Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
le Mardi 18 Octobre 2022 à Poitiers
par **Mme Elsa Beard**

Imagerie pour l'évaluation de la prévalence de la cardiopathie amyloïde à transthyrétine chez les patients de plus de 60 ans hospitalisés en cardiologie avec hypertrophie ventriculaire gauche : étude IMPACT

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Luc-Philippe CHRISTIAENS

Membres du jury :
Madame le Professeur Claire BOULETI, directrice de thèse
Monsieur le Docteur Benjamin ALOS, directeur de thèse
Monsieur le Docteur Benjamin KHALIFA

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – Assesseur 2nd cycle
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – Assesseur recherche
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation *(en disponibilité)*
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – Assesseur 1er cycle
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – Assesseur pédagogique médecine
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – Doyen, Directeur de la section médecine
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – Assesseur L.AS et 1er cycle
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro- entérologie, hépatologie – Assesseur 3e cycle
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – Assesseur 1e cycle
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – Référente égalité - diversité
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – Référente relations internationales
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique *(en dispo 1 an à/c du 31/07/2022)*
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et
- médecine péri-opératoire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)*
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

• MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

• FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

• HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques

- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – Directeur de la section pharmacie

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, directeur du C.F.U.O.
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

1. INTRODUCTION
   1.1. Généralités sur l'amylose
      1.1.1. Protéines impliquées
      1.1.2. Aspects génétiques
      1.1.3. Épidémiologie
   1.2. Diagnostic d'une amylose cardiaque à transthyrétine
      1.2.1. Arguments cliniques
      1.2.2. Arguments paracliniques
      1.2.3. Critères diagnostiques
   1.3. Histoire naturelle et pronostic
   1.4. Prise en charge d'une cardiopathie amyloïde ATTR
      1.4.1. Traitements non spécifiques
      1.4.2. Thérapeutiques spécifiques
   1.5. Rationnel de l'étude

2. POPULATION ET METHODES
   2.1. Population de l'étude
      2.1.1. Critères d'inclusion
      2.1.2. Critères de non-inclusion
      2.1.3. Critères d'exclusion
   2.2. Schéma de l'étude
      2.2.1. Inclusion des patients
      2.2.2. Visite d'inclusion
      2.2.3. Scintigraphie osseuse
      2.2.4. Visite de suivi
   2.3. Critères de jugement
      2.3.1. Critère de jugement principal
      2.3.2. Critères de jugement secondaires
   2.4. Analyses statistiques
      2.4.1. Calcul de la taille de l'étude
      2.4.2. Méthodes statistiques

3. RESULTATS
3.1. Population globale
3.1.1. Démographie
3.1.2. Facteurs de risque cardiovasculaire
3.1.3. Comorbidités et « red flags »
3.1.4. Données cliniques à l'admission
3.1.5. Qualité de vie
3.1.6. Traitements médicamenteux
3.1.7. Données électrocardiographiques
3.1.8. Données biologiques
3.1.9. Données échocardiographiques
3.2. Diagnostic de CA-ATTR
3.2.1. Analyse univariée
3.2.2. Analyse multivariée
3.3. Drapeaux rouges et CA-ATTR
3.4. CA-ATTR dans des populations spécifiques

4. DISCUSSION
4.1. Population globale
4.2. Diagnostic de CA-ATTR par scintigraphie osseuse
4.3. Population CA-ATTR
4.3.1. Démographie et comorbidités
4.3.2. Paramètres cliniques
4.3.3. Données paracliniques
4.3.4. Étiologies présumées d'HVG
4.4. CA-ATTR et populations spécifiques
4.5. Nouveaux diagnostics de CA-ATTR via la stratégie IMPACT
4.6. Forces de l'étude
4.7. Limites

5. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE
SERMENT D'HIPPOCRATE

ABREVIATIONS

ADPr : Antagoniste des récepteurs de l'adénosine diphosphate
AIT : Accident ischémique transitoire
AL : Amyloïd Light chain
ALAT : Alanine aminotransferase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AOD : Anticoagulant oral direct
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
ASAT : Aspartate aminotransferase
ATTRv : Amylose à transthyrétine mutée ou héréditaire
ATTRwt : Amylose à transthyrétine sauvage ou sénile
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti-vitamine K

BAV : Bloc atrio-ventriculaire
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CA : Cardiopathie amyloïde
CK : Créatine kinase
CLL : Chaînes légères libres
CMH : Cardiomyopathie hypertrophique
CRP : Protéine C-réactive
CST : Coefficient de saturation de la transferrine
CTC : Corticothérapie

2D : 2 dimensions
DAI : Défibrillateur automatique implantable
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
DTSVG : Diamètre télésystolique du ventricule gauche

ECG : Électrocardiogramme
EPP : Electrophorèse des protides plasmatiques
EQ-5D : EuroQol-5D
ETT : Échocardiographie trans thoracique
EVA : Échelle visuelle analogique

FA : Fibrillation atriale
FC : Fréquence cardiaque
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

GB : Globules blancs
GGT : Gamma-glutamyltransférase

Hb : Hémoglobine
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : High density lipoprotein
H/CL ratio : Heart/ContraLateral ratio
Ht : Hématocrite
HTA : Hypertension artérielle
HTO : Hypotension orthostatique
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IC : Insuffisance cardiaque
ICFEP : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
ICFER : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
IDM : Infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDL : Low density lipoprotein
LGE : Late gadolinium enhancement

MEC : Matrice extra cellulaire
Mbq : Megabecquerel
MGUS : monoclonale de signification indéterminée

NAC : National Amyloidosis Center
NYHA : New York Heart Association

OD : Oreillette droite
OG : Oreillette gauche
OMI : Œdèmes des membres inférieurs

PAL : Phosphatases alcalines
PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique
PAS : Pression artérielle systolique
PAD : Pression artérielle diastolique
PM : Pacemaker
PP : Paroi postérieure

RAC : Rétrécissement aortique calcifié
RHJ : Reflux hépato-jugulaire

SAA : Sérum amyloïde A
SAP : Serum amyloid P component
SIA : Septum inter atrial
SIV : Septum inter ventriculaire
SNDS : Système national des données de santé
SPECT : single photon emission computed tomography
SpO2 : Saturation pulsée en oxygène
Sv : sieverts

TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion
^{99m}Tc : Technetium 99m
^{99m}Tc-DPD : Acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique radiomarqué au technetium 99m
^{99m}Tc-HMDP : Hydroxyméthylène diphosphonate radiomarqué au technetium 99m
^{99m}Tc -PYP : Pyrophosphate radiomarqué au technetium 99m
TD : Télédiastole
TDUCA : Acide tauro-ursodéoxycholique
TEMP : Tomoscintigraphie par émission monophotonique
TEP : Tomographie par émission de positions
TM : Temps-mouvement
TP : Taux de prothrombine
TRIV : Temps de relaxation isovolumique
TSH : Thyroid-stimulating hormone
TTR : Transthyrétine
TV : Tachycardie ventriculaire

VCI : Veine cave inférieure
VEC : Volume de distribution extra-cellulaire
VES : Volume d'éjection systolique
VG : Ventricule gauche
VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche
VTSVG : Volume télésystolique du ventricule gauche

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur l'amylose

1.1.1. Protéines impliquées

L'amylose est une pathologie pouvant être localisée ou systémique, causée par le dépôt extracellulaire de protéines fibrillaires amyloïdes issues d'un défaut de repliement. Cette anomalie est causée par le changement de structure tridimensionnelle α-hélicoïdale des protéines pour une structure en feuillets β-plissés. Ils s'assemblent alors en fibrilles insolubles, favorisant l'agrégation et la déposition dans les tissus.

Il existe plus de 30 protéines pouvant être impliquées dans le développement de la maladie, dont les plus fréquentes sont :

- La transthyrétine (TTR), synthétisée par le foie principalement, mais aussi les plexus choroïdes, aussi appelée pré-albumine anciennement (en raison de sa migration plus précoce que l'albumine en électrophorèse des protéines sériques). Il s'agit d'une protéine porteuse pour la thyroxine et le rétinol, composée de 127 acides aminés, dont le gène est situé sur le chromosome 18q11.2-q12.1. Elle circule de façon physiologique principalement dans le plasma sous forme homotétramérique. La formation de fibrilles amyloïdes à partir de la TTR a été étudiée in vitro : elle résulte de la dissociation de l'homotétramère initial en monomères qui vont alors spontanément subir un changement de conformation, s'agréger en oligomères puis en fibrilles amyloïdes, insolubles. Cette oligomérisation résulte d'une mutation génétique codant pour la TTR (forme mutée ou héréditaire : ATTRv) ou d'une instabilité de cette dernière (forme sauvage ou sénile : ATTRwt)[1]. Le processus est plus rapide dans la forme génétique en raison d'une altération de la stabilité intrinsèque de la protéine due à la mutation. Pour autant, la raison de la déstabilisation de la TTR en l'absence d'anomalie génétique est à l'heure actuelle inconnue. Au cours de l'évolution, l'atteinte cardiaque sera quasi systématique dans les formes séniles et variable selon le variant causal dans les formes mutées. Les manifestations extra cardiaques les plus souvent rencontrées sont orthopédiques dans les formes sauvages (notamment un syndrome du canal carpien, un syndrome du canal lombaire étroit, une rupture du tendon du long biceps ou un doigt à ressaut) et neurologiques dans les formes héréditaires. Son incidence est en forte augmentation depuis l'avènement de moyens de diagnostic non invasifs[2].

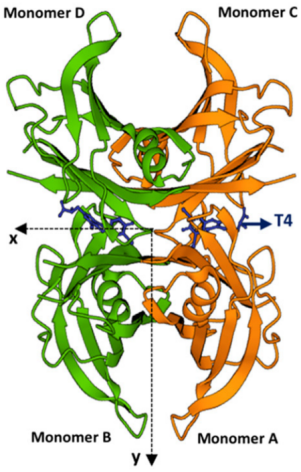


Figure 1. Structure de la protéine TTR, d'après Sanguinetti C *et al*[1].

- Les chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines, à l'origine de l'amylose à chaînes légères (AL), synthétisée en excès par les plasmocytes de la moelle osseuse dans le cadre d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), d'un myélome multiple ou d'une maladie de Waldenström. Ces dépôts de CLL de type Lambda ou Kappa, occasionnent une atteinte cardiaque dans près de 50% des cas avec un âge de survenue plus précoce que la forme à transthyrétine et une médiane de survie de 1,7 ans à partir du début des symptômes[3,4]. Les manifestations extra cardiaques les plus fréquemment rencontrées sont l'insuffisance rénale avec protéinurie, une dysautonomie, une neuropathie périphérique, une macroglossie, une hypoacousie et une dysfonction hépatique. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique justifiant son dépistage spécifique systématique en cas de suspicion d'amylose cardiaque.

- La protéine sérum amyloïde A (SAA), synthétisée par le foie lors des processus inflammatoires chroniques acquis ou héréditaires. Sa prévalence est en diminution (3% des diagnostics d'amylose) du fait du développement de nombreuses thérapies anti-inflammatoires, actuellement de 12 pour 1 million d'habitants. Une cardiopathie amyloïde AA est décrite dans 5% des cas, l'atteinte d'organe prédominante étant rénale[4]. Le pronostic est principalement conditionné par cette atteinte rénale avec une médiane de survie après diagnostic de plus de 10 ans du fait d'une régression possible des dépôts en cas de contrôle du processus inflammatoire[5].

- La β2-microglobuline (β2-M), synthétisée par les reins en cas d'insuffisance rénale chronique. L'atteinte cardiaque est fréquente, rapportée dans 80% des cas, s'associant fréquemment avec un canal carpien et une arthropathie[4]. Cette forme est cependant de plus en plus rare compte-tenu des progrès thérapeutiques dans l'insuffisance rénale.

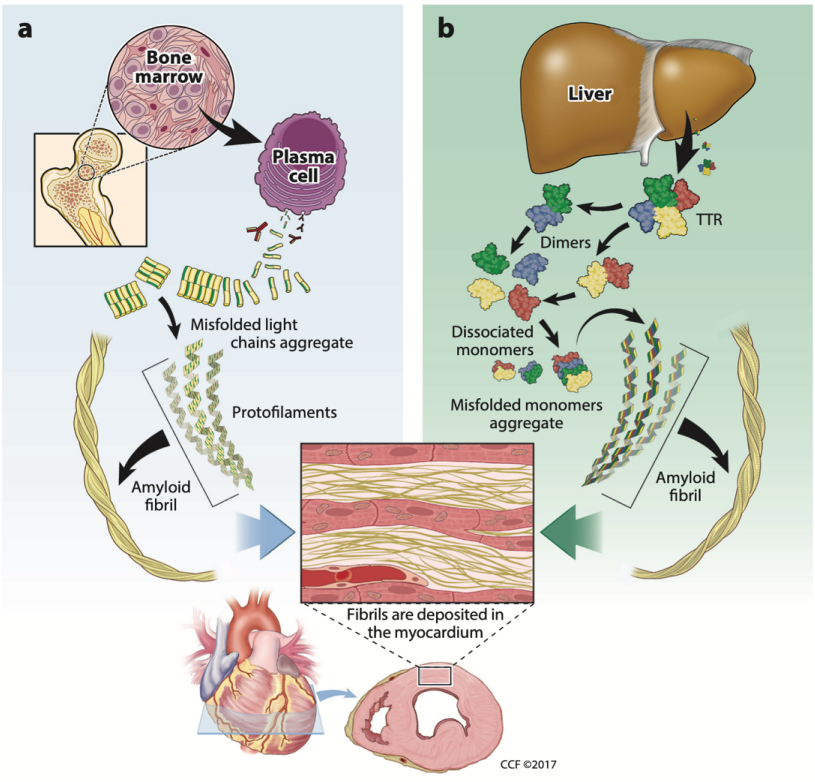


Figure 2. Physiopathologie des cardiopathies amyloïdes AL (a) et ATTR (b), d'après Rubin *et al*[6].

D'un point de vue histologique, les différents types d'amylose partagent la caractéristique commune de dépôts extracellulaires homogènes, éosinophiles anhistes après coloration standard, révélés par coloration rouge Congo, avec biréfringence vert-jaune apparaissant en lumière polarisée.

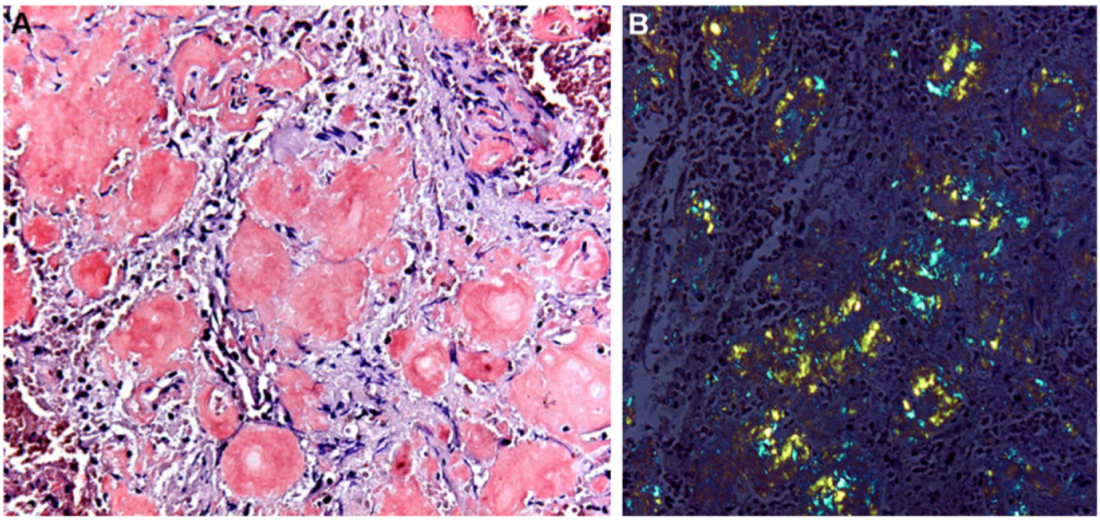


Figure 3. Coloration rouge Congo d'une biopsie endomyocardique, d'après Mohty *et al*7.
A. Examen en lumière transmise (non polarisée) : aspect rouge des dépôts amyloïdes.
B. Examen en lumière polarisée : biréfringence vert-jaune des dépôts amyloïdes.

D'un point de vue biochimique, plusieurs molécules de la MEC, parmi lesquelles les protéoglycanes et le composant amyloïde P (Serum Amyloid P-component, SAP) sont étroitement liées aux protéines amyloïdes et systématiquement présentes dans les dépôts. Les protéoglycanes, principalement de type héparane sulfate, semblent jouer un rôle dans l'induction et la stabilisation de la structure en feuillets β-plissés. La protéine SAP, commune aux amyloses, par sa résistance à la digestion protéolytique, stabilise les fibrilles amyloïdes et permettrait de les protéger du catabolisme tissulaire[8].

Il s'agit donc d'une maladie multi systémique où les fibrilles amyloïdes peuvent se déposer dans la MEC de nombreux organes, les plus fréquemment concernés étant les reins, le cœur, le foie et le système nerveux périphérique avec une fréquence d'atteinte variable selon le type de protéine en cause. Ces dépôts tissulaires stables dont l'élimination est extrêmement lente conduisent au développement d'une hypertrophie et d'une rigidité tissulaire amenant, à terme, à une dysfonction de l'organe concerné.

La cardiopathie amyloïde est donc secondaire au dépôt de ces fibrilles insolubles au sein de la MEC cardiaque. Il s'agit d'une atteinte interstitielle primaire[9] et diffuse, touchant l'ensemble des structures cardiaques, avec des lésions :

- Péricardiques : épanchement/tamponnade.
- Myocardiques : hypertrophie ventriculaire (et atriale), dysfonction diastolique puis systolo-diastolique, nécrose cardiomyocytaire (générant une élévation de troponine) et hypercoagulabilité avec risque thrombo-embolique accru.
- Endocardiques : épaississement valvulaire à l'origine de fuites ou sténoses.
- Vasculaires : ischémie multifactorielle prédominant sur la microcirculation avec dysfonction endothéliale puis nécrose cardiomyocytaire.
- Nerveuses : troubles conductifs, arythmies, insuffisance chronotrope et hypotension orthostatique.

Les trois formes les plus fréquemment responsables d'une atteinte cardiaque actuellement sont, par ordre décroissant, l'amylose ATTR, AL puis AA.

1.1.2. Aspects génétiques

L'amylose cardiaque ATTR (CA-ATTR) mutée est de transmission autosomique dominante à pénétrance variable. A ce jour, plus de 130 mutations du gène TTR se situant sur le chromosome 18 ont pu être identifiées, avec une atteinte phénotypique variable selon la zone géographique et le variant responsable[10] :

- Selon la mutation causale, la présentation phénotypique peut être cardiologique ou neurologique isolée, ou bien mixte dans 58% des cas[11]. La mutation la plus fréquemment en cause dans les atteintes cardiaques est une substitution de la Valine par une Isoleucine en position 142 (pVal142Ile), alors qu'il s'agit d'une substitution par une Méthionine en position 50 (pVal50Met) dans les atteintes neurologiques.

- Cependant, une même mutation pourra conduire à une expression phénotypique variable selon l'ethnie du patient. Par exemple, la mutation Val50Met cause une atteinte neurologique précoce chez les patients d'origine portugaise, mais une atteinte mixte à prédominance cardiaque et d'expression plus tardive dans d'autres zones géographiques.

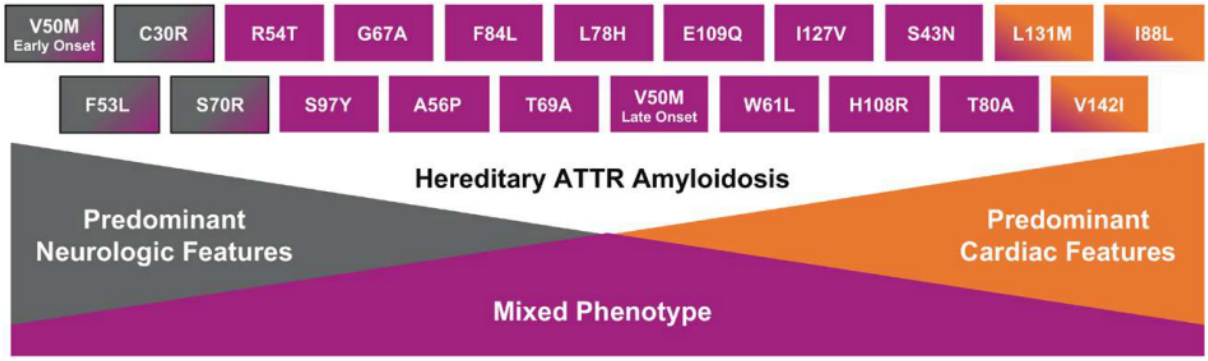


Figure 4. Éventail de présentations phénotypiques possibles selon la mutation du gène de la TTR, d'après Maurer *et al*[12].

