



HAL
open science

Amylose et accumulation multi-organes du radiotracteur osseux ^{99m}TC -HMDP

Nathan Malka

► **To cite this version:**

Nathan Malka. Amylose et accumulation multi-organes du radiotracteur osseux ^{99m}TC -HMDP. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02486157

HAL Id: dumas-02486157

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02486157>

Submitted on 20 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2018

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2018ANTI0330

**Amylose et accumulation multi-organes
du radiotracteur osseux ^{99m}TC -HMDP**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de l'Université Paris
Est Créteil et examinée par les enseignants de ladite Faculté pour le compte de la
Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD de l'Université des Antilles

Le 10 octobre 2018

Pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine

Par MALKA Nathan

Examineurs de la thèse :

Monsieur Thibaud DAMY

Monsieur Emmanuel ITTI

Monsieur Jean-François DEUX

Monsieur Jocelyn INAMO

Madame Mukedaisi ABULIZI

Professeur, Président du jury

Professeur,

Professeur,

Docteur,

Docteur, Directrice de thèse

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE

Faculté de Médecine

École doctorale pluridisciplinaire

Thèse pour le doctorat en Médecine

Nathan MALKA

***Amylose et accumulation multi-organes du
radiotracteur osseux ^{99m}Tc -HMDP***

Sous la direction du Dr Mukedaisi ABULIZI

Thèse soutenue le 10 octobre 2018 à la Faculté de Médecine de l'Université Paris Est Créteil et examinée par les enseignants de ladite Faculté pour le compte de la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD de l'Université des Antilles

N : 2018ANTI0330

Jury :

Thibaud DAMY, PU-PH, CHU Henri Mondor, Université Paris Est Créteil,
Président

Emmanuel ITTI, PU-PH, CHU Henri Mondor, Université Paris Est Créteil,
Rapporteur

Jean-François DEUX, PU-PH, CHU Henri Mondor, Université Paris Est
Créteil, Rapporteur

Jocelyn INAMO, MCU-PH, CHU Martinique, Université des Antilles

Dédicaces

A ma famille, que j'aime.

Papa, Maman, Ruth, Zachary, Samuel et Benjamin

A mes grands-parents

Michèle, Danièle, Frédérique

Yossi, Anaëlle, Maximilien, Maud-Hélène, Donatien, Anaëlle, Corentin.

A ma Clémence

A mes collègues, à mes amis,

Yaïr, Judith, Julien, Dany, Simon, Sarah, Dina, Yaakov, Michael, Judith,
Ilana, Léonor, Nathan, Abi, Jérém, Benjamin, Mendy, Mendy, Mika, Sophie,
Nicolas, Lionel, Eve, Esther, Vincent, Aurélien, Omar, Paul , Driss, Marine,
Hélène, Thomas, Pauline, Hu, Julien, Aydine, Simon, Laurent, Morgane,
Rémi, Valentine, Anaïs Philippe, Guillaume, Fabien, Alexandre, Marine,

Raphaël, Jérôme,

Aux oubliés, que le destin m'aidera peut-être à recroiser

Remerciements

A Madame le Docteur Mukedaisi ABULIZI, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Je vous remercie pour le temps que vous avez su prendre et me consacrer et aux réponses que vous avez pu m'apporter.

A Monsieur le Professeur Emmanuel ITTI, vous qui m'avez accueilli au sein de votre service et m'accorder votre confiance. Je vous remercie pour vos enseignements et d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Thibaud DAMY, je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils. Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Jean-François DEUX, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Jocelyn INAMO, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis très touché de votre déplacement à cette occasion.

A l'équipe du service de médecine nucléaire du CHU Henri Mondor, pour son professionnalisme, son dévouement, son accueil et sa bonne humeur.

Aux différentes équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai pu travailler jusqu'à présent, et grâce auxquelles j'ai pu améliorer mes pratiques.

Liste des abréviations

¹²³ I	Iode 123
^{99m} Tc	Technecium 99 métastable
A-TTR	Amylose héréditaire à TTR
AA	Amyloïde A
AEF	Amyloidosis Enhancing Factor
AL	Chaîne(s) légère(s) des immunoglobulines
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAF	Cardiomyopathie Amyloïde Familiale
CT	Computer Tomography
DPD	Dicarboxy-Propane Diphosphate
ECV	Volume extracellulaire
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
Gd	Gadolinium
HMDP	Hydroxy-Méthylène Di-Phosphate
HTA	Hypertension artérielle
ICV	Volume intracellulaire
Ig	Immunoglobuline(s)
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISA	International Society of Amyloidosis

MADI	Methodological Amyloidosis Diagnosis Index
MGUS	Gammopathie monoclonale de significativité indéterminée
NTproBNP	N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PAF	Polyneuropathie Amyloïde Familiale
SAA	Serum Amyloid A
SAP	Serum Amyloid P
SLG	Strain Longitudinal Global
TDM	Tomodensitométrie à rayons X
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons
TNF	Tumor Necrosis Factor
TTR	Transthyrétine
VAT	Volume amyloïde total
wt-TTR	Amylose à TTR native
β 2M	Béta-2-Microglobuline

RESUME

Introduction : Les formes AL et TTR de l'amylose sont les plus fréquentes. Elles occasionnent des atteintes viscérales systémiques. Notre étude a évalué l'apport de la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP dans le diagnostic non invasif de ces atteintes et l'implication clinique des informations recueillies.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique de 308 patients ayant eu une scintigraphie au ^{99m}Tc -HMDP entre octobre 2012 et décembre 2016. Un balayage corps entier au temps précoce suivi d'une acquisition TEMP/TDM thoraco-abdominale a été réalisée après l'injection de 650 ± 12 MBq (Precedence, Philips). L'analyse visuelle et quantitative des images a été réalisée par 2 observateurs indépendants et permettait une classification MADI des patients. MADI 0 : absence d'accumulation ; MADI 1 : hyperfixations viscérales unique ou multiple non myocardique ; MADI 2 : hyperfixation myocardique exclusive ; MADI 3 : hyperfixation myocardique associé à une/des fixations viscérales. Le diagnostic d'amylose était confirmé par biopsie cardiaque ou tissulaire périphérique.

Résultats : On comptait 308 patients, dont 247 amyloses (75 A-TTR, 107 wt-TTR et 65 AL) et 61 patients témoin. 187 patients avaient une atteinte myocardique (100% des TTR contre 7,7% du groupe AL ($p < 0,0001$)). Les atteintes pulmonaires et pleurales étaient les plus fréquentes parmi les atteintes

systemiques (18,1% des TTR contre 10,7% des AL). Les autres atteintes systemiques étaient retrouvées en faibles proportions. La classe MADI 0 permettait d'exclure l'amylose TTR. La classe MADI 1 orientait vers une amylose AL et les classes MADI 2 et 3 vers une amylose TTR ($p < 0,0001$). L'atteinte multi-organe était de mauvais pronostic chez les patients wt-TTR (HR 5,68 ; IC95% 1,87 – 17,3 ; $p < 0,0001$). Dans l'amylose AL, l'atteinte scintigraphique était de mauvais pronostic (HR 2,45 ; IC95% 1,07 – 5,63 ; $p = 0,025$), sans que l'atteinte myocardique ne soit un facteur pronostique péjoratif surajouté.

Conclusion : La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP temps précoce permet de mettre en évidence des sites d'accumulation systemiques dans les amyloses AL et TTR. La classification MADI apporte des éléments d'orientation diagnostique et permet d'évaluer la sévérité de la maladie et la stratification de son risque.

ABSTRACT

Introduction: AL and TTR forms of amyloidosis are the most frequent and cause systemic visceral damage. Our study evaluated the contribution of ^{99m}Tc-HMDP bone scintigraphy in the non-invasive diagnosis of these lesions and the clinical implication of the information collected.

Material and methods: This is a retrospective, single-center study of 308 patients who had a ^{99m}Tc-HMDP bone scintigraphy between October 2012 and December 2016. A whole-body scan at an early time, followed by thoracoabdominal SPECT/CT acquisition was performed after injection of 650 ± 12 MBq (Precedence, Philips). The visual and quantitative analysis of the HMDP uptake was performed by 2 independent observers and allowed a MADI classification of the patients. MADI 0: no accumulation; MADI 1: non-myocardial single or multiple visceral accumulations; MADI 2: exclusive myocardial accumulation; MADI 3: myocardial accumulation associated with visceral fixation(s). The diagnosis of amyloidosis was confirmed by cardiac or peripheral tissue biopsy.

Results: 308 patients, including 247 amyloses (75 A-TTR, 107 wt-TTR and 65 AL) and 61 control patients. 187 patients had myocardial involvement (100% of TTR versus 7.7% of AL group ($p < 0.0001$)). Pulmonary and pleural involvement were the most frequent among systemic disorders (18.1% of TTR

versus 10.7% of AL). Other systemic disorders were found in smaller proportions. The class MADI 0 allowed to exclude TTR amyloidosis. The MADI 1 class was directed towards AL amyloidosis and the MADI classes 2 and 3 towards TTR amyloidosis ($p < 0.0001$). Multi-organ involvement in wt-TTR patients was associated with lower survival (HR 5.68, 95% CI 1.87-17.3, $p < 0.0001$). In AL amyloidosis, scintigraphic involvement was associated with poor prognosis (HR 2.45, 95% CI 1.07 - 5.63, $p = 0.025$), without myocardial involvement being an overadded prognostic factor.

Conclusion: Early ^{99m}Tc -HMDP bone scintigraphy revealed systemic accumulation sites in AL and TTR amyloidosis. The MADI classification provides diagnostic guidance, assesses the severity of the disease and the stratification of its risk.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
RAPPELS.....	19
<i>Chapitre I : Physiopathologie</i>	<i>20</i>
<i>Chapitre II : Pathogénie et épidémiologie.....</i>	<i>25</i>
I. Amylose AA.....	25
II. Amylose AL.....	26
III. Amylose TTR.....	28
IV. Amylose à β2-Microglobuline	30
<i>Chapitre III : Diagnostic et atteinte d'organes</i>	<i>32</i>
I. Diagnostic biologique	32
II. Atteintes d'organes.....	34
A. Atteinte cardiaque	34
B. Atteinte neurologique.....	36
C. Atteinte rénale	37
D. Atteinte pleuro-pulmonaire.....	38
E. Atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL) et ophtalmologique	40

<i>F. Atteinte des viscères abdominaux : tube digestif, tissu péritonéal, foie et rate</i>	<i>40</i>
<i>G. Atteintes ostéo-articulaires.....</i>	<i>42</i>
<i>H. Atteintes multi-viscérales de l'amylose.....</i>	<i>43</i>
III. Amylose et imagerie.....	44
<i>A. Imagerie de la charge amyloïde.....</i>	<i>44</i>
Le ¹²³ I-SAP	44
Le ¹⁸ F-Florbetapir	45
Le ¹¹ C- PIB :	46
<i>B. Imagerie du retentissement de l'amylose</i>	<i>46</i>
Radiographie	47
Échographie	47
Tomodensitométrie à rayons X.....	49
Imagerie par résonance magnétique.....	49
Scintigraphie	51
1. La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates	51
2. La scintigraphie au ¹²³ I-MIBG	52
3. La TEP/IRM au ¹⁸ F-FNa.....	52
Endoscopie et chirurgie.....	53

Chapitre IV : Thérapeutique	54
I. Traitement étiologique	54
A. Amylose AA	54
B. Amylose AL	54
Évaluation de la réponse hématologique	55
Évaluation des atteintes d'organes sous traitements	56
C. Amylose TTR	57
Stabilisateurs protéiques	57
Inhibiteurs nucléotidiques.....	59
D. Amylose Beta-2-microglobuline	59
II. Traitement symptomatique	59
PARTIE II : TRAVAIL EFFECTUE - ETUDE CLINIQUE	62
I. Introduction et objectifs du travail	62
II. Matériel et méthodes	64
1. <i>Patients</i> :.....	64
2. <i>Méthodes</i>	64
3. <i>Analyses statistiques</i> :.....	67
4. <i>Éthique</i> :	68

III. Résultats.....	68
A. <i>Caractéristiques de la population de l'étude</i>.....	68
B. <i>Résultats de la scintigraphie (Tableaux 4 et 5)</i>.....	73
Accumulation myocardique	75
Accumulation viscérale extra-myocardique	76
Récapitulatif des atteintes par profil d'amylose.....	80
C. <i>Classification MADI</i>	83
D. <i>Caractère pronostique de la classification MADI</i>.....	84
IV. Discussion.....	87
Atteintes scintigraphiques et amylose.....	87
Valeur pronostique de la classification MADI	89
Limites de l'étude	89
CONCLUSION	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Flow Chart.....	69
Figure 2. Atteinte scintigraphique myocardique	75
Figure 3. Atteinte scintigraphique pleuro-pulmonaire.....	76
Figure 4. Atteinte scintigraphique digestive et péritonéale	77
Figure 5. Atteinte scintigraphique hépatique.....	78
Figure 6. Atteinte scintigraphique splénique	79
Figure 7. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients A-TTR	81
Figure 8. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients wt-TTR	81
Figure 9. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients AL	82
Figure 10. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients témoins....	82
Figure 11. Répartition des patients selon la classification MADI	83
Figure 12. Mortalité toutes causes à 48 mois, selon la classification MADI - Groupe TTR.....	85
Figure 13. Mortalité toutes causes à 48 mois, selon la classification MADI - Groupe AL.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Précurseurs protéiques des fibrilles amyloïdes chez l'homme	22
Tableau 2. Caractéristiques de la population	70
Tableau 3. Caractéristiques de la population de patients atteints d'amylose ..	72
Tableau 4. Comparatif des sites d'accumulation du radiotracer 99mTC-HMDP selon le profil d'amylose	73
Tableau 5. Comparatif des sites d'accumulation du radiotracer 99mTC-HMDP entre les différentes populations d'amylose	74

INTRODUCTION

L'amylose est un ensemble de maladies rares, qui se caractérisent par l'accumulation de dépôts protéiques au sein des matrices extracellulaires de l'organisme.

Le diagnostic de la maladie est anatomopathologique. Il repose sur l'identification des dépôts amyloïdes en microscopie, lesquels présentent des caractéristiques communes : une coloration au Rouge Congo, ainsi qu'une biréfringence en lumière polarisée.

A ce jour, plus de trente-six protéines sont connues pour être responsables de cette maladie. Parmi les plus fréquentes, on retrouve :

- La transthyrétine (TTR), avec deux formes d'expression de la maladie : l'une génétique héréditaire (A-TTR), l'autre secondaire à l'accumulation de la protéine native (wild type, pour wt-TTR). Sa prévalence diffère selon la région géographique et l'on retrouve plus fréquemment les formes héréditaires au Portugal ainsi qu'en Suède.
- Les chaînes légères d'immunoglobulines (AL), qui se déposent au sein des tissus lorsqu'elles sont produites en excès (myélome, gammopathies monoclonales). La maladie peut s'exprimer sous forme d'atteinte localisée ou systémique. Sa prévalence est estimée entre 1 et 5 cas pour 100 000 habitants (orphanet)

- La SAA, ou sérum amyloïde A (amylose AA), est produite en excès dans les inflammations chroniques. L'amylose AA reste fréquente dans les pays en voie de développement, du fait de pathologies infectieuses chroniques comme la tuberculose. Sa prévalence mondiale est estimée entre 1 à 5 cas pour 100 000 habitants (orphanet).

L'amylose est responsable d'un dysfonctionnement progressif des organes atteints et le pronostic est corrélé aux atteintes myocardiques et rénales. Pour le clinicien, l'enjeu est de déterminer les atteintes cliniques mais aussi infracliniques de la maladie, afin de débiter un traitement adapté et d'assurer le suivi évolutif. La nécessité d'un diagnostic précoce est exacerbée par le développement des thérapeutiques.

Les études antérieures ont démontré les excellentes performances diagnostiques de la scintigraphie osseuse aux biphosphonates dans le cadre de l'atteinte cardiaque de l'amylose TTR. L'examen, non invasif, retrouvait une hyperfixation des parois myocardiques. Cette anomalie n'était pas présente dans les atteintes AL, hormis quelques rares cas sévères. Galat et al ont retrouvé des performances identiques lors de la réalisation de scintigraphies osseuses au temps précoce. Ces données ont permis une réduction significative de la durée de l'examen.

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP (hydroxyméthylène diphosphonate) est un examen de routine de médecine nucléaire. Une accumulation du radiotraceur dans le muscle cardiaque permet d'orienter le diagnostic vers une forme TTR de l'amylose.

Le but de notre étude est de déterminer l'utilité de la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP dans l'évaluation des atteintes systémiques des amyloses AL et TTR, afin de vérifier :

- 1) La corrélation entre l'accumulation du radiotraceur viscérale pathologique (cardiaque et extracardiaque) et le diagnostic anatomopathologique d'amylose,
- 2) La différence cartographique de la distribution du radiotraceur entre les types AL et TTR,
- 3) Le rôle de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic différentiel de sous-groupes des patients AL et TTR,
- 4) La corrélation entre les atteintes systémiques en scintigraphie osseuse et le pronostic de la maladie.

RAPPELS

Le terme « amylose » a été introduit dans la littérature médicale par Rudolph Virchow en 1854. Il dérive du latin « amyllum », ou du grec « amydon », en référence à l'amidon et à la cellulose. L'amylose était décrite comme une maladie d'expression clinique hétérogène, avec une diversité des organes susceptibles d'être atteints. Les classifications de l'époque différenciaient déjà des formes localisées et des formes systémiques. Le caractère familial était fortement suspecté dans certains tableaux de la maladie. L'avènement de la microscopie et la découverte de dépôts amyloïdes lors des autopsies ont permis de mieux comprendre la maladie.

Chapitre I : Physiopathologie

Jusqu'en 1859, le microscope de laboratoire ne permettait pas de différencier l'amylose et l'amyloïde. Les lames étaient traitées puis colorées par l'iodine et l'acide sulfurique¹, donnant un aspect similaire aux anomalies. C'est alors que Friedrich et Kekule ont démontré l'absence de carbohydrates au sein des dépôts d'amylose. Bien plus tard, seront découvertes les propriétés de coloration de ces dépôts par la Thioflavine et le Rouge Congo, puis en 1953 le caractère réfringent en lumière polarisée par Missmahl et Hartwig². Enfin, la microscopie électronique à partir de 1959, puis la diffraction en rayons X ont permis de mieux cerner leur organisation structurelle.

