



HAL
open science

Intérêt de la tomoscintigraphie en double isotope mIBG / Thallium dans le dépistage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire

Romain Pierre Eugène Louvet

► **To cite this version:**

Romain Pierre Eugène Louvet. Intérêt de la tomoscintigraphie en double isotope mIBG / Thallium dans le dépistage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04297306

HAL Id: dumas-04297306

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04297306>

Submitted on 10 Feb 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



MÉDECINE

Santé

Université Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2023

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2023

Par

Romain Pierre Eugène LOUVET

Intérêt de la tomoscintigraphie en double isotope mIBG / Thallium dans le dépistage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire

sous la direction du Pr François ROUZET

JURY

M. le Professeur Andoni ECHANIZ-LAGUNA

Président

M. le Professeur François ROUZET

Directeur

M. le Docteur Vincent ALGALARRONDO

Membre du jury

Mme le Docteur Aurélie SANNIER

Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2023

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2023

Par

Romain Pierre Eugène LOUVET

**Intérêt de la tomoscintigraphie en double isotope mIBG / Thallium
dans le dépistage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à
transthyrétine héréditaire**

sous la direction du Pr François ROUZET

JURY

M. le Professeur Andoni ECHANIZ-LAGUNA

Président

M. le Professeur François ROUZET

Directeur

M. le Docteur Vincent ALGALARRONDO

Membre du jury

Mme le Docteur Aurélie SANNIER

Membre du jury

Remerciements

A mon père, le docteur Jean-Marie LOUVET ¹,

A ma mère,

A la mémoire de mon grand-père, le docteur Eugène LOUVET ²,

A la mémoire de mes grands-parents,

Meis et amicis,

Omnibus magistris meis.

¹ Thèse « Association bloc de branche droit hémibloc postérieur gauche, au cours des atteintes dégénératives du tissu de conduction. Étude clinique, électrophysiologique et pronostique. A propos de 16 cas. » présentée et soutenue publiquement le 30 mai 1978 à la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière de l'Université Pierre et Marie Curie - Paris 6.

² Thèse « Du rôle de la syphilis dans les cardiopathies congénitales » présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1929 à la Faculté de médecine de l'Université de Paris.

Au professeur ECHANIZ-LAGUNA, PU-PH du service de Neurologie de l'hôpital Bicêtre

Je suis très honoré que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse et espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Votre contribution en tant que responsable du CRMR de Bicêtre sera très utile avant la publication de ce travail de recherche.

Au professeur ROUZET, PU-PH et chef du service de médecine nucléaire de l'hôpital Bichat

Sans le temps que vous m'avez consacré au cours de nos nombreux entretiens à Bichat, ce travail n'aurait pas pu aboutir. Vous m'avez communiqué votre intérêt, non seulement pour le sujet de cette thèse, mais pour la cardiologie nucléaire dans son ensemble et je vous remercie de me permettre de poursuivre dans ce domaine en me proposant de faire partie de votre équipe en tant que chef de clinique-assistant à compter de 2024.

Au docteur ALGALARRONDO, MCU-PH du service de cardiologie de l'hôpital Bichat

J'espère cette recherche que vous m'avez permis de mener en nous donnant accès à vos dossiers cliniques permettra d'apporter une véritable contribution pour la prise en charge clinique de l'amylose cardiaque ATTR que vous développez activement à Bichat.

Au docteur SANNIER, MCU-PH du service d'anatomo-cyto-pathologie de l'hôpital Bichat

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse multidisciplinaire et universitaire. En jugeant ce travail, votre expertise permettra de mettre en parallèle les outils de détection non invasifs de la dénervation myocardique avec les données histopathologiques.

Au docteur PIEKARSKI, PH du service de médecine nucléaire de l'hôpital Bichat

Merci Eve pour ta participation pour la relecture des nombreuses scintigraphies MIBG et de m'avoir guidé dans le début de ce travail de thèse

Résumé et indexation en français

Titre de la thèse : Intérêt de la tomoscintigraphie en double isotope MIBG / Thallium dans le dépistage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire

Résumé :

Le but de ce travail était d'évaluer la valeur additionnelle de la tomoscintigraphie en double isotope MIBG – Thallium dans le diagnostic précoce de la dénervation myocardique de l'amylose à transthyrétine héréditaire. Précédemment, seule l'acquisition planaire était validée pour évaluer la dénervation myocardique et la stratification du pronostic. Nous avons voulu tester l'hypothèse selon laquelle la tomoscintigraphie, par son analyse régionale de l'innervation myocardique, apporterait une valeur diagnostique additionnelle pour la détection plus précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire parmi une population de patients ayant une scintigraphie planaire considérée comme normale.

78 patients ont été inclus et ont permis de valider la valeur additionnelle de la tomoscintigraphie tant en simple isotope MIBG qu'en double isotope MIBG – Thallium.

Cette donnée permet d'envisager un traitement plus précoce des patients atteints de cette affection ayant une dénervation myocardique débutante, s'agissant d'un processus irréversible. Cela est renforcé par l'arrivée sur le marché de médicaments par voie orale plus facilement disponibles mais toutefois onéreux et prolongés, et nécessitant donc de cibler les patients susceptibles d'en tirer le meilleur bénéfice. Secondairement, nous avons pu déterminer que le contact entre l'aire hépatique et l'aire cardiaque sur la tomoscintigraphie est susceptible d'altérer la sensibilité diagnostique de l'examen.

Spécialité :

[DES de médecine cardiovasculaire](#)

Mots clés français :

amylose, transthyrétine, héréditaire, cardiomyopathie, méthyliodobenzylguanidine, MIBG, dénervation, tomoscintigraphie

Forme ou Genre :

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

Résumé et indexation en anglais

Title: Interest of MIBG/Thallium Dual Isotope tomoscintigraphy in screening for cardiac denervation of inherited transthyretin amyloidosis

Abstract:

The purpose of this work was to assess the additional value of double isotope tomoscintigraphy MIBG – Thallium in the early diagnosis of myocardial denervation of hereditary transthyretin amyloidosis. Only planar acquisition was validated to assess myocardial denervation and prognosis stratification. We wanted to test the hypothesis that tomoscintigraphy, through its regional analysis of myocardial innervation, would provide additional diagnostic value for earlier detection of hereditary transthyretin amyloidosis in a population of patients with normal planar scintigraphy.

78 patients were included and validated the additional value of tomoscintigraphy in both single isotope MIBG and double isotope MIBG – Thallium.

This data makes it possible to envisage an earlier treatment for patients with this condition having a beginning myocardial denervation, which is an irreversible process. This is reinforced by the arrival on the market of more readily available but expensive and prolonged oral medicines, and thus requiring the targeting of patients likely to benefit the most. Secondly, we found that contact between the liver area and the cardiac area on tomoscintigraphy is likely to alter the diagnostic sensitivity of the exam.

English keywords:

[MeSH](#)

[amyloidosis, transthyretin, hereditary, cardiomyopathy, methylodobenzylguanidine, MIBG, denervation, tomoscintigraphy](#)

Publication type:

[MeSH : Academic Dissertation](#)

Liste des abréviations

- CZT : Cadmium Zinc Telluride
- MIBG : Méthyl-Iodo-Benzyl-Guanidine
- TTR : transthyrétine
- AL : chaînes légères d'immunoglobulines
- AA : protéine sérum amyloïde A
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- SLG : Strain Longitudinal Global
- NT-proBNP : fragment N-terminal du *Brain Natriuretic Peptide*
- IL-1 : interleukine-1
- IL-6 : interleukine-6
- RBP : *Retinol Binding Protein*
- ESC : Société Européenne de Cardiologie
- EMA : Agence européenne du médicament
- ROI : *Region of Interest*
- WOR : *Wash-out ratio*
- PACS : *Picture Archiving and Communication System*
- MVG : Masse Ventriculaire Gauche
- OG : Oreillette Gauche
- E/e' : rapport des vitesses de l'onde E en doppler pulsé transmitral et de l'onde e' en doppler tissulaire pulsé à l'anneau mitral
- TAPSE : *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*
- PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Introduction

L'amylose à transthyrétine héréditaire est une pathologie rare mais grave et dont le pronostic est dominé par l'atteinte cardiaque par les dépôts amyloïdes sur le myocarde. Longtemps grevée d'un pronostic sombre une fois cette atteinte cardiaque constituée, avec pour seul traitement la transplantation hépatique limitée par la disponibilité des greffons et les comorbidités de cette pathologie, un changement de paradigme est intervenu avec le développement des thérapeutiques par voie orale avec en premier lieu les stabilisateurs de tétramères.

Ainsi, le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose cardiaque à transthyrétine est devenu un enjeu majeur. De nombreuses études ont déjà permis de déterminer que la lésion primaire induite par cette pathologie est la dénervation à l'échelle du cardiomyocyte. La scintigraphie à la méthylidobenzulguanidine a été validée depuis des décennies comme ayant une valeur pronostique avec la détection de la dénervation myocardique, d'abord dans l'insuffisance cardiaque, puis plus spécifiquement dans l'amylose à transthyrétine avec le rapport de la fixation de la MIBG du cœur rapportée à celle du médiastin en scintigraphie planaire.

Depuis lors, les progrès technologiques avec l'arrivée sur le marché depuis une dizaine d'années des caméras dites « CZT », permettent d'analyser la captation régionale de la MIBG sur l'aire cardiaque avec une résolution spatiale nettement améliorée comparativement aux caméras dites d'Anger antérieurement utilisées. Aussi, la question de la plus-value diagnostique qui pourrait être apportée par l'analyse tomographique (tomoscintigraphie) comparativement à l'analyse planaire se pose, avec une analyse segment par segment myocardique de la captation de la MIBG. Aucune étude ne s'est jusqu'alors intéressée aux propriétés diagnostiques de la tomoscintigraphie pour le diagnostic de la dénervation myocardique dans l'amylose à transthyrétine héréditaire. Cependant, la tomoscintigraphie peut être grevée d'artefacts scintigraphiques ne permettant pas d'affirmer à ce stade la supériorité de la tomoscintigraphie sur l'analyse planaire.

Si la scintigraphie planaire est suffisante pour attester de la dénervation myocardique lorsqu'elle est franchement pathologique (rapport H/M < 1,80), il subsiste une zone grise pour des valeurs supérieures (entre 1,80 et 2,0) : notre étude a émis l'hypothèse d'une possible meilleure sensibilité diagnostique d'une analyse tomographique qui est fondée sur l'analyse segment par segment myocardique de la captation de MIBG.

Aussi, dans ce travail, qui débutera par des rappels nosologiques et techniques généraux dans une première partie, les propriétés diagnostiques de l'analyse tomographique pour le diagnostic précoce de l'amylose à transthyrétine héréditaire et sa valeur additionnelle dans l'état actuel de l'art seront présentées, chez des patients considérés comme indemnes de dénervation myocardique sur l'analyse planaire.

Table des matières

1: L'AMYLOSE.....	12
1.1 DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE.....	12
1.2 DIAGNOSTIC.....	12
1.2.1 <i>Diagnostic positif</i>	12
1.2.2 <i>Diagnostic étiologique</i>	15
1.3 PRONOSTIC.....	17
1.4 TRAITEMENTS.....	17
2 : L'AMYLOSE À TRANSTHYRÉTINE HÉRÉDITAIRE.....	19
2.1 DÉFINITION.....	19
2.2 GÉNÉTIQUE.....	20
2.3 DÉPISTAGE.....	21
2.4 PRONOSTIC.....	21
2.5 PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT.....	24
3 : LA SCINTIGRAPHIE À LA METAIODOBENZYLGUANIDINE (MIBG).....	26
3.1 INTRODUCTION ET HISTORIQUE.....	26
3.1.1 <i>Propriétés diagnostiques</i>	26
3.1.2 <i>Pharmacocinétique de la mIBG</i>	30
3.2 PROTOCOLE D'ACQUISITION.....	30
3.2.1 <i>Scintigraphie planaire</i>	31
3.2.2 <i>Tomoscintigraphie</i>	32
3.3 INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION DE LA SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE DE PERFUSION	32
3.4 COMPTE-RENDU.....	33
4 : INTÉRÊT DE L'ANALYSE TOMOSCINTIGRAPHIQUE MIBG / THALLIUM DANS LE DÉPISTAGE PRÉCOCE DE L'AMYLOSE A TRNASTRYRÉTINE HÉRÉDITAIRE.....	34
4.1 RATIONNEL DE L'ÉTUDE.....	34
4.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	35
4.2.1 <i>Objectif principal</i>	35
4.2.2 <i>Objectifs secondaires</i>	36
4.3 POPULATION.....	36
4.4 MÉTHODES.....	37
4.4.1 <i>Recueil des données scintigraphiques</i>	37
4.4.2 <i>Recueil des données cliniques</i>	41
4.5 ANALYSES STATISTIQUES.....	42
4.6 RÉSULTATS.....	42
5 : DISCUSSION ET CONCLUSION	57

1 : L'amylose

1.1 Définition et épidémiologie

L'amylose est un groupe de maladies caractérisées par un dépôt extracellulaire de protéines mal conformées entraînant une altération fonctionnelle progressive des organes touchés. Ces protéines ont la particularité histopathologique pathognomonique de présenter une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo.

Il en existe différents types principaux :

- l'amylose à transthyrétine soit non mutée (sauvage) dite amylose sénile soit par mutation de la TTR (amylose ATTR héréditaire, qui fera l'objet de cette étude),
- l'amylose par dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines (amylose AL)
- l'amylose des maladies inflammatoires chroniques (amylose AA).

Si l'atteinte cardiaque de l'amylose a longtemps été considérée comme relativement rare, les progrès techniques récents pour son diagnostic non invasif ont fait de l'amylose cardiaque une maladie plus fréquente que cela était considéré jusqu'alors.

Ainsi, plus de la moitié des patients présentent des manifestations cardiaques dans les amyloses AL et ATTR qui représentent plus de 98 % des amyloses cardiaques [12], tandis que l'atteinte cardiaque dans l'amylose AA est exceptionnelle.

Dans l'amylose AL la plupart des patients présentent des manifestations cardiaques mais la forme cardiaque isolée est rare.

1.2 Diagnostic

1.2.1 Diagnostic positif

Le *gold-standard* pour le diagnostic positif repose sur un examen anatomopathologique montrant des fibrilles amyloïdes sur des biopsies myocardiques ou extramyocardiques avec une atteinte échocardiographique ou IRM typique d'amylose cardiaque.

Les manifestations cliniques de l'amylose peuvent être cardiaques ou extracardiaques et être spécifiques à certains types d'amylose ou communes, rendant le diagnostic difficile du fait de l'hétérogénéité des phénotypes cliniques.

Les manifestations cardiaques évocatrices communes aux différents types d'amylose peuvent être

- cliniques (hypotension chez un sujet préalablement hypertendu),
- électrocardiographiques (onde q de pseudo-nécrose, microvoltage malgré une hypertrophie ventriculaire gauche, troubles conductifs),
- biologiques (élévation des peptides natriurétiques plus marquée que le voudrait le degré de l'insuffisance cardiaque, élévation de troponine),
- échocardiographiques
 - aspect granité et hyperéchogène du myocarde
 - hypertrophie ventriculaire gauche avec épaisseur pariétale > 12 mm sur un VG non dilaté, ventriculaire droite et valvulaire,
 - lame d'épanchement péricardique,
 - signes de cardiomyopathie restrictive associant dilatation biauriculaire, dysfonction diastolique sur l'analyse du profil mitral, effondrement des vitesses en doppler tissulaire pulsé à l'anneau mitral,
 - altération du SLG avec épargne apicale caractéristique
- d'IRM (rehaussement tardif, élévation du T1 natif, augmentation du volume extracellulaire).

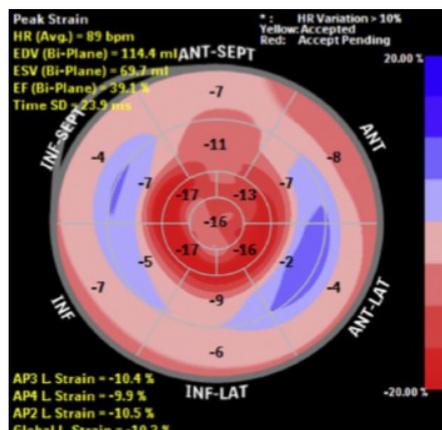


Figure 1. Image échocardiographique de strain longitudinal global montrant une atteinte évocatrice d'amylose cardiaque avec préservation de la fonction apicale et altération basale sur un modèle dit en œil de bœuf, d'après Ruberg FL et al (2019) [4]

Table 2 Echocardiographic and cardiac magnetic resonance criteria for non-invasive and invasive (with extracardiac biopsy-proven amyloidosis) diagnosis of cardiac amyloidosis

Echocardiography

Unexplained LV thickness (≥ 12 mm) plus 1 or 2:

1. Characteristic echocardiography findings (≥ 2 of a, b, and c have to be present):
 - a. Grade 2 or worse diastolic dysfunction
 - b. Reduced tissue Doppler s' , e' , and a' waves velocities (< 5 cm/s)
 - c. Decreased global longitudinal LV strain (absolute value $< -15\%$).
2. Multiparametric echocardiographic score ≥ 8 points:
 - a. Relative LV wall thickness (IVS+PWT)/LVEDD > 0.6
3 points
 - b. Doppler E wave/ e' wave velocities > 11
1 point
 - c. TAPSE ≤ 19 mm
2 points
 - d. LV global longitudinal strain absolute value $\leq -13\%$
1 point
 - e. Systolic longitudinal strain apex to base ratio > 2.9
3 points

CMR

Characteristic CMR findings (a and b have to be present):

- a. Diffuse subendocardial or transmural LGE
- b. Abnormal gadolinium kinetics^a
- c. ECV $\geq 0.40\%$ (strongly supportive, but not essential/diagnostic)

CMR, cardiac magnetic resonance; ECV, extracellular volume; IVS, interventricular septum; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; PWT, posterior wall thickness; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

^aAbnormal gadolinium kinetics: myocardial nulling preceding or coinciding with the blood pool.