Ces mutations sont dites faux-sens, entraînant la production d'une protéine TTR dont la conformation spatiale sera anormale et mènera à l'agrégation des fibrilles amyloïdes. Parmi les variants les plus fréquemment mis en évidence :

- Le variant Val142Ile est retrouvé chez 3 à 4 % de la population afro-américaine et est en cause dans 10% des insuffisances cardiaques sévères chez ces patients après 60 ans[13,14]. La mutation peut être retrouvée à l'état hétérozygote ou homozygote, avec dans ce cas une apparition des symptômes plus précoce, avant 50 ans. Elle résulte en un dépôt préférentiel des fibrilles amyloïdes au niveau cardiaque avec une présentation clinique et paraclinique similaire à une forme sénile, mais cependant un taux de peptides natriurétiques plus élevé[15].

- Le variant Val50Met est la première cause de neuropathie périphérique amyloïde[16]. Ce variant est retrouvé de façon endémique dans les populations portugaises, japonaises, suédoises et brésiliennes. Les formes précoces, dites “early-onset”, surviennent à partir de l’âge de 20 ans et sont à l’origine d’une neuropathie périphérique principalement sensitive, longueur-dépendante. Les formes tardives, dites “late-onset”, se manifestent vers l’âge de 50 ans avec une présentation clinique mixte, principalement cardiaque et neurologique[12].

Des mutations peuvent être découvertes à tout âge, bien que le début soit en règle générale plus précoce que dans les formes sauvages, avec un âge moyen au diagnostic de 62 ans et 70-75 ans respectivement[17,15,18]. Des cas de mutation du gène de la TTR ont été retrouvés jusqu’à 93 ans[19], le récent PNDS français et les différents consensus d’experts recommandent donc tous une exploration génétique en cas de diagnostic d’amylose ATTR[19,12,20]. Dans les formes ATTRv, un dépistage des apparentés du 1er degré est ainsi conseillé dès l’apparition de symptômes ou 10 ans avant l’âge de diagnostic du cas index en l’absence de symptomatologie évocatrice.

1.1.3. Épidémiologie

L’épidémiologie réelle de l’amylose cardiaque ATTR demeure inconnue. Cependant, la littérature actuelle rapporte une augmentation constante de l’incidence de cette forme d’amylose, grâce aux récentes modalités diagnostiques d’imagerie non invasive et d’histopathologie, ainsi qu’une meilleure diffusion des connaissances sur les signes d’appels (cliniques et paracliniques).

En effet, selon des données de la littérature ancienne, l’amylose cardiaque ATTR concernait un tiers des diagnostics d’amylose cardiaque[11], contre 82 % actuellement[21].

Il en est de même pour l’ATTRwt, qui représentait seulement 20% des diagnostics d’amylose cardiaque ATTR dans des études épidémiologiques anciennes[11], contre 69 % de nos jours[2].

Nous observons donc actuellement une forte augmentation de l’incidence de la cardiopathie amyloïde ATTR et notamment dans sa forme sénile (ATTRwt), s’expliquant vraisemblablement en partie par l’avènement de la scintigraphie osseuse aux diphosphonates comme méthode diagnostique de référence rendant son diagnostic plus aisé.

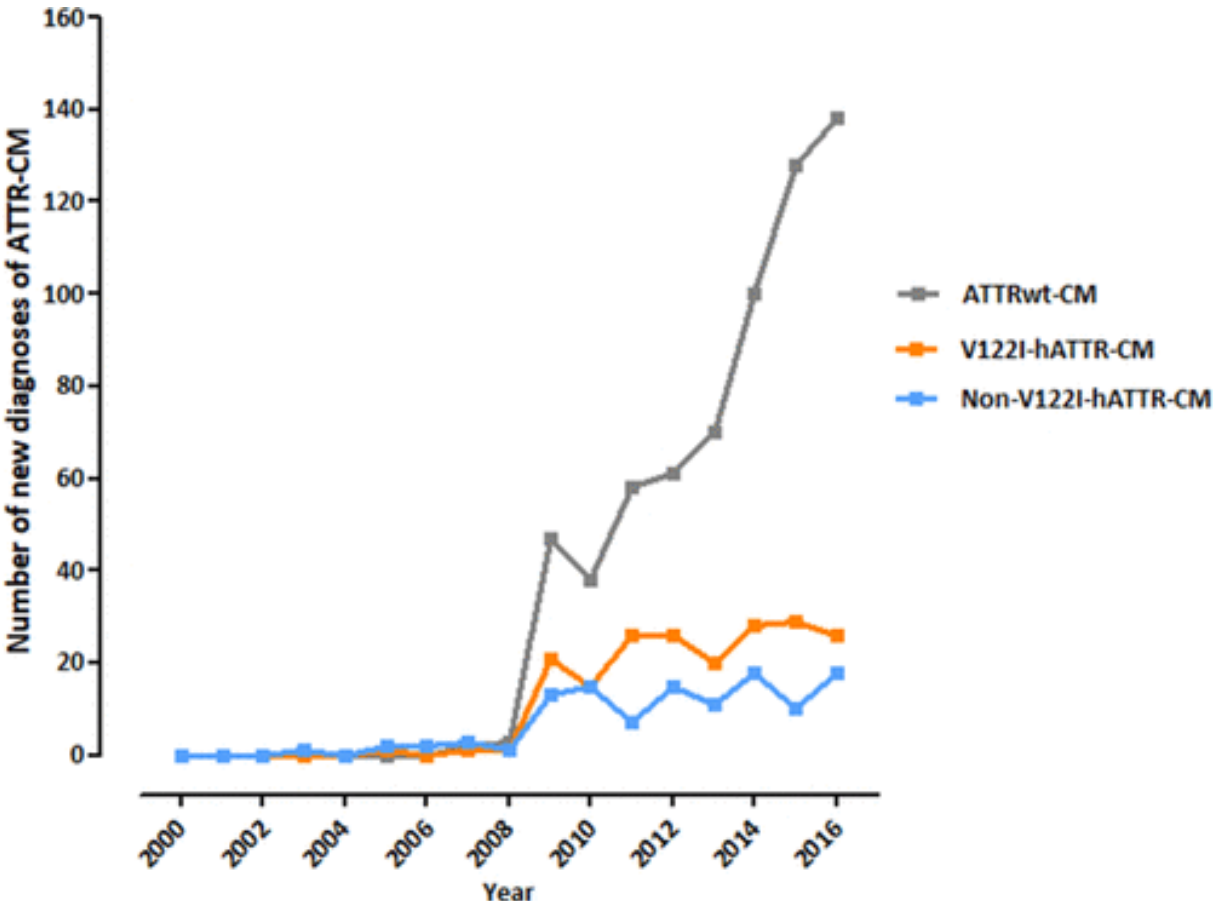


Figure 5. Évolution de l'incidence annuelle des différents types de cardiopathie amyloïde ATTR, des années 2000 à 2016, d'après Lane *et al*[2].

La forme ATTRv représente actuellement environ 30 % des diagnostics d'amylose ATTR[2]. Sa prévalence est estimée entre 0,11 et 0,3 pour 100 000, mais elle serait sous-estimée, comme le suggère une récente étude française où 5 % des patients adressés pour bilan de cardiopathie hypertrophique présentaient une mutation amyloïdogène de la TTR, et jusqu'à 8% après 60 ans[22]. Les pays à forte prévalence de la forme héréditaire sont le Portugal, la Suède, le Japon, la France, l'Italie, Chypre, la Turquie, la Bulgarie, l'Allemagne et les Pays Bas.

Par ailleurs, la prédominance masculine classiquement décrite, atteignant dans certaines études plus de 90% des cas, reste la règle d'après la littérature récente sur le sujet[18].

L'étude ePACT se basant sur une analyse du système national des données de santé (SNDS) a permis d'estimer le nombre de cardiopathies amyloïdes ATTR mutées et sauvages diagnostiquées entre 2011 à 2017 à 4815 patients en France. Bien que la prévalence exacte de l'amylose cardiaque ATTR ne soit pas connue, elle est vraisemblablement sous-estimée car retrouvée chez :

- 25% des sujets de plus de 80 ans[23],
- 4% des hommes de plus de 75 ans[24],
- 5 % des patients de plus de 40 ans atteints de cardiomyopathie hypertrophique (CMH)[22,25],
- 5 % des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP)[26] et jusqu'à 13% en cas d'hypertrophie pariétale ventriculaire gauche associée chez des sujets de plus de 60 ans[27],
- Et 16 % des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée pour rétrécissement aortique (RA) serré[28].

1.2. Diagnostic d'une amylose cardiaque à transthyrétine

1.2.1. Arguments cliniques

L'atteinte cardiaque d'une amylose marque un tournant évolutif dans la maladie, conditionnant alors le pronostic[29] et la prise en charge thérapeutique.

Les présentations cliniques classiquement retrouvées sont :

- Une insuffisance cardiaque à FEVG préservée, décrite dans 53 % des cas de CA-ATTR[22], celle-ci ne s'altérant que tardivement dans l'histoire de la maladie[30,31].

- Un épaississement pariétal ventriculaire, dont la prévalence peut avoisiner les 90 %[32], et qui fait partie des critères diagnostiques dans les différents consensus publiés[33].

- Des troubles du rythme, notamment à l'étage supra-ventriculaire dont la prévalence varie de 30 à 80 % selon les études et/ou de la conduction, décrits dans 60 % des cas[22,27,28,25,34,35].

- Une sténose valvulaire aortique sévère, et plus particulièrement en cas de présentation en bas débit-bas gradient, rapportée chez 30 % des CA-ATTR avec RA serré[28].

Il est par ailleurs important de rechercher une atteinte extracardiaque, pouvant orienter vers le diagnostic et nécessiter une prise en charge thérapeutique spécifique afin d'améliorer la qualité de vie des patients. Ainsi, parmi les signes cliniques extra cardiaques les plus fréquents, qualifiés de « drapeaux rouges » devant faire évoquer le diagnostic, nous pouvons citer les atteintes :

- Musculo-tendineuses : syndrome du canal carpien (principalement bilatéral, 7% de dépôts TTR sur biopsie[36]), canal lombaire étroit[37], rupture du tendon du long biceps[38], maladie de Dupuytren, pseudo-hypertrophie musculaire et polymyosite. Ces atteintes sont de loin les anomalies extra-cardiaques les plus fréquentes dans l'amylose ATTRwt[12] et surviennent bien avant l'atteinte cardiaque[36].
- Cutanées : purpura périorbitaire, ecchymose palpébrale, dépigmentation et dermatolysie.
- ORL : macroglossie, dysphonie, surdité de transmission et dysgueusie.
- Nerveuses : dys/paresthésies, gastroparésie et dysautonomie.
- Néphrologiques : protéinurie, syndrome néphrotique et insuffisance rénale chronique.
- Hépatiques : hépatomégalie, ascite, cytolyse et cholestase.
- Oculaires : dystrophie cornéenne, dépôts vitréens, glaucome secondaire et angiopathie amyloïde.

1.2.2. Arguments paracliniques

1.2.2.1. Électrocardiogramme

Des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) sont retrouvées dans 90% des cas[7]. Parmi les plus fréquentes :

- Une pseudo-onde q de nécrose dans les dérivations précordiales, décrite chez 47 % des CA-ATTR[39], correspondant à une onde q non physiologique, large et profonde, le plus souvent suivie d'une onde S ample permettant de la différencier d'une séquelle d'infarctus. Elle correspond à une expression amplifiée de la dépolarisation septale en raison de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

- Un microvoltage, dans 46% des cas, défini par une diminution de l'amplitude des complexes P-QRS-T devenant ≤ 5 mm dans les dérivations périphériques et ≤ 10 mm dans les dérivations précordiales. Il peut aussi s'agir d'une discordance entre un voltage normal et le degré d'HVG échographique[40]. A contrario, l'HVG électrique est rare, seulement 15% des cas[39]. Sur le plan physiopathologique, l'épaississement pariétal étant secondaire à une infiltration et non pas une hypertrophie des cardiomyocytes, le voltage ECG tend à diminuer alors qu'il est classiquement augmenté dans les hypertrophies myocardiques pures[40].

- Des troubles conductifs, le plus souvent de bas-grade avec un bloc atrio-ventriculaire (BAV) de type I ou bloc de branche complet retrouvés dans près de 50% des cas[41]. Des QRS fins mais fragmentés avec aspect de notch sont aussi fréquemment décrits et seraient associés à un plus mauvais pronostic[42]. Les troubles conductifs de haut degré sont plus rares, survenant dans environ 10% des cas, indépendamment du stade de la maladie[41]. Il conviendra donc de dépister ces troubles conductifs pouvant être paroxystiques par la réalisation régulière de Holter-ECG. L'enregistrement peut par ailleurs révéler une altération de la variabilité sinusale en lien avec la dysautonomie engendrée par l'atteinte amyloïde, qui serait elle aussi associée à un plus mauvais pronostic[43].

- Des troubles du rythme, le plus souvent à l'étage supra-ventriculaire avec une fibrillation atriale retrouvée dans 20% des cas dans la phase initiale de la maladie et jusqu'à 40% en phase avancée. Les formes paroxystiques prédominent dans les stades précoces pour ensuite laisser place aux formes permanentes[44]. L'étage ventriculaire est plus rarement impliqué, se manifestant majoritairement sous la forme de salves de tachycardie ventriculaire non soutenue.

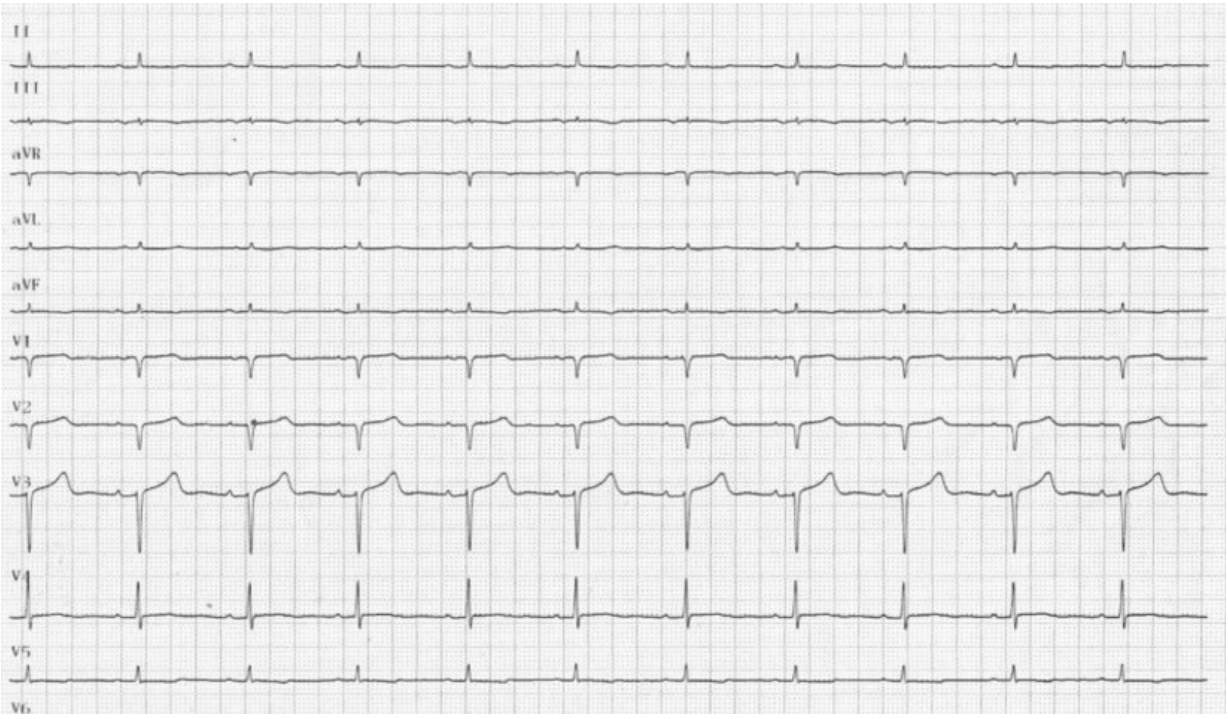


Figure 6. Tracé ECG d'un patient atteint de CA-ATTR avec microvoltage et pseudo-ondes q de nécrose dans les dérivations précordiales.

1.2.2.2 Biologie

Une élévation des biomarqueurs cardiaques est classiquement retrouvée, avec :

- Un taux de NT Pro-BNP élevé de façon disproportionnée comparativement aux données cliniques et échocardiographiques.
- Une élévation de Troponine le plus souvent modérée mais persistante, en plateau, témoignant de la souffrance myocardique, d'étiologie multifactorielle.

Ces biomarqueurs sont utiles dans le suivi des patients et l'estimation de leur pronostic[45,46].

L'augmentation de la créatininémie, signant une atteinte rénale, conditionne aussi le pronostic des patients atteints d'amylose cardiaque ATTR[45].

1.2.2.3. Échocardiographie

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est un outil clé dans la démarche diagnostique de cardiopathie amyloïde. Indolore, rapide, non irradiante et accessible, il s'agit fréquemment du premier examen d'imagerie amenant à suspecter la maladie et poursuivre les explorations complémentaires.

Les fibrilles amyloïdes se déposent au sein des cavités cardiaques, des vaisseaux ainsi que des valves et surtout préférentiellement au niveau des parois ventriculaires, à l'origine d'une hypertrophie myocardique.

L'une des anomalies les plus fréquemment retrouvées est l'épaississement pariétal ventriculaire gauche (VG), défini en ETT par une épaisseur ≥ à 12 mm. Cet épaississement est le plus souvent global, symétrique et concentrique, bien qu'une forme asymétrique voire obstructive soit possible dans la CA-ATTR[32]. Il s'associe souvent à une cavité ventriculaire de petite taille. Un degré d'hypertrophie plus important est décrit dans les cardiopathies amyloïdes ATTR par rapport aux AL, pouvant s'expliquer en partie par un diagnostic effectué après une période plus longue de dépôts dans la forme ATTR.

Les fibrilles amyloïdes confèrent une excellente échogénicité, avec un myocarde anciennement qualifié de « scintillant », « hyper-brillant » ou « granité ». Ces termes, aspécifiques et subjectifs, sont désormais inusités depuis l'avènement de l'imagerie de seconde harmonique. De ce fait, la description de ce paramètre longtemps au premier plan des signes échographiques évocateurs, est à présent de moins en moins rapportée et étudiée[47].

L'épaississement pariétal puis l'augmentation de la masse myocardique causent une réduction du volume télédiastolique amenant à une dysfonction systolique ventriculaire gauche et une réduction du volume d'éjection systolique. Du fait d'une altération de la compliance ventriculaire gauche, la FEVG demeure longtemps conservée[48]. Ce paramètre ne s'altère que tardivement dans l'évolution de la maladie[30,31], marquant un tournant évolutif[49].

A contrario, la fonction systolique longitudinale est atteinte précocement, et d'autant plus à l'étage basal ventriculaire gauche du fait d'un dépôt préférentiel des fibrilles amyloïdes à ce niveau, se traduisant en ETT par :

- Une altération du strain notamment longitudinal, corrélée à la « charge amyloïde » mesurée en IRM et en histologie, ainsi qu'au pronostic avec un seuil > -14,5%, prédictif d'évènements cardio-vasculaires majeurs[46]. Un gradient apex-base donnant un aspect de « cocarde » sur une représentation en « œil de bœuf » (« bull's eye ») est classiquement retrouvé, en raison d'une déformation longitudinale apicale préservée[50].
  Ce gradient apico-basal peut être estimé de plusieurs manières : par le rapport du strain septo-apical sur septo-basal > 2,1[51] ou encore par le rapport de la moyenne du strain apical sur celles des strains médian et basal > 1 [50]. Il peut cependant être pris en défaut dans les formes précoces ou avancées de cardiopathie amyloïde et voit sa sensibilité diminuer dans les formes avancées d'autres étiologies de cardiomyopathies hypertrophiques.

- Une diminution des vitesses systoliques à l'anneau mitral septal et latéral en doppler tissulaire[52].

- Une diminution de la fraction de contraction myocardique, dont l'altération précède celle de la FEVG car correspondant au rapport du volume d'éjection systolique sur le volume myocardique[53].

La fonction diastolique ventriculaire gauche est altérée, initialement sous la forme d'un trouble de la relaxation (rapport E/A mitral < 1, allongement du temps de décélération de l'onde E, diminution des vélocités de l'onde E' à l'anneau mitral) d'aggravation progressive avec apparition à un stade plus avancé d'un profil restrictif (E/A mitral > 2, temps de décélération de l'onde E court < 150 ms, élévation des pressions de remplissage VG et dilatation bi-atriale).

L'atrium gauche se dilate donc progressivement (volume OG > 34 mL/m^2) en réponse à l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaires gauches avec apparition d'une dysfonction atriale. Cette dernière est objectivable par l'analyse du 2D-strain, présentant une altération de ses trois composantes (réservoir, conduit et pompe), plus marquée dans les formes ATTRwt que AL[54] est aussi possible d'évaluer la fonction atriale gauche par la mesure de la vélocité de l'onde A sur le flux mitral. Une valeur abaissée avec notamment un seuil inférieur à 62,5 cm/s permettrait de distinguer une amylose cardiaque ATTR sauvage d'une autre cause d'hypertrophie ventriculaire gauche chez un patient en rythme sinusal[55]. La stase générée par cette dysfonction/dilatation ainsi que l'infiltration par les dépôts amyloïdes sont des facteurs favorisant la genèse de thrombi, dont la prévalence est estimée à environ 30%[56]. La fréquence de ces thrombi est plus élevée en cas de dysfonction diastolique sévère, d'auricule gauche hypokinétique et de fibrillation atriale.