Nous savons aujourd'hui que l'amylose est une maladie secondaire à des dépôts, formés d'agrégats protéiques, au sein d'un ou plusieurs tissus.

Ces agrégats s'organisent autour d'un noyau. Ils sont constitués de fines fibrilles filamenteuses organisées en structure fibrillaires. Les fibrilles ont un diamètre de 25 à 35 Angstrom et les structures fibrillaires ont un diamètre de 60 à 130 Angstrom. Les fibrilles s'entremêlent selon un mécanisme de torsion dans leur grand axe pour constituer les structures fibrillaires d'environ 1000 à 16 000 Angstrom de longueur. La structure s'organise dans l'espace pour aboutir à la formation de feuillets Béta orientés perpendiculairement au grand axe de chaque structure fibrillaire³.

La constitution moléculaire des dépôts d'amylose varie. Certains composants seront retrouvés de façon quasi constante⁴ :

- Le « P component »,
- Le « serum amyloid P » ou SAP,
- Ainsi que d'autres constituants peu spécifiques : les héparanes sulfates, les protéoglycanes, les glycosaminoglycanes...

Sa stabilité résulte de l'interaction de ces protéines, où le SAP et les héparanes jouent un rôle majeur. En effet, des expériences de surexpression d'héparanases ont montré une réduction de la charge amyloïde AA chez le murin⁵.

Ces dépôts s'accumulent au sein de la matrice extracellulaire de l'organe qui apparaît infiltrée et épaissie en microscopie électronique.

L'International Society of Amyloidosis (ISA) est une société savante émettant régulièrement des opinions et recommandations de bonnes pratiques concernant la pathologie. A ce jour, 36 protéines ont été répertoriées comme étant responsables d'amylose (*Tableau 1*). Parmi les plus fréquentes, on retrouve la Transthyrétine, les chaînes légères d'immunoglobulines, la Serum Amyloid AA et la β 2-microglobuline.

Tableau 1. Précurseurs protéiques des fibrilles amyloïdes chez l'homme

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
A β 2M	β 2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β 2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
A β	A β protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A β protein precursor, variant	L	H	CNS
A α Syn	α -Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant (Pro)calcitonin	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

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

*ADan is the product of the same gene as ABri.

**Also called amylin.

***Not proven by amino acid sequence analysis.

Une caractéristique majeure des dépôts d'amylose est leur résistance à la clairance protéolytique de l'organisme⁶. Des études de décellularisation sur des foies de souris ont montré la persistance des dépôts inchangés, malgré les traitements visant à les éliminer⁷. Cette avancée dans la compréhension de la maladie a permis de reconstituer des conditions thermodynamiques et environnementales favorables à leur formation et à la création de modèles animaux.

L'hypothèse physiopathologique actuelle propose que la progression de la maladie serait due à l'accumulation au sein de différents tissus de l'organisme de dépôts successifs d'agrégats protéiques qui ne peuvent pas être éliminés du fait d'une résistance à la protéolyse physiologique.

Cette résistance pourrait s'expliquer par différents mécanismes :

- Des modifications de la conformation tridimensionnelle de la protéine secondaire à des mutations au sein de certaines séquences nucléotidiques et causant des défauts de plicature et/ou la création d'un site à potentiel agrégatif⁸⁻⁹⁻¹⁰.
- La perte d'un site de liaison nécessaire à l'action des protéases, lui conférant une résistance à la clairance physiologique.

Outre le défaut de clairance, la progression de la maladie serait également favorisée par l'action de facteurs dits « pro-amyloïdogènes », ou « Amyloid Enhancing Factor » (AEF).

Lundmark et Co ont découvert que l'AEF pouvait être la protéine AA elle-même dans l'amylose AA. L'induction de la maladie a pu être réalisée par voie intraveineuse ou per os, la protéine s'avérant active à partir de doses minimales et avec une durée d'action prolongée puisque son activité se poursuivait bien après l'exposition au stimulus inflammatoire initial. Cette découverte a fait craindre aux chercheurs une transmission sur un modèle prion-like¹¹.

Suite à la compréhension d'une hétérogénéité microbiologique de l'amylose, l'ISA a proposé des critères diagnostiques concernant l'analyse microbiologique des tissus atteints.

L'atteinte amyloïde se définit par un dépôt de fibrilles insolubles au sein d'une matrice extracellulaire d'organes ou de tissus qui présente des caractéristiques spécifiques après traitement en laboratoire :

- Coloration par le Rouge Congo
- Biréfringence vert-jaune ou vert-orange à l'analyse microscopique en lumière polarisée

L'analyse par diffraction aux rayons X retrouve une structure organisationnelle en feuillets Béta.

L'identification protéique des dépôts est nécessaire à la poursuite de la démarche diagnostique et thérapeutique mais peut quant à elle se faire par de multiples techniques (WesternBlot, Spectroscopie de masse, Séquençage...).

Chapitre II : Pathogénie et épidémiologie

Dans ce chapitre, seront abordées des données de physiopathologie et d'épidémiologie concernant les formes AA, AL, TTR et β 2-microglobuline de l'amylose. Le chapitre suivant développera des données cliniques.

I. Amylose AA

La « Serum Amyloid A », ou SAA, est une protéine synthétisée à faibles doses au niveau hépatocytaire. Sa production peut être accrue sous la régulation des protéines de l'inflammation (IL-1, IL-6, TNFalpha). La SAA est dégradée en un peptide de 76 acides aminés dont la partie N-terminale constitue la protéine amyloïde A. Cette dernière se dépose sous forme de substance amyloïde au sein de différents organes, dont les plus fréquemment touchés sont : le rein, le tube digestif, le parenchyme hépatique, le cœur et les surrénales¹².

Anciennement qualifiée d'amylose « secondaire », l'amylose AA survient dans un contexte réactionnel inflammatoire chronique. La prévalence de la maladie est dépendante du niveau socio-économique de la zone géographique, de la prévalence des maladies inflammatoires et de l'accès des populations aux thérapeutiques.

En France, les étiologies d'amylose AA sont principalement la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la fièvre méditerranéenne familiale. Environ 300 cas sont recensés, avec une incidence de 30 nouveaux cas par an (Source : Association Française contre l'Amylose).

Dans le reste du monde, l'étiologie infectieuse chronique prédomine (tuberculose, dilatation des bronches etc.), avec une prévalence élevée estimée entre 1 et 5/10 000 habitants (Source : Orphanet¹³).

L'obésité, récemment évoquée comme facteur de risque de l'Amylose AA, semble être un paramètre indépendant de survenue de la maladie¹⁴.

II. Amylose AL

Les chaînes légères d'immunoglobulines (AL) peuvent se déposer sous forme de dépôts amyloïdes localisés ou diffus au sein de certains organes, entraînant le dysfonctionnement progressif¹⁵. Leur production en excès peut être due à l'existence d'un clone plasmocytaire médullaire, ou à une prolifération lymphocytaire B localisée.

Les taux normaux de chaînes légères libres sont, au niveau sanguin :

- Kappa : 3,3 – 19,4 mg/L
- Lambda : 5,71 – 26,3 mg/L
- Un ratio kappa/lambda entre 0,26 et 1,65.

Au niveau urinaire :

- Kappa : 1,35 - 24,19 mg/L
- Lambda : 0,24 - 6,66 mg/L
- Un ratio kappa/lambda entre 2,04 et 10,37

Parmi les causes les plus fréquentes de sécrétion inappropriée d'immunoglobulines (Ig) monoclonales, on retrouve les myélomes et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS). Toutes les sécrétions d'Ig ne conduisent pas au développement de l'amylose. Seules 9% des MGUS évolueront vers la maladie.

On distingue deux formes d'expression de l'amylose AL :

L'amylose AL systémique qui est généralement liée à la présence d'un clone plasmocytaire médullaire. Elle atteint différents organes dont les plus fréquemment touchés sont le cœur et les reins. Ensuite on retrouve des atteintes hépatiques, neurologiques (périphérique et autonome), digestives et des tissus mous. Son pronostic est essentiellement lié aux atteintes cardiaque et rénale.

L'amylose AL localisée est généralement la conséquence d'une production focale d'Ig par une prolifération lymphocytaire B. Les organes les plus fréquemment atteints sont la vessie, la peau, le larynx et les poumons. Elle est de meilleur pronostic que la précédente.

L'incidence de l'Amylose AL varie selon les régions. En Occident, l'incidence de la maladie est estimée entre 6 et 10 cas par million d'habitants et par an. La France compte environ 600 à 700 nouveaux cas par an. Sa prévalence mondiale se situe quant à elle entre 1 et 5 cas pour 10 000 habitants.

III. Amylose TTR

La Transthyrétine (TTR) est une protéine de transport plasmatique, synthétisée au niveau hépatique. Elle se présente à l'état stable sous la forme d'un tétramère, constitué d'un assemblage de quatre monomères. L'amylose TTR est secondaire à l'agrégation d'une forme dissociée monomérique de la protéine car des défauts conformationnels empêchent son maintien sous une forme de tétramère stable¹⁶.

On distingue deux formes de la maladie :

- Génétique, secondaire à une mutation modifiant la chaîne des acides aminés composant la protéine (amylose TTR « muted » dite m-TTR ou A-TTR),
- Secondaire à l'accumulation de la protéine TTR native non mutée (amylose TTR « wild type » dite wt-TTR).

Plus de 100 mutations génétiques prédisposant à l'amylose A-TTR ont été décrites. Le tableau clinique varie selon la mutation et la prévalence des mutations diffère selon la zone géographique. La transmission est autosomique dominante à pénétrance variable. Cet élément souligne l'importance du dépistage des apparentés.

Décrite en 1952, la Polyneuropathie Amyloïde Familiale (PAF) est majoritairement causée par la mutation Val30Met de la TTR. Son expression clinique débute généralement avant 40 ans, sous forme d'une neuropathie sensitivo-motrice et autonome. La prévalence de la mutation à l'échelle mondiale est inférieure à 1 pour 100 000 habitants. On retrouve cependant deux zones de forte prévalence de la mutation : le Portugal et la Suède.

La mutation Val122Ile est responsable de la Cardiomyopathie Amyloïde Familiale (CAF). Elle est retrouvée plus fréquemment chez le sujet Afro-Américain (prévalence estimée à 3-3,9%) que chez le sujet caucasien (0,44%). Elle est davantage décrite aux USA et dans la Caraïbe. Elle se manifeste cliniquement par une symptomatologie quasi exclusivement cardiaque. Le pronostic de la maladie repose essentiellement sur cette atteinte. Si elle est avérée, la survie à 5 ans est inférieure à 50%.

L'amylose wt-TTR n'implique pas de mutation de la protéine. De ce fait, le diagnostic repose sur l'identification des dépôts amyloïdes lors des biopsies et sur l'exclusion d'une forme génétique de la maladie. Son expression clinique est de survenue plus tardive, le plus souvent chez l'homme de plus de 60 ans. La symptomatologie est préférentiellement cardiaque, mais des atteintes ostéo-articulaires sont fréquemment rapportées.

IV. Amylose à β 2-Microglobuline

La production de β 2-microglobuline (β 2M) est liée à l'activité lymphocytaire B. La molécule est retrouvée à la surface de la plupart des cellules de l'organisme associée au complexe majeur d'histocompatibilité de type I. Son volume de distribution correspond à l'ensemble des compartiments liquidiens de l'organisme. Son élimination est exclusivement rénale, par les cellules épithéliales tubulaires.

Sa concentration plasmatique peut être augmentée par : un défaut d'élimination, un excès de production ou un excès de relargage. Cette dernière situation est rencontrée dans les contextes tumoraux avec lyse cellulaire (myélomes multiples, leucémies, lymphomes), ainsi que dans certaines maladies auto-immunes ou infectieuses¹⁷.

Chez l'insuffisant rénal et l'hémodialysé, la molécule s'accumule dans l'organisme. Sa concentration plasmatique peut augmenter jusqu'à 30 voire 50 fois les taux mesurés chez le sujet sain. Cette accumulation conduit à la formation de dépôts amyloïdes au sein des différents tissus de l'organisme. La prévalence de ce trouble survient très rarement dans les cinq ans suivants la dialyse, mais semble être constante passée la treizième année. L'atteinte la plus fréquente est ostéo-articulaire. L'infiltration macrophagique est fréquemment responsable d'un syndrome du canal carpien, d'une arthropathie destructive et de kystes osseux.

Chapitre III : Diagnostic et atteinte d'organes

La précocité du diagnostic est un enjeu majeur de la prise en charge. L'avènement de thérapeutiques spécifiques à certaines formes d'amyloses souligne la nécessité d'un bilan exhaustif et précis de la maladie et de son retentissement systémique.

I. Diagnostic biologique

L'identification histologique des dépôts d'amylose est la méthode diagnostique de référence. Elle s'effectue par biopsie de certains organes atteints¹⁸⁻¹⁹. On privilégiera le site le plus accessible et le moins invasif en pratique courante (graisse abdominale sous cutanée, glandes salivaires accessoires, muqueuse rectale). La rentabilité de ces biopsies varie cependant selon le type d'amylose.

La caractérisation des dépôts commence en microscopie optique. La coloration Rouge Congo révèle leur présence et la réfringence jaune-verte en lumière polarisée complète les critères ISA nécessaires au diagnostic histologique d'une atteinte amyloïde.

Dans un second temps, l'immunohistochimie peut identifier certaines protéines responsables d'amylose, notamment AA, TTR et B2-microglobulines, par l'utilisation d'anticorps spécifiques. La méthode est moins fiable dans l'amylose AL du fait d'une grande diversité des chaînes légères.

Le dosage sanguin de la protéine SAA permet de quantifier la charge amyloïde globale dans l'amylose AA. Sa prescription en soins courants est limitée en raison d'un coût élevé.

L'analyse protéomique pourrait devenir la nouvelle méthode de référence, avec une rentabilité proche de 100%. Elle emploie la spectrométrie de masse pour caractériser le contenu des dépôts après microdissection au laser. Récente et onéreuse, elle n'est pas encore accessible partout sur le globe.

Dans les formes génétiques, la recherche de la mutation permet de déterminer le mode de transmission, l'histoire naturelle prévisible, ainsi que le pronostic. Ces informations permettent une meilleure prise en charge du patient et de ses apparentés.

II. Atteintes d'organes

Chaque organe peut être touché par des dépôts d'Amylose. Ils entraînent son dysfonctionnement progressif et entravent ses fonctions physiologiques.

A. Atteinte cardiaque

Cette atteinte est capitale dans l'évaluation du pronostic²⁰. Elle est beaucoup plus fréquente dans les formes TTR. On rappelle que la CAF est secondaire à la mutation Val122Ile de la TTR.

L'ensemble des tissus cardiaques peuvent être atteints et la symptomatologie présentée est celle d'une insuffisance cardiaque.

L'examen clinique permet de retrouver :

- A l'interrogatoire : dyspnée, asthénie, perte de force et perte de poids. La survenue de palpitations, de lipothymies ou de syncopes doit faire suspecter des troubles du rythme ou de conduction.
- A l'examen physique, les signes d'insuffisance cardiaque sont prédominants à droite (œdèmes des membres inférieurs, ascite, hépatomégalie), parfois associés à des épanchements pleuraux. On peut également retrouver des arguments pour une atteinte nerveuse autonome (hypotension orthostatique, perte de l'arythmie sinusale physiologique).

Les examens paracliniques apportent d'autres éléments d'orientation :

L'électrocardiogramme (ECG) de repos peut noter :

- Un microvoltage des complexes QRS ($< 0,5\text{mV}$ dans les dérivations périphériques et $< 1\text{mV}$ dans les dérivations précordiales),
- Un aspect de pseudo-ondes Q de nécrose dans le territoire antérieur,
- Des troubles de repolarisation à type d'inversion des ondes T ou de dépression du segment ST.

Un Holter-ECG peut documenter l'atteinte dysautonomique, objectiver la perte de l'arythmie sinusale ou la survenue d'épisodes d'arythmies.

Les biomarqueurs sanguins (NTproBNP, Troponine T et I) manquent de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic, mais leur élévation est un marqueur de mauvais pronostic.

L'apport des différentes modalités d'imagerie sera détaillé dans le paragraphe III. « Amylose et imagerie ». L'infiltration myocardique apparaîtra sous la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique restrictive.

La preuve histologique de l'atteinte amyloïde est réalisée par biopsie endomyocardique. Sa sensibilité proche de 100% a comme avantage d'écarter les diagnostics différentiels de cardiomyopathies infiltratives. Cependant, son invasivité et les risques liés aux complications de la procédure limitent sa

réalisation systématique en routine. La biopsie d'un site plus accessible et à moindre risque sera donc privilégiée.

On retiendra comme critères diagnostic de l'atteinte cardiaque :

- Une infiltration amyloïde à la biopsie endomyocardique

OU

- Une hypertrophie ventriculaire gauche $> 12\text{mm}$ à l'échocardiographie en l'absence d'une autre cause d'hypertrophie (dont HTA) et la positivité d'une biopsie d'un site périphérique.

B. Atteinte neurologique

Les amyloses AA, AL, $\beta 2\text{M}$ et TTR ont une expression neurologique majoritairement périphérique : sensitive, motrice et/ou autonome²¹.

L'atteinte périphérique se manifeste par des neuropathies à prédominance sensibles, motrices, voire plus diffuses avec des polyneuropathies sensitivomotrices. Elle occasionne des faiblesses musculaires ou des déficits proprioceptifs. La mononeuropathie est plus fréquente sur le nerf médian, se traduisant par un syndrome du canal carpien.

L'atteinte nerveuse autonome est plus fréquente chez les patients PAF. Elle peut toucher les systèmes cardiovasculaires (dysautonomie cardiaque, hypotension orthostatique), gastro-intestinaux (gastroparésie, constipation, vomissements et diarrhées postprandiales) et/ou génito-urinaires (rétention urinaire, incontinence et dysfonction érectile).

L'atteinte neurologique centrale est beaucoup plus rare. Quelques cas d'atteintes leptoméningées et oculaires²² sont rapportés.

C. Atteinte rénale

Les amyloses AA et AL sont les principales responsables des atteintes rénales contrairement aux formes TTR où l'atteinte est classiquement absente. D'autres amyloses plus rares comme celles dues aux protéines ALECT2, au Fibrinogène A (AFib), aux Apolipoprotéines, au Lysozyme et à la Gelsoline, semblent également occasionner des atteintes rénales.

La distribution des dépôts à l'intérieur de l'organe varie selon l'amylose. Le tableau clinique est par conséquent différent selon la forme de la maladie.