Figure 2 : Critères échocardiographiques et d'IRM devant faire suspecter une amylose cardiaque d'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [12]

Les atteintes cliniques extracardiaques communes aux différentes amyloses sont la polyneuropathie et la neuropathie autonome notamment digestive tandis que les atteintes extracardiaques retrouvées électivement dans les formes ATTR sont essentiellement le syndrome du canal carpien bilatéral et la rupture du tendon bicipital.

A l'inverse, certaines manifestations extracardiaques ne sont en règle pas observées dans l'amylose ATTR : c'est le cas de la macroglossie (amylose AL), de l'insuffisance rénale et de la protéinurie (amyloses AL et AA).

Si les critères diagnostiques reposant sur l'anatomopathologie sont validés pour tous les types d'amylose cardiaque, des critères purement non invasifs ont été validés récemment par la Société européenne de cardiologie, mais uniquement pour l'amylose cardiaque ATTR et nécessitent [12] :

- une échocardiographie/IRM typique
- ET une hyperfixation cardiaque de grade 2 ou 3 sur une scintigraphie aux disphosphonates technétiés
- ET l'absence de dysglobulinémie monoclonale

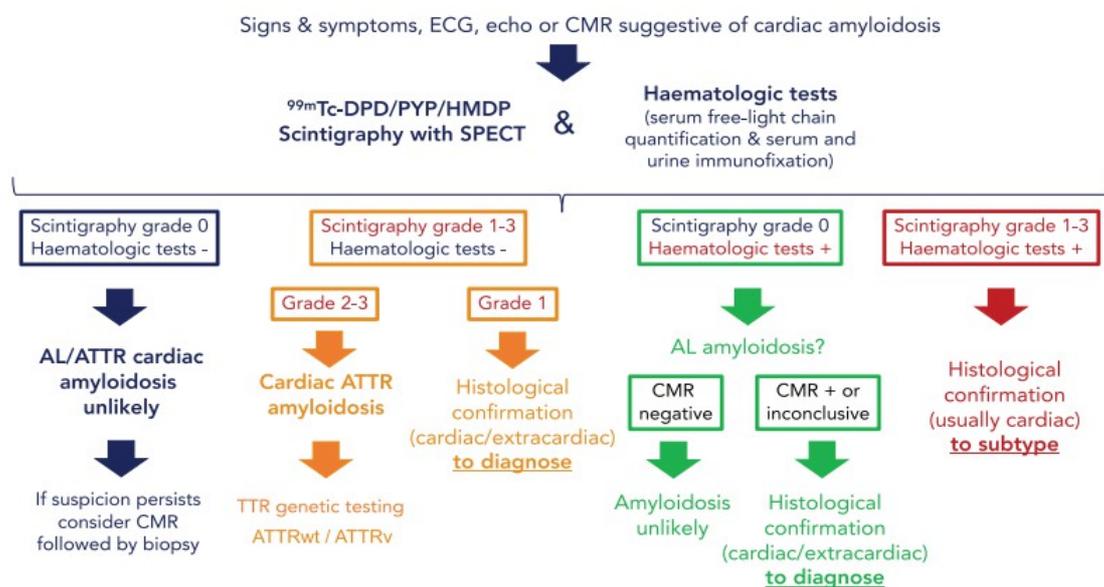


Figure 3. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie permettant de poser le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine en l'absence d'histologie [12]

1.2.2 Diagnostic étiologique et rôle central de la scintigraphie osseuse

Outre l'échocardiographie qui est le premier examen non invasif de dépistage de l'amylose, il existe un rôle central de la scintigraphie osseuse comme examen non invasif de confirmation du diagnostic de l'amylose ATTR qu'elle soit à TTR mutée ou sauvage. En effet, l'amylose cardiaque ATTR est caractérisée par une hyperfixation cardiaque en scintigraphie avec des traceurs osseux (DPD, HMDP). L'intérêt et les propriétés diagnostiques de la scintigraphie osseuse dans l'amylose ATTR ont été étudiées [42], [17] et donnent à la scintigraphie osseuse une excellente spécificité et valeur prédictive positive pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à TTR lorsque la fixation est intense.

Toutefois, une fixation myocardique faible ou modérée a été rapportée dans un tiers des amyloses cardiaques AL [16].

Ainsi l'algorithme diagnostique actuel de confirmation de l'amylose ATTR permet de se dispenser d'une preuve histologique en présence d'une scintigraphie osseuse fortement évocatrice [17]. Cependant, la sensibilité et la valeur prédictive négative de la scintigraphie osseuse dans le dépistage de l'amylose ATTR apparaît plus faible [42].

En effet, l'accumulation des traceurs osseux est surtout constatée lorsque la cardiopathie engendrée atteint un stade déjà évolué (situation qui est plus fréquente dans l'amylose ATTR non mutée ou « sénile ») tandis que dans l'amylose ATTR héréditaire sans cardiopathie décelable morphologiquement, l'accumulation des traceurs osseux tend à être beaucoup plus faible voire nulle du fait du stade très précoce de la maladie [18].

Il en est de même pour les biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine qui sont généralement normaux au stade présymptomatique).

Une classification semi-quantitative de la fixation cardiaque des traceurs osseux en quatre stades a été établie par Perugini [19] pour modéliser l'intensité de la charge amyloïde cardiaque en fonction de l'intensité de la fixation de l'aire cardiaque sur la scintigraphie osseuse.

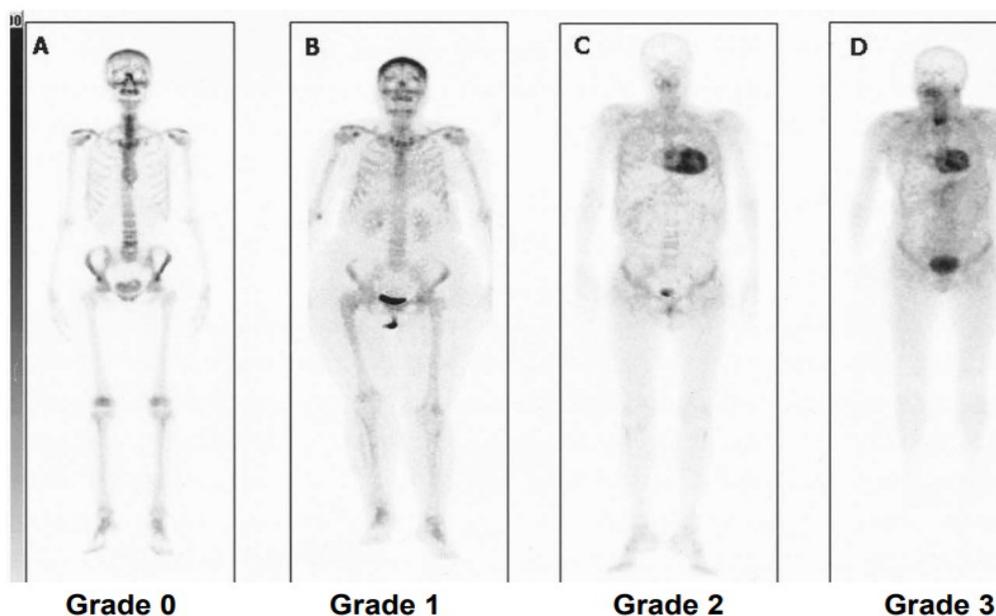


Figure 4. Classification de la fixation des traceur osseux d'après Perugini [19]

Le grade 0 correspond à une absence de fixation cardiaque du traceur osseux (sujet sain).

Le grade 1 correspond à une ébauche de fixation cardiaque qui reste inférieure à la fixation osseuse.

Le grade 2 correspond à une fixation cardiaque supérieure à la fixation osseuse

Le grade 3 montre une fixation cardiaque intense avec une fixation osseuse très diminuée voire effacée.

Ainsi la scintigraphie osseuse apparaît comme un excellent outil de confirmation diagnostique de l'amylose ATTR devant des éléments cliniques ou échocardiographiques évocateurs.

1.3 Pronostic

La pronostic de l'amylose avec une expression cardiaque est principalement liée aux atteintes morphologiques et fonctionnelles induites sur le muscle cardiaque : insuffisance cardiaque réfractaire, troubles du rythme ventriculaires, troubles de la conduction cardiaque et embolie d'origine cardiaque principalement. Le stade de l'insuffisance cardiaque symptomatique atteint 25 % des patients avec une médiane de survie de seulement 6 mois.

Pour l'amylose AL, la mortalité peut être attribuée aux complications rénales (insuffisance rénale terminale) et au pronostic de la pathologie lymphoproliférative associée qui rejoint celle du myélome multiple.

Le pronostic spécifique de l'amylose à transthyrétine, objet de notre étude, sera étudiée dans un chapitre spécifique infra.

1.4 Traitements

Le traitement de l'amylose dépend de son type.

Pour l'amylose AL qui est une prolifération lymphoplasmocytaire, le traitement vise à stopper la production des chaînes légères qui constituent dans cette forme les dépôts amyloïdes. On utilise pour cela :

- les corticoïdes à forte dose (dexéméthasone)
- les chimiothérapies comme le cyclophosphamide.
- des molécules plus récentes agissant de manière ciblée ont été développés plus récemment (par exemple le bortezomib qui est un inhibiteur du protéasome).

Au total, le traitement de l'amylose AL est calqué sur le traitement du myélome multiple. Le suivi de l'efficacité de ces thérapeutiques se fait essentiellement sur le dosage des chaînes légères.

L'amylose à transthyrétine non mutée (sauvage) a longtemps été dépourvue de thérapeutique efficace avant la découverte des stabilisateurs de tétramères avec comme chef de file le tafamidis qui a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en 2011 pour l'atteinte neurologique et plus récemment pour l'atteinte cardiaque.

Cette classe a prouvé une amélioration de la morbidité et de la mortalité de l'amylose ATTR (étude ATTR-ACT). L'utilisation de ces thérapeutiques spécifiques est aussi validée dans l'amylose ATTR héréditaire, qui fera l'objet du chapitre suivant.

Quant à l'amylose AA, son traitement repose sur celui de la maladie inflammatoire chronique sous-jacente éventuellement avec l'aide d'anticorps monoclonaux ciblant les protéines de l'inflammasome (anti-IL1, anti IL-6, ...). Il faut rappeler que l'atteinte cardiaque isolée est exceptionnelle dans cette forme qui se manifeste en premier lieu une néphropathie glomérulaire.

2 : L'amylose à transthyrétine héréditaire

2.1 Définition

La transthyrétine (TTR) est une protéine amyloïdogénique majeure qui forme un homotétramère et joue un rôle de protéine de transport plasmatique pour les hormones thyroïdiennes, la rétinol binding protein (RBP) et la vitamine A.

Dans l'amylose ATTR, c'est la dissociation des tétramères de TTR en monomères qui est responsable des dépôts de fibrilles amyloïdes.

Il s'agit d'une maladie rare mais de prévalence difficilement chiffrable selon Orphanet, dont la réputation de survenir dans des zones endémiques doit être nuancée par observations actuelles qui ont montré qu'elle était présente sur l'ensemble de la planète à des prévalences diverses. Les principaux organes touchés décrits supra (nerf périphérique, le cœur, le rein, le tube digestif et l'œil) le sont avec une affinité préférentielle dépendant de la mutation en cause.

Plus spécifiquement, à l'échelle cardiaque, l'amylose à transthyrétine héréditaire est responsable

- d'une dénervation cardiaque dans 85 % des cas
- d'une cardiomyopathie restrictive dans 66 % des cas
- de troubles conductifs à risque de mort subite dans 1/3 des cas.

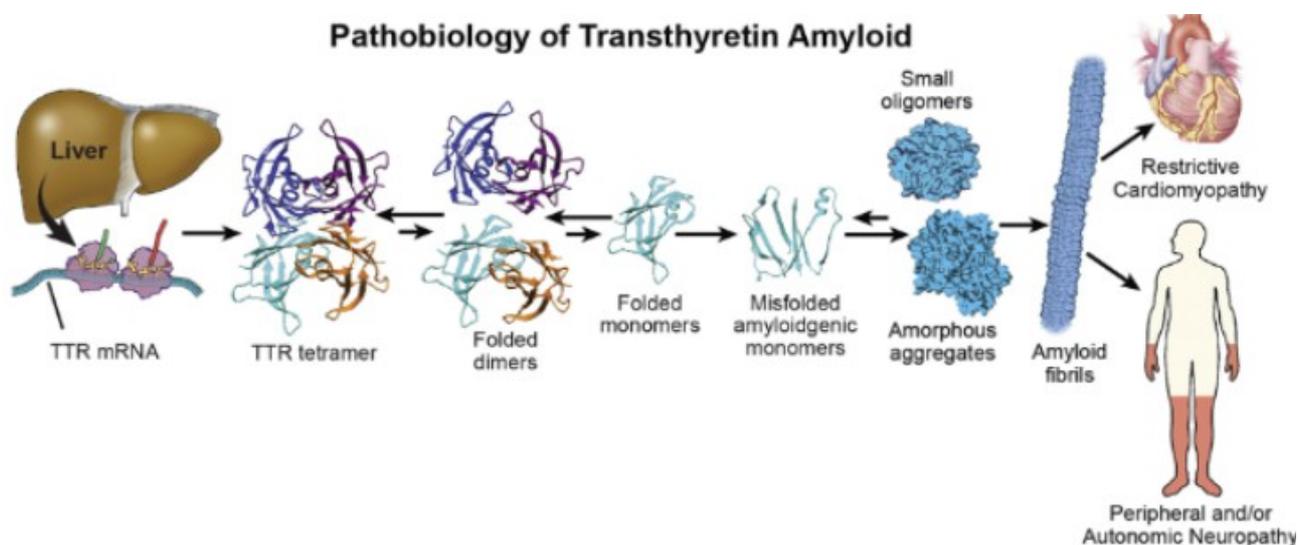


Figure 5. Physiopathologie de l'amylose à transthyrétine d'après Ruberg FL et al (2019) [4]

2.2 Génétique

L'amylose à transthyrétine héréditaire est une maladie autosomique dominante, causée par une mutation du gène de la transthyrétine.

Cette mutation entraîne une instabilité des tétramères de transthyrétine aboutissant à une anomalie de conformation des monomères de transthyrétine qui vont s'accumuler dans l'ensemble de l'organisme à l'exception du système nerveux central.

Plus de 140 mutations sont été identifiées à ce jour [5] et aboutissent à un phénotype clinique

- soit à dominance de neuropathie périphérique
- soit à dominance d'atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque, arythmies)
- soit à des phénotypes intriqués.

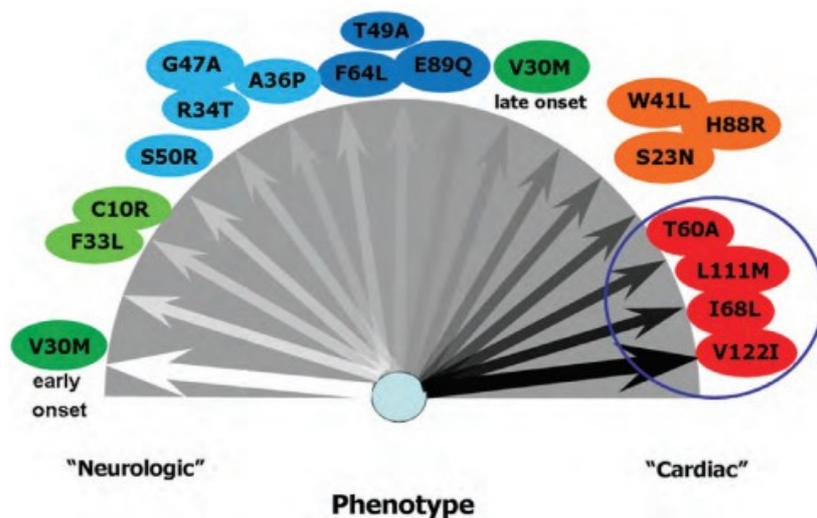


Figure 6. Correspondance génotype-phénotype dans l'amylose à transthyrétine héréditaire d'après Rapezzi C et al (2013) [6]

Le gène de la transthyrétine est localisé sur le chromosome 18 et une substitution d'un seul acide aminé parmi les 127 composant ce gène entraîne une instabilité des hétérotétramères de transthyrétine et la constitution de fibrilles amyloïdes par les monomères.

La nomenclature des mutations indique l'acide aminé normal et sa position suivi de qui lui est substitué (par exemple Val50Met correspond à la substitution d'une valine par une méthionine en position 50) [4]. La mutation reportée la plus fréquente est Val50Met.

Certaines régions du globe sont particulièrement touchées avec notamment une zone d'endémie au Portugal (amylose dite « portugaise »).

	Hereditary (hATTR-CM)	Wild-Type (wtATTR-CM)
Age of onset	Variable (30–80 yrs) dependent on the mutation	Average 75 yrs, usually >60 yrs
TTR genotype	Abnormal, single nucleotide mutation	Normal
Heritability	Autosomal dominant (50% chance of passage to offspring)	Not known to be heritable
Predominant countries of origin	Val122Ile: U.S., U.K., Western Africa Thr60Ala (Appalachian mutation): U.S., U.K. (predominately Northern part of Republic of Ireland) Val30Met: Sweden, Portugal, Japan Leu111Met: Denmark Ile68Leu: Italy	No known geographic disparities

Figure 7. Comparaison de l'histoire naturelle de l'amylose à transthyréline héréditaire et sénile d'après Ruberg FL et al (2019) [4]

2.3 Dépistage

Les recommandations de l'ESC [12] sont adaptées pour poser un diagnostic positif d'amylose cardiaque devant des manifestations cliniques évocatrices rappelées supra, impliquant ainsi une maladie caractérisée par des atteintes organiques évoluées.

