



HAL
open science

Infarctus cérébraux et accidents ischémiques transitoires chez les patients cardiomyopathes amyloïdes à transthyrétine : fréquence, caractéristiques cliniques et paracliniques

Tuan-Huy Tran

► **To cite this version:**

Tuan-Huy Tran. Infarctus cérébraux et accidents ischémiques transitoires chez les patients cardiomyopathes amyloïdes à transthyrétine : fréquence, caractéristiques cliniques et paracliniques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03375536

HAL Id: dumas-03375536

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03375536v1>

Submitted on 12 Oct 2021

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
2020

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2020ANTI0584

**INFARCTUS CEREBRAUX ET ACCIDENTS ISCHEMIQUES
TRANSITOIRES CHEZ LES PATIENTS CARDIOMYOPATHES
AMYLOÏDES A TRANSTHYRETINE
FREQUENCE, CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET
PARACLINIQUES**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 14 Octobre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

TRAN Tuan-Huy

Examineurs de la thèse : M. CABRE Philippe

Professeur
Président

M. DELIGNY Christophe

Professeur

M. FARID Karim

Professeur

M. INAMO Jocelyn

Maître de Conférence

Mme SIGNATE Aïssatou

Docteur en Médecine
Directrice de thèse

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

LISTE DES ENSEIGNANTS

Président de l'Université : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités	
NEVIERE Rémi	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 19 44 99
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 28

André CABIE

Maladies infectieuses

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie - Hygiène hospitalière

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

	Tel : 05 90 89 12 80
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Michel CARLES	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR-PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel :
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90
DJOSSOU Félix	Maladies Infectieuses Et tropicales CH de CAYENNE

Tél : 0694 20 84 20

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 55

Narcisse ELENGA

Pédiatrie

CH de CAYENNE

Tel :

Karim FARID

Médecine Nucléaire

kwfarid@chu-fortdefrance.fr

CHU de MARTINIQUE

Tel :

Moustapha DRAME

Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention

CHU de MARTINIQUE

TABUE TEGUO Maturin

Médecine interne : Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de GUADELOUPE

Tel :

CORDEL-WATTIER Nadège

Dermato -Vénérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel :

ROGER Pierre-Marie

Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales

CHU de GUADELOUPE

Tel :

MERLE Harold

Ophthalmologie

CHU de MARTINIQUE

Tel :

Professeurs des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes

Tel :

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE

Endocrinologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 00

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel :

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel :

MASSE Franck

Médecine Générale

Tél :

JOACHIM-CONTARET Clarisse

Epidémiologie, Economie de la Santé et

prévention

CHU de MARTINIQUE

Tel :

BRUREAU Laurent

Chirurgie Urologique

CHU de GUADELOUPE

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé

Médecin généraliste

Maison de santé Pluriprof du Lamentin

Tel :

CARRERE Philippe	Médecin généraliste 60 route du camp Jacob Tel :
-------------------------	---

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU DE GUADELOUPE Tel : 05 90
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de GUADELOUPE Tel : 06 90
BUTORI Pauline	ORL CHU de GUADELOUPE Tel :
OBERT-MARBY Camille	Médecine Générale CH de l'Ouest guyanais Tel :
BAGOEE Cécile	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tel
AOUN Tanous	Chirurgie Cardiaque et Thoracique CHU de MARTINIQUE Tel :
CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Générale et VIS CH de CAYENNE Tel :
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel :

LOUIS-SIDNEY Fabienne	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel :
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0590
DECAESTECKER Antoine	Anesthésiologie/Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel :
PASQUIER Jérémie	Maladies Infectieuses maladies Tropicales CHU de MARTINIQUE Tel : 05 90 93 46 16
ZELLALI Kenza	Pédiatrie CHU de CAYENNE Tel :
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
MONNIER Benjamin	Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE Tel :
SAINTE-ROSE Vincent	Parasitologie CH de Cayenne Tel : 05 90
ROLLE Amélie	Anesthésie-Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
CARPIN Jamila	Médecine Générale

Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane

Tel :

PLACIDE-FRANCIL Axiane

Médecine Générale

CHU de MARTINIQUE

Tel :

LARA Kève-Yann

Médecine Générale

Maison Médicale de la Rotonde

Tel :

BLAIZOT Romain

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel :

PARSEMAIN Aurélie

ORL

CHU de GUADELOUPE

Tel :

DUDOUIT Sylvain

Chirurgie Orthopédique

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0596

SOMMAIRE

RESUME DE L'ARTICLE	10
ABSTRACT	11
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	12
CONTRIBUTION DES AUTEURS	14
STATUT DE L'ARTICLE	15
MANUSCRIT DE L'ARTICLE	16
Résumé.....	16
Introduction.....	17
Matériel et méthodes.....	18
Résultats.....	20
Discussion	26
Conclusion.....	29
Bibliographie.....	29
ANNEXES.....	31
SERMENT D'HIPPOCRATE	34

RESUME DE L'ARTICLE

Introduction : La cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (CATTR) est la manifestation cardiologique de l'amylose à transthyrétine (TTR), affection pouvant provenir d'une origine génétique ou dégénérative, particulièrement prévalente dans la population martiniquaise, qui peut être responsable d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI). Il n'existe pas à ce jour d'étude estimant la prévalence d'une telle complication, notre travail a donc pour but d'en évaluer la fréquence et d'en dégager les caractéristiques cliniques et paracliniques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle transversale monocentrique, avec analyse rétrospective des données. Nous avons inclus les patients suivis pour CATTR entre janvier 2007 et février 2020 au CHU de Martinique, recensé parmi cette population le nombre de patients ayant fait des infarctus cérébraux, et comparé leurs caractéristiques cliniques et paracliniques.

Résultats : Parmi les 121 patients atteints de CATTR que constitue notre échantillon, le nombre de 40 AVCI (dont 38 infarctus cérébraux et 2 accidents ischémiques transitoires) a été constaté, touchant 32 patients, soit un pourcentage de 26,7% de patients CATTR. Ces patients ont une proportion significativement plus élevée à avoir une fibrillation auriculaire (64,5% vs 58,6%, $p = 0,01$) et une dilatation de l'oreillette gauche (82,3% vs 61,4%, $p=0,04$). Parmi les AVCI de notre étude, 32,1% ont été l'événement révélateur de la cardiomyopathie amyloïde.

Conclusion : Notre étude renforce l'hypothèse d'une fréquence significative des AVCI (26,7%) chez les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. Par ailleurs, non rares sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (32,1%) qui sont la manifestation clinique révélatrice de la CA-TTR.

ABSTRACT

Introduction : Transthyretin-related amyloidosis cardiomyopathy (aTTR-CM) is the cardiac manifestation of transthyretin (TTR) amyloidosis that could be either a genetic or a degenerative disease, depending on the mechanism of the TTR instability. This pathology seems quite frequent in Martinique, and is potentially a cause for ischemic cerebrovascular accident (iCVA). To our knowledge, there is no study that assess the prevalence of such a complication. Thus, our present work is aiming to estimate its frequency, and to infer its clinical and paraclinical characteristics.

Material and methods : We present a observational cross-sectional study with data retrospective analysis. We include patients followed for aTTR-CM between January 2007 and February 2020 at the University Hospital of Martinique, and count the proportion of subjects among them with history of IS, and determine the clinical and paraclinical attributes of them.

Results : Among the 121 patients of our cohort, 40 ICVA have been recorded (38 ischemic stroke and 2 transient ischemic attacks), concerning 32 patients (26,7%). Those patients have a significantly higher proportion to have a history of atrial fibrillation (64,5% vs 58,6%, $p = 0,01$) and a left atrial dilatation (82,3% vs 61,4%, $p=0,04$). Also, 32,1% of the studied ischemic cerebrovascular accident are the revealing event of the aTTR-CM.

Conclusion : Our study confirm the significant frequency (26,7%) of the ischemic cerebrovascular accident in patients suffering from a transthyretin-related amyloidosis cardiomyopathy. Furthermore, the ICVA that are the revealing event of the aTTR-CM aren't uncommon (32,1%).

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

L'amylose à transthyrétine (ATTR) est une maladie systémique résultant de la mauvaise conformation tridimensionnelle d'une protéine, la transthyrétine (TTR) – protéine-transport de la thyroxine et du rétinol, qui dans ces conditions peut se précipiter en dépôts, appelés fibrilles amyloïdes [1]. Ces fibrilles infiltrent préférentiellement le cœur – et notamment le myocarde et le réseau de conduction cardiaque – occasionnant volontiers une cardiomyopathie restrictive et des troubles du rythme cardiaque supra-ventriculaire, ainsi que les nerfs périphériques au niveau endoneural, pouvant ainsi être à l'origine de neuropathie périphérique amyloïde, classiquement une polyneuropathie axonale longueur-dépendante évolutive avec dysautonomie [2].