L'atteinte glomérulaire se révèle par un syndrome néphrotique : une protéinurie >3g/24h majoritairement constituée d'albumine, une hypoalbuminémie <35g/L et des œdèmes périphériques.

Les atteintes interstitielles ou vasculaires réduisent le débit de filtration glomérulaire.

Une série rétrospective descriptive de biopsies rénales de la Mayo Clinic²³ retrouvait :

- Une atteinte glomérulaire dans les amyloses : AA et AFib (100%), aux AL (97%), ALECT 2 (85%) et AApo (67%).
- Une atteinte interstitielle dans les amyloses : ALECT2 et AApo (100%), AA (73%), aux AL (58%) et AFib (33%).
- Une atteinte vasculaire dans les amyloses : AA (88%), AL (85%), ALECT2 (77%), AFib (50%) ou AApo (33%).

La charge globale des dépôts au sein de l'organe ne semblait pas être l'unique paramètre responsable de l'insuffisance rénale. Une action toxique directe des précurseurs amyloïdes est suspectée, impliquant des interactions avec des récepteurs membranaires et l'internalisation des agrégats²⁴.

D. Atteinte pleuro-pulmonaire

On distingue plusieurs formes de la maladie selon la localisation des dépôts²⁵.

On retrouvera : des atteintes pulmonaires alvéolo-septales, nodulaires et trachéobronchiques ; ainsi que des atteintes pleurales.

L'atteinte alvéolo-septale a une distribution lésionnelle suivant le trajet des septa alvéolaires et des parois vasculaires. La plèvre peut être atteinte, particulièrement sur son feuillet viscéral. Majoritairement retrouvée dans les amyloses AL systémiques, on peut la voir également dans les formes AA et TTR. Ces atteintes sont pour la plupart asymptomatiques, rapportées sur des séries d'autopsies.

L'atteinte nodulaire est plus fréquente dans les formes AL localisées. Des atteintes parenchymateuses sont décrites, tout comme d'autres atteintes hautes au niveau du larynx. Leur découverte nécessite de rechercher une forme systémique de la maladie.

L'atteinte trachéobronchique infiltre la sous-muqueuse des voies respiratoires hautes. La symptomatologie est plus marquée et l'on peut retrouver : une dyspnée, une toux et parfois des hémoptysies. Ces atteintes trachéobronchiques sont majoritairement retrouvées dans les amyloses AL localisées, parfois dans les formes AA et AL systémiques. Le diagnostic est histologique, réalisé par bronchoscopie et biopsie transbronchique. Le pronostic vital peut être engagé suivant la sévérité de l'atteinte.

Le tissu pleural peut être le siège d'infiltrations, se manifestant sous formes de plaques et/ou d'épaississements. On rapporte des atteintes pleurales diagnostiquées après thoracoscopie, ponction d'un épanchement²⁶ ou biopsie de masse suspecte de mésothéliome²⁷.

E. Atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL) et ophtalmologique

Les atteintes ORL peuvent concerner les régions nasopharyngées, buccales et laryngées. Peu ou pauci-symptomatiques, elles deviennent parlantes en cas d'atteinte haute²⁸.

L'atteinte ophtalmologique est décrite dans les amyloses TTR sous forme d'une baisse d'acuité visuelle par atteinte vitréenne²⁹.

F. Atteinte des viscères abdominaux : tube digestif, tissu péritonéal, foie et rate

La symptomatologie clinique est peu spécifique, et n'oriente pas à priori vers le diagnostic.

L'atteinte digestive occasionne une perte de poids, des diarrhées et un syndrome de malabsorption. Peuvent s'associer des douleurs abdominales, ainsi que des hémorragies digestives hautes ou basses. Parfois fatales, elles grèvent le pronostic. La régression de la charge amyloïde pourrait améliorer la survie de ces patients³⁰.

Le tissu péritonéal peut être infiltré³¹. Le tableau est peu spécifique et différentes publications rapportent une présentation clinique frustrante associant des douleurs abdominales et de l'ascite. Les explorations retrouvaient des masses et adénopathies mésentériques dont l'histologie apportait le diagnostic définitif. La prévalence de l'atteinte semble difficile à évaluer³².

L'atteinte hépatique semble fréquente, estimée autour de 70% dans l'amylose. Elle serait plus fréquente dans les formes AA et AL pour être anecdotique dans les atteintes wt-TTR³³. Elle est révélée par des perturbations du bilan hépatique, un ictère, une stéatorrhée et une anorexie.

L'ascite et la splénomégalie feront évoquer une hypertension portale. Quelques cas de rupture splénique sont publiés, rapportées comme la conséquence d'une infiltration capsulaire³⁴. Les études d'imagerie aux traceurs de la plaque amyloïde rapportent une prévalence de cette atteinte chez 100% des amyloses AA et 72% des amyloses AL³⁵.

Les sites préférentiels des biopsies sont gastriques et duodénaux. La biopsie hépatique est classiquement déconseillée du fait d'un risque hémorragique accru.

G. Atteintes ostéo-articulaires

L'atteinte ostéo-articulaire de l'amylose est connue³⁶ mais sa symptomatologie n'est pas spécifique. Afin de ne pas la méconnaître, le clinicien devra rester critique et ne pas évoquer de diagnostics différentiels « faciles » sur des arguments de fréquence.

L'amylose AL est responsable de :

- Polyarthrites,
- Syndromes du canal carpien,
- Myosites.

La polyarthrite amyloïde est bilatérale et symétrique, d'installation progressive. Elle peut mimer une atteinte rhumatoïde avec un œdème inflammatoire et des nodules périarticulaires. Elle touche le dos des mains, les poignets, les épaules et les genoux. Les tissus mous adjacents sont le siège d'une infiltration occasionnant des défauts de mobilité des extrémités et un aspect pseudo-athlétique.

Le syndrome du canal carpien est un symptôme fréquent dont la particularité dans l'amylose est qu'il survient fréquemment de manière bilatérale.

Les myosites sont rares et la présentation clinique n'est pas différente de celle d'une autre cause inflammatoire. L'électromyogramme présente un tracé myogène et une neuropathie peut y être associée.

L'amylose à β 2M occasionne des atteintes articulaires, capsulaires, ligamentaires et tendineuses. Toutes les articulations peuvent être atteintes mais toucheront davantage les épaules, les poignets, les hanches et le rachis. Fréquemment symptomatiques et invalidantes, elles surviendront chez des patients dialysés, avec une sévérité corrélée à la durée d'évolution de la maladie.

Les amyloses héréditaires à TTR n'occasionnent que rarement des atteintes articulaires. Un syndrome du canal carpien bilatéral est fréquemment retrouvé dans la forme wt-TTR.

H. Atteintes multi-viscérales de l'amylose

L'amylose est une maladie systémique, au diagnostic exhaustif difficile. Le bilan lésionnel doit s'étendre à l'ensemble de l'organisme, avec l'arrière-pensée d'une prise en charge de lésions à des stades infracliniques.

III. Amylose et imagerie

Les différentes modalités d'imageries ont un rôle important dans le diagnostic d'amylose. Certains permettent l'évaluation de la charge amyloïde globale. D'autres évaluent le retentissement de la maladie sur un ou plusieurs organes.

A. Imagerie de la charge amyloïde

Seule la médecine nucléaire dispose aujourd'hui des moyens d'imagerie permettant une évaluation systémique de la maladie par l'emploi d'une gamma caméra (scintigraphie et tomographie par émission monophotonique (TEMP)) et de la tomographie par émission de positons (TEP).

Le ^{123}I -SAP

L'iode 123 (^{123}I) est un traceur radioactif qui, marqué au SAP, permet d'obtenir un traceur des dépôts amyloïdes.

Développé dans les années 90 en Angleterre à partir du plasma d'un donneur, l'article princeps décrivait la distribution de 200 MBq/200 μg de ^{123}I -SAP après injection IV à des patients atteints d'amylose (AA, AL et formes familiales) comparativement à des sujets sains. Le recueil des rayonnements par gamma-camera et la reconstruction tridimensionnelle de leurs points d'origine

permettait une cartographie précise des dépôts. Les anomalies constatées à l'imagerie étaient retrouvées lors des autopsies de patients décédés(34)⁻³⁷.

Une atteinte splénique était décrite comme constante dans l'amylose AA, tandis que les amyloses AL présentaient un profil lésionnel plus hétérogène et diffus (hépatique, rénal, splénique, pulmonaire, cardiaque, cutané et digestif).

Aucun des sujets du groupe témoin ne présentait de captation du produit.

La technique présente une très bonne sensibilité, l'avantage d'une évaluation non invasive, reproductible et fiable de l'extension de la maladie. Aucun effet secondaire à son administration n'a été rapporté. Cependant, la nécessité d'utilisation des produits dérivés du plasma humain pour la production du SAP a engendré des conflits juridiques et éthiques, notamment en France, où il est indisponible. A l'échelle mondiale, le produit n'est disponible que dans de rares centres experts.

Le ¹⁸F-Florbetapir

Le radiotracer ¹⁸F marqué au Florbetapir a été étudié depuis 2010 dans le cadre du diagnostic de la maladie d'Alzheimer³⁸.

Il fut développé suite à des travaux mentionnant sa haute affinité avec les fibrilles A β . Sa commercialisation a suivi l'étude démontrant une corrélation entre l'imagerie cérébrale par technique de tomographie par émission de positons (PET) et les données d'autopsie.

Le produit fut secondairement utilisé pour évaluer les atteintes myocardiques amyloïdes³⁹. Comparé au ¹²³I-SAP, le ¹⁸F-Florbetapir avait des performances diagnostiques satisfaisantes permettant l'évaluation des atteintes systémiques des amyloses AL et TTR (spléniques, rénales, hépatiques, pulmonaires, pancréatiques etc)⁴⁰. Les études disponibles à ce jour n'ont pas réussi à démontrer son utilité pour réévaluer ces lésions après traitement.

Le ¹¹C- PIB :

Le radiotracteur ¹¹Carbone marqué au « Pittsburgh compound B » (PiB), est un autre radiotracteur développé pour l'imagerie TEP dans le cadre du diagnostic de la maladie d'Alzheimer⁴¹. Évalué dans l'amylose systémique AL et TTR, l'accumulation du produit a pu être observée au sein de nombreux organes. La biopsie a permis de démontrer une bonne corrélation entre l'imagerie TEP et les atteintes tissulaires⁴².

B. Imagerie du retentissement de l'amylose

L'évaluation du retentissement de la maladie peut être réalisé par l'intermédiaire de moyens d'imagerie invasifs ou non invasifs.

Radiographie

La radiographie peut être utile dans l'évaluation de la sévérité des atteintes ostéo-articulaires. Elle est le plus souvent normale, mais peut parfois documenter une déminéralisation osseuse ou un épaississement périarticulaire.

Échographie

L'échographie est un outil d'utilisation simple permettant d'évaluer de nombreux paramètres. Il est principalement utilisé dans l'évaluation des atteintes cardiaques et rénales.

L'échocardiographie est l'examen de choix pour évaluer le retentissement cardiaque de l'infiltrat amyloïde. Non invasif, accessible, il apporte de nombreux éléments d'orientation diagnostic et pronostic(19).

L'imagerie bidimensionnelle retrouve habituellement une hypertrophie concentrique ventriculaire gauche, des parois épaissies ainsi qu'un aspect scintillant et granuleux du myocarde. Les cavités ventriculaires sont de faible volume et l'appareil valvulaire peut apparaître infiltré, remanié. L'atteinte du ventricule droit est possible.

La fonction systolique évaluée par la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est préservée au début de la maladie. L'étude de la déformation systolique longitudinale du ventricule gauche (Strain Longitudinal Global, SLG) permet de retrouver une anomalie caractéristique : il apparaît perturbé

avant la survenue d'une baisse de la FEVG. Cette altération apparaît plus marquée à l'étage basal et épargne l'apex. On parle d'«apical sparing». La reconstitution en plan 2D des valeurs de déformations du SLG donne un aspect dit « en œil de bœuf ». L'hypothèse d'une infiltration amyloïde plus précoce à l'étage basal a pu être confirmée lors d'études comparant les données échographiques et scintigraphiques⁴³.

L'infiltration amyloïde au sein du muscle cardiaque occasionne une dysfonction diastolique par défaut de compliance. Le profil de remplissage mitral devient restrictif ($E/A > 2$) et les pressions de remplissage ventriculaire gauche augmentent (E/Ea moyen > 13). Secondairement, les oreillettes se dilatent ($> 28\text{mL}$).

L'absence d'autres étiologies expliquant le tableau renforce cette hypothèse diagnostique.

On retiendra de l'échographie rénale que les perturbations biologiques en faveur d'une chronicité de l'atteinte contrastent avec l'absence d'atrophie à l'imagerie.

A l'étage digestif, l'échographie permet de guider certaines explorations endoscopiques et améliorer la rentabilité diagnostique des biopsies(29).

Tomodensitométrie à rayons X

L'imagerie par tomodensitométrie à rayons X (TDM) retrouve des anomalies non spécifiques de la maladie. Sont décrits : des épaissements tissulaires secondaires à l'infiltrat, des plages hétérogènes des parenchymes pulmonaires(24), des nodules pleuraux ou des voies respiratoires hautes⁴⁴.

Imagerie par résonance magnétique

Le myocarde est l'organe bénéficiant le plus de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle apporte des informations anatomiques descriptives et fonctionnelles, et on retiendra l'intérêt de séquences T1 avant puis après injection de gadolinium, les images en acquisition T2, le T1 mapping et le calcul du volume extracellulaire myocardique (ECV)⁴⁵.

Les images pondérées T1 obtenues après injection de gadolinium montrent des plages de rehaussement tardif. Ils sont classiquement décrits dans le sous-endocarde, mais d'autres localisations diffuses ou en mottes peuvent aussi être retrouvées.

Les valeurs du T2 myocardique peuvent orienter vers une forme de la maladie. Des valeurs normales (51.1 ± 3.1) sont retrouvées chez le sujet sain. Les valeurs les plus élevées (63.2 ± 4.7 ms) sont en faveur d'une amylose AL, et des valeurs intermédiaires (56.2 ± 3.1 ms) sont en faveur d'une forme TTR.

Dans l'amylose, l'annulation du signal myocardique avant celui du Blood-Pool modifie les images de T1-mapping. Des valeurs plus élevées seraient retrouvées dans l'amylose AL. Cette technique pourra être particulièrement utile chez l'insuffisant rénal pour qui la toxicité du gadolinium limite son utilisation.

Le calcul du volume extracellulaire myocardique (ECV), le volume intracellulaire (ICV), et le volume amyloïde total (VAT) seraient corrélés à la charge amyloïde globale.

On aura : $ECV = \lambda (1 - \text{hématocrite})$,

avec $\lambda = \frac{[(1/T1 \text{ myocardium post-Gd}) - (1/T1 \text{ myocardium pre-Gd})]}{[(1/T1 \text{ blood pool post-Gd}) - (1/T1 \text{ blood pool pre-Gd})]}$,

$ICV = 1 - ECV$

$VAT = ECV \times \text{Volume ventriculaire gauche}$

Ils ne semblent pas pouvoir différencier les formes AL des formes TTR.

Dans les atteintes ostéo-articulaires et musculaires, l'IRM apporte des éléments d'orientation non spécifiques (hyposignaux, épaissements synoviaux avec rehaussements tardifs, signes inflammatoires locaux).

Scintigraphie

1. La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates

La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates est aujourd'hui utilisée pour caractériser l'atteinte amyloïde TTR⁴⁶. Les principaux vecteurs bisphosphonates sont l'hydroxyméthylène diphosphonate (HMDP) et le dicarboxypropane diphosphonate (DPD), tous deux marqués au ^{99m}Technecium (^{99m}TC).

Le radiotracer interagit avec les dépôts d'amylose pour des raisons encore inexpliquées et s'accumule dans le myocarde. Cette propriété est constante dans l'atteinte TTR et très peu retrouvée dans les autres formes de la maladie. L'équipe de Galat a démontré d'excellentes performances diagnostiques du traceur ^{99m}TC-HMDP dans l'amylose cardiaque TTR⁴⁷. Elle a pu comparer des clichés scintigraphiques précoces et tardifs et démontrer une reproductibilité de ces performances diagnostiques aux deux temps d'acquisition⁴⁸. Ces résultats ont eu un impact significatif sur la prise en charge des patients en permettant une réduction du temps d'examen.

L'équipe de Capelli a rapporté dans une publication récente l'existence d'une corrélation entre l'accumulation pulmonaire du ^{99m}TC-HMDP et l'intensité de la captation myocardique chez le patient TTR⁴⁹. Ces données suggèrent la possibilité d'une évaluation des atteintes systémiques de la maladie par technique scintigraphique.

2. La scintigraphie au ^{123}I -MIBG

Le MIBG (méta-iodo-benzylguanidine) est un analogue des neurotransmetteurs sympathiques. Marqué à l' ^{123}I ode, il permet la mesure de l'état d'innervation sympathique myocardique. La mesure du ratio de captation du produit entre le cœur et le médiastin à 4 heures de l'injection de MIBG (HM4) permet de classer le patient comme « normal » ($\text{HM4} \geq 1,85$) ou « anormal » ($\text{HM4} < 1,85$). Chez les patients TTR mutés, longtemps asymptomatiques, le suivi par scintigraphie au MIBG permet de détecter plus précocement l'entrée dans la maladie⁵⁰.

3. La TEP/IRM au ^{18}F -FNa

L'imagerie hybride, couplant les technologies TEP et IRM, aura l'avantage d'apporter lors d'un même examen des informations structurelles et métaboliques. Le ^{18}F -Sodium Fluoride a été étudié à ce propos dans la détection des atteintes myocardiques des amyloses AL et TTR⁵¹. De courtes séries rapportent une accumulation myocardique en cas d'atteinte TTR, contre l'absence d'accumulation dans les formes AL ou les sujets sains. D'autres études devraient confirmer ou infirmer ces résultats préliminaires.

Endoscopie et chirurgie

Les publications concernant la description endoscopique des atteintes amyloïdes digestives ne sont pas concordantes concernant la distribution de l'atteinte et la forme de la maladie⁵². Tous les étages du tube digestif peuvent être atteints, de l'œsophage à la muqueuse rectale. Les dépôts peuvent être superficiels ou profonds, être responsables de lésions protrusives dans la lumière digestive, d'ulcérations ou des fragilités pariétales.

