombre observations manquantes	5
<b>Biologie évocatrice antérieure à l'hospitalisation</b>	20 (74%)
Nombre observations manquantes	17

**HTA** : Hypertension artérielle; **ECG** :  lectrocardiogramme; **BNP** : peptide natriurétique de type B  
**ECG évocateur antérieur à l'hospitalisation** : présence d'au moins 2 des 3 signes à une date antérieure.  
**Biologie évocatrice antérieure à l'hospitalisation** :  l vation des 2 marqueurs à une date antérieure.

Tableau 17. Description de la cohorte : Fréquence des éléments clés du diagnostic.

<i>Élément clé du diagnostic</i>	<i>N=44</i>
<b>HVG &gt;11mm</b>	43 (100%)
Nombre observations manquantes	1
<b>Score de Perugini</b>	
1	1 (2.5%)
2	9 (22.5%)
3	30 (75%)
Nombre observations manquantes	4
<b>Bilan immunologique positif</b>	15 (35%)
Nombre observations manquantes	1
<b>IRM cardiaque positive</b>	14 (74%)
Nombre observations manquantes	25
<b>Preuve histologique</b>	
Non	35 (80%)
BGSA	5 (11%)
Biopsie endomyocardique	1 (2%)
BGA	4 (8%)
Biopsie rectale	1 (2%)
<b>Test génétique réalisé °</b>	18 (41%)

**HVG** : hypertrophie ventricule gauche, **BGSA** : biopsie des glandes salivaires accessoires; **BGA** : biopsie de graisse abdominale.

° : 3 patients positifs pour la mutation Val122Ile

Tableau 18. Traitements à l'entrée et sortie d'hospitalisation.

<i>Traitement</i>	<i>Entrée d'hospitalisation (N =44)</i>	<i>Sortie d'hospitalisation (N = 44)</i>
<b>Bêtabloquant</b>	25 (57%)	18 (41%)
<b>IEC</b>	18 (41%)	16 (36%)
<b>ARA2</b>	8 (18%)	7 (16%)
<b>Entresto</b>	2 (4.5%)	0
<b>Dose de furosémide (mg/j)</b>	145 ( $\sigma=198$ )	131 ( $\sigma=168$ )
<b>Antiminéralocorticoïde</b>	11 (25%)	13 (30%)
<b>ISGLT2</b>	1 (2.3%)	4 (9.1%)
<b>Antagoniste des canaux calciques</b>	7 (16%)	5 (11%)
<b>Digoxine</b>	1 (2.3%)	1 (2.3%)

<b>Anticoagulant curatif</b>	37 (84%)	37 (84%)
<b>Autres traitements CV</b>	29 (66%)	27 (61%)

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion; **ARA2** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; **ISGLT2** : inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2 = gliflozine; **CV** : cardiovasculaire.

Tableau 19. Suivi.

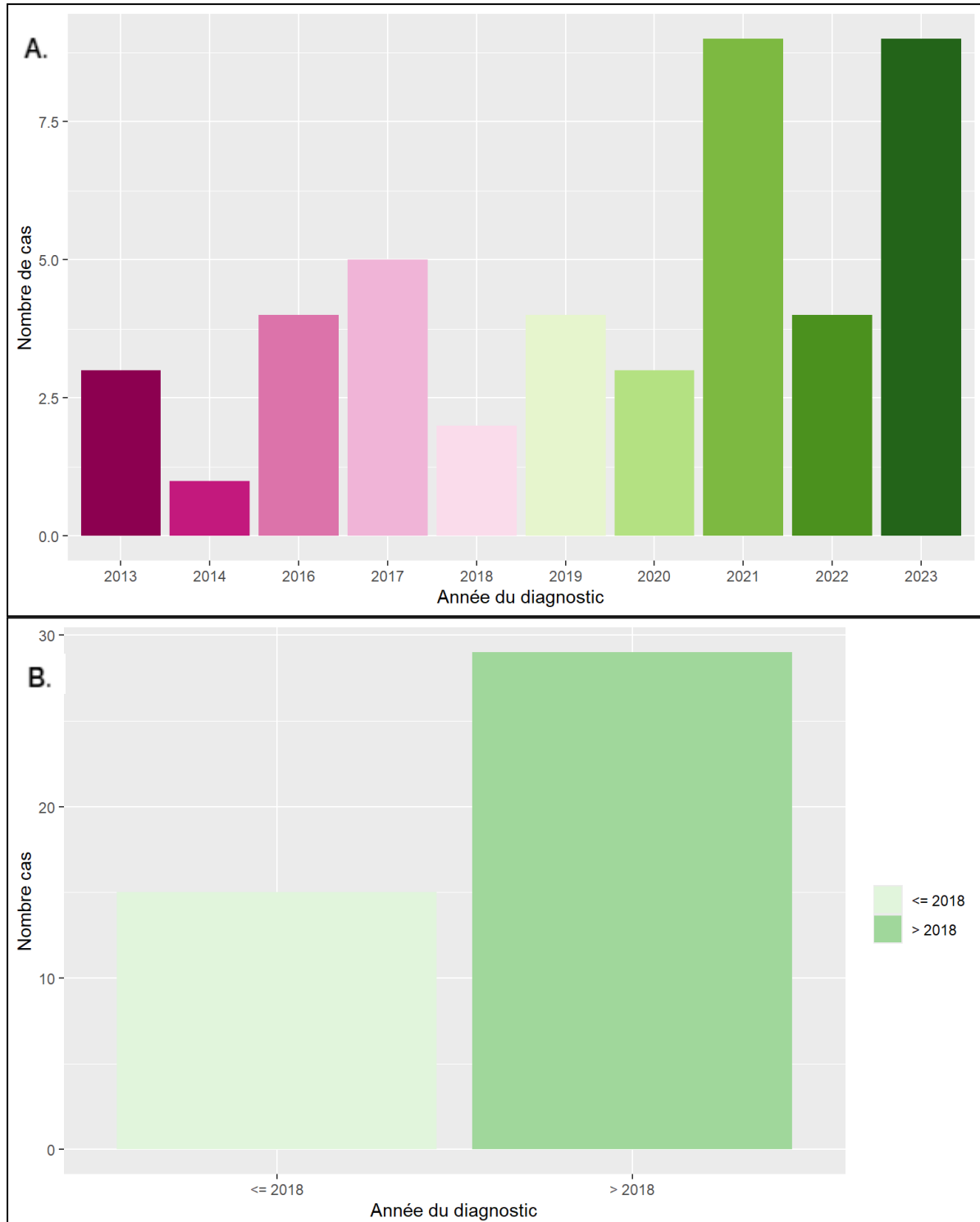
<i>Éléments du suivi</i>	<i>N = 44</i>
<b>Décès</b>	25 (58%)
Nombre observations manquantes	1
<b>Délai entre diagnostic et décès (mois)</b>	22 ( $\sigma=18$ )
Nombre observations manquantes	19
<b>Délai entre diagnostic et dernière visite (mois)</b>	15 ( $\sigma=15$ )
Nombre observations manquantes	25
<b>Délai entre diagnostic et 1ere réhospitalisation (mois)</b>	9 ( $\sigma=9$ )
Nombre observations manquantes	8
<b>Nombre d'hospitalisation entre diagnostic et décès (n)</b>	4 ( $\sigma=2.79$ )
Nombre observations manquantes	22
<b>Pacemaker (durant le suivi)</b>	3 (7.1%)
Nombre observations manquantes	2
<b>Pacemaker (à l'admission + suivi)</b>	8 (19%)
Nombre observations manquantes	2
<b>Réhospitalisation dans l'année</b>	
0	16 (39%)
1	10 (24%)
2	5 (12%)
3	3 (7.3%)
4	3 (7.3%)
5	2 (4.9%)
6	1 (2.4%)
7	0
8	1 (2.4%)
Nombre observations manquantes	3



## 2. Analyses

Concernant le nombre de cas dans notre cohorte, 34% des cas ont été diagnostiqués en 2018 ou antérieurement contre 66% des cas après 2018. La différence du nombre de cas était significative ( $p=0.003$ ) (Figure 5).

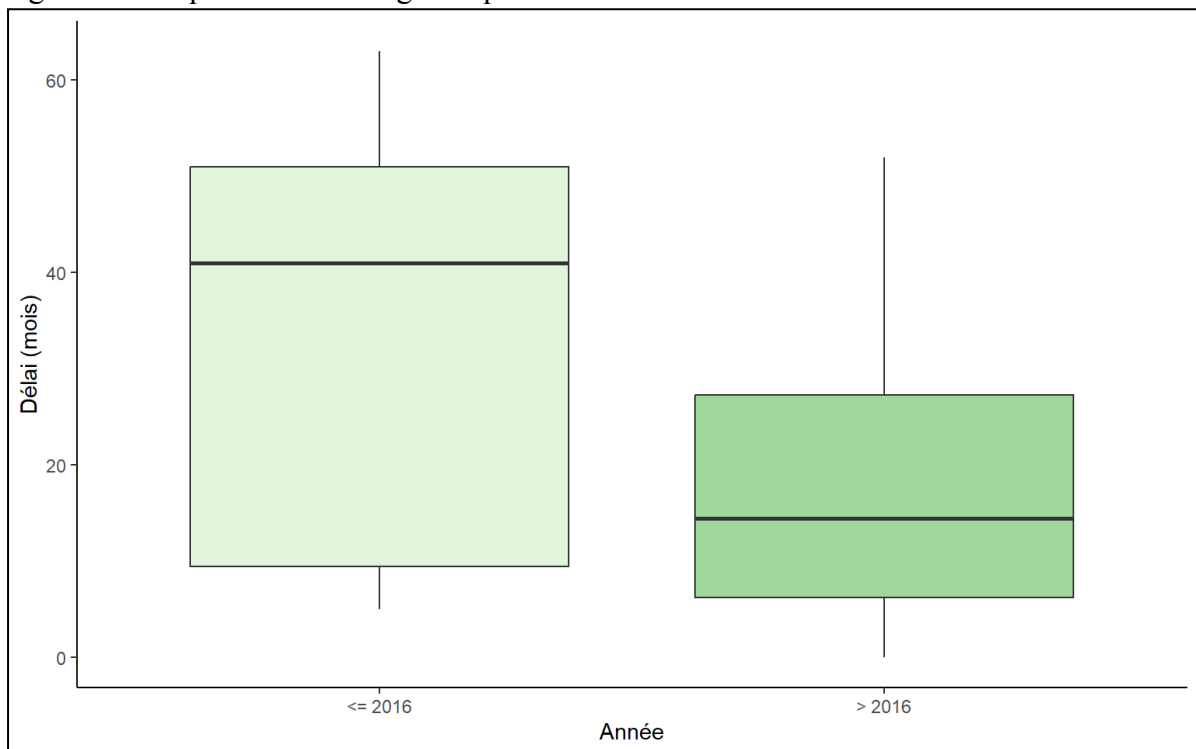
Figure 5. A. Évolution du nombre de cas par an. B. Avant/après 2018



Pour rappel, nous définissons le délai diagnostique comme la différence de temps (en mois) entre la première décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose à TTR. Notre étude n'a pas mis en évidence de diminution du délai diagnostique au fil du temps. Le modèle de régression linéaire utilisé a retrouvé une association positive entre le délai diagnostique et l'année du diagnostic (coefficient = 3.15) mais l'association n'était pas significative ( $p= 0.08$ ).

