



**HAL**  
open science

# Place de la scintigraphie dans le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR au sein du Centre de Compétence des Cardiomyopathies de Marseille entre 2013 et 2022

Léa Ménard

## ► To cite this version:

Léa Ménard. Place de la scintigraphie dans le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR au sein du Centre de Compétence des Cardiomyopathies de Marseille entre 2013 et 2022. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04221050

**HAL Id: dumas-04221050**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04221050v1>**

Submitted on 28 Sep 2023

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Place de la scintigraphie dans le diagnostic et le suivi des patients porteurs  
d'une amylose cardiaque ATTR au sein du Centre de Compétence  
des Cardiomyopathies de Marseille entre 2013 et 2022**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 27 Septembre 2023**

**Par Madame Léa MÉNARD**

**Née le 15 février 1995 à Reims (51)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE CARDIOVASCULAIRE**

**OPTION IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE D'EXPERTISE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur HABIB Gilbert**

**Président**

**Madame le Docteur MARTEL Hélène**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CAMMILLERI Serge**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Place de la scintigraphie dans le diagnostic et le suivi des patients porteurs  
d'une amylose cardiaque ATTR au sein du Centre de Compétence  
des Cardiomyopathies de Marseille entre 2013 et 2022**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 27 Septembre 2023**

**Par Madame Léa MÉNARD**

**Née le 15 février 1995 à Reims (51)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE CARDIOVASCULAIRE**

**OPTION IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE D'EXPERTISE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur HABIB Gilbert**

**Président**

**Madame le Docteur MARTEL Hélène**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CAMMILLERI Serge**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC	:	Pr. Gabrielle SARLON
➤ Développement DPC	:	Pr. Frédéric CASTINETTI Pr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PASS - LAS	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Pr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Patrick DESSI
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Lily BLANC-PACCHIONI

## ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Bruno FOTI</b>
<b>Directeurs adjoints</b>	:	Pr. Michel RUQUET
	:	Pr. Anne RASKIN
<b>Chargés de mission</b>		
▪ Formation initiale	:	Pr. Michel RUQUET
▪ Recherche	:	Pr. Anne RASKIN
▪ Formation continue	:	Pr. Frédéric BUKIET
▪ Relations internationales	:	Pr. Hervé TASSERY
▪ Internat et diplômes d'études spécialisées	:	Pr. Virginie MONNET-CORTI
▪ Affaires générales	:	Dr. Alain TOSELLO

## ÉCOLE DE MAIEUTIQUE

<b>Directrice</b>	:	<b>Madame Carole ZAKARIAN</b>
<b>Chargés de mission</b>		
▪ 1 <sup>er</sup> cycle	:	Madame Estelle BOISSIER
▪ 2 <sup>ème</sup> cycle	:	Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Laurent BENSOUSSAN</b>
<b>Directrice Adjointe</b>	:	<b>Pr. Valérie AGHABABIAN</b>

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Sébastien COLSON</b>
------------------	---	-----------------------------

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danièle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

**EMERITAT****2020**

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

**2021**

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

**2020****2022**

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023
M. le Professeur	DEJOU Jacques	31/08/2023
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2023

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>		<b>DOCTEURS HONORIS CAUSA</b>
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
<b>2004</b>		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert  
ALIMI Yves  
AMABILE Philippe  
*AMBROSI Pierre Surnombre*  
ANDRE Nicolas  
ARGENSON Jean-Noël  
ASTOUL Philippe  
ATTARIAN Shahram  
AUDOUIN Bertrand  
AUQUIER Pascal  
AVIERINOS Jean-François  
AZULAY Jean-Philippe  
*BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022*  
BARLIER-SETTI Anne  
BARLOGIS Vincent  
BARTHET Marc  
BARTOLI Christophe  
BARTOLI Jean-Michel  
BARTOLI Michel  
BARTOLOMEI Fabrice  
BASTIDE Cyrille  
BELIARD-LASSERRE Sophie  
BENSOUSSAN Laurent  
BERBIS Philippe  
BERBIS Julie  
BERDAH Stéphane  
BEROUD Christophe  
BERTRAND Baptiste  
BERTUCCI François  
BEYER-BERJOT Laura  
BLAISE Didier  
BLIN Olivier  
BLONDEL Benjamin  
BOISSIER Romain  
BONIN/GUILLAUME Sylvie  
BONELLO Laurent  
BONNET Jean-Louis  
*BOUFI Mourad*  
BOYER Laurent  
BREGEON Fabienne  
BRETTELE Florence  
BROUQUI Philippe  
BRUDER Nicolas  
BRUE Thierry  
BRUNET Philippe  
BURTEY Stéphane  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CERMOLACCE Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle  
CHARREL Rémi  
CHAUMOTRE Kathia  
CHIARONI Jacques  
CHINOT Olivier  
CHOSSEGROS Cyrille  
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis  
COURBIERE Blandine  
CRAVELLO Ludovic  
CUISSET Thomas  
DA FONSECA David  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia  
DANIEL Laurent  
DARMON Patrice  
DAUMAS Aurélie  
DAVID Thierry  
D'ERCOLE Claude  
D'JOURNO Xavier  
DEHARO Jean-Claude  
DELAPORTE Emmanuel  
*DENIS Danièle Surnombre*  
DEVILLIER Raynier  
DISDIER Patrick  
DODDOLI Christophe  
DRANCOURT Michel  
DUBUS Jean-Christophe  
DUFFAUD Florence  
DUFOUR Henry  
DUSSOL Bertrand  
EBBO Mikaël  
EUSEBIO Alexandre  
FABRE Alexandre  
FAKHRY Nicolas  
FAURE Alice  
FELICIAN Olivier  
FENOLLAR Florence  
FLECHER Xavier  
FOUILLOUX Virginie  
FOURNIER Pierre-Edouard  
FRANCESCHI Frédéric  
FUENTES Stéphane  
GABERT Jean  
GABORIT Bénédicte  
GAINNIER Marc  
*GARCIA Stéphane disponibilité*  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GAUDY-MARQUESTE Caroline  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine  
GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte  
GONCALVES Anthony  
GONZALEZ Jean- Michel  
GAILLON Thomas  
GRANEL/REY Brigitte  
GRANDVAL Philippe  
GREILLIER Laurent  
*GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022*  
GUEDJ Eric  
GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HOUVENAEGHEL Gilles  
HRAIECH Sami  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIELLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
*LEVY Nicolas disponibilité*  
LOOSVELD Marie  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
*MICHELET Pierre disponibilité*  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia  
PAGANELLI Franck  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PERRIN Jeanne  
PESENTI Sébastien  
PETIT Philippe  
PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
COLSON Sébastien  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Héléne
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	



## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
BOUFI Mourad (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GONZALEZ Jean-Michel ( PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
*LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité*  
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

*MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022*

#### IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 DEVILLIER Raynier (PU PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 LOOSVELD Marie (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH) *Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 BOISSIER Romain (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)



## Remerciements

*Monsieur le Professeur Gilbert Habib,*

*Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour l'honneur que vous avez bien voulu me faire en me confiant ce sujet et en président mon jury. Merci pour tout ce que vous avez apporté à la médecine et pour ce que vous avez pu me permettre d'apprendre.*

*Madame le Docteur Hélène Martel,*

*Merci pour avoir accepté de diriger ce travail et pour ta disponibilité et toutes ces relectures ! Je te souhaite une très belle carrière et beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle.*

*Monsieur le Docteur Serge Cammilleri,*

*Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury et merci au Docteur Laetitia Tessonier de m'avoir ouvert les portes du service de médecine nucléaire. L'amylose cardiaque n'a pas fini de réunir nos deux spécialités.*

*Merci au Docteur Robinson Gravier Dumonceau pour la relecture et pour la réalisation de mes analyses statistiques.*

Voyage à travers le temps,

*Au service de médecine vasculaire de Toulon, merci à Antoine et Marie Elías, Pauline, Dimitri, Sarah pour votre bienveillance lors de mon début d'internat.*

*Au service de l'Hôpital Nord, la maison, merci au Professeur Paganelli pour les staffs matinaux rythmés d'humour et de leçons et pour son accueil en salle de coronarographie,  
Professeur Thuny je vous remercie pour votre enseignement en onco-cardiologie,  
Merci au Docteur Cautela pour être un modèle d'humanité et de pédagogie,  
Merci au Professeur Bonello pour son accessibilité et son talent,  
Merci au Docteur Gaubert pour sa vibe et son accessibilité,  
Merci au Docteur Cappiello, bientôt dans la famille,*

*Au service des soins intensifs de la Timone, Docteur Mouret, Florian, Olivier, Lorenza, Anna, Chloé et j'en oublie.*

*Au Docteur Riberi pour son aura et son talent,*

*Au service du Professeur Habib, merci à Sandrine et à Corine pour la gestion de flux, merci au Docteur Renard et au Docteur Hubert pour les visites du lundi.*

*Professeur Ambrosi, merci pour vos commentaires d'articles et l'enseignement privilégié dont j'ai pu bénéficier pour leurs préparations. Les Staff du vendredi n'ont pas la même saveur en votre absence.*

*Professeur Avierinos, je saisis l'occasion de vous adresser mes sincères remerciements pour votre enseignement. Vous avez su inspirer et vous continuez à inspirer de nombreux étudiants en leur transmettant la passion pour la cardiologie. Merci pour vos cours d'anatomie qui ont éclairé et accéléré mon apprentissage en échographie.*

*A l'équipe médicale de l'Hôpital Saint Joseph, un grand merci au Docteur Khanoyan, au Docteur Philippe et au Docteur Roger Rosario de m'avoir reçu dans votre service. N'étant pas certaine de poursuivre au long terme une activité hospitalière, j'ai trouvé dans votre structure un entre-deux très attirant.*

*Merci au Docteur Léopold Oliver pour ta bienveillance et ta simplicité (officiellement membre de ton fan-service)  
Et merci au Docteur Nicolas Michel pour ton accessibilité et ta gentillesse.*

*Merci au Docteur Serpin et à toute son équipe de réanimation d'Ajaccio de m'avoir fait évoluer sur le plan professionnel et personnel. Je salue votre résilience mentale et votre capacité à faire face au quotidiennement à un tourbillon de questions éthiques.*

*A l'équipe d'échographie cardiaque de Timone et de Nord, big up aux copines qui se reconnaîtront.*

*Aux collègues,*

*Aux anciens internes et assistants : Mary, Claire, Jérémy, Aliénor, Alexandra, merci pour votre partage d'expérience.*

*A la dream team des DJ : Julien, Clément, Robin ; je vous souhaite que du bonheur.*

*Aux cointernes 2019, Clémence, Tim, Gabrielle et Elsa, promotion de l'année covidée, à nos débuts ensemble, je vous remercie d'être là aujourd'hui.*

*Clémence, dédicace à toutes ces premières fois réalisées ensemble et aux prochaines expériences à venir.*

*Elsa, on s'est vraiment rencontré cette année, je te porte beaucoup d'admiration pour la qualité de ton travail et je suis ravie de continuer à apprendre à tes côtés l'année prochaine.*

*Laura et Naïla, hâte de vous retrouver à Marseille l'année prochaine !*

*À mes petites Lisa, Marie et Iris, merci d'être là aujourd'hui, vous être des bijoux.*

*El Citti, mon coup de cœur, merci d'être revenu en vie de tes nombreux périples adrénérquiques.*

*Dédicace aux plus jeunes, Felix, Ferdí, Allan, profitez de votre internat, le temps passe vite.*

*Maman,*

*Merci de m'avoir soutenue durant ces longues d'années d'études, d'avoir accepté mes choix.*

*Je suis ton miroir et j'en suis fière.*

*Papa,*

*Ça y est, ta fille est docteur et sera là pour prendre soin de toi dans tes vieilles années haha.*

*Merci pour ta confiance absolue et pour le regard que tu me portes depuis toujours et qui me donne du courage.*

*Sarah (mon amour),*

*A tout jamais mon petit bébé, bientôt tu te lasserai de Paris et tu viendras me rejoindre dans le sud comme cet exode parisien, je t'attends.*

*Camille,*

*Pas facile de s'entendre, on rattrapera le temps perdu dans les années à venir.*

*Tonton Patrick,*

*Toujours disponible pour m'aider à installer une ampoule ou décrypter les voyants de la fiat, je t'admire depuis petite, merci d'être là aujourd'hui.*

*Xavier,*

*Il y a un avant notre rencontre et il y a le reste de ma vie que je compte partager à tes côtés.*

*Jojo,*

*Mon binôme, ma meilleure amie, il y a 16ans ont se croisaient dans la cour du Collège Jean Moulin, on s'est adopté pour les 12 années suivantes. Ce papier pourra siéger dans ton cabinet comme tu me l'a demandé avec une version dédicacée. Love*

*Margot,*

*Depuis les soirées au lycée, on s'est suivi jusqu'à Marseille, on a fait du chemin, on a choisi le soleil et la mer c'est pourtant simple ! très fière de toi, de ton parcours professionnel, tu envoies du lourd, merci à Quentin de t'avoir trouvé et de te chérir comme il se doit !*

*Docteur Moncef, cette fois c'est mon tour, merci d'être là aujourd'hui.*

*Marilou, Julien, Hugo, tous dispatchés dans l'hexagone, j'espère vous voir à mon mariage, je vous dédicace tout de même ma thèse.*