En laryngoscopie, des dépôts d'amylose ont été décrits sous formes d'épaississements et de nodules macroscopiquement visibles⁵³. En chirurgie, des atteintes inflammatoires et nodulaires pleurales ont été objectivées lors de thoracoscopies⁵⁴.

Chapitre IV : Thérapeutique

Que l'atteinte soit locale ou systémique, une prise en charge précoce est indispensable. Les moyens thérapeutiques actuels ont pour objectif de prendre en charge l'étiologie de la maladie ainsi que les symptômes occasionnés⁵⁵.

I. Traitement étiologique

A. Amylose AA

Le traitement de la maladie inflammatoire causale est la pierre angulaire de la prise en charge. Les thérapeutiques sont différentes selon la maladie. Ils font appel à la colchicine pour la Fièvre méditerranéenne familiale, aux Anti-TNF et aux immunosuppresseurs dans d'autres maladies rhumatismales etc.

B. Amylose AL

L'objectif thérapeutique est d'arrêter le processus de synthèse des chaînes légères⁵⁶. Les associations de chimiothérapies et la transplantation de cellules souches autologues sont les thérapeutiques de première ligne, hors contre-indications. La morbi-mortalité de l'amylose AL est mixte : liée aux atteintes

d'organes de la maladie mais aussi aux effets secondaires des thérapeutiques toxiques administrés.

Chez le sujet jeune présentant une atteinte myocardique sévère isolée, la transplantation peut être proposée. La survie dans ce contexte reste limitée.

Évaluation de la réponse hématologique

La réponse hématologique au traitement est évaluée par la « difference free light chain » (dFLC), correspondant au différentiel de concentration sérique entre les chaînes légères responsables du tableau (« involved ») et celles non responsables (« uninvolved »). Les taux normaux des chaînes légères kappa et lambda sont détaillés dans chapitre II. Paragraphe II. Amylose AL.

La réponse au traitement est dite complète quand on obtient :

- La normalisation de la concentration sérique des chaînes légères,
- Et une immunofixation négative dans le sang et les urines.

La réponse est considérée comme partielle quand :

- La dFLC diminue de plus de 50% sans sa normalisation.

On parle de « très bonne réponse partielle » lorsque :

- La dFLC diminue de plus de 50 % et est <40mg/L.

Une diminution de la dFLC de moins de 50% de sa valeur initiale est en faveur d'une absence de réponse au traitement.

*Évaluation des atteintes d'organes sous
traitements*

La réponse aux thérapeutiques s'évalue par le suivi de biomarqueurs spécifiques à l'organe.

Concernant l'atteinte cardiaque, la réponse au traitement est obtenue si on constate :

- Une diminution de plus de 2mm du septum interventriculaire,
- Une majoration de 20% de la FEVG,
- Une amélioration de la symptomatologie d'au moins deux classes NYHA sans majoration des diurétiques,

Dans les cas où la clairance rénale est supérieure à 44mL/min/1,73m², la non augmentation de l'épaisseur septale associée à une baisse significative du NTproBNP (>30% et >300ng/mL) est également en faveur d'une réponse au traitement.

Concernant l'atteinte hépatique, sont en faveur d'une réponse au traitement :

- Une diminution de 50% des phosphatases alcalines,
- Une diminution de la flèche hépatique d'au moins 2cm.

Concernant l'atteinte rénale, sont en faveur d'une réponse au traitement :

- Une diminution de 50% de la protéinurie des 24h en l'absence d'altération concomitante de la fonction rénale (diminution de la clairance > 25% ou hausse de la créatininémie > 0.5mg/dL).

C. Amylose TTR

La transplantation hépatique, d'efficacité limitée, a longtemps été proposée comme traitement de référence des amyloses A-TTR.

L'objectif actuel n'est plus de rétablir une synthèse protéique physiologique. L'industrie pharmaceutique développe deux axes thérapeutiques : des molécules aux propriétés stabilisatrices de la TTR et des oligonucléotides aux propriétés inhibitrices de sa synthèse hépatique.

Les études de suivis de patients laissent entrevoir une efficacité variable des thérapeutiques selon l'Amylose⁵⁷. Ces éléments soulignent l'importance de la recherche et du développement de plusieurs lignes de traitements pouvant agir à différents niveaux des mécanismes physiopathologiques de la maladie.

Stabilisateurs protéiques

Le Tafamidis est un stabilisateur de la TTR. Il permet un maintien de la conformation tétramérique de la protéine par l'occupation des sites de fixation de la thyroxine. Expérimentée in vivo, elle permet une stabilisation de 98% des molécules contre 0% sous placebo⁵⁸.

Il a démontré son efficacité dans la polyneuropathie amyloïde à TTR mutée sur des critères subjectifs d'amélioration de la qualité de vie et des symptômes ressentis. Il bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'étude ATTR-ACT est un essai de phase 3 évaluant l'efficacité du Tafamidis dans l'amylose TTR avec atteinte cardiaque. Les résultats présentés à l'ESC 2018 ont montré une réduction de la mortalité toutes causes à 30 mois, ainsi qu'une réduction du nombre d'hospitalisations pour cause cardiaque⁵⁹.

D'autres possibilités thérapeutiques sont à l'étude :

- Le Diflunisal est un anti inflammatoire non stéroïdien qui permettrait un ralentissement du développement des atteintes neurologiques⁶⁰.
- La Tolcapone est un médicament administré dans la maladie de Parkinson. Des études suggèrent son efficacité dans les amyloses wt-TTR et A-TTR mutées Val122Ile en raison de propriétés stabilisantes sur la protéine⁶¹. Un essai clinique évaluant son efficacité dans les atteintes TTR neuro-méningées devrait débuter en 2018⁶².
- L'AG10 est une molécule qui reproduit dans l'organisme la conformation tridimensionnelle du variant T119M de la TTR. Ce variant naturel confère à la protéine une conformation plus stable, protégeant le porteur vis-à-vis du développement de la maladie⁶³.

Inhibiteurs nucléotidiques

Deux oligonucléotides sont particulièrement étudiés dans l'amylose TTR : l'Inotersen⁶⁴ et le Patisiran⁶⁵. Tous deux agissent par des cascades de réactions aboutissant à la dégradation de la molécule avant son passage dans la circulation systémique. Deux études randomisées de phase 3 ont permis de démontrer leur efficacité dans les atteintes A-TTR. Le critère de jugement était le ralentissement de la progression des atteintes neurologiques.

D. Amylose Beta-2-microglobuline

A ce jour, seule la transplantation rénale semble pouvoir être considérée comme une solution évitant la survenue d'une amylose chez les patients dialysés⁶⁶.

II. Traitement symptomatique

Leur prise en charge doit être débutée dès le diagnostic. Leur réévaluation lors des consultations de suivi permettra une amélioration du confort de vie des patients. Chaque thérapeutique doit faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque afin de ne pas surajouter d'éventuels effets secondaires aux symptômes déjà préoccupants de la maladie.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque suit les recommandations de l'European Society of Cardiology et de la Haute Autorité de Santé.

La surveillance quotidienne du poids, l'usage de diurétiques en cas de signes congestifs et le régime pauvre en sel sont conseillés.

Les bêtabloquants ne sont pas recommandés. Des précautions sont à prendre vis-à-vis de l'utilisation de Digoxine et des inhibiteurs calciques. La Digoxine semble présenter une forte affinité avec les fibrilles amyloïdes et l'amylose semble rendre le patient davantage sensible aux effets de la molécule. La survenue de dysfonction ventriculaire gauche sous inhibiteurs calciques contre-indique leur utilisation. L'utilisation des IEC doit être précautionneuse et adaptée à la fonction rénale.

Des thérapeutiques ont une efficacité sur la symptomatologie digestive. On peut proposer en cas de malabsorption des anti-diarrhéiques ou des compléments nutritionnels. Les troubles de la motilité intestinale et la gastroparésie répondent parfois aux agents prokinétiques. La dénutrition nécessite un suivi attentif, et une alimentation hypercalorique peut s'avérer nécessaire. Les patients les plus graves pourront bénéficier d'une nutrition parentérale en cas de macroglossie invalidante, troubles de la déglutition ou de malabsorption majeure.

La composante neurologique de l'amylose répond parfois à l'administration d'antidépresseurs, anticonvulsivants et/ou analgésiques. Dans les formes TTR, les nouvelles thérapeutiques arrivant sur le marché ont démontré leur efficacité sur cette symptomatologie.

La possibilité d'un traitement des atteintes localisées doit être évaluée. Certaines atteintes respiratoires hautes pourront être traitées par excision sous endoscopie. L'atteinte vitrénne bénéficiera de la vitrectomie pour améliorer la fonction visuelle. L'infiltration intra-articulaire de corticostéroïdes soulagera les douleurs, mais la chirurgie sera souvent nécessaire en cas de syndrome du canal carpien.

PARTIE II : Travail effectué - étude clinique

I. Introduction et objectifs du travail

Au cours de ces dernières années, les modalités thérapeutiques de l'Amylose ont évolué. Le diagnostic de référence est anatomopathologique mais pose le problème d'être invasif. Différentes équipes ont proposé une approche non invasive d'orientation, par des faisceaux d'arguments cliniques et paracliniques.

La scintigraphie osseuse aux biphosphonates a démontré d'excellentes performances diagnostiques dans le cadre de l'atteinte amyloïde myocardique TTR⁶³. Elle ne les possède pas pour l'amylose AL.

L'atteinte myocardique a été étudiée en raison de son importance pronostique et des capacités diagnostiques fiables des techniques disponibles. D'autres atteintes viscérales sont décrites dans la littérature et certaines équipent envisagent leur diagnostic par des modalités d'imagerie.

Les premières études démontrant l'accumulation de radiotraceurs sur des viscères malades remontent aux années 1990 avec le ¹²³I-SAP³⁴, puis plus récemment en imagerie TEP avec le Florbetapir³⁹ et le « Pittsburgh compound

B » (PiB)⁴¹. Avec l'^{99m}Tc-HMDP, l'équipe de Capelli a retrouvé une corrélation entre l'importance de l'accumulation pulmonaire et l'atteinte cardiaque⁶⁴.

La scintigraphie osseuse aux biphosphonates (^{99m}Tc-HMDP) est un examen de médecine nucléaire réalisé en routine. L'hyperfixation de ce traceur sur les parois myocardique oriente le diagnostic vers une forme TTR de l'amylose.

Le but de notre étude est de déterminer l'utilité de la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP dans l'évaluation des atteintes systémiques des amyloses AL et TTR afin de vérifier :

- 1) La corrélation entre l'accumulation du radiotracer viscérale pathologique (cardiaque et extracardiaque) et le diagnostic anatomopathologique d'amylose,
- 2) La différence cartographique de la distribution du radiotracer entre les types AL et TTR,
- 3) Le rôle de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic différentiel de sous-groupes des patients AL et TTR,
- 4) La corrélation entre les atteintes systémiques en scintigraphie osseuse et le pronostic de la maladie.

II. Matériel et méthodes

1. Patients :

308 patients (âge moyen de 73,3 ans \pm 8,1 ; ratio homme/femme : 3,05) adressés pour suspicion d'amylose ont été inclus entre octobre 2012 et décembre 2016. Les critères d'inclusion étaient un examen clinique, une échocardiographie, des bilans biologiques ainsi qu'une scintigraphie myocardique au ^{99m}Tc -HMDP. La présence d'une amylose systémique était confirmée sur un prélèvement histologique, cardiaque ou non, par un anatomopathologiste expérimenté.

Les caractéristiques cliniques répertoriées étaient les suivantes : sexe, âge au diagnostic, âge au décès (si décès), « statut » amylose, FEVG.

Les caractéristiques biologiques enregistrées étaient : l'hémogramme, le bilan hépatique, le NTproBNP, l'électrophorèse des protéines sériques, la recherche de chaînes légères libres sériques, l'électrophorèse des protéines urinaires, la protéinurie, le myélogramme.

2. Méthodes

2.1. Il s'agissait d'une étude rétrospective et monocentrique, réalisée sur une base de données cardiologique du Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor, Créteil (France), dans les services de médecine nucléaire et de cardiologie.

L'atteinte myocardique était définie par l'association d'une atteinte échocardiographique et histologique. L'atteinte échocardiographique était définie par une épaisseur septale ventriculaire supérieure à 12mm. L'atteinte histologique devait intéresser un prélèvement myocardique, rénal, ou glandulaire salivaire. Les critères diagnostiques histologiques répondaient à ceux de l'ISA.

D'autres examens complémentaires étaient réalisés afin de caractériser plus précisément le type d'amylose.

2.2. La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP :

2.2.1. Protocole de la scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été réalisée de manière protocolaire. Les images étaient acquises sur gamma-camera Precedence (Philips). Le centrage du pic photoélectrique du technétium : la largeur de la fenêtre spectrométrique est de $140\text{KeV}\pm 20\%$, avec les collimateurs basse énergie haute résolution (LEHR)

Une acquisition du balayage corps entier précoce (face antérieure et face postérieure) était réalisée 10 minutes après l'injection de 650 ± 12 MBq de ^{99m}Tc -HMDP (Osteocis, IBAMolecular, Saclay, France), matrices d'acquisition de 512×1024 . La vitesse de balayage varie de 15 cm par minute.

Une acquisition TEMP/TDM thoraco-abdominale suivait immédiatement après l'acquisition du corps entier. Les paramètres d'acquisition pour la TDM : low

dose 120 kV, 100 mAs, épaisseur de coupe 2.0 mm, incrément 2 mm ; filtre standard, collimation 16 x 1,5 mm, FOV 600mm, pitch 0.813.

Les paramètres de la TEMP : 60 projections, 20 secondes/projection, matrice : 128 x 128, zoom : 1.

La correction d'atténuation était effectuée par la TDM.

2.2.2. Analyses des données scintigraphiques :

2.2.2.1. Analyse visuelle :

L'analyse visuelle de la scintigraphie osseuse a été réalisée par deux praticiens du service de médecine nucléaire (junior/sénior), de manière rétrospective et en aveugle des données cliniques. Les discordances faisaient l'objet d'une relecture conjointe.

Le critère d'évaluation était la présence ou l'absence d'une accumulation du radiotraceur sur une zone d'intérêt.

Ces zones étaient comprises dans un champ d'acquisition thoraco-abdominal, et comprenait : la thyroïde, le myocarde, le parenchyme pulmonaire, la plèvre, les parenchymes hépatique et splénique, le tube digestif, le pancréas, les voies urinaires, le tissu péritonéal, les tissus mous et les espaces ganglionnaires. Les os n'étaient pas pris en compte du fait de biais manifestes liés à la technique.

2.2.2.2. Analyse semi-quantitative :

La quantification de ration cœur/médiastin (H/M) était effectuée sur la face antérieure du balayage corps entier.

2.2.2.3. Classification MADI :

La distribution des sites d'accumulation du produit a permis de classer les patients en sous-groupes. La classification a été organisée sous l'acronyme MADI, pour « Methodological Amyloidosis Diagnosis Index ». Celle-ci s'organise comme suit :

- MADI 0 : absence d'accumulation du radiotraceur sur l'ensemble de la région explorée
- MADI 1 : accumulation viscérale unique ou multiple du radiotraceur, excluant le myocarde
- MADI 2 : accumulation myocardique exclusive du radiotraceur
- MADI 3 : accumulation myocardique du radiotraceur, associée à un ou plusieurs autres sites d'accumulation.

3. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été effectuées par l'intermédiaire du logiciel de statistiques Medcalc. Les variables continues ont été décrites selon leur moyenne ou médiane associée aux 25^e et 75^e percentiles. La comparaison en fréquence de variables quantitatives était réalisée par le test χ^2 , la comparaison d'au moins trois groupes faisait appel au test de Kruskal-Wallis. L'analyse de survie était réalisée par méthode de Kaplan-Meier.

4. Éthique :

L'étude était réalisée conformément aux déclarations d'Helsinki. Tous les patients recevaient une information écrite vis-à-vis de l'étude ainsi qu'un formulaire de consentement. Le protocole de l'étude était approuvé par le comité d'éthique local (Créteil) et par le Comité National Informatique et Liberté (CNIL – numéro 1431858). Les données collectées étaient approuvées par le DIRC Ile de France (DC 2009-930).

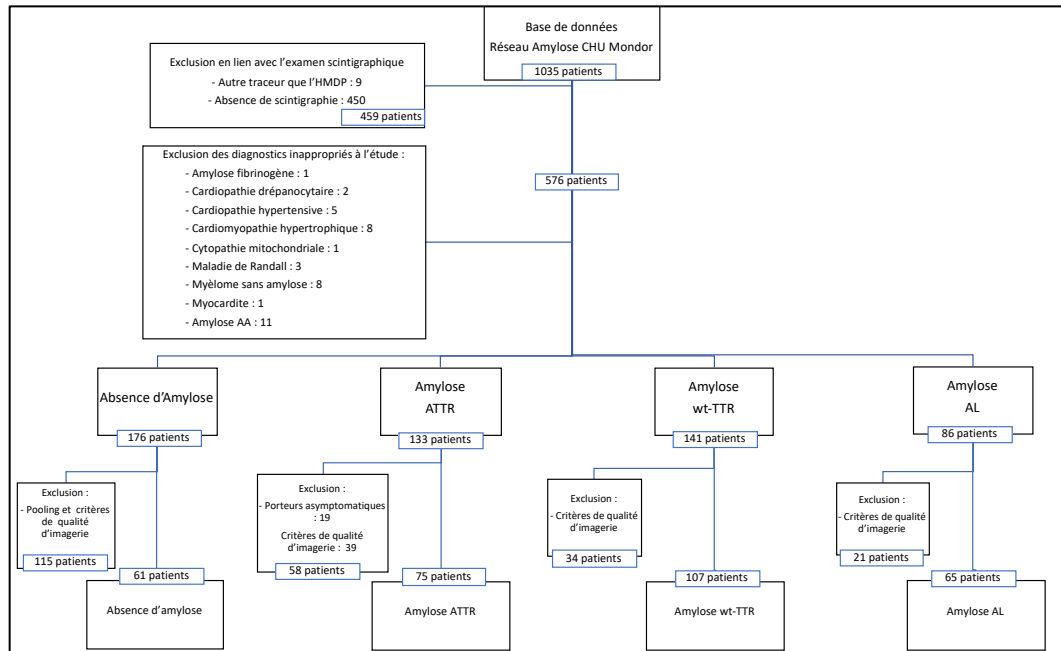
III. Résultats

A. Caractéristiques de la population de l'étude

308 patients ont été inclus dans l'étude. 247 d'entre eux ont eu confirmation du diagnostic d'amylose AL ou TTR et 61 patients ont été classifiés comme exempts de la maladie.