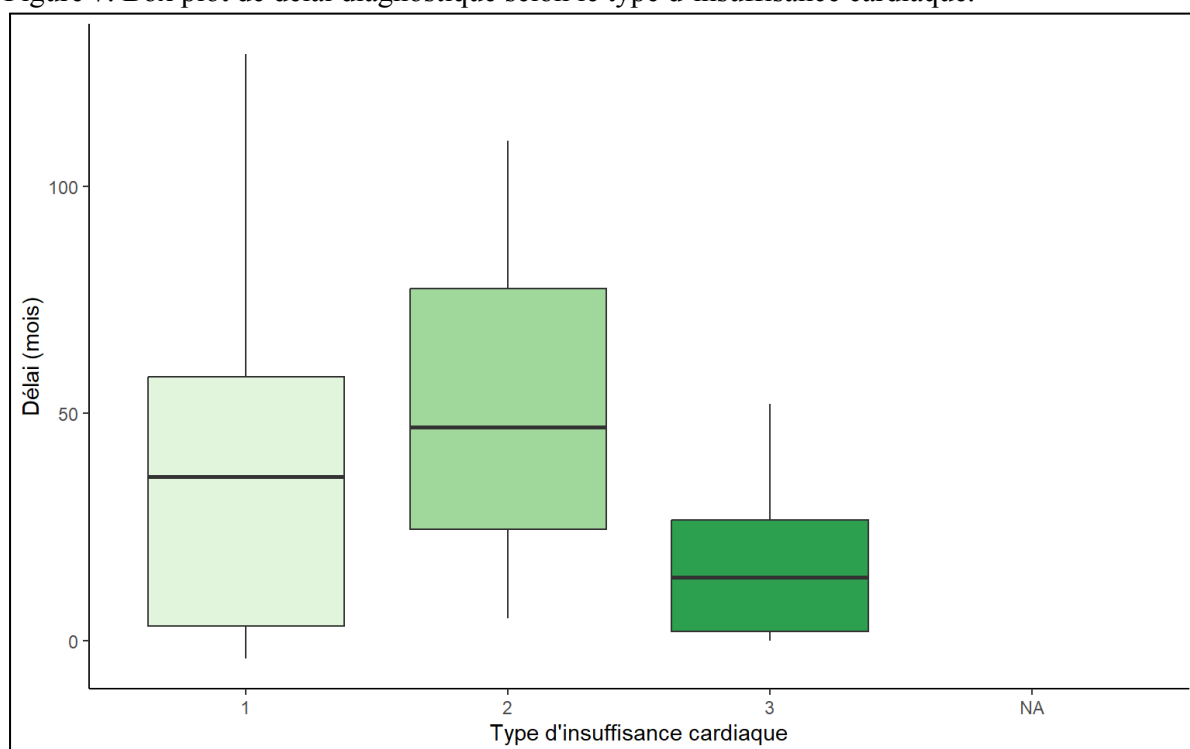
La comparaison du délai diagnostique en 2016 et antérieurement versus après 2016, n'a pas pu montrer de différence significative ( $p= 0.17$ ) (Figure 6) entre les deux groupes composés respectivement de 8 et 36 patients. Le délai médian au diagnostic était respectivement de 41 mois (moyenne =33 mois;  $\sigma= 25$  mois) et 15 mois (moyenne =18 mois;  $\sigma= 14$  mois).

Figure 6. Box-plot du délai diagnostique selon l'année.



La comparaison du délai diagnostique en sous-groupe selon le type d'insuffisance cardiaque n'a pas retrouvé de différence significative (chi-squared = 3.83; p=0.15) (Figure 7). Les effectifs étaient composés de respectivement 28 patients, 7 patients et 7 patients dans les groupes à FEVG préservée, modérément altérée et altérée. Les délais diagnostiques médians étaient de 36 mois (moyenne =38 mois;  $\sigma$ = 36 mois), 47 mois (moyenne =52 mois;  $\sigma$ = 38 mois) et 14 mois (moyenne =18 mois;  $\sigma$ = 19 mois).

Figure 7. Box plot de délai diagnostique selon le type d'insuffisance cardiaque.



Nous avons retrouvé une différence significative entre le délai diagnostique sur le taux de décès (p=0.04) (Figure 8). Les délais diagnostiques médians étaient de 23 mois (moyenne =27 mois;  $\sigma$ = 31 mois) dans le groupe de patients décédés et de 47 mois (moyenne =48 mois;  $\sigma$ = 34 mois) dans le groupe de patients vivants. Nous ne retrouvons pas d'impact significatif du délai diagnostique sur la proportion de réhospitalisation dans l'année (p=0.06) (Figure 9) avec respectivement une médiane de délai diagnostique de 11 mois (moyenne =24 mois;  $\sigma$ = 31 mois) dans le groupe sans réhospitalisation et de 39 mois (moyenne =45 mois;  $\sigma$ = 37 mois) dans le groupe avec réhospitalisation dans l'année.

Figure 8. Box plot du délai diagnostique selon le décès.

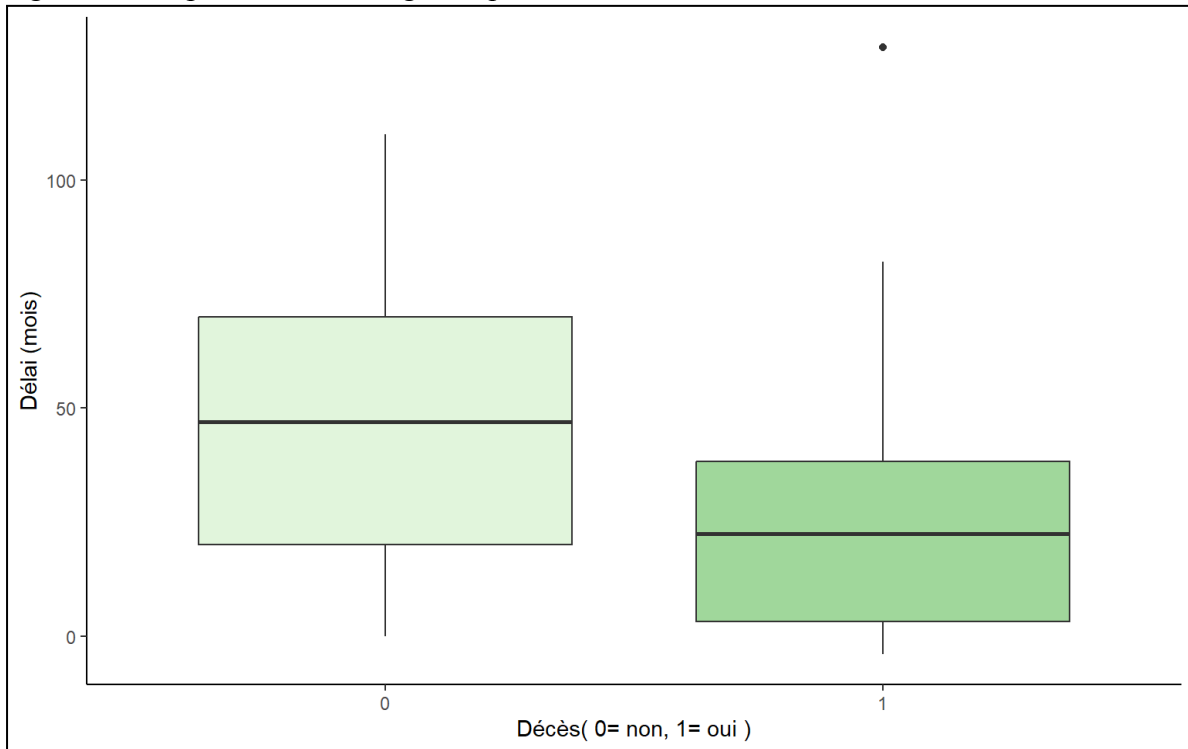
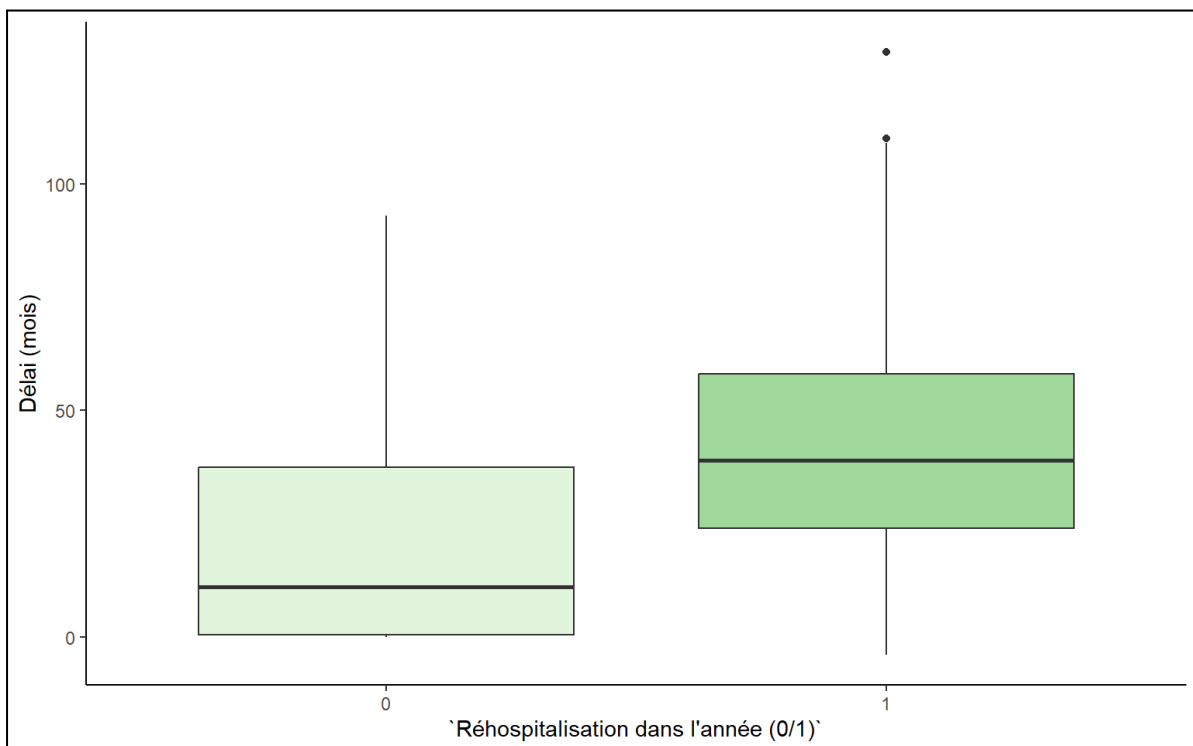


Figure 9. Box plot de l'impact du délai diagnostique sur la proportion de réhospitalisation dans l'année.



Pour rappel, le délai jusqu'au décès était défini par la différence de temps (en mois) entre le diagnostic d'amylose à TTR et le décès. L'analyse de l'association entre le délai jusqu'au décès selon l'année n'était pas statistiquement significative d'après le modèle de régression linéaire ((coefficient = -0.27, (p =0.08)) (Figure 10). Notre étude n'a pas mis en évidence d'association significative du délai diagnostique sur le délai jusqu'au décès (test de corrélation de Spearman : rho = -0.28;( p =0.17)) (Figure 11).