L'épaississement pariétal ventriculaire droit est aussi fréquent, retrouvé dans environ 60% des cas, mis en évidence à l'ETT par la mesure de la paroi libre en incidence sous-costale. L'atteinte amyloïde ventriculaire droite peut causer une dysfonction systolique globale avec une diminution du TAPSE, décrite dans 24% des cas. La fonction systolique longitudinale est elle aussi concernée, se traduisant par une altération du 2D-strain de la paroi libre ventriculaire droite, plus marquée à l'étage basal, à l'origine d'un gradient apex-base[57].

Les valves atrio-ventriculaires et ventriculo-artérielles font aussi l'objet d'une infiltration amyloïde causant un épaississement à l'origine d'une dysfonction à prédominance fuyante habituellement modérée, rarement sévère[58].

Le péricarde est fréquemment le siège d'un épanchement d'abondance faible à modérée.

Parmi ces paramètres, aucun n'est à lui seul pathognomonique d'une atteinte cardiaque amyloïde, et de nombreuses études se sont attachées à établir des scores diagnostics combinant différents paramètres. On retient habituellement en priori la présence d'une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche (≥ 12 mm) inexpliquée, associée à[4] :

- Caractéristiques échocardiographiques en faveur (au moins 2 critères) :
  Dysfonction diastolique de grade ≥ 2,
  Vélocités en doppler tissulaire < 5 cm/s
  Altération du strain global longitudinal à < -15% en valeur absolue
  ou
- Au moins 8 points sur le score échocardiographique multiparamétrique suivant :
  Ratio SIV+PL/DTDVG > 0,6 : 3 points
  E/E' moyen > 11 : 1 point
  TAPSE ≤ 19 mm : 2 points
  Strain global longitudinal ≤ -13% : 1 point
  Gradient base-apex avec ratio > 2,9 : 3 points

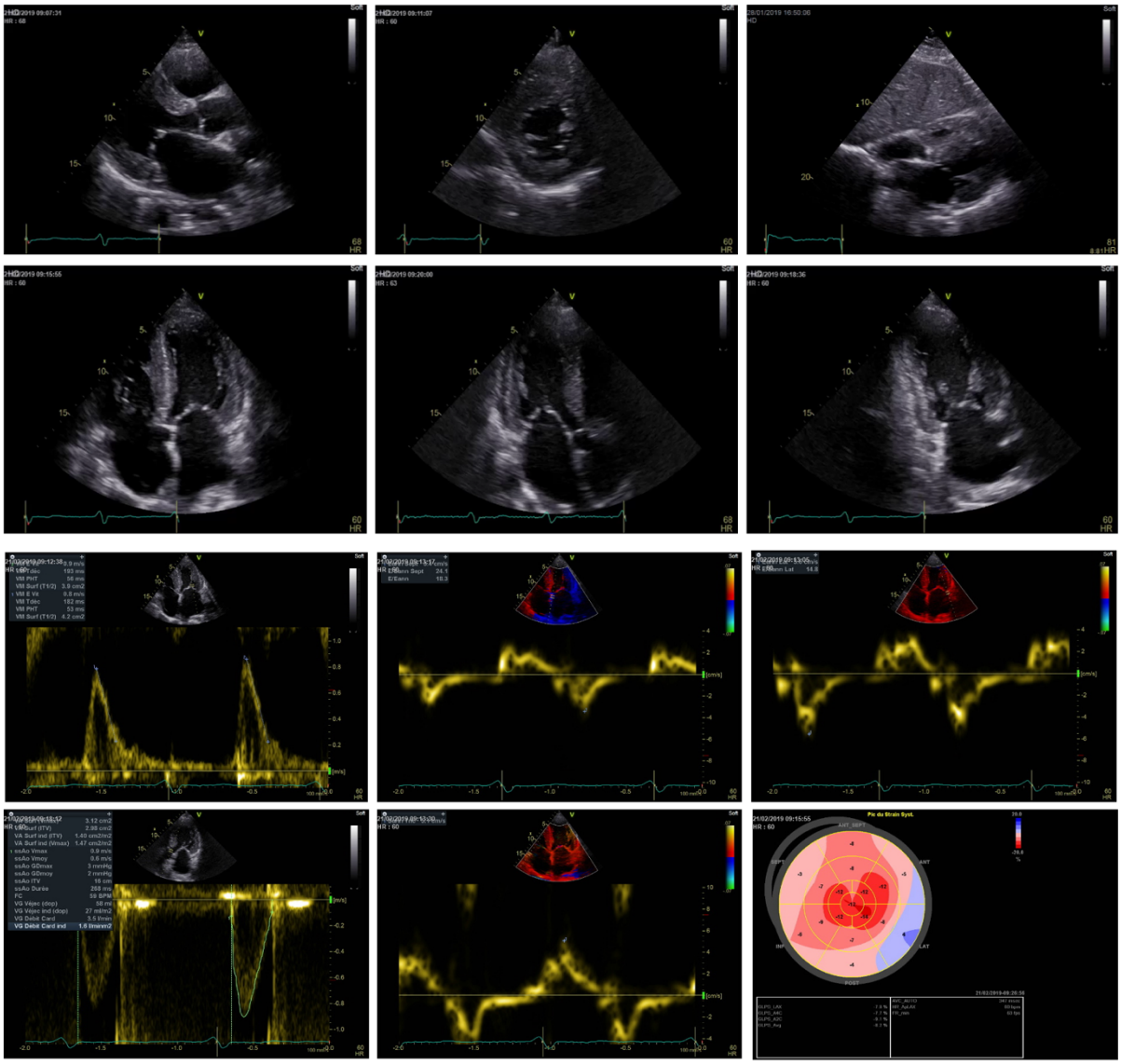


Figure 7. Images échocardiographiques d'anomalies classiquement retrouvées en cas de cardiopathie amyloïde.

1ère et 2ème lignes : ETT 2-dimensions en incidence (de gauche à droite et de haut en bas) parasternale grand axe, parasternale petit axe, apicale 4-, 3- et 2-cavités. Epaississement diffus des parois VG et des valves.
3ème ligne : analyse doppler (de gauche à droite) pulsé à l'anneau mitral, tissulaire à l'anneau mitral septal et latéral. Profil restrictif.
4ème ligne : Images gelées d'échocardiographie (de gauche à droite) en doppler pulsé dans la chambre de chasse VG (bas débit), en doppler tissulaire à l'anneau tricuspide latéral (dysfonction VD) et en analyse 2D-strain représenté en « bull's eye » (gradient apex/base).

1.2.2.4. Scintigraphie osseuse

1.2.2.4.1. *Historique*

Les premières données rapportant une fixation myocardique en scintigraphie osseuse cas d'atteinte amyloïde cardiaque ATTR remontent aux années 1980[59,60]. Ce n'est que 20 ans plus tard que de nouvelles études s'intéressent à cette technique et développent un système visuel de gradation de la fixation du traceur, dont la sévérité est corrélée au diagnostic de cardiopathie amyloïde[61,62,63,64,65.]

En 2016, l'étude du centre national des amyloses britannique installe la scintigraphie osseuse au 1er plan dans le diagnostic non invasif de CA-ATTR[66]. Cette série internationale de 1217 patients retrouvait une sensibilité et une valeur prédictive positive de 100% pour le diagnostic non invasif de cardiopathie amyloïde ATTR, si les trois conditions suivantes étaient respectées :

- Une insuffisance cardiaque associée à des signes évocateurs à l'échocardiographie ou l'imagerie par résonance magnétique (Cf. infra),
- Une fixation myocardique de grade 2 ou 3 (Cf. infra) en scintigraphie osseuse,
- L'absence de chaîne légère libre plasmatique et de protéine monoclonale détectée sur une électrophorèse des protides plasmatique et urinaire.

1.2.2.4.2. *Principes physiques*

La scintigraphie osseuse est un examen d'imagerie diagnostique destiné initialement à étudier la distribution d'un traceur radioactif au niveau du squelette.

Le technétium 99m (^{99m}Tc) est un radionucléide qui décroît par transition isomérique avec une période de 6,02 heures pour donner naissance au technétium 99. Le rayonnement émis est un rayonnement gamma de 140,5 keV.
Après injection intraveineuse, les molécules phosphatées marquées par le ^{99m}Tc ayant une forte affinité pour le calcium et les phosphates de calcium, se fixent sur le squelette au prorata du débit sanguin local et de l'activité de remodelage osseux, dépendant de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique. La captation par le squelette osseux est maximale au bout de 3 heures, le radiotraceur est ensuite éliminé par voie urinaire.

Tous les radiotraceurs osseux ne sont pas utilisables dans le diagnostic d'une cardiopathie amyloïde ATTR, ce qui est notamment le cas du methylène diphosphonate radiomarqué au ^{99m}Tc fréquemment et largement utilisé en scintigraphie osseuse, du fait d'une sensibilité insuffisante dans cette indication[67].

Trois radiotraceurs osseux ont démontré leur aptitude à détecter une cardiopathie amyloïde avec une performance diagnostique équivalente[67] :

- L'acide 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylique radiomarqué au ^{99m}Tc (^{99m}Tc-DPD)[65,61,68].

- L'hydroxyméthylène diphosphonate radiomarqué au ^{99m}Tc (^{99m}Tc-HMDP)[69,70].

- Le pyrophosphate radiomarqué au ^{99m}Tc (^{99m}Tc -PYP)[71,72], prédominant aux Etats-Unis, mais très peu utilisé en France.

L'acquisition des images se fait ensuite au moyen d'une gamma caméra réalisant des acquisitions planaires, pouvant être couplée à une tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT, de l'anglais : single photon emission computed tomography) qui consiste à enregistrer les photons γ au cours d'une rotation complète du détecteur autour du corps permettant d'obtenir une meilleure localisation des anomalies de fixation et de fournir des images dans les 3 plans de l'espace.

L'utilisation de caméras hybrides couplant la TEMP à la tomodensitométrie (TDM) (caméra TEMP-TDM, ou SPECT-CT en anglais) qui produisent une image de fusion en superposant les anomalies métaboliques scintigraphiques et les coupes anatomiques tomodensitométriques n'est pas systématique mais permet d'améliorer significativement la sensibilité et spécificité de l'examen.

Le mécanisme physiopathologique responsable de cette fixation cardiaque n'est à ce jour pas entièrement élucidé. L'hypothèse la plus répandue est celle de l'existence de micro-calcifications dans les dépôts amyloïdes, plus fréquentes dans les formes ATTR par rapport aux AL, à l'origine de cette fixation[68,73].

1.2.2.4.3. *Précautions et risques de l'examen*

Les deux principales contre-indications sont la grossesse et l'allaitement. Cependant, la population étudiée dans le cadre diagnostique de la CA-ATTR n'est en règle générale pas concernée (âge moyen > 60 ans).

Les effets indésirables d'une scintigraphie osseuse sont rares, principalement :

Irradiation : la dose efficace pour la scintigraphie osseuse seule est de 4 mSv, et 6 mSv en cas de TEMP associée. En comparaison, elle est en moyenne de 10,5 mSv pour un coroscanner et de 3 mSv en moyenne annuelle pour le rayonnement naturel en France. Bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique sur le sujet, la fréquence d'effets déterministes et stochastiques est donc considérée comme négligeable pour cet examen.

Radiopharmaceutiques : les effets indésirables sont extrêmement rares (inférieurs à 1 sur 200 000 administrations). Il s'agit de réactions anaphylactiques avec rougeurs, prurit, nausées, hypotension et parfois arthralgies, pouvant apparaitre 4 à 24 heures après l'administration. La teneur en sodium des radiotraceurs est négligeable, de l'ordre de 23 mg par dose pour le ^{99m}Tc-DPD, rendant le risque de décompensation cardiaque au décours d'une scintigraphie osseuse quasi nul.

1.2.2.4.4. *Protocole d'acquisition*

La mise en évidence de cette fixation s'effectue par imagerie planaire avec acquisition d'images thoraciques et corps entier de face, antérieure et postérieure.
En cas d'anomalie, l'examen est complété par une TEMP permettant de visualiser la fixation dans les différents plans de l'espace et de confirmer qu'elle se situe bien au niveau myocardique, en la distinguant d'une activité sanguine résiduelle. L'analyse par TEMP permet par ailleurs de localiser plus précisément la fixation au sein du myocarde (au niveau segmentaire ou septal par exemple), d'éliminer une superposition avec le signal osseux et de quantifier son intensité comparativement au signal des côtes.

L'acquisition des images de scintigraphie est le plus souvent réalisée au temps tardif (2 à 3 heures après injection du radiotraceur) selon les recommandations (bien que certaines équipes réalisent des analyses au temps précoce, à 1h)[74], durée nécessaire pour une fixation osseuse. Il convient d'évaluer de façon visuelle et/ou semi-quantitative toute fixation cardiaque :

- L'évaluation semi-quantitative de la fixation tardive se base sur le calcul de ratio comparant fixation cardiaque et corps entier ou fixation cardiaque et crânienne.

- L'évaluation qualitative se base sur le score dit « visuel » ou « de Perugini » comparant l'intensité de la fixation cardiaque au signal osseux au niveau des côtes.

Enfin, il convient de rechercher une fixation extra cardiaque, observée chez 30% des patients atteints d'amylose. Les sites les plus fréquemment concernés sont la sphère pleuro-pulmonaire, le tube digestif, la thyroïde, les reins, le pancréas, les tissus mous, les ganglions et la graisse sous-cutanée. Certaines spécificités orientent vers une amylose AL, comme une fixation hépatique, splénique ou ganglionnaire ainsi qu'une fixation extra cardiaque en l'absence de fixation cardiaque[75]. A l'inverse, une fixation articulaire en cas de fixation cardiaque associée oriente très fortement vers une CA-ATTR.

1.2.2.4.5. *Interprétation*

L'interprétation au temps tardif peut donc se faire selon deux modalités :

Visuelle, grâce au score dit « visuel » ou « de Perugini » en quatre grades[61] :
- Grade 0 : absence complète de fixation du radiotraceur au niveau de la sphère cardiaque.
- Grade 1 : discrète fixation myocardique du radiotraceur, inférieure à celle des côtes.
- Grade 2 : fixation myocardique équivalente à celle des côtes.
- Grade 3 : fixation myocardique intense du radiotraceur, supérieure à celles du cadre osseux controlatéral, avec captation osseuse diminuée.

Semi-quantitative, par le calcul de ratio comparant fixation cardiaque et corps entier, fixation cardiaque et crânienne ou fixation cardiaque et pulmonaire controlatérale. Un seuil de ratio de fixation myocardique sur thoracique controlatérale > 1,5 permet d'identifier une amylose cardiaque ATTR avec une spécificité de 100% et sensibilité de 97%[64]. Par ailleurs, ce paramètre présente un intérêt pronostique : un ratio ≥ 1,6 serait associé à une diminution de la survie[71].

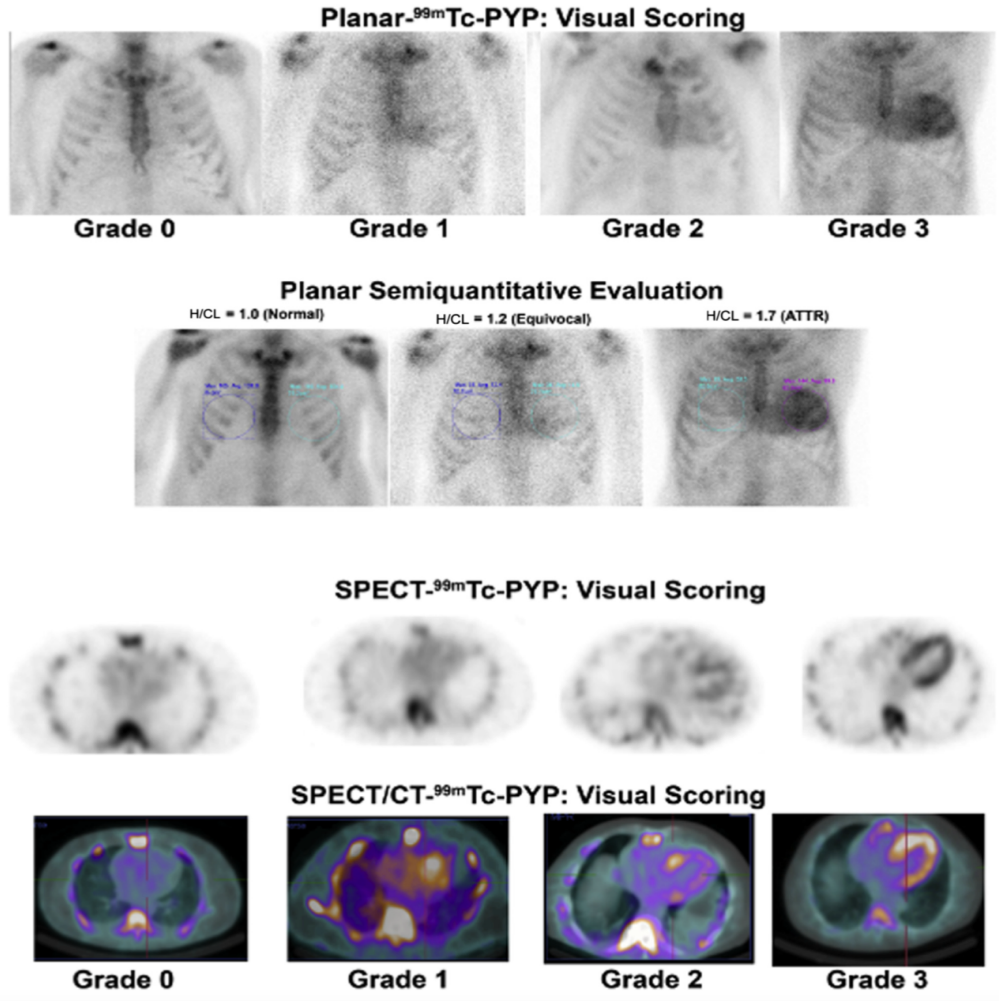


Figure 8. Différentes modalités d'acquisition et d'interprétation d'une scintigraphie osseuse au pyrophosphate radiomarqué au ^{99m}Tc, d'après Hanna *et al*[76].

De gauche à droite :

1ère et 2ème lignes : acquisitions planaires thoraciques. La quantification de la fixation myocardique est ici permise grâce aux grades visuels de Perugini (0-3) et de façon semi-quantitative par le calcul de ratio de fixation cardiaque sur la fixation du cadre osseux controlatéral (Heart/ContraLateral (H/CL) ratio).

3ème ligne : acquisitions TEMP/SPECT thoraciques.

4ème ligne : acquisitions TEMP-TDM/SPECT-CT thoraciques

Il existe plusieurs causes possibles de faux positifs[4] pour lesquelles une analyse par SPECT/TEMP permet d'améliorer significativement la valeur prédictive positive de l'examen :

- Un infarctus du myocarde récent, datant de moins de 4 semaines,
- Une péricardite ou tumeur péricardique,
- Une cardiomyopathie dilatée alcoolique,
- Une toxicité cardiaque à l'hydroxychloroquine ou à l'adriamycine,
- Une cardiopathie amyloïde autre que ATTR : AL, AApoAI, AApoAII, ApoAVI et Aβ2M,
- Une activité dans le pool sanguin intra-cardiaque,
- Une facture costale,
- Une hypercalcémie,
- Et des calcifications valvulaires.

Les faux négatifs de la scintigraphie osseuse sont rares :

- Certaines mutations du gène TTR : Phe64Leu, Phe84Leu et Ser97Tyr,
- Une forme très atténuée de la maladie,
- Une acquisition à des temps trop précoces ou tardifs.

1.2.2.5. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM myocardique est une modalité d'imagerie apportant des informations :

- ***Structurelles***, avec une hypertrophie ventriculaire gauche classiquement décrite comme concentrique et symétrique mais s'avérant très souvent asymétrique dans les formes ATTR (environ 80% des cas, Figure 9), et symétrique dans les formes AL (70% des cas)[77]. Il conviendra par ailleurs de rechercher un thrombus endocavitaire, ainsi que la présence d'un épanchement pleural ou péricardique.