Parmi les amyloses ATTR dépistées, un test génétique sera réalisé même si dans la grande majorité des cas, aucune mutation ne sera retrouvée permettant ainsi de conclure au diagnostic d'amylose cardiaque ATTR « sénile » ou « sauvage ».

Dans une très faible proportion de cas, une mutation de la TTR sera identifiée et posera le diagnostic de primo-découverte d'amylose ATTR héréditaire, ceci n'impliquant pas de particularité de prise en charge thérapeutique pour le cas index mais une enquête familiale et un dépistage présymptomatique des apparentés. Il s'agit de ce dernier type d'amylose dont notre étude fait l'objet.

2.4 Pronostic

Le pronostic est différent en fonction du type de mutation retrouvée. Ainsi la médiane de survie après le diagnostic a été évaluée [7]

- à 31 mois pour les patients atteints d'amylose cardiaque par mutation Val142Ile
- à 69 mois pour les patients porteurs d'une amylose cardiaque due à une autre mutation
- à 57 mois chez les patients ayant une amylose cardiaque sans mutation (amylose sénile)

De même, une mutation non Val50Met était de plus mauvais pronostic sur un critère composite associant mortalité toute cause, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, implantation de stimulateur cardiaque, de défibrillateur ou resynchronisateur dans une étude japonaise de 2008 [41].

L'atteinte cardiaque est un facteur pronostique majeur de l'amylose ATTR héréditaire et sa détection précoce cruciale notamment depuis l'avènement des nouveaux traitements oraux contre la maladie.

En effet, les altérations fonctionnelles des dépôts amyloïdes sur les organes cibles dépendent de la quantité de protéines amyloïdes accumulées et l'ensemble de traitements actuellement proposés dans l'arsenal thérapeutique ont pour effet de stopper l'accumulation supplémentaire de ces dépôts de sorte qu'une fois les atteintes organiques patentées symptomatiques constatées, ces atteintes seront irréversibles.

Seule une étude réalisée sur un faible effectif [13] a pu montrer une régression partielle de la dénervation myocardique après traitement par ARN interférent.

Une autre étude a pu montrer l'absence de modification des paramètres biochimiques et échocardiographiques sous Tafamidis [14].

Cela démontre l'intérêt du dépistage de cette pathologie à un stade présymptomatique avant la constatation des altérations fonctionnelles des organes cibles.

A un stade tardif le traitement sera essentiellement symptomatique et souvent limité aux diurétiques. Les traitements usuellement proposés dans l'insuffisance cardiaque avec en premier lieu les bloqueurs du système rénine angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et les bêta-bloquants sont déconseillés car susceptibles d'aggraver la symptomatologie de la neuropathie autonome et de précipiter les troubles de la conduction cardiaque mortels (bloc auriculo-ventriculaire complet).

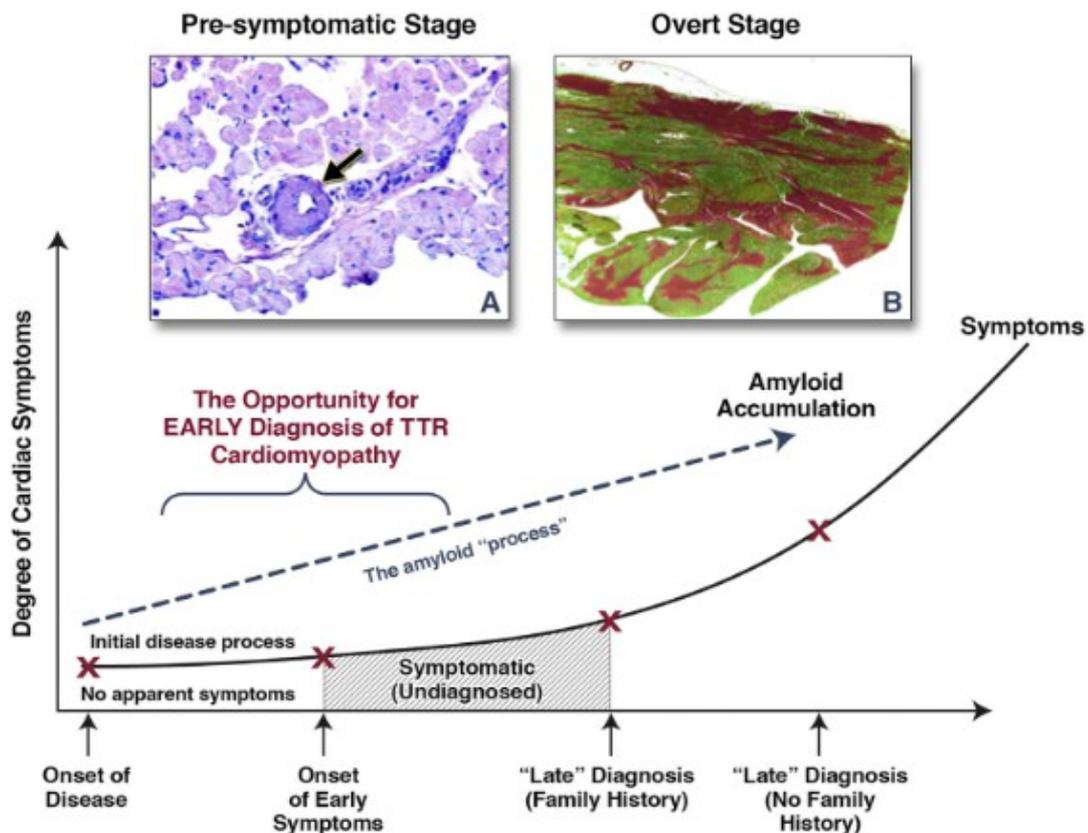


Figure 8. L'intérêt du diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyréine d'après Arbustini et al, JACC Cardiovasc Imaging (2014) [15]

Du fait de la prévalence faible à modérée de l'amylose ATTR, le dépistage systématique de cette pathologie en population générale comme il est proposé pour certains cancers n'apparaît pas approprié du fait d'une prévalence insuffisante.

En revanche, la détection précoce de l'amylose ATTR de manière ciblée sur des populations à haut risque de la développer est primordial.

Dans l'amylose ATTR sauvage dite « amylose sénile », il n'y a pas de facteur de risque net hormis l'âge pour permettre de justifier un dépistage ciblé.

Dans l'amylose à TTR mutée, le dépistage au stade pré-symptomatique de l'atteinte cardiaque des apparentés ou de patients présentant une forme neurologique prend tout son sens.

S'agissant d'une pathologie à transmission autosomique dominante. Le risque, pour un apparenté de premier degré d'un sujet présentant une mutation de la TTR, de présenter lui même cette mutation est de 50 %.

Même si la pénétrance élevée (>80 % pour la mutation Val50Met) et l'expressivité ne sont pas totales, un dépistage au stade présymptomatique de l'amylose cardiaque ATTR chez les apparentés de premier degré portant également la mutation est rendu nécessaire du fait de la gravité de la maladie et de l'existence d'un traitement susceptible d'en ralentir voire stopper l'évolution.

C'est dans le cadre du dépistage présymptomatique des apparentés ou du dépistage de l'atteinte cardiaque chez des cas index diagnostiqués porteurs d'une mutation de la TTR devant une atteinte neurologique, que se situe le cadre de notre étude.

En effet, l'atteinte cardiaque de la maladie débute par l'altération des terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques à destination cardiaque qui est non visible macroscopiquement à la phase initiale mais seulement à l'échelle de la cellule nerveuse, d'autant plus que la neuropathie autonome cardiaque peut évoluer indépendamment d'une éventuelle cardiomyopathie restrictive associée.

2.5 Particularités du traitement

Le traitement historique de référence de l'amylose à transthyrétine est la transplantation hépatique, la protéine TTR étant synthétisée par le foie.

La transplantation hépatique a montré des bénéfices sur la survie [8], [9] et demeurait jusqu'à récemment le traitement gold-standard [10], [11], mais dont l'accessibilité était limitée du fait du nombre limité de greffons.

De nouveaux traitements par voie orale arrivés sur le marché récemment ont opéré un véritable changement de paradigme car pouvant être diffusés beaucoup plus largement.

Ces molécules déjà sur le marché ou en cours de développement comprennent notamment

- les stabilisateurs des tétramères de TTR
- les oligonucléotides antisens
- les ARN interférents.

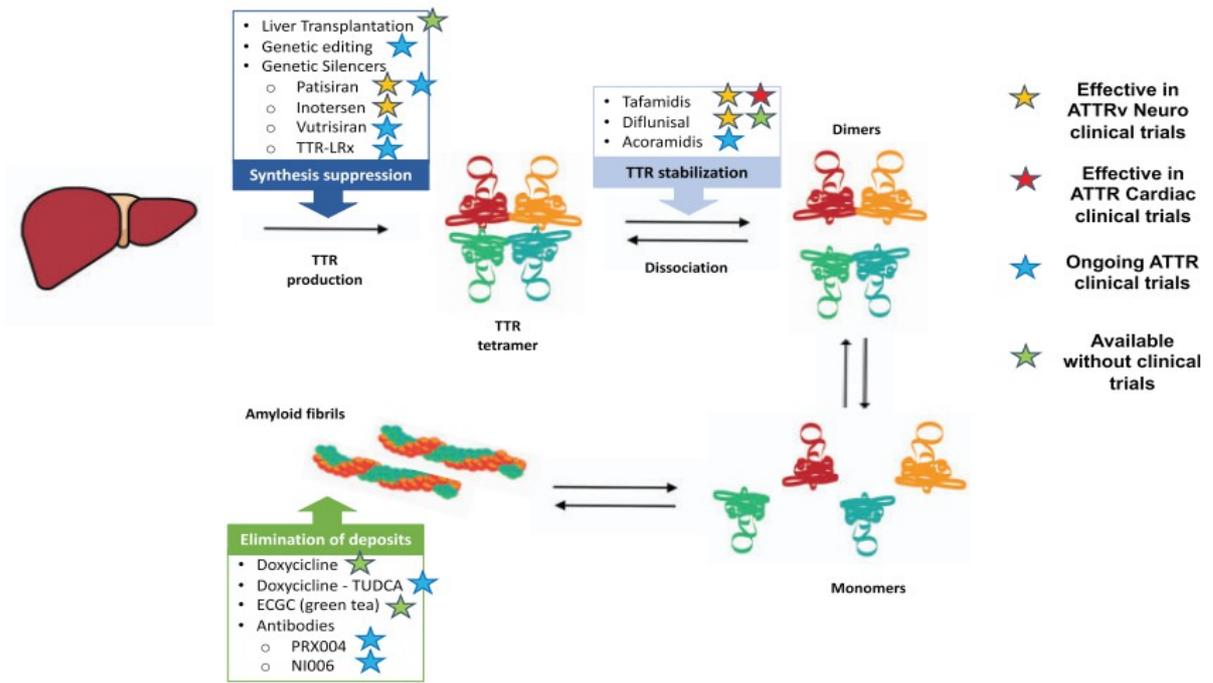


Figure 9. Les traitements oraux de l'amylose à transthyréline d'après la Société Européenne de Cardiologie (2021) [12]

Les autorités de santé européennes, et notamment l'Agence Européenne du Médicament (EMA), ont accordé des autorisations de mise sur le marché pour les stabilisateurs de tétramères (tafamidis) et les inhibiteurs de la production hépatique de transthyréline.

La société européenne de cardiologie a émis des recommandations récentes qui réitèrent la place centrale du tafamidis qui est le traitement le plus prescrit à l'heure actuelle.

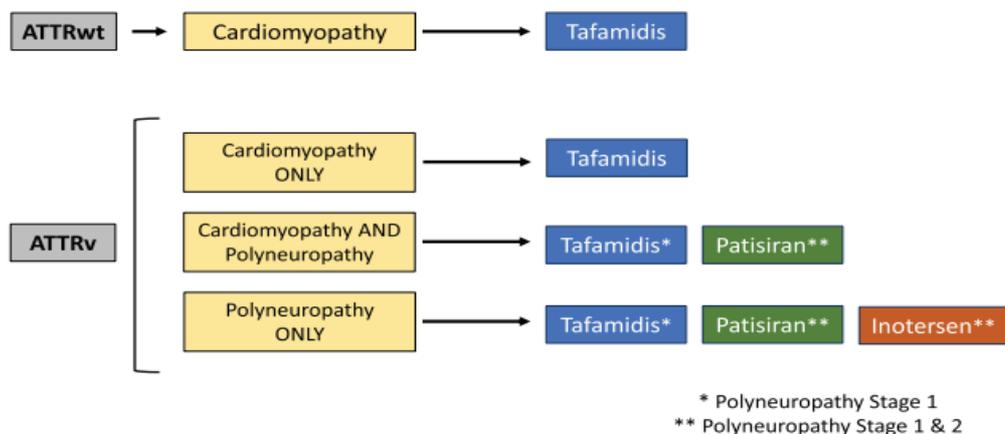


Figure 10. Recommendations de traitement d'après la Société Européenne de Cardiologie [12]

3 : La scintigraphie à la méthyliodobenzylguanidine (MIBG)

3.1 Introduction et historique

3.1.1. Propriétés diagnostiques

La scintigraphie MIBG couplée à ^{123}I est une méthode déjà validée dans les années 1980 pour évaluer l'innervation sympathique cardiaque [35], [36] et déjà été utilisée pour cela dans le cadre de l'évaluation de la dénervation myocardique dans l'amylose ATTR [1], [2], [3].

On constate dans l'amylose une diminution du stockage présynaptique des catécholamines traduite par une baisse de captation de MIBG et une baisse du tonus parasympathique traduite par une baisse de réponse aux parasympatholytiques comme l'atropine.

La MIBG, découverte en 1980 [34], est issue de la modification chimique de la guanethidine qui est un analogue de la noradrénaline qui pénètre dans les terminaisons nerveuses par un processus de capture spécifique. A l'inverse de la noradrénaline est libérée dans la synapse, la MIBG n'est pas catabolisée et est stockée dans des granules dans les terminaisons nerveuses.

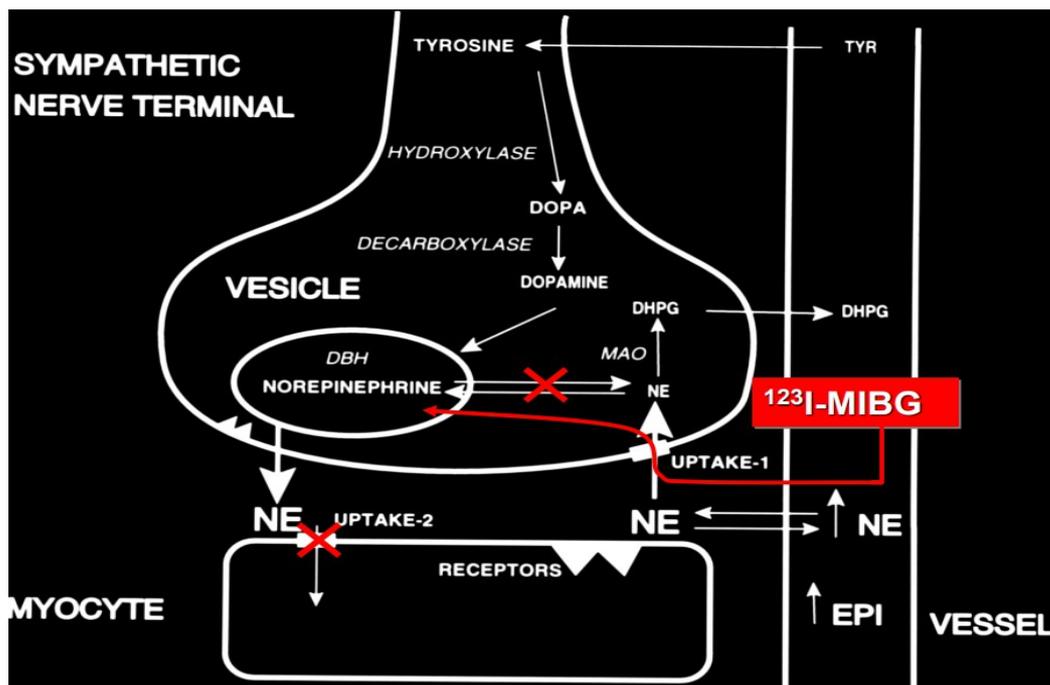


Figure 11. Métabolisme présynaptique de la MIBG d'après cours INSTN Saclay, Pr F. Rouzet

Dans cette scintigraphie, la MIBG dispose d'un rôle de vecteur qui est associé à un traceur radioactif, l'iode 123. Ainsi l'intensité de l'hyperfixation de I123 couplé à la MIBG est un reflet de l'activité des terminaisons nerveuses.

Certaines affections peuvent rendre la scintigraphie MIBG anormale comme les différentes cardiopathies (ischémique, hypertrophique, dilatée et l'insuffisance cardiaque) et des maladies neurologiques associées à la présence de corps de Lewy (maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy).

De même, certains médicaments (antidépresseurs tricycliques, sympathicomimétiques) peuvent diminuer la captation et/ou la rétention de MIBG (réserpine, labétalol, inhibiteurs calciques, antidépresseurs tricycliques, agents sympathicomimétiques, cocaïne, phénothiazines).

