



HAL
open science

Myocardial perfusion heterogeneity index in patients with amyloid senile cardiomyopathy : sign of coronary microvascular disease?

Lauriane Gonzalez

► **To cite this version:**

Lauriane Gonzalez. Myocardial perfusion heterogeneity index in patients with amyloid senile cardiomyopathy : sign of coronary microvascular disease?. Human health and pathology. 2020. dumas-03468959

HAL Id: dumas-03468959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03468959>

Submitted on 7 Dec 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année: 2020

**MYOCARDIAL PERFUSION HETEROGENEITY INDEX IN PATIENTS WITH AMYLOID SENILE
CARDIOMYOPATHY: SIGN OF CORONARY MICROVASCULAR DISEASE?**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par : **GONZALEZ Lauriane**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

LE : 06 AVRIL 2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Gilles BARONE-ROCHETTE, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Daniel FAGRET

Madame le Docteur Muriel SALVAT

Monsieur le Docteur Loïc DJAILEB

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

A Fabrice et Agathe,

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

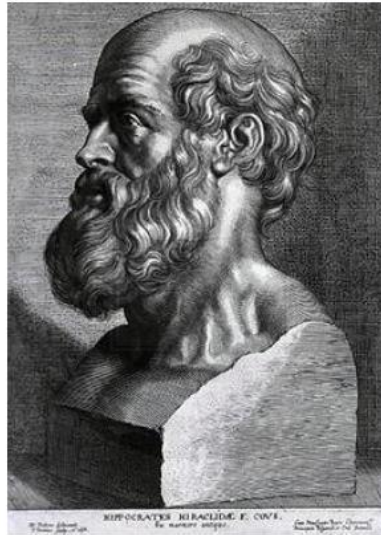
CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A l'ensemble de mon jury de thèse,

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Gerald Vanzetto,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour votre pédagogie, votre bienveillance et votre sens clinique en toutes circonstances qui m'ont guidé tout au long de mon internat. Apprendre à vos côtés est une véritable chance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gilles Barone-Rochette,

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et de ce projet. Je te remercie pour ton aide précieuse dans la rédaction de ce travail. Je suis admirative de ton investissement pour la recherche et de ton implication dans tous ces projets.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Daniel Fagret,

Merci de me faire l'honneur de participer au jugement de ce travail et de l'enrichir de votre savoir.

Veuillez y trouver l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Madame le Docteur Muriel Salvat,

Merci pour m'avoir accompagné depuis le début de mon internat, pour m'avoir donné confiance en moi. Merci de m'avoir transmis ta passion pour l'insuffisance cardiaque. Ta rigueur et ton professionnalisme m'inspirent beaucoup et je suis fière de travailler à tes côtés.

Monsieur le Dr Loic Djaileb,

Merci pour ton aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Merci d'avoir pris le temps de me former à l'interprétation des scintigraphies myocardiques durant de longues heures. Merci pour l'apprentissage dans la bonne humeur (toujours), avec rigueur et sérieux, tout ce qui te caractérise. Et n'oublie pas KOBE et burgers for ever.

A toute l'équipe médicale du CHU,

Au Dr Hélène Bouvaist : pour votre charisme et votre expertise. Merci de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de cet internat dans mes différents projets.

Au Dr Pierre-Vladimir Ennezat : pour oser casser les codes, pour votre expertise échographique, votre disponibilité et votre bienveillance à toute épreuve (sauf en ce qui concerne le fructose).

Au Dr Carole Saunier : je te dirai simplement un grand merci pour avoir mis des paillettes dans mon semestre et durant tout mon internat.

Au Dr Charlotte Casset : pour ta gentillesse et ta disponibilité lors de mes débuts en tant qu'interne, ainsi que les bons moments (souvent au parc) avec les petits. Plein de bonheur avec ta jolie famille qui vient de s'agrandir.

Au Dr Marion Maurin : pour ton sourire en permanence et pour l'apprentissage dans la bonne humeur, ainsi que pour tous les repas partagés au relais H.

Au Dr Aude Boignard : pour être toujours aussi dévouée et attentive avec les patients, et bienveillante avec nous.

Au Dr Caroline Augier : pour ton dynamisme, ta bonne humeur et les relèves toujours cadrées en garde.

Au Dr Stéphanie Marlière : pour ce semestre si enrichissant à l'USIC tant sur le plan des connaissances que des dernières nouveautés Sandro et Maje.

A mes anciennes assistantes : *Dr Laura Gagliardi, Dr Claire Massardier*, merci de m'avoir épaulé durant ces premiers semestres et pour tous les bons moments partagés.

Au Dr Estelle Vautrin : pour ta disponibilité et ta sympathie.

A l'équipe de rythmologie : *Pr Pascal Defaye, Dr Peggy Jacon, Dr Sandrine Venier* pour vos compétences et votre aide tout au long de cet internat.

Au Dr Bertrand et au Pr Ormezzano

A l'équipe médicale de réa 9 : Merci pour ce super semestre passé dans votre unité, quel stage enrichissant tant sur le plan des connaissances que sur le plan humain.

A l'équipe de Chirurgie cardiaque : *Pr Chavanon, Dr Porcu, Dr Hacini, Dr Fleury, Dr Martin, Dr Arnaud Crozat, Dr Gerhman* : Merci de m'avoir accueillie dans votre service durant ce semestre.

Une mention particulière à Maria et Cécile pour leur soutien précieux.

A l'équipe médicale de Voiron : Merci de m'accueillir dans votre équipe pour poursuivre mon chemin.

A mes co-internes,

A Léa : ou dois-je dire Dr Margerit, pour le soutien sans faille durant ces 5 années malgré les épreuves. Merci pour cette amitié que tu m'as offerte ! Tu es une personne formidable avec le cœur sur la main et n'aies aucun doute concernant tes qualités nombreuses et tes compétences. Et félicitations pour le mariage à venir, tu seras la plus belle des mariées.

A Anne : pour ton sourire et ton optimisme à toute épreuve. Merci pour ton soutien lors des moments de doutes, merci aussi pour tous les bons moments passés en dehors du CHU avec les enfants : bientôt 4 à nous 2 ! Ne change pas, tu es une co-interne et une amie idéale.

A Antoine A. : toujours de bonne humeur et prêt à aider, quel plaisir d'avoir partagé ces années avec toi. Courage pour la dernière ligne droite de ta thèse.

A Thomas : aussi discret que pertinent. On a appris à se connaître et à s'apprécier et j'ai pu découvrir quelle personne géniale tu es.

Aux plus anciens devenus chefs,

A Océane : pour ton aide dans ce travail et ton implication, ainsi que sur le partage d'expériences de jeunes mamans, je suis heureuse de te compter parmi mes amies. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec tes deux jolies fleurs.

A Adrien : Merci pour tout Adri, de tes connaissances partagées, en passant par ton humour et ta bonne humeur, sans oublier les gardes de Plouf ! Tu es un mec en or !

A Marjorie : merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et pour les bons moments partagés lors des échos de stress ou des repas à Voiron ou au relai H.

A Auré : pour les sessions piscine et toujours dans la bonne humeur, j'attends ton retour avec impatience.

A Nicolas : super assistant de l'USIC toujours investi, impliqué et prêt à rendre service.

A Wassima la Lilloise, **A Lisa** la réunionnaise et à **Johanne** super cardio pédiatre parisienne.

Aux plus jeunes,

A Elodie : pour me supporter malade lors d'un aller-retour à Paris, et qui sent si bon la noix de coco. Toujours de bonne humeur et positive, un vrai rayon de soleil.

A Antoine D : pour ta bonne humeur et pour m'avoir déformé mon perfecto en cuir.

A Robin : pour les repas potins à l'internat et les échos du Bip ;)

A Lucie, Sara, Arnaud, Benjamin, Guillaume, Estelle, Laura, Lou, Rémi, Charles-Eric, au Pr Mathieu

A Fahd : pour le soutien pendant le stage de chir cardiaque toujours souriant et motivé.

A mes co internes de rêve de Réa 9 : Babouche : bientôt papa de 2 enfants, merci pour ces gardes partagées et ton aide précieuse dans ce travail plus qu'un co-interne : un véritable

ami, Nico le frelon, Zozo et Valou pour les poses de PA, la bonne humeur et les roues de la fortune de bon matin !

A mes amis de toujours,

A Lucile : Bientôt 12 ans d'amitié, de fous rires et de potins, et ce n'est que le début, merci d'être toujours présente quand j'en ai besoin. Je te souhaite le meilleur car tu le mérites. Je suis heureuse de vous avoir avec Vincent (meilleur pote d'Agathe) dans ma vie et je te suis reconnaissante du soutien apporté au quotidien.

A Marie : Amie de toujours et marraine en or, loin des yeux mais toujours près du cœur ; vivement ton retour parmi nous.

A Floriane : A tous ces moments de complicité et de rires partagés, mais qué bouclette !

A Margaux : Fidèle amie et la plus belle des Bride to be !

A Florian : A toi mon flo, pour notre amitié qui dure depuis plus de 20 ans, en hommage à toutes ces soirées pâtes carbo !