*Leslie, tu me manques beaucoup, merci d'être là aujourd'hui.*

*Agathe, c'est bon Nika a gagné tu peux la descendre de manière trimestrielle à Marseille, il y a moyen qu'on s'entende.*

*Caro,*

*On n'est pas toujours d'accord et on évolue, je suis contente de t'avoir retrouvée dans ma vie.*

*Perrine,*

*Tu es la personne la plus intelligente et libre que je connaisse, merci pour l'exemple.*

*Ma petite Ines, je sais que tu aurais aimé être là, je pense fort à toi, Hedi et ta maman.*

*Barbie,*

*Déjà 4 ans depuis que tu m'as emmené pour la première fois aux Goudes. Ton amitié a été immédiatement une évidence.*

*Jimmy, mon rythmologue préféré et probablement la personne la plus sanguine que je connaisse, merci pour m'avoir accompagné toutes ces années d'internat et merci pour de m'ouvrir ta porte et ton frigo régulièrement.*

*Greg,*

*Merci de m'avoir accueillie dans ton cercle, ta ville, ta maison. L'internat n'aurait pas eu la même saveur si tu n'avais pas été là. Je te suis très reconnaissante de m'avoir orientée, rassurée, appris dans ma vie professionnelle et personnelle. Victor, prend bien soin de lui !*

*Théo et Antoine, les S*

*Merci pour vos fous rires et votre bonne humeur. Habiter avec vous est une comédie.*

# Étude CASTOR

*Cardiac Amyloidosis Scintigraphy Timone Observational Registry*

« Place de la scintigraphie dans le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR au sein du Centre de Compétence des Cardiomyopathies de Marseille entre 2013 et 2022. »

## Table des matières

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>7</b>
<b>1) CRITÈRES D'INCLUSION DES PATIENTS</b> .....	<b>7</b>
<b>2) RECUEIL DES DONNÉES</b> .....	<b>7</b>
A. DONNÉES CLINIQUES .....	7
B. DONNÉES BIOLOGIQUES .....	7
C. GÉNÉTIQUE .....	8
D. SCINTIGRAPHIE .....	8
E. ÉCHOCARDIOGRAPHIE, IRM, ECG .....	9
<b>3) PROTOCOLE IONIS ET HELIOS B</b> .....	<b>10</b>
<b>4) OBJECTIFS PRINCIPAUX ET SECONDAIRES</b> .....	<b>10</b>
<b>5) SUIVI</b> .....	<b>11</b>
<b>6) SCORES PRONOSTIQUES NAC ET MAYO</b> .....	<b>11</b>
<b>7) ANALYSES STATISTIQUES</b> .....	<b>12</b>
<b>8) ÉTHIQUE</b> .....	<b>12</b>
<b>III. RÉSULTATS</b> .....	<b>13</b>
<b>1) DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE</b> .....	<b>13</b>
<b>2) RÉSULTATS DU SUIVI DE LA COHORTE GÉNÉRALE</b> .....	<b>21</b>
<b>3) RÉSULTATS DU SUIVI PAR SCINTIGRAPHIE OSSEUSE</b> .....	<b>23</b>
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>26</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>33</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>34</b>

## ABREVIATIONS

CASTOR: Cardiac Amyloidosis Scintigraphy Timone Observational Registry  
ATTR : amylose cardiaque à transthyrétine  
ATTRwt : amylose cardiaque à transthyrétine sauvage  
ATTRm ou ATTRv : amylose cardiaque à transthyrétine mutée, héréditaire  
AL : amylose cardiaque à chaînes légères d'immunoglobines  
NAC : Score pronostic du Centre national de l'amylose  
MAYO : Score établi sur la cohorte de la Mayo Clinic  
Troponine T us : troponine T ultrasensible (ng/L)  
NT-proBNP : N-terminal pro brain natriurétique peptide (ng/L)  
CMR : imagerie par résonance magnétique  
ECG : électrocardiogramme  
SPECT : tomographie par émission monophonique  
99mTc-DPD : technétium-99m diphosphonate ,  
99mTc-PYP : technétium-99m pyrophosphate  
99mTc-HMDP : technétium-99m hydroxyéthylène diphosphonate  
H/M : ratio cœur/médiastin  
H/CL : ratio cœur/côte controlatérale  
CCC : Centre de Compétence des Cardiomyopathies  
HTA : hypertension artérielle  
IRC : Insuffisance rénale chronique  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques  
BGSA : Biopsies des glandes salivaires accessoires  
K/λ : Rapport des chaînes légères d'immunoglobulines kappa et des chaînes légères lambda  
Ep. Max : épaisseur maximale myocardique en millimètres (mm)  
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche en Simpson biplan exprimée en pourcentage (%)  
VTDBG : volume télédiastolique du ventricule gauche en millilitre (ml)  
VESi : volume d'éjection systolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle (ml/m<sup>2</sup>)  
VTSVG : volume télésystolique du ventricule gauche en millilitre (ml/m<sup>2</sup>)  
SGL : strain longitudinal global en échographie exprimé en pourcentage (%)  
VOGi : le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle (ml/m<sup>2</sup>)  
HVD : hypertrophie ventriculaire droite  
PMK : pacemaker  
DAI : défibrillateur automatique implantable  
siRNA: acide ribonucléique interférent  
DFG : débit de filtration glomérulaire exprimé en ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
RVAo : Remplacement valvulaire aortique  
NYHA : Classification de la New York Heart Association  
CRT : Thérapie de resynchronisation cardiaque  
AVN : Ablation des voies normales de conduction  
IRM/CMR : imagerie par résonance magnétique  
BM : biopsie myocardique  
(p) : Indice de corrélation de Pearson



## I. Introduction

### Généralités : l'amylose cardiaque à transthyréline

L'amylose cardiaque à transthyréline (ATTR) est une maladie rare et progressive caractérisée par l'accumulation anormale de fibrilles amyloïdes dans les tissus, en particulier cardiaques. (1) Cette affection peut entraîner une dysfonction cardiaque sévère, une insuffisance cardiaque et une mortalité précoce si elle n'est pas diagnostiquée et traitée précocement. Son incidence augmente depuis les années 2000 d'autant plus chez les hommes de plus de 70 ans. Elle est estimée entre 0,9 et 1,3 /100 000 personnes années (2, 3, 4).

La transthyréline est une protéine tétramérique impliquée dans le transport du rétinol et de la thyroxine, principalement synthétisée par le foie. Dans l'amylose, la transthyréline subit une malformation qui conduit à sa dislocation en monomères insolubles. Ces monomères s'accumulent ensuite dans divers organes tels que le rein, le système nerveux périphérique et le cœur. On distingue deux formes d'amylose liées à la transthyréline : la forme mutée, dite héréditaire, et la forme sauvage, dite sénile.

Le Vyndaquel (*Tafamidis* à 61mg/j *per os*) est un médicament qui agit en stabilisant la structure tétramérique de la transthyréline, ce qui permet d'interrompre la progression de la maladie. L'étude ATTR-ACT, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, a démontré l'efficacité de ce traitement. Il a été observé une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues, ainsi qu'une diminution des hospitalisations liées aux problèmes cardio-vasculaires et cela dès 9 mois de traitements. De plus, le Vyndaquel a également montré une capacité à ralentir le déclin des capacités fonctionnelles et à prévenir la détérioration de la qualité de vie des patients atteints d'amylose cardiaque (5).

Actuellement, il existe deux scores pronostiques biologiques utilisés pour classer les patients atteints d'amylose cardiaque à transthyréline en trois stades de sévérité de la maladie. Le premier score, appelé score MAYO, a été établi sur la cohorte de la Mayo Clinic en se basant sur les niveaux de troponine T ultra-sensible (ng/L) et du NT-proBNP (ng/L) (6,7). Le deuxième score, connu sous le nom de score NAC, utilise le débit de filtration glomérulaire ( $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) et les niveaux de NT-proBNP (8). Ces scores permettent de stratifier les patients en fonction de la gravité de la maladie à un temps donné.

## Place de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic de l'amylose cardiaque ATTR

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie médicale couramment utilisée et occupe une place centrale dans l'algorithme diagnostique proposé par l'European Society of Cardiology en 2021 (9).

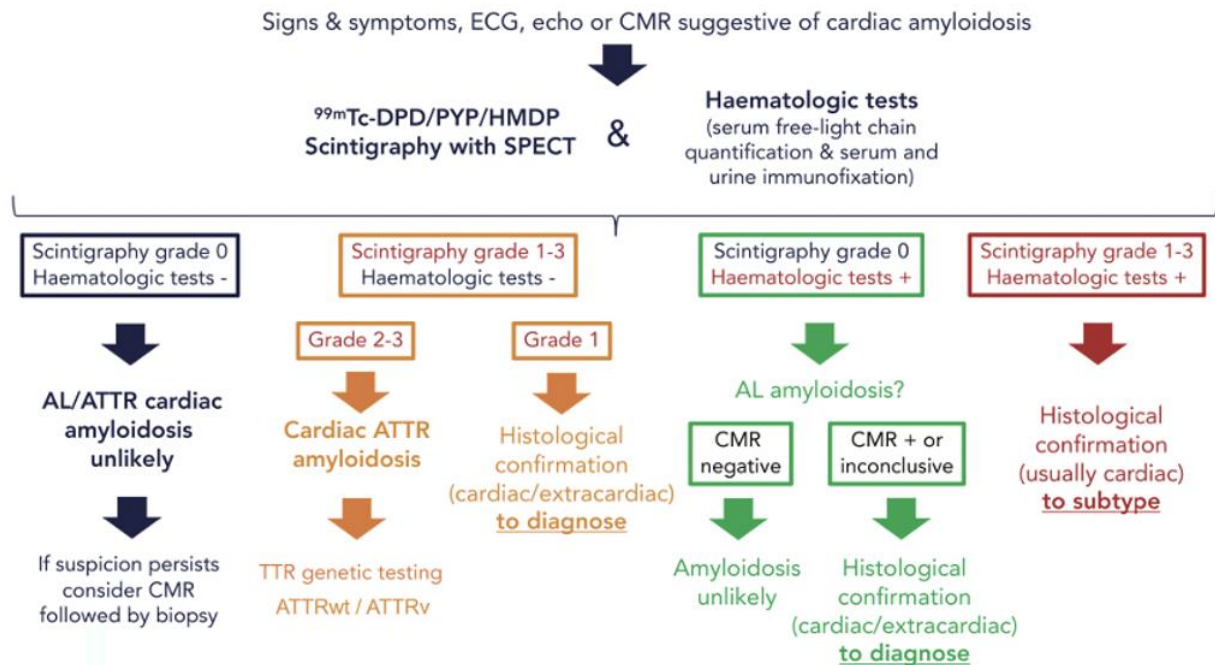


Figure 1 : Algorithme diagnostique issu des recommandations ESC 2021(9)

Les recommandations restent larges concernant les protocoles d'acquisition et le type de traceur osseux choisi. En effet, il existe trois types de traceurs utilisés lors des scintigraphies osseuses : le technétium-99m diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-DPD), le technétium-99m pyrophosphate (<sup>99m</sup>Tc-PYP) et le technétium-99m hydroxyéthylène diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-HMDP) (10,11). Le mécanisme de la fixation cardiaque des traceurs osseux à la scintigraphie est inconnu et serait possiblement calcium-dépendant (12,13).

Historiquement, le protocole d'acquisition de la scintigraphie osseuse est réalisé en temps tardif c'est-à-dire trois heures après l'injection du traceur radioactif.

Un grade 0 correspond à une absence de fixation cardiaque, le grade 1 indique une fixation cardiaque faible, inférieure à celle des côtes, le grade 2 représente une fixation cardiaque modérée égale à la fixation des côtes et le grade 3 correspond à une fixation cardiaque intense supérieure à la fixation costale avec diminution globale de la fixation osseuse.