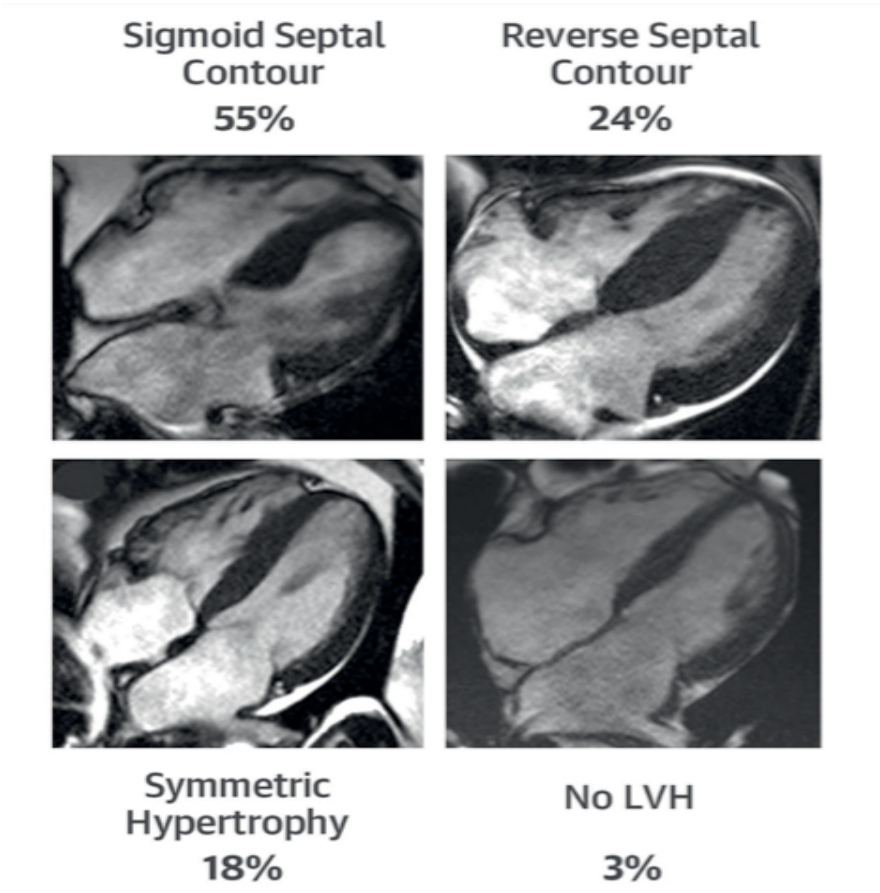


Figure 9. Phénotypes ventriculaires gauches possibles en IRM en cas de CA-ATTR, d'après Martinez-Naharro *et al*[77].

- ***Fonctionnelles***, par le calcul des volumes et fonctions ventriculaires gauche et droite pour lesquels l'IRM myocardique est la technique de référence.

- ***Tissulaires*** au travers de 2 paramètres : temps de relaxation moyen T1 (valeur absolue du temps de relaxation longitudinale des protons H+, en millisecondes) natif (avant injection de Gadolinium) et volume de distribution extra-cellulaire (VEC), calculé à partir d'une valeur de T1 myocardique et sanguin avant et après injection du gadolinium. L'augmentation de ces 2 paramètres est classique dans l'amylose cardiaque quel que soit son type (Figure 10) et aspécifique. Elle est ici un reflet du degré d'infiltration par les dépôts amyloïdes, et témoigne d'une atteinte précoce précédant l'apparition de rehaussement tardif[78]. L'autre intérêt du T1 natif est son utilisation possible chez l'insuffisant rénal chronique sévère, ne requérant pas d'injection de gadolinium[79].

Le Gadolinium est un produit de contraste à distribution exclusivement extra-cellulaire. Dans un myocarde sain, son lavage est rapide, de l'ordre de 2 à 3 minutes. En cas d'augmentation du volume extra-cellulaire (quelle qu'en soit la cause), le volume de distribution du gadolinium augmente et il persiste donc de façon prolongée : la réalisation de séquence spécifiques pondérées T1 au temps tardif permettront alors potentiellement d'apprécier visuellement la présence d'un rehaussement tardif. Cependant, il est nécessaire pour cela d'annuler le signal du myocarde sain (au travers du choix adéquat du temps d'inversion (TI) à appliquer à chaque séquence) afin de majorer le contraste entre celui-ci, le myocarde pathologique et le pool sanguin. Un TI très court (< 200-250 ms) est également un paramètre IRM hautement suggestif d'amylose cardiaque, quel que soit son type[80].

L'aspect le plus fréquent du rehaussement tardif myocardique en cas d'amylose cardiaque est initialement sous-endocardique diffus, mais parfois focal (dit « patchy ») puis transmural, sans systématisation à un territoire coronaire[81]. Il n'est cependant pas systématique, absent dans près de 4% des cas, mais peut également concerner d'autres structures comme le ventricule droit et les atria[77].

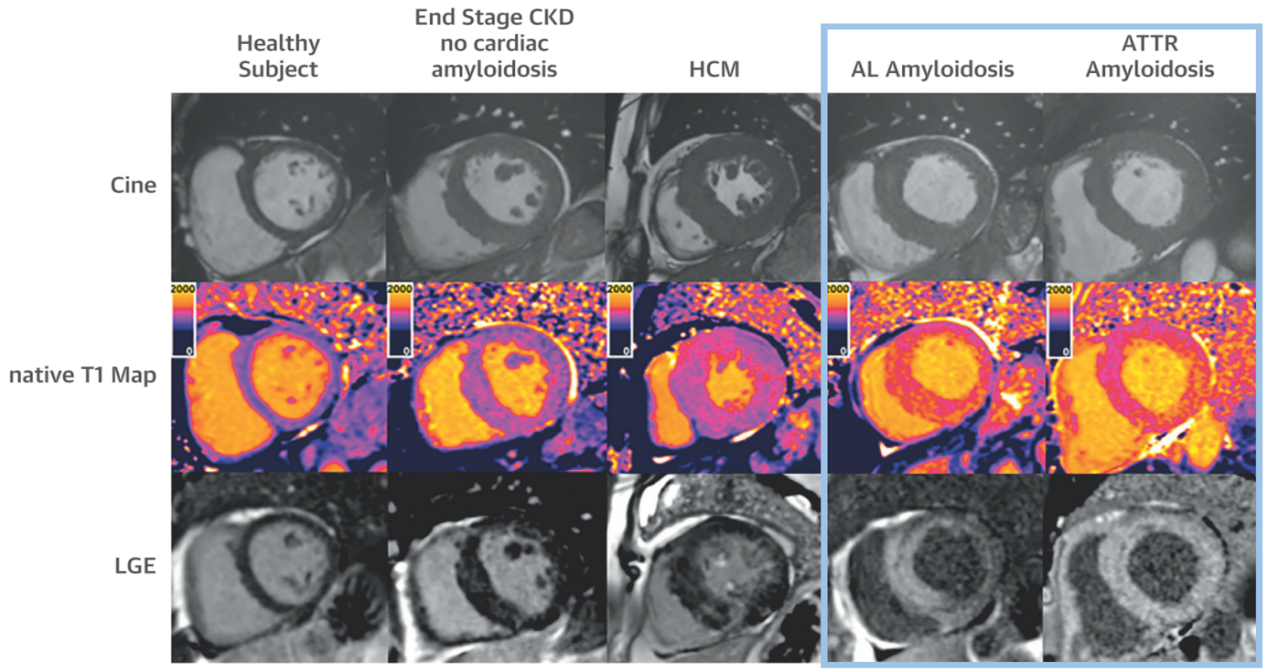


Figure 10. Séquences ciné (1ère ligne), cartographie T1 (2ème ligne) et réhaussement tardif (LGE : late gadolinium enhancement) en IRM après injection de gadolinium (3ème ligne) dans différentes conditions, et notamment en cas de cardiopathies amyloïdes AL et ATTR (encadré bleu). D'après Baggiano *et al*[79].

Parmi ces différents paramètres IRM, certains figurent dans les critères diagnostiques non invasifs d'une cardiopathie amyloïde ATTR, selon les consensus d'experts[4] :

- Un rehaussement tardif sous endocardique ou transmural (paramètre indispensable)
- Une difficulté d'obtention d'un temps d'inversion adéquat (paramètre indispensable)
- Un volume extra cellulaire augmenté, ≥ 40% (paramètre non spécifique, mais évocateur).

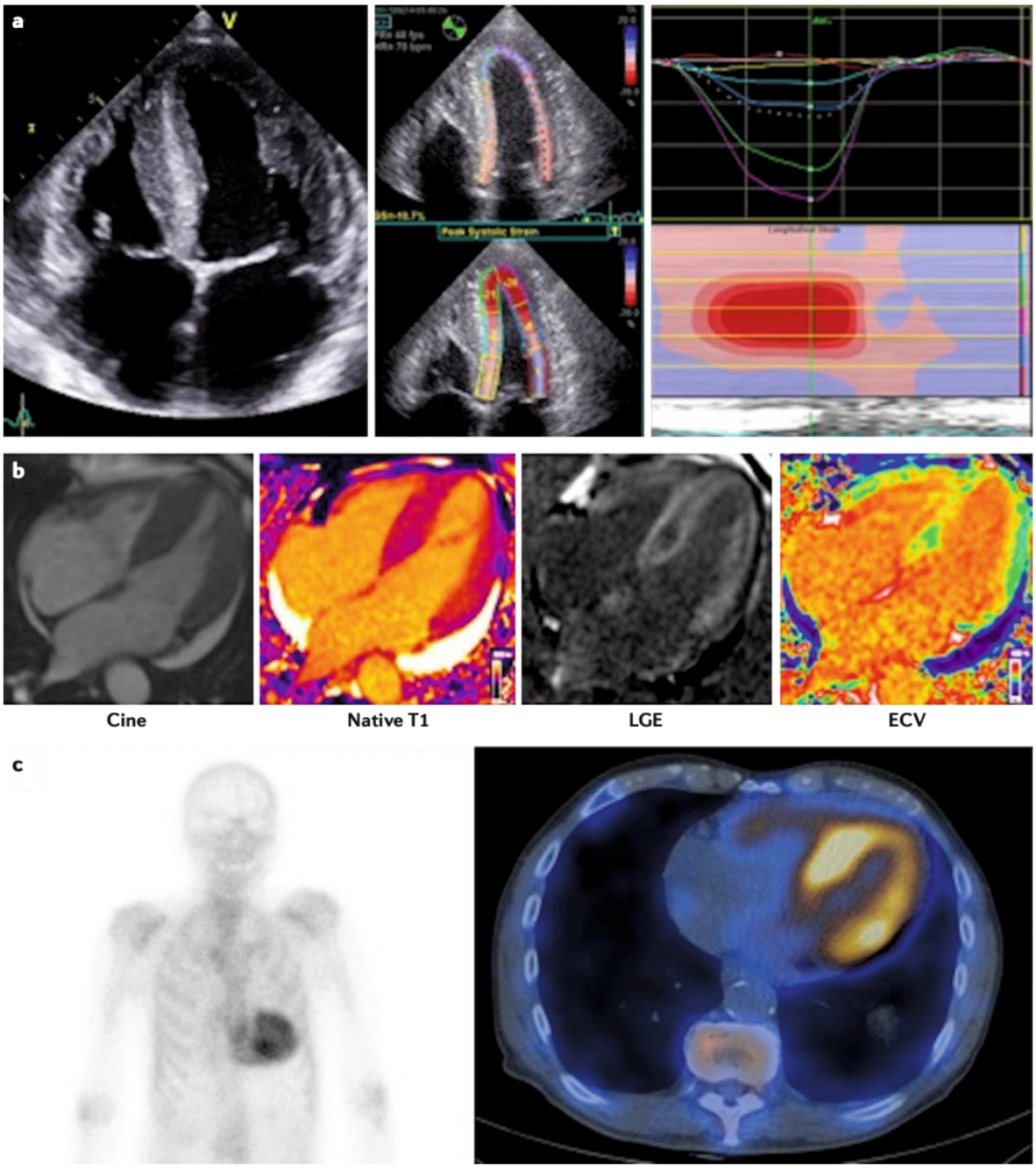


Figure 11. Diagnostic de CA-ATTR par imagerie multimodale, d'après Martinez-Naharro *et al*[47].
a. Echocardiographie transthoracique
b. IRM cardiaque (ciné, cartographie T1 natif, rehaussement tardif, volume extra-cellulaire)
c et d. Scintigraphie osseuse corps entier au ^{99m}Tc-DPD

1.2.3. Critères diagnostiques

Historiquement invasif via la réalisation systématique de biopsies myocardiques ou extracardiaques, le diagnostic actuel d'amylose cardiaque ATTR est actuellement en première intention non invasif, selon les recommandations en vigueur[4] :

Les critères retenus sont :

- Aspect clinique, électrique et échographique ou IRM évocateur (Cf. supra).
- Fixation myocardique du traceur (PYP, PDP ou HMDP) grade 2 ou 3 selon la classification de Perugini sur la scintigraphie osseuse (Cf. supra).
- Exclusion d'une gammapathie monoclonale via 4 examens biologiques : électrophorèse des protides sériques avec immunofixation, dosage des chaînes légères libres sériques et recherche d'une protéinurie de Bence Jones[12]. La normalité de ces quatre dosages permet d'exclure raisonnablement une amylose AL avec une sensibilité de 99%.

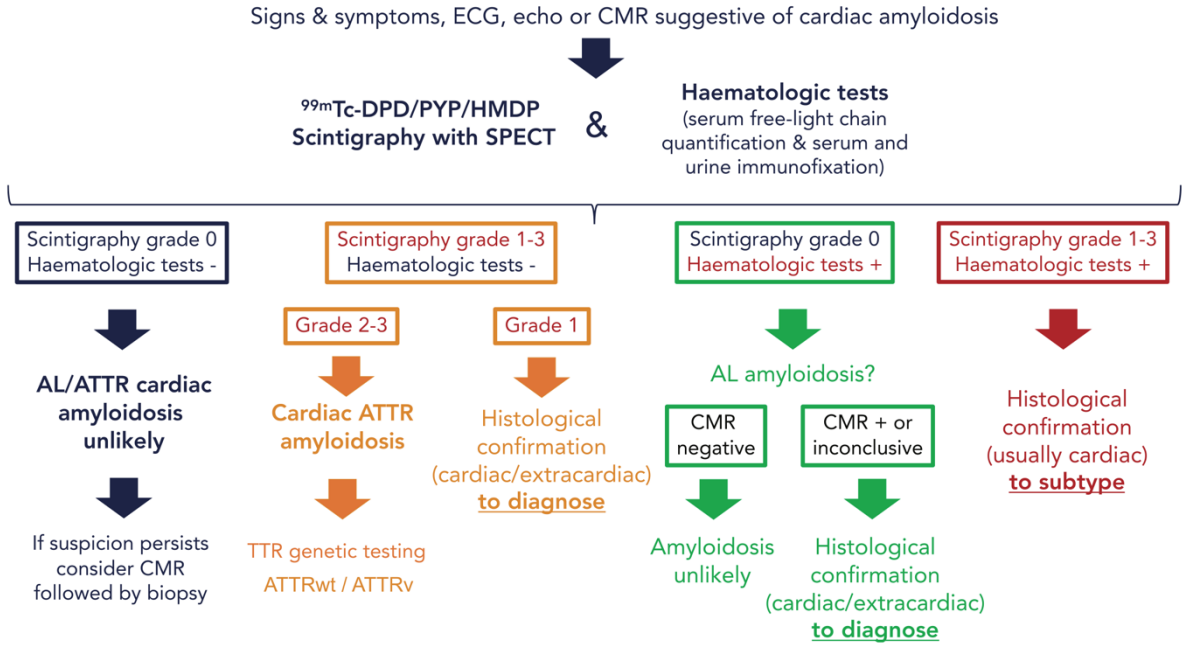


Figure 12. Algorithme diagnostique d'une cardiopathie amyloïde, d'après Garcia-Pavia *et al*[4].

Un diagnostic invasif par confirmation histopathologique (via biopsies endomyocardiques ou extra-cardiaques) reste cependant nécessaire dans certains cas[4] :

- Forte suspicion clinique malgré des tests immunologiques normaux, l'absence de fixation myocardique sur la scintigraphie osseuse (grade de Perugini à 0) et une IRM myocardique rassurante.
- Faible fixation myocardique sur la scintigraphie osseuse (grade de Perugini à 1).
- Anomalie des tests immunologiques, et ce quel que soit le résultat de la scintigraphie myocardique. Il est cependant recommandé d'avoir recours en premier lieu à une IRM myocardique en l'absence de fixation scintigraphique, afin de pouvoir s'astreindre de la réalisation de biopsies si l'IRM sévère rassurante.

La sensibilité et spécificité de la biopsie endomyocardique dans la mise en évidence de dépôts amyloïdes par coloration au rouge Congo est proche de 100%[6], indépendamment de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il est par ailleurs possible de confirmer le diagnostic par la réalisation de biopsies extra cardiaques si les dépôts amyloïdes s'associent à un pattern ETT/IRM évocateur et en l'absence d'une autre cause potentielle d'HVG.

1.3. Histoire naturelle et pronostic

Concernant la forme ATTRwt, la médiane de survie est de 6 ans après apparition des premiers symptômes et 3-4 ans après diagnostic[18,82,4]. Plusieurs facteurs pronostiques ont été mis en évidence comme l'âge au moment du diagnostic, une FEVG < 50%, un taux de NT-pro-BNP > 3000 pg/ml et de Troponine T ≥ 0.05 ng/ml[82].

Concernant la forme ATTRv, le pronostic est plus sombre, avec une médiane de survie après diagnostic de 2 ans[83] mais dépendant de la présentation phénotypique et du variant causal.

Les deux causes de décès les plus fréquentes étant l'insuffisance cardiaque et la mort subite[82], il en résulte que :

- Les patients avec une présentation phénotypique principalement neurologique ont un meilleur pronostic que ceux dont l'atteinte prédominante est cardiaque[4].

- Le pronostic des patients dont la mutation responsable est Val142Ile est plus sombre, du fait d'une expression phénotypique principalement cardiologique, avec une médiane de survie après diagnostic de 2 ans et demi, versus 6 ans chez les porteurs d'un autre variant[4].

Des scores pronostiques ont été créés initialement dans les cardiopathies amyloïdes AL, se basant sur le taux de NT pro-BNP, de troponine T et du débit de filtration glomérulaire[84,85]. La littérature s'est récemment enrichie sur le sujet avec publication de trois scores pronostiques spécifiques aux cardiopathies amyloïdes ATTR[82] :

- Un premier score proposé par l'équipe de la Mayo Clinic en 2016, spécifique aux formes ATTRwt, basé comme pour les cardiopathies amyloïdes AL sur les taux de troponine T et de NT pro-BNP[82].

- Un second score proposé par l'équipe du National amyloidosis center (NAC) en 2018, dédié aux deux formes, ATTRv et ATTRwt, utilisant comme paramètres le NT pro-BNP et la clairance de la créatinine[45].

- Un troisième score décrit par l'équipe de l'université de Columbia en 2020, consacré aussi aux deux formes ATTRv et ATTRwt, combinant les paramètres biologiques de l'un ou l'autre des deux précédents scores ainsi que des paramètres cliniques (classe NYHA et posologie de Furosémide)[86].

Grogan et *al.*[17] (Mayo)		Gillmore et *al.*[18] (NAC)		Cheng et *al.*[19] (Columbia)	
ATTRwt		**ATTRv and ATTRwt**		**ATTRv and ATTRwt**	
Staging parameters: Troponin T > 0.05 ng/mL NT-proBNP > 3000 pg/mL		**Staging parameters:** eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2 NT-proBNP > 3000 pg/mL		**Scoring parameters:** Mayo or NAC score (0–2 points) Daily dose of furosemide or equivalent: 0 mg/kg (0 points), >0–0.5 mg/kg (1 point), >0.5–1 mg/kg (2 points), and > 1 mg/kg (3 points) NYHA class I-IV (1 to 4 points)	
Stage	**4-year survival/ median survival**	**Stage**	**Median survival**	**Score**	**Median survival**
Stage I (0 parameters)	57% 66 months	Stage I (0 parameters)	69.2 months	Score 1–3	90.5 months
Stage II (1 parameter)	42% 40 months	Stage II (1 parameter)	46.7 months	Score 4–6	38.5 months (Mayo) 36 months (NAC)
Stage III (2 parameters)	18% 20 months	Stage III (2 parameters)	24.1 months	Score 7–9	20.3 months (Mayo) 19.8 months (NAC)

Figure 13. Scores pronostiques dans la cardiopathie amyloïde ATTR, d'après Garcia-Pavia *et al*[4].

1.4. Prise en charge d'une cardiopathie amyloïde ATTR

Le traitement d'une cardiopathie amyloïde ATTR comprend deux grands axes : les thérapeutiques non spécifiques des complications de la maladie amyloïde cardiaque, et d'autres spécifiques de l'amylose cardiaque ATTR.

1.4.1. Traitements non spécifiques

1.4.1.1. Insuffisance cardiaque

Les principes thérapeutiques de cette complication diffèrent de ceux classiquement recommandés pour l'insuffisance cardiaque de manière générale, hormis pour les diurétiques de l'anse qui restent indispensables du fait d'un mécanisme physiopathologique restrictif, avec de fortes posologies souvent nécessaires pour lutter contre les signes congestifs. Leur utilisation à de fortes doses est un facteur pronostique indépendant de mortalité[86] et une augmentation rapide de la posologie nécessaire pour maintenir une euvolémie est un marqueur d'évolutivité de la pathologie, qu'il conviendra donc de surveiller régulièrement.