A Cécile : aussi discrète qu'agréable, tu es une véritable amie, toujours prête à aider, le cœur sur la main. Je suis fière de te compter parmi mes proches. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec ta jolie petite famille.

A Dalila : On ne s'est plus quittées depuis le lycée, des révisions à la bibliothèque de Grand Place en passant par la première année de médecine, sans oublier tous nos régimes, et ces merveilleux moments passés ensemble. 2020 sera ton année avec l'arrivée de ton baby Boy.

A mes amies de l'externat,

A Marine : Amie loyale et fidèle sur qui on peut toujours compter, dans les bons comme dans les mauvais moments, merci d'être toujours présente pour Agathe et moi.

A Lucile : Pour ces supers années passées ensemble depuis l'externat, malheureusement trop loin de moi à mon goût, vivement que tu reviennes, on se fera des triades en souvenir du bon vieux temps.

A Eglantine : la plus merveilleuse des pédiatres et maman d'un si beau Gustave !

A Meryl : Ma super co-confeuse !

A toutes les copines avec qui j'ai partagé ces folles années d'externat : Sophie, Mia, Valen, Lola, Jess...

Aux IDE,

Aux IDE de l'USIC, de cardiologie conventionnelle et de chirurgie cardiaque :

Merci pour m'avoir accompagnée dans les débuts d'internat et pour m'avoir supportée pendant ces longues heures de garde, et enceinte ! Mention spéciale à ma team préférée : Maryline, Christelle et Flo. Vous faites un travail formidable, restez telles que vous êtes !

Aux IDE d'HDJ :

Quel bonheur d'avoir travaillé à vos côtés durant ce semestre, toujours dans la bonne humeur.

Aux IDE de Réa 9 :

Pour votre sympathie et l'accueil durant ce chouette semestre, et surtout votre patience durant les actes !

Du SSR cardio de Voiron :

Merci à Aurélie et Antoine de m'avoir accueillie (et supportée) durant ce dernier semestre : avec la thèse et la grossesse, sacré challenge. Mais promis je reviendrai plus en forme que jamais pour continuer cette chouette aventure avec vous.

Aux secrétaires au top,

Manu : toujours de bonne humeur et prête à taper un courrier plus vite que son ombre.

Solène et Trotro : mon équipe de choc de l'HDJ, restez comme vous êtes au top, toujours disponibles et souriantes.

A toutes les équipes paramédicales,

A Nathalie : ma cadre de santé préférée, pour m'avoir supportée du début à la fin.

A Marie blanche : pour ton dévouement et ta gentillesse !

A toutes les aides-soignantes et ASH : vous faites un boulot merveilleux.

A l'équipe d'ARC du CHU : mention spéciale à Clémence et Plan plan, pour nos sessions lectures.

A Alexandre Seiller : pour les précieuses stats.

A Laurent Riou : pour la relecture in English et la jolie figure.

A ma Famille,

A mes parents : Merci pour tout, sans vous je n'y serais jamais arrivée. Merci de m'avoir soutenue, encouragée et épaulée durant ces longues années d'études. Merci d'être toujours présents pour nous. J'ai une chance immense de vous avoir et je vous en serai à jamais reconnaissante. A maman pour ta douceur et ton humanité. A papa pour ton ambition et ta rigueur.

Avec toute ma reconnaissance et mon amour.

A Fabrice : à qui je dédie ce travail, je te dois beaucoup et sans toi rien ne serait possible. Merci de m'avoir soutenue (et supportée) pendant ces dix longues années. Merci pour m'avoir offert le plus beau cadeau qui soit : Agathe et bientôt bébé 2. Merci d'être toi, toujours présent à mes côtés. Je t'aime.

Le meilleur reste à venir.

A Agathe : tu es la plus belle chose qui me soit arrivée et te voir grandir et t'épanouir suffit à me combler de bonheur. Je suis fière de la petite fille que tu es et je t'aime de tout mon cœur.

A bébé 2 : j'ai déjà hâte de te découvrir et que tu viennes agrandir notre si belle famille. Niché au creux de mon ventre, déjà incollable sur l'amylose !

A mon frère : Tu peux être fier de tout le chemin parcouru, en tout cas moi je le suis ! Merci pour ta générosité et ton soutien bien que discret toujours précieux.

A mes neveux et nièce : Pio et Amicie, Lili et Tiago pour tous les bons moments passés en famille, vous êtes tous des sacrés phénomènes et c'est toujours un réel plaisir de passer du temps avec vous les crapules !

A mes grands-parents : A mes fossiles, que j'aime fort : soyez fiers de nous avoir offert une si belle famille !

A ceux partis trop tôt : Pépé et mémé vous nous manquez et encore plus en ces jours symboliques, j'aurai aimé partager cela avec vous et j'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

A mes oncles et tantes : Mention spéciale à Mylène et Gérard et à Jean-Luc et Irène pour leur amour et soutien dans toutes les épreuves.

A ma belle-famille : Merci de m'avoir accueillie dans votre famille et pour tous les bons moments passés ensemble, ce n'est que le début !

Abbreviations and acronyms

ACE	Angiotensin-converting enzyme
BMI	Body Mass Index
BP	Blood Pressure
CAD	Coronary artery disease
CMVD	Coronary microvascular disease
EKG	Electrocardiogram
HF	Heart failure
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
ICA	Invasive coronary angiography
IMR	Index to microcirculation
LV	Left ventricle
LS	Longitudinal strain
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MCF	Maximum cardiac frequency for age
MPE	Myocardial Perfusion Entropy
MPHI	Myocardial perfusion heterogeneity index
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NG	Non gated
PET	Positron emission tomography
RNG	Rest non gated
RTS	Rest telesystole
SPECT	Single-photon perfusion tomoscintigraphy
SNG	Stress non gated
SRS	Summed Rest Stress
SSS	Summed Stress Score
STS	Stress telesystole
TS	Telesystole
TTE	Trans-thoracic echocardiography
TTR	Transthyretin

Résumé

Index d'hétérogénéité de perfusion myocardique chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie amyloïde sénile : témoin d'une atteinte de la microcirculation coronarienne ?

Objectif : Comparer l'index d'hétérogénéité perfusionnelle myocardique (MPHI) entre les patients avec une cardiomyopathie amyloïde sénile et une population contrôle.

Contexte : Le vieillissement de la population est une réalité dans notre société, avec une forte augmentation du nombre de patients âgés hospitalisés pour insuffisance cardiaque ces dernières années. Le vieillissement en lui-même est responsable de l'apparition de cardiomyopathies telles que la cardiomyopathie amyloïde sénile où l'atteinte microcirculatoire coronaire pourrait participer à la physiopathologie. Notre équipe (UMR 1039) a développé une nouvelle méthode d'analyse du signal permettant l'analyse fine de la perfusion myocardique par mesure du MPHI ; qui pourrait indiquer une atteinte sévère de la microcirculation coronaire. Nous avons appliqué cette méthode à une population avec cardiomyopathie amyloïde sénile que nous avons comparé à une population contrôle.

Méthode : Nous avons inclus 22 patients ayant présenté au moins un épisode de décompensation cardiaque avec diagnostic de cardiomyopathie amyloïde sénile. L'ensemble des patients ont bénéficié d'une imagerie par scintigraphie myocardique avec analyse de la perfusion myocardique par mesure du MPHI. Les résultats ont été comparés à une population contrôle appariée 1 pour 1 sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires.

Résultats : Dans le groupe amyloïde, l'âge médian était de 83,5 ans [8,2]; 86% des patients étaient des hommes et 13% des patients présentaient des symptômes ischémiques à type de douleurs thoraciques. L'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche (VG) était significativement plus élevée dans le groupe amyloïde que dans le groupe témoin (15 mm [3,5] versus 9,0 mm [1,7] ; $p < 0,01$) ainsi que la masse du VG qui était également plus élevée dans le groupe amyloïde (154,5 g/m² [70,7] versus 102 g/m² [21,5] ; $p < 0,01$). MPHI était statistiquement plus élevé dans le groupe amyloïde que dans le groupe témoin (4,57 [0,47] vs. 4,31 [0,42] ; $p = 0,03$). En analyse multivariée le statut amyloïde était corrélé au MPHI (beta = 0.63 ; $p < 0.01$) ajusté avec les facteurs confondants connus (masse et âge). Pour la différenciation entre le groupe contrôle et le groupe amyloïde, MPHI présentait une précision prometteuse avec une aire sous la courbe (AUC) de 0.66 [95%CI, 0.49-0.83].

Conclusion : MPHI est significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une amylose cardiaque pouvant témoigner d'une atteinte de la microcirculation coronaire.

MOTS CLES : cardiomyopathie amyloïde sénile, perfusion myocardique, maladie coronarienne microvasculaire

FILIERE : Cardiologie et Maladies vasculaires

Abstract

Myocardial perfusion heterogeneity index in patients with amyloid senile cardiomyopathy: sign of coronary microvascular disease?

Objectives: The objective of the study was to compare myocardial perfusion heterogeneity index (MPHI) between patients with amyloid senile cardiomyopathy and a control population.