Figure 10. Association du délai au décès avec l'année du diagnostic.

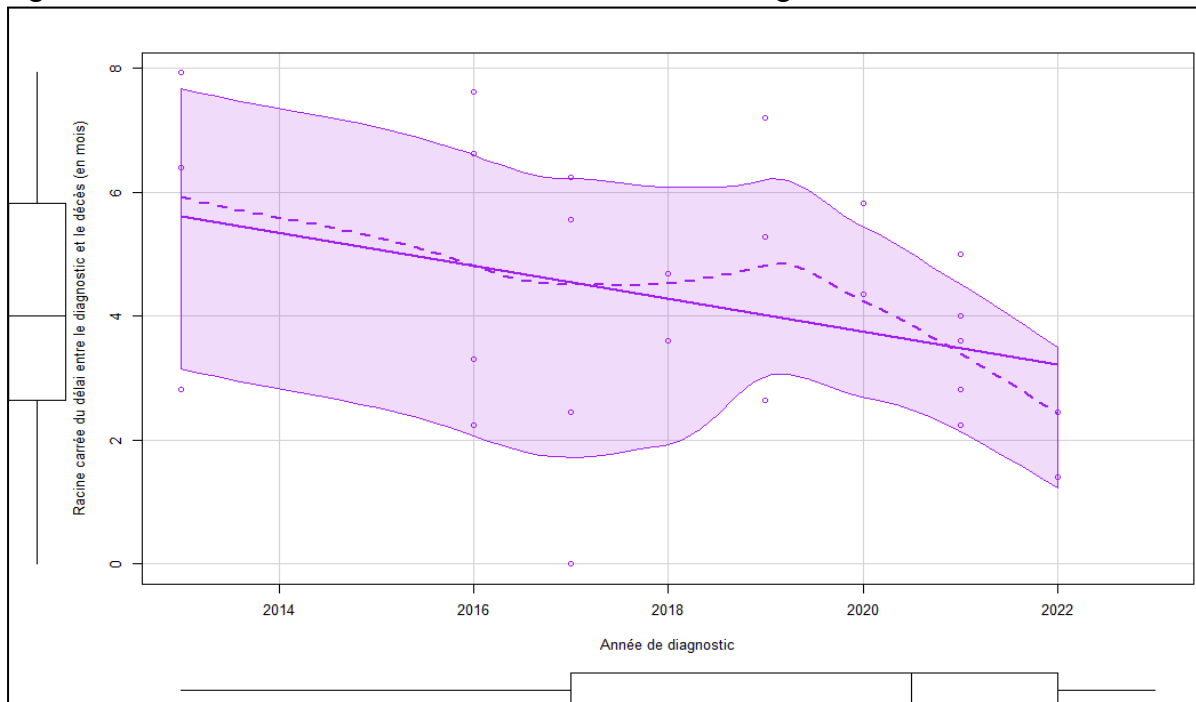
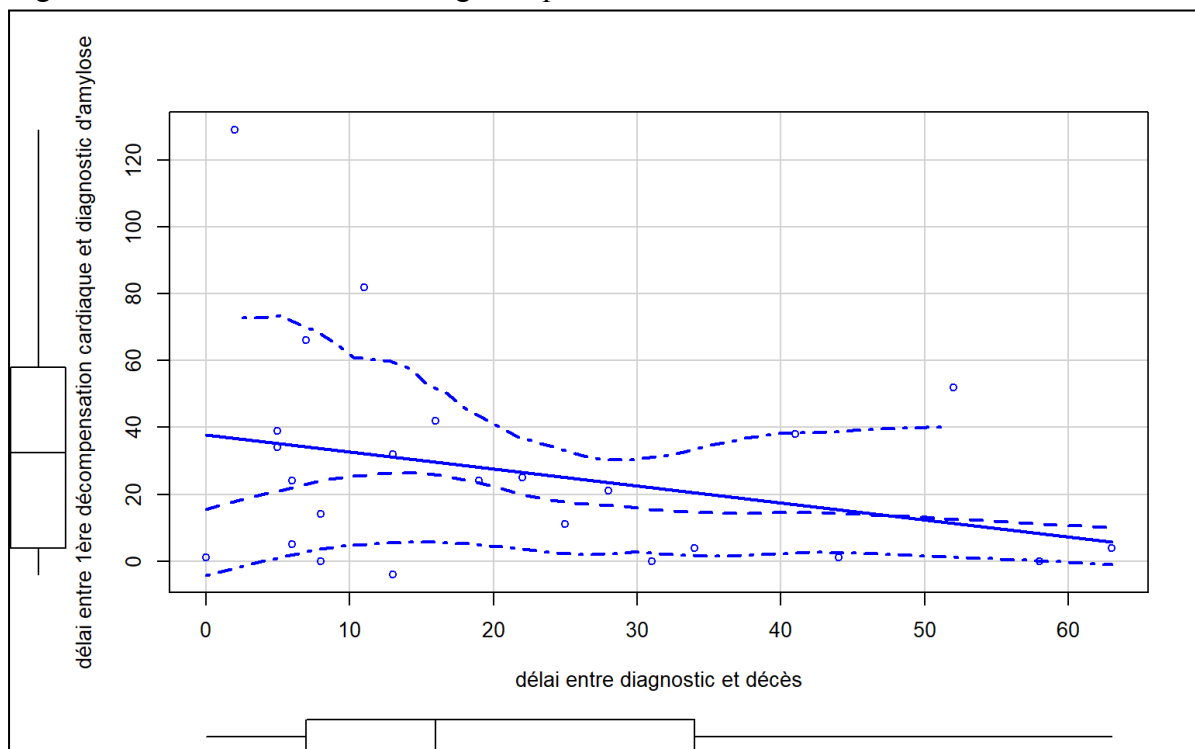
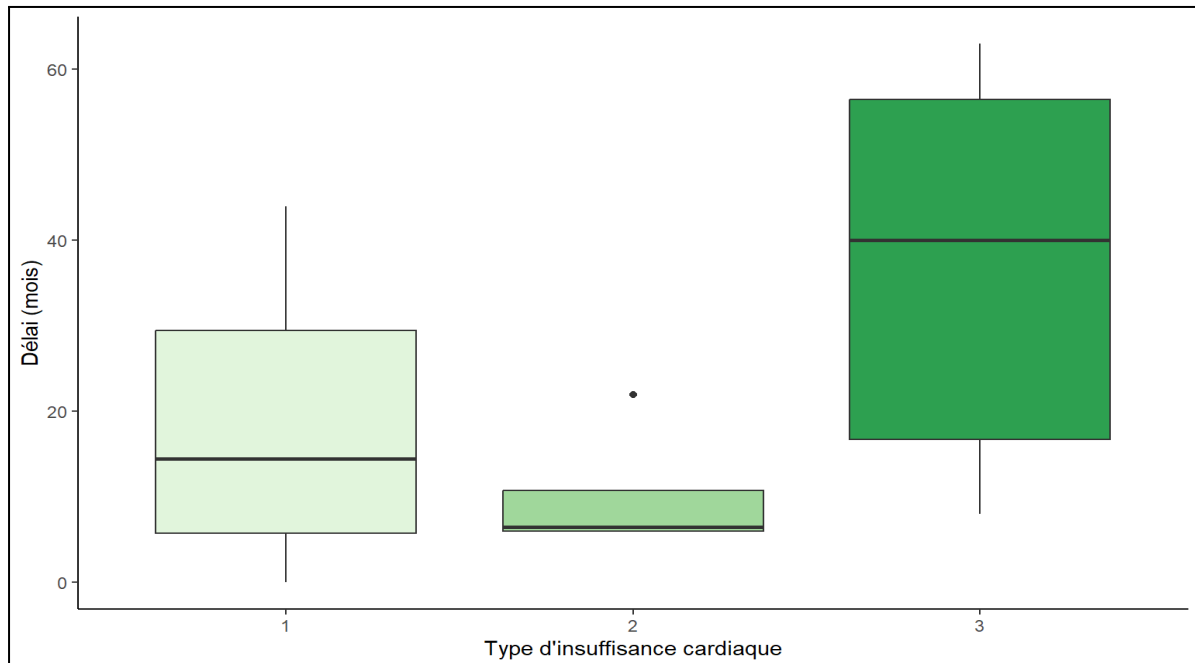


Figure 11. Association du délai diagnostique avec le délai au décès.



Nous ne n'avons pas retrouvé de différence significative du délai diagnostique au décès selon le type d'insuffisance cardiaque (chi-squared =4.94; p=0.08) (Figure 12) dans les 3 groupes (ICFEp, ICFEmr et ICFEr) avec des délais médians au jusqu'au décès respectifs de 15 mois (moyenne =18 mois;  $\sigma$ = 15 mois), 7 mois (moyenne =10 mois;  $\sigma$ = 8 mois) et 40 mois (moyenne =37 mois;  $\sigma$ = 24 mois).

Figure 12. Box plot du délai diagnostique au décès selon le type d'insuffisance cardiaque.



Le taux de survie selon le délai diagnostique a été comparé entre en 2 groupes : délai standard défini comme inférieur à 24 mois et délai tardif supérieur à 24 mois. Nous avons obtenu la courbe de Kaplan Meier ci-dessous (Figure 13). Le coefficient du modèle de Cox était estimé à 0.57, ce qui correspondait à un hazard ratio de 1.77 [0.74;4.25] des patients avec un diagnostic tardif par rapport au diagnostic précoce. L'effet du délai de diagnostic n'était pas significatif. L'analyse du taux de réhospitalisation selon les mêmes modalités retrouvait un coefficient estimé à 0.84, ce qui correspondait à un hazard ratio de 2.32 [0.91;5.86] des patients avec un diagnostic tardif par rapport au diagnostic précoce. L'effet du délai diagnostique n'était pas significatif (Figure 14).

Figure 13. Courbe de survie de Kaplan Meier selon le délai diagnostique.