Les autres traitements classiquement indiqués et utilisés dans l'insuffisance cardiaque sont cependant à éviter :

- Les bloqueurs du système rénine-angiotensine présentent un risque d'aggravation d'une hypotension orthostatique préexistante, possiblement en lien avec une dysautonomie, mais également un risque d'insuffisance rénale aiguë.
- Les β-bloquants (et plus largement tous les traitements bradycardisants) sont contre-indiqués pour plusieurs raisons : risque d'aggravation de troubles conductifs sous-jacents, incapacité d'adapter le débit cardiaque par l'effet chronotrope négatif ainsi qu'un effet inotrope négatif.

En cas d'insuffisance cardiaque réfractaire dans une forme ATTRv, une transplantation cardiaque et hépatique est envisageable afin d'éviter la récidive sur greffon.

1.4.1.2. Troubles conductifs

La primo-implantation d'un stimulateur cardiaque sera recommandée en prévention secondaire en cas de bradycardie ou dysfonction sinusale de repos, d'insuffisance chronotrope à l'effort et de BAV de haut grade (paroxystique ou permanent), en préférant une resynchronisation par stimulation multisite si indiquée[87].

En prévention primaire, l'indication se discute au cas par cas selon les facteurs de risques du patient et les données de suivi, par Holter-ECG notamment.

1.4.1.3. Troubles du rythme

1.4.1.3.1. *Troubles du rythme supra-ventriculaires*

La fibrillation atriale est le trouble du rythme le plus fréquemment rencontré dans les amyloses cardiaques à TTR dont la prise en charge est rendue complexe par le risque thrombotique/hémorragique (Cf. supra) concernant l'anticoagulation curative et par un équilibre hémodynamique fragile concernant le contrôle de la fréquence cardiaque.

En effet, une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque nécessite de considérer au préalable les deux problématiques suivantes :

- Un objectif de fréquence cardiaque difficile à obtenir car devant être suffisamment élevée pour maintenir un débit cardiaque correct du fait d'un VES altéré mais suffisamment basse pour réduire les symptômes et prévenir une décompensation cardiaque.

- Un panel thérapeutique restreint du fait de la mauvaise tolérance des bétabloquants (Cf. supra), d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque causée par les inhibiteurs calciques[88] et d'une insuffisance rénale chronique fréquemment associée limitant le recours à la digoxine.

Il est cependant possible d'essayer d'instaurer prudemment l'une de ces molécules à de faibles posologies avec une surveillance clinique rapprochée. Une ablation du nœud atrio-ventriculaire précédée d'une primo-implantation d'un stimulateur cardiaque sera discutée au cas par cas, en cas de mauvaise tolérance médicamenteuse ou bien d'emblée, en première intention.

Une stratégie de contrôle du rythme peut aussi être proposée notamment aux stades précoces de la maladie :

- Médicamenteuse, via l'utilisation d'amiodarone, les autres anti-arythmiques étant contre-indiqués ;

- Ou bien électrique, par choc externe/interne ou procédure ablative dont les taux de récidive restent élevés mais moindres si effectuée à un stade précoce de la pathologie[44].

1.4.1.3.2. *Troubles du rythme ventriculaires*

Il s'agit le plus souvent de salves de tachycardie ventriculaire non soutenues et non ressenties par le patient, pour lesquelles un traitement anti-arythmique par cordarone peut être instauré.

Les recommandations actuelles concernant l'indication d'une primo-implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire ou secondaire sont transposables aux cardiopathies amyloïdes[89]. Il conviendra cependant de préférer une implantation endocavitaire et non pas sous-cutanée en raison des troubles conductifs fréquemment associés.

1.4.1.4. Risque thrombo-embolique

L'instauration d'un traitement anticoagulant doit faire l'objet au préalable d'une analyse du rapport bénéfice-risque chez ces patients présentant un risque à la fois thrombotique (lié notamment au bas débit et à la prévalence importante de troubles du rythme supra-ventriculaires), mais aussi hémorragique du fait de troubles de l'hémostase (déficit acquis en facteur X, dysfonction plaquettaire et hyperfibrinolyse) et/ou d'angiopathie amyloïde associée causant une fragilité pariétale vasculaire ainsi qu'un défaut de vasoconstriction[90].

Le score de CHADS-VASc n'est pas applicable en cas de cardiopathie amyloïde et ne doit donc pas influencer sur la décision d'introduction d'une anticoagulation curative en cas de fibrillation atriale avérée. Par ailleurs, certaines équipes préconisent au cas par cas de discuter l'anticoagulation efficace en cas de bas débit sévère et/ou de strain très altéré, même en l'absence de trouble du rythme à l'étage atrial.

1.4.2. Thérapeutiques spécifiques

Ces thérapeutiques spécifiques ont pour objectif d'agir aux différents stades du processus d'amylogenèse : interruption de la production de la protéine TTR, stabilisation du tétramère, ou destruction des fibrilles amyloïdes.

1.4.2.1. Interruption de la production de TTR

La synthèse de TTR peut être inhibée au niveau traductionnel en utilisant des acides ribonucléiques interférents ou des oligonucléotides antisens.

Le Patisiran est un ARN double-brin interférent portant une séquence génétique identique à celle du gène TTR et activant la destruction de l'ARN messager de la TTR, aboutissant ainsi à réduire l'expression de la protéine correspondante. Ce traitement n'est actuellement recommandé que pour les neuropathies amyloïdes ATTRv présentant une polyneuropathie de stade I ou II[91].

L'Inotersen est un oligonucleotide antisens correspondant à un fragment d'ARN monobrin dont les nucléotides sont complémentaires de l'ARN messager du gène TTR, qu'ils inactivent en se liant à lui. Cela aboutit à la diminution de l'expression de la TTR. Ce traitement est actuellement recommandé en 2ème intention chez les patients ne pouvant pas recevoir le Patisiran, atteints de neuropathies amyloïdes ATTRv avec polyneuropathie de stade I ou II[92].

1.4.2.2. Stabilisation du tétramère

Le Tafamidis est un dérivé du benzoxazole stabilisant l'homotétramère de la protéine TTR en en se fixant à ses sites de liaison de la thyroxine (T4) permettant d'inhiber sa dépolymérisation. Cette molécule est recommandée depuis 2011 dans la neuropathie amyloïde ATTRv. Elle l'est aussi depuis 2018 en cas de CA-ATTR (sauvage ou mutée) chez les patients NYHA I à III.
L'obtention d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication fait suite à l'étude ATTR-ACT[93], publiée en 2018, retrouvant une réduction de 30 % de la mortalité toutes causes et de 32 % des hospitalisations pour cause cardio-vasculaire après 30 mois de traitement par Tafamidis versus placébo, avec une amélioration de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles dès le 6ème mois de traitement.

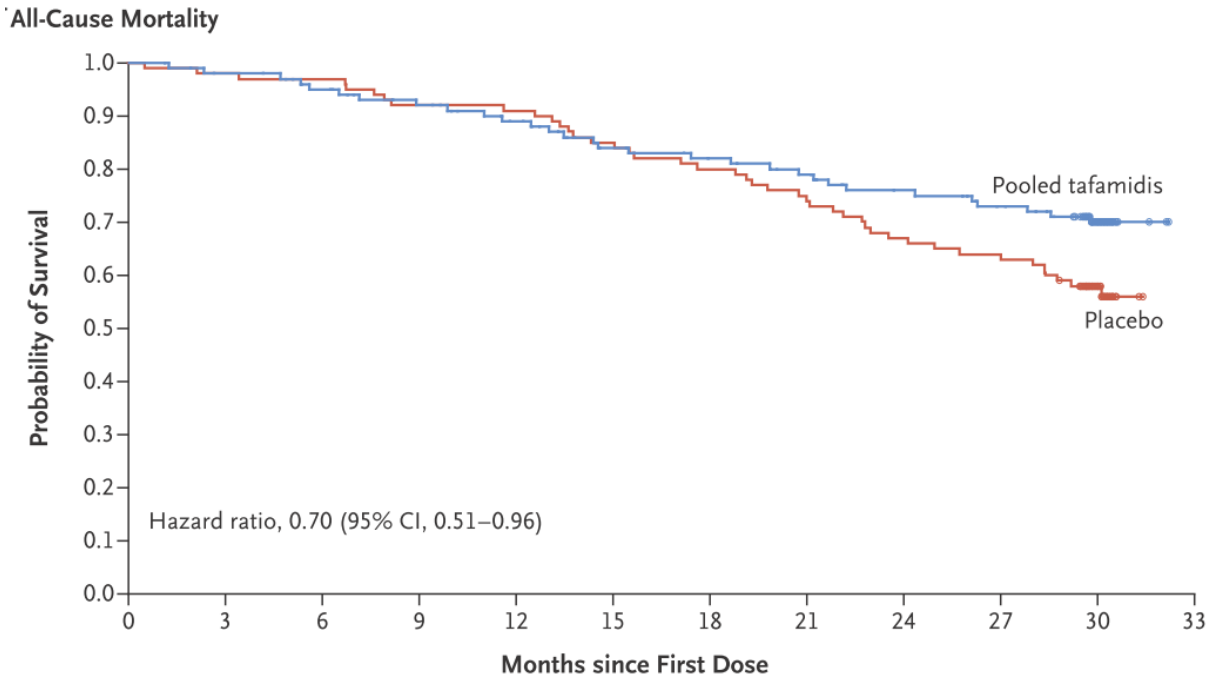


Figure 14. Courbes de survie sous traitement spécifique par Tafamidis comparativement au placebo, après 30 mois de traitement. D'après Maurer *et al*[93].

Il s'agit de ce fait du seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité à ce jour dans la cardiopathie amyloïde ATTR dans une étude randomisée contrôlée de phase 3, et dont la posologie quotidienne de 61 mg (per os).

Un autre ARNi, le vutisiran, est en cours d'étude, et permet d'induire la dégradation de l'ARNm de la TTR dans le foie.

1.4.2.3. Destruction des fibrilles amyloïdes

La doxycycline, l'acide tauro-ursodéoxycholique (TDUCA), les épigallocatéchines et le diflunisal ont été étudiés mais n'ont pas apporté la preuve d'une efficacité dans la cardiopathie amyloïde ATTR à ce jour.

D'autres thérapeutiques spécifiques sont actuellement à l'étude, impliquant notamment des anticorps permettant l'élimination les fibrilles amyloïdes.

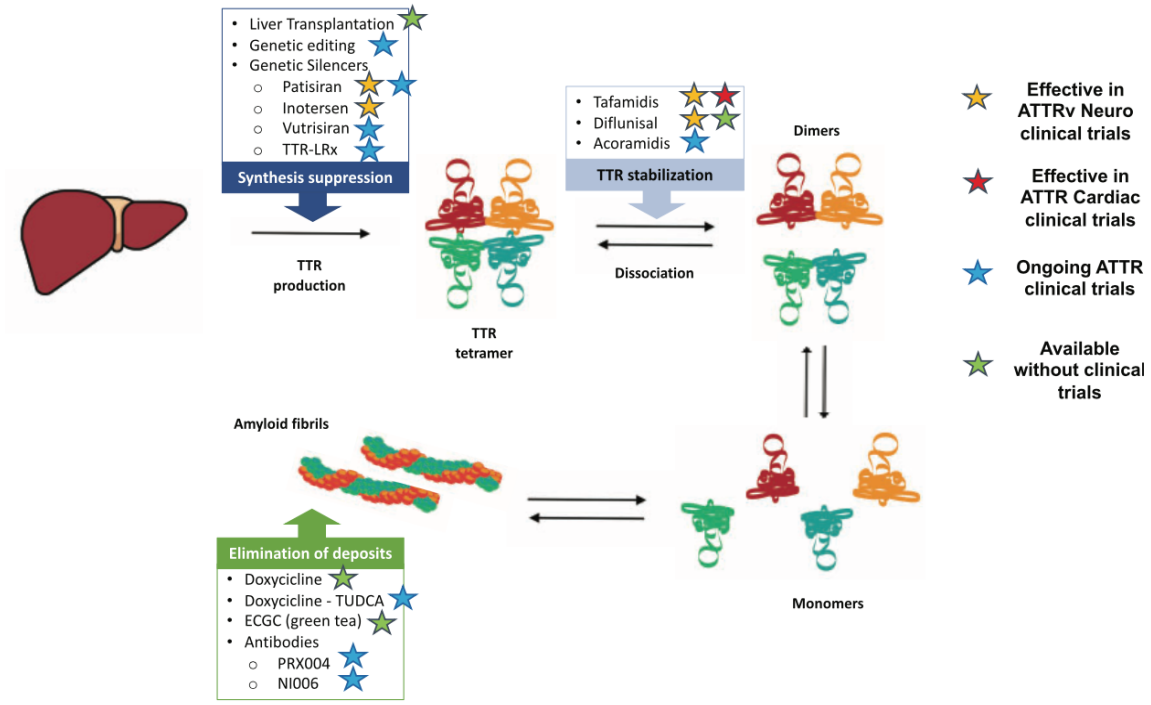


Figure 15. Mécanismes d'action des traitements visant la TTR, d'après Garcia-Pavia, *et a*[4].

1.5. Rationnel de l'étude

La cardiopathie amyloïde ATTR est encore sous-diagnostiquée et sous-traitée, engendrant d'importants coûts de santé liés à la morbi-mortalité de cette pathologie, bien que des moyens diagnostiques et thérapeutiques efficaces existent.

La stratégie de dépistage actuelle consiste à rechercher une cardiopathie amyloïde en présence d'une HVG ≥ 12 mm associée à un ou plusieurs « drapeaux rouges » : insuffisance cardiaque ou rétrécissement aortique à partir de 65 ans, hypotension artérielle, dysautonomie, canal carpien bilatéral, neuropathie périphérique, altération du strain VG avec gradient apex-base, rehaussement tardif diffus en IRM[4]…

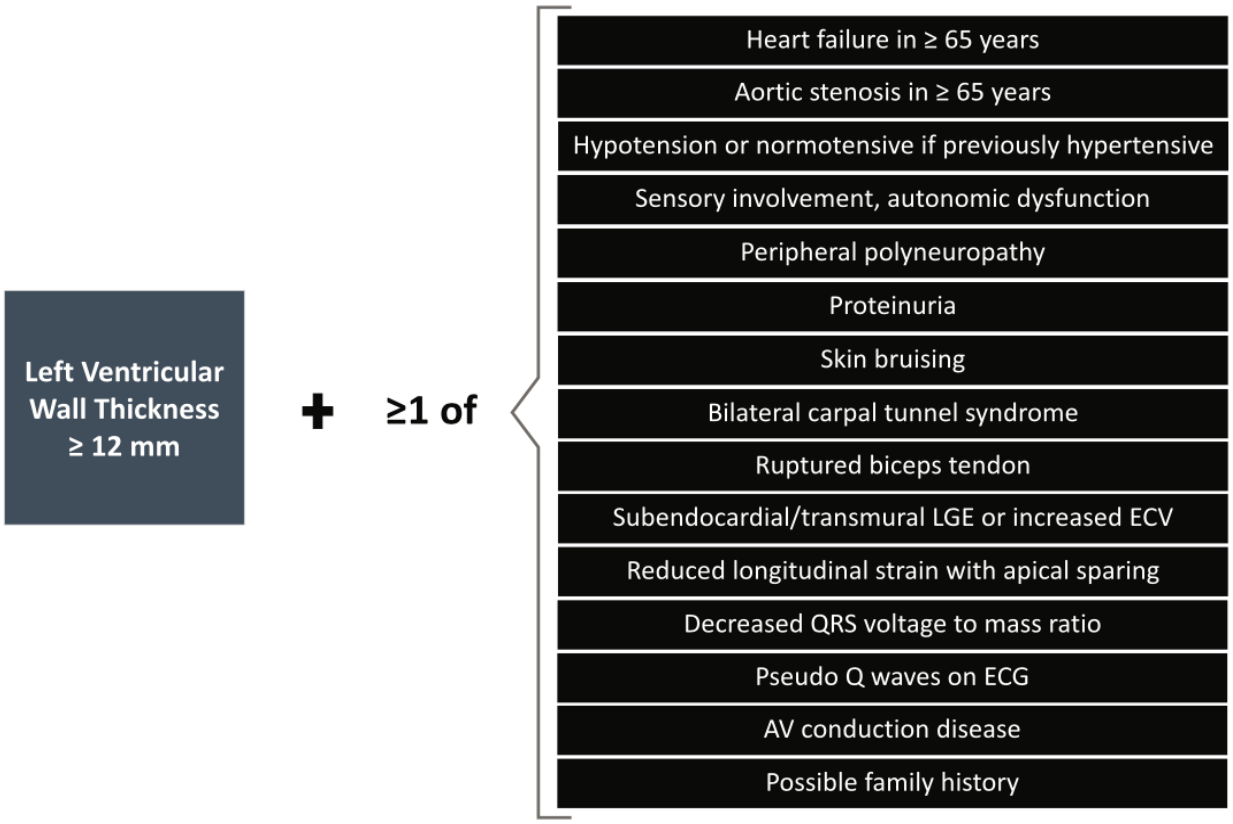


Figure 16. Dépistage de CA-ATTR selon les recommandations européennes (Garcia-Pavia *et al*[4]).

En effet, l'épaississement pariétal est l'un des premiers signes visibles d'infiltration myocardique amyloïde, et ce jusqu'à plus de 3 ans avant le diagnostic[94] : un dépistage en amont, avant l'apparition de drapeaux rouges et dès le constat d'une hypertrophie septale est envisageable.

De plus, le retard diagnostique est aussi causé par une analyse erronée - jusqu'à 35% - de la cause de l'HVG chez des patients présentant un RA ou une HTA[32]. Une HVG attribuée à tort à une HTA n'incitera ainsi pas les médecins à aller dépister une amylose cardiaque. Nous savons malheureusement que le retard au diagnostic et donc à l'introduction du traitement diminue l'espérance de vie et la qualité de vie de nos patients. Une étude récente a modélisé le gain associé à un diagnostic et un traitement précoces dans l'amylose cardiaque ATTR comme illustré ci-dessous dans la figure 17 :

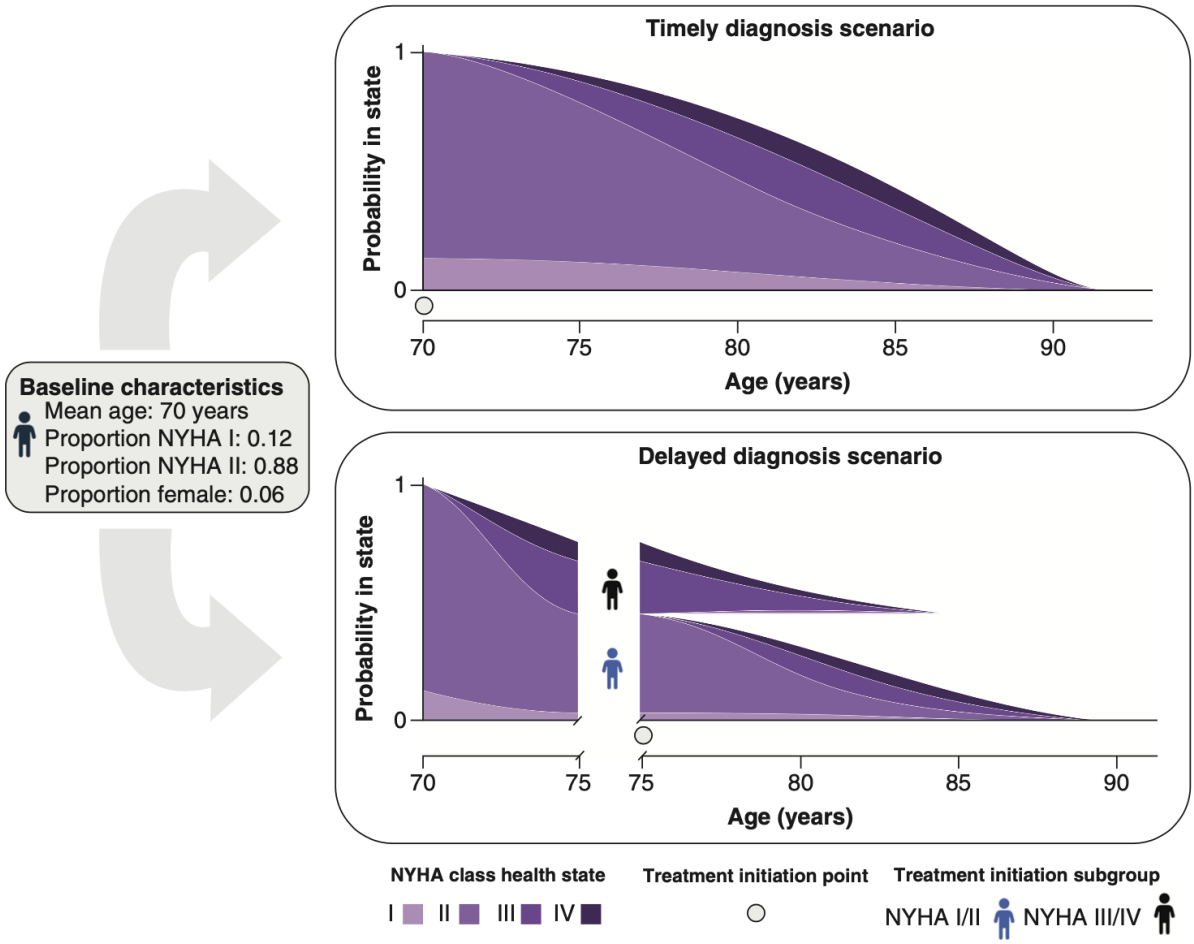


Figure 17. Modélisation de l'espérance de vie et de la qualité de vie (classe NYHA) des patients selon 2 scenarii différents : panel du haut = pas de retard au diagnostic ni à l'initiation du traitement ; panel du bas = retard de 5 ans au diagnostic, d'après Rozenbaum *et al.*[95]

D'après cette étude, le gain de vie moyen serait ainsi de 5,5 ans si le diagnostic et le traitement étaient réalisés sans délais, ce gain étant d'autant plus important que les patients sont jeunes ou sont des femmes. De plus, la majorité de ces années gagnées se passerait en classe NYHA 2 (3,6 ans en moyenne) soit une bonne qualité de vie.