Background: Aging of population is a reality in our society, with a strong increase in number of elderly patients hospitalized for heart failure. Aging is responsible for the onset of senile amyloid cardiomyopathy. Coronary microvascular disease (CMVD) could play a significant role in physiopathology. Our team (UMR 1039) has developed a new method of precise analysis allowing the quantification of myocardial perfusion imaging by MPHI; which could indicate severe impairment of coronary microcirculation. We compare MPHI between cardiac amyloidosis patients and a control population.

Methods: We prospectively enrolled in this study 22 patients who presented one or more heart failure episode with diagnosis of cardiac senile amyloidosis. All patients underwent cardiac Single-photon perfusion tomoscintigraphy (SPECT) with measure of MPHI. Results were compared with control population matched 1:1 by age, sex and cardiovascular risk factors.

Results: In the amyloid group, the median age was 83.5 [8.2] years; 86% of patients were male and 13% of patients had ischemic symptoms of chest pain. The median LV wall thickness was significantly higher in the amyloid group than in the control group (15mm [3.5] vs. 9.0 mm [1.7]; $p < 0.01$) and median mass was also higher in the amyloid group than in the control group (154.5g/m² [70.7] vs. 102g/m² [21.5]; $p < 0.01$). MPHI was significantly higher in the amyloid group than in the control group (4.57 [0.47] vs. 4.31 [0.42]; $p = 0.03$). In multivariate analysis, cardiac amyloidosis diagnosis was correlated with MPHI (beta = 0.63; $p < 0.01$) after adjusted by confounders variables (mass and age). For the differentiation between control population and cardiac amyloidosis patients, MPHI exhibit promising accuracy with an area under the curve (AUC) of 0.66 [95%CI, 0.49-0.83].

Conclusion: MPHI is higher in the amyloid group and this result suggested a link with CMVD.

KEYS WORDS: senile amyloid cardiomyopathy, myocardial perfusion, coronary microvascular disease

SPECIALITY: Cardiology and vascular diseases

Introduction:

Heart failure (HF) is a current problem and is increasingly recognized as a major public health problem. Indeed, prevalence of chronic heart failure is 2.3% representing about 1,130,000 people in France. This prevalence increases sharply with age, reaching 15% of people aged 85 and over (1). Despite a 20% reduction in mortality due to heart failure observed between 1998 and 2010, heart failure remains a serious pathology and a major cause of death in France regardless of age. In 2010, heart failure is directly or indirectly involved in more than 95,000 deaths (2). Several classes of HF are described. Heart failure is usually defined according to ejection fraction of the left ventricle, in preserved ejection fraction heart failure (HFpEF) with LVEF >50%, or in reduced ejection fraction heart failure (HFrEF) with LVEF <50 %. HFpEF has become the most common form of heart failure. Association with age is important, concerning less than 15% of HF in people under 50 years old whereas more than 50% of people older than 70 years old are affected (3). Specifically HFpEF is associated with substantial morbidity and mortality and need effective therapies that improve outcomes (4–6). Indeed, as PARAGON HF study showed, the drug studies are currently negative and it seems necessary to better identify the prognostic factors in order to better target the patients to be treated (7).

Prevalence increase of HFpEF in population is, in part, a consequence of aging of population and we anticipate that this trend will continue in the coming years (8); with a sharp increase in the number of elderly patients hospitalized for heart failure in recent years (9). Aging itself is responsible for development of cardiomyopathies such as senile amyloid cardiomyopathy, observed in more than 25% of people aged over 80 in autopsy studies. This percentage of clinical representation in centers of competence of cardiomyopathies grows rapidly (10).

Amyloid cardiomyopathy is a systemic disease characterized by an extracellular accumulation of abnormal insoluble fibrillar proteins that settle in the myocardium and alter its proper functioning. Amyloid infiltration involves myocardium thickening, creating a hypertrophic appearance. There are different types of amyloidosis depending on the type of deposit. Senile transthyretin (TTR) amyloidosis, is the acquired cardiomyopathy when the precursor is non-mutated TTR, called wild type (ATTRwt). It mainly affects elderly subjects with a physiopathology that is still imperfectly elucidated. Cardiac involvement is predominant, but sometimes associated with other clinical signs such as carpal tunnel syndrome, peripheral neuropathy of small fibers, dysautonomy, peri-orbital ecchymosis or macroglossia. Heart failure is the most common way to uncover amyloid cardiomyopathy often associated with conduction disorders. This pathology is still imperfectly understood but its link with the increase in frequency of HFpEF cannot be neglected. Indeed senile cardiac amyloidosis represents 13% of patients with HFpEF (11).

Symptoms of angina pectoris were reported in some patients with cardiac amyloidosis without significant epicardial coronary artery disease (12–14). Autopsy studies revealed amyloid deposits around and between cardiac myocytes in the interstitium (15), perivascular regions (16), and intracoronary vessel media (17,18). Amyloid cardiomyopathy is, thus, responsible for microvascular coronary artery disease (CMVD) according to 3 major mechanisms: structural damage secondary to amyloid deposits in the wall of microscopic vessels causing thickening of the wall and luminal stenosis, extrinsic compression of microcirculation by perivascular and interstitial amyloid deposits and finally functional with endothelium autonomous dysfunction. Furthermore, presence of coronary microvascular dysfunction is associated with a markedly increased risk of HFpEF events (19). Coronary artery circulation is a complex system with a capacity of self-regulation in order to

adapt coronary flow at any time to myocardial needs; composed of three compartments each with distinct characteristics, functions and regulatory pathways. The epicardial arteries (diameter 500 μm -5 mm) have a reservoir function and offer little resistance to blood; the pre-arterioles (diameter 100-500 μm) represent the intermediate compartment that is characterized by a pressure drop. The most distal compartment contains arterioles (diameter smaller than 100 μm) with a deeper pressure drop over its entire length. Distal pre-arterioles and arterioles thinner than $< 400 \mu\text{m}$ constitute coronary microcirculation, playing crucial role in metabolic regulation of myocardial blood flow (MBF) (expressed in mL/min/g of tissue). The vascular tone of this compartment is influenced by substances such as hydrogen peroxide or adenosine. The pathophysiological involvement of coronary microcirculation responsible for a true CMVD has been described in all cardiomyopathies (20–22); especially in patients with primary hypertrophic cardiomyopathies (16); but also in patients with hypertrophic cardiomyopathies secondary to Fabry's disease (23,24). Microvascular coronary circulation impairment has been demonstrated in few clinical studies using Position Emission Tomography (PET), Magnetic Resonance Imaging (MRI) or contrast ultrasound, but these techniques are not easily applicable in clinical practice(25–27). Currently, invasive technique such as IMR allows analysis of coronary microcirculation (28) regardless of epicardial involvement (29) or hemodynamic conditions (30). However, although thermo-dilution directly assesses evaluation of coronary microcirculation, their invasiveness limits their use to patients with advanced diseases, and do not allow repeated tests in studies with follow-ups. Indeed, while coronary microcirculation is involved in all heart diseases and has a strong prognostic value (20), implementation of preventive and curative strategies remains limited because of lack of available diagnostic-tests and applicable test to large cohorts of patients.

Our team developed a new analytical method to measure achievement of microcirculation usable in SPECT by measuring a myocardial perfusion heterogeneity index (MPHI), via entropy calculation. Our primary aim was to study coronary microvascular function in subjects with senile cardiac amyloidosis compared with a control group matched on age, sex and cardiovascular risk factors.

Methods

Study population

We conducted this single-center observational descriptive sub-study, as a part of a larger registry untitled “coronary artery disease and CMVD in cardiomyopathies registry (3c registry)”, which evaluates the incidence and prognosis of bystander CAD and CMVD in hypertrophic, dilated and restrictive cardiomyopathies in five French centers, using multimodal imaging techniques. This study was approved by the Partners Human Research Committee. (NCT03479580). We prospectively enrolled in this study 44 patients into two groups. The amyloid group consisted of 22 subjects with a diagnosis of senile cardiac amyloidosis who had a cardiac SPECT according to the following criteria.

Inclusion criteria

- Male or female patient, over 65 years of age
- Affiliated with social security
- Any patient with a diagnosis of cardiac amyloidosis after etiological evaluation
- Amyloidosis was diagnosed by a positive endomyocardial or extracardial biopsy or patients presented typical characteristics of cardiac dysfunction in imaging (ultrasound, cardiac MRI, diphosphonate scintigraphy: grade 2 or 3)
- One of more episode of heart failure
- Who practiced cardiac SPECT, double isotopes (thallium-201 effort/restTechnetium-99m), on the discovery camera NM 530c
- No sign of plasma dyscrasias
- Negative genetic sampling for transthyretin amylose gene mutation

Non-inclusion criteria

Exclusion criteria were:

- Concomitant ischemic cardiopathy. High suspicion of coronary artery disease (CAD) is defined by one or more of the following criteria: previous revascularization; previous myocardial infarction (MI); and/or positive stress perfusion imaging for scar
- Concomitant non-amyloid non-ischemic cardiopathy (valvular cardiopathy)
- Major non-cardiac illness (e.g., disseminated malignant tumor, severe neurological dysfunction at the time of diagnostic assessment) or social condition that may preclude participation in a research study
- Major patient protected by law (article L1121-8)
- Person deprived of liberty (article L1121-8)

Control population

Control population was composed of 22 patients matched for age, sex and cardiovascular risk factors without events from PROMHETE study (clinical trial NCT02576704). PROMHETE is a study which analysis MPHI in patients with normal SPECT.