Il existe deux mécanismes à l'instabilité de la transthyrétine ; en premier lieu, la mutation du gène codant pour la TTR, ainsi que l'origine dégénérative, ayant pour conséquence la présence d'une protéine sénile insoluble.

La cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (CA-TTR) reste une pathologie souvent diagnostiquée avec un retard important voire même sous-diagnostiquée [1]. Si la prévalence d'une telle pathologie est inconnue à ce jour, certaines études épidémiologiques suggèrent une fréquence plus importante que préalablement considérée – une série rapporte le chiffre de 7% de cardiomyopathies hypertrophiques d'origine amyloïde à transthyrétine [3], une autre série autopsique retrouve la présence de dépôts de fibrilles amyloïdes myocardiques à TTR chez 25% de patients âgés de 85 ans et plus [4]. Aussi, une étude épidémiologique réalisée sur deux grandes banques génétiques étatsuniennes fait état d'une prévalence de 3,1% de la mutation Val122Ile sur le gène codant TTR parmi la population afro-américaine [5]. Enfin, sur la Martinique, une étude actuellement en cours de publication permet d'apprécier la fréquence régionale des CA-TTR, et les résultats intermédiaires trouvent une fréquence de 40% de CA-TTR parmi tous les patients screenés ayant une épaisseur du septum inter-ventriculaire supérieure à 15mm [6]. Ces chiffres renforcent l'hypothèse d'une pathologie pas si rare.

Nous savons par ailleurs depuis longtemps que la cardiomyopathie amyloïde est associée à des événements vasculaires d'origine cardio-embolique, et notamment aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques [7]. Cela s'explique aisément, avec la thrombogénèse intra-cavitaire et la fibrillation auriculaire que la CA-TTR occasionne. Une série de 15 patients cardiomyopathes AL

retrouve 9 sujets victimes d'événements thrombo-emboliques artériels, parmi lesquels 3 infarctus cérébraux et 2 accidents ischémiques transitoires soit 33% d'événement ischémiques cérébraux [8]. Il n'existe à ce jour aucune étude estimant la fréquence d'accident vasculaire cérébral chez les cardiomyopathes amyloïdes à transthyrétine, mais par analogie à sa pathologie cousine, nous supposons qu'il existe également chez les patients CA-TTR une grande proportion d'infarctus cérébraux.

En partant des deux postulats précédents, nous formulons donc l'hypothèse que l'infarctus cérébral compliquant la cardiomyopathie à transthyrétine n'est pas une pathologie rare. C'est dans ce contexte que nous projetons de réaliser une étude cherchant à déterminer la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez les patients CA-TTR diagnostiqués sur une période de 13 ans.

Bibliographie :

1. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 27 janv 2020;71(1):203-19.
2. Galant NJ, Westermark P, Higaki JN, Chakrabarty A. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci.* 1 mars 2017;131(5):395-409.
3. Morner S, Hellman U, Suhr OB, Kazzam E, Waldenstrom A. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy*. *J Intern Med.* sept 2005;258(3):225-30.
4. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in *alpha2-macroglobulin* and *tau* : A population-based autopsy study. *Ann Med.* janv 2008;40(3):232-9.
5. Damrauer SM, Chaudhary K, Cho JH, Liang LW, Argulian E, Chan L, et al. Association of the V122I Hereditary Transthyretin Amyloidosis Genetic Variant With Heart Failure Among Individuals of African or Hispanic/Latino Ancestry. *JAMA.* 10 déc 2019;322(22):2191.
6. Inamo J, Ozier-Lafontaine N, Atallah A, Merle S, Banydeen R, Nevriere R. Frequency of cardiac amyloidosis inpatients with unexplained left ventricular hypertrophy: The Caribbean Amyloidosis Study. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* janv 2018;10(1):29.
7. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijdicks EFM. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology.* 11 sept 2007;69(11):1136-41.
8. Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Cacoub P, Papo T, Grateau G, et al. AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events. *Scand J Rheumatol.* janv 2005;34(4):315-9.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Jocelyn Inamo

Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier.

Chef de Service

Service de Cardiologie

CHU Martinique

Dr Inamo travaille sur la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (CATTR) depuis déjà quelques années, en atteste son travail en cours – TEAM Amylose. C'est tout naturellement qu'il a participé à ce travail de thèse, en partageant sa banque de données sur les patients CATTR qu'il suit, ainsi qu'en validant le plan et la structure de l'étude. En outre, il a également aidé à la réalisation des tableaux présent dans l'article et en donnant des pistes précieuses pour la discussion.

Rishika Banydeen

Epidémiologiste/méthodologiste..Biostatisticienne,

Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche

Direction de la Recherche Clinique.

CHU Martinique

Rishika Banydeen a été présente tout au long du travail, et a notamment permis de structurer l'avancée de l'élaboration de la thèse.

Elle a collaboré à la mise en place du plan de l'étude, participé grandement à l'élaboration du plan de l'article, traité la base de données et en a dégagé les statistiques présentes dans la section « résultats » de la thèse. Elle a par ailleurs contribué à la rédaction en donnant des conseils pour l'écriture ainsi qu'à la relecture du travail.

Aissatou Signaté

Praticien Hospitalier.

Cheffe de Service

Service de Neurologie.

CHU Martinique

Dr Signaté suit également grand nombre d'amylose à transthyrétine au CHU Martinique. Elle tire de sa pratique clinique l'hypothèse que les patients CATTR sont souvent victimes d'infarctus cérébraux, ce qui la motive de proposer ce travail de thèse. Elle est également présente sur toutes les étapes de ce travail, des propositions d'articles pour la bibliographie préalable, le partage de sa banque de données des patients atteints d'une neuropathie amyloïde à transthyrétine, à l'élaboration du plan de l'article, à l'aide à la rédaction, et aux relectures multiples de l'article.

Tuan-Huy Tran

DES Neurologie

Interne des Hôpitaux

Ayant été sensibilisé aux amyloses à transthyrétine (aTTR) de par son passage en tant qu'interniste au CHU Martinique où la prévalence de la pathologie est élevée, ainsi que du fait de son stage au CHU de Bicêtre, centre de référence maladies rares de l'aTTR, il a accepté avec enthousiasme au travail proposé par Dr Signaté. Il a, en utilisant les listes des patients partagées par les Drs Signaté et Inamo constitué sa propre banque de données, recueilli toutes les données cliniques et paracliniques en recherchant dans les dossiers patients, dans les différents serveurs d'imagerie, de biologie, d'écho-cardiographie du CHU Martinique. Il a constitué également la base bibliographique sur laquelle se repose l'article ci-contre. Il a aussi, avec l'aide des autres contributeurs, rédigé l'article, et dégagé des résultats du travail la réflexion présente dans la discussion.

STATUT DE L'ARTICLE

Article non encore formaté pour une revue particulière.

Les auteurs de l'étude projettent de soumettre l'article à deux revues :

- Amyloid – ISSN : 1350-6129 (print), 1744-2818 (web)
- Stroke – ISSN : 0039-2499 (print), 1524-4628 (web)

MANUSCRIT DE L'ARTICLE

INFARCTUS CEREBRAUX CONSTITUES ET TRANSITOIRES CHEZ LES PATIENTS CARDIOMYOPATHES AMYLOÏDES A TRANSTHYRETINE FREQUENCE, CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Mots clés : Amyloïdose familiale, Infarctus cérébral, Cardiomyopathie hypertrophique

Introduction : La cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (CATTR) est la manifestation cardiologique de l'amylose à transthyrétine (TTR), affection pouvant provenir d'une origine génétique ou dégénérative, particulièrement prévalente dans la population martiniquaise, qui peut être responsable d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI). Il n'existe pas à ce jour d'étude estimant la prévalence d'une telle complication, notre travail a donc pour but d'en évaluer la fréquence et d'en dégager les caractéristiques cliniques et paracliniques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle transversale monocentrique, avec analyse rétrospective des données. Nous avons inclus les patients suivis pour CATTR entre janvier 2007 et février 2020 au CHU de Martinique, recensé parmi cette population le nombre de patients ayant fait des infarctus cérébraux, et comparé leurs caractéristiques cliniques et paracliniques.

Résultats : Parmi les 121 patients atteints de CATTR que constitue notre échantillon, le nombre de 40 AVCI (dont 38 infarctus cérébraux et 2 accidents ischémiques transitoires) a été constaté, touchant 32 patients, soit un pourcentage de 26,7% de patients CATTR. Ces patients ont une proportion significativement plus élevée à avoir une fibrillation auriculaire (64,5% vs 58,6%, $p = 0,01$) et une dilatation de l'oreillette gauche (82,3% vs 61,4%, $p=0,04$). Parmi les AVCI de notre étude, 32,1% ont été l'événement révélateur de la cardiomyopathie amyloïde.