Table 1 Most important medications that may affect organ uptake of MIBG

Drug	Mechanism of interference (known or expected)	Discontinuation prior to MIBG scan (days)	
Opioids	Uptake inhibition	7–14	
Cocaine	Uptake inhibition	7–14	
Tramadol	Uptake inhibition	7–14	
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline and derivatives, imipramine and derivatives, amoxapine, doxepine, others	Uptake inhibition	7–21
Sympathomimetics ^a	Phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phenylephrine, amphetamine, dopamine, isoproterenol, salbutamol, terbutaline, phenoterol, xylometazoline	Depletion of granules	7–14
Antihypertensive/ cardiovascular agents	Labetalol	Inhibition uptake and depletion	21
	Reserpine	Depletion and transport inhibition	14
	Bretylium, guanethidine	Depletion and transport inhibition	14
	Calcium channel blockers (nifedipine, nicardipine, amlodipine)	Increased uptake and retention	14
Antipsychotics	Phenothiazines ^b (chlorpromazine, promethazine, fluphenazine, others)	Uptake inhibition	21–28
	Thioxanthenes (maprotiline, trazolone)	Uptake inhibition	21–28
	Butyrophenones (droperidol, haloperidol)	Uptake inhibition	21–28
	Loxapine	Uptake inhibition	7–21

^a Components of bronchodilators, decongestants and diet aids.

^b Frequent components of antiemetic and antiallergic agents.

Tableau 1. Les traitements interférents dans le métabolisme de la MIBG d'après l'Association européenne de médecine nucléaire et le groupe européen de cardiologie nucléaire (2010) [20]

Diverses études ont déjà établi que l'intensité de la fixation de l'I123-MIBG était un bon reflet de l'altération des terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques et donc indirectement des dépôts amyloïdes myocardiques [22], [23], [24].

Cette technique est donc déjà validée pour détecter la dénervation cardiaque avant le stade de l'insuffisance cardiaque symptomatique et même avant les anomalies échocardiographiques [25].

L'intérêt de la scintigraphie MIBG dans l'amylose ATTR héréditaire est renforcée par le fait que la dénervation myocardique y est constatée à un stade plus précoce que dans les autres types comme l'amylose AL ou l'amylose ATTR sauvage (amylose sénile) [24], [25], [26].

L'étude américaine ADMIRE-HF [27] a pu montrer que la valeur du rapport H/M constitue un facteur pronostique de mortalité et de survenue d'événement rythmique dans l'insuffisance cardiaque et la cardiopathie ischémique en général et non seulement dans l'amylose avec un seuil $< 1,60$ significativement péjoratif comparativement au groupe $> 1,60$. Ce facteur pronostique était d'ailleurs plus robuste que la valeur de FEVG dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée.

Une valeur seuil pathologique du rapport H/M $< 1,60$ a été proposée dans une étude portugaise ayant étudié la valeur pronostique de la scintigraphie MIBG dans l'amylose à transthyrétine héréditaire avec une mortalité de 42 % dans le groupe $< 1,60$ et de 7 % sans le groupe $> 1,60$. [28].

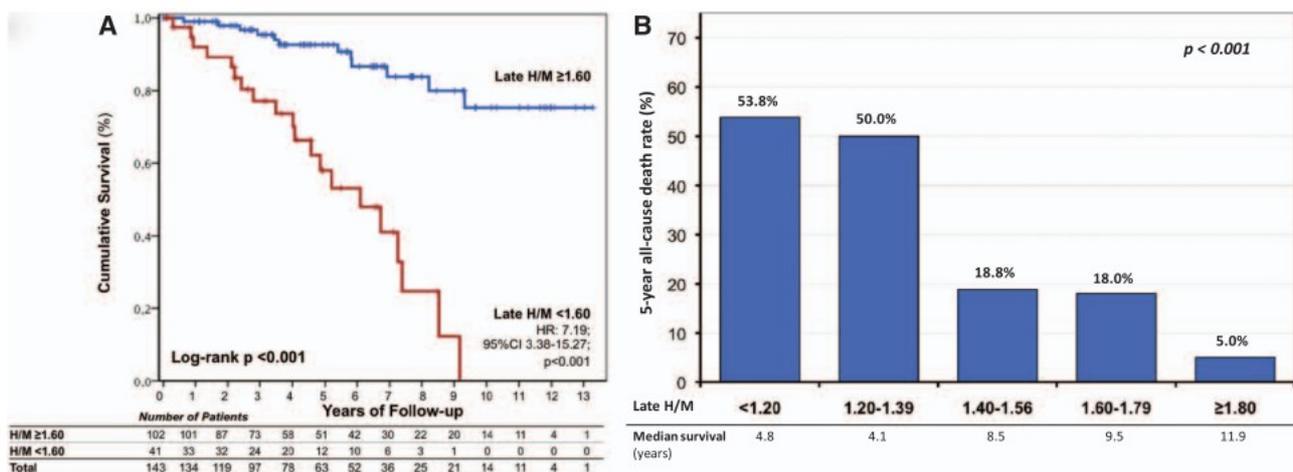


Figure 12. Valeur pronostique du rapport H/M dans l'amylose à transthyrétine héréditaire d'après Coutinho et al. (2013) [28]

En 2016, une étude française [39] dont l'objectif était de comparer les techniques d'évaluation de la dysautonomie cardiaque du risque de mort subite dans l'amylose ATTR héréditaire après transplantation hépatique a pu montrer que les patients avec un rapport H/M < 1,43 avaient une survie à 5 ans de 62 % contre une survie de 93 % pour les patients ayant un rapport H/M > 1,43 ($p < 0,0001$). Dans cette étude, la scintigraphie MIBG et le test à l'atropine étaient les paramètres les plus représentatifs de la dysautonomie cardiaque et du risque de mort subite comparativement aux scores cliniques, à la fréquence cardiaque moyenne et aux paramètres de variabilité sinusale du Holter ECG.

La tomoscintigraphie présente des avantages pour étudier la distribution régionale de la MIBG sur le myocarde, comparativement à l'analyse planaire qui est la plus couramment utilisée et qui ne fournit qu'une analyse globale. Les études de la tomoscintigraphie MIBG chez les patients atteints d'amylose (AL ou ATTR) ont mis en évidence une réduction de la fixation dans les segments inféro-latéraux.

Cependant, une hypofixation MIBG dans le territoire inférieur peut s'observer chez le sujet sain comme conséquence d'une hyperfixation hépatique de MIBG physiologique, rendant l'interprétation de l'hypofixation segmentaire dans ce territoire parfois difficile [18], [40].

En 2009, une étude japonaise [21] a montré que la captation de MIBG sur les parois inférieure et l'apex apparaissent significativement plus faibles que sur la paroi antérieure chez le sujet sain ($p < 0,05$), source d'un potentiel facteur de confusion.

En 2018, une étude française [42] dont l'objectif était de comparer la contribution respective de la scintigraphie osseuse ^{99m}Tc -diphosphonates (détectant les dépôts amyloïdes) et la scintigraphie MIBG (détectant la dénervation myocardique) chez les patients ayant une mutation de la TTR a abouti à trois conclusions majeures :

- d'une part, quand la scintigraphie MIBG est normale, la scintigraphie osseuse est normale dans la quasi-totalité des cas (sauf pour les mutations rares comme Ala56Pro et Arg34Gly).
- Près d'un porteur asymptomatique d'une mutation de la TTR sur deux présente une scintigraphie MIBG anormale dont la moitié d'entre eux ont une scintigraphie osseuse

normale. Ainsi 29 % des patients asymptomatiques présentent une dénervation myocardique attestée en scintigraphie MIBG malgré une scintigraphie osseuse négative, faisant de ce dernier un mauvais examen pour le dépistage précoce de l'atteinte précoce de l'amylose ATTR héréditaire.

- enfin, le pattern de fixation de la MIBG et des traceurs osseux est différent : anomalies MIBG préférentiellement à l'apex et sur la paroi inférieure alors que les anomalies en scintigraphie osseuse étaient plus intenses sur le septum avec une relative épargne apicale (comme observé en échocardiographie lors de la mesure du strain longitudinal global).

3.1.2 Pharmacocinétique de la MIBG

La MIBG est physiologiquement excrétée par voie rénale. Environ 70–90% de l'activité injectée est éliminée en 48h.

La MIBG se distribue physiologiquement au niveau majoritairement hépatique mais aussi splénique, pulmonaire, salivaire, thyroïdien, musculaire strié et cardiaque.

Les glandes surrénales saines ne fixent pas la MIBG mais une faible fixation peut être notée à 48h chez 15 % des sujets sains. Il n'existe pas de fixation osseuse de la MIBG [20].

3.2. Protocole d'acquisition

Comme pour tout examen d'imagerie, une information orale ou écrite est remise au patient sur l'intérêt, les effets indésirables et les risques éventuels de l'examen.

Une voie veineuse périphérique pour l'administration du radiotracer est effectuée.

Un blocage thyroïdien systématique par 130 mg d'iodure de potassium inhibe la capture thyroïdienne d'iode ^{123}I libre. Une heure après le blocage thyroïdien, on procède à l'injection par voie intraveineuse lente de 185 mBq de ^{123}I -MIBG.

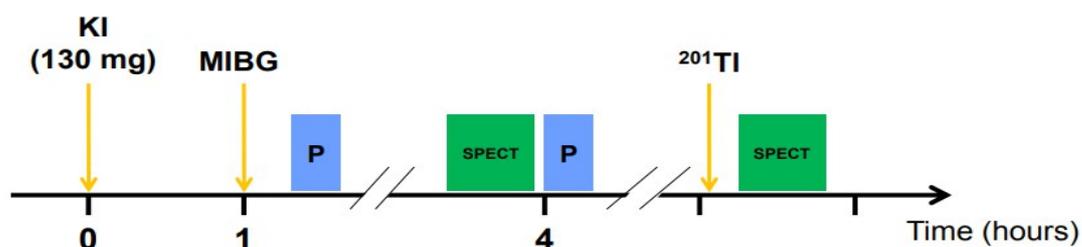


Figure 13. Protocole de l'examen d'après Cours INSTN Saclay, Pr F. Rouzet. A Bichat, les deux SPECT (tomographies) sont effectuées simultanément.

3.2.1. Scintigraphie planaire

Les acquisitions sur la caméra de scintigraphie sont effectuées à 20 min et à 4h post injection avec une acquisition planaire, autour de la fenêtre d'émission de l'iode 123 (159 keV généralement avec une fenêtre +/- 7,5 %) réalisée par face antérieure, en décubitus dorsal, bras le long du corps.

Ce délai 20 min/4h est à impérativement respecter car il permet de calculer la clairance de la MIBG (WOR).

L'intensité de fixation est mesurée à l'aide d'une ROI (Region of Interest) délimitant les contours du ventricule gauche. Une seconde ROI est mesurée dans le médiastin supérieur pour servir de référence (bruit de fond). Le rapport des ROI cardiaque/ROI médiastinal correspond au rapport dit « H/M »

Le wash-out est défini par le pourcentage de baisse intensité de fixation entre l'acquisition précoce à minutes et l'acquisition tardive à 4h $WOR = (H/M \text{ à } 4h - H/M \text{ à } 20 \text{ min}) / (H/M \text{ à } 20 \text{ min}) \times 100$.

A noter que les rapports H/M moyens décrits dans la littérature diffèrent significativement les uns des autres à cause d'une hétérogénéité des protocoles d'acquisition, du type de gamma-caméra utilisée notamment le rapport H/M apparaît plus haut lorsqu'un collimateur à énergie intermédiaire est utilisé comparativement à un collimateur à basse énergie [20], [30].

Sur la base de ces différences, des valeurs cut-off de H/M ont été publiées par des équipes japonaises [31], [32] en fonction du type de collimateur avec des algorithmes de conversion pour permettre des comparaisons.

La valeur prédictive du rapport H/M est à la fois décrit dans l'amylose AL et l'amylose ATTR et ne peut servir de moyen diagnostique pour les différencier même si le rapport H/M est décrit significativement plus bas dans l'amylose ATTR que dans les autres types d'amyloses qu'il ait ou non des signes échocardiographiques évocateurs d'amylose [25].

La scintigraphie osseuse pourrait jouer ce rôle, plusieurs études notamment celle de Perugini et al. ayant montré que l'hyperfixation osseuse est spécifique de l'amylose ATTR [19], [33] mais une fixation myocardique faible ou modérée a été rapportée dans un tiers des amyloses cardiaques AL par une étude italienne, devant faire nuancer la spécificité de la scintigraphie osseuse [16].

3.2.2. Tomoscintigraphie

A 3h30 post injection ou après l'acquisition planaire tardive de 4h , acquisition d'une tomoscintigraphie (SPECT ou TEMP) sur caméra CZT en décubitus dorsal, bras gauche relevé avec exploration de la perfusion myocardique au repos au ²⁰¹Tl (111 MBq, T = 73h et 135 keV) en double-isotope simultané.

3.3 Intérêt du coupage à la scintigraphie myocardique de perfusion

L'ischémie myocardique ou une séquelle d'infarctus interrompt la transmission sympathique qui aboutit à une dénervation.

Cette imagerie de perfusion en Thallium en double-isotope simultané a déjà été utilisée précédemment [29].

Cependant, la discordance perfusion conservée et innervation altérée n'est absolument pas spécifique de l'amylose et est un phénomène déjà reporté dans la cardiomyopathie dilatée et la cardiopathie ischémique. Dans cette dernière, les anomalies de perfusion endommagent les terminaisons nerveuses à destination myocardique résultant en un territoire cardiaque dénervé plus grand que le seul territoire hypoperfusé ou non perfusé au repos.

L'objectif de l'étude simultanée de la perfusion est d'éliminer une dénervation myocardique secondaire à une anomalie de la perfusion, qui ne correspond pas à l'atteinte observée dans l'amylose cardiaque, mais aussi à neutraliser d'éventuelles hypofixations artéfactuelles par atténuation pariétale.

3.4 Compte-rendu

Comme pour tout examen d'imagerie, les éléments indispensables devant figurer au compte rendu d'une scintigraphie MIBG comportent :

- l'indication communiquée par le clinicien
- la date de l'examen

- le modèle de caméra utilisée et sa date de mise en service
- l'identification du patient (nom, prénom, date de naissance)
- l'activité et le type de radiopharmaceutique injecté
- la chronologie des différentes acquisitions réalisées (planaires, tomographies),
- l'interprétation avec sur les acquisitions planaires le calcul du rapport H/M et sur la tomographie l'intensité régionale relative de la captation du radiotracer.
- l'étude de la perfusion myocardique effectuée
- la conclusion qui doit mentionner la présence ou non d'une dénervation myocardique globale ou régionale.

4 : Intérêt de l'analyse tomoscintigraphique MIBG / Thallium dans le dépistage précoce de l'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire

4.1 Rationnel de l'étude

La détection précoce des dépôts amyloïdes est devenu un enjeu majeur dans l'amylose à transthyrétine héréditaire ; ces patients porteurs d'une mutation du gène de la transthyrétine étant susceptibles de développer notamment une atteinte cardiaque, qui en grève le pronostic. En effet, d'une part, les dépôts de fibrilles de transthyrétine sur les différents organes sont irréversibles avec un pronostic sombre au stade de cardiopathie infiltrative patente atteint. D'autre part, l'arrivée sur le marché des traitements spécifiques par voie orale (stabilisateurs de tétramères de transthyrétine avec pour chef de file le tafamidis, ARN interférents, ...) permet de traiter les patients présentant une forme débutante avec une efficacité démontrée sur la mortalité et les symptômes d'insuffisance cardiaque.

Dans un travail précédent, notre groupe a montré que dans l'amylose ATTR héréditaire, la dénervation sympathique détectée par la scintigraphie à la MIBG précédait la mise en évidence de dépôts amyloïdes par scintigraphie au DPD. Ces résultats étaient basés sur la mesure du rapport H/M sur une acquisition planaire qui rend compte de manière globale sur l'intensité de la fixation cardiaque de la MIBG, mais ne permettent pas une analyse régionale. Or, la dénervation myocardique débute de manière segmentaire avec des anomalies qui apparaissent d'abord en distalité des fibres nerveuses autonomes (apex) puis progressent vers la base du ventricule gauche. La tomoscintigraphie permet cette analyse segmentaire donc elle paraît plus adaptée à la mise en évidence d'une dénervation débutante.

Cependant, nous savons aussi en particulier grâce à la scintigraphie de perfusion que des zones d'hypofixation peuvent être d'origine artéfactuelle notamment en présence d'une hyperfixation hépatique ou pulmonaire. Ce type d'artefact est dû en particulier à la technique de reconstruction des images tomographiques qui provoque une diminution de l'intensité du signal à proximité d'un foyer d'un foyer d'hyperfixation [43].

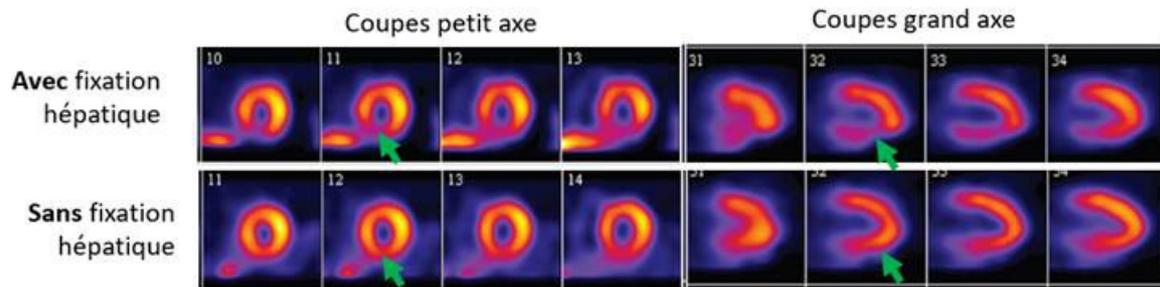


Figure 14. Exemple d'hypofixation artificielle de la paroi inférieure du ventricule gauche en lien avec une hyperfixation hépatique. L'artefact se normalise après la clairance hépatique du traceur.