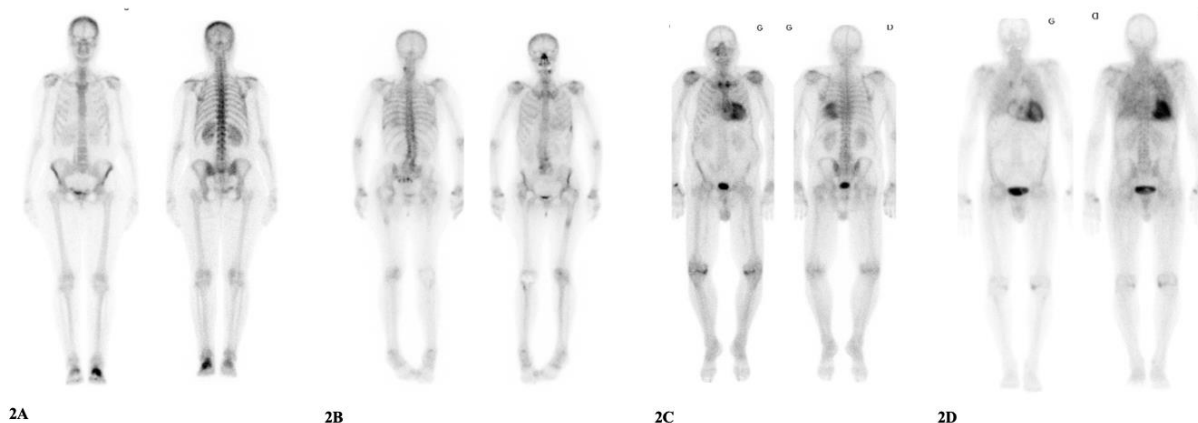


Figure 2 : Les 4 grades de Perugini. A : Grade 0 ; B : Grade 1 ; C : Grade 2 ; D : Grade 3

En revanche, le score de Perugini au moment du diagnostic, ne semble pas être un bon indicateur pour prédire le pronostic à long terme. En effet, une étude publiée en 2017 dans l'European Heart Journal of Cardiovascular Imaging, sur 600 sujets, a montré qu'il n'y avait pas de différence significative de mortalité à 5 ans, quel que soit le grade de Perugini (1, 2 ou 3). (14)

Plusieurs études se sont intéressées aux corrélations des résultats avec une acquisition précoce, immédiatement après l'injection du traceur. Celles-ci semblent rassurantes et permettent un raccourcissement de la durée de l'examen. L'acquisition précoce implique l'utilisation d'outils diagnostiques complémentaires tels que le ratio cœur/médiastin (H/M) avec un seuil diagnostique à 1,21 et l'analyse tomographique associée permettant de maintenir une bonne sensibilité et spécificité. (15,16, 17).

L'utilisation de la scintigraphie osseuse dans le suivi des patients et en tant que marqueur pronostic des patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine demeure incertain. Une étude récente publiée dans le Journal of the American College of Cardiology par l'équipe de l'hôpital Henri Mondor à Paris a montré une diminution de fixation du <sup>99</sup>Tc-HMDP en acquisition précoce chez 52 sujets dès 5 mois de traitement par Vyndaquel (18).

Lors de la première année d'évolution de la maladie, on observe une augmentation de la fixation myocardique chez les sujets non traités. (19) Dans l'hypothèse où la fixation myocardique serait liée à la charge amyloïde et par conséquent à la progression de la maladie, un monitoring par ces mêmes traceurs semble intéressant à étudier. Ainsi, des études récentes tentent d'établir des outils quantitatifs tels que les ratio cœur/médiastin (H/M), cœur/côte controlatérale (H/CL) dans le but de monitorer les patients sous traitement et de prédire l'évolution de la maladie. (20,21,22)

## Contexte de l'étude CASTOR (Cardiac Amyloidosis Scintigraphy Timone Observational Registry)

Le centre de compétence des cardiomyopathies (CCC) de Marseille est un service spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des maladies cardiaques rares et héréditaires, y compris l'amylose cardiaque à transthyrétine. Entre 2013 et 2022, ce centre a accumulé une vaste expérience dans l'utilisation de la scintigraphie osseuse pour évaluer les patients atteints de cette affection. Ce centre a été l'un des premiers prescripteurs de Vyndaquel (Tafamidis) dès la RTU de novembre 2018 dans le département des Bouches du Rhône, ce qui a permis la collecte de vastes données dès le début de la prescription du médicament. De plus, les patients sont screenés afin de participer aux essais thérapeutiques innovants tels que les études Ionis et Helios B qui sont en cours et qui évaluent l'efficacité de l'éplontersen et du vultisiran respectivement dans les formes cardiaques d'amylose.

Dans cette étude, nous examinerons dans un premier temps l'ensemble des données cliniques, biologiques et d'imagerie multimodale de notre cohorte de 111 sujets ayant bénéficiés d'une scintigraphie osseuse du  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital de la Timone, afin de dresser un tableau complet du profil des patients.

Ensuite, nous explorerons les différentes mesures et paramètres évalués par la scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD pour chercher à établir des facteurs pronostiques et évaluer ses limites chez ces patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine.

Nous nous intéresserons aux paramètres évalués par la scintigraphie osseuse dans une analyse en sous-groupe, comprenant 24 sujets traités par Vyndaquel. Ces patients ont bénéficié de deux scintigraphies osseuses à un an d'intervalle, permettant ainsi de comparer la fixation du radiotracer avant et pendant le traitement. Le sujet étant son propre témoin. Cette approche offre la possibilité d'obtenir des informations sur la réponse des patients au traitement. On y associera une évaluation multimodale clinique, biologique et d'imagerie.

Cette étude examinera la place de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une amylose cardiaque à transthyrétine au sein du CCC de Marseille pendant la période allant de 2013 à 2022. Elle servira d'étude préliminaire au registre HEAR international débuté en 2021.

## **II. Matériels et Méthodes**

### **1) Critères d'inclusion des patients**

Les sujets ont été inclus de manière rétrospective à partir des données croisées des patients suivis pour amylose ATTR au sein du Centre des Cardiomyopathies et la liste des scintigraphies osseuses du service de médecine nucléaire de l'hôpital de la Timone à Marseille entre 2013 et 2022.

Les patients atteints d'amylose AL ou dont le diagnostic n'était pas formel, ont été exclus de l'étude rétrospectivement.

Le diagnostic d'amylose cardiaque ATTR est histologique. La biopsie doit retrouver des dépôts amyloïdes colorés au rouge Congo avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée et en immunohistochimie, l'absence d'anticorps monoclonaux orientant vers une amylose AL. Le diagnostic non invasif associe une scintigraphie osseuse positive classée Perugini 2 ou 3 et l'absence de gammopathie monoclonale. (Figure 1, ESC 2021)

### **2) Recueil des données**

#### **a. Données cliniques**

Les manifestations extracardiaques de l'amylose telles que la chirurgie du canal carpien bilatéral, un canal lombaire étroit, la présence de prothèse orthopédiques, un remplacement valvulaire aortique ou une atteinte neurologique périphérique sont rapportées.

De plus, les comorbidités les plus couramment associées à cette population, notamment l'hypertension (HTA), le diabète, l'insuffisance rénale chronique (IRC), les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et les coronaropathies stentées ont également été répertoriés.

#### **b. Données biologiques**

La stadification pronostique selon la NAC et Mayo est réalisée de manière rétrospective à partir des bilans biologiques réalisés pendant la période du diagnostic d'amylose cardiaque. Le dosage des chaînes légères libres sanguines K/ $\lambda$ , la présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), la présence d'une protéinurie de Bence Jones sont répertoriés.

Un rapport K/ $\lambda$  est considéré anormal si la valeur est inférieure à 0,26 ou supérieure à 1,65 (23) ; le seuil de positivité du laboratoire pour retenir une protéinurie de Bence Jones est de 15 mg/L.

Selon les recommandations 2021, certains patients ont bénéficié d'une analyse histologique soit par une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), soit par une biopsie myocardique ou les deux.

Les BGSA sont réalisées par paires avec un prélèvement fixé au formol et un prélèvement à l'état frais dans du liquide de Michel secondairement congelé. Une coloration au rouge Congo est réalisée au laboratoire afin de repérer les dépôts d'amylose.

Concernant les biopsies myocardiques, une analyse par histochimie au rouge Congo et une analyse par immunofluorescence à la recherche de chaînes légères ont été réalisées. L'objectif étant d'identifier les amyloses AL. Quand l'interprétation ne permettait pas de typer l'amylose, les échantillons étaient envoyés à Toulouse pour une étude protéomique basée sur la spectrométrie de masse (LC MSMS) afin de confirmer le diagnostic.

#### c. Génétique

Tous les patients ont bénéficié d'une analyse génétique de gène TTR codant pour la transthyrétine par séquençage SANGER (séquenceur ABI3730S). Les variants sont interprétés et classés selon les recommandations de l'ACMG/AMP (PMID :25741868). Seul les variants de signification incertaine, probablement pathogènes et pathogènes sont rendus et sont confirmés sur un second prélèvement.

#### d. Scintigraphie

L'acquisition en corps entier a été réalisée en temps tardif, c'est-à-dire entre 2 et 3 heures après l'injection du radiotracer osseux. La dose poids de 10MBq/kg de technétium-99m diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) a été administrée en intra-veineux (TECEOS TC 99m). Les caméras utilisées étaient soit une gamma caméra mono-tête Siemens E cam signature 1027, soit une gamma camera double tête Siemens Ecam 8505 couplée à un tomographe Siemens Symbia Intevo. Depuis mai 2022, l'ensemble des acquisitions sont effectuées avec une caméra GE Discovery 870 DRN couplée au SPECT. En effet, l'analyse tomographique associée à l'analyse planaire permet d'éviter les faux positifs associés à la fixation du pool sanguin. (9)

Les patients inclus dans le protocole IONIS bénéficiaient de 2 acquisitions centrées sur le cœur à 1 heure puis à 2 heures de l'injection.

Pour chaque examen, une évaluation visuelle avec gradation selon Perugini est réalisée, associée à une mesure des ratios Cœur/Côte controlatérale (H/CL) et Cœur/Médastin (H/M).

Chaque scintigraphie a été interprétée deux fois, une première lecture est effectuée par le médecin spécialiste en médecine nucléaire en charge de l'examen, et une seconde par l'investigateur de l'étude en aveugle du résultat précédent afin d'évaluer la reproductivité inter-observateur du grade de Perugini.

L'examen est répété pour 24 des sujets, soit dans le cadre d'un protocole de recherche (IONIS, Helios B) soit dans le cadre de leur suivi.

#### e. Échocardiographie, IRM, ECG

De manière systématique, tous les patients se présentant au CCC de Marseille bénéficient d'une évaluation clinique, d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie. Une IRM est réalisée en fonction de la disponibilité de l'examen dans le service de radiologie de l'Hôpital de la Timone ou dans un centre périphérique.

Ainsi, il est rapporté pour chaque sujet :

- A l'ETT : l'épaisseur maximale myocardique (Ep. Max en mm), la fraction d'éjection ventriculaire gauche en Simpson biplan (FEVG,%), son volume télédiastolique et volume télésystolique (VTDVGi, ml), le volume d'éjection systolique du ventricule gauche (VTSVGi, ml), la valeur du strain longitudinal global (SGL, %), la présence ou non d'une épargne apicale définie par un gradient de la valeur du strain entre les segments basaux (où la valeur du strain est abaissée) et les segments apicaux du ventricule gauche (où le strain est préservé), le volume de l'oreillette gauche (VOG, ml/m<sup>2</sup>) et la présence d'une hypertrophie ventriculaire droite (HVD, définie comme une épaisseur paroi libre VD >5 mm en coupe sous costale).
- A l'électrocardiogramme (ECG) : la présence ou non d'un microvoltage c'est-à-dire d'une faible amplitude des complexes QRS compte tenu de l'épaisseur myocardique, la présence d'un trouble du rythme supra-ventriculaire ou d'un trouble de la conduction, l'indication et la date d'implantation d'un stimulateur cardiaque (PMK) ou d'un défibrillateur (DAI).

- A l'IRM : le champ magnétique en Tesla de la machine utilisée (1.5 ou 3 Tesla), l'épaisseur maximale du ventricule gauche (Ep. Max, mm), les volumes télésystolique et télédiastoliques indexés (VTDVGi ml/m<sup>2</sup>), le volume d'éjection systolique (ml), la masse myocardique indexée (mg/m<sup>2</sup>), la valeur du T1 mapping (ms), la présence d'un rehaussement tardif et la présence d'une hypertrophie ventriculaire droite (HVD).

L'ensemble des données ECG, ETT et IRM sont de nouveau collectées au moment de la consultation de suivi pour les 24 patients qui avaient bénéficié du suivi par scintigraphie osseuse. L'objectif est de pouvoir comparer l'évolution des autres paramètres paracliniques caractérisant l'amylose cardiaque et l'évolution de la fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse.

### **3) Protocole IONIS et HELIOS B**

L'étude IONIS est une étude multinationale, contrôlée contre placebo, randomisée, en aveugle, de phase 3, évaluant l'EPLONTERSEN en une injection sous cutanée par mois chez les patients porteurs d'une amylose ATTR cardiaque. Le protocole a débuté en mars 2020 et s'étendra jusqu'en juin 2025. L'EPLONTERSEN est un analogue de l'inotersen, actuellement recommandé dans le traitement des polyneuropathies amyloïdes héréditaires en stade 1 ou 2. C'est un oligonucléotide antisens dont le mécanisme d'action repose sur sa liaison au brin d'ARN codant la transthyréline, bloquant ainsi sa synthèse et donc la formation de nouveaux dépôts d'amylose.

L'étude HELIOS B évalue l'efficacité du vultisiran (*Amyvuttra*), siRNA administré à la dose de 25 mg en sous cutané tous les 3 mois chez les patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR. Le protocole a débuté en novembre 2019 et finira en février 2024. Comme IONIS, HELIOS B est une étude multicentrique mondiale, contrôlée, randomisée, en aveugle et de phase 3. Le Vultisiran est un ARN interférents. Il va bloquer la transcription des ARN messagers et donc la synthèse de transthyréline.

### **4) Objectifs principaux et secondaires**

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie des patients porteurs d'une amylose cardiaque à transthyréline suivi dans le Centre de Compétence des Cardiomyopathies de la Timone.

L'objectif secondaire est d'évaluer la qualité de la scintigraphie osseuse en tant qu'outil diagnostique ainsi que son intérêt dans le suivi des patients sous traitements.