Conclusion : Notre étude renforce l'hypothèse d'une fréquence significative des AVCI (26,7%) chez les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. Par ailleurs, non rares sont les

accidents vasculaires cérébraux ischémiques (32,1%) qui sont la manifestation clinique révélatrice de la CA-TTR.

INTRODUCTION

L'amylose à transthyrétine (aTTR) est une pathologie systémique potentiellement fatale, résultant de dépôts de transthyrétine (TTR), habituellement organisée en homo-tétramère, dans sa forme malconformée monomérique, préférentiellement dans le cœur et au niveau endoneural des nerfs périphériques [1], [2]. Lorsque ces dépôts, appelés fibrilles amyloïdes, infiltrent le myocarde, occasionnant classiquement des cardiomyopathies hypertrophiques [3] et des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée [4]. Les fibrilles peuvent également infiltrer le système de conduction cardiaque [5], à l'origine de troubles du rythme et de la conduction [6]. Il existe deux mécanismes d'instabilité de la TTR conduisant à sa malformation, premièrement la mutation du gène codant pour la protéine dont plus de 120 sont actuellement reconnues comme pathogènes [7], deuxièmement un mécanisme dégénératif ayant pour conséquence la présence d'une TTR sénile et instable (wtTTR).

La prévalence de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (CATTR) est inconnue mais les données récentes de la littérature suggèrent une sous-estimation importante de la fréquence de l'affection. Une étude autopsique révèle la présence de dépôts de fibrilles amyloïdes à TTR sur 25% des patients de plus de 85 ans étudiés [8]. D'autres séries rapportent qu'il existe une CATTR présente dans 7% des cardiomyopathie hypertrophiques [3], dans 13% des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée [4] et dans 16% des sténoses aortiques ayant bénéficié d'un traitement par implantation de valve aortique par voie transcutanée [9].

Par ailleurs, des études épidémiologiques réalisées au sein de la population noire-américaine, ethnogénétiquement similaire à la population des Antilles Françaises, dégagent une prévalence de la simple mutation Val122Ile à hauteur de 3,1 à 3,4% [10], [11]. Aussi, il existe en Martinique un travail en cours de publication dont des résultats provisoires ont été communiqués, et qui dans cette localité précise donne le chiffre de 40% de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine chez les patients ayant une épaisseur de septum interventriculaire supérieure ou égale à 15mm [12]. Ces derniers résultats étayent l'hypothèse d'une pathologie pas aussi rare que considéré.

L'association entre les événements ischémiques cérébraux et CATTR est connu depuis longtemps [13], [14] et se comprend aisément compte tenu du fait que cette cardiomyopathie est elle-même associée à la présence de fibrillation auriculaire (FA)(2) et de thrombus intracardiaque [15]. Même si

de rares petites séries de cardiopathies amyloïdes ont recensé la prévalence des ischémies cérébrales dans cette population particulière (8,9% - 40%), ces cohortes incluaient surtout des amyloses AL caractérisées par la présence sérique de chaînes légères et dans lesquelles les amyloses à TTR étaient soit très minoritaires soit absentes [16], [17]. Notre étude épidémiologique a dans ce contexte pour but de déterminer la fréquence des ischémies cérébrales chez les patients atteints de CATTR, de forme mutée ou sénile, et d'en dégager des caractéristiques cliniques et paracliniques.

MATERIEL ET METHODES

Population de l'étude, design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale monocentrique, avec analyse rétrospective des données.

Les dossiers des patients consultant dans le cadre d'une suspicion d'amylose à transthyrétine dans les hôpitaux du centre hospitalo-universitaire de la Martinique (CHUM) entre janvier 2007 et février 2020 ont été passés en revue.

Nous avons inclus dans notre cohorte les patients ayant un diagnostic confirmé d'amylose à transthyrétine symptomatique, par le moyen d'une batterie d'examens complémentaires comportant une échographie cardiaque trans-thoracique, de la biologie moléculaire avec séquençage du gène de la transthyrétine, la recherche de chaînes légères et surtout la scintigraphie osseuse au technétium 99*, à la recherche d'une hyperfixation de l'aire cardiaque, examen possédant une excellente spécificité et sensibilité [18], ce d'autant plus avec le traceur utilisé au CHUM – le hydroxy-méthylène-diphosphonate-Tc99*, ayant une sensibilité à 85,6% et une spécificité à 97,5% [19].

Il n'y avait pas de critères de non-inclusion.

Recueil de données

Le recueil des données cliniques et biologiques s'est fait sur les dossiers papiers des patients, sur les différents serveurs partageant les éléments du dossier patient informatisé (DPI) du CHUM, ainsi que sur la banque de données des patients recensant les patients ayant une CATTR. Les données cliniques collectées regroupaient les caractéristiques démographiques, les antécédents (en particulier les facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV), les antécédents d'ischémie cérébrale, de fibrillation auriculaire), les traitements de chaque patient, leurs examens physiques, leur anamnèse ainsi que le génotype.

Le phénotype de l'amylose à transthyrétine (soit mixte, c'est-à-dire avec une neuropathie périphérique amyloïde associée, soit cardiopathie isolée) était déterminé en fonction de la présence

ou non d'anomalies sur l'électroneuromyogramme (ENMG) lorsque ce dernier était réalisé, ou à défaut lorsqu'il existait des signes cliniques avec une neuropathie périphérique chronique longueur dépendante évolutive compatible avec une forme neurologique de l'ATTR, y compris lorsqu'il y avait une atteinte exclusive des petites fibres avec normalité de l'ENMG en l'absence de diabète.

Les résultats des échographies cardiaques trans-thoraciques ont été recueillis également dans les dossiers papier ou les DPI des patients étudiés et sont réalisées par les cardiologues du CHUM. Les données recueillies sont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'épaisseur du septum inter-ventriculaire (SIV), le ratio E/E' ainsi que le caractère ou non dilaté de l'oreillette gauche, défini par un volume indexé à la surface corporelle supérieur à 30 mL/m², par une surface en coupe deux cavités à 20 cm² et plus ou par un diamètre supérieur à 40 mm.

Pour les patients n'ayant pas fait d'ischémie cérébrale, les échographies cardiaques prises en compte pour l'étude étaient la plus récente retrouvée dans la base de données ; pour les patients victimes d'infarctus cérébraux (IC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT), nous avons considéré l'échographie si elle avait été réalisée à +/- 12 mois de l'évènement neuro-vasculaire.

Les données de la neuro-imagerie ont été consultées sur le serveur interne du CHUM d'imagerie. Il a été réalisé sur les imageries par résonance magnétique (IRM) et les tomodensitométries (TDM) cérébrales une double lecture indépendante par deux experts, neurologue et radiologue. Les échographies-doppler ont été réalisées par les médecins vasculaires, indépendants de l'étude.

Les scintigraphies osseuses ont été relues par un médecin nucléaire indépendant de l'étude.

Notre étude a obtenu l'avis favorable de l'Institutional Review Board du CHUM, et respecte les réglementations encadrant les principes éthiques s'appliquant à la recherche internationale. Tous les patients dont les données ont été utilisées dans le cadre de cette recherche ont été informés individuellement via la transmission d'une note d'information. Leur accord verbal a ensuite été obtenu et retranscrit dans le dossier médical.

Pour les patients décédés ou non-aptés à donner leur accord, la personne de confiance a été contacté et sa non-opposition a été recueilli.

Diagnostic des ischémies cérébrales

Nous reposons le diagnostic des infarctus cérébraux, qu'elles soient transitoires ou constituées sur l'imagerie et l'histoire clinique.

Ainsi, pour les infarctus cérébraux, était porté le diagnostic s'il existait un déficit neurologique focal associé à une hypodensité scannographique et/ou un hypersignal en séquence T2 *FLuid Attenuation Inversion Recovery* (FLAIR) et/ou en séquence de diffusion à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique, systématisé en termes de territoire artériel, topographiquement adéquat. Pour les accidents ischémiques transitoires, le déficit neurologique focal avait duré moins d'une heure et l'imagerie encéphalique – scanner ou IRM, était normale.

Les patients ayant été victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) ont bénéficié pour la plupart d'un bilan minimal comportant notamment une échographie cardiaque et une imagerie des axes artériels supra-aortiques – qu'elle soit une tomodensitométrie injectée avec acquisition des axes artériels supra-aortiques ou d'une échographie doppler des troncs artériels supra-aortiques, et permettant à l'aide de la classification ASCOD, de déterminer si une cause autre que l'étiologie cardio-embolique était probable [20].

Analyse statistique

L'étude statistique a consisté dans un premier temps à décrire les caractéristiques générales des patients de l'échantillon.