Parmi les patients Amylose, nous avons 182 amyloses TTR (75 patients A-TTR, 107 patient wt-TTR ; âge moyen de 79 ans \pm 8,5) et 65 patients AL (âge moyen 68,2 ans \pm 10,8). Les 61 patients exempts de la maladie à l'issue des investigations ont constitué un groupe de sujets témoins (âge moyen 65,9 ans \pm 14,1). (*Figure 1*).

Figure 1. Flow Chart



Nous avons comparé les paramètres cliniques, biologiques et échographiques entre la cohorte Amylose et la population témoin. Nous avons constaté que les patients atteints d'amylose étaient (*Table 2*) :

- Plus âgés,
- Plus maigres, avec un IMC plus bas,
- Avaient une tension artérielle plus basse,
- Et des symptômes d'insuffisance cardiaque NYHA III/IV plus fréquents.

Parmi les critères paracliniques, seul le NTproBNP était significativement plus élevé dans le groupe Amylose. La FEVG n'était pas un paramètre discriminant.

Tableau 2. Caractéristiques de la population

	Absence d'amylose N = 61	Amylose (AL/TTR) N = 247	p
Paramètres cliniques			
Hommes	47 77%	185 74,9%	0,85
Age (ans)*	65,9 +/- 14,1	76,1 +/- 10,3	<0,0001
IMC (kg/m ²)**	26,5 23,6 – 29,5	24,4 22,7 – 27,2	0,005
FC (bpm)**	73 62 – 82	76 68 – 87	0,17
PAS (mmHg)**	138 122 – 151	121 110 – 135	<0,0001
PAD (mmHg)**	77 71 – 89	72 66 – 80	0,0014
NYHA III - IV	12 19,7%	105 42,5%	0,004
Paramètres biologiques			
Natrémie (Mmol)**	141 138 - 142	140 137 - 142	0,12
Créatinine (μMol)**	105 78 – 154	115 89 – 156	0,31
ALAT (Mmol)**	28,5 17 - 41	21 16 - 33	0,07
Bilirubine totale (Mmol)**	9 6,8 – 14,0	10,7 7,0 – 17,0	0,25
NTproBNP (ng/l)**	942 300 - 2988	3303 1124 - 7143	<0,0001
Albumine (g/l)**	38 35 - 41	37 32 – 40	0,38
Paramètre échocardiographique			
FEVG (%)**	55% 35 – 60	45% 39 – 60	0,73
*Moyenne + déviation standard			
**Médiane + percentiles (25–75)			

Les caractéristiques de la population Amylose (*Table 3*) étaient hétérogènes. Elle était majoritairement masculine, avec 74,9% d'hommes.

Les patients wt-TTR étaient les plus âgés, avec un âge moyen de 82,9 ans contre 76,1 ans pour l'ensemble de la population.

La population AL avait un IMC plus faible, était plus fréquemment dénutrie, et avait une albumine basse au-delà du 75^{ème} percentile. Les chiffres de tension artérielle systolique étaient plus bas et la fréquence cardiaque plus élevée dans le groupe AL.

Concernant les paramètres biologiques, la bilirubine totale était plus élevée dans le groupe TTR. Le NTproBNP n'était pas discriminant.

A l'échographie, la FEVG était plus basse dans le groupe TTR.

Tableau 3. Caractéristiques de la population de patients atteints d'amylose

	A-TTR N=75	WT-TTR N=107	AL N=65	P
Paramètres cliniques				
Hommes	51 68%	95 89%	39 60%	0,28
Age (ans)*	73,3 +/- 8,1	82,9 +/- 6,3	68,2 +/- 10,8	<0,0001
IMC (kg/m ²)**	24,3 21,6 – 27,0	24,8 23,6 – 27,6	23,4 21,3 – 25,9	0,03
FC (bpm)**	75 67 - 85	74 67 - 82	85 73 – 92	0,003
PAS (mmHg)**	126 112 - 139	124 112 - 137	114 106 - 122	0,002
PAD (mmHg)**	75 66 - 84	72 66 - 79	72 67 - 77	0,34
NYHA III - IV	29 38,7%	49 45,8%	27 41,5%	0,6
Paramètres biologiques				
Natrémie (Mmol)**	140 138 - 142	140 138 - 42	140 136 – 142	0,71
Créatinine (µMol)**	119 83 – 157	114 92 - 152	112 80 - 168	0,99
ALAT (Mmol)**	21 16 - 27	21 18 – 35	23 16 - 35	0,53
Bilirubine totale (Mmol)**	11 7,0 – 17,3	11 8,0 – 17,0	7 5,0 – 13,8	0,006
NTproBNP (ng/l)**	2520 823 - 5450	3798 823 - 5450	3092 837 - 16097	0,08
Albumine (g/l)**	38 36 – 41	38 36 - 42	30 23 – 32	0,0003
Paramètre échocardiographique				
FEVG (%) **	45% 35 - 60	45% 38 - 57	55% 45 - 60	0,02
*Moyenne+déviat ion standard **Médiane+percentiles(25–75)				

B. Résultats de la scintigraphie (*Tableaux 4 et 5*)

Tableau 4. Comparatif des sites d'accumulation du radiotracer ^{99m}Tc-HMDP selon le profil d'amylose

	A-TTR N = 75	WT-TTR N = 107	P	A-TTR N = 75	AL N = 65	P	WT-TTR N = 107	AL N = 65	P
Cœur	75 100%	107 100%	NC	75 100%	5 7,7%	<0,0001	107 100%	5 7,7%	<0,0001
Pleuro- Pulmonaire	13 17,3%	20 18,7%	0,96	13 17,3%	7 10,8%	0,39	20 18,7%	7 10,8%	0,24
Poumon	7 9,3%	10 9,3%	0,80	7 9,3%	6 9,2%	0,79	10 9,3%	6 9,2%	0,80
Plèvre	9 12%	15 14%	0,86	9 12%	2 3,1%	0,10	15 14%	2 3,1%	0,04
Péritoine	8 10,7%	0 0%	0,002	8 10,7%	9 13,8%	0,76	0 0%	9 13,8%	0,0003
Tissus sous cutanés	6 8%	1 0,90%	0,04	6 8%	5 7,7%	0,80	1 0,90%	5 7,7%	0,01
Tube digestif	1 1,3%	0 0%	0,88	1 1,30%	1 1,50%	0,53	0 0%	1 1,50%	0,82
Foie	0 0%	0 0%	NC	0 0%	3 4,6%	0,20	0 0%	3 4,6%	0,10
Rate	0 0%	0 0%	NC	0 0%	5 7,7%	0,05	0 0%	5 7,7%	0,01
Pancréas	0 0%	0 0%	NC	0 0%	1 1,5%	0,96	0 0%	1 1,5%	0,82
Voies urinaires	1 1,3%	0 0%	0,88	1 1,3%	1 1,5%	0,53	0 0%	1 1,5%	0,82
Tissu ganglionnaire	0 0%	0 0%	NC	0 0%	1 1,5%	0,96	0 0%	1 1,5%	0,82
Thyroïde	0 0%	1 0,9%	0,83	0 0%	2 3,1%	0,41	1 0,9%	2 3,1%	0,64
CLASSIFICATION MADI									
MADI 0	0 0%	0 0%	NC	0 0%	39 60%	<0,0001	0 0%	39 60%	<0,0001
MADI 1	0 0%	0 0%	NC	0 0%	21 32,3%	<0,0001	0 0%	21 32,3%	<0,0001
MADI 2	50 66,7%	86 80,4%	0,05	50 66,7%	3 4,6%	<0,0001	86 80,4%	3 4,6%	<0,0001
MADI 3	25 33,3%	21 19,6%	0,05	25 33,3%	2 3,1%	<0,0001	21 19,6%	2 3,1%	0,004

Tableau 5. Comparatif des sites d'accumulation du radiotracteur ^{99m}Tc -HMDP entre les différentes populations d'amylose

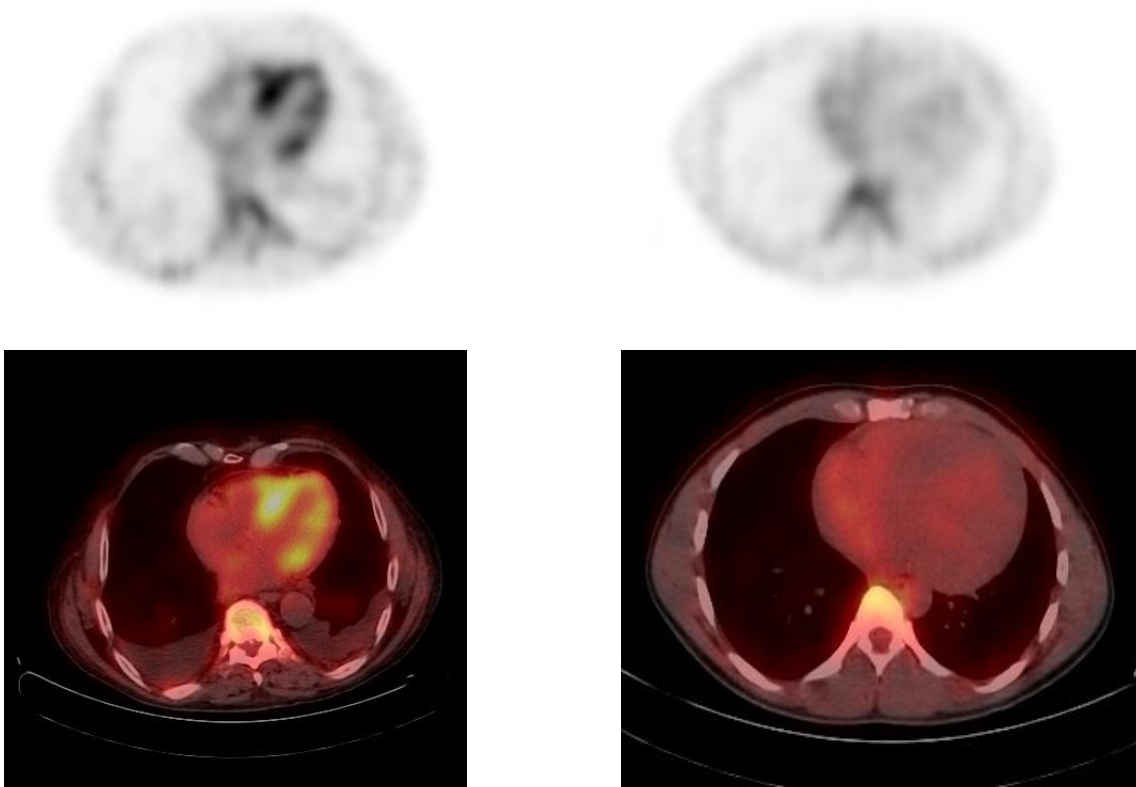
	TTR ALL N = 182	A-TTR N = 75	WT-TTR N = 107	AL N = 65	P (AL vs TTR)	Témoin N = 61
Cœur	182 100%	75 100%	107 100%	5 7,7%	<0,0001	0
Pleuro- Pulmonaire	33 18,1%	13 17,3%	20 18,7%	7 10,8%	0,24	2 3,3%
Poumon	17 9,3%	7 9,3%	10 9,3%	6 9,2%	0,82	1 1,6%
Plèvre	24 13,2%	9 12%	15 14%	2 3,1%	0,04	1 1,6%
Péritoine	8 4,4%	8 10,7%	0 0%	9 13,8%	0,02	0
Tissus sous cutanés	7 3,8%	6 8%	1 0,90%	5 7,7%	0,37	0
Tube digestif	1 0,5%	1 1,3%	0 0%	1 1,50%	0,97	0
Foie	0	0 0%	0 0%	3 4,6%	0,02	0
Rate	0	0 0%	0 0%	5 7,7%	0,001	0
Pancréas	0	0 0%	0 0%	1 1,5%	0,59	0
Voies urinaires	1 0,5%	1 1,3%	0 0%	1 1,5%	0,97	0
Tissu ganglionnaire	0	0 0%	0 0%	1 1,5%	0,59	0
Thyroïde	1 0,5%	0 0%	1 0,9%	2 3,1%	0,35	0
CLASSIFICATION MADI						
MADI 0	0	0 0%	0 0%	39 60%	<0,0001	59 96,7%
MADI 1	0	0 0%	0 0%	21 32,3%	<0,0001	2 3,3%
MADI 2	136 74,7%	50 66,7%	86 80,4%	3 4,6%	<0,0001	0
MADI 3	46 25,3%	25 33,3%	21 19,6%	2 3,1%	0,0002	0

Accumulation myocardique

On comptait 187 atteintes parmi les 247 patients amylose. Elle était quasi-exclusivement retrouvée dans les amyloses TTR (100%) et chez 5 patients avec amylose AL (7,7% ; $p < 0,0001$). Aucun des patients du groupe témoin ne présentait cette caractéristique (Figure 2).

Figure 2. Atteinte scintigraphique myocardique

**Images tomoscintigraphiques (en haut) et images de fusion TEMP/TDM (en bas)
Chez un patient TTR (à gauche) comparé à un sujet témoin (à droite)**



Accumulation viscérale extra-myocardique

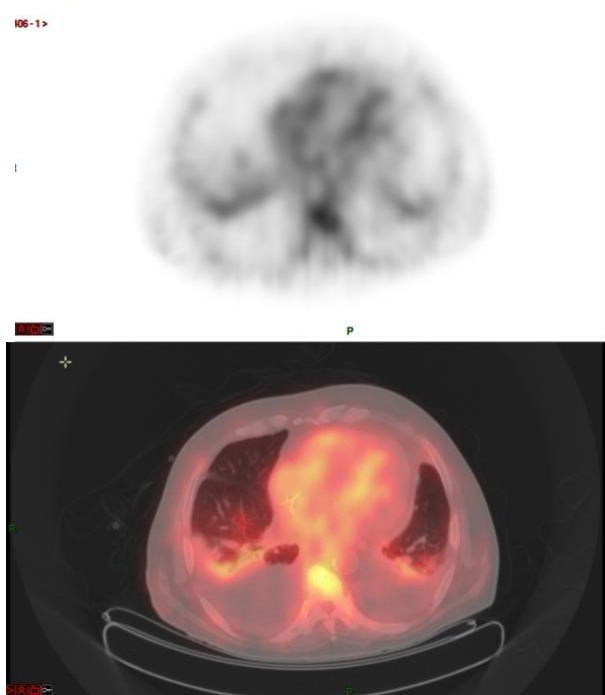
Les atteintes pleuro-pulmonaires étaient les plus fréquentes. Elles étaient retrouvées chez 18,1% des patients TTR contre 10,7% des amyloses AL (*Figure 3*).

L'atteinte pulmonaire était retrouvée dans des proportions similaires au sein des Amyloses TTR (9,3%) et AL (9,2%). Elle était plus rare dans le groupe témoin, avec 1 seul patient (1,6%) présentant cette atteinte.

L'atteinte pleurale était significativement plus fréquente dans les formes TTR (12% des A-TTR et 14% des wt-TTR) que dans les formes AL (3,1% ; $p=0,04$). Elle était plus rare dans le groupe témoin, avec 1 seul patient (1,6%) présentant cette atteinte.

Figure 3. Atteinte scintigraphique pleuro-pulmonaire

Chez un patient TTR
Image tomoscintigraphique (en haut) et image de fusion TEMP/TDM (en bas)



D'autres atteintes viscérales étaient retrouvées. Certaines d'entre elles étaient particulièrement associées à une forme d'Amylose :

- Les atteintes du tissu péritonéal (*Figure 4*), avec 10,7% des patients A-TTR contre 0% des wt-TTR, et 13,8% du groupe AL ($p=0,02$),
- Les atteintes du parenchyme hépatique (*Figure 5*), avec 4,6% des patients du groupe AL contre 0% des TTR ($p=0,02$),
- L'atteinte splénique (*Figure 6*), avec 7,7% du groupe AL contre 0% des TTR ($p=0,001$).