Data collection

Data were obtained from letters of consultation or short-term hospitalization of patients.

Clinical parameters

Administrative data including age, gender, date of birth were collected as well as: Anamnestic data including risk factors (smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension), personal history (cardiovascular history, family history of cardiomyopathy,

treatment), NYHA dyspnea stage. We were interested in the height (cm), weight (kg), Body Mass Index (BMI) (kg/m^2).

Electrocardiogram (EKG): a 12-lead electrocardiogram comprising at least 3 cardiac cycles, focusing on atrioventricular conduction, extra systoles (atrial or ventricular), supraventricular rhythm disorders and resting heart rate (specifying with or without bradycardia treatment).

Biological parameters

Biologically, the data collected were: hemoglobin, plasma creatinine, N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, troponinemia. Venous blood samples drawn from an antecubital vein and chemistry parameters, including creatinine, were measured by standard automated commercial techniques. Plasma levels of N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were quantified with an electrochemiluminescence immunoassay kit (Elecsys proBNP; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) from venous whole blood samples.

Imaging data

Echocardiography and Doppler

All patients underwent a transthoracic echocardiography (TTE) at the inclusion with a commercially available ultrasound Vivid E95 system (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) using a 2.5 MHz transducer. A complete M-mode and two-dimensional gray scale echocardiography including the three standard apical views (four, three, and two chambers) using high frame rates ([60 frames/second) was performed for each patient. All

echocardiographic data were synchronized to the electrocardiogram, and acquisition was performed during breath hold. TTE was performed according to the 3C Registry protocol. Within the framework of this protocol, TTE have been standardized by being carried out in the same way by the different operators. Two-dimensional, M-mode, Doppler echocardiography measurements and quantification were performed according to recommendations of the American Society of Echocardiography. Echocardiographic data were stored using EchoPAC (GE-Vingmed, Horten, Norway) and analyzed by an echocardiographer who was blinded to all clinical data. LV systolic ejection (Simpson bi-plan), LV cardiac mass index, size of the left atrium, mitral Doppler (E and A wave peak, E / A ratio), fill pressures of LV, pericardial study were collected.

Stress single photon emission tomodensitometry (SPECT)

Stress test: an cycle ergometer exercise test was performed, starting at 25 or 50 watts with 25-watt increments every two minutes until a heart rate > 85% of the maximum cardiac frequency for age (MCF), or until appearance of classical stopping criteria (angina, ST-segment elevation, ST-segment depression > 3mm, blood pressure >220/120 mmHg, blood pressure drop at one of the stages, orthostatic hypotension with systolic blood pressure < 80 mmHg, complex ventricular arrhythmia, sustained ventricular rhythm disorders, heart failures symptoms). This test was performed under continuous monitoring of the 12-lead EKG and blood pressure throughout examination and until the sixth minute of recovery.

Dipyridamole: in case of inability to exercise, a dipyridamole pharmacological stress test is performed in absence of contraindication (asthma or severe chronic obstructive pulmonary disease, recent stroke in the last 3 months), consisting of intravenous injection of 0.56 mg/kg dipyridamole over 4 minutes under continuous monitoring of 12-lead EKG and blood

pressure before, during and 4 minutes after injection. Then, four minutes after end of the dipyridamole injection, an aminophylline injection was done to antagonize action of dipyridamole in order to acquire resting images immediately after stress phase.

Dobutamine: in case of contraindication to dipyridamole, and if inability to exercise, pharmacological stress test with dobutamine was performed. Intravenous dobutamine was administered by electric syringe pump, with increasing doses every three minutes (5, 10, 20, 30 and up to 40 µg/kg/min). A 0.5 mg dose of atropine was injected intravenously at the end of the 40 mg/kg dobutamine level if heart rate was still under 85% of the MCF. In the preliminary study carried out in unit 1039- Radiopharmaceutiques Biocliniques, there was no difference in perfusional heterogeneity depending on the used provocation test. Thus, the different techniques have been used for the realization of this study.

Myocardial perfusion imaging: this protocol allowed complete examination in less than 30 minutes. Thallium 201 injection was performed at the peak of effort and image acquisition began 10 minutes later. Once stress images were acquired, technetium 99m-Sestamibi injection was performed immediately and rest images were obtained in five minutes.

Ultra-fast dual isotope acquisition protocol: stress acquisitions were performed in patient in supine and ventral position (excepting if patient was unable to hold in procubitus). Rest acquisitions were performed, depending on the results of the stress acquisitions, at the discretion of the nuclear physician interpreting examination. At stress and rest, acquisitions were synchronized with EKG.

CZT camera: stress and rest acquisitions were performed using a CZT Discovery NM530C camera (GE Healthcare, Haifa, Israel). A solid-state semiconductor CZT gamma camera system (Discovery NM 530c, GE Healthcare Ltd.) compound of a multiple pinhole collimator

and 19 stationary detectors imaging simultaneously 19 views of the heart without motion of the camera was used. Each detector contained 32x32 pixelated (2.46 x 2.46mm) CZT elements. SPECT images were reconstructed in short axis, horizontal long axis, and vertical long axis views.

Scintigraphic image processing: images were scored by an independent observer using a 17-segment model with a five-point scoring for each segment (0= normal, 1=equivocal, 2=moderate, 3=severe reduction of radioisotope uptake, and 4= absence of detectable tracer uptake in a segment). Summed stress scores (SSS) and summed rest scores (SRS) were obtained by adding scores of the 17 respective images segments. Gated SPECT images allowed assessment of left ventricular ejection fraction, end systolic LV volume and end diastolic LV volume.

Assessment of Myocardial Perfusion Entropy (MPE): MPE assessment was performed using the semi-automated heterogeneity calculation method, based on the Johnson and Gould heterogeneity calculation method developed by the INSERM 1039 team. Dicom files corresponding to stress and rest short-axis images were extracted from the acquisition system and used for the determination of MPE using an algorithm developed in Matlab software (Mathworks, Natick, MA, USA), typically leading to 23-31 short axis slices extracted per patient. When a patient had multiple incidences (prone and decubitus), the best entropy value (the lowest) was selected. Short axis slices were selected starting from the slice containing the highest number of pixels with non-zero values (Figure 1).

Determination of the center of the left ventricle and realignment of images: on each short axis slices, the position of the LV center was automatically estimated .The LV center was used to convert the short-axis cartesian images into polar images using interpolating angles

avoiding data redundancy. The pixel of highest intensity along each of the interpolation lines was selected and used to build a 2D map of myocardial perfusion. The 2D map of myocardial perfusion was then normalized from 0 to 1000 using the highest intensity pixel value in order to allow inter-patient comparisons and was further threshold to 500 and 850. These standardization steps have made it possible to limit the analysis of perfusion heterogeneity to values between 50 and 85% of the maximum activity of the topographic map. In addition, these steps necessitated to recalibrate areas with very low levels of activity (related to scar tissue) and those made of very active pixels (of artefactual origin). Thus, analysis of the signal led to evaluation of the slight variations in intensity, indicating a more or less heterogeneous distribution of myocardial perfusion. Finally, these different intensity values (between 500 and 850) were then reduced to 35 intensity (color) value levels. These automated steps allowing the production of 2D maps of myocardial perfusion are illustrated in Figure 2. MPE was finally computed from stress and rest 2D perfusion maps from each patient using the formula:

$$- \sum_{k=0}^{M-1} p_k \log_2(p_k)$$

Where M is the number of intensity value and p_k was the probability associated with pixel intensity k. Entropy quantifies the information contained in an image and can be considered as a measure of disorder in the image. Entropy is also a lower bound of the average number of bits per pixel required to encode an image without distortion. Entropy is therefore maximal for a non-uniform distribution, and equals zero for a constant image.

Invasive coronary angiography

Invasive coronary angiography (ICA), in multiple orthogonal views, was performed in patients who had significant ischemia by SPECT, to assess the extent of CAD. Images were analyzed blinded to patients' baseline data, by an expert cardiologist. All visually identified stenosis were quantified in two orthogonal projections by a quantitative coronary angiography (Siemens angiography station), using catheter-based image calibration and automated vessel detection. Significant CAD was defined as a stenosis exceeding 70% in epicardial vessels and/or 50% in the left main coronary artery.

Biopsy

Endomyocardial or extracardial biopsy were performed on respectively 8 and 3 patients in the amyloid group. All biopsy specimens stained positive for amyloid (congo red stain) and amyloid typing was determined by a battery of stains.

Statistical Analysis

Matching procedures and statistical analysis were performed using R 3.5.2. Greedy and optimal matching procedures were performed using the MatchIt package. Linear mixed models were performed using the lmer4 package and conditional generalized linear models were performed using the Survival package. Patients from Evamylose and Promhete were matched as cases and controls respectively so as to compare their MPE with a control on confounding factors. 854 Promhete patients were selected as potential controls since they did not develop any MACEs (neither cardiovascular death nor myocardial infarction nor invasive coronary angiography nor revascularization nor stroke) during their follow-up.