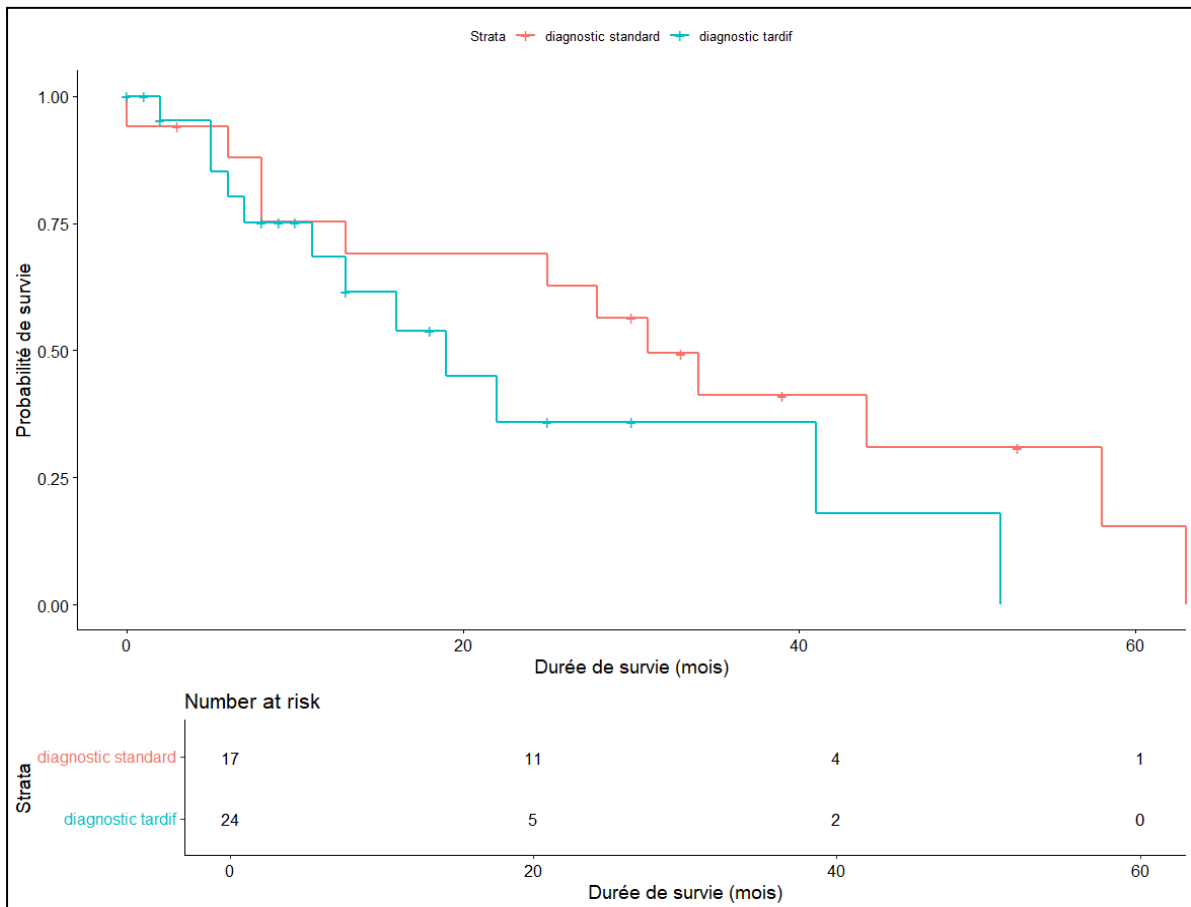


Figure 14. Courbe de réhospitalisation de Kaplan Meier selon le délai diagnostique.

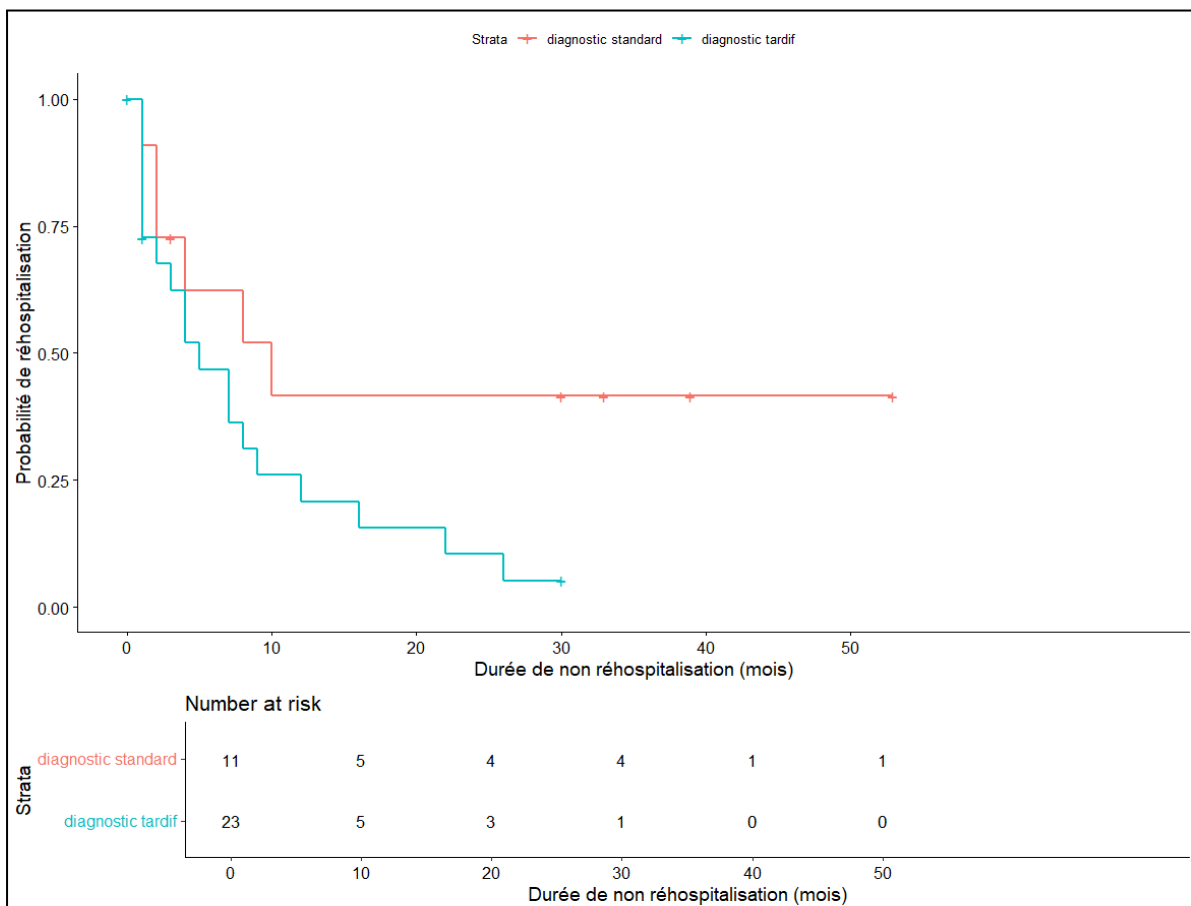


Figure 15. UpSet plots à l'entrée d'hospitalisation : Histogrammes ou chacun des points noirs représente la présence d'un traitement. *Exemple : A l'entrée d'hospitalisation, 5 patients prenaient un anticoagulant curatif + un bêtabloquant + Autres traitements CV. 3 patients prenaient un anticoagulant curatif seul.*

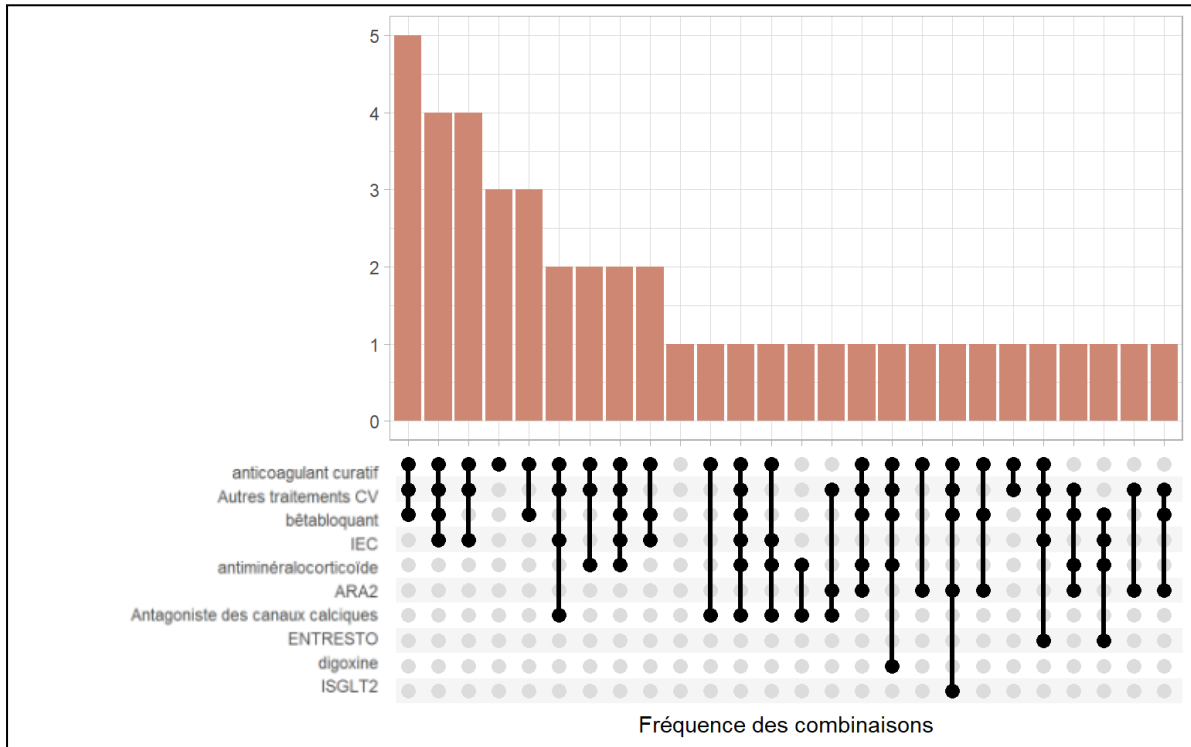
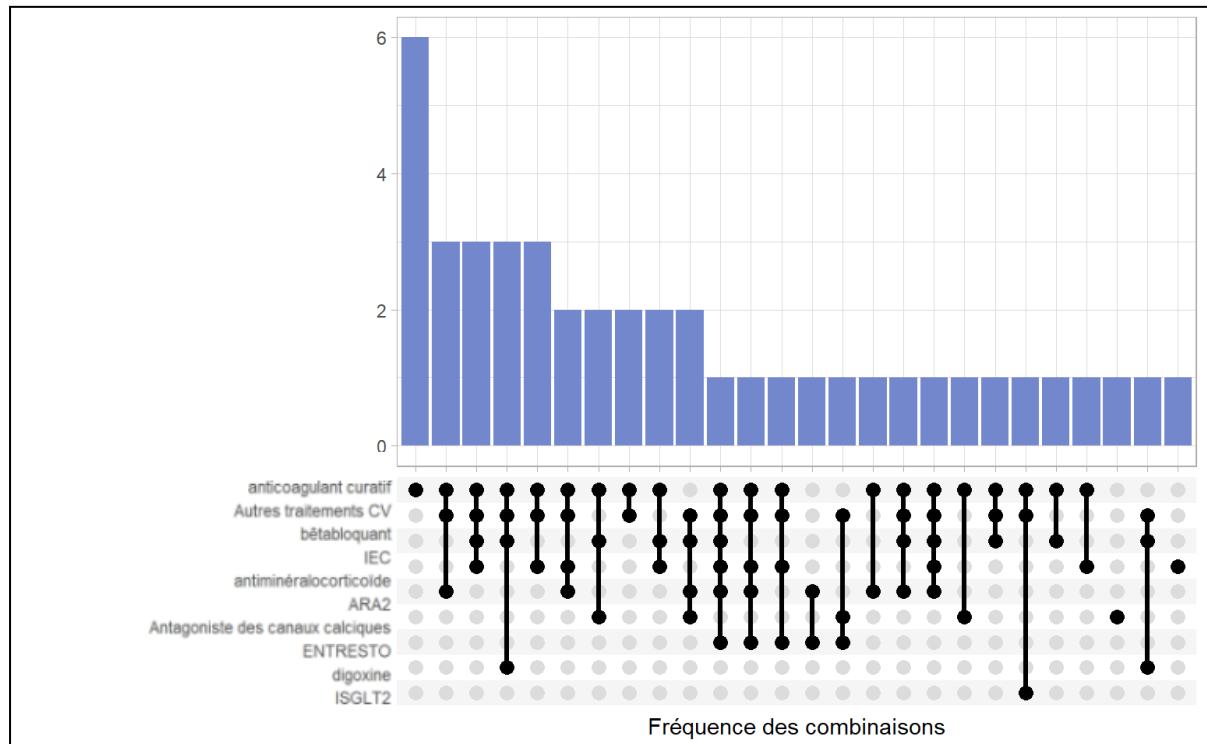


Figure 16. UpSet plots à la sortie d'hospitalisation.