Nous émettons donc l'hypothèse que ce sous-dépistage des patients présentant une HVG avec une autre cause potentielle (HTA, RAC) sous-estime la prévalence réelle de CA-ATTR.

Notre objectif principal était donc dans cette étude d'estimer la prévalence de la CA-ATTR en utilisant une nouvelle stratégie de dépistage chez tous les patients consécutifs de plus de 60 ans hospitalisés en cardiologie avec HVG échocardiographique > 12 mm (quelle que soit la cause attribuée à l'HVG), par scintigraphie osseuse aux diphosphonates systématique.
Nos objectifs secondaires étaient les suivants :

- Évaluer et comparer la prévalence de CA-ATTR entre les patients présentant une cause possible d'HVG et ceux avec HVG inexpliquée.
- Estimer la prévalence d'amylose cardiaque AL chez les patients porteurs d'HVG de plus de 60 ans.

2. POPULATION ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, monocentrique mais bi-site (CHU de Poitiers et Polyclinique de Poitiers).

2.1 Population de l'étude

Le recrutement des patients a été réalisé au sein du service de cardiologie du CHU de Poitiers. L'inclusion dans l'étude était proposée aux patients bénéficiant d'une échocardiographie au cours de leur hospitalisation en cardiologie dans le cadre du soin courant et répondant aux critères d'inclusion.

2.1.1. Critères d'inclusion

L'ensemble des critères listés ci-dessous devaient être vérifiés en vue d'une inclusion :

- Age de 60 ans ou plus ;
- Hospitalisation dans un des services de cardiologie du CHU de Poitiers ;
- Hypertrophie ventriculaire gauche définie par une épaisseur de paroi cardiaque > 12 mm en fin de diastole à l'échocardiographie ;
- Sujet libre, sans tutelle/curatelle, ni subordination, capable et disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude ;
- Consentement éclairé et signé par le patient après information claire, loyale et appropriée sur l'étude.

2.1.2. Critères de non-inclusion

Tous les patients inclus dans cette étude ne présentaient aucun des critères suivants :

- Transplantation cardiaque ;
- Cardiopathies congénitales complexes ;
- Diagnostic définitif connu d'amylose prouvé par biopsie ou par scintigraphie osseuse ;
- Contre-indication à la scintigraphie osseuse ;
- Traitement par biphosphonates ;
- Sujet incapable de se conformer aux procédures de l'étude ;
- Patient ne bénéficiant pas d'un régime de Sécurité Sociale ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne ;
- Personnes bénéficiant d'une mesure de protection renforcée ;
- Femme non ménopausée

2.1.3. Critères d'exclusion

Un retrait de consentement, une déviation au protocole ou l'instauration d'un traitement par biphosphonates (pouvant fausser le résultat de la scintigraphie) durant le suivi étaient des motifs d'exclusion d'un patient de l'étude.
En cas d'exclusion des patients, il était prévu dans le protocole de l'étude de les remplacer pour obtenir un nombre d'inclusions finales de 400 patients.

2.2. Schéma de l'étude

2.2.1. Inclusion des patients

L'échocardiographie était le 1er examen permettant l'évaluation des patients pour une potentielle inclusion. Elle était réalisée au sein du laboratoire d'échocardiographie du CHU de Poitiers par des échographistes séniors. Tous les examens ont été réalisés sur des échographes de la marque General Electric, S70 et Vivid E95.

Les paramètres échographiques recueillis, en cas d'épaisseur pariétale VG > 12 mm étaient les suivants :

- Diamètres et volumes télésystolique et télédiastolique VG, masse ventriculaire gauche via la formule du cube, FEVG par la méthode Simpson bi-plan, présence ou non d'un trouble de la cinétique segmentaire VG, strain longitudinal VG et débit cardiaque.
- Strain, surface et volume de l'oreillette gauche (OG).
- Vitesses maximales des ondes E et A mitrales en Doppler pulsé, durée de l'onde A mitrale, vitesse de l'onde e' à l'anneau mitral septal et latéral en Doppler tissulaire.
- Temps de relaxation isovolumique (TRIV).
- Surface de l'oreillette droite (OD).
- Diamètre télédiastolique basal VD, onde S' à l'anneau tricuspide latéral en Doppler tissulaire, TAPSE en mode temps-mouvement (TM), strain et épaisseur de la paroi libre VD.
- Évaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) via la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide.
- Diamètre maximal de la veine cave inférieure (VCI).
- Évaluation de la présence d'une fuite ou d'un rétrécissement valvulaire (grade 1 à 4).
- Gradient moyen transvalvulaire aortique et transmitral.
- Présence d'un épaississement valvulaire.
- Présence d'un épaississement du septum interatrial.
- Présence d'un épanchement péricardique.

Suite à l'échocardiographie permettant d'estimer l'épaisseur du myocarde, si une hypertrophie de paroi ventriculaire gauche était découverte, le médecin investigateur informait le patient et/ou son représentant légal de la possibilité de participer à l'essai, avec un délai de réflexion de 24 heures. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient était par la suite recueilli par le médecin investigateur en cas de souhait de participation à cette étude.

2.2.2. Visite d'inclusion

Réalisée au moins 24 heures après l'échocardiographie de dépistage, son but était de :

- Recueillir les antécédents personnels et familiaux, les traitements en cours ainsi que l'évaluation de la qualité de vie des patients (questionnaire EQ-5D) ;

- Mesurer la pression artérielle (mmHg), fréquence cardiaque de repos (bpm), le poids (kg) et la taille (cm) ;

- Évaluer la classe NYHA et rechercher des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ;

- Réaliser et interpréter un électrocardiogramme 12 dérivations ;

- Réaliser des prélèvements biologiques, sanguins et urinaires, pour éliminer une amylose AL (électrophorèse des protides sériques, immunoélectrophorèse des protides sériques, dosage des chaines légères libres sériques et protéinurie de Bence-Jones) ;

- Programmer une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP au sein des services de médecine nucléaire du CHU et de la Polyclinique de Poitiers dans un délai de 1 à 4 mois suivant l'inclusion.

2.2.3. Scintigraphie osseuse

2.2.3.1. Radiotraceur

Pour des raisons de reproductibilité et de disponibilité, seul le radiomarqueur ^{99m}Tc-HMDP (OSTEOCIS®) a été utilisé, disponible sous forme de doses unitaires radiomarquées auprès des distributeurs de produits radiopharmaceutiques ou sous forme de kits commerciaux à radio-marquer. Les kits étaient fournis dans un flacon contenant le biphosphonate et d'autres excipients sous forme de poudre, prêts à être étiquetés. Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution injectable d'oxidronate de technétium (^{99m}Tc) était administrée par voie intraveineuse.

2.2.3.2. Protocole d'imagerie

Les protocoles d'acquisition de la scintigraphie au ^{99m}Tc-HMDP sont résumés dans le Tableau 1. Des images planaires corps entier et du thorax étaient acquises deux à trois heures après l'injection de ^{99m}Tc-HMDP (temps tardif) avec les paramètres indiqués dans le Tableau 1. Les scintigraphies ont été réalisées au CHU de Poitiers et à la Polyclinique de Poitiers selon le même protocole d'acquisition.

Un complément par acquisition SPECT/TEMP était réalisé en cas de doute diagnostique sur les images planaires ou de fixation extra-cardiaque, afin de préciser le diagnostic positif ou négatif suspecté (grade 0 et 1 de Perugini notamment).

Procédures d'imagerie	Paramètres
Préparation du patient	Aucune préparation spécifique. Inutile de jeûner.
Conditions de l'examen	Repos
Activité de ^{99m}Tc-HMDP injectée	10MBq/kg (630 à 740MBq) par voie intraveineuse
Délai entre injection et acquisition	2 à 3 heures
Paramètres d'imagerie	
Champ de vue	Thoracique et planaire corps entier
Types d'acquisitions	Systématique : corps entier Facultatif : SPECT thoracique si doute diagnostique ou fixation extracardiaque
Position du patient	Décubitus dorsal
Fenêtre d'énergie	140 keV, 15%
Collimateurs	WEHR : wide energy high resolution
Matrice	Planaire : 256 par 256 Corps entier : 256 par 1024 SPECT : 128 par 128
Taille des pixels	2,46 mm
Paramètres spécifiques à l'imagerie planaire	
Nombre de vues	Thoracique : antérieure / Corps entier : de la tête aux pieds
Configuration des détecteurs	180 degrés
Durée d'acquisition	Planaire : pré-temps 3min Corps entier : 25cm/min, soit 8 à 10min
Zoom	1
Paramètres spécifiques à l'imagerie SPECT	
Angle de rotation	360 degrés
Configuration des détecteurs	180 degrés
Synchronisation ECG	Désactivée ; imagerie non synchronisée
Nombre de projections/détecteur	60
Durée	10 secondes par projection
Zoom	1,0

Tableau 1. Protocole d'acquisition recommandé pour la scintigraphie cardiaque au ^{99m}Tc-HMDP

2.2.3.3. Interprétation

L'interprétation était réalisée au temps tardif, de manière visuelle : l'aspect de la fixation myocardique du ^{99m}Tc-HMDP était classée comme absente, focale, homogène ou hétérogène. L'intensité de cette fixation était gradée à l'aide du score dit « visuel » ou « de Perugini » en quatre grades[61] (*Cf. supra*). En l'absence de gammapathie monoclonale, les scintigraphies avec un score visuel supérieur ou égal à 2 sur les images planaires ou SPECT à 2-3 heures de l'injection du radiotraceur étaient classées comme positives pour l'amylose ATTR. En cas de gammapathie monoclonale (élévation significative des chaînes légères, du ratio kappa/lambda, mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale), un avis était pris auprès du centre de référence national des amyloses AL (service de néphrologie du CHU de Poitiers, Professeur F. Bridoux).

2.2.3.4. Sécurité

Une évaluation téléphonique était réalisée dans la semaine suivant la scintigraphie osseuse, afin de recueillir d'éventuels événements indésirables et/ou la survenue de pathologies intercurrentes ainsi que la modification des traitements associés, si nécessaire.

2.2.4. Visite de suivi

En cas de diagnostic positif de CA-ATTR, cette consultation optionnelle était proposée au patient afin d'effectuer l'annonce du résultat, initier la prise en charge thérapeutique spécifique et proposer une consultation de génétique.

Lors de la consultation de génétique, le patient bénéficiait :

- D'un conseil génétique, expliquant au patient l'intérêt personnel comme familial du dépistage.
- D'un test génétique à partir d'un prélèvement sanguin de 2 tubes EDTA de 2mL, permettant une analyse de la séquence des 4 exons du gène codant la transthyrétine (TTR) et une identification de la mutation.

Les différentes évaluations des patients inclus dans cette étude sont récapitulées dans le tableau 2, ci-après :

Nom de la visite	Pré-inclusion	V_1 Inclusion	V_2 Scintigraphie	Visite Téléphonique	V_3 Consultation génétique
		1 jour à 1 mois après la pré-inclusion *	1 à 4 mois après V_1	Dans les 5 jours après V_2	
Information Patient	✓R	✓R			
Recueil du consentement éclairé		✓R			
Examen clinique[1]		✓S			
Bilan biologique[2]		✓S/R			
ETT	✓S	Optionnelle ✓S			
Scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP			✓R		
Test de marche des 6 minutes		✓R			
EQ-5D		✓R			
Conseil génétique[3]					✓R
Test génétique[4]					✓R
Recueil des EI/EvIG		✓R	✓R	✓R	✓R

S : Soin et R : Recherche ; ETT = échocardiographie transthoracique

Tableau 2. Protocole d'évaluation clinique et paraclinique des patients inclus dans l'étude IMPACT.

[1]Examen clinique : dyspnée NHYA, examen clinique (pression artérielle, poids, taille, fréquence cardiaque, test de marche de 6 minutes), antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements en cours, questionnaire de qualité de vie (EQ5D).

[2] Bilan biologique : électrophorèse des protides sériques, immunoélectrophorèse des protides sériques, chaines légères libres sériques, protéinurie de Bence Jones.

La visite V3 est une visite optionnelle, réalisée en cas de scintigraphie osseuse positive après avoir exclu une amylose AL pour déterminer le type d'amylose à TTR (sénile ou héréditaire). Cette visite est dans le cadre du soin courant en cas de découverte d'amylose à TTR.

[3]Conseil génétique : réalisé par un généticien en vue du test génétique.

[4]Test génétique : recherche d'une mutation du gène TTR à partir d'un prélèvement sanguin.

*Certains examens cliniques, l'échocardiographie, le bilan biologique, le test de marche et l'EQ-5D pourront être réalisés dans le mois suivant la V1 s'il n'est pas possible de les effectuer le jour même de la V1.

2.3. Critères de jugement

2.3.1. Critère de jugement principal

Estimation de la prévalence de CA-ATTR via la présence d'un grade 2 ou 3 de Perugini en scintigraphie osseuse aux diphosphonates sans gammapathie monoclonale significative dans une population de patients > 60 ans hospitalisés en cardiologie avec HVG télédiastolique > 12 mm, quelle qu'en soit la cause.

2.3.2. Critères de jugement secondaires

- Comparaison de la prévalence de l'amylose cardiaque ATTR entre les patients atteints ou non d'autres affections potentiellement responsables de l'hypertrophie du VG, en utilisant notre nouvelle stratégie de dépistage, en l'absence de diagnostic connu d'amylose cardiaque.

- Prévalence de l'amylose cardiaque AL chez les patients présentant une hypertrophie pariétale VG.

2.4. Analyses statistiques

Tous les tests statistiques ont été effectués à l'aide des logiciels SPSS et SAS (SPSS Version 22.0; Inc. Chicago/ SAS Version 9.4; Berkeley CA). Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

2.4.1. Calcul de la taille de l'étude

Il n'existe pas de données publiées sur la prévalence de CA-ATTR à l'aide de cette nouvelle méthode de dépistage. La prévalence publiée concerne des sous-groupes spécifiques de patients (par exemple, les patients ayant bénéficié d'un TAVI) ou de patients ayant subi une scintigraphie osseuse pour quelque raison que ce soit, et varie de 1,4 % à 22 % selon la population étudiée. En raison des données rares concernant divers sous-groupes de patients, il n'était pas possible de définir une taille d'échantillon basée sur des données de littérature, et le but entier de cette étude était d'étudier cette question cruciale de la prévalence de l'amylose cardiaque à TTR.

Sur la base de nos données internes, après lecture centrale de tous les examens échocardiographiques effectués dans notre département pendant 1 mois, en estimant un taux de refus ou incapacité à participer à l'étude de 20% (patients âgés, vivant loin de l'hôpital), nous avons émis l'hypothèse que l'inclusion de 400 patients était suffisante pour estimer la prévalence de l'amylose cardiaque à TTR chez les patients hospitalisés dans les services de cardiologie et sans diagnostic connu d'amylose cardiaque avec une précision de 2,9 % et un intervalle de confiance de 95 % (pour une prévalence supposée de 10 %), et pour comparer cette stratégie de dépistage à celle actuelle.

2.4.2. Méthodes statistiques

Contrôle de la variabilité et des biais

Toutes les échocardiographies étaient examinées de façon centralisée quotidiennement par un(e) échocardiographiste impliqué(e) dans l'étude et différent de celui qui effectuait l'examen pour l'évaluation de l'hypertrophie pariétale VG (épaisseur pariétale VG > 12 mm).

La concordance entre les résultats des deux observateurs (celui qui réalisait l'ETT originale et celui qui l'examinait) était évaluée sur le critère binaire d'hypertrophie pariétale VG binaire (oui ou non), tel que recommandé[96]. En cas de discordance entre les deux observateurs, un troisième observateur sénior indépendant des deux premiers, analysait l'ETT afin de trancher quant au diagnostic ou non d'HVG. Tous les paramètres échocardiographiques ont été examinés à la fin de l'étude par deux échocardiographistes expérimentés différents à des fins de recherche. Ces analyses post-traitement ont été effectuées sur un poste de travail dédié à l'aide de logiciels commerciaux hors ligne (Viewpoint, GE, France).

Toutes les scintigraphies osseuses ont également été analysées par deux observateurs expérimentés : celui effectuant l'examen et le Dr Alos, cardiologue spécialisé dans l'amylose cardiaque. Toutes les images étaient analysées de manière aléatoire en aveugle des résultats du premier observateur et des données cliniques. La concordance entre les résultats des deux observateurs était évaluée pour le critère binaire (oui ou non) de Grade de Perugini ≥ 2 (un grade de Perugini ≥ 2 portant le diagnostic d'amylose cardiaque). En cas de discordance entre les deux observateurs, un troisième observateur indépendant des deux premiers analysait la scintigraphie osseuse afin de trancher quant au diagnostic ou non de CA-ATTR.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été testées pour une distribution normale. Les variables quantitatives normalement distribuées étaient exprimées en moyenne et écarts-types tandis que les données non normalement distribuées étaient exprimées en médianes (25ème-75ème percentile). Les variables qualitatives étaient rapportées en chiffres et en pourcentages.
La prévalence était estimée comme le rapport entre le nombre de patients ayant reçu un diagnostic de CA-ATTR et le nombre total de patients inclus dans l'étude, avec calcul également d'un intervalle de confiance à 95% de la prévalence.
L'analyse a été stratifiée en fonction du type de CA-ATTR (sauvage ou héréditaire).

L'analyse univariée des facteurs associés au diagnostic ou non d'une amylose cardiaque a été réalisée selon une méthode de régression logistique binaire et les variables avec un $p<0,10$ en analyse univariée ont été incluses dans un modèle multivarié avec une analyse pas-à-pas descendante de Wald.

Considérations éthiques

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest III (N° ID-RCB :2021-A00732-39) et l'autorisation de l'ANSM (catégorie 1). Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche ont fait l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004 et la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles. L'étude a respecté le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) n°2016-679 du 27 avril 2016.

Cette étude a été soutenue par un financement des laboratoires Pfizer, dans le cadre d'un appel d'offre de recherche compétitif (Grant 61034227).

3. RESULTATS

3.1. Population globale

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire de l'étude IMPACT, à partir des patients inclus sur une période de 8 mois, allant du 6 Octobre 2021 au 15 Juin 2022, ayant bénéficié d'une scintigraphie osseuse. Durant cette période, nous avons donc évalué 377 patients présentant une HVG échocardiographique quelle qu'en soit la cause, âgés de plus de 60 ans et admis dans le service de cardiologie du CHU de Poitiers quel qu'en soit le motif. 126 patients n'ont pas réalisé de scintigraphie osseuse : 81 ont retiré leur consentement, 11 sont décédés, 10 ont été perdus et vue, 2 en avaient déjà bénéficié récemment et 22 étaient en attente de la réalisation de l'examen au moment de l'analyse intermédiaire. Au total, 251 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP. Le flow chart de l'étude est représenté sur la figure 18.