Dans les atteintes précoces le rapport H/M n'est pas ou peu altéré. Ce sont donc les anomalies segmentaires qui permettront de porter le diagnostic et d'initier un traitement long et coûteux.

Il est donc fondamental de différencier les signes véritables d'une dénervation débutante, de simples artefacts dus à la technique de l'examen.

L'objet de ce travail de recherche est d'étudier la valeur additionnelle de l'analyse tomoscintigraphique comparée à l'analyse planaire seule pour la détection précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose ATTR héréditaire. Ainsi, la population dont le rapport H/M en scintigraphie planaire était pathologique n'ont pas été inclus, la dénervation myocardique étant considérée comme évidente et déjà supportée par de nombreuses études. Aucune étude n'avait jusqu'alors étudié le pronostic des patients présentant une mutation de la TTR ayant un rapport H/M conservé.

4.2 Objectifs de l'étude

4.2.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'analyse de la tomoscintigraphie permet un dépistage plus précoce des patients ayant une amylose cardiaque ATTR héréditaire, comparativement à l'analyse planaire qui est actuellement validée. Il s'agissait de la première étude évaluant les propriétés diagnostiques de la tomoscintigraphie pour le dépistage précoce de l'amylose ATTR héréditaire.

4.2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- d'étudier l'impact éventuel des artefacts scintigraphiques susceptibles de générer des facteurs de confusion pour l'appréciation de la dénervation segmentaire (hauteur et proximité du foie par rapport au cœur, hyperfixation pulmonaire) en étudiant si ces artefacts conduisent à un diagnostic de dénervation myocardique alors que les patients sont jugés indemnes d'une amylose cardiaque par la décision de la RCP
- évaluer la corrélation entre différentes variables (test à l'atropine, strain longitudinal global, score végétatif, score PND) et les paramètres tomoscintigraphiques

4.3 Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective.

Les critères d'inclusion étaient :

- la réalisation d'une scintigraphie en double isotope MIBG/Thallium (comprenant une tomoscintigraphie sur caméra CZT) pour une recherche de dénervation myocardique
- chez des porteurs d'une mutation de la TTR, suivis par le Centre de Référence des Maladies Rares sur l'amylose cardiaque à transthyrétine (Pr M. Slama, Dr V. Algararrondo).
- avec un rapport H/M $\geq 1,80$ indiqué sur le compte rendu de l'examen. Le seuil de $<1,80$ a été retenu comme abaissé à partir des données préliminaires publiées lors d'un travail précédent [42] réalisé avec la même caméra et qui avait déterminé un rapport H/M à 4h chez le sujet sain à $2,15 \pm 0,15$ et donc une dénervation définie par un rapport H/M $< 1,85$ ($2,15$ retranchée de 2 écarts-types). Dans cette étude, nous avons souhaité prendre une marge en retenant les valeurs jusqu'à un seuil de $1,80$.

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée à partir des scintigraphies réalisées dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Bichat-Claude Bernard (Pr D. Le Guludec, Pr F. Rouzet) entre avril 2015 et décembre 2018. Cette période d'intérêt a été déterminée ainsi car le protocole de l'examen MIBG/Thallium a débuté dans ce centre en avril 2015 (alors qu'il était auparavant réalisé en MIBG/MIBI).

4.4 Méthodes

4.4.1 Recueil des données scintigraphiques

Une relecture complète des scintigraphies tant pour les acquisitions planaires que pour les acquisitions tomoscintigraphiques a été effectuée en double-aveugle (R. Louvet, Dr E. Piekarski). Les paramètres recueillis étaient le nom et prénom du patient, sa date de naissance, la date de l'examen. Sur les acquisitions planaires étaient recueillis :

- le nombre de coups d'une ROI délimité par les contours du ventricule gauche
- le nombre de coups d'une ROI centrée sur le médiastin antérieur (afin de calculer le rapport H/M)
- le nombre de coups d'une ROI centrée sur l'hémichamp pulmonaire droit (afin d'évaluer quantitativement l'hyperfixation pulmonaire).

La scintigraphie MIBG comportait des acquisition planaires antérieure et postérieure (10 minutes d'acquisition sur Symbia T2, Siemens, Erlangen Germany) avec des collimateurs de haute-résolution à basse énergie, une matrice de 128 x 128, et une fenêtre de 20 % centrée sur le pic d'émission de l'iode 123 (159 keV).

Ces acquisitions planaires étaient réalisées 20 minutes et 4 heures après l'injection de ¹²³I-MIBG après blocage thyroïdien par iodure de potassium.

Des acquisitions tomoscintigraphiques complémentaires d'une durée de 12 minutes ont été réalisées à 4 heures sur une caméra CZT (D-SPECT, Spectrum Dynamics, Palo Alto, CA, USA).

Pour déterminer une éventuelle discordance perfusion/dénervation myocardique, une tomoscintigraphie myocardique complémentaire de repos au Thallium 201 a été pratiquée pour l'évaluation de la perfusion segmentaire myocardique (sur la même caméra CZT) en double isotope simultané.

Pour les acquisitions planaires, des ROI (region on interest) ont été tracées sur les contours du ventricule gauche, puis dans le médiastin supérieur afin de calculer la captation myocardique de MIBG en calculant de rapport Coeur/Médiastin (ou H/M).

Une ROI sur le champ pulmonaire droit a également été relevée pour l'évaluation de la captation pulmonaire du traceur.

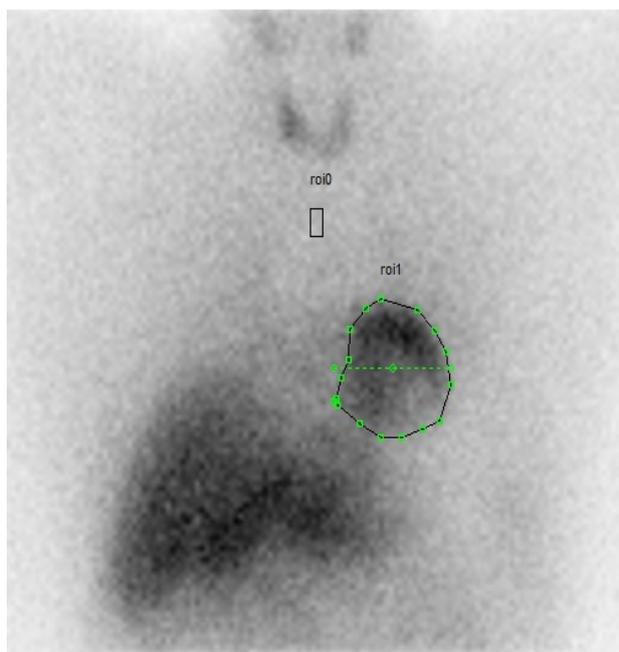


Figure 15. Scintigraphie MIBG planaire d'un patient de l'étude : roi0 (médiastin), roi1 (cœur)

Sur les acquisitions tomoscintigraphiques étaient recueillis

- la hauteur relative du foie par rapport au cœur (absent / < 50 % / > 50 %)
- l'existence d'un contact de fixation scintigraphique entre le cœur et le foie (présent / absent)
- la présence d'une hyperfixation du ventricule droit (présent / absent)
- l'intensité de fixation pour chacun des 17 segments en MIBG et en Thallium.

L'étude tomoscintigraphique s'est fondée sur la segmentation myocardique en 17 segments et l'intensité de la fixation du traceur a été cotée de 0 à 3 tant pour la scintigraphie MIBG que pour la scintigraphie au Thallium. Un score sommé MIBG était calculé par sommation des scores de fixation pour chacun des 17 segments.

- 0 : < 40 % de l'intensité maximale
- 1 : 41-52 % de l'intensité maximale
- 2 : 53-64 % de l'intensité maximale
- 3 : > 65 % de l'intensité maximale

L'analyse de la discordance (% de fixation Thallium - % de fixation MIBG) a été calculée pour chacun des 17 segments et considérée comme significative dès qu'elle atteignait 10 points de pourcentage. Un score de discordance segment par segment a été calculé ainsi qu'un score de dénervation globale par sommation du nombre de segments présentant une discordance (ou « mismatch »).

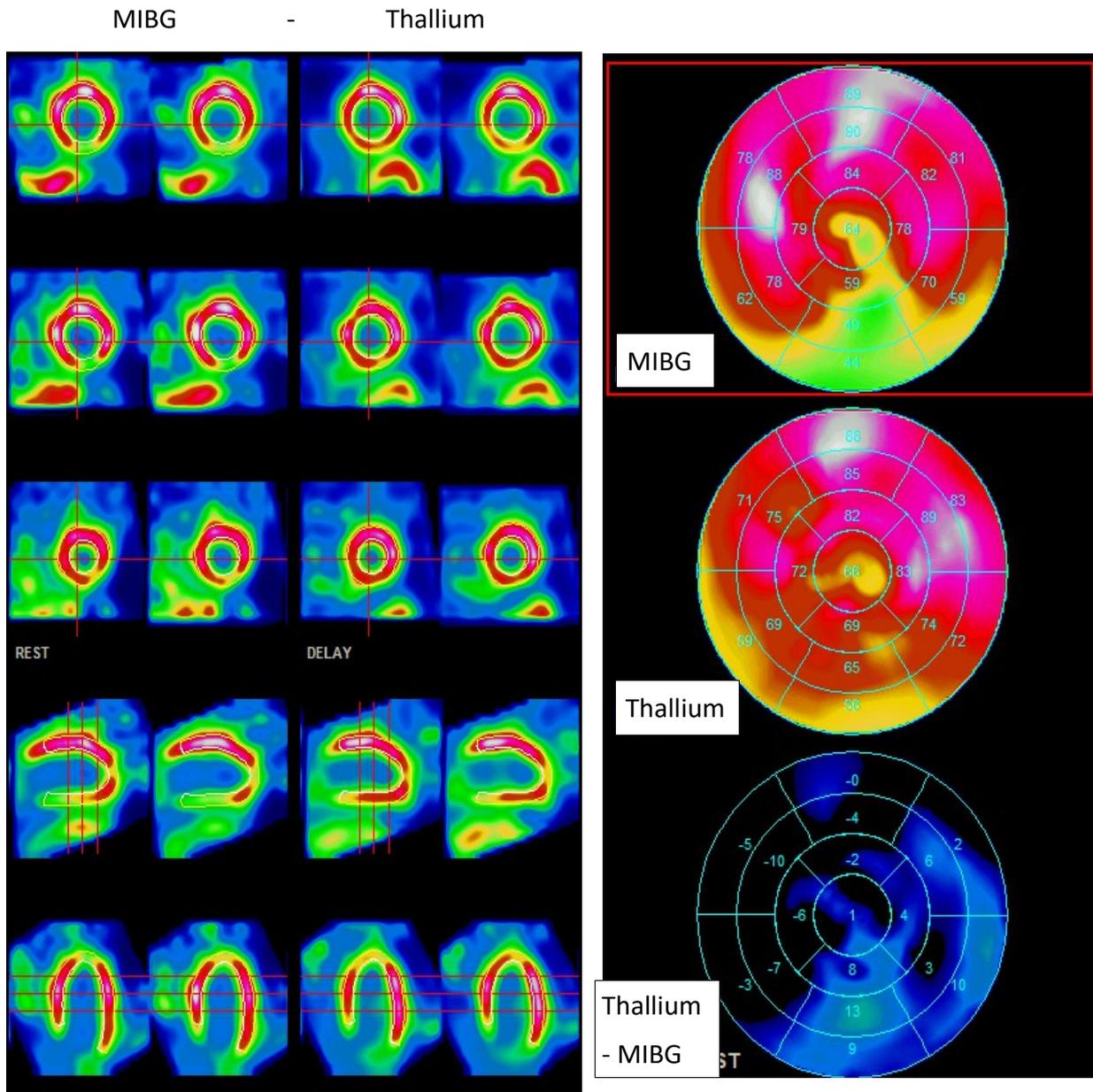


Figure 16. Tomoscintigraphie MIBG-Thallium

On peut observer sur cette tomoscintigraphie MIBG-Thallium chez un patient de l'étude une dénervation myocardique segmentaire sur la paroi inférieure.

A droite, représentation sur un modèle à 17 segments (MIBG, Thallium et image de soustraction pour le mismatch) : Ici la dénervation était significative à 10 points de pourcentage en inféro-médian et inféro-latéro-basal correspondant à un score de mismatch à 2/17.

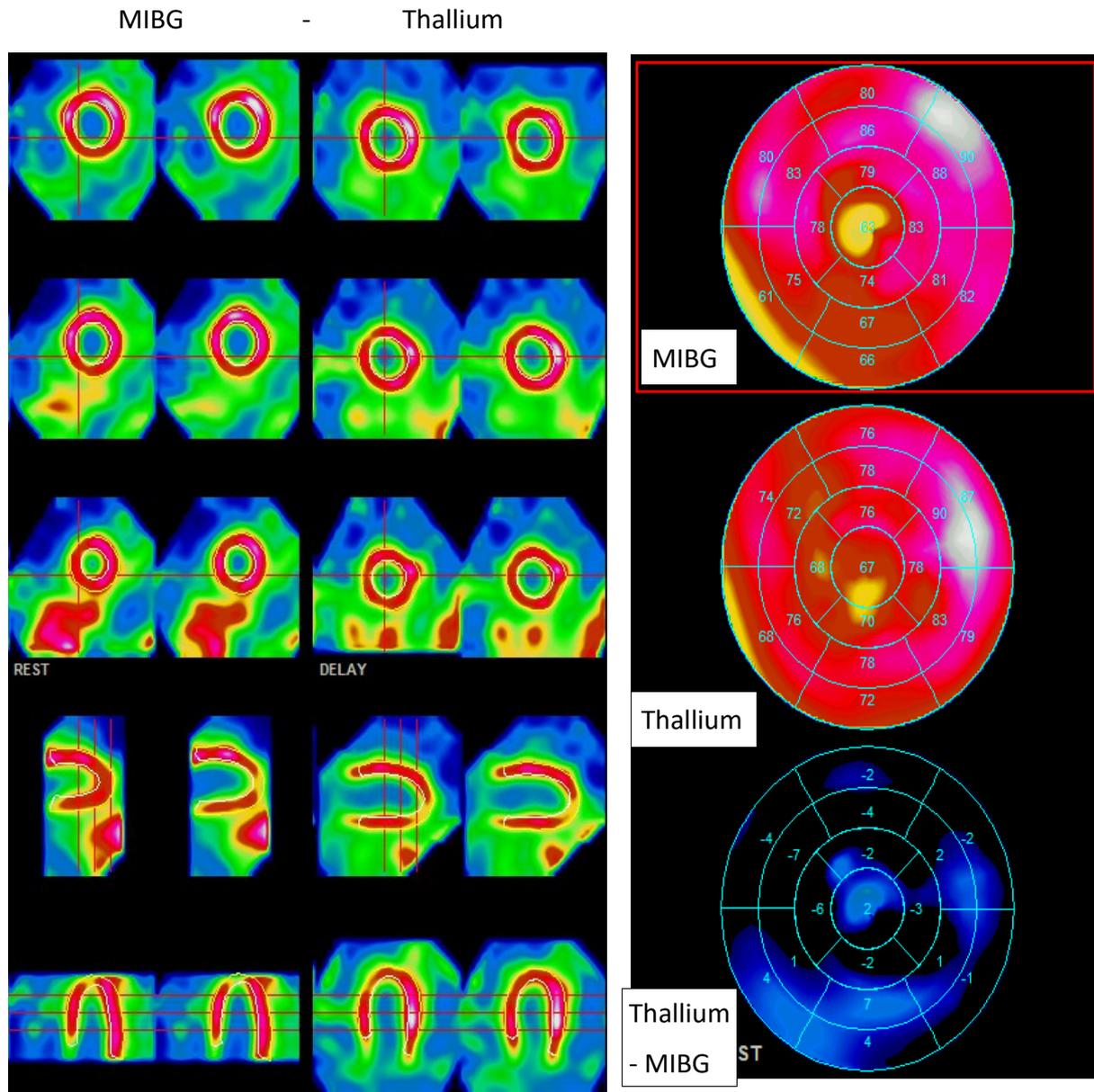


Figure 17. Tomoscintigraphie MIBG-Thallium

Sur cet examen, l'innervation myocardique en MIBG et la perfusion myocardique en Thallium sont homogènes et superposables. Le score de mismatch est à 0, car aucun des 17 segments n'atteignait un mismatch de 10 points de pourcentage, permettant de conclure à l'absence de dénervation myocardique chez un autre participant de l'étude.

Enfin, une approche qualitative de la présence d'une dénervation myocardique globale ou segmentaire (présente / absente) était déterminée en double-aveugle par les opérateurs.

Une troisième lecture a été pratiquée (Pr. F. Rouzet) pour 12 patients / 107 faisant l'objet d'une discordance de lecture entre les deux premiers opérateurs pour adjudication définitive.

4.4.2 Recueil des données cliniques

Les patients inclus pour l'examen scintigraphique étaient initialement adressés par le Centre de Référence de l'Amylose à transthyrétine héréditaire (Pr M. Slama) – hôpital Bichat-Claude Bernard qui collige dans une base informatique les données initiales et de suivi des patients porteurs d'une mutation de la transthyrétine adressés dans leur centre.