D'après les tests de groupes appariés de McNemar, il n'y avait aucune différence significative entre la prise de chacun des médicaments avant et après hospitalisation. Concernant l'Entresto, le test statistique n'était pas applicable (aucune prise en sortie d'hospitalisation). Un test d'égalité des proportions a été réalisé mais n'était pas significatif ( $p= 0.47$ ) ne permettant de conclure à un changement significatif dans la proportion de prise avant et après hospitalisation. Il n'y avait aucune différence significative entre les doses de furosémide avant-après hospitalisation ( $p = 0.19$ ). Les Figures 15 et 16 représentent la fréquence de combinaisons de chaque traitement à l'entrée et en sortie d'hospitalisation.

# Discussion

## 1. Résumé des principaux résultats de l'étude

L'analyse descriptive de notre cohorte a permis de décrire un patient type atteint d'amylose cardiaque à TTR hospitalisé en médecine interne. Il s'agissait d'un homme octogénaire avec une ICFEp déjà connue. Il avait des antécédents de FA, d'anémie, et d'insuffisance rénale chronique (stade IIIA ou B). Il avait également un antécédent d'HTA mais était normotendu voire hypotendu à l'admission. L'analyse de l'ECG retrouvait volontier des troubles de la conduction, un aspect de pseudo infarctus antérieur et un microvoltage. Les BNP et la troponinémie étaient élevés à l'admission. Notre patient type avait un délai d'errance diagnostique moyen de 37 mois et un délai du diagnostic au décès moyen de 22 mois. Dans cet intervalle, il a été réhospitalisé en moyenne 4 fois avec un délai moyen entre le diagnostic et la première réhospitalisation de 9 mois. Les résultats de notre étude ont bien confirmé l'hypothèse principale en retrouvant significativement plus de cas d'amylose cardiaque sur la période de temps la plus récente, 2019 à 2023, en comparaison à la période de 2013 à 2018. Parmi nos analyses secondaires nous avons retrouvé une différence significative entre le délai diagnostique sur le taux de décès avec des délais diagnostiques médians de 23 mois dans le groupe de patients décédés contre 47 mois dans le groupe de patients non décédés. Les autres analyses n'ont pas retrouvé de différence significative.

## 2. Confrontation des résultats de l'étude aux données de la Littérature

### 2.1. Augmentation de l'incidence

Le résultat de l'analyse principale de notre étude est concordant avec ce qui a été retrouvé chez Zampieri et al. (23) sur 2 décennies et Staron et al. (124) sur 4 décennies avec une tendance à l'augmentation du nombre d'amyloses cardiaques diagnostiquées et notamment avec une plus grande proportion d'amyloses cardiaques à transthyrétine non mutée depuis 2010. Nous expliquons ce résultat d'une part par une meilleure sensibilisation des professionnels de santé à cette pathologie mais aussi grâce à la démocratisation de la scintigraphie osseuse. Le premier consensus d'expert validant la scintigraphie pour le diagnostic d'amylose cardiaque date de 2016 (96) et nous avons pu remarquer au cours du recueil de données que l'utilisation de la scintigraphie osseuse à des fins diagnostic d'amylose cardiaque dans notre centre s'est progressivement accentuée de 2016 à 2019 jusqu'à ce que la recherche d'amylose cardiaque ne devienne la première indication de réalisation de scintigraphie osseuse après 2020. Dans leur centre, Zampieri et al. (23), ont rapporté après le premier recours à la scintigraphie osseuse, une diminution du délai entre les premiers symptômes et le diagnostic d'une médiane de 7 mois à 4 mois.

### 2.2. Fréquence et utilité des drapeaux rouges

Une partie importante de notre travail s'est concentrée sur la recherche des drapeaux rouges cliniques. Les papiers de consensus européens (54) et américains (50) ne mentionnent pas la prévalence de chaque signe extracardiaque. Kharoubi et al. (125) ont décrit, préalablement au diagnostic, une majorité de patients, 60%, présentant un évènement extracardiaque initial contre 36% d'évènement cardiologique initial et 4% avec des

événements mixtes ou sans événement clinique. La fréquence des différents drapeaux rouges cliniques est rapportée dans le tableau 20.

Tableau 20. Comparaison de la fréquence des drapeaux rouges

<i>Drapeaux rouges</i>	<i>Jannot et al.</i>	<i>Kharoubi et al. (123)</i>
<b>Surdité</b>	9.1%	57%
<b>Canal carpien</b>	32%	68%
<b>Canal lombaire étroit</b>	18%	11%
<b>Atteinte du tendon bicipital</b>	6.8%	NC
<b>Polyneuropathie</b>	39%	21%
<b>Dysautonomie</b>	23%	26%
<b>Hypotension ou normotension si HTA antérieure</b>	68%	NC

NC : Non connue.

Les différences observées entre notre étude et la littérature peuvent être expliquées par un biais d'information. En effet, la surdité, le syndrome du canal carpien, l'atteinte du tendon bicipital ne sont pas recherchés systématiquement à l'admission. Notre étude rétrospective et incluant une majorité de patients en provenance des urgences n'était pas calibrée pour recueillir efficacement ces données. Le taux de polyneuropathie est assez élevé dans notre cohorte, probablement lié à d'autres pathologies fréquemment rencontrées en médecine interne et notamment le diabète (1/4 de la cohorte). Concernant les drapeaux rouges paracliniques, la proportion de troubles du rythme et de la conduction antérieurs au diagnostic retrouvées sont concordants avec la littérature. (126). La place des biomarqueurs dans l'amylose cardiaque est principalement pronostique (109,127) mais nos résultats laissent à penser qu'ils pourraient également servir au diagnostic précoce. A noter toutefois que les études utilisent les NTproBNP alors que tous nos patients avaient tous un dosage de BNP.

### **2.3. Délai diagnostique**

Nous avons formulé des hypothèses concernant l'impact du délai entre les premiers symptômes d'insuffisance cardiaque jusqu'au diagnostic. Pour commencer, Papoutsidakis et al. (126) ont étudié, sur 34 patients, le délai médian des principales atteintes de l'amylose à TTR jusqu'au diagnostic. Le syndrome du canal carpien débutait 1616.5 jours avant le diagnostic, le premier épisode de dyspnée apparaissait 469.5 jours avant le diagnostic, l'implantation d'un pacemaker ou d'un DAI 452.5 jours avant le diagnostic, les troubles de la conduction 311 jours avant le diagnostic, la FA 275 jours avant le diagnostic, le microvoltage 161.5 jours avant le diagnostic et l'hypertrophie du ventricule gauche 116 jours avant le diagnostic. Une plus large étude rétrospective menée dans le centre de référence Français de l'amylose cardiaque au CHU de Henri Mondor par Kharoubi et al. (125) a retrouvé un délai médian de 18 mois entre le premier épisode de décompensation cardiaque et le diagnostic d'amylose cardiaque chez les 434 patients atteints d'amyloses cardiaques à transthyréline non mutée. Chez ces mêmes patients, le délai médian entre le premier symptôme d'origine cardiaque et le diagnostic était de 27 mois alors qu'il était de 109 mois entre le premier symptôme d'origine extracardiaque et le diagnostic. Dans cette étude, l'analyse par sous groupe : amylose cardiaque à transthyréline non mutée, mutée ou AL retrouvait systématiquement un délai diagnostique plus élevé dans l'amylose cardiaque à TTR. Dans l'étude de Lane et al. (128), le délai médian entre les premiers symptômes cardiaques et le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR était de 39 mois. Seulement 1/3 de la cohorte avait reçu un diagnostic d'amylose cardiaque à TTR sauvage dans les 6 mois suivant les premiers symptômes. Le délai diagnostique retrouvé dans notre cohorte est cohérent avec les études mentionnées ci dessus. Il n'est pas exclu que le CHU Henri Mondor, centre de référence, ait bénéficié d'un effet centre avec plus de patients adressés pour bilan d'amylose par le

cardiologue traitant ou les services de cardiologies alentours contrairement à notre cohorte où une grosse proportion des patients a été diagnostiquée au décours d'un épisode de décompensation cardiaque en médecine interne. Cette différence dans le recrutement pourrait expliquer l'écart tout de même conséquent entre les deux cohortes. Toujours concernant le délai diagnostique, Zampieri et al. (23) avaient enregistré une diminution significative du délai (en mois) entre les premiers symptômes et le diagnostic de patients atteints d'amylose à transthyrétine entre 2000 et 2019. Idem pour Ioannou et al. (106) De façon surprenante, nos résultats, bien que non significatifs, suggèrent l'inverse. Une première hypothèse pour expliquer cette différence est la différence de population étudiée. En effet, notre cohorte ne comprenait que des patients passés dans les services de médecine interne avant le diagnostic. Dans notre cohorte, les patients diagnostiqués avant 2016 étaient fréquemment hospitalisés en médecine interne pour bilan d'amylose. A cette époque, l'enjeu d'une hospitalisation chez ces patients était uniquement le diagnostic d'une amylose AL pour initier un traitement au plus vite. D'autre part, nous avons pu constater qu'une écrasante majorité des patients diagnostiqués après 2019 l'ont été consécutivement à des hospitalisations post urgence pour décompensation cardiaque. Les patients étaient souvent étiquetés cardiopathie post hypertensive ou valvulaire depuis de nombreuses années pour lesquels le diagnostic a pu être rétabli suite à l'hospitalisation en médecine interne. Par conséquent, cette différence entre ces deux types de population, l'une chez qui l'on cherche activement la maladie et l'autre chez qui elle est retrouvée sans que l'on s'y attende pourrait expliquer que notre résultat soit discordant avec notre hypothèse.

## **2.4. Impact du type d'insuffisance cardiaque**

L'amylose cardiaque est classiquement à l'origine d'une ICFEp, 55% des cas contre 28% d'ICFEr et 17% d'ICFEmr selon Martyn et al (129), nos résultats sont comparables à cette étude. Saef et al. (130) ont retrouvé une aggravation du pronostic chez les patients à FEVG altérée qui ont aggravé leur FEVG par rapport à ceux qui la maintenaient ou l'amélioraient. Nous n'avons pas retrouvé de différence dans le délai jusqu'au diagnostic entre ces 3 groupes de patients. Concernant le délai du diagnostic au décès, bien que les résultats soient non significatifs nous retrouvons des délais jusqu'au décès bien plus élevés dans le groupe d'ICFEr (délai médian de 40 mois contre 15 mois pour l'ICFEp et 7 mois pour l'ICFEmr,  $p=0.08$ ). Nous considérons qu'un manque de puissance n'est pas à exclure pour expliquer l'absence de différence. Cette tendance va à l'encontre de nos hypothèses initiales étant donné le pronostic plus péjoratif des patients avec FEVG altérée (2). Il est possible que les patients inclus avec une FEVG altérée aient bénéficié de suivis cardiologiques plus réguliers.