## **5) Suivi**

Le suivi a été réalisé par appel téléphonique entre le mois d'avril 2023 et mai 2023. En cas d'impossibilité de joindre le patient ou sa famille, une recherche sur le site officiel d'enregistrement des décès de l'INSEE a été effectuée afin de ne pas méconnaître un possible décès.

Le questionnaire permettait de rapporter la bonne observance du traitement Vyndaquel, le stade NYHA, une hospitalisation en cardiologie et son motif pendant la période de suivi. Le reste des données de suivi a été collecté de manière rétrospective à partir du dossier médical informatisé du centre hospitalier universitaire de Marseille.

## **6) Scores pronostiques NAC et Mayo**

Chaque patient a bénéficié d'une stadification pronostique NAC et Mayo à l'inclusion. Ces scores évoluent dans le temps et sont volontiers répétés pour le suivi des patients.

La classification NAC établie par le Centre National de l'Amylose intègre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le niveau de NT-proBNP. Un individu dont le DFG est supérieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et dont les NT-proBNP sont inférieurs à 3000 ng/L sera catégorisé en tant que stade 1 de la NAC. Si le DFG passe en dessous de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou que les NT-proBNP dépassent le seuil de 3000 ng/L, le patient sera reclassé en stade 2 selon la classification NAC. Enfin si le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et que les NT-proBNP sont supérieurs à 3000 ng/L, le sujet sera classé stade 3 de la maladie.

De manière similaire, la classification MAYO propose trois niveaux de pronostic en prenant en compte les niveaux de NT-proBNP et le taux de troponine T us. Les patients ayant des NT-proBNP inférieurs à 3000ng/ml et une troponine T us inférieure à 65 ng/L seront classés en stade 1. Si l'un des deux critères est atteint, le patient passera en stade 2. Enfin, si les NT-proBNP dépassent le seuil de 3000 ng/L et que la troponine T us est supérieure à 65 ng/L, le patient sera classé en stade 3 selon la classification MAYO.

## **7) Analyses statistiques**

Une description des caractéristiques démographiques, cliniques, électrocardiographiques et des données d'imagerie a été réalisée pour l'ensemble de la cohorte. Les variables continues ont été décrites par leur moyenne et écart-type et/ou médiane et intervalle interquartile, et valeur minimum et maximum. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du chi-deux ou par le test de Fisher, selon les conditions d'applications. La précision des données de T1 mapping a été comparée selon le champ magnétique de l'IRM utilisé par le test non paramétrique de Wilcoxon.

Un test de corrélation de spearman a été réalisé pour évaluer la corrélation entre le stade NAC et le score MAYO. L'évaluation de la concordance inter-observateur de l'interprétation des scintigraphies osseuses selon le grade de Pérugini a été réalisée par calcul du coefficient kappa pondéré, avec pondération quadratique.

Une analyse de survie globale à 5 ans avec l'estimateur de Kaplan-Meier (l'évènement évalué est le décès toute cause), a été réalisée pour la cohorte entière puis selon la présence d'une gammopathie. Les courbes de survie ont été comparées par le test du log-rank.

L'évolution à 1 an du ratio cœur/médiastin à la scintigraphie a été évaluée et a permis de classer les sujets selon une éventuelle amélioration (diminution du ratio) ou non (augmentation ou ratio identique). Les variations à 1 an de paramètres échographiques et biologiques (épaisseur maximum, FEVG, SLG et NT proBNP) ont été décrites selon ces groupes. La corrélation entre la différence à 1 an de ratio cœur /médiastin et les différences à 1 an d'épaisseur maximum, de FEVG, de SLG et de NT proBNP a ensuite été évaluée selon le test de corrélation de Pearson.

Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour  $p \leq 0,05$ . L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 4.3.0).

## **8) Éthique**

L'étude CASTOR a été autorisée par le Délégué à la protection des données de l'APHM. Elle est qualifiée d'étude interne n'impliquant pas la personne humaine, car les données nécessaires ont été recueillies dans le cadre du suivi thérapeutique ou médical individuel des patients, par l'équipe de soins assurant son suivi et pour leur usage exclusif.

### III. Résultats

#### 1) Description de la population étudiée

##### a. Clinique

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR

Caractéristiques	Population étudiée N=111
Age (années) : moyenne (+-ET)	80 ± 7
Min-max	58 - 95
ATTRm	8 (7)
Sexe masculin	96 (86)
Décès	19 (17)
NYHA	
- I	27 (26)
- II	45 (44)
- III	28 (27)
- IV	2 (2)
HTA	69 (62)
Diabète	16 (15)
Insuffisance rénale chronique	32 (30)
AVC	15 (13)
RVAo	13 (12)
Canal carpien ou canal lombaire étroit	43 (39)
Prothèse orthopédique (genou ou hanche)	32 (29)
Atteinte neurologique amyloïde	4 (4)
Néoplasie	24 (22)
Cardiopathie ischémique stentée	29 (26)

Les données sont exprimées en moyenne +- écart type ou en nombre et pourcentage (%). N : effectif.

L'âge moyen au diagnostic dans la cohorte est de 80 ans avec 86% (96 parmi 111) de sujet de sexe masculin.

Trois patients ont été exclus :

- Un sujet porteur de la mutation Val50Met hétérozygote du gène de la transthyrétine avec une forme rénale prouvée histologiquement et une forme neurologique traitée par Patisiran, sans atteinte cardiaque sur l'ensemble des examens complémentaires.
- Un sujet porteur d'une mutation Thr49Ile du gène TTR responsable de forme neurologique d'amylose, sans atteinte myocardique.
- Un sujet dont le diagnostic d'amylose reste incertain avec une analyse protéomique sur biopsie myocardique négative.

Parmi des comorbidités cardiovasculaires les plus fréquemment associée, 62% sont hypertendus, 15% sont diabétiques, 29% sont insuffisants rénaux chroniques, 13% ont déjà présenté un accident vasculaire cérébral, 26% sont porteurs de stents coronaires, 22% ont été traités ou sont en cours de traitement pour une néoplasie.

Parmi les comorbidités fréquemment décrites dans la population des patients atteints d'amylose, seulement 12% ont bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique avant le diagnostic, 29% ont souffert d'un canal carpien ou d'un canal lombaire étroit, 29% ont été opérés d'une prothèse orthopédique.

## b. Biologique

Tableau 2: Caractéristiques biologiques des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR.

Caractéristiques	Population étudiée N=111
<b>NAC</b>	
- Stade 1	60 (62)
- Stade 2	29 (30)
- Stade 3	7 (7)
<b>MAYO</b>	
- Stade 1	48 (60)
- Stade 2	23 (28)
- Stade 3	9 (11)
<b>Nt pro BNP (ng/mL)</b>	2598 ± 2293
- < 500	13 (12)
- 500-1000	11 (10)
- 1000-2000	24 (21)
- 2000-3000	24 (21)
- > 3000	26 (23)
<b>Gammopathie associée</b>	<b>34 (31)</b>
- Rapport K/λ : moyenne (+-ET)	1,52 ± 0,98
< 0,26	0 (0)
> 1,65	<b>27 (79)</b>
< 2	14 (52)
2-3	13 (45)
> 10	1 (3)
- Protéinurie de Bence Jones	<b>2 (5)</b>
- Pic monoclonal à l'EPP	<b>13 (38)</b>
IgG	9 (69)
Autre que IgG	3 (23)
< 1g/L	7 (53)
1-5g/L	2 (15)
5-10g/L	2 (15)
> 10g/L	2 (15)

Les données sont exprimées en moyenne ± écart type ou en nombre et pourcentage (%). N : effectif.

Le taux médian de NT proBNP à l'inclusion était de 2030 ng/ml (EI 1059-3133).

Selon la stratification NAC, 60 sujets étaient classés en stade 1 (62%), 29 sujets présentaient un stade 2 (30%) et 7 étaient en stade 3 de la maladie (7%).

Il existe une corrélation entre les stadifications pronostiques NAC et celle de la Mayo avec un **indice de corrélation calculé à 0,72 (p <0,001).**

Si on s'intéresse au type d'anomalies au bilan hématologique, on retrouve un rapport K/ $\lambda$  augmenté dans 79% des cas, une protéinurie de Bence Jones dans 5% des cas et un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques dans 38% des cas.

Quand le rapport K/ $\lambda$  est augmenté, il reste inférieur à 3 dans la majorité des cas. Aucun sujet n'a présenté une élévation significative de chaîne légère lambda. Le pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques est de type IgG avec un dosage pondéral faible < 1 g/L pour la plupart de nos patients.

### c. Electrocardiogramme

Tableau 3: Caractéristiques électrocardiographiques des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR

Caractéristiques	Population étudiée N=111 (%)
<b>Microvoltage</b>	47 (42)
<b>Tachycardie supra-ventriculaire</b>	64 (58)
<b>Trouble conductif de bas grade</b>	62 (61)
<b>Pacemaker</b>	40 (36)
- CRT	24 (58)
- AVN	7 (16)
<b>BAV de haut grade</b>	14 (34)
<b>DAI</b>	15 (13)
- DAI en prévention primaire	10 (24)

*Les données sont exprimées en nombre et en pourcentage (%). N : effectif.*

On remarque un aspect microvolté à l'électrocardiogramme pour 42% des patients.

On retrouve 58% des sujets porteurs d'une tachycardie supra-ventriculaire incluant FA et flutter ; 61% de patients avec des troubles conductifs de bas grade, 36% ont bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque dont 34% pour trouble conductif de haut grade, 36% dans le cadre d'une resynchronisation ventriculaire associé ou non à une ablation des voies normales (7 sujets).

Il a été décidé d'implanter en prévention primaire 13% des patients.

#### d. Génétique

**Tableau 4: Résultats des analyses génétiques des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR**

Type de mutation génétique	N=111
<b>Pathogènes (Classe 5) :</b>	
- Val142Ile	3 (3)
- Val30Met	1 (1)
- Ser97Tyr	1 (1)
<b>Probablement pathogènes (Classe 4) :</b>	
- Thr80Ala	2 (2)
- Ile88Le	1 (1)

Les données sont exprimées en nombre et en pourcentage (%). N : effectif

L'ensemble des sujets a bénéficié d'une recherche de mutation du gène TTR par séquençage SANGER.

Parmi les 8 sujets porteurs d'une mutation probablement pathogène ou pathogène représentant 7 % de notre cohorte, on remarque une inversion du sexe ratio avec une proportion supérieure de femme (SR= 3/5) et une moyenne d'âge au diagnostic légèrement plus jeune à 79 ans.

#### e. Échocardiographie et l'IRM

**Tableau 5: Variables ETT et d'IRM des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR.**

ETT	N=111
Ep max (mm)	18 ±4
FEVG moyenne (± ET)	55 ±10
VTDVG (ml)	122 ±34
VTSVG (ml)	53 ±22
SLG (%)	-11 % ±3
Apical sparing	85 (97)
OG (mL/m <sup>2</sup> )	53 ±16
HVD	52 (50)
IRM	N=111
Ep max (mm)	18 ±3
Masse myocardique (g/m <sup>2</sup> )	115 ±28
FEVG (%)	53 ±12
VTDVG (ml/m <sup>2</sup> )	81 ±20
VTSVG (ml/m <sup>2</sup> )	40 ±17
T1 mapping (ms)	
- 1.5 Tesla, moyenne ± ET	1147 ±206
- 3 Tesla, moyenne ± ET	1400 ±76
Présence d'un rehaussement tardif	61 (98)
Présence d'une HVD	24 (42)

Les données sont exprimées en moyenne ± écart type ou en nombre et en pourcentage (%). N : effectif.

L'épaisseur myocardique moyenne au diagnostic est de  $18 \pm 4$  mm, la FEVG médiane en Simpson biplan est de 58% (EI 35-64%), les volumes ventriculaires en télédiastole de 122 ml pour 53 ml en moyenne en télésystole. L'oreillette gauche (OG) est dilatée avec une moyenne à  $53 \text{ ml/m}^2 (\pm 16)$ .

Le SGL moyen est altéré à -11% et on retrouve très fréquemment un aspect d'épargne apicale dans 97% cas. L'HVD est retrouvée dans 50% les cas.

Les données IRM rejoignent les données échocardiographiques concernant l'épaisseur maximale du muscle cardiaque, les volumes, et la FEVG. La masse myocardique moyenne était de  $115 \text{ g/m}^2$ . La majorité des IRM retrouvait des images de rehaussement tardif dans 98% cas.