Figure 4. Atteinte scintigraphique digestive et péritonéale

**Images tomoscintigraphiques (en haut) et images de fusion TEMP/TDM (en bas)
Patient TTR (à gauche) comparé à un sujet témoin (à droite)**

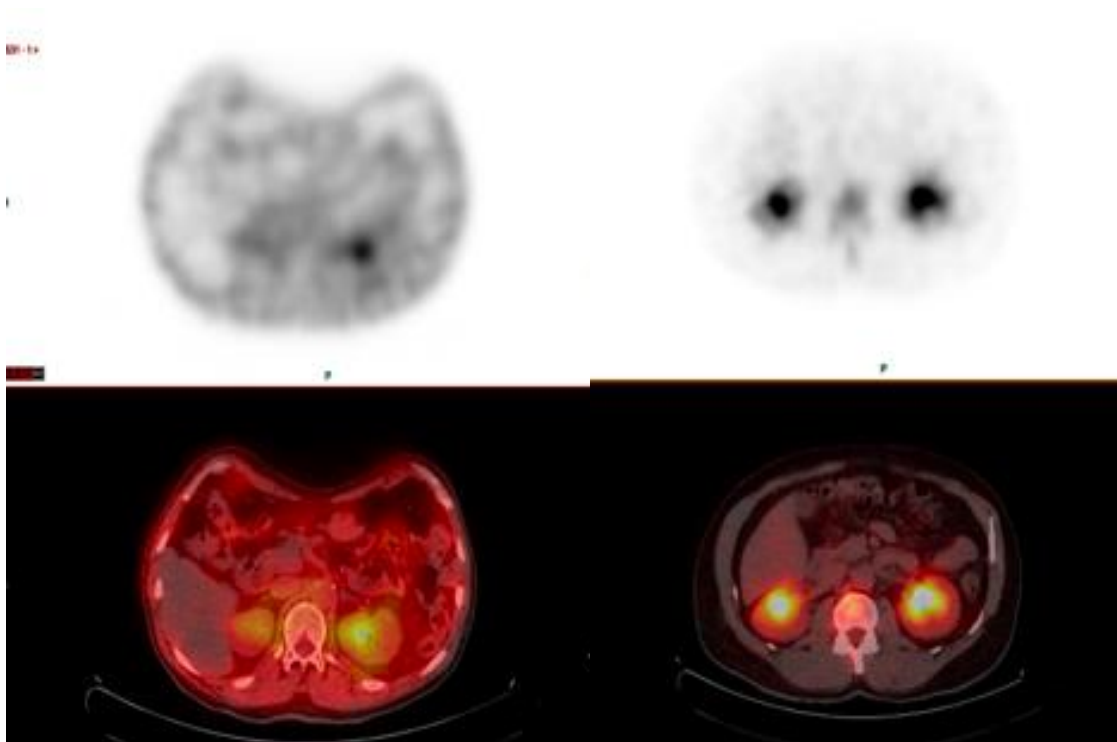


Figure 5. Atteinte scintigraphique hépatique

**Image planaire corps entier de face (à gauche) du patient, images TDM, tomoscintigraphiques et de fusion TEMP/TDM (à droite)
Patient AL (partie haute) comparé à un sujet témoin (partie basse)**

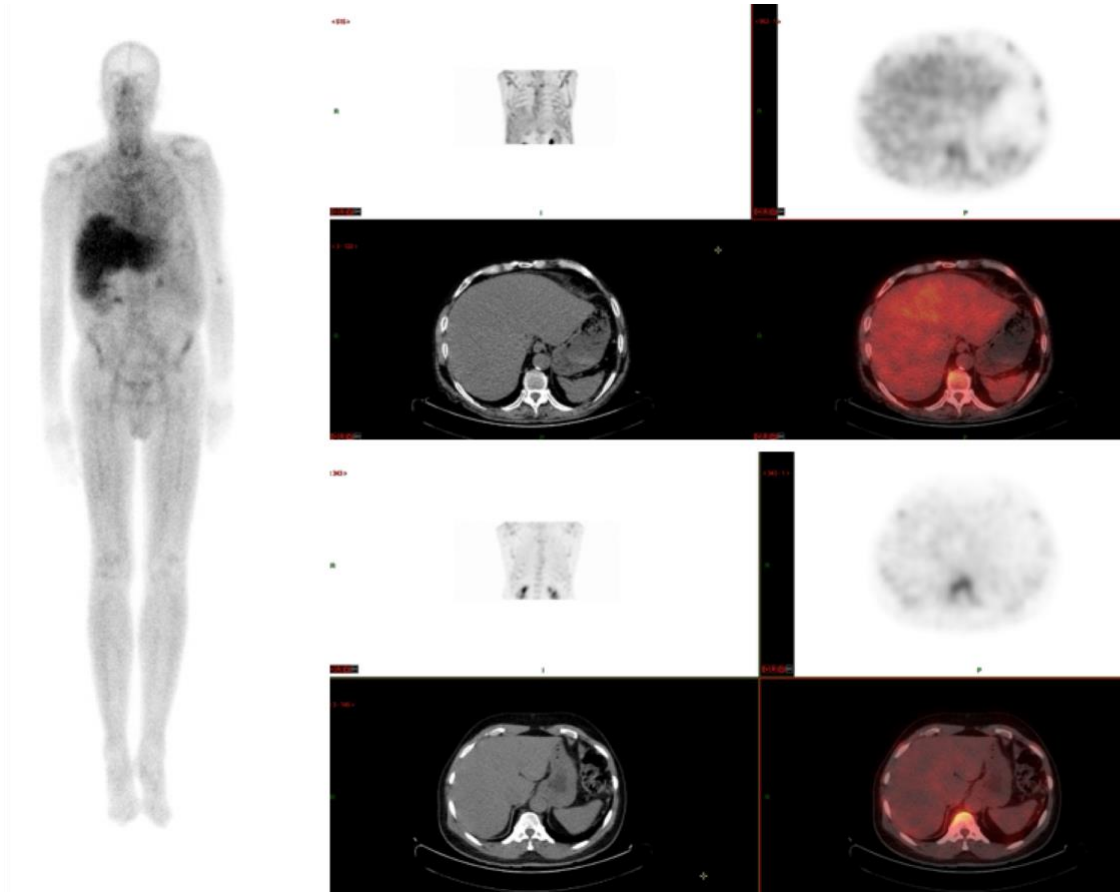
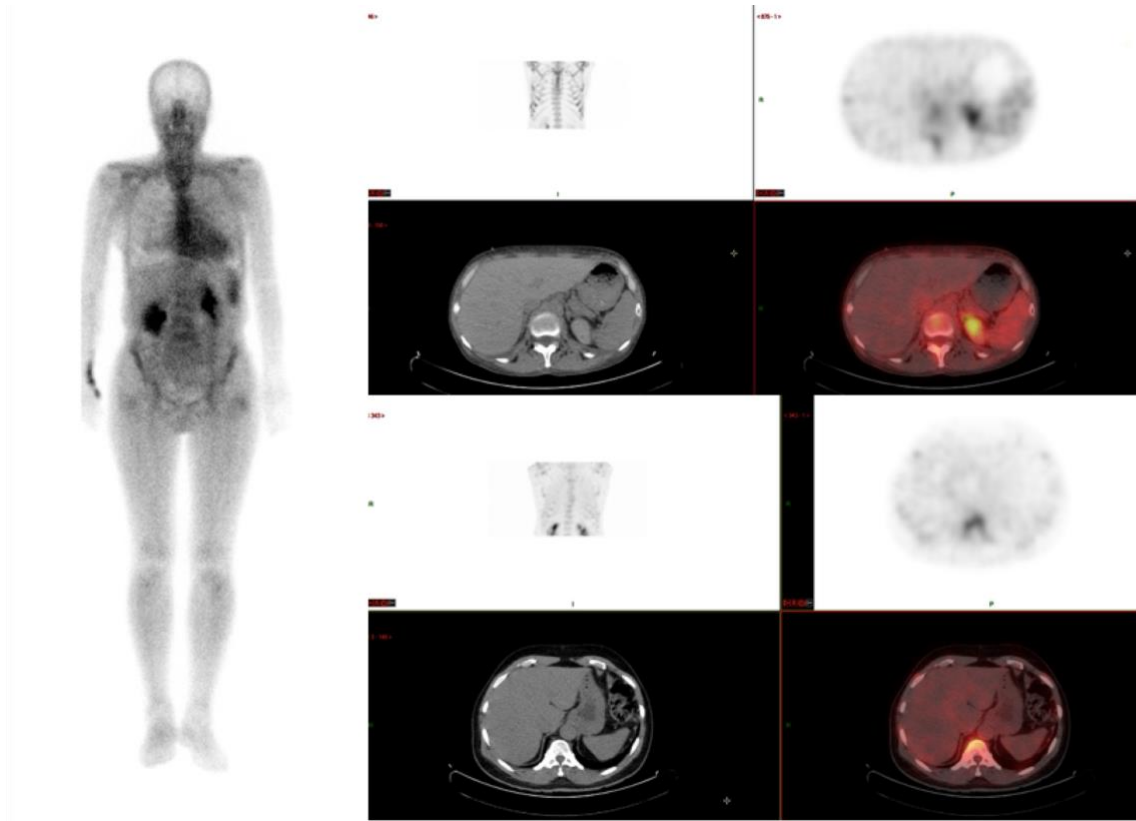


Figure 6. Atteinte scintigraphique splénique

Image planaire corps entier de face (à gauche) du patient, images TDM, tomoscintigraphiques et de fusion TEMP/TDM
Patient AL (partie haute) comparé à un sujet témoin (partie basse)



D'autres sites d'accumulation pathologique du radiotracteur étaient décrits mais ne ressortaient pas comme différents statistiquement. Il s'agissait d'atteintes :

- Des tissus sous cutanés ($p=0,37$),
- Du tube digestif ($p=0,97$) et du pancréas ($p=0,59$),
- Des voies urinaires ($p=0,97$),
- Du tissu ganglionnaire ($p=0,59$),
- De la thyroïde ($p=0,35$).

Récapitulatif des atteintes par profil d'amylose

Au total, ce sont 84,2% des Amyloses qui avaient une scintigraphie au ^{99m}TC -HMDP anormale.

Parmi les patients ayant une atteinte myocardique, 97,3% étaient des Amyloses TTR. 25,3% d'entre eux avaient d'autres atteintes scintigraphiques systémiques.

Parmi les patients sans atteinte myocardique, 19% avaient au moins une atteinte scintigraphique systémique. Parmi les patients ayant ce profil d'atteinte extramyocardique, 91,3% étaient des Amyloses AL.

Le détail de ces atteintes est représenté sous forme de diagramme en Figure 7 pour les amyloses A-TTR, en Figure 8 pour les wt-TTR, en Figure 9 pour les AL et en Figure 10 pour les sujets témoins.

Figure 7. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients A-TTR
Atteintes myocardiques (à gauche) et extra-myocardiques (à droite)

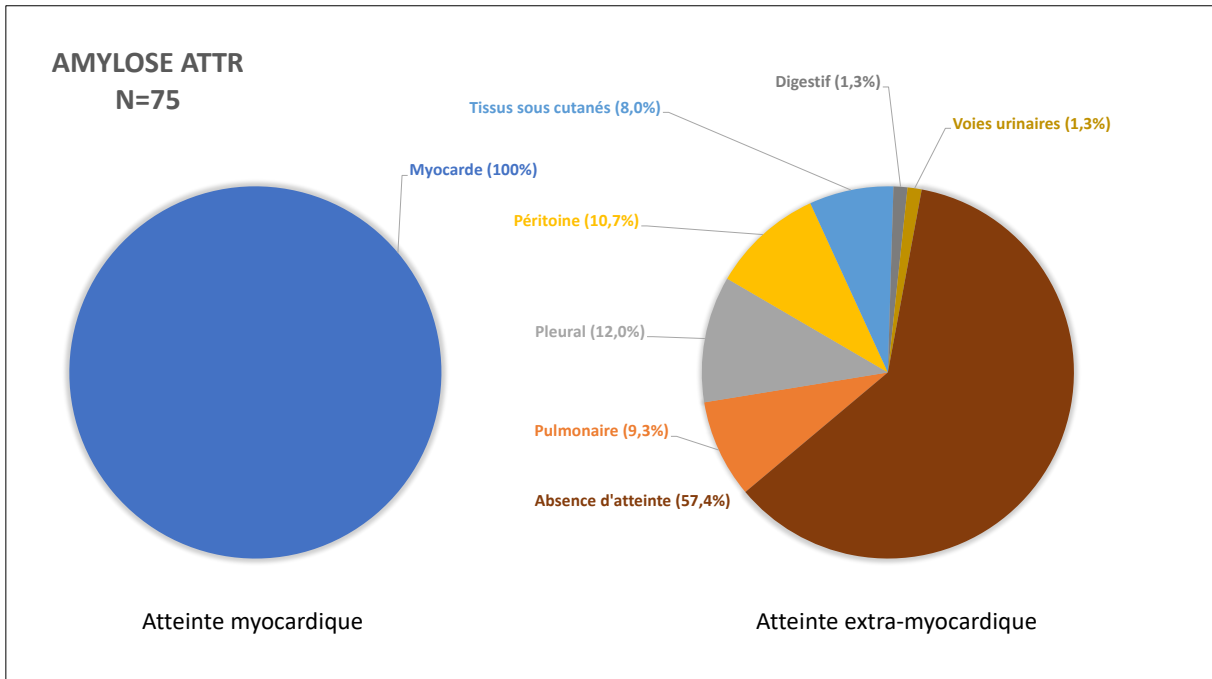


Figure 8. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients wt-TTR
Atteintes myocardiques (à gauche) et extra-myocardiques (à droite)

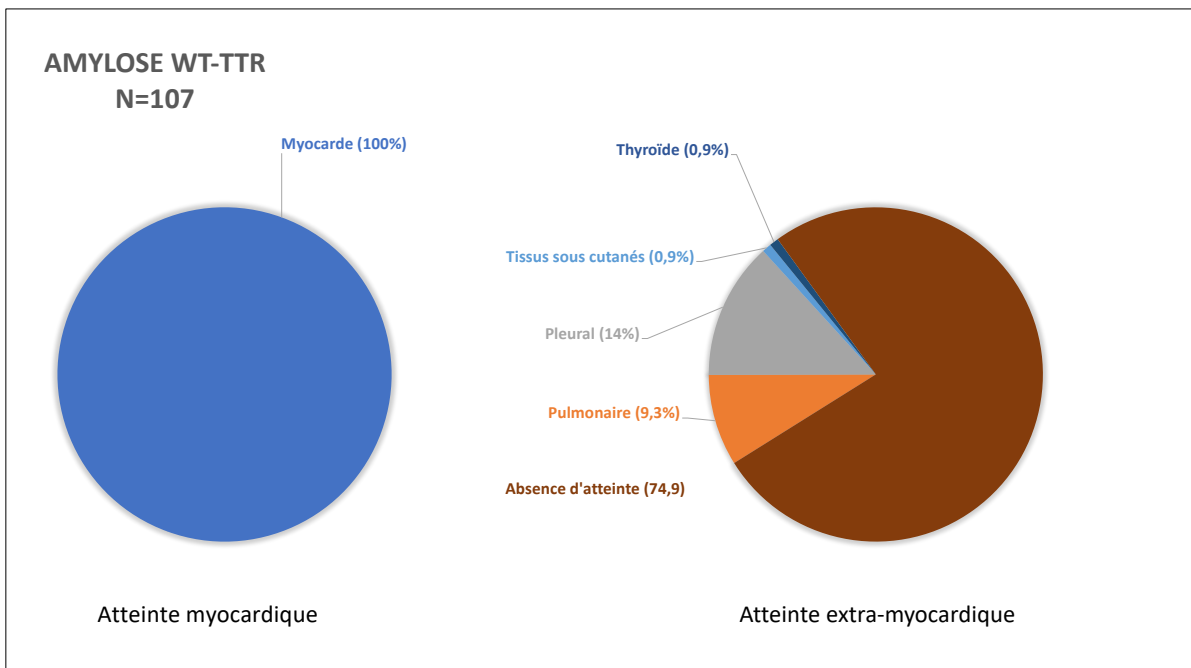


Figure 9. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients AL
Toutes atteintes

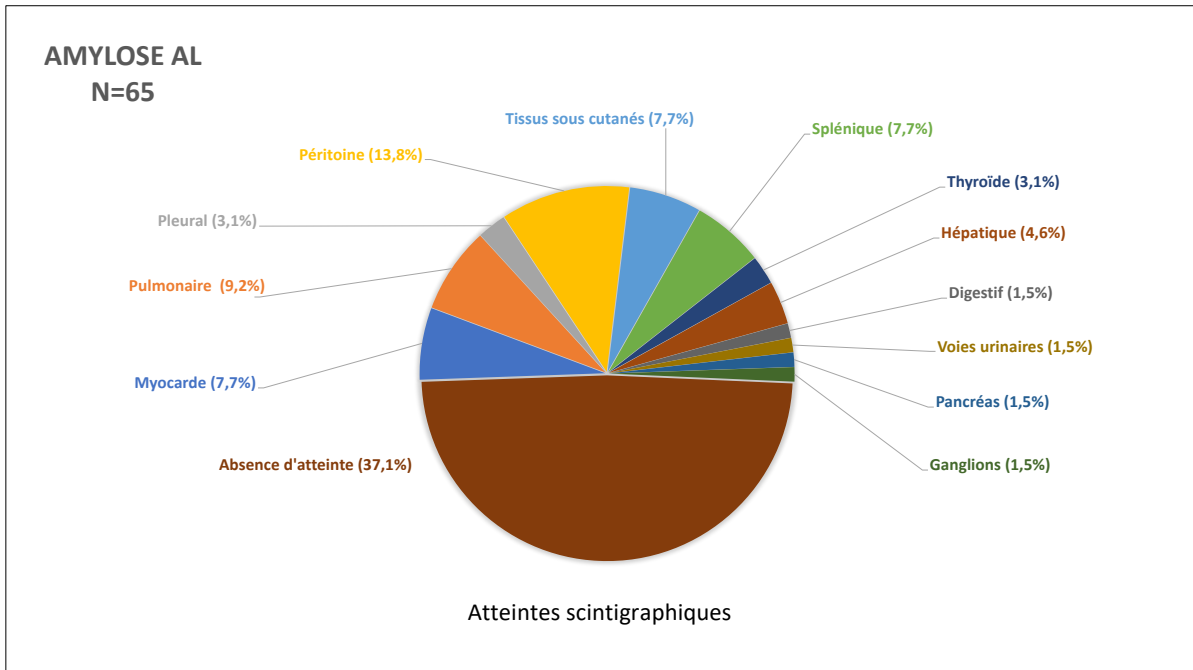
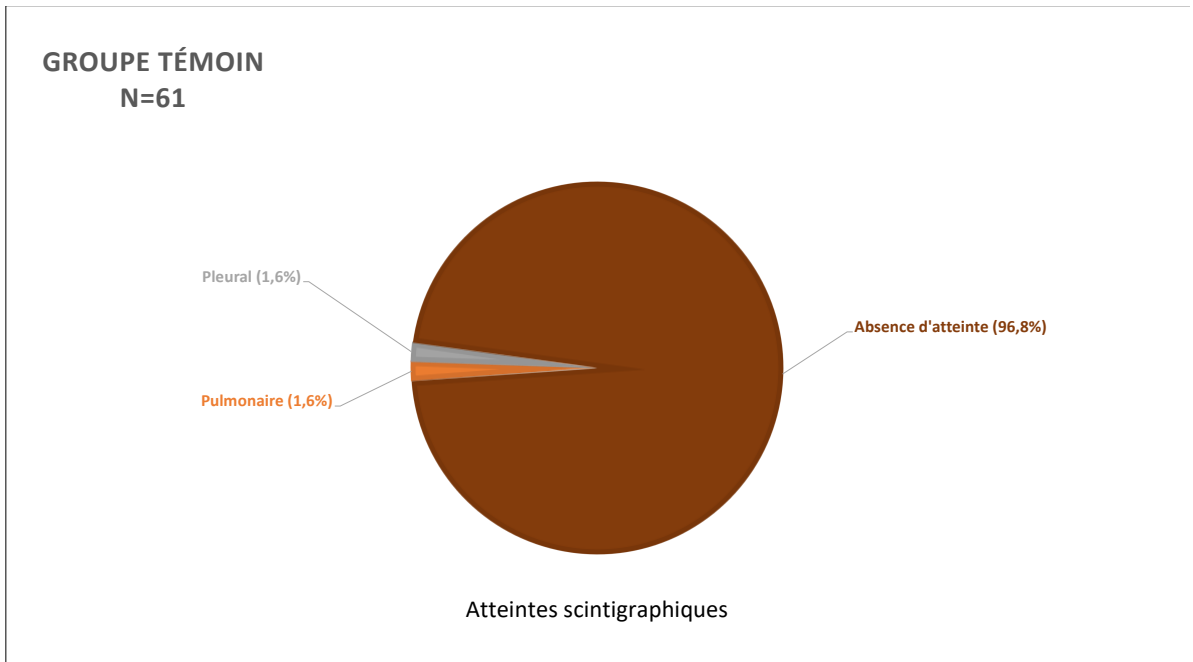