The matching protocol compared multiple procedures for a pairing ratio of one case one control. Exact method on matching covariates age, sex, weight, cardiovascular risk factors

(smoking, dyslipidemia, Hypertension, T2D) was performed. Greedy and optimal matching methods on propensity score of senile amyloidosis adjusted on the aforementioned matching covariates were also performed.

Standardized Mean Difference (SMD) was computed on each covariate before and after matching so as to assess for covariate balances. As for distribution comparisons between paired controls and cases on continuous covariates, results are expressed as median (IQR) and tests performed are 1) Shapiro-Wilks for normality, Bartlett for homogeneity of variances and pairwise Student T test (Student T test for unpaired data) or 2) Shapiro-Wilks for normality and signed-rank Wilcoxon (Mann Withey U test for unpaired comparisons) test if non-normality. As for marginal distribution comparisons between paired controls and cases on binomial or categorical covariates, results are expressed as matched group size (percentage in the matched group) and McNemar chi squared tests (Fisher exact tests for unpaired comparisons) were performed. Optimal matching procedure is the only method which exhibited a fine balance of age among matched cases and controls. Conditional models were used to measure the relationship between MPE and senile amyloidosis status by taking into account the inter-strata variability of matched patients. In addition, the diagnostic accuracy of MPHI for detecting cardiac amyloidosis compared to healthy controls was examined by ROC analysis. P values ≤ 0.05 were considered to suggest statistical significance.

Results

Baseline characteristics

The final cohort was composed of 44 patients: 22 in the amyloid group and 22 in the control group. The baseline characteristics are represented in Table 1.

In the amyloid group, the median age was 83.5[8.2] years, and 86% of patients were male. Notably, approximately one-half of the amyloid group had a history of NYHA functional class ≥ 3 heart failure, this group also had ischemic symptoms of chest pain (13%).

EKG and biological data are shown in Table 2. About EKG, as expected, in the amyloid group, there was significantly more patients in atrial fibrillation (77%) than in the control group (18%) $p < 0.01$. Notably, in the amyloid group the level of troponin was higher than in the control group (0.07 [0.08] vs. 0.03 [0.02]; $p = 0.02$), it was the same results about the level of NT-proBNP, higher in the amyloid group than in the control group, (5179 [5144] vs. 425 [893]; $p < 0.01$).

Data of echocardiography are listed in Table 3. As expected, the median LV wall thickness was significantly higher in the amyloid group than in the control group (15mm [3.5] vs. 9.0 mm [1.7]; $p < 0.01$) and median mass was also higher in the amyloid group than in the control group (154.5g/m² [70.7] vs. 102g/m² [21.5]; $p < 0.01$), consistent with amyloid deposition in the LV myocardium. LVEF was significantly higher in the control group than in the amyloid group (61 % [7] vs. 52.5% [28.5]; $p = 0.03$).

Myocardial perfusion and coronary artery disease

Invasive coronary angiography (ICA) was performed on 12 patients in the amyloid group and ruled out coronary artery disease. Seven patients presented significant burden ischemia

(SSS \geq 4): 6 benefited from ICA which show no significant coronary lesions. One patient did not have ICA due to a significant alteration in general condition. Others patients didn't present SPECT criteria to perform ICA. Finally, no patients had revascularization following cardiac scintigraphy exploration.

Data's from SPECT are shown in Table 4. MPHI by MPE STS was significantly higher in the amyloid group than in the control group (4.57 [0.47] vs. 4.31[0.42]; p = 0.03).

Figure 3 shows a boxplot where MPE STS was significantly higher in the amyloid group than in the control group. As shown in Figure 4 MPE increase at stress in comparison of rest.

Correlation between clinical data, myocardial microstructure and left ventricular function.

Cardiac amyloidosis was associated with worse MPHI independent of LV mass, age, in multivariate analysis (beta = 0.63; p < 0.01). Tables 5 and 6 showed univariate and multivariate analysis. For the differentiation between controls population and cardiac amyloidosis patients, the MPHI exhibit promising accuracy with an area under the curve (AUC) of 0.66 [95%CI, 0.49-0.83] (Figure 5).

Discussion

This study shows that MPHI is higher in patients with senile amyloid cardiomyopathy. MPHI could help to diagnostic accuracy for detecting cardiac amyloidosis and be a marker of CMVD.

Echocardiography is routinely used to detect cardiac abnormalities in suspected senile cardiac amyloidosis. The echocardiographic features of advanced amyloid cardiomyopathy include concentric left ventricular (LV) and right ventricular (RV) wall thickening, biatrial enlargement, granular sparkling pattern of myocardium, and diastolic dysfunction (31). Although global longitudinal strain (LS) is universally impaired in subjects with clinically manifest cardiac amyloidosis, the apical segments of the LV are typically less affected or even spared in some cases and emerging data also suggest that apical LS is probably a better predictor of events than LS at the basal or mid LV segments (32). The basis for the relative apical sparing of LS in amyloidosis remains incompletely understood. Prior data suggest that it may be related to lower amyloid burden at the LV apical segments. This is suggested by the preferential thickening of the basal and mid LV segments (33) relative to the apical LV segments, coupled with an increase in either late gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance (CMR) (32) or regional uptake of technetium-99m pyrophosphate on SPECT (34). Finally, segmental differences in the distribution of the total amyloid mass, rather than the proportion of amyloid deposits, appear to explain the marked regional differences in LS and we know that left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is an independent predictor of mortality in amyloidosis (35). These structural disorders result in diastolic abnormalities including altered early filling; these functional disorders are typical findings and are related to outcome in patients with senile cardiac amyloidosis (36).

All these functional disorders identified in cardiac amyloidosis lead to the development of heart failure with preserved ejection fraction (11). Coronary microvascular dysfunction in amyloidosis also correlates with diastolic dysfunction and subclinical systolic dysfunction (25); and coronary microvascular ischemia, alongside myocardial stiffness, may play an important role in the pathophysiology of HFpEF (19). It is now well established that coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in subjects with cardiac amyloidosis, even in the absence of epicardial coronary artery disease (25).

Prognostic value of MPHI has been recently assessed in several cohorts of patient, such as EVADIAB study (37) which shows that MPHI determined from thallium-201 stress perfusion images acquired on gamma camera represent an independent prognostic factor of cardiovascular events with additive value over the classical interpretation of images from patients with normal myocardial perfusion scintigraphy. MPHI might represent a surrogate of coronary microvascular dysfunction. Considering the cellular mechanisms by which radioactive perfusion imaging agents are taken up by the myocardium (38), myocardial perfusion heterogeneity (MPH) due to CMVD and elevated capillary transit time heterogeneity should ultimately translate into heterogeneous tracer uptake by cardiomyocytes. The hypothesis of the present study is that such heterogeneous tracer uptake may translate into increased myocardial perfusion entropy upon texture analysis of SPECT MPI. In this setting, it should be noted that the clinical results from the present study are paralleled by a recent preclinical study aimed at investigating the relationship between MPE and CMVD in a rodent model of T2D (39). Higher performance of MPE STS is probably explained by partial volume effect.

Clinical implications and perspectives:

MPHI is an interesting tool to screen amyloid cardiomyopathy in clinical practice. Indeed, because SPECT is an imaging technique used in routine clinical practice to screen ischemia. Associated with other evocative elements of the file, MPHI can help the clinician to evoke the diagnosis. Senile amyloid cardiomyopathy is an underdiagnosed disease that accounts for a significant number (13%)of HFpEF cases (10) and specific treatments have just shown their effectiveness (40). Moreover, CMVD could be a specific therapeutic target to improve prognosis. But further study is required to understand whether specific therapy directed at amyloidosis may improve CMVD in amyloidosis.

Limitation:

This study has several limitations. This was a small cohort and the study was performed in a single center. Fine analysis of the echocardiographic parameters was not performed such as left atrial function and size, LS, complete analysis of diastolic function for all patients. In addition, not all patients had an accurate analysis of their coronary anatomy (only 12 patients in the amyloid group had a coronary angiography). Indeed, the coronary microvascular status of patients was not determined using the IMR, which is used as the invasive gold-standard for the diagnosis of CMVD. The potential relationship between MPE and the IMR requires further investigation. At this time, certain complementary analysis was not performed (Heart / Whole Body correlation with MPHI, base-to-apex gradient in MPHI).

Conclusion

MPHI is higher in the amyloid group and this result suggested a link with coronary microvascular dysfunction and could help screen of cardiac amyloidosis.

THÈSE SOUTENUE PAR : Lauriane GONZALEZ

TITRE : Index d'hétérogénéité de perfusion myocardique chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie amyloïde sénile : témoin d'une atteinte de la microcirculation coronarienne ?

CONCLUSION :

Objectif : Comparer l'index d'hétérogénéité perfusionnelle myocardique (MPHI) entre les patients avec une cardiomyopathie amyloïde sénile et une population contrôlée.