Tableau 6: Précision sur les données de T1 mapping à l'IRM en fonction du champ magnétique utilisé. (valeurs exprimées en ms)

	1.5 Tesla N=49	3 Tesla N=13	p-value
			<0.001
<b>Moyenne (<math>\pm</math> ET)</b>	1147 ( $\pm$ 206)	1401 ( $\pm$ 76)	
<b>Médiane (<math>\pm</math> EI)</b>	1160 (1110-1200)	1400 (1358-1453)	
<b>Min-Max</b>	0-1400	1250-1530	

#### f. Scintigraphie

Tableau 7: Caractéristiques scintigraphiques des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR

Scintigraphie osseuse	N=111
<b>Grade de Perugini</b>	
- 0	0
- 1	2 (2)
- 2	10 (9)
- 3	99 (89)
<b>Ratio H/M</b>	
- Moyen ( $\pm$ ET)	2,04 $\pm$ 0,55
- Médian (EI)	2,02 (1,71-2,29)
- Min-Max	0,72-3,64
<b>Ratio H/CL</b>	
- Moyen	2,72 $\pm$ 0,69
- Médian	2,62 (2,23-3,06)
- Bornes	1,30-4,59

*Les données des ratios sont exprimées avec la valeur moyenne et son écart type, médiane avec son intervalle inter quartile ainsi que les valeurs minimums et maximums.*

Concernant l'interprétation des scintigraphies osseuses, il existe une bonne concordance inter-observateur pour les grades de Perugini avec un coefficient kappa à 0,88 (0,73-0,06) avec seulement 7 différences de lectures parmi les 135 examens réalisés.

La scintigraphie osseuse affiche un grade 3 de Perugini pour 89% de nos patients.

Seulement deux patients sont classés grade 1 de Perugini dans notre étude. Ce sont deux femmes.

La première présente une forme d'amylose ATTR mutée type Ser97Tyr. Initialement, la patiente souffrait d'une neuropathie périphérique non étiquetée des membres inférieurs et était opérée des canaux carpiens. Puis c'est au décours d'un premier épisode d'insuffisance cardiaque, que le diagnostic est évoqué devant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'échographie et un microvoltage à l'électrocardiogramme. L'IRM cardiaque réalisée à la suite, retrouvait une hypertrophie biventriculaire avec un rehaussement tardif diffus fortement évocateur d'une cardiopathie infiltrative. Les tests hématologiques et la biopsie des glandes salivaires revenants négatifs, c'est sur la biopsie myocardique que le diagnostic d'amylose ATTR a été retenu.

La seconde est une amylose cardiaque ATTR non mutée. Cette patiente était porteuse de plusieurs prothèses de hanche et de genou et était opérée des canaux carpiens et d'un canal lombaire étroit. Elle était suivie en cardiologie pour une fibrillation atriale (FA) persistante. Le diagnostic a été évoqué devant une hypertrophie ventriculaire gauche à 14 mm, sans dysfonction ventriculaire gauche, mais avec un aspect d'apical sparing au strain longitudinal. L'IRM cardiaque n'était pas contributive chez cette patiente qui ne tenait pas les apnées et le diagnostic a été retenu sur la biopsie des glandes salivaires accessoires.

### g. Anatomopathologie

Tableau 8: Résultats anatomopathologiques de la cohorte de patients porteurs d'une amylose ATTR.

Caractéristiques	Test hématologique positif n=34	Test hématologique négatif n=77
<b>BGSA</b>	<b>24 (70)</b>	<b>44 (57)</b>
- Négative	22 (91)	40 (91)
- Positive	2 (9)	4 (9)
<b>Biopsie myocardique</b>	<b>10 (30)</b>	<b>10 (13)</b>
- Négative	1 (10)	0 (0)
- Positive	9 (90)	10 (100)

*Les données des ratios sont exprimées en nombre et pourcentage (%). Le test hématologique est considéré positif si l'une des anomalies suivantes est présente : un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques, un rapport kappa/lambda > 1,65 ou < 0,26 ou une protéinurie de Bence Jones > 15 mg/L sur échantillon.*



Au total, 68 BGSA ont été réalisées soit pour 61% de la population étudiée.

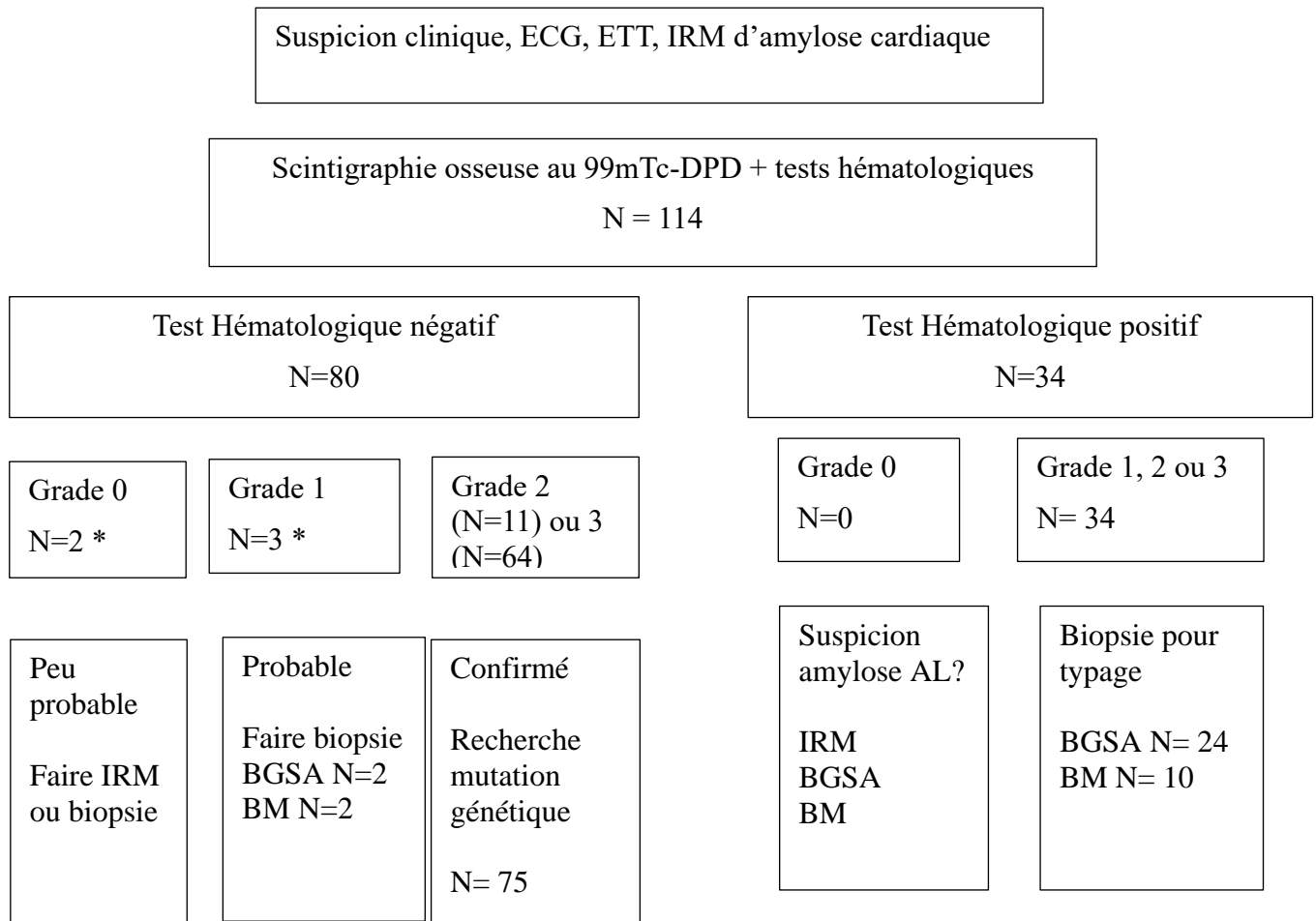
On compte 24 biopsies des glandes salivaires accessoires et 10 biopsies myocardiques réalisées chez les patients porteurs d'un bilan hématologique anormal. Parmi les 24 biopsies des glandes salivaires accessoires, seulement 2 ont permis d'affirmer le diagnostic d'amylose ATTR.

Concernant les patients sans anomalie au bilan hématologique (n=77), 44 biopsies des glandes salivaires et 10 biopsies myocardiques qui ont été effectuées.

Sur les 20 biopsies myocardiques réalisées, 17 ont permis de conclure à une amylose ATTR, 3 ne permettaient pas de typer l'amylose et une biopsie est rendue négative.

Aucune complication n'a été relevée pour les 20 biopsies réalisées.

h. Répartition de la population selon des recommandations de l'European Society of Cardiology de 2021



**Figure 3 : Répartition de la population étudiée selon l'algorithme diagnostique de l'ESC 2021 :**  
Un test hématologique est considéré positif si un pic monoclonal est retrouvé à l'électrophorèse des protéines plasmatique et/ou un rapport K/L >1.65 ou <0.26 et/ou une protéinurie de Bence Jones sur échantillon urinaire. Tous les patients avec un test hématologique positif étaient grade 3 de Perugini. N : effectif

\* Trois patients ont été exclus :

- 1 sujet porteur de la mutation Val50Met hétérozygote du gène de la transthyrétine avec une forme rénale prouvée histologiquement et une forme neurologique traitée par Patisiran, sans atteinte cardiaque sur l'ensemble des examens complémentaires.
- 1 sujet porteur d'une mutation Thr49Ile du gène TTR responsable de forme neurologique d'amylose, sans atteinte myocardique
- 1 sujet dont le diagnostic d'amylose reste incertain avec une analyse protéomique sur biopsie myocardique négative.

## 2) Résultats du suivi de la cohorte générale

### a. Suivi global

Le suivi a été effectué par appel téléphonique, 28 patients ont été perdus de vue.

Le suivi moyen était de 32 mois  $\pm$  21.

Les motifs d'hospitalisation en cardiologie pendant le suivi étaient une poussée d'insuffisance cardiaque, une implantation d'un stimulateur, une ablation d'arythmie supra-ventriculaire et un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée. Ces hospitalisations concernent 4 sujets soit 5% des patients qui n'ont pas été perdus de vue.

Durant cette période, 19 patients soit 17 % sont décédés. Lorsque le motif du décès a pu être rapporté, on retrouve cinq décès par insuffisance cardiaque, un choc septique, une détresse respiratoire lié à une infection COVID, et un décès par cancer.

Les événements utilisés pour établir la courbe de survie étaient le décès toutes causes confondues.

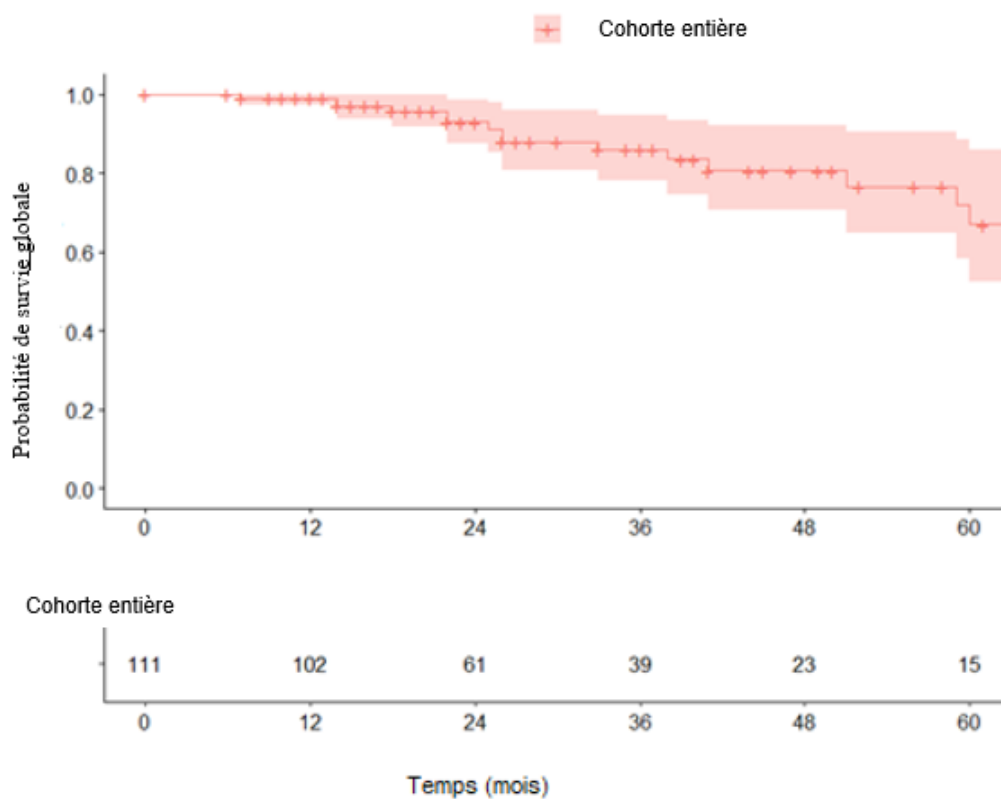


Figure 4: Courbe de survie de Kaplan-Meier de la cohorte entière avec intervalle de confiance à 95% et nombre de sujets à risque à différents temps.

## b. Suivi des patients avec MGUS (Monoclonal gammopathy undetermined significance)

Nous avons effectué une étude de survie en sous-groupe chez les patients porteurs d'une amylose ATTR et d'une gammapathie monoclonale.

L'âge moyen des patients porteurs d'une gammapathie associée à une amylose ATTR était de 80 ans. Il y avait 27 sujets avec un rapport K/λ supérieur à 1,65 soit 79 %, deux patients présentaient une protéinurie de Bence Jones et 13 patients affichaient un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

Il n'y a pas de différence de survie entre les patients avec une anomalie aux tests hématologiques et les patients sans gammapathie associée. (p=0.418)

Tous les patients ayant une anomalie aux tests hématologiques sont classés grade 3 de Perugini à la scintigraphie osseuse. Les ratios moyens sont respectivement de  $2,03 \pm 0,55$  pour le H/M et de  $2,72 \pm 0,69$  pour le H/CL.