Les variables numériques continues ont été décrites, selon leur distribution, par les indicateurs tels que la moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle de valeurs minimales et maximales. Pour les variables qualitatives, les effectifs et fréquences ont été présentés.

Pour des comparaisons intergroupes selon la présence ou pas d'infarctus cérébral, le phénotype cardiaque ou mixte), des tests statistiques ont été mis en œuvre selon la nature et la distribution des variables considérées. Le test du Chi2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives. Le test de Student ou le test non paramétrique de Wilcoxon ont été utilisés pour les variables quantitatives.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4). Le niveau de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

Caractéristiques de l'échantillon – Tableau 1

Parmi les 121 patients atteints de cardiopathie amyloïde à transthyrétine que constitue notre échantillon, le nombre de 40 accidents ischémiques cérébraux est constaté (soit 33,3 ischémies pour 100 patients CATTR) sur la période de suivi, touchant 32 patients, soit un pourcentage de 26,7% des patients CATTR. La population d'étude compte une prédominance masculine (68,3%). Parmi ces

patients, nous retrouvons une majorité de patients avec une amylose à transthyrétine mutée (78,3%), issus de deux variants pathologiques du gène, à savoir Val122Ile et Ile107Val, respectivement 60,0% et 18,3% de l'ensemble de la cohorte. Le reste des patients sont atteints d'une cardiopathie amyloïde à transthyrétine sauvage dite sénile (14,2%) et les 7,5% restants ont une cardiopathie amyloïde à TTR d'origine indéterminée, faute de données suffisantes. Concernant le phénotype des CATTR de l'étude, les patients ayant une atteinte cardiologique sans atteinte du système nerveux périphérique sont discrètement plus nombreux que ceux ayant une atteinte mixte (53,3% vs 46,7%).

Nous notons également la relative faible proportion des patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique de l'amylose à transthyrétine – 33 des patients de l'échantillon, correspondant à 27,3%, dont la majorité a profité d'un traitement par Tafamidis (31 patients, soit 25,8%) et peu nombreux sont les patients ayant pu recevoir des perfusions de Patisiran (4, soit 3,3%) et un seul patient a pu bénéficier d'une transplantation hépatique (0,8%).

Caractéristiques	Paramètres
Données démographiques :	
Âge au diagnostic de CA-TTR :	
- Age moyen (+/- std)	75,5 (+/- 7,4)
- Âge médian (min-max)	77,1 (55,1 – 97,2)
Sexe masculin, n (%)	82 (68,3%)
Phénotype :	
- Atteinte cardiologique pure, n (%)	64 (53,3%)
- Atteinte neurologique associée, n (%)	56 (46,7%)
Génotype :	
- wtTTR, n (%)	17 (14,2%)
- Ile107Val, n (%)	22 (18,3%)
- Val122Ile, n (%)	72 (60%)
- Indéterminé, n (%)	9 (7,5%)
Données cliniques :	
- Histoire d'AVCI constitué ou transitoire, n (%)	32 (26,7%)
- Traitement anticoagulant, n (%)	67 (58,8%)
- Insuffisance rénale chronique, n (%)	32 (26,4%)
- Traitement spécifique ATTR, n (%) :	33 (27,3%)
o Tafamidis n (%)	28 (23,1%)
o Tafamidis puis Patisiran n (%)	4 (3,3%)
o Transplantation hépatique	1 (0,8%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.

Comparaison des caractéristiques cliniques, phénotypiques, génotypiques et échocardiographiques des patients en fonction de la présence ou non d'un infarctus cérébral – Tableau 2

Nous entreprenons dans notre étude de faire la comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la présence ou non d'une histoire d'évènement ischémique cérébral. Nous ne remarquons pas de différence significative concernant les attributs démographiques, phénotypiques ou génotypiques. En revanche, nous constatons que le pourcentage de patients ayant une fibrillation

auriculaire sont significativement plus nombreux chez les patients aux antécédents d'évènement ischémiques cérébraux (64,5% vs 38,5%, $p = 0,01$). Quant aux données échocardiographiques, s'il apparaît que la prévalence des patients ayant une dilatation de l'oreillette gauche est significativement supérieure chez les patients ayant un infarctus cérébral (82,3% vs 61,4%, $p = 0,04$), nous ne rapportons pas de différence statistiquement significative sur les autres paramètres échocardiographiques tels que l'épaisseur du septum interventriculaire, de FEVG ni du ratio E/E'. Enfin, il existe davantage de patients sous anticoagulants sur l'ensemble de la période de suivi chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ischémique – 74,2% vs 53%, $p = 0,04$.

Paramètres	Histoire d'ischémie cérébrale		p-value
	Oui (n = 32)	Non (n = 89)	
Données démographiques :			
Âge médian au diagnostic CA-TTR, âge (min/max)	77,9 (62,3-88,9)	76,8 (55,1-97,2)	0,43
Sexe masculin, n (%)	19 (59,4%)	63 (71,6%)	0,20
Phénotype :			
- Évolution cardiologique pure, n (%)	19 (59,4%)	45 (51,1%)	0,56
- Évolution neurologique associée, n (%)	13 (40,6%)	43 (48,9%)	
Génotype :			
a) Muté / sénile, n (%)			0,39
▪ wt-TTR, n (%)	5 (15,6%)	12 (13,6%)	
▪ m-TTR, n (%)	23 (71,9%)	71 (80,7%)	
▪ indéterminé, n (%)	4 (12,5%)	2 (2,3%)	
b) Type de mutation			0,43
▪ Val122Ile	19 (87%)	47 (73,2%)	
▪ Ile107Val	3 (13%)	19 (26,8%)	
Données cliniques :			
- Traitement anticoagulant, n (%)	23 (74,2%)	44 (53%)	0,04
- <u>Traitement spécifique ATTR, n (%)</u>	10 (31,3%)	24 (28,6%)	0,78
▪ Tafamidis n (%)	8 (25%)	20 (23,8%)	
▪ Tafamidis puis Patisiran n (%)	2 (6,3%)	2 (2,4%)	
▪ Transplantation hépatique	0 (0%)	2 (2,4%)	
- Insuffisance rénale chronique, n (%)	7 (22,6%)	25 (28,4%)	0,53
- Antécédent de FA, n (%)	20 (64,5%)	32 (58,6%)	0,01
- <u>FDRCV, n (%)</u>			
▪ Hypertension artérielle	19 (65,5%)	44 (58,7%)	0,52
▪ Diabète	7 (41,2%)	19 (38%)	0,82
▪ Dyslipidémie	5 (33,3%)	11 (26,2%)	0,74
▪ Tabagisme actif	2 (16,7%)	6 (16,2%)	1,00
▪ Syndrome d'apnée du sommeil	4 (28,6%)	5 (13,9%)	0,24
▪ Surpoids / Obésité	2 (16,7%)	9 (22,5%)	1,00
- Pic monoclonal, n (%)	3 (10,3%)	11 (12,6%)	0,17
Données échocardiographiques :			
- FEVG moyenne (%) (+/- std)	50% (+/- 0,2)	50% (+/- 0,2)	0,80
- Épaisseur du SIV (mm) (+/- std)	17,3 (+/- 4,0)	17,3 (+/- 4,5)	0,76
- Présence d'une OG dilatée, n (%)	24 (82,3%)	43 (61,4%)	0,04
- Ratio E/E' moyen (+/- std)	15,9 (+/- 8,4)	15,1 (+/- 5,6)	0,86

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques anamnestiques, phénotypiques, génotypiques et échocardiographiques des patients en fonction de la présence ou non d'infarctus cérébral

Caractéristiques des ischémies cérébrales - Figure 1

La majorité des patients victimes d'AVCI n'ont eu qu'un seul évènement ischémique cérébral durant le temps de suivi (93,8%), seul 2/32 ont été victimes de plusieurs infarctus cérébraux (6,2%) – *Figure 2a*.

En termes de topographie, on note une atteinte ischémique dans les territoires artériels carotidiens dans 70% des cas, dans les territoires vertébro-basilaire dans 13,3% des cas, et une atteinte touchant à la fois la circulation postérieure et antérieure dans 16,7% des cas – *Figure 2c*. Le caractère multiterritorial artériel des lésions qu'il soit synchrone ou métachrone est retrouvé chez 11 des 32 patients (34,4%) – *Figure 2b*.

Concernant la gravité clinique des infarctus cérébraux recensés dans cette étude, on note une majorité d'infarctus dits mineurs (56,4%), mais les proportions d'infarctus modérés et sévères ne sont pas négligeables pour autant, respectivement 21,7% et 21,7% - *Figure 2d*

Le plus grand nombre des ischémies que constituent l'échantillon (23/32 soit 71,9%) ne présentent pas d'arguments pour une autre cause associée à l'origine cardio-embolique au terme du bilan étiologique de leurs évènements neuro-vasculaires, le reste des patients ayant des arguments pour une autre étiologie associée ou données insuffisantes pour conclure sur la cause – *Figure 2e*.