Contexte : Le vieillissement de la population est une réalité dans notre société, avec une forte augmentation du nombre de patients âgés hospitalisés pour insuffisance cardiaque ces dernières années. Le vieillissement en lui-même est responsable de l'apparition de cardiomyopathies telles que la cardiomyopathie amyloïde sénile où l'atteinte microcirculatoire coronaire pourrait participer à la physiopathologie. Notre équipe (UMR 1039) a développé une nouvelle méthode d'analyse du signal permettant l'analyse fine de la perfusion myocardique par mesure du MPHI ; qui pourrait indiquer une atteinte sévère de la microcirculation coronaire. Nous avons appliqué cette méthode à une population avec cardiomyopathie amyloïde sénile que nous avons comparé à une population contrôlée.

Méthode : Nous avons inclus 22 patients ayant présenté au moins un épisode de décompensation cardiaque avec diagnostic de cardiomyopathie amyloïde sénile. L'ensemble des patients ont bénéficié d'une imagerie par scintigraphie myocardique avec analyse de la perfusion myocardique par mesure du MPHI. Les résultats ont été comparés à une population contrôlée appariée 1 pour 1 sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires.

Résultats : Dans le groupe amyloïde, l'âge médian était de 83,5 ans [8,2]; 86% des patients étaient des hommes et 13% des patients présentaient des symptômes ischémiques à type de douleurs thoraciques. L'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche (VG) était significativement plus élevée dans le groupe amyloïde que dans le groupe témoin (15 mm [$\pm 3,5$] versus 9,0 mm [$\pm 1,7$]; $p < 0,01$) ainsi que la masse du VG qui était également plus élevée dans le groupe amyloïde (154,5 g/m² [$\pm 70,7$] versus 102 g/m² [$\pm 21,5$]; $p < 0,01$). MPHI était statistiquement plus élevé dans le groupe amyloïde que dans le groupe témoin (4,57 \pm 0,47 vs. 4,31 \pm 0,42; $p = 0,03$). En analyse multivariée le statut amyloïde était corrélé au MPHI (beta = 0.63 ; $p < 0.01$) ajusté avec les facteurs confondants connus (masse et âge). Pour la différenciation entre le groupe contrôlé et le groupe amyloïde, MPHI présentait une précision prometteuse avec une aire sous la courbe (AUC) de 0.66 [95%CI, 0.49-0.83].

Conclusion : MPHI est significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une amylose cardiaque pouvant témoigner d'une atteinte de la microcirculation coronaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Gérald VANZETTO

Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

References

1. De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou M, Juillièrè Y, Gabet A. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(9-10):172-81.
2. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillièrè Y, De Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France , évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(21-22):386-94.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.2016;37(27):2129-200.
4. Zile MR, Baicu CF. Biomarkers of Diastolic Dysfunction and Myocardial Fibrosis: Application to Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. J Cardiovasc Transl Res.2013;6(4):501-15.
5. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail.2014; 2(2):97-112.
6. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail.2011;13(1):18-28.
7. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2017;5(7):471-82.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol.2017;14(10):591-602.
9. Coats AJS. Ageing, demographics, and heart failure. Eur Heart J Supp2019;21(Supplement_L):L4-7.
10. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. Can J Cardiol. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10.
11. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J.2015;36(38):2585-94.
12. Tsai SB, Seldin DC, Wu H, O'Hara C, Ruberg FL, Sanchorawala V. Myocardial infarction with "clean coronaries" caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. Amyloid.2011;18(3):160-4.

13. Suwaidi JA, Velianou JL, Gertz MA, Cannon RO, Higano ST, Holmes DR, et al. Systemic Amyloidosis Presenting with Angina Pectoris. *Ann Intern Med.* 1999;131(11):838.
14. Whitaker DC. Angina with a normal coronary angiogram caused by amyloidosis. *Heart.* 2004;90(9):e54-e54.
15. Buja L, Khoi N, Roberts W. Clinically significant cardiac amyloidosis. Clinicopathologic findings in 15 patients. *Am J Cardiol.* 1970; 26(4):394-405.
16. Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M, Cauduro SA, Khandheria BK, Seward JB, et al. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J.* 2007;28(8):1019-24.
17. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T, Takeda M, Kinoshita O, Uchikawa S, et al. Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):849-53.
18. Smith RRL, Hutchins GM. Ischemic Heart Disease Secondary to Amyloidosis of Intramyocardial Arteries. *Am J Cardiol.* 1979;44(3):413-7.
19. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39(10):840-9.
20. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):48-62.
21. Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40.
22. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2771-83.
23. Elliott PM. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with galactosidase A. *Heart.* 2005;92(3):357-60.
24. Tomberli B, Cecchi F, Sciagrà R, Berti V, Lisi F, Torricelli F, et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1363-73.
25. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J, Quarta C, Kruger J, Padera R, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):358-67.
26. Li R, Yang Z, Wen L, Liu X, Xu H, Zhang Q, et al. Regional myocardial microvascular dysfunction in cardiac amyloid light-chain amyloidosis: assessment with 3T cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):16.
27. Nam MCY, Nel K, Senior R, Greaves K. Abnormal Myocardial Blood Flow Reserve Observed in Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(1):64.

28. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HMO, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, et al. Novel Index for Invasively Assessing the Coronary Microcirculation. *Circulation*. 2003;107(25):3129-32.
29. Arrnoudse W, Fearon W, Manoharan G. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 2004;110(15):2137-42.
30. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation: Superior Reproducibility and Less Hemodynamic Dependence of Index of Microcirculatory Resistance Compared With Coronary Flow Reserve. *Circulation*. 2006;113(17):2054-61.
31. Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic Assessment of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation Journal*. 2015; 79(4):721-34.
32. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, Audureau E, Damy T. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *JACC : cardiovascular imaging*. 2016; 9(2):126-38.
33. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*.2012;98(19):1442-8.
34. Pradel S, Brun S, Victor G, Pascal P, Fournier P, et al. Pattern of myocardial 99mTc-HMDP uptake and impact on myocardial function in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*.2020;27(1):96-105.
35. Bravo PE, Fujikura K, Kijewski MF, Jerosch-Herold M, Jacob S, El-Sady MS, et al. Relative Apical Sparing of Myocardial Longitudinal Strain Is Explained by Regional Differences in Total Amyloid Mass Rather Than the Proportion of Amyloid Deposits. *JACC Cardiovasc Imaging*.2019;12(7):1165-73.
36. Liu D, Hu K, Störk S, Herrmann S, Kramer B, Cikes M, et al. Predictive Value of Assessing Diastolic Strain Rate on Survival in Cardiac Amyloidosis Patients with Preserved Ejection Fraction. *PLoS ONE*.2014;9(12):e115910.
37. Djaïleb L, Canu M, De Leiris N, Seiller A, Martin A, Pujol J, et al. Prognostic value of SPECT myocardial perfusion entropy in high-risk type 2 diabetic patients: the EVADIAB study *JACCimg*(Submitted).
38. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1998;39:266-271.
39. Djaïleb L, Seiller A, Fraguas-Rubio A, et al. Prognostic value of myocardial perfusion entropy quantified from SPECT myocardial perfusion images. In: Barcelona, Spain; 2019.

40. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.*2018;379(11):1007-16.

Table legends

Table 1 : Baseline characteristics of population

	Control Group	Amyloid Group	p Value
Age (yrs)	80 [7.5]	83.5[8.2]	0.18
Male, n (%)	19 (86)	19(86)	1.00
Body Mass Index (kg/m ²)	24.9 [4.4]	23.9 [4.6]	0.32
Diabetes, n (%)	3 (13)	3 (13)	1.00
Hypertension, n (%)	14 (63)	14 (63)	1.00
Dyslipidemia, n (%)	6 (27)	4 (18)	0.72
Tobacco, n (%)	4 (18)	4 (18)	1.00
<u>Symptoms</u>			
Chest pain, n (%)	13 (59)	3 (13)	<0.01
NYHA functional class ≥3, n (%)	2(9)	10 (45)	0.01
<u>Medications</u>			
Beta-blockers, n (%)	8 (36)	4 (18)	0.31
ACE inhibitors, n (%)	8 (36)	12 (54)	0.36
Diuretics, n (%)	4 (18)	19 (86)	0.01
Aspirin, n (%)	14 (63)	4 (18)	<0.01
Cholesterol Medications, n (%)	10 (45)	4 (18)	0.10
Anticoagulant, n (%)	6 (27)	16 (72)	<0.01
<u>Hemodynamics</u>			
Rest heart rate, beats/min	63.0 [9.2]	73.5 [11.7]	<0.01
Rest systolic BP, mmHg	137 [23]	114.5 [21.5]	<0.01
Rest diastolic BP, mmHg	79.5 [20.7]	72.0 [9.7]	0.05

Results are expressed as median [IQR] for quantitative covariates. IQR=interquartile range (Q3-Q1). All other values are expressed as the number and percentage, n (%), of patients.

Table 2 : EKG and biological data

	Control Group	Amyloid Group	p Value
<u>EKG</u>			
Atrial fibrillation, n (%)	4 (18)	17 (77)	<0.01
Left bundle block, n (%)	3(13)	7 (31)	0.16
<u>Biology</u>			
Troponinemia (µg/l)	0.03 [0.02]	0.07 [0.08]	0.02
Plasma creatinine (µmol/l)	93[32]	101[74]	0.27
NT-proBNP (ng/l)	425[893]	5179 [5144]	<0.01

Results are expressed as median [IQR] for quantitative covariates. IQR=interquartile range (Q3-Q1) All other values are expressed as the number and percentage, n (%).