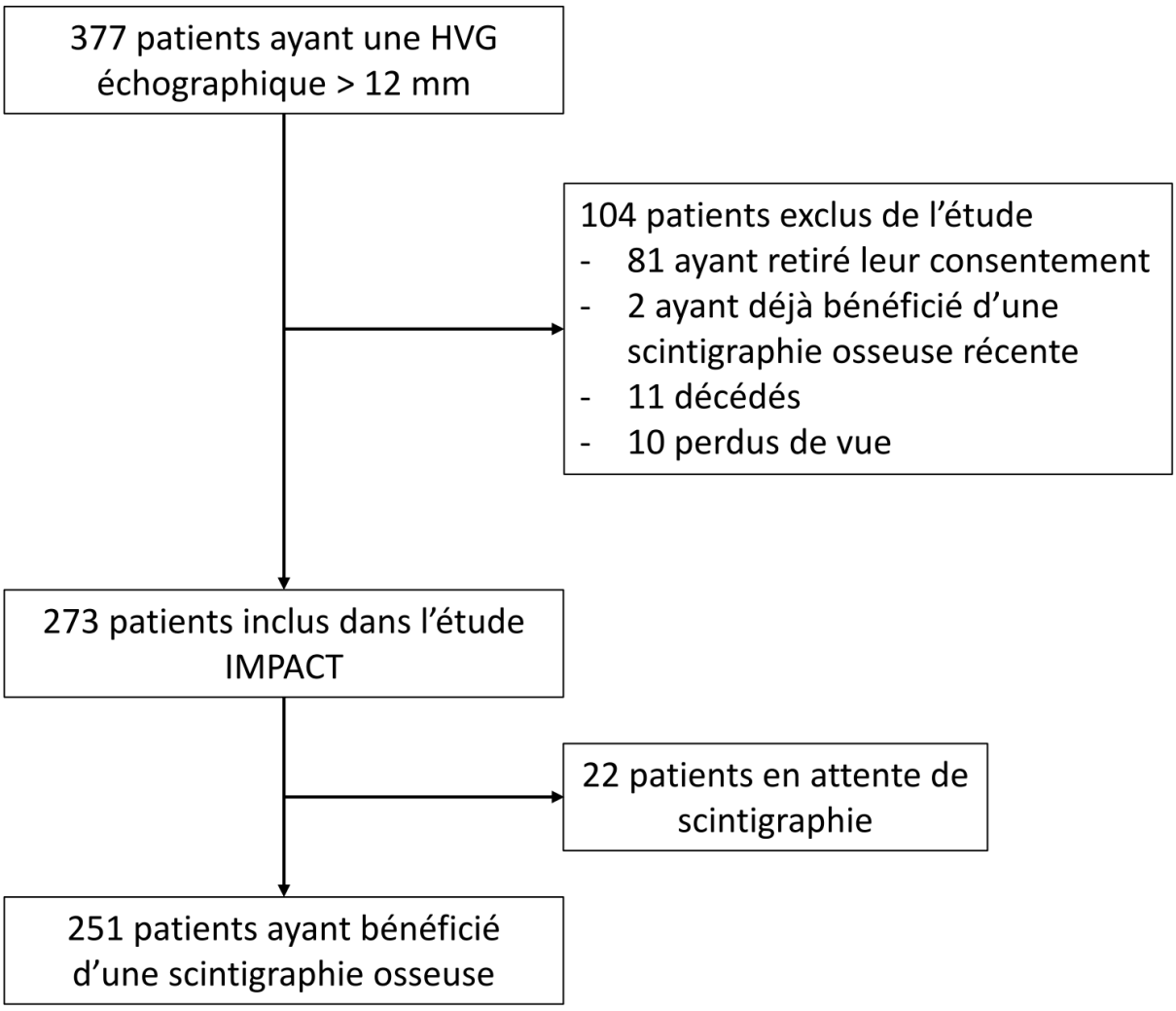


Figure 18. Flow chart de l'analyse intermédiaire de l'étude IMPACT.

3.1.1 Démographie

Entre Octobre 2021 et Juin 2022, 251 patients ont donc bénéficié d'une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP dont les caractéristiques sont présentées sur le tableau 3.

La population étudiée était âgée, en moyenne 79 ± 8 ans, et seuls 34 patients (14 %) étaient âgés de moins de 70 ans. La quasi-totalité de la population était caucasienne (247 patients, soit 98 %), et la majorité des patients étaient de sexe masculin, avec seulement 84 femmes soit 33 %.

Variables	Population (n = 251)
Age (années)	78,7 ± 8,2
Sexe féminin	84 (33)
Caucasien	247 (98)
Taille (m)	167 ± 10
Poids (kg)	79 ± 17
Indice de masse corporelle (g/m^2)	28,4 ± 5,1
Surface corporelle (m^2)	1,94 ± 0,25

Tableau 3. Caractéristiques démographiques de la population globale (n = 251).

3.1.2 Facteurs de risque cardio-vasculaire

L'hypertension artérielle était le facteur de risque cardio-vasculaire le fréquent, retrouvé chez 212 patients (85%) et traitée dans la quasi-totalité des cas (93%). Une dyslipidémie était présente chez 63 % de la population globale (159 patients). Un diabète était rapporté chez 78 patients (31 %), principalement de type 2 (95 % des cas). A noter que seulement 6% des patients étaient tabagiques actifs.

Variables	Population (n = 251)
HTA	212 (85)
- Dont traitées	197 (93)
Tabagisme :	
- Non-fumeur	129 (51)
- Sevré	108 (43)
- Actif	14 (6)
Consommation éthylique :	
- Jamais	81 (32)
- Occasionnel	104 (41,5)
- Quotidienne	66 (26,5)
- Nombre de verres/jour	
1	51
2	10
> 2	5
Diabète :	78 (31)
- Type 1	4 (5)
- Type 2	74 (95)
- Insulinothérapie	23 (29)
Dyslipidémie :	159 (63)
- Dont traitées	138 (87)

Tableau 4. Facteurs de risque cardio-vasculaire de la population globale (n = 251).

3.1.3 Comorbidités et drapeaux rouges

Une coronaropathie était présente dans 48 % des cas (120 patients) avec un antécédent d'infarctus du myocarde chez 32 patients soit 27 % de la population globale. La prise en charge de cette coronaropathie était majoritairement percutanée (notamment par angioplastie, dans 58 % des cas).

La fibrillation atriale était l'arythmie la plus fréquente, atteignant 98 patients soit 62 % parmi ceux présentant des troubles du rythme (157 patients).

Quant aux troubles conductifs, un antécédent de BAV de haut grade (Mobitz 2 du 2^{e} degré ou Mobitz 3) était présent chez 14% (34) des patients, qu'il soit paroxystique ou permanent. Par ailleurs, 51 patients (20%) étaient porteurs d'un stimulateur cardiaque au moment de l'inclusion.

D'un point de vue valvulaire, 130 patients (52%) présentaient un rétrécissement aortique calcifié serré (traité ou non). Parmi ceux traités, 51 avaient bénéficié d'un remplacement valvulaire avant ou durant l'hospitalisation, avec un abord percutané majoritairement (67% des cas). Toutes les chirurgies valvulaires étaient des remplacements et toutes les interventions percutanées étaient des TAVI. Les autres 79 patients étaient hospitalisés dans le cadre de la découverte ou du bilan programmé de ce rétrécissement aortique.

Près d'un tiers (30%) de la population globale présentait une insuffisance cardiaque, dont la moitié avec FEVG préservée. Il est important de noter que près des deux tiers (64%) des patients insuffisants cardiaques avaient été hospitalisés dans l'année pour un épisode de décompensation.

Un syndrome du canal carpien était rapporté chez 39 sujets soit 16 % de la population globale, avec une prédominance d'atteintes bilatérales (30 patients soit 77 %).

Une insuffisance rénale chronique était décrite chez 76 patients soit 30% de la population, avec 1 % (3 patients) de recours à une méthode de suppléance type dialyse ou à une transplantation. Enfin, 1 patient sur 5 (51 patients) rapportait un antécédent de néoplasie (active ou guérie).

Variables	Population (n = 251)
Cardiopathie ischémique :	120 (48)
- Angor	41
- IDM	32
- Pose de stent	69
- Pontage coronaire	19
Antécédents rythmologiques :	157 (63)
- FA	98 (39)
- Flutter atrial	20
- Autres arythmies atriales	5
- Ablation de FA	31
- Dysfonction sinusale	31
- BAV 1	21
- BAV 2 Mobitz 1	1
- BAV 2 Mobitz 2	6
- BAV 3	28
- TV	5
- FV	3
- Syndrome de WPW	2
- Implantation de PM	51 (20)
Monochambre	1
Double chambre	37
Triple chambre	2
VD	11
- Mise en place de DAI :	9 (4)
Prévention primaire	3
Prévention secondaire	6
Resynchronisation cardiaque	3 (1)
Maladie cérébrovasculaire :	33 (13)
- AVC :	22 (9)
Ischémique	21
Hémorragique	1
- AIT	12 (5)
Valvulopathies :	162 (65)
- Mitrale :	31

Grade 1-2	20
Grade 3-4	11
- Aortique :	155
Grade 1-2	14
Grade 3-4	141
- Tricuspide :	5
Grade 1-2	4
Grade 3-4	1
- Pulmonaire :	4
Grade 1-2	4
Grade 3-4	0
Type de valvulopathie :	
- Fuyante	16
- Sténosante	145
Intervention valvulaire percutanée	34
Chirurgie cardiaque valvulaire	17
Insuffisance cardiaque :	74 (30)
- 1 décompensation cardiaque ≤ 1 an	47
- > 1 décompensation ≤ 1 an	6
- IC à FEVG altérée	37
- IC à FEVG préservée	37
Syndrome du canal carpien	39 (16)
- Droit	37
Dont opérés	21
- Gauche	31
Dont opérés	20
- Bilatéral	30
Infection au SARS-CoV 2	24 (10)
Dysautonomie	2 (1)
Dialyse	3 (1)
Insuffisance rénale chronique	76 (30)
Greffe rénale	3 (1)
Maladie thyroidienne :	42 (17)
- Hypothyroidie	36 (14)
- Hyperthyroidie	6 (2)
Syndrome d'apnées du sommeil :	42 (17)
- Dont appareillés	30
Cancer	51 (20)
BPCO :	17 (7)
- Sous ß-mimétiques inhalés	9
- Sous CTC inhalée	7
Dépression :	29 (12)
- Sous traitement	24
AOMI :	35 (14)
- Claudication intermittente	14 (6)
- Occlusion/sténose carotidienne	18

Tableau 5. Principales comorbidités de la population globale (n = 251).

3.1.4 Données cliniques à l'admission

A leur admission, 57 patients (23 %) rapportaient une dyspnée d'effort stade NHYA III-IV. 74 (30%) présentaient des signes congestifs droits et un patient sur cinq avait des signes d'insuffisance cardiaque gauche (stades Killip II-III).

A noter qu'en moyenne les patients étaient normotendus (PAS = 135 mmHg et PAD = 69 mmHg en moyenne), avec cependant une hypotension orthostatique qui était objectivement retrouvée par réalisation d'un test dédié chez 12 patients soit 5% des cas.

Jusqu'à 43% des patients étaient hospitalisés en urgence (107 patients). Le motif d'hospitalisation le plus fréquent était la prise en charge d'une valvulopathie, chez 111 patients (soit 44 %), suivie d'une insuffisance cardiaque (52 patients, soit 21 % des cas), de troubles du rythme cardiaque (48 patients, soit 19%) et enfin d'une coronaropathie (32 patients, soit 13%).

Variables	Population (n = 251)
PAS (mmHg)	135 ± 23 (n=250)
PAD (mmHg)	69 ± 11 (n=250)
FC (bpm)	72 ± 14 (n=250)
SpO2 (%)	94,5 ± 8,5 (n =250)
Classe NYHA :	
- I	96 (38)
- II	98 (39)
- III	51 (20)
- IV	6 (2)
Signes congestifs :	74 (30)
- OMI	47
- TJ	7
- RHJ	8
- Ascite	4
- Anasarque	4
Stade Killip :	
- I	23
- II	48
- III	3
Symptômes d'HTO	12 (5)
Mode d'admission	
- programmée	144 (57)
- en urgence	107 (43)
Motif d'amission	
- IC	52 (21)
- Trouble rythmique	48 (19)
- Valvulopathie	111 (44)
- Coronaropathie	32 (13)
- Autre	8 (3)

Tableau 6. Données cliniques recueillies à l'admission des patients (n = 251).

3.1.5 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire EQ-5D, rempli par 93 % des patients et permettant d'identifier que près de 90 % estimaient avoir une autonomie totale pour la toilette et l'habillement. De même, 78 % soit 183 patients ne rapportaient pas de difficulté dans leurs actes de la vie quotidienne. Les deux tiers de la population globale ne présentaient pas d'anxiété, de douleur chronique ni de difficulté à la mobilisation. Les patients totalement incapables de marcher ou de réaliser des activités simples étaient extrêmement rares (0,5 à 2%). Cela se reflète par un score EQ-5D en moyenne de 6,5.

Concernant l'auto-évaluation du niveau de santé globale sur une échelle visuelle de 0 à 100, celui-ci était de 63 en moyenne.

Variables	Population (n = 234)
Mobilité :	
1	153 (65,5)
2	80 (34)
3	1 (0,5)
Autonomie :	
1	209 (89)
2	20 (9)
3	5 (2)
Activités courantes :	
1	183 (78)
2	47 (20)
3	4 (2)
Douleurs :	
1	141 (60)
2	82 (35)
3	11 (5)
Anxiété :	
1	155 (66)
2	71 (30)
3	8 (3)
Score EVA	63,2 ± 17,3 (n=221)
Score EQ-5D	6,5 ± 1,6 (n=234)

Tableau 7. Score de qualité de vie (EQ-5D) de la population globale (n = 251).

3.1.6 Traitements médicamenteux

Concernant le traitement de l'hypertension (93% d'hypertendus dans la cohorte), les deux classes médicamenteuses les plus fréquemment prescrites étaient les inhibiteurs calciques (92 patients soit 37 %) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (91 patients soit 36 %).

Un traitement par diurétique de l'anse était retrouvé chez 102 patients (41 %). Il s'agissait par ailleurs de la classe thérapeutique de diurétiques la plus fréquemment utilisée dans notre population.

Un traitement bradycardisant était prescrit chez 168 patients (67 %), principalement un bêta-bloquant (154 patients soit 61 %) et de façon bien plus rare de la digoxine (6 patients, soit 2,5%) et de l'ivabradine (1 patient).

Près de la moitié des patients (117, soit 47%) suivaient un traitement anticoagulant, principalement par anticoagulant oral direct (98 patients soit 39 %).

Variables	Population (n = 251)
Bétabloquants	154 (61)
IEC	91 (36)
ARA2	71 (28)
Sacubitril-valsartan	14 (6)
Ivabradine	1
Diurétiques :	152 (61)
- De l'anse	102
- Thiazidiques	41
- Indapamide	7
- Spironolactone	21
- Amiloride	2
Inhibiteurs calciques :	92 (37)
- dont bradycardisants	7
Digoxine	6 (2,5)
Statines	157 (62,5)
Ezetimibe	35 (14)
Fibrates	3 (1)
Anticoagulants :	117 (47)
- AOD	98 (39)
Dont Anti-Xa oraux	80
Dont Anti-IIa oraux	18
- AVK	18 (7)
- Héparine	1
Antiagrégants plaquettaires :	128 (51)
- Aspirine	111 (44)
- Plavix	39 (16)
- Antagoniste ADPr	2
Alpha-bloquants	24 (10)
Antihypertenseurs centraux	4 (2)

Tableau 8. Traitement médicamenteux habituel de la population globale (n = 251).

3.1.7 Données électrocardiographiques

L'intervalle P-R moyen était normal (190 ms), cependant le QRS moyen était élargi à 129 ms en moyenne, indiquant un trouble de conduction à l'étage ventriculaire, avec 25 % (62 patients) de bloc de branche complet gauche et 18 % de bloc de branche complet droit (44 patients). A noter que 12 patients (5%) présentaient des complexes QRS microvoltés. Plus d'un quart (65 patients, 26%) étaient en fibrillation atriale lors de la réalisation de l'ECG.

Parmi les patients porteurs de pacemaker (PM) ou défibrillateur automatique implantable (DAI), seuls 22 % n'étaient pas stimulés à l'étage ventriculaire. Une pseudo nécrose avec aspect qS en antérieur (de V1 à V3) était décrite dans 43% des cas (108 patients).

Variables	Population (n = 251)
Fréquence (bpm)	71,3 ± 14,5
PR (ms)	190 ± 41 (n=182)
QT (ms)	431 ± 69
QTc (ms)	464 ± 65
QRS (ms)	129 ± 53 (n=250)
RSR	173 (69)
FA	65 (26)
Dysfonction sinusale	1 (0,5)
BAV 2 Mobitz 1	2 (1)
BAV 3	4 (1,5)
Rythme électro-entraîné :	50 (20)
- Dont EEV permanent	39
- Dont EEA permanent	11
ESA	11 (4)
ESV	9 (4)
Microvoltage	12 (5)
Aspect QS en antérieur :	108 (43)
- en V1	98
- en V2	61
- en V3	42
BBG	62 (25)
BBD	44 (18)
HBAG	27 (11)
HBPG	3 (1)

Tableau 9. Données ECG à l'inclusion des patients de la population globale (n = 251).

3.1.8 Données biologiques

Le taux d'hémoglobine se situait dans les limites inférieures de normale avec une valeur moyenne de 12,6 g/dL. Le dosage du Facteur X était en moyenne dans les normes, à 83%. La valeur de créatinine moyenne était de 107 µmol/L, soit modérément augmentée. Le taux de NT Pro-BNP s'élevait en moyenne à 2231 ng/L, pour une norme < 124 ng/L, avec une valeur augmentée chez 229 patients, soit 91% de la population globale. Le taux moyen de Troponine T était lui aussi augmenté à plus de 10 fois la normale (191 ng/L, norme < 14 ng/L). La CRP était modérément augmentée avec une moyenne de 24 mg/L (N < 5 mg/L). La valeur moyenne de pré-albumine (ou Transthyrétine) était dans les normes, à 0,2 g/L.

Variables	Population
Hb (g/dl)	12,6 ± 2,1 (n = 251)
Ht (%)	38,3 ± 5,3 (n = 251)
GB (G/L)	7,6 ± 2,4 (n = 251)
Plaquettes (G/L)	217 ± 70 (n = 251)
TP (%)	78 ± 19 (n=239)
Fibrinogène (g/L)	4,5 ± 1,3 (n=218)
Facteur X (%)	83 ± 22 (n=173)
Na (mmol/L)	138 ± 5
K (mmol/L)	4,4 ± 3,2
Créatininémie (µmol/L)	107,2 ± 63,5
Protides (g/L)	63,2 ± 6,5 (n=235)
Calcium total (mmol/L)	2,3 ± 0,2 (n=236)
Phosphore (mmol/L)	1,3 ± 1,2 (n=235)
NT Pro BNP (ng/L)	2231 ± 4581 (n=249)
Troponine (ng/L)	191 ± 987 (n=247)
CK (UI)	90 ± 87 (n=226)
Fer sérique (µmol/L)	12,6 ± 9,9 (n=228)
Ferritinémie (µG/L)	290 ± 229 (n=226)
CST (%)	21,3 ± 19,6 (n=228)
CRP (mg/L)	24,4 ± 38,3 (n=243)
Albumine (g/L)	38,1 ± 3,9 (n=229)
Pré-albumine (g/L)	0,2 ± 0,05 (n=213)
HbA1C (%)	6,3 ± 1,0 (n=215)
ASAT (UI/L)	29,6 ± 55,3 (n=240)
ALAT (UI/L)	25,9 ± 73,4 (n=244)
PAL (UI/L)	82,5 ± 41,8 (n=233)
Bilirubine totale (µmol/L)	10,9 ± 5,9 (n=239)
TSH (mUI/L)	2,7 ± 6,5 (n=225)
Cholestérol total (g/L)	1,51 ± 0,43 (n=228)
HDLc (g/L)	0,46 ± 0,13 (n=228)
LDLc (g/L)	0,82 ± 0,36 (n=226)
Triglycérides (g/L)	1,16 ± 0,59 (n=228)

Tableau 10. Résultats des analyses biologiques réalisées à l'inclusion de la population globale.

3.1.9 Données échocardiographiques

3.1.9.1 Paramètres évalués

L'épaisseur pariétale VG mesurée en télédiastole était de 14,5 mm en moyenne avec une valeur maximale de 22 mm, pour un seuil d'inclusion fixé à plus de 12 mm. La localisation du segment le plus hypertrophié était majoritairement (95% des cas) antéro-septale basale. La masse ventriculaire gauche était augmentée à 236 g en moyenne (normale < 162 g chez la femme et < 224 g chez l'homme). La valeur moyenne des volumes télédiastolique et télésystolique ventriculaires gauches était dans les normes, à 95 mL et 51 mL respectivement.

Le débit cardiaque était en moyenne préservé, à 2,9 l/min/m^2, avec une altération (< 2,2 L/min/m^2) retrouvée dans seulement 16% des cas (40 patients).

Concernant la fonction systolique ventriculaire gauche, la FEVG était majoritairement préservée avec une valeur moyenne de 59 % mais le strain global longitudinal nettement abaissé, en moyenne à -13,6 %. Un aspect de cocarde sur une représentation en « bull's eye » correspondant à un gradient apex-base était rapporté chez 77 patients soit près d'un tiers (31%) de la population totale.

Quant à la fonction diastolique, un rapport E/E' moyen supérieur à la normale (seuil de 14 en rythme sinusal) était observé, avec une valeur moyenne de 14,2, et le temps de décélération de l'onde E était allongé à 252 ms (normale < 240 ms). De même, le volume indexé de l'atrium gauche était augmenté, avec une moyenne de 46 mL/m^2, pour une norme < 34 mL/m^2. La « fonction réservoir » (via le strain de l'atrium gauche) était altérée dans cette population avec HVG, à 14,5 % (pour une valeur normale > 30 %)[97].

La fonction systolique ventriculaire droite était le plus souvent conservée dans sa composante longitudinale basale avec des valeurs moyennes de TAPSE et de onde S' à l'anneau tricuspide de 19 mm et 11 cm/s respectivement (normales > 17 mm et 9,5 cm/s). L'analyse de la fonction longitudinale globale permise par le strain de la paroi libre VD retrouvait cependant une valeur moyenne abaissée à -17 %. Le VD était en moyenne modérément épaissi (paroi libre VD en incidence sous-costale à 5,1 en moyenne pour une norme < 4 mm) mais non dilaté (diamètre télédiastolique basal moyen en coupe 4 cavités de 38 mm, normale < 41 mm).