Les AVCI de notre étude se composent de 38/40 d'infarctus constitués (95%) et 2/40 d'AIT (5%) – *Figure 2f*.

Si l'on s'intéresse à la proportion des patients des différents sous-groupes de statut TTR à avoir un antécédent d'infarctus cérébral, on remarque que dans les deux sous-groupes wtTTR et Val122, il existe un pourcentage entre 25 et 30%, plus bas dans le groupe Ile107 (13,7%). Par ailleurs, il existe 39,4% des patients qui ont eu leur ischémie cérébrale alors même que le diagnostic de CA-TTR avait déjà été porté (délai moyen entre le diagnostic de CA-TTR et AVCI = 27,9 mois), et chez plus de la moitié parmi les patients restants, l'AVCI a été l'évènement révélateur de la cardiopathie amyloïde (32.1% de la totalité des IC). Pour les 28,5% restants, l'évènement ischémique cérébral n'a pas permis le diagnostic de l'amylose cardiaque, qui survient en moyenne 20 mois après l'AVCI – *Figure 2g*

Enfin, nous remarquons que 37,5% des CATTR n'ont pas d'histoire de fibrillation auriculaire – *Figure 2j* et que seulement 6/30 soit 20% des patients CATTR victimes d'ischémie cérébrale étaient traités par anticoagulants préalablement à leur accident vasculaire cérébral – *Figure 2h*, et 5 d'entre eux étaient sous-anticoagulés au moment de l'infarctus.

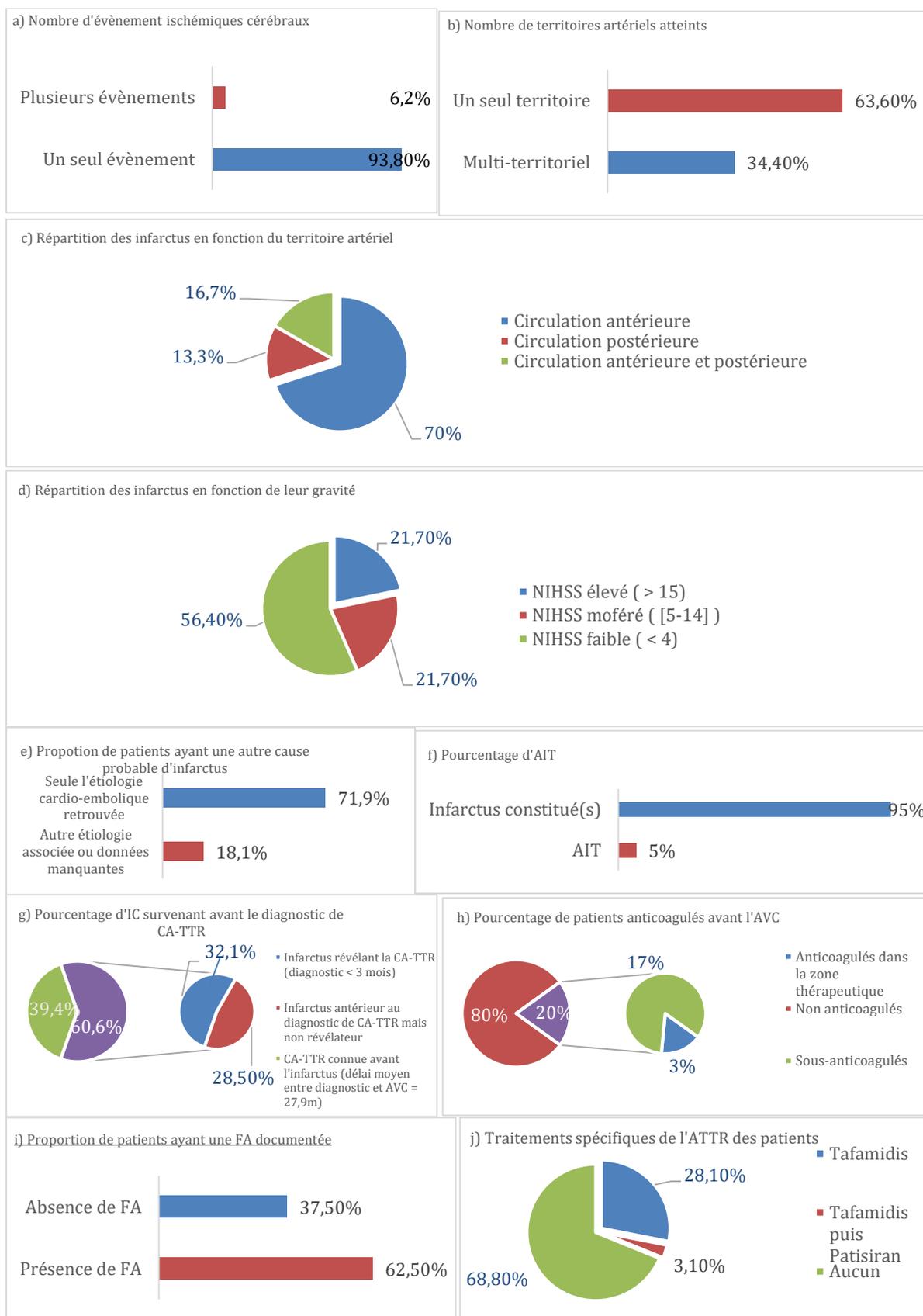


Figure 1 : Caractéristiques des infarctus cérébraux chez les patients atteints de CATTR

Comparaison des caractéristiques cliniques, génotypiques et échocardiographiques en fonction de phénotype – Tableau 3

Les données démographiques sont différentes en fonction du statut phénotypique des patients, et ce de manière significative (âge médian : 78,7 chez les patients ayant une évolution cardiaque isolée vs 74,6 chez les sujets ayant une évolution mixte, $p = 0,002$, pourcentage d'homme 59,7% vs 76,9%, $p = 0,05$). Nous retrouvons également de façon notable une différence de génotype en fonction du phénotype, et notamment le fait que la totalité des patients ayant une transthyrétine mutée et ayant une évolution cardiaque pure sont de génotype Val122, tandis que les patients ayant une évolution neurologique associée se répartissent entre le génotype Ile107 (46,8%) et Val122 (53,2%), $p < 0,0001$. En ce qui concerne la présence d'une fibrillation auriculaire documentée, il semble y avoir une tendance en faveur d'une plus grande prévalence de FA chez les patients ayant un phénotype cardiaque pur sans significativité statistique (52,3% vs 37,3, $p = 0,11$). Il n'y a pas notablement plus d'évènement ischémique cérébral dans l'un ou l'autre des sous-groupes (30,7% vs 23,2%, $p = 0,36$). Enfin, on ne note pas de différence échocardiographique dans les deux sous-groupes.

Paramètres	Phénotype cardiologique isolé	Phénotype mixte	p-value
Données démographiques			
Âge médian au diagnostic (min-max)	78,7 (58,2 – 97,2)	74,6 (55,1 – 88,9)	0,002
Sexe masculin, n (%)	37 (59,7%)	43 (76,8%)	0,05
Génotype :			
a) Muté / sénile, n (%)			0,27
▪ wt-TTR, n (%)	12 (19,4%)	5 (8,9%)	
▪ m-TTR, n (%)	45 (72,6%)	47 (83,9%)	
▪ indéterminé, n (%)	5 (8,1%)	4 (7,1%)	
b) Type de mutation			< 0,0001
▪ Val122Ile, n (%)	45 (100%)	25 (53,1%)	
▪ Ile107Val, n (%)	0 (0,0%)	22 (46,8%)	
Données cliniques :			
- Traitement anticoagulant, n (%)	38 (62,3%)	27 (52,9%)	0,32
- Insuffisance rénale chronique, n (%)	16 (25,8%)	16 (29,1%)	0,69
- Antécédent de FA, n (%)	32 (52,5%)	19 (37,3%)	0,11
- Antécédents d'ischémie cérébrale n (%)	19 (30,7%)	13 (23,2%)	0,36
- NIHSS (n=25) :			0,18
▪ Mineur [0-4]	7 (41,2%)	6 (75%)	
▪ Modéré [5-14]	6 (35,3%)	1 (12,5%)	
▪ Sévère (> 15)	4 (23,5%)	1 (12,5%)	
Données échocardiographiques :			
- FEVG moyenne (%) (+/- std)	50 (+/- 0,1)	50 (+/-0,2)	0,20
- Épaisseur du SIV (mm) (+/- std)	17,8 (+/- 4,2)	16,7 (+/-4,5)	0,28
- Présence d'une OG dilatée, n (%)	36 (72,0%)	29 (61,7%)	0,28
- Ratio E/E' moyen (+/- std)	16,2 (+/- 7,1)	14,5 (+/-5,7)	0,33

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques anamnestiques, génotypiques et échocardiographiques des patients en fonction du phénotype de l'ATTR

DISCUSSION

Si la relation entre cardiopathie amyloïde à transthyrétine et infarctus cérébraux est reconnue depuis longtemps, cette étude est, à notre connaissance, la première qui recense la prévalence des ischémies cérébrales dans cette population. Cette fréquence de 26,7% - dont 71,9% d'entre eux sont directement imputables à une origine cardio-embolique, est à bien des égards considérable, et compte-tenu des enjeux importants sur le pronostic vital et fonctionnel, le suivi et la thérapeutique qu'implique la survenue d'un infarctus cérébral et la découverte d'une CA-TTR, de nombreuses questions en découlent.