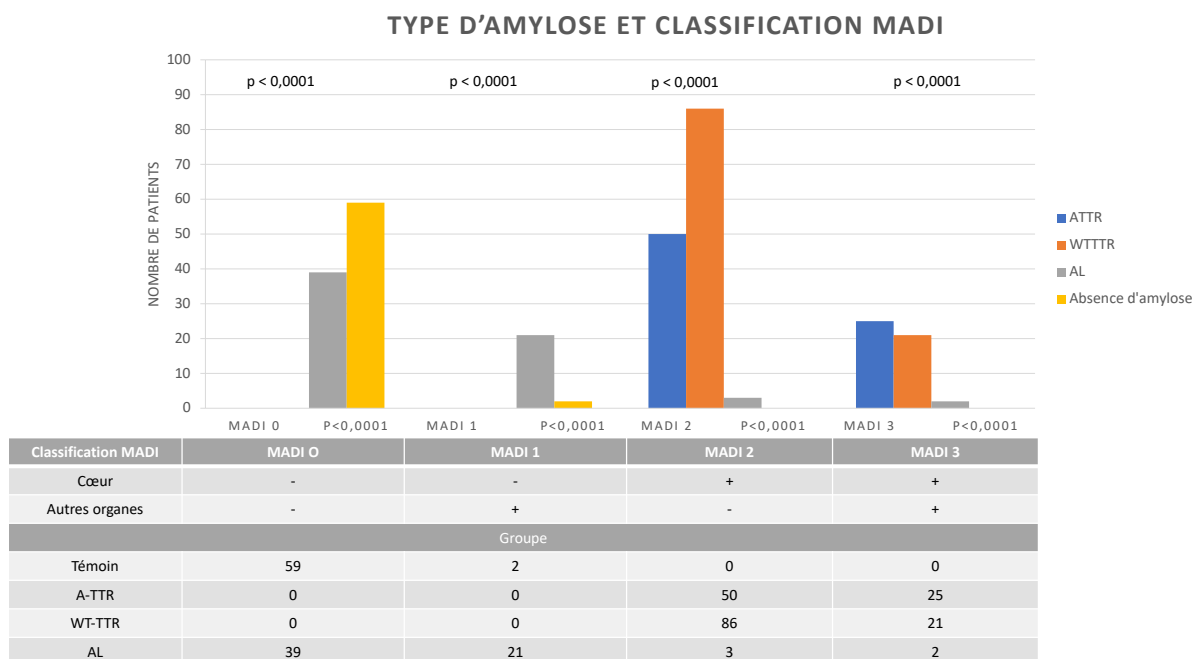
Figure 10. Répartition des atteintes scintigraphiques des patients témoins
Toutes atteintes



C. Classification MADI

La classification MADI permettait de répartir les patients selon le profil de distribution du radiotracer au sein de l'organisme. Le détail de leur répartition est présenté en fin des Tableaux 4 et 5, ainsi qu'en Figure 11.

Figure 11. Répartition des patients selon la classification MADI



Une différence significative était retrouvée entre les groupes de patients répartis selon la classification MADI ($p < 0,0001$).

Le groupe MADI 0 (N=98), défini par l'absence d'accumulation du traceur durant l'examen, était constitué de :

- 59 sujets témoins (60,2%),
- 39 patients AL (39,8%).

Le groupe MADI 1 (N=23), défini par l'accumulation exclusivement extramyocardique du radiotraceur, était constitué de :

- 21 patients AL (91,3%),
- 2 sujets témoins (8,7%)

Le groupe MADI 2 (N=139), défini par l'accumulation exclusivement myocardique du radiotraceur, était constitué de :

- 136 patients TTR (66,7% des A-TTR et 80,4% des wt-TTR),
- 3 patients AL (2,1%)

Le groupe MADI 3 (N=48), défini par une accumulation mixte (myocardique et extramyocardique) du radiotraceur, était constitué de :

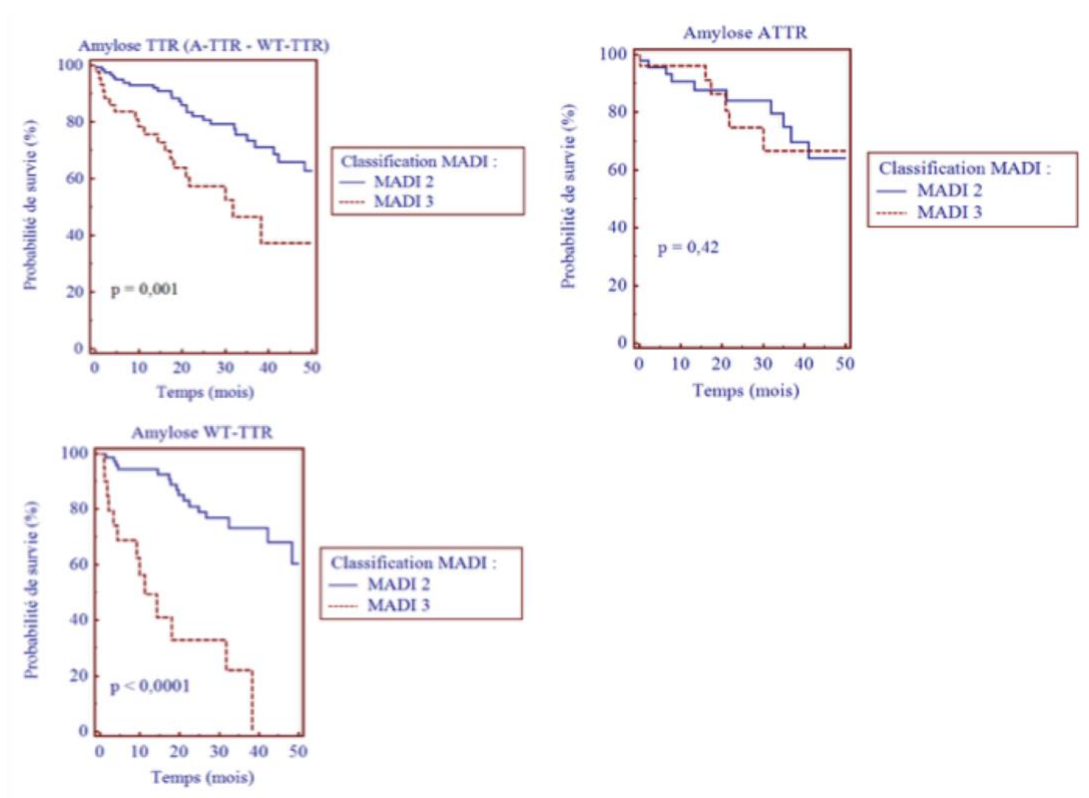
- 46 patients TTR (33,3% des A-TTR et 19,6% des wt-TTR),
- 2 patients AL (correspondant à 3,1% de son effectif).

D. Caractère pronostique de la classification MADI

Le recueil de données réalisé de manière prospective a permis le suivi des patients et d'évaluer la mortalité toutes causes à 48 mois. La courbe de survie des patients TTR est rapportée en Figure 12 et celle de la cohorte AL est rapportée Figure 13.

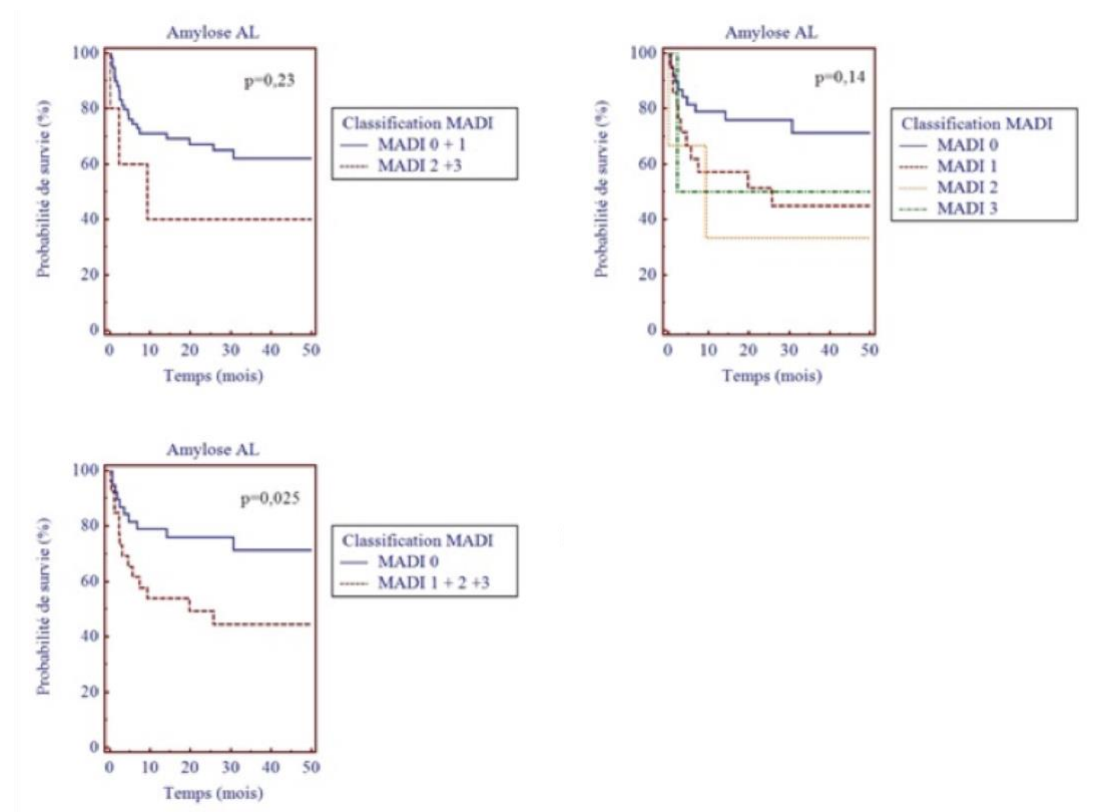
Au sein des amyloses TTR, l'appartenance au groupe MADI 3 était de plus mauvais pronostic. La survie à 4 ans était estimée à 37,3% contre 62,3% dans le groupe MADI 2 (HR 2,47 ; IC95% 1,27 – 4,79 ; $p=0,001$). Cette différence était expliquée par une surmortalité du groupe MADI 3 – wt-TTR, dans lequel la survie était nulle à 4 ans contre 60,5% des patients MADI 2 (HR 5,68 ; IC95% 1,87 – 17,3 ; $p<0,0001$). Il n'était pas retrouvé de différence de mortalité entre les groupes MADI 2 et MADI 3 au sein des A-TTR, où la survie à 4 ans était estimée à 64,2% pour les premiers contre 66,6% chez les seconds (HR 1,45 ; IC95% 0,56 – 3,76 ; $p=0,42$).

Figure 12. Mortalité toutes causes à 48 mois, selon la classification MADI - Groupe TTR



Au sein du groupe AL, la présence d'une atteinte scintigraphique était corrélée à un pronostic plus péjoratif. La survie à 4 ans était estimée à 44,4% contre 71,2% chez les patients sans atteinte à l'imagerie (HR 2,45 ; IC95% 1,07 – 5,63 ; $p=0,025$). Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de pronostic entre les sous-groupes MADI ($p=0,14$). L'atteinte myocardique scintigraphique n'apparaissait pas corrélée au pronostic : la survie des patients était estimée à 40,0% à 4 ans contre 62,0% en son absence (HR 2,07 ; IC95% 0,41 – 10,51 ; $p=0,23$).

Figure 13. Mortalité toutes causes à 48 mois, selon la classification MADI - Groupe AL



IV. Discussion

De nombreuses études ont démontré le rôle de la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -HMDP et au ^{99m}Tc -DPD dans le diagnostic d'amylose cardiaque TTR. Peu se sont intéressées à l'apport de la scintigraphie dans les atteintes tissulaires extracardiaques et à la stratification du risque dans l'amylose AL.

Atteintes scintigraphiques et amylose

La prévalence des atteintes pulmonaires chez les patients TTR est plus élevée dans l'étude de Capelli⁶⁷ (58%) que dans notre étude (18,1%) mais les modalités d'acquisition et d'évaluation des lésions ne rendent pas les études comparables : l'acquisition des images était réalisée sur des temps tardifs, le bilan lésionnel était réalisé par lecture de clichés planaires corps entiers et les patients wt-TTR étaient plus représentés.

L'étude de Baratto et al⁶⁸ évaluait l'intérêt du ^{18}F -Florbetaben en PET/MRI dans l'amylose systémique. Sur une cohorte de faible effectif et majoritairement AL (77,8%), les lésions pulmonaires étaient de 11%.

L'étude de Wagner et al⁶⁹ évaluait l'intérêt du ^{18}F -Florbetapir en PET/CT dans l'amylose systémique. La cohorte était de faible effectif et à forte prédominance AL (88,2%) et les patients présentaient des atteintes spléniques (35%), rénales (12%), graisseuses (71%), glandulaires ORL (29 – 47%), pulmonaires (18%),

et pancréatique (6%). Les TTR avaient peu d'atteintes systémiques. Le radiotracer rendait non interprétable d'éventuelles fixations hépatobiliaires en raison de son métabolisme local.

Dans notre étude, une analyse TEMP/TDM thoraco-abdominale était réalisée en complément d'images planaires corps entier. L'analyse a permis de décrire de nombreuses atteintes viscérales. A notre connaissance, il n'existe pas de publication comparable sur le sujet.

Nous avons pu distinguer à l'étage thoracique des atteintes parenchymateuses pulmonaires et des atteintes pleurales. Les atteintes pleurales étaient davantage retrouvées dans le groupe TTR (13,2%) tandis que les atteintes péritonéales (13,8%), spléniques (7,7%) et hépatiques (4,6%) étaient plus fréquentes dans le groupe AL. Les atteintes parenchymateuses pulmonaires, des tissus cutanés, des voies urinaires, des aires péritonéales, thyroïdiennes, du tissu ganglionnaire et du tube digestif n'étaient pas différentes entre les groupes.

Ces éléments s'accordent avec le paradigme physiopathologique de la maladie retenant une atteinte préférentiellement myocardique dans l'amylose TTR contre une atteinte plus diffuse dans l'amylose AL.

Valeur pronostique de la classification MADI

La classification MADI a évalué l'étendue des atteintes systémiques de l'amylose et le score de sévérité était corrélé à la mortalité.

L'amylose AL localisée ne semble pas de mauvais pronostic à court terme, tandis que l'atteinte cardiaque symptomatique engendre une surmortalité nette⁷⁰. Nos données sont plus pessimistes que celles rapportées dans la littérature avec une survie à 4 ans inférieure à l'année pour les MADI 2 et 3 contre 60% pour les patients MADI 0 et 1. Le faible effectif de patients avec atteinte myocardique dans notre étude ne permet pas de mettre en évidence de différence significative entre les groupes.

Concernant l'amylose TTR, Maurer et al⁵⁹ (étude ATTR-ACT) retrouvaient une survie sans traitement de 57,1% à 30 mois. L'administration du Tafamidis améliorait la survie à 70,5% (HR 1.70 ; 1.26–2.29 ; p<0,001). Le suivi des patients sous traitement selon la classification MADI pourrait distinguer des populations distinctes, aux bénéfices thérapeutiques différents.

Limites de l'étude

Les résultats de l'étude ne concernent que les atteintes retrouvées dans un volume d'acquisition limité. Certaines atteintes n'ont pas été prises en considération en raison de contraintes liées au produit (traceur osseux, élimination rénale) ou aux modalités d'acquisition (hors champ). Ils ne pourraient être transposés à l'analyse d'images scintigraphiques corps entiers.

L'absence d'examen de référence ne permet pas d'affirmer une corrélation entre atteinte scintigraphique systémique et présence de dépôts amyloïdes. Cependant, l'étude emploie un traceur très étudié ayant démontré préalablement ses performances dans l'atteinte cardiaque. L'existence d'anomalies semblables dans les publications étudiant la distribution du SAP, du PiB et du Florbetapir renforce l'hypothèse d'une corrélation entre les atteintes scintigraphiques observées dans notre étude et la présence de dépôts amyloïdes au sein des tissus.

CONCLUSION

La scintigraphie osseuse reste un examen accessible, de réalisation rapide, non invasive et peu coûteuse dans le diagnostic de l'amylose. Cette étude apporte, par la classification de MADI, une valeur pronostique de l'analyse scintigraphique dans l'atteinte systémique des amyloses AL et TTR. Elle permet d'évaluer la sévérité de la maladie et la stratification de son risque. Des études ultérieures seront nécessaires pour corréler la réponse au traitement à l'évolutivité des sites de fixation.