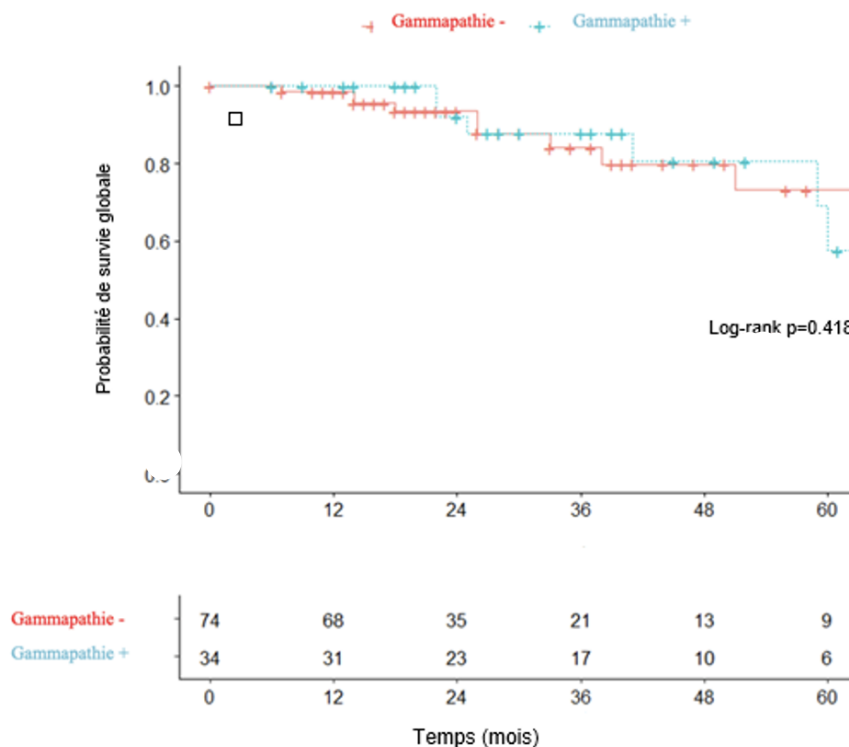


Figure 5: Courbe de survie des patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR associée ou non à une gammapathie aux tests hématologiques. La présence d'une gammapathie est définie par un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines plasmatiques et/ou une protéinurie de Bence Jones et/ou un rapport des chaînes légères sanguines k/L supérieur à 1,65 ou inférieur à 0,26.

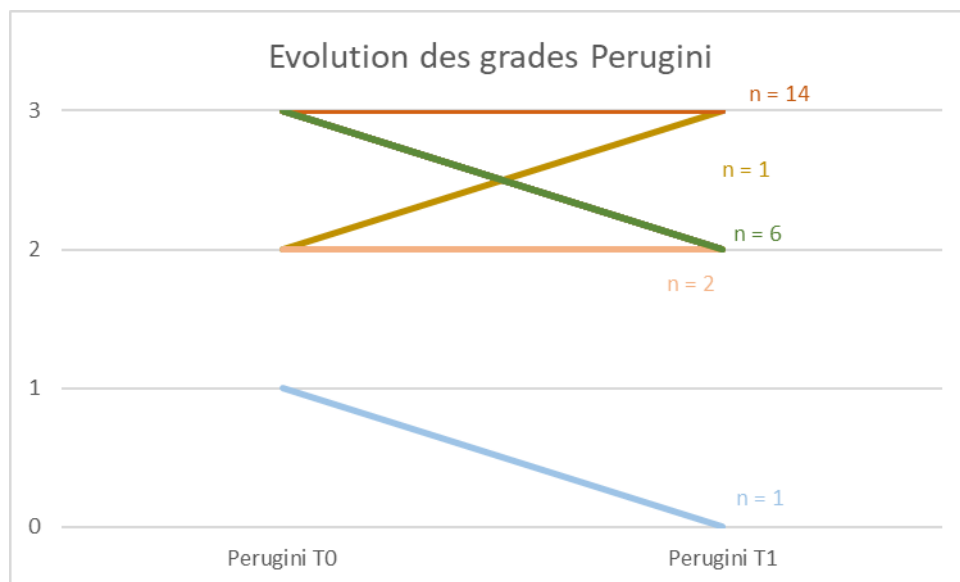
### 3) Résultats du suivi par scintigraphie osseuse

24 patients de la cohorte initiale ont pu bénéficier d'une scintigraphie osseuse de contrôle à 16mois (EI 12-53) après la mise sous Tafamidis.

Parmi les eux, 6 patients étaient inclus dans le protocole IONIS et un patient participait à l'étude HELIOS-B. Deux patients étaient porteurs d'une amylose cardiaque ATTR mutée.

Nous avons étudié les paramètres suivants : grade de Perugini, rapport H/M, rapport H/CL, et recherché s'il y avait une corrélation entre l'évolution des paramètres scintigraphiques et le pronostic des patients.

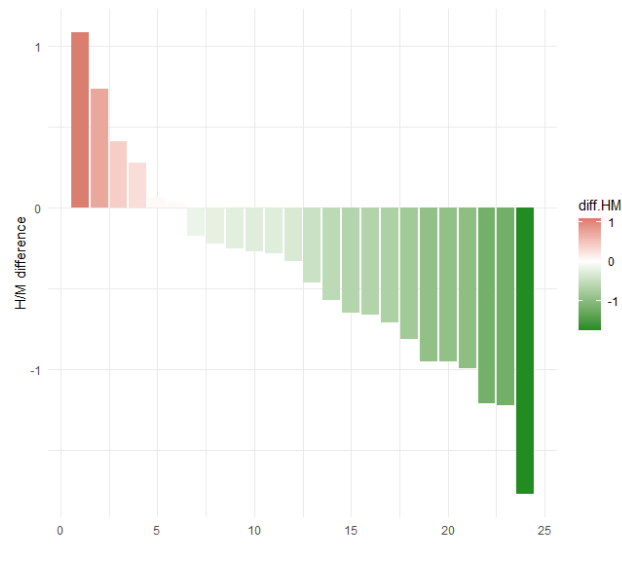
#### a. Évolution des grades de Perugini sous traitement



**Figure 6 : Évolution des grades de Perugini dans le temps.** 16 patients n'ont pas modifié leur profil scintigraphique, 7 sujets ont évolué vers un grade inférieur et 1 vers un grade supérieur. T0 : scintigraphie réalisée à l'inclusion ; T1 : scintigraphie réalisée pendant le suivi.

Parmi les 6 patients ayant modifiés leur grade de Perugini de 3 à 2, aucun ne participait à un protocole de recherche. Sur les 7 patients ayant diminué leur grade de Perugini, deux sont décédés. Le patient ayant augmenté de grade 2 à 3 était inclus dans le protocole Helios B et n'a pas présenté d'évènements intercurrents. Le sujet ayant négativé sa fixation cardiaque est traité par Eplontersen dans le cadre d'une atteinte neurologique.

## b. Ratio H/M



**Figure 7 : Évolution du ratio H/M sous traitement à 1 an. Au cours du suivi, 6 patients se sont détériorés (rouge) et 18 se sont améliorés (vert).**

On observe une augmentation du ratio H/M dans le temps pour six sujets suivis, tandis que les 18 restants l'ont stabilisé ou l'ont vu diminuer. Il existe une corrélation entre les variations dans le temps des ratios H/M et les variations des ratios H/CL avec un indice de corrélation de Pearson ( $\rho$ ) calculé à 0,47 ( $p=0,021$ ).

Parmi les 6 sujets dont le ratio H/M augmente, on rapporte trois événements dont deux décès et une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

**Tableau 9 : Variations des ratios H/M sur les scintigraphies réalisées à 1 an d'intervalle.**

Caractéristiques	Détérioration N=6	Amélioration N=18
Moyenne ( $\pm$ ET)	0.44 ( $\pm$ 0.41)	-0.69 ( $\pm$ 0.43)
Médiane (EI)	0.35 (0.12-0.66)	-0.66 (-0.95- -0.29)
Min-Max	0.04-1.09	-1.77- -0.17

Chez ceux qui se sont détériorés, on observe en moyenne une augmentation du ratio de 0,44 ( $\pm$  0.41) avec une l'augmentation la plus faible à 0,04 et la plus forte à 1,09. Chez ceux qui se sont améliorés, on retrouve une diminution moyenne du ratio de 0,69 ( $\pm$ 0.43) avec une diminution la plus faible de 0,17 et la plus forte de 1,77.

Tableau 10 : Variation des paramètres cliniques et paracliniques stratifiée sur l'évolution du ratio H/M à la scintigraphie osseuse dans le sous-groupe de patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR sous Vyndaquel.

Variation des paramètres	Détériorés H/M N=6	Améliorés H/M N=18	p-value	Indice de corrélation de Pearson	p-value
Ep max (mm)	-3 ( $\pm$ 5)	0,6 ( $\pm$ 3)	0,145	0,45	0,041
FEVG (%)	-6 ( $\pm$ 9)	-3 ( $\pm$ 13)	0,768	0,03	0,897
SLG (%)	0 ( $\pm$ 4)	1 ( $\pm$ 4)	0,954	0,06	0,829
NT proBNP (ng/L)	6072 ( $\pm$ 9000)	164 ( $\pm$ 1500)	0,1	0,42	0,171

*Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart types ; N : effectif.*

Si on s'intéresse à l'évolution des paramètres paracliniques en fonction du groupe amélioré ou détérioré à la scintigraphie de suivi, on ne retrouve pas de corrélation avec les paramètres paracliniques pronostiques tels que l'épaisseur myocardique (p à 0.45, p=0.041), la fraction d'éjection du ventricule gauche (p à 0.03, p=0.897), le strain longitudinal global (p à 0.06, p=0.829) ou la valeur du NT pro BNP (p à 0.42, p=0.171) (*Tableau 10*). Concernant les données cliniques rapportées lors du suivi par appel téléphonique à la fin de l'étude, on observe très peu de modification dans la stadification NYHA, avec seulement 4 patients qui changent de catégorie. Aucune corrélation n'est retrouvée entre l'évolution du ratio H/M et l'évolution du stade NYHA. (p à 0,004, p=0,985)

## **IV. Discussion**

Grâce à l'étude rétrospective des données des patients suivis pour une amylose cardiaque ATTR dans le centre des cardiomyopathies de l'hôpital de la Timone à Marseille, nous avons pu décrire le phénotype des patients et débiter un registre de données. Nous nous sommes intéressés à l'usage de la scintigraphie osseuse corps entier au DPD-99mTc en temps tardif dans le cadre du diagnostic d'amylose cardiaque mais également à son utilisation dans le suivi de la maladie.

En effet, la scintigraphie osseuse a une place centrale dans le diagnostic non invasif de l'amylose cardiaque depuis son introduction dans les recommandations ESC 2021 et permet de s'affranchir d'une analyse histologique dans une grande majorité des cas. Néanmoins, son rôle dans le suivi de la maladie n'est pas établi.

### **Données cliniques**

La maladie concerne principalement les hommes, de 80 ans en moyenne, avec 60% des sujets de notre cohorte diagnostiqués à un stade précoce de la maladie classé stade 1 de la NAC. Ces données sont cohérentes avec les données actuelles de la littérature (24, 25,26,3). La mortalité était de 17% sur un suivi moyen de deux an et demi. Parmi les maladies cardiaques associées, on retrouve une coronaropathie dans un quart des cas et une sténose aortique nécessitant un remplacement valvulaire chez 12% de nos patients. Un antécédent de canal carpien opéré n'est pas rare et concerne 39% de nos patients et jusque 48% des sujets de l'étude anglaise regroupant 99 sujets ATTRwt publiée dans *Circulation* en 2019. (24).

Récemment, une méta-analyse regroupant l'ensemble des données concernant les patients porteurs d'une amylose cardiaque a été publiée dans l'European Journal of Heart Failure. Elle met en évidence le caractère non rare de la maladie. En effet, on retrouverait une cardiopathie amyloïde chez 8% des patients porteurs d'une sténose aortique, 7% des cardiomyopathies hypertrophiques, 7% des patients opérés d'un syndrome du canal carpien, 2% des trouble de la conduction, 12% des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée, 10% des insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite et altérée et sur 1,3% des scintigraphies osseuses réalisée à visée extracardiaque. (27, 28). Ce sera avec les résultats du registre HEAR que nous serons capables d'estimer au mieux la prévalence et l'incidence de la maladie ainsi que le panel de ses présentations cliniques.



## **ECG**

Concernant les anomalies de la conduction associées à la gravité de la maladie, 36% des malades de notre cohorte sont équipés d'un stimulateur cardiaque. Ce chiffre est supérieur aux chiffres retrouvés dans la littérature de 15% en moyenne (25, 26). Parmi nos indications, on retrouve pour plus de la moitié une resynchronisation associée ou non à une ablation des voies normales.