Ces données étaient à la fois

- anamnestiques (type de mutation, port d'un stimulateur cardiaque, traitement antiamyloïde éventuellement déjà introduit, transplantation hépatique),
- cliniques (scores végétatifs et PND, classe NYHA),
- pharmacologiques (test à l'atropine),
- biologiques (troponine, peptides natriurétiques),
- échocardiographiques (SIV, MVG indexée, volume OG, FEVG, E/E', TAPSE, PAPs, SLG),
- électrocardiographiques (trouble rythmique ou conducteur, microvoltage),
- scintigraphiques (score de Perugini, rapport H/M en scintigraphie MIBG)
- d'IRM (rehaussement tardif).

Au terme d'une évaluation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire sur l'ensemble de ces données, une adjudication est effectuée par les cliniciens du centre de référence sur la présence ou l'absence d'une amylose cardiaque, les patients porteurs d'une mutation de la transthyrétine pouvant ou non développer une amylose cardiaque selon le type de mutation, la pénétrance et l'expressivité variables.

Les données cliniques étaient enregistrées dans une base de données de suivi sur le logiciel RedCap dont nous avons pu avoir accès avec l'amabilité du Dr V. Algalarrondo du Centre de Référence de l'Amylose à transthyrétine héréditaire.

4.5 Analyses statistiques

Les patients ont été stratifiés en deux groupes selon leur statut porteur ou non d'une atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine par la décision de la RCP. Différents paramètres concomitants à cette évaluation (démographiques, électrocardiographiques, échocardiographiques et scintigraphiques) ont été testés.

Les comparaisons de moyennes ont été effectués à partir d'un test t de Student et les comparaisons de pourcentages par un test du Chi-2 à l'aide du logiciel MEDCalc (Version 20.218)

4.6 Résultats

Cent-trois patients répondaient aux critères d'inclusion dont 6 ont été éliminés faute d'une disponibilité de l'archivage des images scintigraphiques complètes dans le PACS.

Parmi les 97 patients restants, 6 patients ont été exclus de l'analyse en raison d'un examen non interprétable (artefacts liés à un problème d'acquisition ou indépendants de celui-ci comme des artefacts de fixation hépatique ou une dilatation VG majeure).

Les données cliniques étaient disponibles pour 78 des 91 patients présélectionnés.

Ainsi, 14 % des patients éligibles à partir de l'examen scintigraphique n'ont pas pu être inclus faute de disponibilité des données cliniques correspondantes.

Au terme du processus d'inclusion, ce sont donc 78 patients qui ont été analysés pour la suite de l'étude.

Tableau 2 : Population de l'étude (totale et selon le diagnostic de la RCP)

Paramètres	Population totale (n= 78)	Amylose (n= 23)	Non amylose (n= 55)	p
Âge moyen	49,7 ± 15,1	58,2 ± 11,1	46,3 ± 15,2	0,0011
Hommes	48,70% (n=38)	65,2 % (n=15)	43,80% (n=24)	0,09
Score de mismatch	2,4 ± 3,2	3,7 ± 4,0	1,9 ± 2,7	0,02
H/M	2,04 (min 1,80, max 2,60)	1,97 (min 1,80, max 2,1 + 1 outlier 2,40 (Glu61Lys) ± 0,14	2,07 (min 1,80, max 2,60) (± 0,22)	0,047
Perugini 0	85,9 % (n=67)	52,2 % (n=12)	100% (n=55)	< 0,0001
Perugini 1	7,7 % (n=6)	26,1 % (n=6)	0,00 % (n=0)	0,0001
Perugini 2	2,6 % (n=2)	8,7 % (n=2)	0,00 % (n=0)	0,03
Perugini 3	3,8 % (n=3)	13,0 % (n=3)	0,00% (n=0)	0,01
Mutation Val50Met	57,60% (n=45)	52,2 % (n=12)	60,00 % (n=33)	0,53
Ser97Tyr	11,50%	4,30%	14,50%	0,2
Ile127Val	3,80%	8,70%	1,80%	0,15
Val142Ile	3,80%	4,30%	3,60%	0,88
Ser97Phe	2,60%	4,30%	1,80%	0,88
Glu81Lys	3,80%	8,70%	1,80%	0,15
Glu74	1,30%	4,30%	0,00%	0,12
Thr69Ala	1,30%	4,30%	0,00%	0,12
Ala56Pro	1,30%	0,00%	1,80%	0,52
Domino	12,80% (n=10)	8,7 % (n = 2)	14,50% (n=8)	0,46
Score PND moyen	0,58 ± 0,88	1,1 ± 1,2	0,37 ± 0,60	0,001
Score végétatif moyen	15,2 ± 1,35	14,7 ± 2,08	15,5 ± 0,78	0,02
Test à l'atropine	36,5 ± 17,7	24,2 ± 12,5	41,8 ± 17,2	<0,0001
NYHA I	69,70%	43,40%	78,70%	0,002
NYHA II	30,30%	52,60%	21,30%	0,007
Stimulateur cardiaque	7,7 % (n=6)	17,4 % (n=4) **	3,6 % (n=2) ***	0,04
BNP moyen	34,6 ± 49,6	50,6 ± 57,8	27,3 ± 44,2	0,06
SIV moyen	9,18 ± 2,5	11,2 ± 3,1	8,4 ± 1,7	<0,0001
FEVG moyenne en %	64,1 ± 6,6	65,70 ± 6,5	63,5 ± 6,6	0,18
PAPs moyenne	26,7 ± 4,7	26,1 ± 5,0	27,0 ± 4,6	0,44
SLG moyen	-19,1% ± 2,2	-17,90% ± 2,2	-19,62% ± 2,1	0,002
Rythme sinusal	97,30%	95,20%	98,10%	0,48
Trouble conducteur	11,60%	15,00%	10,20%	0,54
Microvoltage	17,50%	31,60%	11,40%	0,03
Transpl. non domino	12,80%	26,10%	7,30%	0,02
Traitement par Tafamidis	15,60%	27,30%	10,90%	0,07

Les résultats sont présentés selon la moyenne ± déviation standard sauf indiqué différemment

4 Val50Met * 1 Val50Met, 1 Domino

On peut constater que 29,5 % de la population de l'étude est jugée porteuse d'une amylose cardiaque ATTR par décision de la RCP alors que cette population d'intérêt est réputée disposer d'une scintigraphie MIBG normale ou subnormale sur les critères communément admis jusqu'alors ($H/M > 1,80$). Cela permet de conclure que le rapport H/M au seuil 1,80 dispose d'une sensibilité insuffisante pour le dépistage des formes précoces d'amylose cardiaque ATTR. Ce manque de sensibilité était confirmé après sélection uniquement des patients n'ayant pas déjà un diagnostic d'amylose à l'inclusion (exclusion des patients Domino, porteurs de stimulateur cardiaque, transplantés hépatiques ou traités par Tafamidis) avec 23,1 % de patients présentant une amylose cardiaque quand bien même leur rapport H/M était conservé ($> 1,80$).

Tableau 3. Population après exclusion des patients Domino, porteurs de stimulateur cardiaque, transplantés hépatiques ou traités par Tafamidis

	Ensemble (n = 52)	Amylose (n=12)	Non amylose (n= 40)	p
Âge moyen	45,9 ± 15,3	59,2 ± 9,5	42,0 ± 14,6	0,0003
Hommes	40,4% (n=21)	58,3 % (n=7)	35% (n=14)	0,15
Score de mismatch	1,5 ± 2,5	1,5 ± 2,3	1,5 ± 2,6	0,97
H/M	2,08 ± 0,25	1,98 ± 0,16	2,11 ± 0,26	0,1
Perugini 0	87,20%	28,60%	100,00%	< 0,0001
Perugini 1	5,10%	28,60%	0,00%	0,0005
Perugini 2	2,60%	14,30%	0,00%	0,02
Perugini 3	5,10%	28,60%	0,00%	0,0005
Mutation Val50Met	59,6% (n=31)	33,3 % (n=4)	67,5 % (n=27)	0,04
Ser97Tyr	17,30%	8,30%	20,00%	0,35
Ile127Val	5,80%	16,60%	2,50%	0,07
Val142Ile	3,80%	8,30%	2,50%	0,36
Ser97Phe	3,80%	8,30%	2,50%	0,36
Glu81Lys	5,80%	16,60%	2,50%	0,07
Glu74	1,90%	8,30%	0,00%	0,07
Ala56Pro	1,30%	0,00%	1,80%	0,58
Score PND moyen	0,25 ± 0,67	0,55 ± 1,21	0,16 ± 0,37	0,08
Score végétatif	15,6 ± 0,8	15,5 ± 1,0	15,6 ± 0,7	0,35
Test à l'atropine	40,4 ± 16,8	26,6 ± 9,9	45,4 ± 16,1	0,0004
NYHA I	78,70%	60,00%	83,80%	0,08
NYHA II	21,30%	40,00%	16,20%	0,08
BNP moyen	22,5 ± 29,9	41,3 ± 50,9	15,9 ± 13,4	0,006
SIV moyen	8,4 ± 1,7	9,8 ± 2,1	8,0 ± 1,4	0,001
FEVG moyenne en %	63,5 ± 6,0	65,8 ± 6,7	62,8 ± 5,7	0,13
PAPs moyenne	26,7 ± 3,9	28,0 ± 3,7	26,4 ± 3,9	0,2
SLG moyen	-19,7% ± 2,0	-18,4% ± 2,3	-20,1% ± 1,8	0,01
Rythme sinusal	100,00%	100,00%	100,00%	
Trouble conducteur	6,30%	0,00%	8,30%	0,31
Microvoltage	11,40%	0,00%	15,60%	0,15

Résultats : objectif principal

L'analyse des critères scintigraphiques sur la population totale des 78 patients a permis de mettre en évidence que le score sommé MIBG était un paramètre bien plus discriminant que le rapport H/M pour le diagnostic positif d'amylose cardiaque.

Tableau 4. Comparaison des données scintigraphiques

	Population totale (n= 78)	Amylose (n= 23)	Non amylose (n= 55)	P
H/M	2,04 (min 1,80, max 2,60)	1,97 (min 1,80, max 2,1) \pm 0,14 + 1 outlier 2,40 (Glu61Lys)	2,07 (min 1,80, max 2,60) \pm 0,22	0,05
Score sommé MIBG	44,2 \pm 5,3	41,2 \pm 7,6	45,5 \pm 3,3	0,0006
Score de mismatch	2,4 \pm 3,2	3,7 \pm 4,0	1,9 \pm 2,7	0,02
Hauteur hépatique à 0	52,60%	71,40%	45,50%	0,04
Contact hépatique	43,60%	30,40%	49,10%	0,13
Fixation pulmonaire (P/M)	1,47 \pm 0,33	1,46 \pm 0,39	1,47 \pm 0,30	0,35

Les performances diagnostiques du score sommé MIBG ont été établies au moyen d'une courbe ROC, avec comme variable de classification l'adjudication d'une amylose cardiaque par la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans cette population de patients ayant un rapport H/M jugé normal ($> 1,80$), le score sommé MIBG, dont la méthode de calcul a été décrite en 4.4.1, disposait du meilleur compromis diagnostique en utilisant comme seuil une valeur de 45.

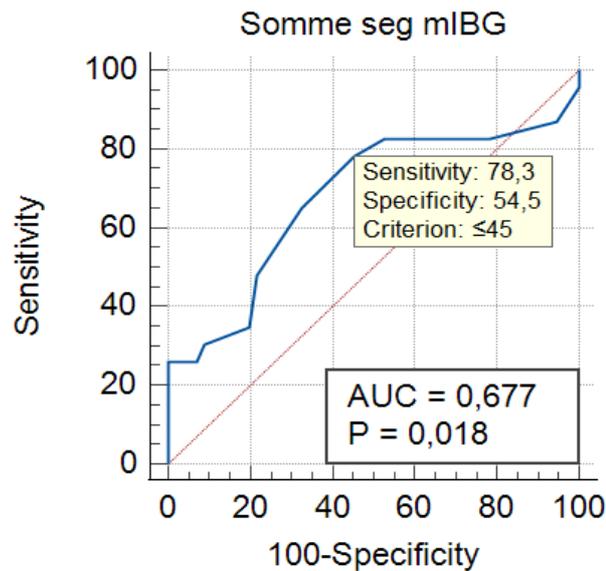


Figure 18. Courbe ROC du score sommé MIBG pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Tableau 5. Performances diagnostiques de score sommé MIBG pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<27	0,00	0,0 - 14,8	100,00	93,5 - 100,0		1,00
≤35	26,09	10,2 - 48,4	100,00	93,5 - 100,0		0,74
≤39	26,09	10,2 - 48,4	92,73	82,4 - 98,0	3,59	0,80
≤41	30,43	13,2 - 52,9	90,91	80,0 - 97,0	3,35	0,77
≤42	34,78	16,4 - 57,3	80,00	67,0 - 89,6	1,74	0,82
≤43	47,83	26,8 - 69,4	78,18	65,0 - 88,2	2,19	0,67
≤44	65,22	42,7 - 83,6	67,27	53,3 - 79,3	1,99	0,52
≤45	78,26	56,3 - 92,5	54,55	40,6 - 68,0	1,72	0,40
≤46	82,61	61,2 - 95,0	47,27	33,7 - 61,2	1,57	0,37
≤48	82,61	61,2 - 95,0	21,82	11,8 - 35,0	1,06	0,80
≤49	86,96	66,4 - 97,2	5,45	1,1 - 15,1	0,92	2,39
≤50	95,65	78,1 - 99,9	0,00	0,0 - 6,5	0,96	
≤51	100,00	85,2 - 100,0	0,00	0,0 - 6,5	1,00	

L'aire sous la courbe ROC du score sommé MIBG pour le diagnostic de la dénervation myocardique était de 0,677, avec une significativité statistique atteinte (p à 0,018). La même méthode a été employée pour l'analyse des performances diagnostiques du score de mismatch.

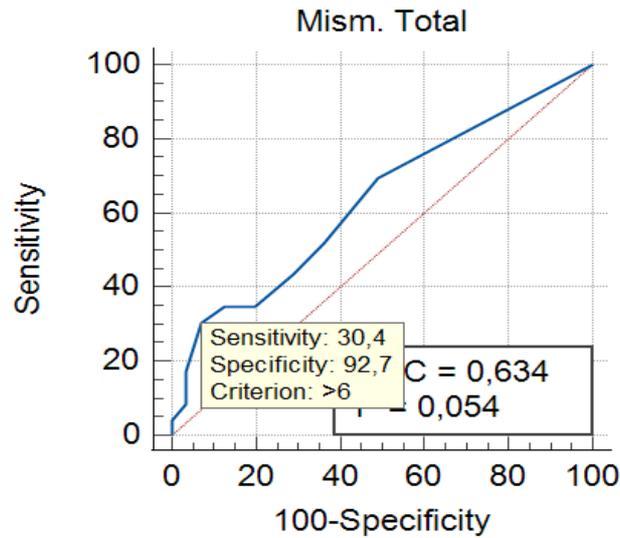


Figure 19. Courbe ROC du score de mismatch pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Tableau 6. Performances diagnostiques du score de mismatch pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	85,2 - 100,0	0,00	0,0 - 6,5	1,00	
>0	69,57	47,1 - 86,8	50,91	37,1 - 64,6	1,42	0,60
>1	52,17	30,6 - 73,2	63,64	49,6 - 76,2	1,43	0,75
>2	43,48	23,2 - 65,5	70,91	57,1 - 82,4	1,49	0,80
>3	34,78	16,4 - 57,3	80,00	67,0 - 89,6	1,74	0,82
>5	34,78	16,4 - 57,3	87,27	75,5 - 94,7	2,73	0,75
>6	30,43	13,2 - 52,9	92,73	82,4 - 98,0	4,18	0,75
>8	17,39	5,0 - 38,8	96,36	87,5 - 99,6	4,78	0,86
>9	8,70	1,1 - 28,0	96,36	87,5 - 99,6	2,39	0,95
>10	4,35	0,1 - 21,9	100,00	93,5 - 100,0		0,96
>12	0,00	0,0 - 14,8	100,00	93,5 - 100,0		1,00

Au total, on peut observer que le score sommé MIBG possédait de meilleures performances diagnostiques (Aire sous la courbe 0,677) que le score de mismatch global.

Cette observation ne permettait pas de mettre en évidence le gain diagnostique de la méthode de double isotope simultané, la performance diagnostique tendant même à être meilleure pour le score sommé MIBG seul (simple isotope).

Nous avons fait l'hypothèse que le caractère purement binaire du score de mismatch par segment (1 : présence d'un mismatch défini par une différence de plus de 10 points de

pourcentage dans le segment myocardique considéré, 0 : absence de mismatch) était sous-optimal, l'intensité de fixation étant une variable continue et non discrète.

Nous avons donc testé par la suite les propriétés diagnostiques d'un score sommé des différences d'intensité de fixation (Thallium – MIBG) en suivant la classification semi-quantitative présentée au chapitre 4.4.1, et non plus binaire.

Dans ce modèle, à titre d'exemple, lorsque l'intensité de fixation d'un segment donné est de 45 % en MIBG (score 1) et de 75 % en Thallium (score 3), le score du segment considéré était de 2. Dans le cas où la fixation en Thallium était moins élevée que la fixation en MIBG, un score de 0 était automatiquement attribué dans le segment considéré.