Tout d'abord, nous remarquons que ces infarctus peuvent survenir à tout moment dans l'histoire naturelle de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine, et il est intéressant de noter que pour 9 des patients de notre échantillon – soit 32,1% des AVCI, l'ischémie cérébrale a même été l'évènement révélateur de la pathologie sous-jacente, et ayant conduit à son diagnostic en moins de 3 mois.

Notre travail est, à notre connaissance la série comportant le plus d'événements ischémiques cérébraux révélateurs de CA-TTR, la littérature ne comportant que des case-reports de tels cas. Il existe également un nombre non négligeable de patients (28,5% des ischémies cérébrales) dont le diagnostic d'AVCI précède d'un temps relativement long celui d'amylose à transthyrétine – avec un délai moyen de diagnostic à 20 mois.

La pathologie cardiaque amyloïde à transthyrétine reste à ce jour une pathologie encore sous-diagnostiquée [21]. Le nombre non négligeable d'infarctus cérébraux constituant l'évènement révélateur d'une CATTR pourrait inviter à l'avenir les praticiens à ne pas négliger une telle étiologie à l'ischémie cérébrale, ce d'autant plus que des moyens non invasifs, tels que la scintigraphie osseuse avec traceur marqué au Tc99* et/ou une analyse biomoléculaire avec séquençage du gène de la transthyrétine sont disponibles et facile d'accès dans les pays occidentaux. Si ces examens ne sont pas à réaliser en première intention en cas d'AVCI, ils peuvent être demandés lorsqu'il existe des signes échocardiographiques comme peut l'être l'aspect scintillant du myocarde [22], ou même des signes moins spécifiques comme la présence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [3] ou une cardiomyopathie hypertrophique [4], permettant ainsi une meilleure prise en charge préventive individuelle et familiale.

Tenter de ne pas méconnaître ce diagnostic revêt une double importance sur le plan thérapeutique. Premièrement, car il existe dorénavant depuis ces dernières années des options thérapeutiques ayant pour cible le tétramère. Une proportion malheureusement trop faible dans notre étude de

patients étaient bénéficiaire d'un traitement spécifique de l'amylose à transthyrétine, en partie du fait de l'avancée des connaissances seulement récente sur l'efficacité de tels traitements chez les patients atteints de CATTR. Ainsi, les patients de notre échantillon étaient traités par stabilisateur du tétramère (Tafamidis) seulement lorsqu'ils avaient une indication neurologique ou alors lorsque l'indication était posée après les révélations des résultats de l'étude ATTRACT [23]. Cette étude montrait non seulement une réduction de la mortalité sur le moyen terme chez les patients CATTR, mais également une baisse d'hospitalisation pour cause cardio-vasculaires durant ce même délai. Les résultats de notre étude, montrant une fréquence importante des ischémies cérébrales chez les patients CATTR, lorsque mis en relation avec ceux d'ATTRACT, peuvent laisser penser une réduction de la prévalence des infarctus cérébraux chez les patients traités par Tafamidis. Il n'existe pas à ce jour d'étude désignée pour déterminer les effets des autres thérapeutiques spécifiques de l'ATTR sur les cardiomyopathies mais les analyses secondaires de Benson et al [24] et de l'étude APOLLO [25] suggèrent un effet positif respectivement de l'Inotersen et du Patisiran sur le myocarde, permettant par voie de conséquence de fonder des espoirs sur la réduction du risque cardio-embolique chez les patients atteints de CATTR. Des essais sont en cours pour ces deux molécules dans cette population précise.

Deuxièmement, parmi les patients ayant une CATTR de notre étude ayant été victimes d'évènements ischémiques cérébraux, même si l'on note une différence significative en terme de présence de troubles du rythme supra-ventriculaires de type fibrillation auriculaire (et de la dilatation de l'oreillette gauche qui y est associée [26], on retrouve quand même d'une part plus d'un tiers à ne pas avoir d'histoire de FA documentée malgré les différentes modalités d'enregistrement du rythme cardiaque dans le cadre du bilan d'infarctus cérébral. Aussi, relativement peu nombreux sont les patients ayant bénéficié une thérapie anticoagulante au moment de leur AVC, et parmi ceux qui recevait un tel traitement, une très faible proportion était dans la fenêtre thérapeutique. Cela suggère les deux corollaires suivants, d'un côté l'effet potentiellement protecteur de l'anticoagulation chez les patients CATTR sur la survenue d'ischémies cérébrales, et de l'autre, la non-nécessité d'un trouble du rythme supra-ventriculaire pour la thrombogénèse intracardiaque. *Feng et al* retrouvent dans le cadre d'une étude autopsique 16% de patients atteints de cardiopathie amyloïde ayant un thrombus intracardiaque, non toujours situé dans l'oreillette gauche, et non toujours associé à une fibrillation auriculaire [27]. Cela montre par définition de l'impossibilité d'utilisation chez ces patients du score de CHADS-VASc, score permettant d'évaluer le risque d'embolisme spécialement conçu pour les patients ayant une FA dans le but de déterminer l'indication d'une anticoagulation pour prévention primaire de cardio-

embolisme. Si la présence d'une fibrillation auriculaire entérine l'indication d'un traitement anticoagulant, une étude nous semble nécessaire afin de déterminer s'il existe des facteurs de risque cliniques, biologiques et échographiques de genèse d'un thrombus intra-cardiaque et de fait, déterminer un score permettant de poser cette indication.

Aussi, nous savions grâce au registre THAOS que l'épidémiologie de l'amylose à transthyrétine diffère en fonction de la région de la planète étudiée et des différents groupes ethniques [28]. En ce sens, notre cohorte est inédite, se distinguant par le fait qu'elle recueille les données de patients CATTR d'une île qui compte surtout des habitants issus d'une descendance africaine. Si dans notre étude et à l'instar des Etats-Unis, le génotype dominant est la mutation Val122, le ratio mTTR/wTTR est bien plus déséquilibré en faveur de la forme héréditaire, suggérant que la Martinique en est un territoire endémique, d'où le nombre important d'infarctus cérébraux, associés à une CATTR qui en découle, en valeur absolue. Néanmoins, le chiffre de 26,7% de patients CATTR ayant été victime d'un évènement ischémique cérébral est certainement sous-estimé, et cela est dû à la principale faiblesse de notre étude, qui réside dans le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, occasionnant automatiquement des données non exhaustives. En outre, ce manque de certaines données, notamment l'absence chez certains patients d'un bilan étiologique minimal complet de l'infarctus cérébral a parfois rendu le caractère exclusif de la cause cardio-embolique de l'ischémie cérébrale incertain. De ce fait, nous avons pris le parti de traiter toutes les ischémies cérébrales, quel que soit la ou les causes retrouvées, selon la classification ASCOD, tout en sachant que leur imputabilité physiopathologique à la cause cardiomyopathique amyloïde en est donc plus équivoque. Afin d'avoir une idée plus précise de l'incidence de la pathologie ischémique cérébrale chez les CATTR, une étude prospective avec uniformisation de la durée de suivi et de données recueillies est nécessaire, ce qui, avec l'éveil des consciences et la facilitation de la prise en charge diagnostique, montrerait sans doute une fréquence plus élevée encore.

CONCLUSION

Notre étude renforce l'hypothèse d'une fréquence significative des AVCI (26,7%) chez les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. Par ailleurs, non rares sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (32,1%) qui sont la manifestation clinique révélatrice de la CATTR.

BIBLIOGRAPHIE

[1] C. Rapezzi *et al.*, « Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview », *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 7, n° 7, p. 398-408, juill. 2010, doi: 10.1038/nrcardio.2010.67.