Sur le plan rythmique, l'amylose cardiaque ATTR est associée dans 60% cas à une fibrillation atriale parfois compliqué d'AVC retrouvé chez 13% de nos patients. En effet, l'amylose cardiaque est connue pour être une maladie très thrombogène avec des thrombus retrouvés dans l'auricule gauche malgré un traitement anticoagulant. (29)

Concernant les troubles du rythme ventriculaire, il n'existe pas de recommandation concernant l'implantation de défibrillateur en prévention primaire. Cependant, une étude publiée en juillet 2023 s'intéressant à la prévalence et l'incidence des arythmies ventriculaires chez 72 patients avec une amylose cardiaque ATTR sauvage entre 2017 et 2022, révèle une incidence élevée de tachycardies ventriculaires non soutenues (44% des holters ECG) sur une cohorte de 72 cas. (33)

Dans notre cohorte, 13% des sujets sont implantés d'un DAI et seulement 2 patients ont présenté un trouble du rythme grave dont un décès et un patient implanté d'un DAI en prévention secondaire.

Des études sont en cours afin de déterminer un sous-groupe de patients à risque pouvant être candidats à une stimulation ou la mise en place d'un défibrillateur en prévention primaire. (30, 31, 32, 39)

## **La scintigraphie, perspectives**

Les scintigraphies osseuses ont été réalisées selon le protocole en place dans le service de médecine nucléaire de la Timone, c'est-à-dire en acquisition tardive, sur les clichés corps entier, en utilisant le radiotracer au <sup>99</sup>Tc-DPD. Le choix de ce protocole peut être critiqué compte tenu du développement des acquisitions en temps précoce et la démonstration de leur validité, permettant un raccourcissement de la durée de l'examen chez des patients fragiles. Néanmoins, l'acquisition tardive reste la technique de référence donc s'affranchit de biais de confusion.

Une fixation cardiaque intense avec extinction de la fixation osseuse soit un grade 3 de Perugini est retrouvé pour 89% des patients. Les 2 sujets qui présentent un grade 1 de Perugini sont de phénotypes différents. La faible fixation cardiaque du sujet porteur d'une amylose ATTR mutée

de type Ser97Tyr ou Phe64Leu est décrit dans la littérature (9, 43). La scintigraphie de grade 1 de Perugini chez le sujet atteint d'une amylose ATTR sauvage pourrait être expliqué par une forme très précoce de la maladie car l'atteinte à l'échographie était minime avec une épaisseur maximale myocardique à 14mm, une FEVG à 60%, un strain longitudinal moyen à -18% très peu altéré et une symptomatologie probablement plus liée à la FA persistante que à l'infiltration myocardique.

Grace à la scintigraphie osseuse, il est possible de sursoir à une analyse histologique dans 66% des cas. Ainsi depuis les nouvelles recommandations de 2021, on remarque une tendance à la diminution de la prescription des biopsies des glandes salivaires. Respectivement 75% (25/35) et 39% (18/46) avaient bénéficié d'une analyse histologique par biopsie des glandes salivaires accessoires avant janvier 2021 vs après janvier 2021.

En ce qui concerne la place de la scintigraphie osseuse dans le suivi des patients traités, nous avons rencontré plusieurs limitations. D'abord l'effectif limité de notre sous-groupe : seuls 24 patients ont pu effectuer deux scintigraphies osseuses au sein de notre centre. Cela peut entraîner des biais car les patients étaient souvent plus mobiles et donc moins atteint que le reste de la cohorte. De plus, les caméras utilisées pour acquérir les images ont été remplacées le 24 mai 2022, en plein milieu du suivi de notre groupe de patients. Cette situation soulève des questions quant à la comparabilité des images, et cette question concerne 15 des 24 sujets suivis. Enfin, un quart des patients étaient potentiellement traités par siRNA dans le cadre des protocoles de recherche Ionis et Helios B, ce qui pourrait biaiser nos résultats compte tenu de l'absence de compréhension du mécanisme de fixation cardiaque du traceur osseux dans l'amylose cardiaque.

Le faible effectif et le modèle de l'étude ne nous offre que des résultats exploratoires et aucune corrélation n'a été retrouvé entre l'évolution du ratio H/M et les autres paramètres d'évolution de la maladie établis par le consensus d'expert Garcia Pavia en 2021 (28), tels que : la FEVG, l'épaisseur myocardique, l'altération du strain longitudinal global, ou le taux de NT-proBNP.

Notre choix du ratio H/M comme paramètre scintigraphique testé fait suite à la publication d'une étude Parisienne en décembre 2022 (18). Elle montrait une diminution du ratio H/M sur les scintigraphies au <sup>99</sup>Tc-HMDP en acquisition précoce chez 52 sujets dès 5 mois de traitement par Tafamidis comparativement à 8 sujets non traités. Elle mettait en évidence une diminution significative du taux NT-proBNP, une amélioration de la valeur du strain longitudinal global, du statut NYHA ainsi que du nombre d'évènement cardiovasculaire (poussée d'insuffisance

cardiaque et décès) dans le tercile diminuant le plus son ratio H/M (de -19% en moyenne). Nos résultats ne sont donc pas concordants probablement par manque de puissance lié à l'effectif et au faible nombre d'évènements.

Actuellement, de nombreuses études s'intéressent aux différentes techniques d'imagerie cardiaque dans le but d'identifier les patients « répondeurs » et les « non-répondeurs » au Tafamidis et améliorer la prise en charge de la maladie. Sont en cours d'évaluation : le SPECT-CT-99mTc (40, 45), l'ECV<sub>CT</sub> (41), le Strain longitudinal à l'échographie (42), ou encore l'ECV à l'IRM (44).

### **ETT, IRM**

Les paramètres échographiques sont cohérents avec les données de la littérature et rapportent une épaisseur moyenne de 18 mm, une FEVG au diagnostic d'environ 50 % et un volume atrial gauche moyen de 50 ml/m<sup>2</sup> (25). On retrouve également un aspect d'épargne apicale sur le strain longitudinal global chez 97% des patients au diagnostic. (34)

Les données échographiques sont concordantes avec celles de l'IRM cardiaque sauf pour l'atteinte VD. Cette différence peut être expliquée par un biais lié aux données manquantes avec 50% de données manquantes concernant l'atteinte VD sur les comptes rendus des IRM cardiaques. On peut également souligner l'absence de calcul de l'ECV à l'IRM, outils diagnostique intéressant à un seuil supérieur à 40% et facteur de mauvais pronostique à partir de 58 %. (35)

### **Suivi des patients**

Concernant le suivi des patients, 28 patients sur 111 sont restés injoignables pour remplir le questionnaire téléphonique de suivi. N'étant pas inscrit sur le registre des décès, ils ont été considérés comme vivants mais ont entraîné des informations manquantes sur l'évolution de leur maladie.

### **Cas particuliers :**

#### **a. TTR+ Hémato +**

Nous observons dans notre cohorte 34 sujets soit 30% des sujets, porteurs d'une anomalie au bilan hématologique réalisé au diagnostic. Pour comprendre cela, il faut s'intéresser à la

prévalence des MGUS (*Monoclonal gammopathy undetermined significance*) dans la population générale, qui atteint jusque 6 à 8% de la population à partir de 80 ans. (36, 37)

On peut se demander si on retrouve une différence de survie chez ce sous-groupe de patients associant les comorbidités cardiaques et hématologiques. Or, dans notre cohorte, il n'y a pas de différence de survie entre les patients porteur d'une cardiopathie amyloïde ATTR sans gammopathie associée et ceux avec une gammopathie.

Dans une étude rétrospective américaine qui inclut 1226 patients porteurs d'une amylose cardiaque ATTR sauvage, l'association de la maladie avec une gammopathie monoclonale est retrouvée jusqu'à 19% des cas. (38) La différence pourrait s'expliquer par une définition différente de nos études des sujets porteurs d'une gammopathie.

L'étude du parcours diagnostique de ces patients soulève une autre limite dans le diagnostic de l'amylose ATTR qui est le faible rendement des biopsies des glandes salivaires accessoires. En effet seulement 2 biopsies sur les 24 réalisées ont permis de typer l'amylose et de confirmer le diagnostic.

En revanche, en cas de suspicion forte l'amylose AL, des biopsies myocardiques réalisées sont marquées par un rendement excellent (17/20) et sans complications procédurales.

### **b. Formes précoces**

Notre cohorte comprend 62 % de sujets en stade 1 de la classification NAC donc à un stade précoce de la maladie. En effet, 77 % des sujets ont au diagnostic un taux de NT pro BNP < 3000 ng/mL à l'inclusion. Parmi eux, 91 % en grade 3 de Perugini et avec un ratio H/M moyen à  $2,03 \pm 0,55$  et un ratio H/CL à  $2,72 \pm 0,69$ . L'âge moyen au diagnostic en revanche reste inchangé à 80 ans.

On observe 10 % de mortalité au cours de notre suivi de 32 mois dans ce sous-groupe vs 14 % retrouvé dans l'étude anglaise s'intéressant aux formes précoces d'amylose ATTR ce qui paraît cohérent. (26)

### **c. Erreurs diagnostiques**

Deux patients ont été exclus de notre étude après rectification du diagnostic d'amylose ATTR.

Le diagnostic d'amylose avait été suspecté fortement devant une hypertrophie ventriculaire gauche et une mutation du gène TTR Thr69Ile pour l'un et Val30Met pour le second.

Leurs scintigraphies osseuses étaient de grade 0 de Perugini c'est-à-dire sans fixation cardiaque.

Le premier patient âgé de 41 ans présentait à l'échographie une hypertrophie myocardique diffuse mesurée à 18 mm, associée à une hypertrophie du ventricule droit et une fonction ventriculaire gauche préservée. L'IRM retrouvait des plages de rehaussement tardif, une hypertrophie ventriculaire droite mais ne permettait pas d'avancer dans le diagnostic. Finalement, c'est après 2 séries de biopsies myocardiques à 5 ans d'intervalles de bonne qualité avec une analyse protéomique négative que le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique est retenu.

La seconde est une patiente asymptomatique âgée de 41ans, adressée par le service de neurologie devant une forme neurologique d'amylose ATTR mutée. L'échographie cardiaque était normale, le taux de NT proBNP est resté normal, l'IRM ne retrouvait pas de rehaussement tardif. Le diagnostic d'atteinte cardiaque amyloïde a donc été écarté.

#### **d. Perugini 0 ou 1**

Seulement deux patients sont classés grade 1 de Perugini dans notre étude. Ce sont deux femmes.

La première présente une forme d'amylose ATTR mutée type Ser97Tyr connue dans la littérature pour son absence de fixation cardiaque (9). Le diagnostic a été retenu sur la biopsie myocardique. Lors de sa réévaluation après un an de traitement par Tafamidis et par Epontersen dans le cadre de son atteinte neurologique, on observe une disparition de fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse. Le ratio H/CL diminue de 1,65 à 1,43 vs un ratio H/M de 0,72 à 0,76 plutôt stabilisé.

L'IRM de contrôle à 1 an été réalisé sur une IRM 3Tesla rendant peu comparables les deux examens, l'échographie cardiaque restait identique avec une hypertrophie mesurée à 15 mm, sans dysfonction ventriculaire, un SLG identique, un volume de l'oreillette gauche stable à 30 ml/m<sup>2</sup>.



Figure 8 : Scintigraphies osseuses au  $^{99}\text{Tc}$ -DPD corps entier en temps tardif à un an d'intervalle chez notre patiente porteuse d'une amylose cardiaque ATTR mutée Ser97Tyr. A : 2022- Grade 1 de Perugini ; B : 2023- Grade 0 de Perugini

La seconde est une amylose cardiaque non mutée, le diagnostic est retenu après biopsie des glandes salivaires accessoires. Son atteinte cardiaque à l'ETT était minime avec une hypertrophie mesurée à 14 mm, sans dysfonction ventriculaire gauche mais avec un aspect d'apical sparing au strain longitudinal évocateur. Elle présentait comme comorbidité une atteinte ostéoarticulaire de l'amylose diffuse avec dans ses antécédents une chirurgie des canaux carpiens et de canal lombaire étroit ainsi que deux prothèses de hanches et une prothèse de genou. Malheureusement elle ne faisait pas partie du sous-groupe suivi ne permettant pas d'observer l'évolution de ses paramètres scintigraphiques sous traitement.

## **V. Conclusion**

Ce travail a permis de décrire une population de malades atteints d'amylose cardiaque ATTR et de commencer un registre local afin améliorer le suivi de nos patients. Le développement de nouveaux traitements implique d'identifier les patients contrôlés sous Vyndaquel et ceux qui continuent d'évoluer, afin de pouvoir proposer une nouvelle ligne thérapeutique bientôt disponible.

La scintigraphie osseuse est un examen accessible et simple facilitant le diagnostic de la maladie et nous permettant un diagnostic non invasif dans la majorité des cas.

La place de la scintigraphie osseuse dans le suivi sous traitement est incertaine malgré les résultats encourageants de la cohorte parisienne de l'hôpital Henri Mondor (19).

Nous attendons avec impatience les premiers résultats du registre HEAR international récemment débuté qui nous permettra d'avoir des données robustes quant au phénotype de la maladie.