## **2.5. Pronostic**

Lane et al. (128) retrouvaient un délai médian du diagnostic au décès de 57 mois dans le groupe des patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine non mutée. Les facteurs indépendamment associés à la survie au moment du diagnostic étaient l'âge (HR: 1,037 par an), le stade de la maladie (HR : 2,049; pour le stade II et HR: 3,705 ; pour le stade III par rapport au stade I), la FEVG (HR : 0.978 par augmentation de 1 %) et la distance du test de marche de 6 minutes (HR : 0,881 par augmentation de 50 m). En comparaison, notre délai moyen de 22 mois nous fait suggérer que les patients de notre cohorte étaient plus graves. Les patients de l'étude de Lane et al. (128) étaient moins âgés (médiane à 79 ans) et

avaient une meilleure FEVG (moyenne à 58%). Concernant les réhospitalisations, les mêmes patients de l'étude de Lane et al. (128) ont consulté en moyenne 17 fois à l'hôpital avec une médiane de 3 hospitalisations au cours des 3 années précédents le diagnostic. Dans l'année qui a suivi le diagnostic, le nombre médian de consultations à l'hôpital était de 8. Le nombre médian d'hospitalisation par patient était de 2 la première année après le diagnostic et respectivement 2 et 3 supplémentaires les deuxième et troisième années. Notre travail n'a pas retrouvé d'impact significatif du délai diagnostic sur le nombre de réhospitalisation mais une tendance semblait se dessiner (délai médian de 24 mois chez les patients non réhospitalisés la première année contre 45 mois pour les autres,  $p=0.06$ ). Il manque sans doute de puissance pour pouvoir être significatif. Nous maintenons l'hypothèse que les patients pris en charge plus tôt pourraient avoir une meilleure prise en charge médicale : adaptation des diurétiques, arrêt des traitements potentiellement délétères, gestion des complications. Le suivi en consultation pourrait s'avérer être un outil important pour éviter une décompensation chez ces patients. Ensuite, notre travail a mis en évidence un impact significatif du délai diagnostic sur le taux de décès que nous trouvons contre intuitif. Ioannou et al. (106) ont montré dans leur centre que les patients étaient diagnostiqués à des stades plus précoces de la maladie avec une mortalité qui a progressivement diminué entre 2002 et 2021. L'hypothèse que nous avançons pour expliquer notre résultat est que les malades de notre cohorte atteints d'une maladie moins agressive pourraient être les malades diagnostiqués avec un plus grand délai. Il n'est pas exclu que la période d'étude, plus courte, et le faible nombre de patients aient été à l'origine d'un manque de puissance.

## **2.6. Traitements**

Ioannou et al. (106) ont retrouvé entre 2017 et 2021 des proportions de patients sous bêtabloquants (45%), IEC/ARA2 (42.8%), Entresto (2.1%), Antiminéralocorticoïdes



(31.9%) et Antagoniste des canaux calciques (11.5%) comparables à notre cohorte. Nous avons retrouvé un peu plus de patients traités par ISGLT2 (9.1% vs 1.3%) probablement lié à la différence de période entre les deux études (2013-2023 vs 2017-2021) et la date de publication des recommandations mettant en avant cette classe médicamenteuse (2,12). Nous avons émis l'hypothèse que certains médicaments, potentiellement délétères dans l'amylose cardiaque seraient déprescrit à la sortie. En effet les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont à risque d'hypotension. Les bêtabloquants peuvent théoriquement aggraver l'insuffisance cardiaque liée à la nature restrictive de la cardiopathie et à la nécessité d'adapter le débit cardiaque grâce à la fréquence cardiaque chez ces patients avec un volume d'éjection systolique quasiment fixe (131). Ce débat reste d'actualité car en 2023 Ioannou et al. (132) ont pu retrouver un HR en faveur d'une réduction de la mortalité chez des patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine avec une ICFer traités par de faible dose de bêta bloquant (HR= 0.61, p = 0.002). Ils ont aussi retrouvé un effet bénéfique des minéralocorticoïdes (HR=0.77, p <0.001) sur la survie de tous les patients inclus. Nos analyses statistiques n'ont pas pu prouver de différence significative à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation. Selon nous, cette absence de différence peut s'expliquer par le fait que certains traitements ne doivent pas être arrêtés brutalement comme les bêtabloquants et auraient pu être diminués sans que cela soit pris en compte dans l'étude. Nous expliquons aussi ces résultats par le fait que certains de nos patients n'ont eu la scintigraphie osseuse qu'après la sortie d'hospitalisation, permettant de confirmer l'hypothèse initiale. Dans ce cas là, l'adaptation des traitements aurait plutôt tendance à se faire après la consultation d'annonce puis au cours du suivi. Un déficit de puissance statistique est tout à fait possible pour expliquer la non significativité de nos résultats.

## 2.7. Coût

Le diagnostic, les traitements, les hospitalisations et le suivi ont forcément un coût, pour la société avec des différences entre les systèmes de santé universelle (comme la France) et des systèmes plus libéraux (comme les Etats Unis). Aux Etats Unis, pour ce qui est du diagnostic, le coût d'une scintigraphie osseuse est estimée entre 3836\$ et 4689\$, la recherche des chaînes libres sériques est estimée entre 165\$ et 201\$, l'immunofixation sur l'électrophorèse des protéines sériques est estimée entre 56\$ et 67\$, la recherche de protéinurie de Bence Jones est estimée entre 91\$ et 111\$ et le test génétique est estimée entre 500\$ et 900\$. Le diagnostic coûterait environ 5300\$ +/- 650\$. Pour ce qui est du traitement, le Tafamidis coûte 652.5\$ par jour soit 121 598\$ pour 6 mois (133). Pour avoir un comparatif en Europe, le coût d'une scintigraphie osseuse est estimée à 179.9 +/- 92€, l'immunofixation des protéines sériques est estimée à 17.9 +/- 6.9€ et le test génétique est estimé à 338.8 +/- 210€ pour un diagnostic estimé entre 600 et 650€ en tenant compte de chaînes légères libres sériques et de la protéinurie de Bence Jones (134). En France, le Tafamidis 61 mg est affiché à 7261€ par boîte, soit 1 mois de traitement (135).

Lau et al. (133) n'ont pas trouvé d'arguments pour un dépistage large de l'amylose cardiaque à transthyrétine chez tous les patients américains atteints d'ICFEP avec HVG que ce soit sur l'amélioration de la qualité de vie individuelle ou sur les coûts de santé pour la société. Le facteur limitant pour proposer cette stratégie est principalement le coût du Tafamidis en vigueur aux Etats Unis.

Formiga et al. (134) se sont intéressés au coût des patients diagnostiqués versus non diagnostiqués en Espagne sans prendre en compte le coût du Tafamidis. Ils ont retrouvé une diminution relative de la mortalité de 28.5% à 1 an, 15.4% à 5 ans, 8.1% à 10 ans et 3.9% à 15 ans pour un gain d'année de vie par patient estimé à 4.6 mois à 5 ans, 9 mois à 10 ans et 11.3 mois à 15 ans. Une réduction absolue du nombre d'hospitalisation de 10.1% la première

année est également retrouvée. Enfin, l'étude a montré une économie par patient diagnostiqué de 212€ à 1 an, 2 289€ à 5 ans, 2 859€ à 10 ans et 2 906 € à 15 ans. Ces études semblent contradictoires mais il est probable qu'en intégrant le coût du Tafamidis dans l'étude espagnole, les patients diagnostiqués seraient une source de dépense supplémentaire.

### 3. Biais et forces

Nos analyses, de par le design et le caractère rétrospectif de l'étude, pouvait comporter des biais et en premier lieu, un biais de sélection. Le mode de sélection des patients reposait sur le codage CIM-10. La grande majorité des patients a été incluse grâce au code CIM-10 de diagnostic principal : [E85.4 - Amylose limitée à un ou plusieurs organe(s)] et/ou [I43.1 - Myocardiopathie au cours de maladies métaboliques] qui étaient présents sur le courrier de sortie. Nous avons pu rattraper quelques dossiers grâce au code CCAM : [PAQL003 - Scintigraphie osseuse du corps entier en un temps [temps tardif]] selon les modalités décrites dans la partie méthode. Nous pensons que des erreurs humaines lors du codage sont tout à fait possibles et auraient pu faire perdre quelques dossiers. En continuant dans la sélection des malades, le codage avait permis de sortir tous les dossiers de patients avec mention d'amylose. Nous les avons triés pour ne retenir que ceux atteints d'amylose cardiaque. Entre 2013 et 2016, certains patients avec un codage compatible étaient diagnostiqués "amylose cardiaque non AL et non AA" et le terme amylose cardiaque à transthyrétine n'était jamais mentionné. Selon la présence de pic monoclonal et/ou chaînes légères, l'aspect IRM cardiaque et la fixation à la scintigraphie osseuse quand elles étaient disponibles, nous avons pu requalifier ces patients en amylose cardiaque à transthyrétine. Nous avons exclu des patients devant la présence d'un pic monoclonal concomitant alors qu'ils semblaient bel et bien atteints d'amylose à transthyrétine.

Ensuite des biais d'informations sont tout à fait possibles étant donné le design de l'étude. Premièrement, l'analyse des dossiers médicaux a mis en évidence d'importantes différences qualitatives entre les dossiers. D'une part, des habitudes de services différentes pour compléter les dossiers les ont rendu relativement hétérogènes. Un nombre non négligeable des patients de notre cohorte (15 patients soit 34%) ont été diagnostiqués en cardiologie avec des passages en médecine interne antérieurs. Le suivi et les hospitalisations

suivantes ont été plus volontiers réalisées dans les services de cardiologie dans ces cas là. Ensuite, certaines données se sont révélées assez difficiles à recueillir avec un risque important de biais d'information (comme par exemple les données cliniques et les antécédents dont la date de première décompensation cardiaque).

Enfin l'étude n'a inclus que de 44 patients ce qui n'est pas surprenant étant donné la population cible : patients atteints de cardiopathie amyloïde à transthyrétine = pathologie rare; hospitalisés avant ou au moment du diagnostic en médecine interne = mode de découverte atypique. Par conséquent, les analyses statistiques manquaient de puissance et une différence entre deux groupes n'a pu être observée que si elle était très importante. Les analyses de suivi manquaient forcément de robustesse étant donné le design rétrospectif du travail. Il y avait un nombre conséquent de données manquantes et de perdus de vue.

Notre travail a aussi des qualités. Il s'agit du premier travail étudiant spécifiquement les patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine dans les services de médecine interne. Notre travail a permis de décrire cette population et de quantifier la présence des facteurs de risque cardiovasculaires, comorbidités et des signes extracardiaque de l'amylose cardiaque à transthyrétine. Ensuite, nous avons remarqué que certaines données étaient présentes de façon systématique sur les courriers de sortie avec un taux d'erreur que l'on peut juger assez faible (par exemple les traitements de sortie d'hospitalisation, les électrocardiogrammes, ou le type d'insuffisance cardiaque). Enfin, nous avons sélectionné des critères que nous jugeons pertinents cliniquement pour réaliser nos analyses statistiques (comme par exemple le délai d'errance diagnostique, le délai du diagnostic au décès et le du taux de réhospitalisation à 1 an).