Table 3 : Echocardiography data

	Control Group	Amyloid Group	p Value
LVEF (%)	61[7]	52.5 [28.5]	0.03
Wall thickness (mm)	9.0 [1.7]	15 [3.5]	<0.01
LV mass (g/m ²)	102 [21.5]	154.5 [70.7]	<0.01

Results are expressed as median [IQR] for quantitative covariates. IQR=interquartile range (Q3-Q1)

Table 4: SPECT data

	Control Group	Amyloid Group	p Value
MPE SNG	4.41 [0.27]	4.33 [0.29]	0.51
MPE STS	4.31 [0.42]	4.57 [0.47]	0.03
MPE RNG	4.27 [0.42]	4.21 [0.52]	0.94
MPE RTS	4.37 [0.44]	4.52 [0.27]	0.15
<u>SSS</u>			
0-3	22 (100)	15 (68)	<0.01
≥4	0 (0)	7 (32)	<0.01
<u>SRS</u>			
0-3	21(95)	16(72)	0.09
≥4	1(5)	6(28)	0.09

Results are expressed as median [IQR] for quantitative covariates. IQR=interquartile range (Q3-Q1).All other values are expressed as the number and percentage, n (%), of patients

Table 5: Univariate analysis for correlation with MPH1

Unadjusted covariates	Slope estimate [CI, 95%]	P value
Amyloid status	0.21 [-0.1 ; 0.5]	0.17
LV Mass	-0.00 [-0.0 ; -0.0]	0.30
Tobacco	0.35 [-0.0 ; 0.7]	0.07
Age	0.01 [-0.0 ; 0.0]	0.22
Sex	-0.11 [-0.6 ; 0.3]	0.64
Weight	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.90
BMI	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.87
Dyspnea	0.13 [-0.1 ; 0.4]	0.40
Hypertension	0.06 [-0.2 ; 0.4]	0.67
Diabetes	0.01 [-0.4 ; 0.4]	0.94
Dyslipidemia	-0.15 [-0.5 ; 0.2]	0.43
LVEF	-0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.89
Chest pain	0.12 [-0.2 ; 0.4]	0.43
Troponinemia	-0.04 [-1.4 ; 1.3]	0.95
NT-proBNP	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.46
Wall thickness	0.01 [-0.0 ; 0.0]	0.43
DM I	-0.07 [-0.3 ; 0.2]	0.63
II	-0.40 [-0.8 ; -0.0]	0.04
III	-0.14 [-0.6 ; 0.3]	0.53
Atrial Fibrillation	-0.02 [-0.3 ; 0.2]	0.87
Left bundle block	0.13 [-0.2 ; 0.5]	0.50
Systolic BP	-0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.60
Diastolic BP	-0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.67
Heart rate	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.33

Table 6: multivariate analysis for correlation with MPH1

Covariates	Slope estimate [CI, 95%]	P value
Age	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.48
Amyloid status	0.63 [0.2 ; 1.0]	< 0.01
LV Mass	-0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.16
Systolic BP	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.14
Atrial Fibrillation	-0.17 [-0.5 ; 0.2]	0.30
Left bundle block	0.06 [-0.4 ; 0.5]	0.73
LVEF	0.00 [-0.0 ; 0.0]	0.29

Figures legends

Figure 1: Series of "short axis" sections of a myocardial tomoscintigraphy.

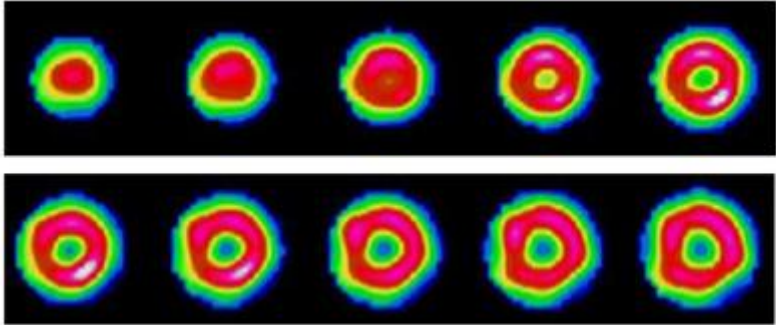


Figure 2: Schematic steps for the automated quantification of MPE. Short-axis slices were used to translate SPECT images into a 2D map of perfusion, which pixel intensity values were used for the quantification of MPE