## VI. Bibliographie

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet* [Internet]. 2016 [cité 14 mai 2023];387(10038):2641-54. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361501274X>
2. Westin O, Butt JH, Gustafsson F, Schou M, Salomo M, Køber L, et al. Two Decades of Cardiac Amyloidosis. *JACC: CardioOncology* [Internet]. 2021 [cité 14 mai 2023];3(4):522-33. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666087321001447>
3. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis–Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ: Heart Failure* [Internet]. 2019 [cité 1 févr 2023];12(6):e005407. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407>
4. Wechalekar AD. The Evolving Epidemiology of Amyloidosis. *JACC: CardioOncology* [Internet]. 2021 [cité 29 mars 2023];3(4):534-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666087321002040>
5. 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* [Internet]. 13 sept 2018 [cité 17 avr 2023];379(11):1007-16. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805689>
6. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2016 [cité 14 mai 2023];68(10):1014-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716336890>
7. Kristen AV, Scherer K, Buss S, Aus Dem Siepen F, Haufe S, Bauer R, et al. Noninvasive Risk Stratification of Patients With Transthyretin Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2014 [cité 13 mai 2023];7(5):502-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X14002010>
8. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal* [Internet]. 7 août 2018 [cité 14 mai 2023];39(30):2799-806. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/30/2799/4557556>
9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 14 juin 2016 [cité 11 oct 2021];133(24):2404-12. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>



10. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2— Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *Journal of Cardiac Failure* [Internet]. 2019 [cité 24 oct 2022];25(11):854-65. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107191641931398>  
Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2— Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Journal of Cardiac Failure* [Internet]. 2019 [cité 24 oct 2022];25(11):e1-39. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916419313971>
11. Li W, Uppal D, Wang YC, Xu X, Kokkinidis DG, Travin MI, et al. Nuclear Imaging for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis in 2021. *Diagnostics* [Internet]. 30 mai 2021 [cité 1 avr 2023];11(6):996. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/6/996>
12. Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, Skinner M, Cohen AS. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol.* nov 1979;38(2):284-93.
13. Kula RW, Engel WK, Line BR. SCANNING FOR SOFT-TISSUE AMYLOID. *The Lancet* [Internet]. 1977 [cité 24 oct 2022];309(8002):92-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673677911023>
14. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 11 oct 2021];18(12):1344-50. Disponible sur: <http://academic.oup.com/ehjcardimaging/article/18/12/1344/2968367>
15. Minutoli F, Russo M, Di Bella G, Laudicella R, Spataro A, Vento A, et al. Diagnosis of cardiac amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis by early (soft tissue) phase [99mTc]Tc-DPD whole body scan: comparison with late (bone) phase imaging. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 [cité 14 mai 2023];32(5):3035-44. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00330-021-08420-9>
16. Abulizi M, Cottureau AS, Guellich A, Vandeventer S, Galat A, Van Der Gucht A, et al. Early-phase myocardial uptake intensity of 99mTc-HMDP vs 99mTc-DPD in patients with hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2023];25(1):217-22. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-016-0707-9>
17. Galat A, Van der Gucht A, Guellich A, Bodez D, Cottureau AS, Guendouz S, et al. Early Phase 99Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2017 [cité 4 janv 2023];10(5):601-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X16303527>

18. Odouard S, Abulizi M, Kharoubi M, Oghina S, Guendouz S, Zaroui A, et al. Tafamidis Decreases Cardiac Uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023];15(12):2149-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X22004041>
19. Ross JC, Hutt DF, Burniston M, Grigore SF, Fontana M, Page J, et al. The role of serial  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy in monitoring cardiac transthyretin amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2 janv 2022 [cité 13 mai 2023];29(1):38-49. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2021.1991302>
20. Galat A, Rosso J, Guellich A, Van Der Gucht A, Rappeneau S, Bodez D, et al. Usefulness of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2 oct 2015 [cité 13 mai 2023];22(4):210-20. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13506129.2015.1072089>
21. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. Multicenter Study of Planar Technetium  $^{99m}$  Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol* [Internet]. 1 nov 2016 [cité 6 oct 2021];1(8):880. Disponible sur: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2016.2839>
22. Bellevre D, Bailliez A, Maréchaux S, Manrique A, Mouquet F. First Follow-Up of Cardiac Amyloidosis Treated by Tafamidis, Evaluated by Absolute Quantification in Bone Scintigraphy. *JACC: Case Reports* [Internet]. 2021 [cité 7 oct 2021];3(1):133-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666084920314364>
23. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* [Internet]. 18 janv 2018 [cité 17 juill 2023];378(3):241-9. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709974>
24. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. *JAHA* [Internet]. 12 mars 2013 [cité 17 août 2023];2(2):e000098. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000098>
25. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2016 [cité 17 août 2023];68(10):1014-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716336890>
26. Law S, Bezard M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal* [Internet]. 14 juill 2022 [cité 17 août 2023];43(27):2622-32. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/27/2622/6591080>

27. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *European J of Heart Fail* [Internet]. 2022 [cité 17 août 2023];24(12):2342-51. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2532>
28. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European J of Heart Fail* [Internet]. 2021 [cité 28 août 2023];23(6):895-905. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2198>
29. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2019 [cité 21 août 2023];73(13):1733-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719304176>
30. Dale Z, Al-Rashdan L, Elman M, Chandrashekar P, Heitner SB, Nazer B, et al. Mode of death and outcomes of implantable cardioverter defibrillators in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2022 [cité 21 août 2023];349:99-102. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016752732101874X>
31. Brown MT, Yalamanchili S, Evans ST, Ram P, Blank EA, Lyle MA, et al. Ventricular arrhythmia burden and implantable cardioverter-defibrillator outcomes in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing Clinical Electrophysiol* [Internet]. 2022 [cité 21 août 2023];45(4):443-51. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.14458>
32. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Saliba W, Jaber W, Kanj M. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. 2020 [cité 21 août 2023];43(11):1401-3. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.14023>
33. Knoll K, Fuchs P, Weidmann I, Altunkas F, Voss S, Lennerz C, et al. Incidence and Predictors of Ventricular Arrhythmias in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JCM* [Internet]. 11 juill 2023 [cité 21 août 2023];12(14):4624. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/14/4624>
34. 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* [Internet]. 1 oct 2012 [cité 21 août 2023];98(19):1442-8. Disponible sur: <https://heart.bmj.com/content/98/19/1442>
35. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2017 [cité 22 août 2023];70(4):466-77. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717375964>

36. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* [Internet]. 30 mars 2006 [cité 17 juill 2023];354(13):1362-9. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa054494>
37. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* [Internet]. 18 janv 2018 [cité 17 juill 2023];378(3):241-9. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709974>
38. Bourque JM, Schepart A, Bhambri R, Castaño A, O'Brien A, Chen Y, et al. Temporal Trends in Diagnostic Testing Patterns for Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Medicare Fee-for-Service Population. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2022 [cité 20 juill 2023];167:98-103. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914921012005>
39. Kawahara Y, Kanazawa H, Takashio S, Tsuruta Y, Sumi H, Kiyama T, et al. Clinical, electrocardiographic, and echocardiographic parameters associated with the development of pacing and implantable cardioverter-defibrillator indication in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Europace* [Internet]. 19 mai 2023 [cité 24 août 2023];25(5): euad105. Disponible sur: <https://academic.oup.com/europace/article/doi/10.1093/europace/euad105/7143211>
40. Kessler L, Fragoso Costa P, Kersting D, Jentzen W, Weber M, Lüdike P, et al. Quantitative <sup>99m</sup>Tc-DPD-SPECT/CT assessment of cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2023 [cité 23 août 2023];30(1):101-11. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s12350-022-02960-3>
41. Gama F, Rosmini S, Bandula S, Patel KP, Massa P, Tobon-Gomez C, et al. Extracellular Volume Fraction by Computed Tomography Predicts Long-Term Prognosis Among Patients With Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023];15(12):2082-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X22004910>
42. Retzl R, Duca F, Binder C, Dachs TM, Cherouny B, Camuz Ligios L, et al. Impact of tafamidis on myocardial strain in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* [Internet]. 2 janv 2023 [cité 24 août 2023];30(1):127-37. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2022.2131385>
43. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, Tini G, Canepa M, Milandri A, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2020 [cité 24 août 2023];13(6):1314-21. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X19310125>
44. Duca F, Retzl R, Kronberger C, Binder C, Mann C, Dusik F, et al. Myocardial structural and functional changes in cardiac amyloidosis: insights from a prospective observational patient registry. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* [Internet]. 7 août 2023 [cité 24 août 2023];jead188. Disponible sur:

<https://academic.oup.com/ehjcmaging/advance-article/doi/10.1093/ehjci/jead188/7238401>

45. Rettl R, Wollenweber T, Duca F, Binder C, Cherouny B, Dachs TM, et al. Monitoring tafamidis treatment with quantitative SPECT/CT in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* [Internet]. 24 juill 2023 [cité 24 août 2023];24(8):1019-30. Disponible sur:  
<https://academic.oup.com/ehjcmaging/article/24/8/1019/7070981>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des 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 les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçue 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.**



## Résumé

Introduction : L'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) est une maladie infiltrative grave liée à l'accumulation de dépôts de protéines insolubles dans la matrice extracellulaire. La scintigraphie osseuse est un examen clé du diagnostic de la maladie. Elle est recommandée en classe IB dans les nouvelles recommandations de l'ESC 2023 en cas de suspicion d'amylose cardiaque ATTR. La question de sa pertinence dans le suivi des patients reste en suspens.

Objectifs : Réalisation d'un registre monocentrique regroupant les caractéristiques cliniques, biologiques, d'imagerie, des patients atteints d'une amylose cardiaque ATTR depuis 2013 au sein du CCC de Marseille. Notre objectif principal est descriptif afin de mieux connaître le phénotype de la maladie. On s'intéressera tout particulièrement à la place de la scintigraphie osseuse au <sup>99</sup>Tc-DPD en temps tardif dans le diagnostic et dans le suivi des malades sous traitement.

Méthodes : Nous avons constitué une cohorte exhaustive rétrospective, descriptive des patients diagnostiqués d'une amylose cardiaque ATTR au sein du Centre de compétence des cardiomyopathies de la Timone entre 2013 et 2022 et ayant bénéficié d'une scintigraphie osseuse diagnostique dans le centre. Nous avons recueilli pour tous les patients les données cliniques, biologique, ECG, échographique, IRM et scintigraphique. Concernant le suivi, un sous-groupe de patient a été reconstrôlé à un an de traitement spécifique par scintigraphie osseuse, ETT et IRM. Le recueil des données a été réalisé via les dossiers informatisés de l'AP-HM complété par un questionnaire téléphonique de suivi entre mars et juin 2023.

Résultats : Sur les 114 patients sélectionnés, 111 ont été inclus. 103 patients (92%) étaient porteurs d'une amylose ATTR sauvage. L'âge moyen au diagnostic était de  $80 \pm 7$  ans, 86% étaient des hommes. Le suivi moyen était de  $32 \pm 21$  mois avec une mortalité toute cause de 17%. 28 ont été perdus de vue. Au diagnostic, 60% étaient classés stade NAC 1, 30% stade NAC 2, 11% stade NAC 3. 34 sujets (31%) présentaient une anomalie du bilan hématologique initial. L'épaisseur myocardique moyenne était de  $18 \pm 4$  mm avec une FEVG moyenne estimée à  $55 \pm 10$  % en SBP, une atteinte VD dans 50% des cas, une dilatation atriale gauche moyenne à  $53 \pm 16$  ml/m<sup>2</sup>, un strain longitudinal moyen de  $-11 \pm 3$ %. A l'IRM, la masse myocardique moyenne était estimée à  $115 \pm 28$  g/m<sup>2</sup>, un rehaussement tardif diffus était retrouvé sur 98% des examens.

Concernant la scintigraphie lors du diagnostic de la maladie, 89% (n= 99) des sujets étaient grade 3 de Perugini, 9% (n=10) de grade 2 et 2% (n=2) sujets de grade 1. On observe une bonne concordance inter-observateur pour les grades de Perugini ( $\kappa=0,88$ ).

Concernant le suivi par scintigraphie : 24 sujets ont été reconstrôlé à 16 mois (EI 12-53), ils étaient tous traités par Vyndaquel. On constate une diminution du grade de Perugini pour 7 sujets. Par ailleurs, quand on s'intéresse à l'évolution du ratio H/M, celui-ci augmente pour 6 sujets et diminue pour les 18 autres. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'évolution du ratio H/M et l'évolution des autres paramètres paracliniques répétés dans le temps tel que la FEVG, le strain longitudinal global, l'épaisseur maximale myocardique ou le taux de NT-proBNP.

Limites : manque de puissance, pas de groupe contrôle non traité.

Conclusion : Nous avons décrit la cohorte d'amylose ATTR suivi sur le centre de compétence de la Timone afin d'améliorer notre compréhension et notre prise en charge des patients. On observe une modification de la fixation cardiaque au cours du suivi sous traitement permettant de distinguer deux groupes de patients, un groupe qui « s'améliore » et un groupe qui se « dégrade ». Néanmoins, peut être par manque de puissance de notre étude, nous n'avons pas réussi à le corréler à un facteur pronostic utile pour le suivi de nos patients.

Mots-clés : Scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-DPD ; Amylose cardiaque ATTR ; Centre de Compétence des Cardiomyopathies de Marseille ; Vyndaquel (Tafamidis).