- [2] J. Rubin et M. S. Maurer, « Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable », *Annu. Rev. Med.*, vol. 71, n° 1, p. 203-219, janv. 2020, doi: 10.1146/annurev-med-052918-020140.
- [3] S. Morner, U. Hellman, O. B. Suhr, E. Kazzam, et A. Waldenstrom, « Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy* », *J. Intern. Med.*, vol. 258, n° 3, p. 225-230, sept. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01522.x.
- [4] E. González-López *et al.*, « Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction », *Eur. Heart J.*, vol. 36, n° 38, p. 2585-2594, oct. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
- [5] R. A. Kyle *et al.*, « The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement », *Am. J. Med.*, vol. 101, n° 4, p. 395-400, oct. 1996, doi: 10.1016/S0002-9343(96)00229-X.
- [6] T. N. James, « Pathology of the Cardiac Conduction System in Amyloidosis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 65, n° 1, p. 28, juill. 1966, doi: 10.7326/0003-4819-65-1-28.
- [7] D. M. Rowczenio *et al.*, « Online Registry for Mutations in Hereditary Amyloidosis Including Nomenclature Recommendations », *Hum. Mutat.*, vol. 35, n° 9, p. E2403-E2412, sept. 2014, doi: 10.1002/humu.22619.
- [8] M. Tanskanen *et al.*, « Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in *alpha2-macroglobulin* and *tau* : A population-based autopsy study », *Ann. Med.*, vol. 40, n° 3, p. 232-239, janv. 2008, doi: 10.1080/07853890701842988.
- [9] A. Castaño *et al.*, « Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement », *Eur. Heart J.*, vol. 38, n° 38, p. 2879-2887, oct. 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
- [10] S. M. Damrauer *et al.*, « Association of the V122I Hereditary Transthyretin Amyloidosis Genetic Variant With Heart Failure Among Individuals of African or Hispanic/Latino Ancestry », *JAMA*, vol. 322, n° 22, p. 2191, déc. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.17935.
- [11] D. R. Jacobson, A. A. Alexander, C. Tagoe, et J. N. Buxbaum, « Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans », *Amyloid*, vol. 22, n° 3, p. 171-174, juill. 2015, doi: 10.3109/13506129.2015.1051219.
- [12] J. Inamo, N. Ozier-Lafontaine, A. Atallah, S. Merle, R. Banydeen, et R. Neviere, « Frequency of cardiac amyloidosis inpatients with unexplained left ventricular hypertrophy: The Caribbean Amyloidosis Study », *Arch. Cardiovasc. Dis. Suppl.*, vol. 10, n° 1, p. 29, janv. 2018, doi: 10.1016/j.acvdsp.2017.11.055.
- [13] G. Rice, G. Ebers, F. Newland, et G. Wysocki, « Recurrent cerebral embolism in cardiac amyloidosis », *Neurology*, juill. 1981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7195518/> (consulté le sept. 18, 2020).
- [14] A. Y. Zubkov, A. A. Rabinstein, A. Dispenzieri, et E. F. M. Wijdicks, « Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication », *Neurology*, vol. 69, n° 11, p. 1136-1141, sept. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000276951.39112.2b.
- [15] D. Feng, K. Klarich, et J. K., « Intracardiac Thrombosis, Embolism and Anticoagulation Therapy in Patients with Cardiac Amyloidosis – Inspiration from a Case Observation », in *Amyloidosis - An Insight to Disease of Systems and Novel Therapies*, I. Adadan Gven, Éd. InTech, 2011.
- [16] P. Hausfater *et al.*, « AL cardiac amyloidosis and arterial thromboembolic events », *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 34, n° 4, p. 315-319, janv. 2005, doi: 10.1080/03009740510015203.
- [17] D. Russo, L. R. Limite, L. Arcari, C. Autore, et M. B. Musumeci, « Predicting the Unpredictable », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, n° 22, p. 2910-2911, juin 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.078.
- [18] E. Perugini *et al.*, « Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, n° 6, p. 1076-1084, sept. 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- [19] G. Treglia *et al.*, « Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 45, n° 11, p. 1945-1955, oct. 2018, doi: 10.1007/s00259-018-4013-4.
- [20] P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L. R. Caplan, G. A. Donnan, M. E. Wolf, et M. G. Hennerici, « The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping) », *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 36, n° 1, p. 1-5, 2013, doi: 10.1159/000352050.
- [21] N. J. Galant, P. Westermark, J. N. Higaki, et A. Chakrabarty, « Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy », *Clin. Sci.*, vol. 131, n° 5, p. 395-409, mars 2017, doi: 10.1042/CS20160413.
- [22] T. Damy *et al.*, « Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy », *Open Heart*, vol. 3, n° 1, p. e000289, févr. 2016, doi: 10.1136/openhrt-2015-000289.
- [23] M. S. Maurer *et al.*, « Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 11, p. 1007-1016, sept. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
- [24] M. D. Benson *et al.*, « Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 1, p. 22-31, juill. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1716793.
- [25] D. Adams *et al.*, « Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 1, p. 11-21, juill. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
- [26] V. Delgado *et al.*, « Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, n° 25, p. 3157-3172, déc. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.063.

- [27] D. Feng *et al.*, « Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis », *Circulation*, vol. 116, n° 21, p. 2420-2426, nov. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763.
- [28] M. S. Maurer *et al.*, « Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 68, n° 2, p. 161-172, juill. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.

ANNEXES

Annexe: Classification ASCOD - Amarenco *et al.*

Grades of diseases	
1	If the disease is present and can potentially be a cause
2	If the disease is present, but the causal link is uncertain
3	If the disease is present, but the causal link is unlikely
0	If the disease is absent
9	If the workup is insufficient to grade the disease

Table 2. Grades of predefined ASCOD phenotypes

A: Causality grades for atherothrombosis	
A1 (potentially causal)	Atherothrombotic stroke defined as: (1) ipsilateral atherosclerotic stenosis between 50 and 99% in an intra- or extracranial artery supplying the ischemic field; or (2) ipsilateral atherosclerotic stenosis <50% in an intra- or extracranial artery with an endoluminal thrombus supplying the ischemic field; or (3) mobile thrombus in the aortic arch; or (4) ipsilateral arterial occlusion in an intra- or extracranial artery with evidence of underlying atherosclerotic plaque supplying the ischemic field
A2 (causal link is uncertain)	(1) ipsilateral atherosclerotic stenosis 30–50% in an intra- or extracranial artery supplying the ischemic field; or (2) aortic plaque ≥4 mm without mobile lesion
A3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	(1) plaque (stenosis <30%) in an intra- or extracranial artery, ipsilateral to the infarct area; (2) aortic plaque <4 mm without mobile thrombus; (3) stenosis (any degree) or occlusion in a cerebral artery not supplying the infarct area (e.g. contralateral side or opposite circulation); (4) history of myocardial infarction, coronary revascularization or peripheral arterial disease; (5) ipsi- or bilateral atherosclerotic stenosis 50–99% with bihemispheric MR-DWI lesion
A0 (atherosclerosis not detected)	Ruling out atherosclerosis: (1) extracranial arterial stenosis: one or several of the following diagnostic tests are performed and are negative: US-Duplex, CTA, MRA, XRA, or autopsy; (2) intracranial arterial stenosis: one or several of the following diagnostic tests are performed and are negative: US-TCD, MRA, CTA, XRA, or autopsy; (3) aortic arch atheroma: TEE with specific assessment of the aortic arch (when the probe is pulled back at the end of the cardiac examination, turn the probe counter clockwise and take time to watch the aortic arch) or specific aortic arch assessment with CTA
A9 (incomplete workup)	US-Duplex, US-TCD or CTA, or MRA, or XRA or autopsy not performed. [A minimum workup is extra- and intracranial assessment of cerebral arteries – maximum workup also includes transesophageal assessment of the aortic arch (or a default CTA of the aortic arch)]
S: Causality grades for small-vessel disease	
S1 (potentially causal)	Combination of: (1) lacunar infarction: small deep infarct <15 mm (in perforator branch territory) on MRI-DWI (or a default CT) in an area corresponding to the symptoms and at least one of the three following criteria: (2) one or several small deep older infarct(s) of lacunar type in other territories, and/or (3) severe (confluent – Fazekas III) leukoaraiosis, or microbleeds, or severe dilatation of perivascular spaces ('état criblé'); (4) repeated, recent (<1 month), TIAs attributable to the same territory as the index infarct
S2 (causal link is uncertain)	(1) only one, recent, lacunar infarction and no other abnormality on MRI (or CT) or (2) clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke, without ischemic lesion in the appropriate area seen on MRI or CT (main clinical syndrome suggesting a deep branch artery – lacunar – stroke: pure hemiparesis, pure hemisensory loss, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand syndrome, unilateral sensorimotor deficit, others: hemichorea, hemiballism, pure dysarthria, etc.)
S3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	Severe (confluent – Fazekas III) leukoaraiosis visible on MRI and/or CT scan, and/or microbleeds visible on T2*-weighted MRI, and/or severe dilatation of perivascular spaces (visible on T2-weighted MRI), and/or one or several old, small deep infarcts of lacunar type