Les nouvelles modalités d'imagerie hybrides TEP avec des traceur amyloïde pourront s'intéresser à cette composante systémique et bénéficier de la classification MADI pour mieux caractériser les différentes amyloses.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Jean D. Sipe and Alan S. Cohen, ‘Review: History of the Amyloid Fibril’, *Journal of Structural Biology*, 130.2 (2000), 88–98 <<https://doi.org/10.1006/jsbi.2000.4221>>.(1)
- ² H. P. Missmahl and M. Hartwig, ‘[Polarization studies on the relation between nodular and fibrillary changes in the brain in Alzheimer’s disease and nodular-like deposits of amyloid substance in various organs]’, *Deutsche Zeitschrift Fur Nervenheilkunde*, 171.3 (1954), 173–80.(2)
- ³ Vittorio Bellotti and Fabrizio Chiti, ‘Amyloidogenesis in Its Biological Environment: Challenging a Fundamental Issue in Protein Misfolding Diseases’, *Current Opinion in Structural Biology*, Catalysis and regulation / Proteins, 18.6 (2008), 771–79 <<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2008.10.001>>.(3)
- ⁴ M. B. Pepys and others, ‘Amyloid P Component. A Critical Review’, *Amyloid*, 4.4 (1997), 274–95 <<https://doi.org/10.3109/13506129709003838>>.(4)
- ⁵ Jin-Ping Li and others, ‘In Vivo Fragmentation of Heparan Sulfate by Heparanase Overexpression Renders Mice Resistant to Amyloid Protein A Amyloidosis’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102.18 (2005), 6473–77 <<https://doi.org/10.1073/pnas.0502287102>>.(5)
- ⁶ Robert A. Kyle, ‘Amyloidosis: A Convolved Story’, *British Journal of Haematology*, 114.3 (2001), 529–38 <<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02999.x>>.(6)
- ⁷ Giuseppe Mazza and others, ‘Amyloid Persistence in Decellularized Liver: Biochemical and Histopathological Characterization’, *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, 23.1 (2016), 1–7 <<https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1110518>>.(7)
- ⁸ Vittorio Bellotti, Palma Mangione, and Giampaolo Merlini, ‘Review: Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis—The Archetype of Structural and Pathogenic Variability’, *Journal of Structural Biology*, 130.2 (2000), 280–89 <<https://doi.org/10.1006/jsbi.2000.4248>>.(8)

-
- ⁹ Laura Obici and others, 'Structure, Function and Amyloidogenic Propensity of Apolipoprotein A-I', *Amyloid*, 13.4 (2006), 191–205 <<https://doi.org/10.1080/13506120600960288>>. (9)
- ¹⁰ G. Esposito and others, 'Removal of the N-Terminal Hexapeptide from Human β 2-Microglobulin Facilitates Protein Aggregation and Fibril Formation', *Protein Science*, 9.5 (2000), 831–45 <<https://doi.org/10.1110/ps.9.5.831>>. (10)
- ¹¹ Katarzyna Lundmark and others, 'Transmissibility of Systemic Amyloidosis by a Prion-like Mechanism', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99.10 (2002), 6979–84 <<https://doi.org/10.1073/pnas.092205999>>. (11)
- ¹² J. Paul Simons and others, 'Pathogenetic Mechanisms of Amyloid A Amyloidosis', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110.40 (2013), 16115–20 <<https://doi.org/10.1073/pnas.1306621110>>. (12)
- ¹³ INSERM US14-- TOUS DROITS RESERVES, 'Orphanet: Amylose AA' <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=85445> [accessed 8 September 2018]. (13)
- ¹⁴ Norbert Blank and others, 'Obesity Is a Significant Susceptibility Factor for Idiopathic AA Amyloidosis', *Amyloid*, 25.1 (2018), 37–45 <<https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1429391>>. (14)
- ¹⁵ Shameem Mahmood, Giovanni Palladini, and others, 'Update on Treatment of Light Chain Amyloidosis', *Haematologica*, 99.2 (2014), 209–21 <<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.087619>>. (15)
- ¹⁶ Yukio Ando and others, 'Guideline of Transthyretin-Related Hereditary Amyloidosis for Clinicians', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8 (2013), 31 <<https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>>.
- ¹⁷ Hironobu Naiki and others, 'Molecular Pathogenesis of Human Amyloidosis: Lessons from β 2-Microglobulin-Related Amyloidosis', *Pathology International*, 66.4 (2016), 193–201 <<https://doi.org/10.1111/pin.12394>>. (16)
- ¹⁸ P. Mollee and others, 'How to Diagnose Amyloidosis', *Internal Medicine Journal*, 44.1 (2014), 7–17 <<https://doi.org/10.1111/imj.12288>>. (17)
- ¹⁹ 'Http://Www.amyloidosis.org.uk/', *Amyloidosis Patient Information Site* <<http://www.amyloidosis.org.uk/>> [accessed 7 September 2017]. (18)

-
- ²⁰ Lucie Karafiatova and Tomas Pika, ‘Amyloid Cardiomyopathy’, *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 161.2 (2017), 117–27 <<https://doi.org/10.5507/bp.2017.001>>. (19)
- ²¹ Susan C. Shin and Jessica Robinson-Papp, ‘AMYLOID NEUROPATHIES’, *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 79.6 (2012), 733–48 <<https://doi.org/10.1002/msj.21352>>. (20)
- ²² Pradeep Venkatesh and others, ‘Vitreous Amyloidosis: Ocular, Systemic, and Genetic Insights’, *Ophthalmology*, 124.7 (2017), 1014–22 <<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.011>>. (21)
- ²³ Samar M. Said and others, ‘Renal Amyloidosis: Origin and Clinicopathologic Correlations of 474 Recent Cases’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8.9 (2013), 1515–23 <<https://doi.org/10.2215/CJN.10491012>>. (22)
- ²⁴ Laura M. Dember, ‘Amyloidosis-Associated Kidney Disease’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 17.12 (2006), 3458–71 <<https://doi.org/10.1681/ASN.2006050460>>. (23)
- ²⁵ Andras Khor and Thomas V. Colby, ‘Amyloidosis of the Lung’, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141.2 (2017), 247–54 <<https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0102-RA>>. (24)
- ²⁶ Rashmi Manur and Ihab Lamzabi, ‘Amyloidosis Diagnosed in Cytology Specimen of Pleural Effusion: A Case Report’, *Diagnostic Cytopathology*, 46.6 (2018), 522–24 <<https://doi.org/10.1002/dc.23877>>. (25)
- ²⁷ Frith Coolbear and others, ‘Pleural Amyloidosis Imitating Pleural Malignancy’, *Respiratory Medicine Case Reports*, 20 (2017), 195–97 <<https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.03.004>>. (26)
- ²⁸ George T. Simpson and others, ‘Localized Amyloidosis of the Head and Neck and Upper Aerodigestive and Lower Respiratory Tracts’, *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 93.4 (1984), 374–79 <<https://doi.org/10.1177/000348948409300418>>. (27)
- ²⁹ Margaret M. Reynolds and others, ‘Ocular Manifestations of Familial Transthyretin Amyloidosis’, *American Journal of Ophthalmology*, 183 (2017), 156–62 <<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.09.001>>. (28)

-
- ³⁰ Kyle Rowe and others, 'Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature', *Cureus*, 9.5 (2017), e1228 <<https://doi.org/10.7759/cureus.1228>>.(29)
- ³¹ Sami Karoui and others, 'Peritoneal Amyloidosis: Unusual Localization of Gastrointestinal Amyloidosis', *Clinical Journal of Gastroenterology*, 4.4 (2011), 198–201 <<https://doi.org/10.1007/s12328-011-0222-0>>.(30)
- ³² Perry J. Pickhardt and Sanjeev Bhalla, 'Unusual Nonneoplastic Peritoneal and Subperitoneal Conditions: CT Findings', *RadioGraphics*, 25.3 (2005), 719–30 <<https://doi.org/10.1148/rg.253045145>>.(31)
- ³³ Francis S. Buck and Michael N. Koss, 'Hepatic Amyloidosis: Morphologic Differences between Systemic AL and AA Types', *Human Pathology*, 22.9 (1991), 904–7 <[https://doi.org/10.1016/0046-8177\(91\)90180-W](https://doi.org/10.1016/0046-8177(91)90180-W)>.(32)
- ³⁴ P. Skok and others, 'Splenic Rupture in Systemic Amyloidosis - Case Presentation and Review of the Literature', *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 47.3 (2009), 292–95 <<https://doi.org/10.1055/s-2008-1027628>>.(33)
- ³⁵ P. N. Hawkins, J. P. Lavender, and M. B. Pepys, 'Evaluation of Systemic Amyloidosis by Scintigraphy with ¹²³I-Labeled Serum Amyloid P Component', *The New England Journal of Medicine*, 323.8 (1990), 508–13 <<https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230803>>.(34)
- ³⁶ Pauline M'bappé and Gilles Grateau, 'Osteo-Articular Manifestations of Amyloidosis', *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 26.4 (2012), 459–75 <<https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.07.003>>.(35)
- ³⁷ P. N. Hawkins and M. B. Pepys, 'Imaging Amyloidosis with Radiolabelled SAP', *European Journal of Nuclear Medicine*, 22.7 (1995), 595–99.(36)
- ³⁸ Christopher M. Clark and others, 'Use of Florbetapir-PET for Imaging Beta-Amyloid Pathology', *JAMA*, 305.3 (2011), 275–83 <<https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>>.(37)
- ³⁹ Sharmila Dorbala and others, 'Imaging Cardiac Amyloidosis: A Pilot Study Using ¹⁸F-Florbetapir Positron Emission Tomography', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41.9 (2014), 1652–62 <<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2787-6>>.(38)
- ⁴⁰ T. Wagner and others, 'Extracardiac ¹⁸F-Florbetapir Imaging in Patients with Systemic Amyloidosis: More than Hearts and Minds', *European Journal*

of *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45.7 (2018), 1129–38 <<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3995-2>>.(39)

⁴¹ William E. Klunk and others, ‘Imaging Brain Amyloid in Alzheimer’s Disease with Pittsburgh Compound-B’, *Annals of Neurology*, 55.3 (2004), 306–19 <<https://doi.org/10.1002/ana.20009>>.(40)

⁴² Naoki Ezawa and others, ‘Visualization of Multiple Organ Amyloid Involvement in Systemic Amyloidosis Using 11C-PiB PET Imaging’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45.3 (2018), 452–61 <<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3814-1>>.(41)

⁴³ Axel Van Der Gucht and others, ‘Apical Sparing Pattern of Left Ventricular Myocardial (99m)Tc-HMDP Uptake in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis’, *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 2017 <<https://doi.org/10.1007/s12350-017-0894-z>>.(42)

⁴⁴ Coolbear and others, ‘Pleural Amyloidosis Imitating Pleural Malignancy’.(26)

⁴⁵ Fourat Ridouani and others, ‘Myocardial Native T2 Measurement to Differentiate Light-Chain and Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Assess Prognosis’, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 20.1 (2018), 58 <<https://doi.org/10.1186/s12968-018-0478-3>>.(43)

⁴⁶ Enrica Perugini and others, ‘Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy’, *Journal of the American College of Cardiology*, 46.6 (2005), 1076–84 <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>>.(44)

⁴⁷ Arnault Galat, Jean Rosso, and others, ‘Usefulness of 99mTc-HMDP Scintigraphy for the Etiologic Diagnosis and Prognosis of Cardiac Amyloidosis’, *Amyloid*, 22.4 (2015), 210–20 <<https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1072089>>.

⁴⁸ Arnault Galat and others, ‘Early Phase (99)Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis’, *JACC. Cardiovascular Imaging*, 10.5 (2017), 601–3 <<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.007>>.

⁴⁹ Francesco Cappelli and others, ‘Lung Uptake during 99mTc-Hydroxymethylene Diphosphonate Scintigraphy in Patient with TTR Cardiac Amyloidosis: An Underestimated Phenomenon’, *International Journal of*

Cardiology, 254 (2018), 346–50
<<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.027>>.(45)

⁵⁰ Eve Piekarski and others, ‘Cardiac Denervation Evidenced by MIBG Occurs Earlier than Amyloid Deposits Detection by Diphosphonate Scintigraphy in TTR Mutation Carriers’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45.7 (2018), 1108–18 <<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3963-x>>.(46)

⁵¹ Maria Giovanna Trivieri and others, ‘¹⁸F-Sodium Fluoride PET/MR for the Assessment of Cardiac Amyloidosis’, *Journal of the American College of Cardiology*, 68.24 (2016), 2712–14 <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.953>>.(47)

⁵² Tomoya Iida, Hiroo Yamano, and Hiroshi Nakase, ‘Systemic Amyloidosis with Gastrointestinal Involvement: Diagnosis from Endoscopic and Histological Views’, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017 <<https://doi.org/10.1111/jgh.13996>>.(48)

⁵³ N. M. Phillips and others, ‘Laryngeal Amyloidosis: Diagnosis, Pathophysiology and Management’, *The Journal of Laryngology and Otology*, 131.S2 (2017), S41–47 <<https://doi.org/10.1017/S0022215117000780>>.(49)

⁵⁴ F. Bontemps and others, ‘Pleural Amyloidosis: Thoracoscopic Aspects’, *European Respiratory Journal*, 8.6 (1995), 1025–27.(50)

⁵⁵ Nadine Magy-Bertrand, ‘Amyloses Systémiques : Nouveautés Thérapeutiques’, *Médecine Thérapeutique*, 15.2 (2009), 95–101 <<https://doi.org/10.1684/met.2009.0203>>.(51)

⁵⁶ Giampaolo Merlini, David C. Seldin, and Morie A. Gertz, ‘Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options’, *Journal of Clinical Oncology*, 29.14 (2011), 1924–33 <<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>>.(52)

⁵⁷ Fabrizio Salvi and others, ‘Failure of Tafamidis to Halt Progression of Ala36Pro TTR Oculomeningovascular Amyloidosis’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 27.9 (2018), e212–14 <<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.033>>.(53)

⁵⁸ Mathew S. Maurer, Donna R. Grogan, and others, ‘Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization

and Clinical Outcomes’, *Circulation. Heart Failure*, 8.3 (2015), 519–26 <<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890>>. (54)

⁵⁹ Mathew S. Maurer, Jeffrey H. Schwartz, and others, ‘Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy’, *New England Journal of Medicine*, 2018 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>>. (55)

⁶⁰ John L. Berk and others, ‘Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial’, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 310.24 (2013), 2658–67 <<https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>>. (56)

⁶¹ Ricardo Sant’Anna and others, ‘Repositioning Tolcapone as a Potent Inhibitor of Transthyretin Amyloidogenesis and Associated Cellular Toxicity’, *Nature Communications*, 7 (2016), 10787 <<https://doi.org/10.1038/ncomms10787>>. (57)

⁶² ‘Short-Term Effects of TOLCAPONE on Transthyretin Stability in Subjects With Leptomeningeal TTR Amyloidosis (ATTR) - Full Text View - ClinicalTrials.gov’ <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03591757>> [accessed 24 August 2018]. (58)

⁶³ Mark Miller and others, ‘Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis’, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018 <<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00817>>. (59)

⁶⁴ Merrill D. Benson and others, ‘Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis’, *New England Journal of Medicine*, 379.1 (2018), 22–31 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>>. (60)

⁶⁵ David Adams and others, ‘Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis’, *The New England Journal of Medicine*, 379.1 (2018), 11–21 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>>. (61)

⁶⁶ Monica Stoppini and Vittorio Bellotti, ‘Systemic Amyloidosis: Lessons from β 2-Microglobulin’, *The Journal of Biological Chemistry*, 290.16 (2015), 9951–58 <<https://doi.org/10.1074/jbc.R115.639799>>. (62)

⁶⁷ Cappelli and others, ‘Lung Uptake during ^{99m}Tc -Hydroxymethylene Diphosphonate Scintigraphy in Patient with TTR Cardiac Amyloidosis’. (45)

⁶⁸ Lucia Baratto and others, ‘¹⁸F-Florbetaben Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Systemic Amyloid Deposition’, *EJNMMI Research*, 8.1 (2018), 66 <<https://doi.org/10.1186/s13550-018-0425-1>>.(65)

⁶⁹ T. Wagner and others, ‘Extracardiac ¹⁸F-Florbetapir Imaging in Patients with Systemic Amyloidosis: More than Hearts and Minds’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45.7 (2018), 1129–38 <<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3995-2>>.(66)

⁷⁰ Shameem Mahmood, Frank Bridoux, and others, ‘Natural History and Outcomes in Localised Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: A Long-Term Observational Study’, *The Lancet Haematology*, 2.6 (2015), e241–50 <[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00068-X)>.(67)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

NOM ET PRENOM : MALKA NATHAN

SUJET : Amylose et accumulation multi-organes du radiotracteur osseux ^{99m}Tc-HMDP

THESE : Médecine Spécialisée

ANNEE : 2018

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2018ANTI0330

MOTS-CLES : HMDP, Amylose, AL, TTR, scintigraphie

Introduction : Les formes AL et TTR sont les plus fréquentes de la maladie amylose. Occasionnant des atteintes systémiques, ce travail a cherché à déterminer si leur diagnostic non invasif était possible en scintigraphie osseuse à l'^{99m}Tc-HMDP, et leur implication clinique.

Matériel et méthodes : Les patients adressés au CHU Henri Mondor entre octobre 2012 et décembre 2016 pour suspicion d'amylose ont été inclus. Ils bénéficiaient d'examen cliniques et paracliniques, dont une scintigraphie au ^{99m}Tc-HMDP temps précoce couplée à une acquisition TEMP/TDM thoraco-abdominale, afin d'affirmer le diagnostic. L'analyse devait conclure à l'accumulation ou l'absence d'accumulation du radiotracteur sur les zones d'intérêts. Selon les atteintes, les patients étaient répartis en sous-groupes MADI : 0 : absence d'accumulation ; 1 : accumulation viscérale excluant le myocarde ; 2 : accumulation myocardique exclusive ; 3 : accumulation myocardique associé à un ou plusieurs autres sites.

Résultats : 308 patients, dont 247 atteints d'amylose ont été inclus (75 A-TTR, 107 wt-TTR, et 65 AL). 61 patients au bilan négatif ont constitué un groupe témoin. Étaient retrouvées 187 atteintes myocardiques, incluant 100% des groupes A-TTR et wt-TTR, contre 7,7% du groupe AL (p<0,0001). Les atteintes pulmonaires et pleurales étaient les sites d'accumulation extramyocardique les plus fréquents. L'atteinte pleurale était plus fréquente chez les TTR (p=0,04). Les autres atteintes étaient décrites en de plus faibles proportions. La classe MADI 0 permettait d'exclure l'amylose TTR. La classe MADI 1 orientait vers une amylose AL, et les classes MADI 2 et 3 vers une amylose TTR (p<0,0001). Au sein du groupe TTR, les patients wt-TTR MADI 3 avaient la plus forte mortalité (HR 5,68 comparés aux MADI 2 ; IC95% 1,87 – 17,3 ; p<0,0001). Il n'était pas retrouvé cette différence dans le groupe A-TTR (p=0,42). Les patients AL MADI 2 et 3 présentaient la survie la plus faible (HR 2,45 ; IC95% 1,07 – 5,63 ; p=0,025), mais l'atteinte myocardique n'était pas significative (p=0,23).

Conclusion : La scintigraphie à l'^{99m}Tc-HMDP au temps précoce permet de mettre en évidence des sites d'accumulation myocardique et extra-myocardiques dans le cadre d'une amylose AL ou TTR. La classification MADI apporte également des éléments d'orientation diagnostique et pronostique.

JURY : Président : Professeur Thibaud DAMY
 Juges : Professeur Emmanuel ITTI
 Professeur Jean-François DEUX
 Docteur Jocelyn INAMO
Directeur: Docteur Mukedaisi ABULIZI