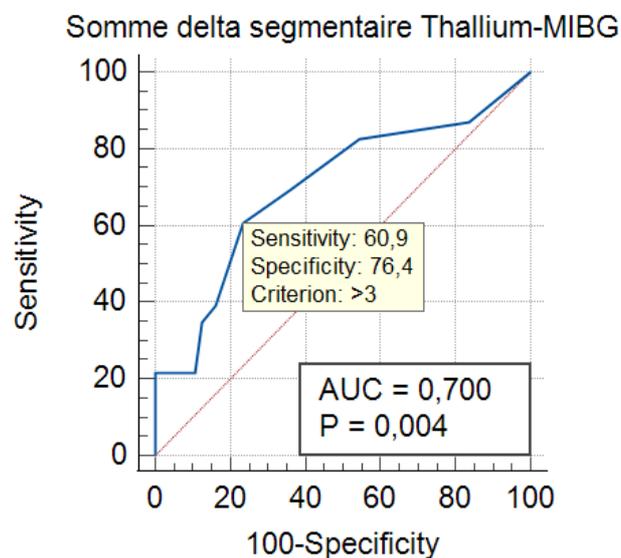


Figure 20. Courbe ROC du score sommé des différences d'intensité de fixation (Thallium - MIBG) pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Tableau 7. Performances diagnostiques du score sommé des différences d'intensité de fixation (Thallium - MIBG) pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	84,6 - 100,0	0,00	0,0 - 6,4	1,00	
>0	86,36	65,1 - 97,1	16,07	7,6 - 28,3	1,03	0,85
>1	81,82	59,7 - 94,8	44,64	31,3 - 58,5	1,48	0,41
>2	68,18	45,1 - 86,1	62,50	48,5 - 75,1	1,82	0,51
>3	59,09	36,4 - 79,3	75,00	61,6 - 85,6	2,36	0,55
>4	40,91	20,7 - 63,6	83,93	71,7 - 92,4	2,55	0,70
>5	36,36	17,2 - 59,3	87,50	75,9 - 94,8	2,91	0,73
>6	22,73	7,8 - 45,4	89,29	78,1 - 96,0	2,12	0,87
>11	22,73	7,8 - 45,4	100,00	93,6 - 100,0		0,77
>22	0,00	0,0 - 15,4	100,00	93,6 - 100,0		1,00

Cette analyse a permis de valider le modèle du double isotope simultané avec une aire sous la courbe de 0,7 pour la somme des différences d'intensité de fixation (score semi-quantitatif).

Le seuil > 3 de ce score était celui bénéficiant du meilleur compromis sensibilité/spécificité.

Toutefois, la performance diagnostique était similaire au score sommé MIBG simple isotope (aire sous la courbe de 0,688). La comparaison des courbes ROC était statistiquement non significative (p 0,82).

L'analyse complémentaire de la viabilité myocardique (double-isotope) n'apportait pas de gain diagnostique. Aussi, pour l'analyse des résultats des objectifs secondaires, nous avons étudié plus spécifiquement le score sommé MIBG simple isotope.

Résultats : objectifs secondaires

L'étude a donc cherché à étudier dans quelle mesure certains artefacts présents sur la scintigraphie (hauteur hépatique, contact hépatique avec l'aire cardiaque) étaient susceptibles de générer des faux positifs de dénervation myocardique.

Nous avons pu déterminer précédemment que le score sommé MIBG avec un seuil inférieur ou égal à 45 disposait d'un bon compromis diagnostique pour le diagnostic de la dénervation myocardique. Une analyse des potentiels facteurs de confusion a été effectuée à ce seuil par

une analyse de régression linéaire (pour la fixation pulmonaire) et par régression logistique pour le contact de fixation entre l'aire cardiaque et l'aire hépatique et la hauteur hépatique par rapport à l'aire cardiaque.

Tableau 8. Régression linéaire du rapport Poumon/Médiastin selon le score sommé MIBG

Dependent Y	Score_sommé_MIBG_au_seuil_45 Score_sommé MIBG au seuil 45
Independent X	Poumon_Médiastin Poumon/Médiastin

Least squares regression

Sample size	78
Coefficient of determination R ²	0,009093
Residual standard deviation	0,5016

Regression Equation

y = 0,3395 + 0,1443 x					
Parameter	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	P
Intercept	0,3395	0,2599	-0,1781 to 0,8571	1,3063	0,1954
Slope	0,1443	0,1728	-0,1998 to 0,4884	0,8351	0,4063

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square
Regression	1	0,1755	0,1755
Residual	76	19,1194	0,2516

F-ratio	0,6974
Significance level	P=0,4063

On peut conclure de cette analyse que l'intensité de la fixation pulmonaire définie par l'intensité de la fixation pulmonaire calculée par une ROI de l'hémichamp pulmonaire droit, rapportée à l'intensité de la fixation médiastinale (rapport Poumon/Médiastin) n'était pas corrélée au diagnostic de dénervation myocardique segmentaire défini par un score sommé de MIBG inférieur ou égal à 45 (p = 0,40)

La régression logistique effectuée sur les deux autres facteurs de confusion potentiels étudiés a mis en évidence que les patients ayant une dénervation myocardique définie par un abaissement du score sommé MIBG inférieur ou égal à 45 ont sur leur examen de tomoscintigraphie significativement moins fréquemment un contact entre l'aire hépatique et l'aire cardiaque (OR 0,14). On peut déduire de cette observation qu'un contact hépatique sur

la scintigraphie serait susceptible de générer une surestimation du score sommé MIBG et donc un excès de faux négatifs de dénervation myocardique, au seuil de score sommé à 45.

Tableau 10. Régression logistique du contact hépatique et de la hauteur hépatique selon le score sommé MIBG

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals		
Variable	Odds ratio	95% CI
Contact_foie	0,1432	0,0470 to 0,4365
Hauteur_foie	1,0000	0,3282 to 3,0472

Une analyse de corrélation entre le rapport H/M et le score sommé MIBG a montré une corrélation statistiquement significative entre le score sommé MIBG et le rapport H/M ($r = 0,30$, $p = 0,009$). Six patients « outliers » présentaient un rapport H/M élevé discordant avec un score sommé MIBG significativement abaissé, parmi lesquels 5 patients avaient effectivement une amylose cardiaque.

Pour deux d'entre eux, un artefact hépatique était présent. Nous avons pu déterminer précédemment que l'artefact de contact hépatique était susceptible d'entraîner une surestimation du score sommé MIBG. On peut déduire de cette observation que les différents artefacts ne génèrent pas de faux positifs de dénervation segmentaire. Les 5 patients ayant un abaissement du score sommé MIBG malgré un rapport H/M conservé illustrent l'intérêt de l'analyse tomoscintigraphique pour le dépistage précoce de la dénervation myocardique débutante, ne retentissant pas encore sur le rapport H/M.

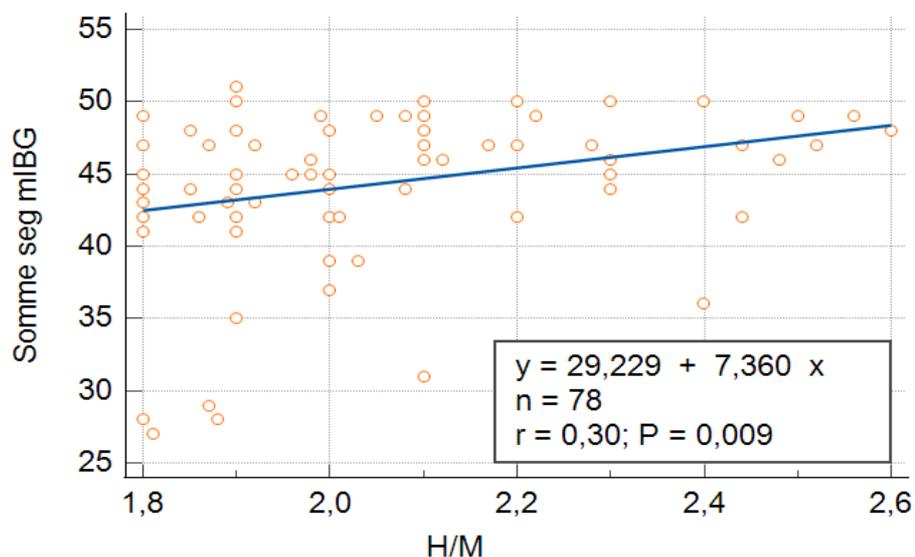


Figure 21. Analyse de corrélation entre le rapport H/M et le score sommé MIBG

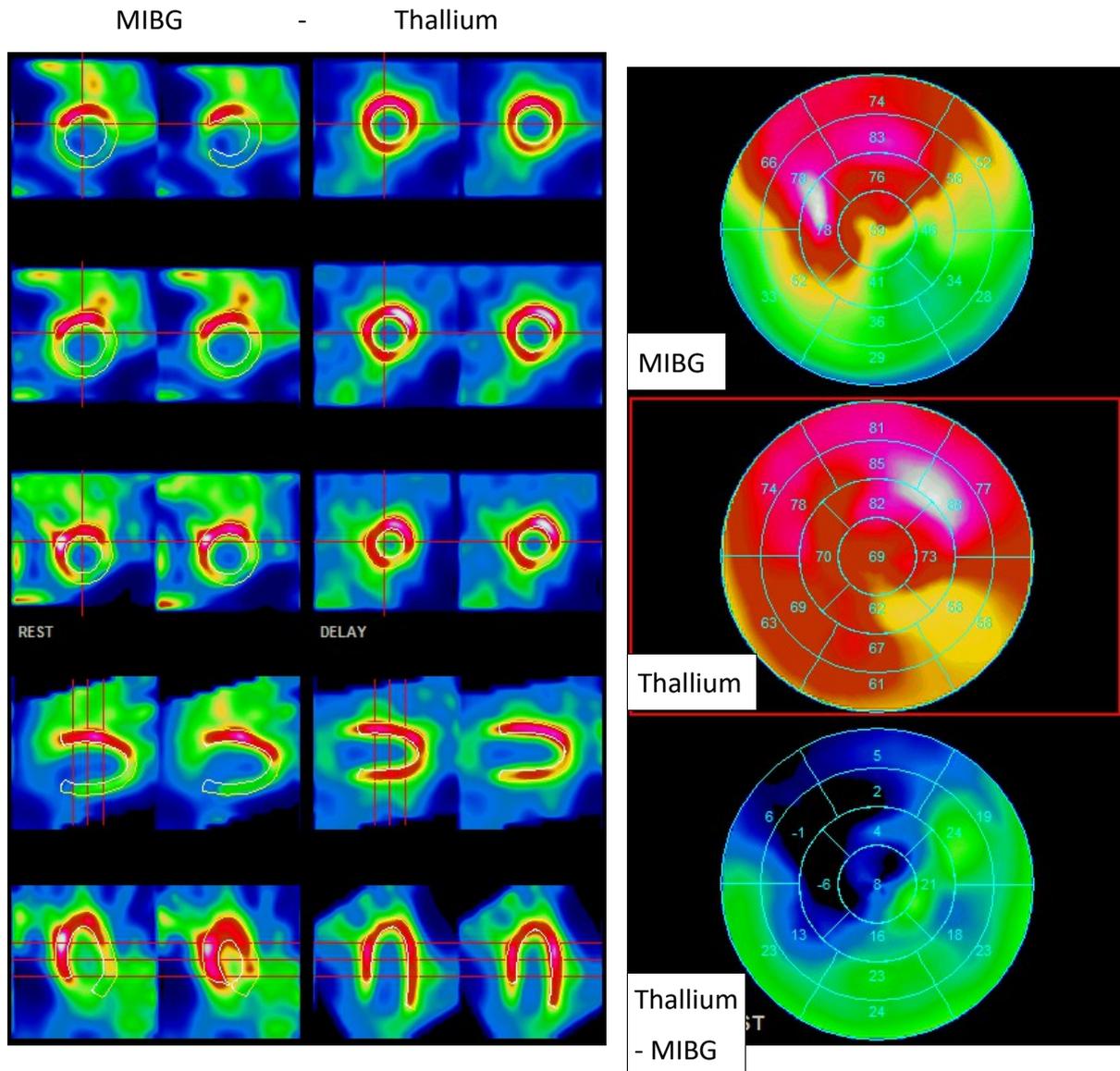


Figure 22. Tomoscintigraphie MIBG-Thallium

Sur cet examen d'un patient porteur d'une amylose cardiaque, on note en l'absence d'artefact hépatique, une vaste zone d'hypofixation en MIBG des territoires inférieur, latéral et inféro-septal avec un mismatch de perfusion en Thallium. La rapport H/M était conservé à 1,88 sur l'acquisition planaire.

Enfin, nous avons voulu vérifier la corrélation entre différentes variables d'intérêt et le score sommé MIBG au moyen de corrélation selon la méthode de Spearman.

Tableau 10. Corrélation entre le score sommé MIBG et différentes variables d'intérêt

	n	Coefficient de Spearman et IC95 %	p
Score sommé MIBG- Score PND	73	-0,26 [-0,46;-0,04]	0,02
Score sommé MIBG- Score végétatif	73	-0,03 [-0,25;0,21]	0,83
Score sommé MIBG- BNP	70	-0,09 [-0,32;0,15]	0,47
Score sommé MIBG- Strain longitudinal global	69	0,31 [0,08;0,51]	0,01
Score sommé MIBG- Test à l'atropine	37	0,36 [0,04;0,61]	0,03

Le score PND (score de neuropathie périphérique) était corrélé de manière inverse et statistiquement significative ($p = 0,02$) avec le score sommé MIBG : plus le score sommé MIBG était bas, plus le score PND était élevé. Tandis que le score végétatif n'était pas statistiquement corrélé au score sommé MIBG ($p = 0,83$).

Le taux de BNP n'était pas corrélé ($p = 0,47$) au score sommé MIBG ce qui est cohérent puisque la population d'étude est essentiellement constituée de patients présymptomatiques.

Le strain longitudinal global était étroitement corrélé avec le score sommé MIBG ($p = 0,01$) tout comme le test à l'atropine ($p = 0,03$).

Au total, ces résultats -et notamment l'absence de corrélation entre le score végétatif et le score sommé MIBG- suggèrent que la dénervation myocardique n'est pas uniquement la manifestation d'une dénervation périphérique globale mais est aussi lié à un mécanisme de dénervation électif des fibres nerveuses à destination cardiaque. Ces deux paramètres ne sont donc pas redondants.

Une analyse multivariée a ensuite été conduite et a montré que les paramètres les plus fortement associés au diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire étaient

l'âge élevé et le score sommé MIBG abaissé, confirmant les propriétés diagnostiques du score sommé MIBG.

Tableau 8. Analyse multivariée

Variable	Coefficient	Std. Error	Wald	P
Âge	0,074941	0,025953	8,3382	0,0039
Somme_seg_mIBG	-0,18053	0,066556	7,3574	0,0067
Constant	2,95248	2,82644	1,0912	0,2962

Variables not included in the model	
ETT_SIV	
Perugini	
SLG	

Odds Ratios and 95% Confidence Intervals		
Variable	Odds ratio	95% CI
Âge	1,0778	1,0244 to 1,1341
Somme_seg_mIBG	0,8348	0,7327 to 0,9512

Enfin, nous avons exploré les propriétés diagnostiques du rapport H/M pour le diagnostic de dénervation myocardique. En effet, nous avons noté précédemment que près de 30 % des patients de l'étude présentent une amylose cardiaque sur les critères de la RCP avec toutefois une scintigraphie MIBG planaire considérée comme normale ou subnormale (rapport H/M \geq 1,80).

Cet élément est paradoxal dans la mesure où la scintigraphie, même en acquisition planaire, devrait bénéficier d'une meilleure sensibilité dans le contexte du dépistage précoce. Ainsi, l'analyse de la courbe ROC permettait d'identifier un seuil de rapport H/M $<$ 2,0 qui permettait une meilleure sensibilité de 82,6 % malgré une spécificité moyenne de 63,4 %.

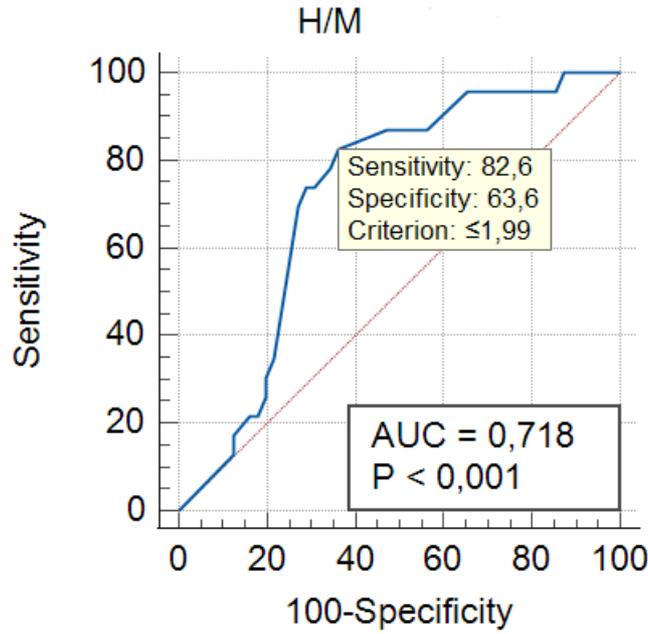


Figure 23. Courbe ROC du rapport H/M pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
<1,8	0,00	0,0 - 14,8	100,00	93,5 - 100,0		1,00
≤1,8	13,04	2,8 - 33,6	87,27	75,5 - 94,7	1,02	1,00
≤1,81	17,39	5,0 - 38,8	87,27	75,5 - 94,7	1,37	0,95
≤1,85	21,74	7,5 - 43,7	83,64	71,2 - 92,2	1,33	0,94
≤1,86	21,74	7,5 - 43,7	81,82	69,1 - 90,9	1,20	0,96
≤1,87	26,09	10,2 - 48,4	80,00	67,0 - 89,6	1,30	0,92
≤1,88	30,43	13,2 - 52,9	80,00	67,0 - 89,6	1,52	0,87
≤1,89	34,78	16,4 - 57,3	78,18	65,0 - 88,2	1,59	0,83
≤1,9	69,57	47,1 - 86,8	72,73	59,0 - 83,9	2,55	0,42
≤1,92	73,91	51,6 - 89,8	70,91	57,1 - 82,4	2,54	0,37
≤1,96	73,91	51,6 - 89,8	69,09	55,2 - 80,9	2,39	0,38
≤1,98	78,26	56,3 - 92,5	65,45	51,4 - 77,8	2,27	0,33
≤1,99	82,61	61,2 - 95,0	63,64	49,6 - 76,2	2,27	0,27
≤2	86,96	66,4 - 97,2	52,73	38,8 - 66,3	1,84	0,25
≤2,08	86,96	66,4 - 97,2	43,64	30,3 - 57,7	1,54	0,30
≤2,1	95,65	78,1 - 99,9	34,55	22,2 - 48,6	1,46	0,13
≤2,3	95,65	78,1 - 99,9	14,55	6,5 - 26,7	1,12	0,30
≤2,4	100,00	85,2 - 100,0	12,73	5,3 - 24,5	1,15	0,00
≤2,6	100,00	85,2 - 100,0	0,00	0,0 - 6,5	1,00	

Tableau 9. Performances diagnostiques du rapport H/M pour le diagnostic d'amylose cardiaque (suite)

La comparaison des courbes ROC du score sommé MIBG et du rapport H/M n'a pas montré de différence significative ($p = 0,68$). Un seuil de H/M < 2,0 pourrait être proposé pour une meilleure sensibilité dans le dépistage précoce l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire. Toutefois, la spécificité serait de 63,4 %. Une proposition de recommandation pourrait être d'utiliser la scintigraphie planaire en première intention et de compléter par l'analyse tomoscintigraphique lorsque le rapport H/M est > 1,80

Discussion et conclusion

Dans cette étude, nous avons pu déterminer que l'analyse tomographique de la scintigraphie MIBG permettait d'affiner le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire.