Table 2 (continued)

S0 (small-vessel disease not detected)	Ruling out small-vessel disease stroke: negative MRI (T2, FLAIR, GRE, DWI) and no appropriate clinical syndrome suggestive of a deep branch artery stroke
S9 (incomplete workup)	MRI (or CT) not performed
C: Causality grades for cardiac pathology	
C1 (potentially causal)	Cardiogenic stroke defined as acute, or recent and older bihemispheric or supra- and infratentorial territorial or cortical ischemic lesions and signs of systemic embolism with detection of at least one of the following potential causes: (1) mitral stenosis (surface <1.5 cm ²); (2) mechanical valve; (3) myocardial infarction within 4 weeks preceding the cerebral infarction; (4) mural thrombus in the left cavity; (5) aneurysm of the left ventricle; (6) history or presence of documented atrial fibrillation – whether paroxysmal (>60 s), persistent or permanent – or flutter, with or without left atrial thrombus or spontaneous echo; (7) atrial disease (tachycardia-bradycardia syndrome); (8) dilated or hypertrophic cardiomyopathy; (9) left ventricle ejection fraction <35%; (10) endocarditis; (11) intracardiac mass; (12) PFO and thrombus in situ; (13) PFO and concomitant pulmonary embolism or proximal DVT preceding the index cerebral infarction; (14) aforementioned cardiac pathologies (C1) with single or without obvious cerebral ischemic lesion
C2 (causal link is uncertain)	Regardless of stroke pattern: (1) PFO + atrial septal aneurysm; (2) PFO and pulmonary embolism or proximal DTV concomitant but NOT preceding the index cerebral infarction; (3) intracardiac spontaneous echo-contrast; (4) apical akinesis of the left ventricle and decreased ejection fraction (but >35%); (5) history of myocardial infarction or palpitation and multiple brain infarction, repeated either bilateral or in two different arterial territories (e.g. both anterior and posterior circulation); (6) no direct cardiac source identified, but multiple brain infarction, repeated either bilateral or in two different arterial territories (e.g. both anterior and posterior circulation) and/or evidence of systemic emboli: renal or splenic or mesenteric infarction (on CT, MRI or autopsy) or embolism in peripheral artery supplying arm or leg
C3 (causal link is unlikely, but the disease is present)	One of the following abnormalities present in isolation: PFO, ASA, strands, mitral annulus calcification, calcification aortic valve, nonapical akinesis of the left ventricle, transient atrial fibrillation <60 s, atrial hyperexcitability
C0 (cardiac pathology not detected or not suspected)	Ruling out a cardiac source of embolism: minimum is negative ECG and examination by a cardiologist; maximum is negative ECG/telemetry/24-hour Holter ECG/long-term ECG recording (implantable device, transdermal ECG, loop recorder) and negative TEE for atrium, valves and septal abnormalities, negative TTE for PFO and assessment of left ventricle, negative cardiac CT/MRI, negative abdominal CT/MRI (search for old or simultaneous subdiaphragmatic visceral infarction)
C9 (incomplete workup)	Minimum is ECG and examination by a trained cardiologist in the absence of cardiac imaging
O: Causality grades for other causes	
O1 (potentially causal)	(1) dolichoectasia with complicated aneurysm; (2) polycythemia vera or thrombocytosis >800,000/mm ³ ; (3) systemic lupus; (4) disseminated intravascular coagulation; (5) antiphospholipid antibody syndrome (including >100 GPL units or lupus anticoagulant); (6) Fabry's disease; (7) coexisting meningitis; (8) sickle cell disease; (9) ruptured intracranial aneurysm with or without vasospasm of the artery supplying the infarcted area; (10) severe hyperhomocysteinemia; (11) Heston's disease; (12) other cerebral inflammatory or infectious angitis; (13) moyamoya disease, etc....

Table 2 (continued)

O2 (causal link is uncertain)	(1) saccular aneurysm (with a suspicion of embolism from it) (2) coincidental migraine attack with neurological deficit lasting >60 min in patients with history of migraine aura
O3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) arteriovenous malformation; (2) thrombocytosis <800,000/mm ³ ; (3) antiphospholipid antibody <100 GPL units; (4) homocysteinemia <40 μmol/l; (5) malignoma with associated hypercoagulation (high D-dimer levels), deep vein thrombosis or pulmonary embolism and/or recent chemotherapy
O0 (no other cause detected)	Ruling out other causes: negative cerebrospinal fluid, complete hemostasis, cerebral arterial imaging, family history of inherited disease, inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein), hematologic tests (platelet, leucocytes, and eosinophilic counts, hematocrit), specific tests according to the suspected disease (e.g. genetic test, retinal angiography for Susac syndrome)
O9 (incomplete workup)	Unable to reasonably exclude other causes based on best available diagnostic tests and stroke-specific history
D: Causality grades for dissection	
D1 (potentially causal)	(1) arterial dissection by direct demonstration (evidence of mural hematoma: hypersignal on FAT-saturated MRI or at autopsy or on TDP-MRA or CT on axial sections showing both enlargement of the arterial wall by the hematoma with narrowing of the lumen or on echography showing an hypochoic arterial wall with narrowing of the lumen and sudden enlargement of the carotid or vertebral (V2) artery diameter; (2) arterial dissection by indirect demonstration or by less sensitive or less specific diagnostic test (only long arterial stenosis beyond the carotid bifurcation or in V2, V3 or V4 without demonstration of arterial wall hematoma: on X-ray angiography, and/or echography and/or CTA and/or MRA) or unequivocal US with recanalization during follow-up
D2 (causal link is uncertain)	(1) arterial dissection by weak evidence (suggestive clinical history, e.g., painful Heuner's syndrome or past history of arterial dissection); (2) imaging evidence of fibromuscular dysplasia of a cerebral artery supplying the ischemic field
D3 (causal link is unlikely but the disease is present)	(1) kinking or dolichoectasia without complicated aneurysm or plicature; (2) fibromuscular dysplasia on arteries not supplying the ischemic field
D0 (no dissection detected or suspected)	Ruling out dissection: negative FAT-saturated MRI of suspected artery or good quality, normal X-ray angiography (too early FAT-saturated MRI performed within 3 days of symptom onset can be falsely negative and then should be repeated). If there is no clinical suspicion of dissection, the patient can be classified D0 provided good-quality extra- or intracranial cerebral artery and cardiac evaluations have been performed
D9 (incomplete workup)	In patients aged less than 60 years and with no evidence of A1, A2, S1, C1, or O1 category: no FAT-saturated MRI performed on the extra- or intracranial artery supplying the ischemic field or no X-ray angiography performed (all performed within 15 days of symptom onset)

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.

TRAN Tuan-Huy

**INFARCTUS CEREBRAUX CONSTITUES ET
TRANSITOIRES CHEZ LES PATIENTS
CARDIOMYOPATHES AMYLOÏDES A TRANSTHYRETINE
FREQUENCE, CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET
PARACLINIQUES**

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNEE : 2020

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2020ANTI0584

MOTS CLEFS : Amyloïdose familiale, Infarctus cérébral, Cardiomyopathie hypertrophique

Introduction : La cardiomyopathie amyloïde à transthyréline (CATTR) est la manifestation cardiologique de l'amylose à transthyréline (TTR), affection pouvant provenir d'une origine génétique ou dégénérative, particulièrement prévalente dans la population martiniquaise, qui peut être responsable d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI). Il n'existe pas à ce jour d'étude estimant la prévalence d'une telle complication, notre travail a donc pour but d'en évaluer la fréquence et d'en dégager les caractéristiques cliniques et paracliniques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle transversale monocentrique, avec analyse rétrospective des données. Nous avons inclus les patients suivis pour CATTR entre janvier 2007 et février 2020 au CHU de Martinique, et recensé parmi cette population le nombre de patients ayant fait des infarctus cérébraux.

Résultats : Parmi les 121 patients atteints de CATTR que constitue notre cohorte, le nombre de 40 accidents ischémiques cérébraux a été constaté, touchant 32 patients, soit un pourcentage de 26,7% de patients CATTR. Ces patients ont une proportion significativement plus élevée d'avoir une fibrillation auriculaire (64,5% vs 58,6%, $p = 0,01$) et une dilatation de l'oreillette gauche (82,3% vs 61,4% $p=0,04$).

Conclusion : Notre étude confirme donc la fréquence importante des AVCI chez les patients atteints du cardiomyopathie amyloïde à transthyréline. Par ailleurs, non rares sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (32,1%) qui sont la manifestation clinique révélatrice de la CA-TTR.

JURY : Président : Pr. CABRE Philippe
Juges : Pr. DELIGNY Christophe
: Pr. FARID Karim
: Dr. INAMO Jocelyn