## 4. Signification de l'étude

Les conséquences des résultats de notre étude pour l'exercice clinique restent modestes. Nos résultats soulignent tout de même que l'amylose cardiaque à transthyrétine est une maladie avec laquelle il va falloir composer dès à présent dans les services de médecine interne. Les drapeaux rouges cliniques, biologiques et électrocardiographiques semblent rentables et doivent faire l'objet de recherche attentive chez les patients à risque afin d'initier une stratégie diagnostique non invasive le plus tôt possible.

## 5. Ouverture

Notre travail laisse tout de même derrière lui de nombreuses questions sans réponses : quel est l'impact du délai d'errance diagnostique sur la qualité de vie ? Quel est l'impact du délai diagnostique sur la survie en intégrant la gravité des malades ? Quelles sont les différences entre les patients des services de médecine interne et de cardiologie ? Quels sont les comportements des prescripteurs sur les traitements de l'amylose cardiaque à transthyrétine en France ? Quel est l'impact du délai d'errance diagnostique sur le coût de la prise en charge ?

Nous pourrions envisager de faire une étude similaire mais de façon prospective, en incluant chaque patient au moment du diagnostic. Cela permettrait d'atténuer le biais d'information et de pouvoir mieux cerner la sévérité des malades. Nous pourrions réaliser une étude monocentrique évaluant des patients diagnostiqués en médecine interne et en cardiologie pour comparer ces malades dans un premiers temps, puis comparer l'impact du service diagnostic sur la survie et le nombre de réhospitalisations. Etant donné le caractère assez fiable des traitements à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation sur les courriers de sortie,

nous pourrions évaluer rétrospectivement le comportement des prescripteurs de façon plus précises en intégrant la notion de diminution et majoration de dose des traitements clés de l'insuffisance cardiaque et poursuivre le recueil de données aux consultations et hospitalisations ultérieures. Nous pourrions évaluer l'impact sur la survie et le taux de réhospitalisation selon les traitements prescrits. Enfin nous pourrions effectuer une étude de registre à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) afin d'évaluer les coûts et les économies potentielles du diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine en France après la mise sur le marché du Tafamidis. Nous pourrions également tenter de simuler ces données pour le Patisiran qui est depuis peu, la nouvelle molécule disponible dans l'amylose cardiaque à transthyrétine.

## Conclusion

La bonne prise en charge des malades passe par une bonne connaissance de la maladie causale. Or les présentations atypiques de maladies courantes ou certaines maladies rares peuvent constituer des freins au diagnostic juste et être source d'errance diagnostique, contribuant à un déclin de l'espérance de vie et étant à minima une importante source de stress pour les patients. La décompensation cardiaque est un mode d'entrée fréquent dans les services de médecine interne et l'amylose cardiaque à transthyrétine semble être une cause de plus en plus fréquemment rencontrée dans nos services. Cette cardiopathie restrictive liée à des dépôts de fibrilles amyloïdes, protéines insolubles pour l'organisme, grève le pronostic des malades et nécessite une prise en charge adaptée avec la possibilité d'introduction de traitement spécifique.

L'objectif de ce travail rétrospectif était de décrire les caractéristiques des patients et de leurs parcours, du diagnostic au décès chez nos patients orientés en médecine interne dans les trois services de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, à savoir l'ancien Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques regroupé actuellement avec le Service de Médecine Interne de Hautepierre, le Service de Médecine Interne du Nouvel Hôpital Civil et le Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique du Nouvel Hôpital Civil. Quarante- quatre patients ont été inclus dont 66% d'hommes avec un âge moyen de 83.7ans au diagnostic. Le délai moyen d'errance diagnostique était de 37 mois. L'ICFEP était le type d'insuffisance cardiaque le plus fréquemment retrouvé. Le délai moyen entre le diagnostic et le décès était de 22 mois pour une moyenne de 4 hospitalisations dans ce même délai. Le délai moyen entre le diagnostic et la



première réhospitalisation était de 9 mois. Notre étude a retrouvé significativement plus de patients diagnostiqués pour une amylose cardiaque à transthyrétine dans les services de Médecine Interne des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sur les 5 dernières années. Notre étude a aussi mis en évidence un délai diagnostique plus faible chez les patients décédés nous faisant suspecter que la gravité de la maladie ait un lien avec le délai diagnostique.

La prise en charge de l'amylose cardiaque à transthyrétine est de mieux en mieux codifiée avec de nombreux travaux en cours pour améliorer la prise en charge et renforcer l'arsenal thérapeutique. Nous espérons que notre travail puisse sensibiliser nos collègues non cardiologues à cette maladie. Nous souhaitons également que ce travail puisse éclaircir certains points flous concernant la prise en charge de ces malades et participer à un meilleur dialogue avec les cardiologues dans notre centre.

VU

Strasbourg, le 14.05.2024

Le président du jury de thèse

Professeur E. ANDRES

**Professeur Emmanuel ANDRES**

Spécialiste en Médecine Interne  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Président de la C.M.E.  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Service de Médecine Interne - Hôpital de Hautecourbe  
Tél.: 03.88.12.71.33 ou 03.88.10.11.26  
Email: emmanuel.andres@ch-strasbourg.fr  
N° RPPS: 1000243331

VU et approuvé

Strasbourg, le 15 MAI 2024

Le Doyen de la Faculté de Médecine,  
Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



## Bibliographie:

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 10 nov 2018;392(10159):1789-858.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. août 2002;4(4):531-9.
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 20 mars 2018;137(12):e67-492.
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet Lond Engl*. 10 févr 2018;391(10120):572-80.
6. Andrès E, Talha S, Zulfiqar AA, Hajjam M, Ervé S, Hajjam J, et al. Current Research and New Perspectives of Telemedicine in Chronic Heart Failure: Narrative Review and Points of Interest for the Clinician. *J Clin Med*. 13 déc 2018;7(12):544.
7. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. déc 2017;19(12):1574-85.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 3 mai 2022;145(18):e895-1032.
9. Kimmoun A, Takagi K, Gall E, Ishihara S, Hammoum P, El Bèze N, et al. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):420-31.
10. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 13 févr 2019;364:l223.
11. Nakamaru R, Shiraishi Y, Kohno T, Nagatomo Y, Akiyama H, Motoya Y, et al. Treatment patterns and trajectories in patients after acute heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail* [Internet]. [cité 30 déc 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf2.14635>
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 oct 2023;44(37):3627-39.
13. Virchow R. Neue Beobachtungen über amyloide Degeneration. *Virchows Arch*. févr 1857;11(2):188-9.
14. Wiley.com [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Amyloid Proteins: The Beta Sheet Conformation and Disease | Wiley. Disponible sur:

- <https://www.wiley.com/en-ie/Amyloid+Proteins%3A+The+Beta+Sheet+Conformation+and+Disease-p-9783527619344>
15. Andrade C, Araki S, Block WD, Cohen AS, Jackson CE, Kuroiwa Y, et al. Hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 1970;13(6):902-15.
  16. Reimann HA, Koucky RF, Eklund CM. Primary Amyloidosis Limited to Tissue of Mesodermal Origin. *Am J Pathol.* nov 1935;11(6):977-988.3.
  17. King LS. Atypical amyloid disease, with observations on a new silver stain for amyloid. *Am J Pathol.* sept 1948;24(5):1095-115.
  18. Buerger L, Braunstein H. Senile cardiac amyloidosis. *Am J Med.* 1 mars 1960;28(3):357-67.
  19. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1978;75(9):4499-503.
  20. Westermark P, Natvig JB, Johansson B. Characterization of an amyloid fibril protein from senile cardiac amyloid. *J Exp Med.* 1 août 1977;146(2):631-6.
  21. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* avr 1990;87(7):2843-5.
  22. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* déc 2022;29(4):213-9.
  23. Zampieri M, Nardi G, Del Monaco G, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *Int J Cardiol.* 15 juill 2021;335:123-7.
  24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Amylose AL. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3385053/fr/amylose-al](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385053/fr/amylose-al)
  25. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fernald JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, 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(4):319-28.
  26. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2012;30(9):989-95.
  27. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 14 déc 2023;
  28. Hester LL, Gifkins DM, M Bellew K, Vermeulen J, Schechter JM, Strony J, et al. Diagnostic delay and characterization of the clinical prodrome in AL amyloidosis among 1523 US adults diagnosed between 2001 and 2019. *Eur J Haematol.* oct 2021;107(4):428-35.
  29. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 18 janv 2018;378(3):241-9.
  30. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J.* 4 août 2021;11(8):139.
  31. Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, Waibel C, Caspar C, Lerch E, et al. Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden. *Hematol Oncol.* déc 2019;37(5):595-600.
  32. Manwani R, Sachchithanatham S, Mahmood S, Foard D, Sharpley F, Rezk T, et al. Treatment of IgM-associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood.* 16 août 2018;132(7):761-4.
  33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Amylose AA. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3187210/fr/amylose-aa](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187210/fr/amylose-aa)

34. Amylose AA : Généralités [Internet]. 2017 [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/amylose-aa/generalites/>
35. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 2 janv 2020;27(1):1-12.
36. Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2018;25(1):37-45.
37. Ioannou A, Porcari A, Patel RK, Razvi Y, Sinigiani G, Martinez-Naharro A, et al. Rare Forms of Cardiac Amyloidosis: Diagnostic Clues and Phenotype in Apo AI and AIV Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. juill 2023;16(7):523-35.
38. Kelly JW, Colon W, Lai Z, Lashuel HA, McCulloch J, McCutchen SL, et al. Transthyretin quaternary and tertiary structural changes facilitate misassembly into amyloid. *Adv Protein Chem*. 1997;50:161-81.
39. Magalhães J, Eira J, Liz MA. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology. *Cell Mol Life Sci*. 1 sept 2021;78(17):6105-17.
40. Dellière S, Frenkiel J, Hervann A, Neveux N, De Bandt JP, Cynober L. Transthyrétine : les recommandations françaises du diagnostic de dénutrition sont-elles en adéquation avec la prévalence de la dénutrition hospitalière ? *Nutr Clin Métabolisme*. 1 juin 2016;30(2):131-2.
41. Gomes JR, Nogueira RS, Vieira M, Santos SD, Ferraz-Nogueira JP, Relvas JB, et al. Transthyretin provides trophic support via megalin by promoting neurite outgrowth and neuroprotection in cerebral ischemia. *Cell Death Differ*. 1 nov 2016;23(11):1749-64.
42. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts*. 1 mars 2014;5(1):45-54.
43. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*. 5 août 2022;118(18):3517-35.
44. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry*. 19 mars 2013;52(11):1913-26.
45. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Amylose cardiaque. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-du-c%C5%93ur/amylose-cardiaque>
46. Hiroyuki S, Naoko Y, Yasuyuki T, Yoshiyuki S. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene*. 1 janv 1985;37(1):191-7.
47. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 7 juill 2020;324(1):79-89.
48. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 14 févr 2013;34(7):520-8.
49. Gorram F. Épidémiologie génétique et estimation du risque de maladie (pénétrance) des amyloses héréditaires à transthyrétine [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Est; 2021 [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03663459>
50. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 21 mars 2023;81(11):1076-126.
51. Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Fournier P, et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. *Orphanet J Rare Dis*. 6 nov 2023;18(1):345.
52. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, 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. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9.
53. Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 14 déc