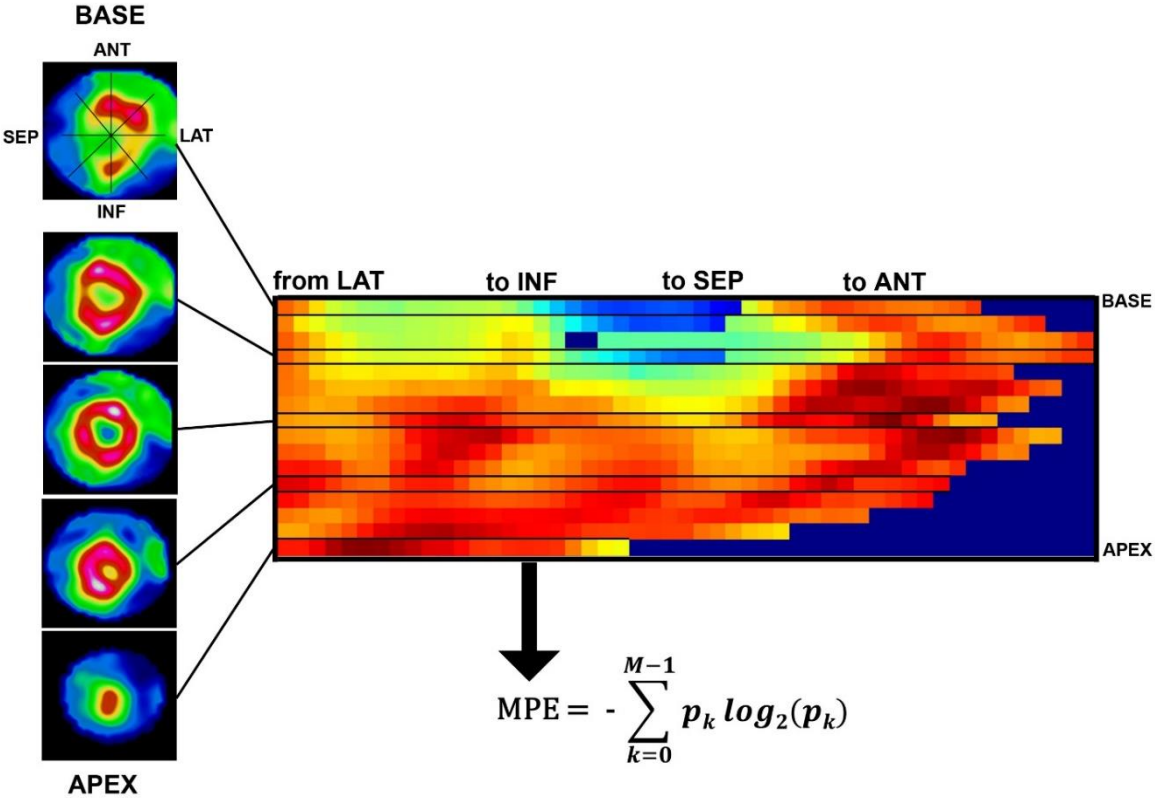


Figure 3 : Box blot: comparison of MPE STS

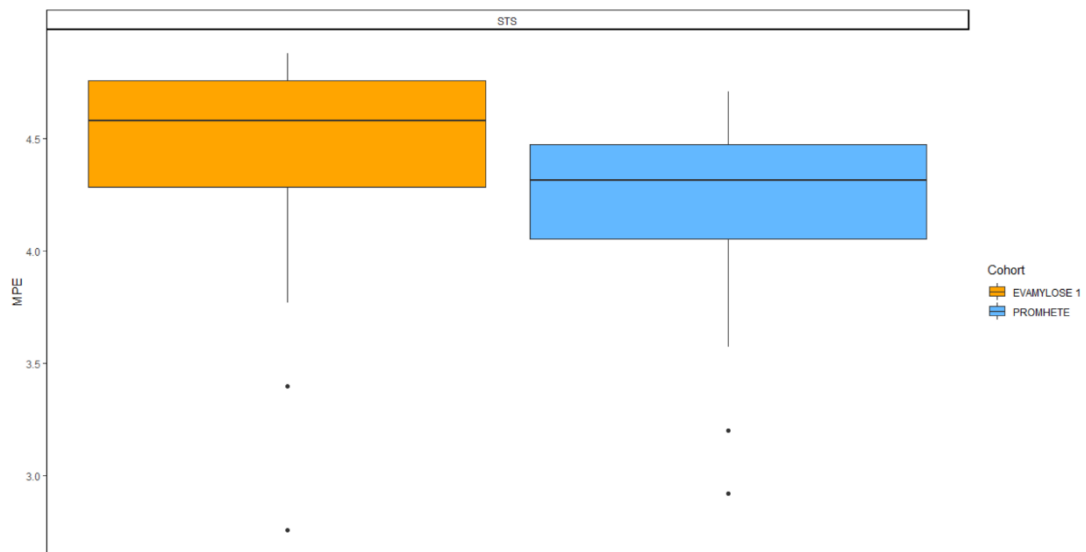


Figure 4: Median of MPE by status of amyloid and type of MPE

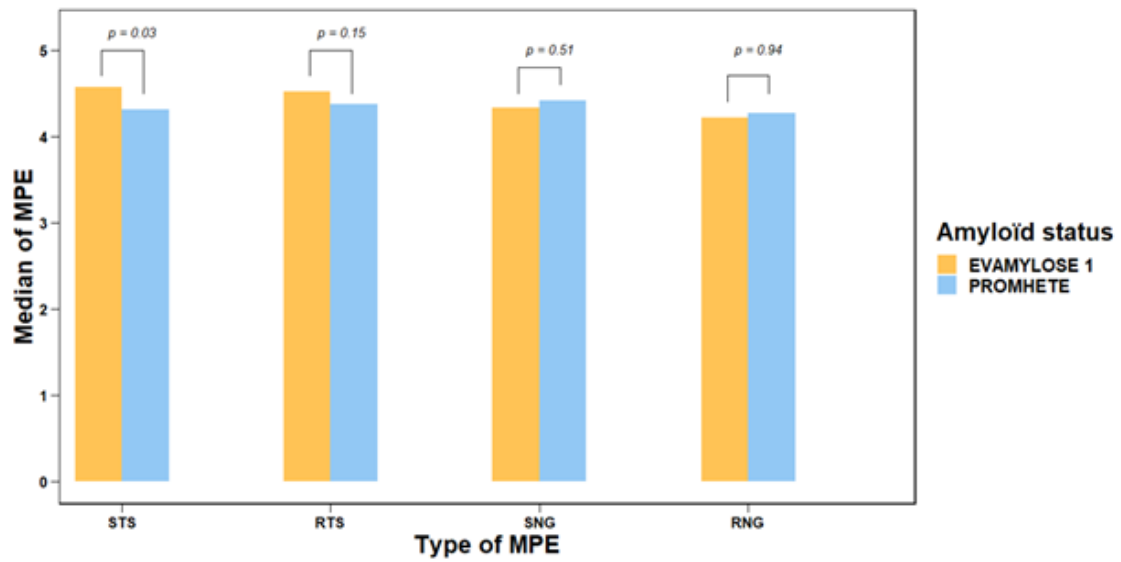
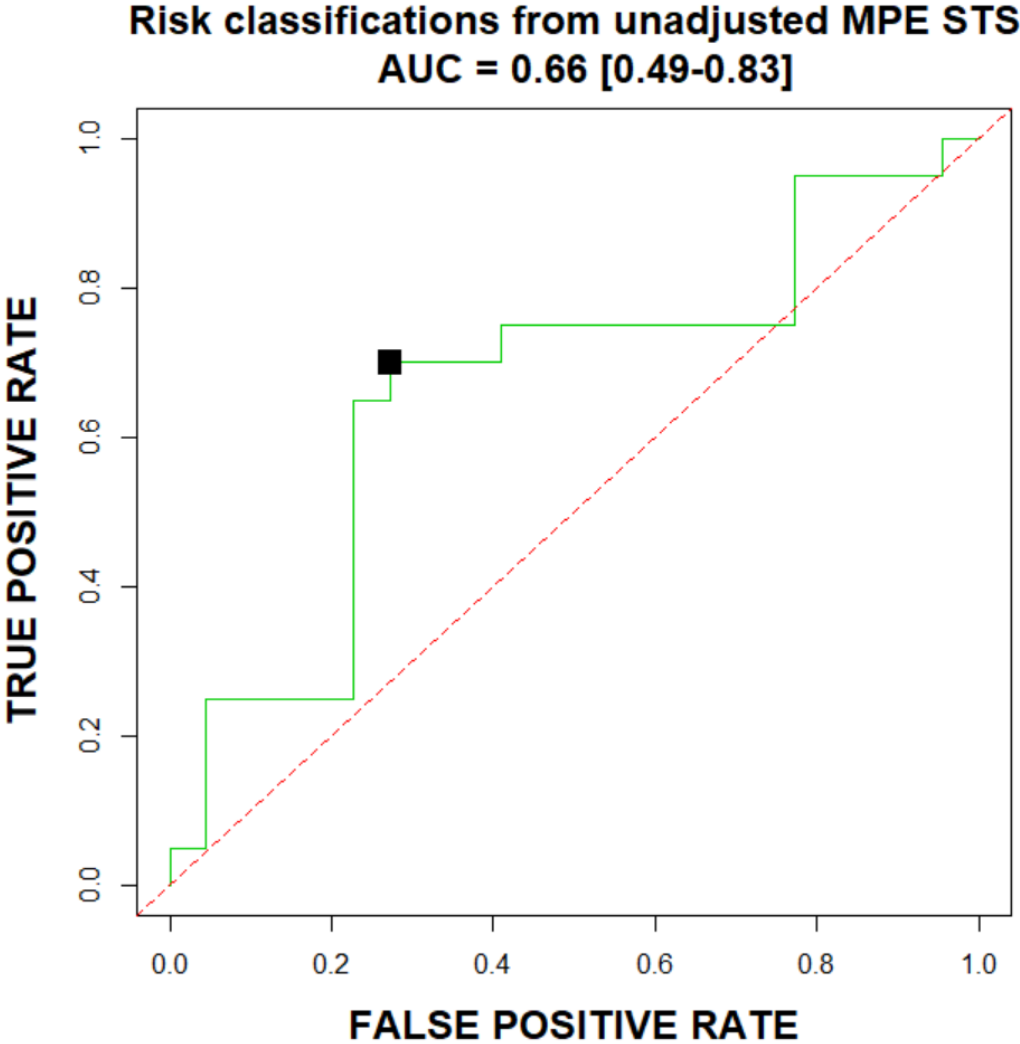


Figure 5: ROC analysis



Résumé

Index d'hétérogénéité de perfusion myocardique chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie amyloïde sénile : témoin d'une atteinte de la microcirculation coronarienne ?

Objectif : Comparer l'index d'hétérogénéité perfusionnelle myocardique (MPHI) entre les patients avec une cardiomyopathie amyloïde sénile et une population contrôlée.

Contexte : Le vieillissement de la population est une réalité dans notre société, avec une forte augmentation du nombre de patients âgés hospitalisés pour insuffisance cardiaque ces dernières années. Le vieillissement en lui-même est responsable de l'apparition de cardiomyopathies telles que la cardiomyopathie amyloïde sénile où l'atteinte microcirculatoire coronaire pourrait participer à la physiopathologie. Notre équipe (UMR 1039) a développé une nouvelle méthode d'analyse du signal permettant l'analyse fine de la perfusion myocardique par mesure du MPHI ; qui pourrait indiquer une atteinte sévère de la microcirculation coronaire. Nous avons appliqué cette méthode à une population avec cardiomyopathie amyloïde sénile que nous avons comparé à une population contrôlée.

Méthode : Nous avons inclus 22 patients ayant présenté au moins un épisode de décompensation cardiaque avec diagnostic de cardiomyopathie amyloïde sénile. L'ensemble des patients ont bénéficié d'une imagerie par scintigraphie myocardique avec analyse de la perfusion myocardique par mesure du MPHI. Les résultats ont été comparés à une population contrôlée appariée 1 pour 1 sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires.

Résultats : Dans le groupe amyloïde, l'âge médian était de 83,5 ans [8,2]; 86% des patients étaient des hommes et 13% des patients présentaient des symptômes ischémiques à type de douleurs thoraciques. L'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche (VG) était significativement plus élevée dans le groupe amyloïde que dans le groupe témoin (15 mm [3,5] versus 9,0 mm [1,7] ; $p < 0,01$) ainsi que la masse du VG qui était également plus élevée dans le groupe amyloïde (154,5 g/m² [70,7] versus 102 g/m² [21,5] ; $p < 0,01$). MPHI était statistiquement plus élevé dans le groupe amyloïde que dans le groupe témoin (4,57 [0,47] vs. 4,31 [0,42] ; $p = 0,03$). En analyse multivariée le statut amyloïde était corrélé au MPHI (beta = 0.63 ; $p < 0.01$) ajusté avec les facteurs confondants connus (masse et âge). Pour la différenciation entre le groupe contrôlé et le groupe amyloïde, MPHI présentait une précision prometteuse avec une aire sous la courbe (AUC) de 0.66 [95%CI, 0.49-0.83].

Conclusion : MPHI est significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une amylose cardiaque pouvant témoigner d'une atteinte de la microcirculation coronaire.

MOTS CLES : cardiomyopathie amyloïde sénile, perfusion myocardique, maladie coronarienne microvasculaire

FILIERE : Cardiologie et Maladies vasculaires