Parmi les patients considérés en l'état actuel des connaissances indemnes de dénervation myocardique (rapport H/M $\geq 1,80$ en scintigraphie MIBG planaire), l'analyse tomoscintigraphique MIBG permettait dans cette étude de dépister dans cette population la dénervation myocardique segmentaire avec des propriétés diagnostiques intéressantes avec un seuil de score sommé MIBG ≤ 45 (simple isotope). Si l'analyse en double isotope couplée avec la perfusion myocardique a montré des performances similaires (score sommé des différences d'intensité de fixation > 3 en double isotope Thallium – MIBG), sa supériorité n'a pas été démontrée, remettant en cause l'intérêt d'effectuer l'examen de perfusion myocardique.

Les analyses secondaires ont mis en évidence que les sujets ayant un rapport H/M conservé malgré un score sommé MIBG significativement abaissé correspondaient dans 5 cas/6 à des patients ayant effectivement une amylose cardiaque débutante. Pour le dépistage précoce de la dénervation myocardique de l'amylose à transthyrétine héréditaire, le rapport H/M au seuil $< 1,8$ avait une sensibilité insuffisante de seulement 70,5 %.

Toutefois, l'analyse des artefacts rencontrés dans cet examen a montré qu'un contact de fixation hépatique et cardiaque était susceptible de surestimer le score sommé MIBG et donc de générer un excès de faux négatifs dans cette situation de contact (manque de sensibilité).

Les forces de cette étude reposent sur la qualité de la base de données clinique gérée par le CRM Amylose Cardiaque (Pr M. Slama, Dr V. Algalarrondo) et la relecture systématique en triple lecture des examens de scintigraphie pour adjudication. Le nombre de patients inclus de 78 est important, l'amylose à transthyrétine héréditaire étant une pathologie rare. Il s'agit à notre connaissance de la première étude spécifiquement dédiée aux propriétés diagnostiques de la tomoscintigraphie de dénervation myocardique pour le dépistage précoce de l'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire. Les résultats obtenus apportent une aide concrète pour caractériser un examen de scintigraphie normal ou présentant une

atteinte débutante de dénervation myocardique qui est la phase infraclinique débutante de l'amylose cardiaque, désormais accessible aux thérapeutiques par voie orale selon dans les recommandations (cf. partie introductive).

Les faiblesses de l'étude sont l'absence de suivi évolutif des patients dans l'hypothèse de l'apparition retardée mais progressive d'une dénervation myocardique chez des porteurs d'une mutation de la transthyrétine initialement indemnes de dénervation myocardique. Cette recherche a été envisagée mais aurait nécessité un recul d'inclusion plus important la dénervation myocardique étant de progression lente sur plusieurs années voire des décennies.

De plus, si l'étude a permis de valider le modèle de tomoscintigraphie en double-isotope simultané Thallium-MIBG comme ayant un gain diagnostique comparativement au rapport H/M en scintigraphie planaire au seuil $< 1,80$, nous n'avons pas la preuve que cette approche soit plus performante qu'une technique de simple isotope MIBG. L'utilisation du Thallium avait pour but de s'affranchir des hypofixations artéfactuelles d'atténuation pariétale ainsi que les hypofixations secondaires à une nécrose myocardique segmentaire qui est un processus différent de la seule dénervation myocardique de l'amylose à transthyrétine héréditaire.

En outre, nous avons pu évoquer dans les analyses secondaires que le rapport H/M en scintigraphie MIBG planaire aurait une meilleure performance diagnostique pour le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire au seuil $< 2,00$ au prix toutefois d'une altération significative de la spécificité de l'acquisition planaire isolée.

En perspective, Il serait intéressant de confronter les résultats de cette étude transversale par une étude longitudinale qui permettrait de confirmer la progression avec le temps de la dénervation myocardique initialement segmentaire et devenant globale en impactant le rapport H/M, et d'évaluer la cinétique de cette progression.

Bibliographie

1. Nakata T, Shimamoto K, Yonekura S, Kobayashi N, Sugiyama T, Imai K, et al. Cardiac sympathetic denervation in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: detection with iodine-123-MIBG. *J Nucl Med.* Juin 1995;36(6):10402.
2. Tanaka M, Hongo M, Kinoshita O, Takabayashi Y, Fujii T, Yazaki Y, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of myocardial sympathetic innervation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol.* janv 1997;29(1):16874.
3. Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med.* avr 1999;26(4):41624.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 11 juin 2019;73(22):287291.
5. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol.* janv 2018;265(1):13440.
6. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* févr 2013;34(7):5208.
7. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2 juill 2019;140(1):1626.
8. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain.* juill 2000;123 (Pt 7):1495504.
9. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant.* nov 2007;7(11):2597604.
10. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S ichi, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 20 févr 2013;8:31.
11. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V, Slama MS. Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Rev Neurother.* déc 2014;14(12):143751.
12. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 21 avr 2021;42(16):155468.
13. Takahashi R, Ono K, Shibata S, Nakamura K, Komatsu J, Ikeda Y, et al. Efficacy of diflunisal on autonomic dysfunction of late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Val30Met) in a Japanese endemic area. *J Neurol Sci.* 15 oct 2014;345(12):2315.

14. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. mai 2015;8(3):51926.
15. Arbustini E, Merlini G. Early identification of transthyretin-related hereditary cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. Mai 2014;7(5):5114.
16. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2011;38(3):4708.
17. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 14 juin 2016;133(24):240412.
18. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Hazenberg BPC, Noordzij W. Imaging cardiac innervation in amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. févr 2019;26(1):17487.
19. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 20 sept 2005;46(6):107684.
20. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2010;37(9):180212.
21. Matsuo S, Nakajima K, Yamashina S, Sakata K, Momose M, Hashimoto J, et al. Characterization of Japanese standards for myocardial sympathetic and metabolic imaging in comparison with perfusion imaging. *Ann Nucl Med*. août 2009;23(6):51722.
22. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Yoshitomi T, Araki T. Scan findings of various myocardial SPECT agents in a case of amyloid polyneuropathy with suspected myocardial involvement. *Ann Nucl Med*. mai 1997;11(2):13941.
23. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, Tamas C, Dinanian S, Plante-Bordeneuve V, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloid polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. juill 2006;85(4):22938.
24. Hongo M, Urushibata K, Kai R, Takahashi W, Koizumi T, Uchikawa S, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic analysis of myocardial sympathetic innervation in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J*. Juill 2002;144(1):1229.
25. Noordzij W, Glaudemans AWJM, van Rheenen RWJ, Hazenberg BPC, Tio RA, Dierckx RAJO, et al. 123I-Labelled metaiodobenzylguanidine for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(10):160917.
26. Watanabe H, Misu K, Hirayama M, Hattori N, Yoshihara T, Doyu M, et al. Low cardiac 123I-MIBG uptake in late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (TTR Met30). *J Neurol*. 1 juill 2001;248(7):6279.
27. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of

the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 18 mai 2010;55(20):221221.

28. Coutinho MCA, Cortez-Dias N, Cantinho G, Conceição I, Oliveira A, Bordalo e Sá A, et al. Reduced myocardial 123-iodine metaiodobenzylguanidine uptake: a prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* Sept 2013;6(5):62736.
29. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Hazenberg BPC, Noordzij W. Imaging cardiac innervation in amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* févr 2019;26(1):17487.
30. Nakajima K, Matsumoto N, Kasai T, Matsuo S, Kiso K, Okuda K. Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med.* 2016;30:18899.
31. Inoue Y, Abe Y, Kikuchi K, Matsunaga K, Masuda R, Nishiyama K. Correction of collimator-dependent differences in the heart-to-mediastinum ratio in 123I-metaiodobenzylguanidine cardiac sympathetic imaging: Determination of conversion equations using point-source imaging. *J Nucl Cardiol.* Oct 2017;24(5):172536.
32. Nakajima K, Verschure DO, Okuda K, Verberne HJ. Standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial sympathetic activity imaging: phantom calibration and clinical applications. *Clin Transl Imaging.* 2017;5(3):25563.
33. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 mars 2013;6(2):195201.
34. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* avr 1980;21(4):34953.
35. Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, et al. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation.* nov 1988;78(5 Pt 1):11929.
36. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med.* oct 1987;28(10):162536.
37. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moyse D, Duboc D, Dove P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med.* avr 1992;33(4):4717.
38. Sisson JC, Lynch JJ, Johnson J, Jaques S, Wu D, Bolgos G, et al. Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am Heart J.* juill 1988;116(1 Pt 1):6776.
39. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Chemla D, Benmalek A, Lacroix C, et al. Cardiac Dysautonomia Predicts Long-Term Survival in Hereditary Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* déc 2016;9(12):143241.

40. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J.* août 1993;126(2):3908.
41. Hirakawa K, Takashio S, Marume K, Yamamoto M, Hanatani S, Yamamoto E, et al. Non-Val30Met mutation, septal hypertrophy, and cardiac denervation in patients with mutant transthyretin amyloidosis. *ESC Heart Fail.* févr 2019;6(1):12230.
42. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne J, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Juill 2018;45(7):110818
43. Germano G, Chua T, Kiat H, Areeda JS, Berman DS. A quantitative phantom analysis of artifacts due to hepatic activity in technetium-99m myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med.* 1994 Feb;35(2):356-9.

Table des figures

Figure 1. Image échocardiographique de strain longitudinal global montrant une atteinte évocatrice d'amylose cardiaque avec préservation de la fonction apicale et altération basale sur un modèle dit en œil de bœuf, d'après Ruberg FL et al (2019) [4]

Figure 2 : Critères échocardiographiques et d'IRM devant faire suspecter une amylose cardiaque d'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [12]

Figure 3. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie permettant de poser le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine en l'absence d'histologie [12]

Figure 4. Classification de la fixation des traceur osseux d'après Perugini [19]

Figure 5. Physiopathologie de l'amylose à transthyrétine d'après Ruberg FL et al (2019) [4]

Figure 6. Correspondance génotype-phénotype dans l'amylose à transthyrétine héréditaire d'après Rapezzi C et al (2013) [6]

Figure 7. Comparaison de l'histoire naturelle de l'amylose à transthyrétine héréditaire et sénile d'après Ruberg FL et al (2019) [4]

Figure 8. L'intérêt du diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine d'après Arbustini et al, JACC Cardiovasc Imaging (2014) [15]

Figure 9. Les traitements oraux de l'amylose à transthyrétine d'après la Société Européenne de Cardiologie (2021) [12]

Figure 10. Recommandations de traitement d'après la Société Européenne de Cardiologie [12]

Figure 11. Métabolisme présynaptique de la MIBG d'après cours INSTN Saclay, Pr F. Rouzet

Figure 12. Valeur pronostique du rapport H/M dans l'amylose à transthyrétine héréditaire d'après Coutinho et al. (2013) [28]

Figure 13. Protocole de l'examen d'après Cours INSTN Saclay, Pr F. Rouzet

Figure 14. Exemple d'hypofixation artéfactuelle de la paroi inférieure du ventricule gauche en lien avec une hyperfixation hépatique.

Figure 15. Scintigraphie MIBG planaire d'un participant de l'étude avec roi1 (médiastin), roi0 (cœur), roi2 (champ pulmonaire droit)

Figure 16. Tomoscintigraphie MIBG-Thallium

Figure 17. Tomoscintigraphie MIBG-Thallium

Figure 18. Courbe ROC du score sommé MIBG pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Figure 19. Courbe ROC du score de mismatch pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Figure 20. Courbe ROC du score sommé des différences d'intensité de fixation (Thallium - MIBG) pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Figure 21. Analyse de corrélation entre le rapport H/M et le score sommé MIBG

Figure 22. Tomoscintigraphie MIBG-Thallium

Figure 23. Courbe ROC du rapport H/M pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Table des tableaux

Tableau 1 Les traitements interférents dans le métabolisme de la MIBG d'après l'Association européenne de médecine nucléaire et le groupe européen de cardiologie nucléaire (2010)

Tableau 2. Population de l'étude

Tableau 3. Population de l'étude après exclusion des patients Domino, porteurs de stimulateur cardiaque, transplantés hépatiques ou traités par Tafamidis

Tableau 4. Comparaison des données scintigraphiques

Tableau 5. Performances diagnostiques de score sommé MIBG

Tableau 6. Performances diagnostiques du score de mismatch

Tableau 7. Performances diagnostiques du score sommé des différences d'intensité de fixation (Thallium - MIBG) pour le diagnostic d'amylose cardiaque

Tableau 8. Analyse multivariée

Tableau 9. Régression linéaire du rapport Poumon/Médiastin selon le score sommé MIBG

Tableau 10. Régression logistique du contact hépatique et de la hauteur hépatique selon le score sommé MIBG

Tableau 11. Corrélation entre le score sommé MIBG et différentes variables d'intérêt

Tableau 12. Performances diagnostiques du rapport H/M

Annexes

Score végétatif (Questionnaire SFN-SIQ : small fiber neuropathy-symptoms inventory questionnaire)

	Jamais (0)	Parfois (1)	Souvent (2)	Toujours (3)
Paresthésies				
Douleurs neuropathiques/ brûlures				
Allodynie				
Diminution de perception de température				
Diminution de perception de douleur				
Syndrome sec				
Troubles d'accommodation				
Dyshidrose				
Flush facial				
Palpitations				
Plaintes en orthostatisme				
Troubles urinaires				
Impuissance				
Diarrhée/ Constipation				
Gastroparésie +/- vomissements				
Score (Dépistage/15 ; Suivi/45)				

Dépistage positif si score $\geq 2/15$; score sur 45 introduit la notion de fréquence des symptômes.

Score PND

a. Score PND (Peripheral Neuropathy Disability)

Stade	Description
I	Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
II	Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
IIIa	Marche avec 1 aide
IIIb	Marche avec 2 aides
IV	Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

Titre de la thèse : Intérêt de la tomoscintigraphie en double isotope MIBG / Thallium dans le dépistage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire

Résumé :

Le but de ce travail était d'évaluer la valeur additionnelle de la tomoscintigraphie en double isotope MIBG – Thallium dans le diagnostic précoce de la dénervation myocardique de l'amylose à transthyrétine héréditaire. Précédemment, seule l'acquisition planaire était validée pour évaluer la dénervation myocardique et la stratification du pronostic. Nous avons voulu tester l'hypothèse selon laquelle la tomoscintigraphie, par son analyse régionale de l'innervation myocardique, apporterait une valeur diagnostique additionnelle pour la détection plus précoce de l'atteinte cardiaque de l'amylose à transthyrétine héréditaire parmi une population de patients ayant une scintigraphie planaire considérée comme normale.

78 patients ont été inclus et ont permis de valider la valeur additionnelle de la tomoscintigraphie tant en simple isotope MIBG qu'en double isotope MIBG – Thallium.

Cette donnée permet d'envisager un traitement plus précoce des patients atteints de cette affection ayant une dénervation myocardique débutante, s'agissant d'un processus irréversible. Cela est renforcé par l'arrivée sur le marché de médicaments par voie orale plus facilement disponibles mais toutefois onéreux et prolongés, et nécessitant donc de cibler les patients susceptibles d'en tirer le meilleur bénéfice. Secondairement, nous avons pu constater que le contact entre l'aire hépatique et l'aire cardiaque sur la tomoscintigraphie est susceptible d'altérer la sensibilité diagnostique de l'examen.

Spécialité :

[DES de médecine cardiovasculaire](#)

Mots clés français :

amylose, transthyrétine, héréditaire, cardiomyopathie, méthyliodobenzylguanidine, MIBG, dénervation, tomoscintigraphie

Forme ou Genre :

fMeSH : [Dissertation universitaire](#)

Rameau : [Thèses et écrits académiques](#)

Université de Paris

UFR de médecine

15 Rue de l'École de Médecine

75006 Paris