- 2016;37(47):3525-31.
54. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):512-26.
  55. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1 juill 2014;63(25 Pt A):2852-61.
  56. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 7 oct 2017;38(38):2879-87.
  57. Scully PR, Treibel TA, Fontana M, Lloyd G, Mullen M, Pugliese F, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 30 janv 2018;71(4):463-4.
  58. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* août 2016;9(8):e005066.
  59. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 mars 2016;9(3):325-7.
  60. Singal AK, Bansal R, Singh A, Dorbala S, Sharma G, Gupta K, et al. Concomitant Transthyretin Amyloidosis and Severe Aortic Stenosis in Elderly Indian Population: A Pilot Study. *JACC CardioOncology.* oct 2021;3(4):565-76.
  61. Nietlispach F, Webb JG, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, et al. Pathology of transcatheter valve therapy. *JACC Cardiovasc Interv.* mai 2012;5(5):582-90.
  62. Marcoux J, Mangione PP, Porcari R, Degiacomi MT, Verona G, Taylor GW, et al. A novel mechano-enzymatic cleavage mechanism underlies transthyretin amyloidogenesis. *EMBO Mol Med.* oct 2015;7(10):1337-49.
  63. Cantarutti C, Mimmi MC, Verona G, Mandaliti W, Taylor GW, Mangione PP, et al. Calcium Binds to Transthyretin with Low Affinity. *Biomolecules.* 2 août 2022;12(8):1066.
  64. Ricci F, Ceriello L, Khanji MY, Dangas G, Bucciarelli -Ducci Chiara, Di MM, et al. Prognostic Significance of Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* janv 2021;14(1):293-5.
  65. Cannata F, Chiarito M, Pinto G, Villaschi A, Sanz-Sánchez J, Fazzari F, et al. Transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* oct 2022;9(5):3188-97.
  66. Aimo A, Camerini L, Fabiani I, Morfino P, Panichella G, Barison A, et al. Valvular heart disease in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 22 sept 2023;
  67. Donà C, Nitsche C, Koschutnik M, Heitzinger G, Mascherbauer K, Kammerlander AA, et al. Unveiling Cardiac Amyloidosis, its Characteristics, and Outcomes Among Patients With MR Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge MV Repair. *JACC Cardiovasc Interv.* 12 sept 2022;15(17):1748-58.
  68. Fagot J, Lavie-Badie Y, Blanchard V, Fournier P, Galinier M, Carrié D, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2 déc 2020;8(1):438-46.
  69. Gonzalez-Lopez E, Escobar-Lopez L, Obici L, Satri G, Bezard M, Saith SE, et al. Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. *JACC CardioOncology.* nov 2022;4(4):442-54.
  70. Porcari A, Bussani R, Merlo M, Varrà GG, Pagura L, Rozze D, et al. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly Patients Undergoing Post-mortem Examination. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:749523.
  71. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Méjean S, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and

- preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 1 sept 2016;32(9):1403-13.
72. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 11 juin 2019;73(22):2872-91.
  73. Vergaro G, Aimo A, Rapezzi C, Castiglione V, Fabiani I, Pucci A, et al. Atrial amyloidosis: mechanisms and clinical manifestations. *Eur J Heart Fail*. nov 2022;24(11):2019-28.
  74. Krishnappa D, Dykoski R, Can I, Mbai M, Anand IS, Florea V, et al. Atrial Fibrillation in the Elderly: The Role of Sub-Clinical Isolated Cardiac Amyloidosis. *Sci Rep*. 12 nov 2019;9(1):16584.
  75. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, Ribes D, Huart A, Cintas P, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2019;26(3):128-38.
  76. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 12 févr 2019;73(5):589-97.
  77. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, Passino C, et al. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 5 avr 2022;79(13):1288-303.
  78. Zinellu A, Mangoni AA. Serum Prealbumin Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med [Internet]*. 2021 [cité 13 janv 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.638529>
  79. Cappelli F, Tini G, Russo D, Emdin M, Del Franco A, Vergaro G, et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2021;28(1):12-8.
  80. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 20 nov 2007;116(21):2420-6.
  81. Cariou E, Sanchis K, Rguez K, Blanchard V, Cazalbou S, Fournier P, et al. New Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists Among Patients With Cardiac Amyloidosis: Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:742428.
  82. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satrio G, Renju M, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. août 2022;24(8):1387-96.
  83. Napolitano A, De Michieli L, Sinigiani G, Berno T, Cipriani A, Spiezia L. Thromboembolic and Bleeding Events in Transthyretin Amyloidosis and Coagulation System Abnormalities: A Review. *J Clin Med*. 20 oct 2023;12(20):6640.
  84. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 avr 2020;6(4):351-61.
  85. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 21 oct 2022;43(40):3997-4126.
  86. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Hanna M, Kanj M, Patel DR, et al. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1 août 2020;128:140-6.
  87. Aaseth E, Christiansen JR. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in pacemaker patients. *ESC Heart Fail*. 10 janv 2024;
  88. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, Canepa M, Musumeci B, Cipriani A, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1227-36.
  89. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 1 déc

- 2015;66(21):2451-66.
90. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 20 févr 2013;8:31.
  91. Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, Sekijima Y, Washimi Y, Shimizu Y, et al. Biochemical characteristics of variant transthyretins causing hereditary leptomeningeal amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* déc 2005;12(4):216-25.
  92. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH -J., Simoneau D, Ong M, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* mars 2016;21(1):5-9.
  93. Gallo-Fernández I, López-Aguilera J, González-Manzanares R, Pericet-Rodriguez C, Carmona-Rico MJ, Perea-Armijo J, et al. Clinical differences between transthyretin cardiac amyloidosis and hypertensive heart disease. *Med Clin (Barc).* 2 déc 2023;S0025-7753(23)00607-3.
  94. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* mars 2017;10(3):e005588.
  95. Khedraki R, Robinson AA, Jordan T, Grodin JL, Mohan RC. A Review of Current and Evolving Imaging Techniques in Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* mars 2023;25(3):43-63.
  96. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 14 juin 2016;133(24):2404-12.
  97. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart.* 2023;18(1):59.
  98. Alexander KM, Witteles RM. Bone Scintigraphy Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Still Much to Learn. *JACC Cardiovasc Imaging.* juin 2020;13(6):1322-4.
  99. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* mars 2013;6(2):195-201.
  100. Saro R, Pavan D, Porcari A, Sinagra G, Mojoli M. Lights and Shadows of Clinical Applications of Cardiac Scintigraphy with Bone Tracers in Suspected Amyloidosis. *J Clin Med.* 10 déc 2023;12(24):7605.
  101. Delbarre MA, Girardon F, Roquette L, Blanc-Durand P, Hubaut MA, Hachulla É, et al. Deep Learning on Bone Scintigraphy to Detect Abnormal Cardiac Uptake at Risk of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* août 2023;16(8):1085-95.
  102. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol.* 1 févr 2018;72:71-9.
  103. Poullot E, Oghina S, Kalsoum S, Damy T. Les amyloses cardiaques. *Ann Pathol.* 1 févr 2021;41(1):25-37.
  104. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Saïle R, Facon T, Bataille D, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. a prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum.* 1993;36(5):691-7.
  105. Bézard M, Kharoubi M, Galat A, Le Bras F, Poullot E, Molinier-Frenkel V, et al. Real-Life Evaluation of an Algorithm for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* janv 2023;98(1):48-59.
  106. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation.* 29 nov 2022;146(22):1657-70.
  107. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, Mora N, Pomares A, Gonzalez-Vioque E, et al. Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with

- transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2367-73.
108. Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med.* déc 2020;82:7-15.
109. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 7 août 2018;39(30):2799-806.
110. Benson MD, Dasgupta NR, Rao R. Diagnosis and Screening of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Current Strategies and Guidelines. *Ther Clin Risk Manag.* 14 août 2020;16:749-58.
111. Adam RD, Coriu D, Jercan A, Bădeliță S, Popescu BA, Damy T, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail.* août 2021;8(4):2380-96.
112. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 5 juill 2018;379(1):11-21.
113. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med.* 26 oct 2023;389(17):1553-65.
114. Judge DP, Kristen AV, Grogan M, Maurer MS, Falk RH, Hanna M, et al. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther.* juin 2020;34(3):357-70.
115. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol.* 2022;269(12):6416-27.
116. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(6):1011-20.
117. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy | NEJM [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805689?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805689?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)
118. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* févr 2021;23(2):277-85.
119. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 11 janv 2024;390(2):132-42.
120. Nuvolone M, Girelli M, Merlini G. Oral Therapy for the Treatment of Transthyretin-Related Amyloid Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 18 déc 2022;23(24):16145.
121. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 25 déc 2013;310(24):2658-67.
122. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med.* 20 juill 2023;389(3):239-50.
123. Prothena Biosciences Limited. A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Intravenous PRX004 in Subjects With Amyloid Transthyretin (ATTR) Amyloidosis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 août [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT03336580. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03336580>
124. Staron A, Connors LH, Ruberg FL, Mendelson LM, Sancherawala V. A new era of amyloidosis: the trends at a major US referral centre. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* déc 2019;26(4):192-6.
125. Kharoubi M, Bézard M, Galat A, Le Bras F, Poullot E, Molinier-Frenkel V, et al.



- History of extracardiac/cardiac events in cardiac amyloidosis: prevalence and time from initial onset to diagnosis. *ESC Heart Fail.* déc 2021;8(6):5501-12.
126. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time Course of Common Clinical Manifestations in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Delay From Symptom Onset to Diagnosis. *J Card Fail.* 1 févr 2018;24(2):131-3.
127. Jung MH, Chang S, Han EJ, Youn JC. Multimodal Imaging and Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *Diagn Basel Switz.* 3 mars 2022;12(3):627.
128. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2 juill 2019;140(1):16-26.
129. Martyn T, Saef J, Dey AR, Khedraki R, Jain V, Collier P, et al. Racial and Genetic Differences in Presentation of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy With Impaired Left Ventricular Function. *JACC Heart Fail.* 1 sept 2022;10(9):689-91.
130. Saef J, Martyn T, Ray Dey A, Khedraki R, Ives L, Collier P, et al. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Clinical Trajectories of Transthyretin Cardiac Amyloidosis with Systolic Dysfunction. *J Clin Med.* 23 nov 2023;12(23):7250.
131. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* mai 2019;21(5):553-76.
132. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J.* 14 août 2023;44(31):2893-907.
133. Lau ATC, DiDomenico RJ, Kim K. Cost-effectiveness of systematic screening and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in United States. *Int J Cardiol.* 1 mars 2024;398:131598.
134. Formiga F, García-Pavía P, Martín Sánchez FJ, Navarro-Ruiz A, Rubio-Terrés C, Peral C, et al. Health and economic impact of the correct diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* oct 2021;21(5):1127-33.
135. Fiche info - VYNDAQEL 61 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61420887>

## DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine  
maïeutique et sciences de la santé  
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : JANNOT Prénom : Xavier

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 ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

À Strasbourg, le 07/05/24

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