Concernant les valvulopathies significatives (grade 3-4) du cœur gauche, les atteintes aortiques étaient les plus fréquentes avec une large prédominance de RAC (83 patients soit 33% de la population totale). Il s'agissait par ailleurs de la première étiologie expliquant l'hypertrophie ventriculaire gauche dans notre population, dans 52% des cas, en comptant également les patients ayant un antécédent de RAC traité. Un épaississement valvulaire et la présence de calcifications annulaires mitrales étaient décrits chez près de la moitié des patients (47 et 48% des cas respectivement).

Parmi les autres paramètres échographiques évalués, seuls 12 patients présentaient un épanchement péricardique, le plus souvent modéré, < 10 mm (92%). Le septum inter-atrial était le plus souvent décrit comme normal, avec un épaississement rapporté dans seulement 14% des cas.

Variables	Population (n = 251)
DTD VG (mm)	47,1 ± 7,8
DTS VG (mm)	30,7 ± 9,1
SIV TD (mm)	14,4 ± 1,6
PP TD (mm)	12,1 ± 2,0
Épaisseur maximale TD (mm)	14,5 ± 1,6
Segment atteint :	
- 1	1 (0,5)
- 2	238 (95)
- 3	6 (2)
- 4	1 (0,5)
- 5	5 (2)
Masse VG (g)	236 ± 75 (n=249)
Vol TD VG (mL)	94,5 ± 42,5 (n=248)
Vol TS VG (mL)	40,7 ± 28,5 (n=248)
FEVG (%)	58,5 ± 13,0
Trouble de cinétique segmentaire	69 (28)
Strain longitudinal global (%)	13,6 ± 4,3 (n=216)
Strain longitudinal basal (%)	10,9 ± 4,6 (n=216)
Strain longitudinal apical (%)	16,5 ± 6,3 (n=216)
Gradient apex-base	77 (31)
Pic E mitral (cm/s)	88,7 ± 33,6 (n=248)
Pic A mitral (cm/s)	94,0 ± 38,9 (n=189)
Temps décélération onde E (ms)	251,7 ± 122,0 (n=248)
Durée onde A (ms)	151,8 ± 31,8 (n=187)
E septal (cm/s)	6,1 ± 2,2 (n=228)
E latéral (cm/s)	8,3 ± 4,3 (n=219)
E/E' septal	16,3 ± 8,8 (n=227)
E/E' latéral	11,9 ± 5,9 (n=219)
E/E' moyen	14,2 ± 7,1 (n=235)
TRIV (ms)	84,2 ± 29,9 (n=194)
Débit cardiaque (L/min)	5,7 ± 1,8 (n=244)
Débit cardiaque indexé (L/min/m^2)	2,9 ± 0,9 (n=244)
Insuffisance aortique :	
- Absence	117 (47)
- Grade 1-2	130 (52)
- Grade 3-4	3 (1)
Rétrécissement aortique :	
- Absence	88 (35)
- Grade 1-2	80 (32)
- Grade 3-4	83 (33)
Rétrécissement mitral :	

- Absence	174 (69)
- Grade 1-2	62 (25)
- Grade 3-4	15 (6)
Calcifications de l'anneau mitral :	
- Absence	130 (52)
- Modérées	98 (39)
- Sévères	23 (9)
Épaississement valvulaire	117 (47)
Surface OG (cm^2)	26,2 ± 8,3
Surface OD (cm^2)	19,5 ± 7,1
Vol OG (mL)	88,8 ± 39,3 (n=249)
Vol OG indexé (mL/m^2)	46,0 ± 19,8 (n=249)
Strain OG (%)	14,5 ± 7,6 (n=210)
Onde S' anneau tricuspide (cm/s)	11,4 ± 3,3 (n=244)
TAPSE (mm)	19,4 ± 5,7 (n= 224)
DTD VD (mm)	37,7 ± 6,7 (n=249)
Épaisseur paroi libre VD (mm)	5,1 ± 1,1 (n=218)
Strain VD (%)	17,1 ± 7,0 (n=206)
Épanchement péricardique :	
- Absence	239 (95,5)
- < 10 mm	11 (4)
- > 20 mm	1 (0,5)
SIA épaissi	36 (14)
Cause d'HVG	
- HTA	13 (5)
- RAC	130 (52)
- Pas de cause évidente	108 (43)

Tableau 11. Données échographiques à l'inclusion (n = 251 patients).

3.1.9.2 Concordance inter observateur

Aucune différence statistiquement significative n'avait été mise en évidence entre les résultats des deux lecteurs concernant les mesures (en valeur absolue) du SIV, de la paroi postérieure, de l'épaisseur maximale ainsi que le diagnostic d'HVG, qui sont donc reproductibles. Cependant, il existait une différence significative dans l'évaluation du nombre de patients ayant une paroi postérieure > 12 mm (162 vs 148, p = 0,04).

Variables	Lecteur 1	Lecteur 2	p
SIV (mm)	14,3 ± 1,6	14,4 ± 1,6	0,31
PP (mm)	12,1 ± 2,2	12,1 ± 2,0	0,30
Épaisseur maximale (mm)	14,4 ± 1,6	14,5 ± 1,6	0,57
SIV > 12 mm	250	250	1
PP > 12 mm	162	148	0,04

Tableau 12. Concordance inter observateur des mesures de l'épaisseur des parois VG et du diagnostic d'HVG.

La corrélation entre les deux lecteurs concernant l'épaisseur du SIV en télédiastole était très bonne avec un coefficient de corrélation R de 0,84 en Pearson, avec p < 0,0001 (Figure 19). En prenant la valeur seuil de 12 mm, la concordance entre les deux lecteurs était excellente avec un coefficient d'accord de Kappa à 0,95, comme détaillé dans le tableau 13.

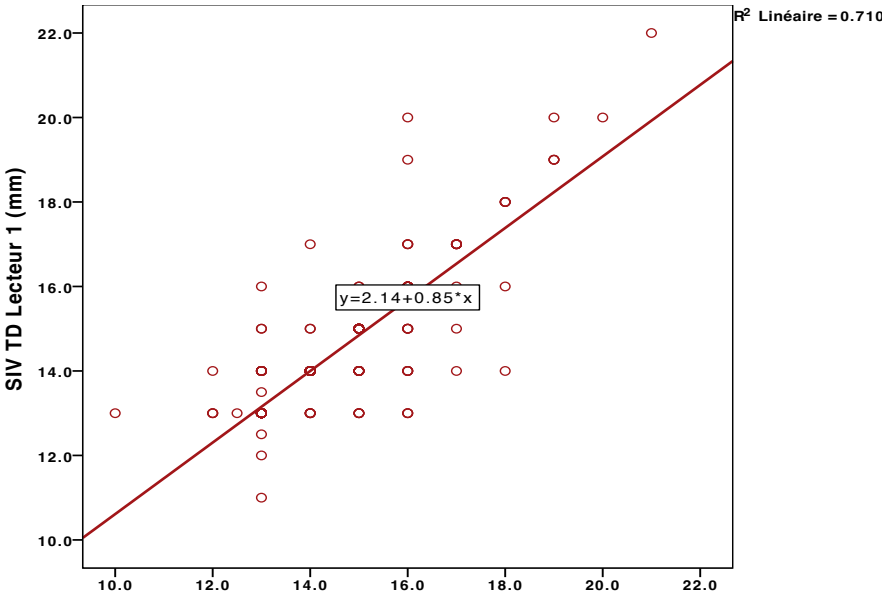


Figure 19. Corrélation inter observateur concernant la mesure ETT de l'épaisseur du SIV en télédiastole.

Effectifs

		SIV >12 mm L2		Total
		0	1	
SIV >12 mm L1	0	0	1	1
	1	1	249	250
Total		1	250	251

Tableau 13. Concordance inter observateur concernant la mesure ETT de l'épaisseur du SIV en télédiastole, avec une valeur seuil de 12 mm. L1 = lecteur 1 ; L2 = lecteur 2.

La corrélation entre les deux lecteurs concernant l'épaisseur de la paroi postérieure ventriculaire gauche en télédiastole était très bonne avec un coefficient de corrélation R de 0,82 en Pearson, avec p<0,0001 (Figure 20). En prenant la valeur seuil de 12 mm retenue dans notre étude, la concordance entre les deux lecteurs en ETT était moins bonne que pour le septum interventriculaire, avec un coefficient d'accord de Kappa à 0,68, comme détaillé dans le tableau 14 ci-après.

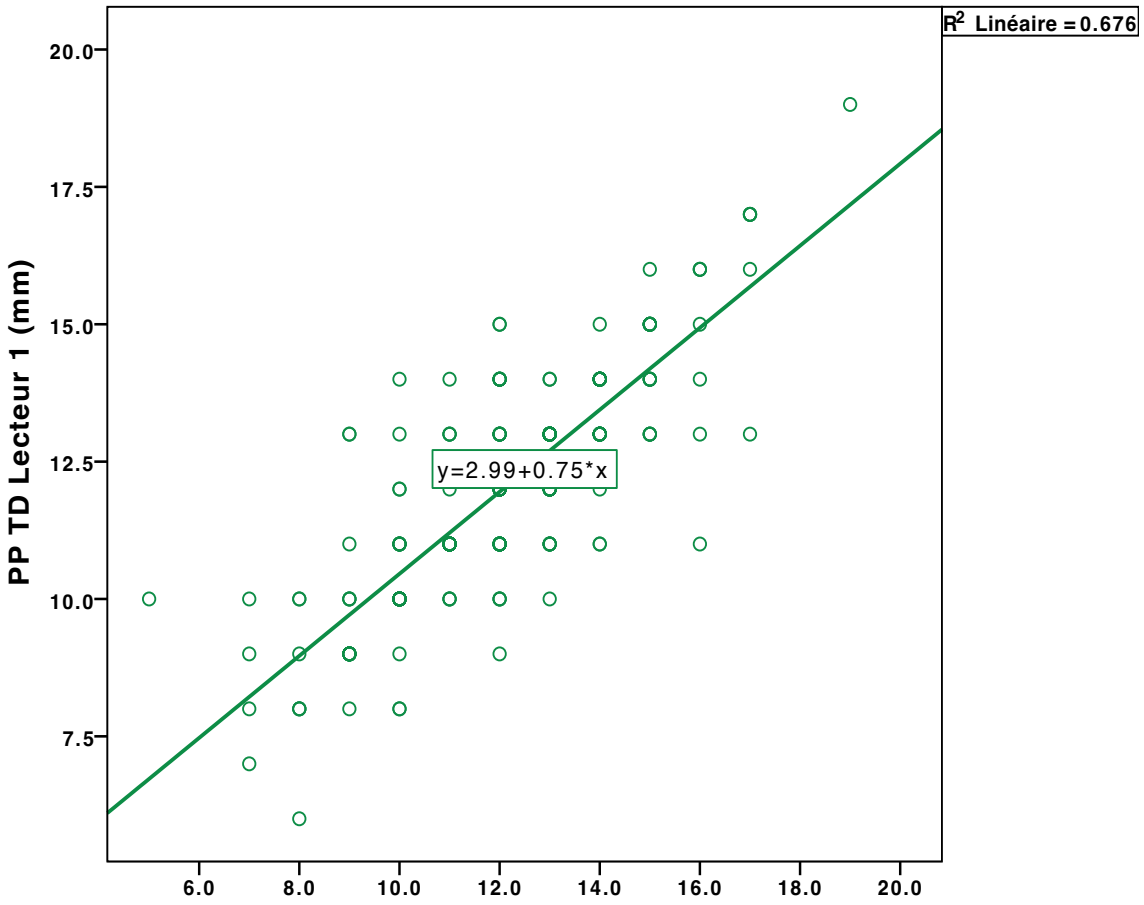


Figure 20. Corrélation inter observateur concernant la mesure ETT de l'épaisseur de la paroi postérieure ventriculaire gauche en télédiastole.

Effectifs

		PP > 12 mm L2		
		0	1	Total
PP > 12 mm L1	0	77	12	89
	1	26	136	162
Total		103	148	251

Tableau 14. Concordance inter observateur concernant la mesure ETT de l'épaisseur de la paroi postérieure ventriculaire gauche en télédiastole, avec une valeur seuil de 12 mm. L1 = lecteur 1 ; L2 = lecteur 2.

La corrélation entre les deux lecteurs concernant l'épaisseur maximale de la paroi ventriculaire gauche en télédiastole était très bonne avec un coefficient de corrélation R de 0,83 en Pearson, avec $p < 0,0001$ (Figure 21). Nous n'avons pas réalisé de concordance concernant ce critère car tous les patients avaient selon nos critères d'inclusion une épaisseur maximale de paroi > 12 mm en télédiastole.

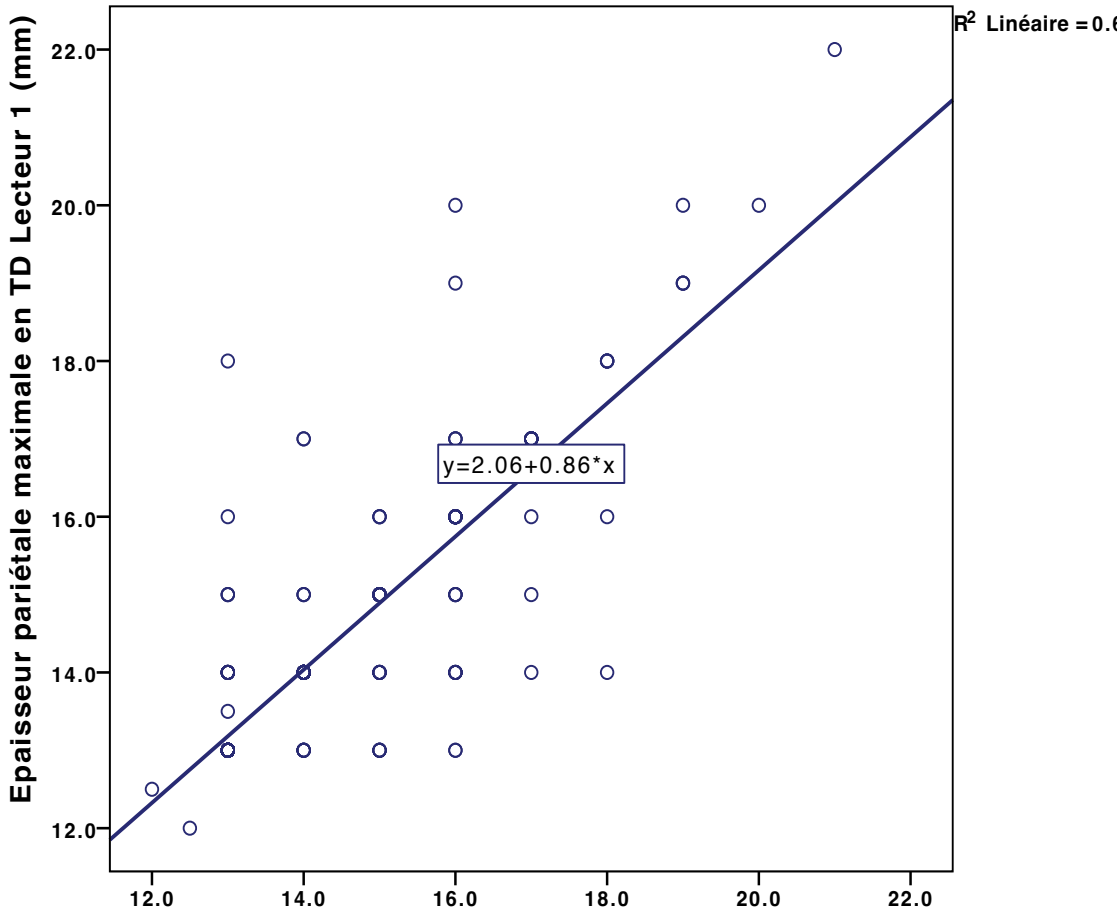


Figure 21. Corrélation inter observateur concernant la mesure ETT de l'épaisseur maximale de paroi ventriculaire gauche en télédiastole.

3.2 Diagnostic de CA-ATTR

Sur les 251 patients ayant réalisé une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP entre Octobre 2021 et Juin 2022, le diagnostic de CA-ATTR, défini par la fixation du radiotraceur avec un score visuel de grade 2 ou 3 selon Perugini, en l'absence de gammapathie monoclonale significative, était retenu chez 10 patients soit 4% de la population globale.

La majorité (60%) des patients diagnostiqués CA-ATTR présentaient un grade 2 de Perugini, tandis que 4 patients étaient en grade 3. A ces 10 amyloses cardiaques diagnostiquées, il faut ajouter 13 patients pour lesquels la scintigraphie osseuse est revenue en grade 1 de Perugini. Ces 13 patients sont en cours d'investigations complémentaires, comme préconisé par les recommandations d'experts européennes en vigueur (Cf. supra)[4].

Par ailleurs, aucune amylose cardiaque AL n'a été détectée sur les 251 patients dépistés selon les recommandations européennes actuellement en vigueur.

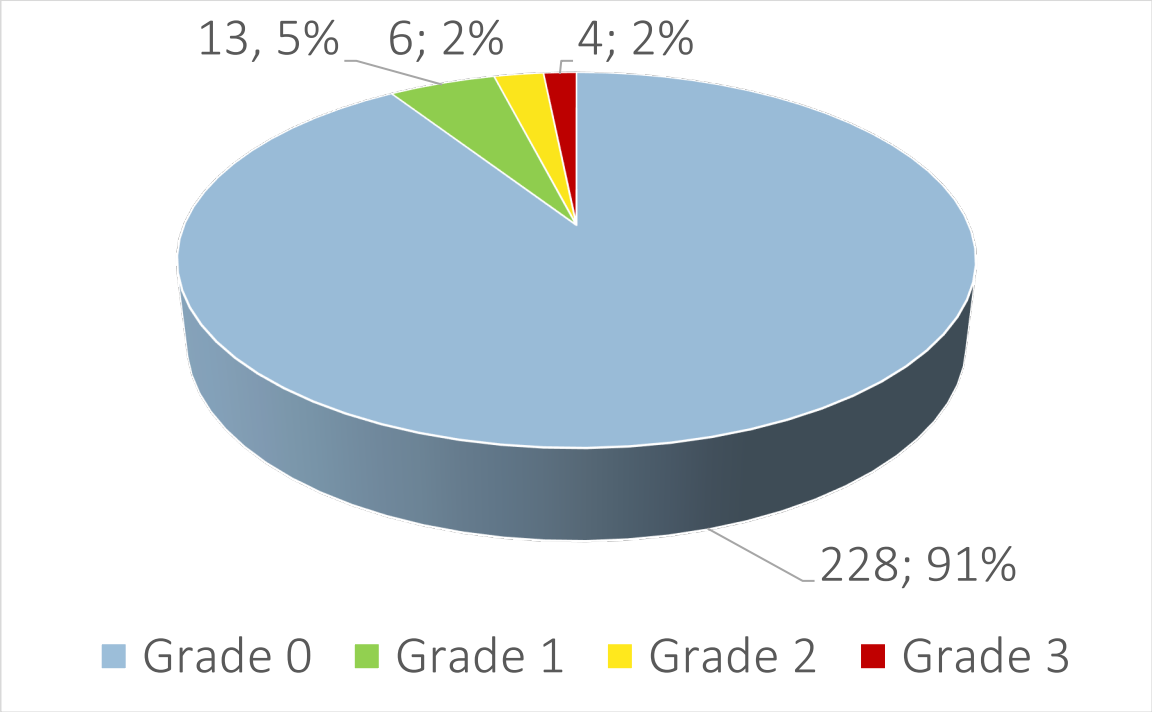


Figure 22. Résultats de la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP selon la classification de Perugini (n = 251).

3.2.1. Analyse univariée

En analyse univariée, 30 paramètres étaient associés à une CA-ATTR de façon significative, avec un seuil de p < 0,10, parmi lesquels :

9 variables cliniques
- Maladie cérébrovasculaire (p = 0,01) ;
- Insuffisance cardiaque (p = 0,004) ;
- Canal carpien bilatéral (p = 0,07) ;
- Pression artérielle systolique (p = 0,04) ;
- Admission pour insuffisance cardiaque (p = 0,03) ;
- Admission en urgence (p = 0,07) ;
- Score EVA (p = 0,09) ;
- L'usage d'un diurétique (p = 0,05) ;
- L'absence de cause retrouvée expliquant l'HVG (p = 0,08).

2 variables électrocardiographiques
- Rythme sinusal (p = 0,001) ;
- Fibrillation atriale (p = 0,01).

4 variables biologiques
- TP (p = 0,002) ;
- Albumine (p = 0,08) ;
- GGT (p = 0,002) ;
- PAL (p = 0,04).

15 variables échocardiographiques
- Épaisseur de paroi postérieure en télédiastole (p = 0,06) ;
- Volume télésystolique VG (p = 0,008) ;
- FEVG (p = 0,02) ;
- Strain longitudinal global (p = 0,01) ;
- Strain longitudinal basal (p = 0,004) ;
- Gradient apex-base du Strain (p = 0,09) ;
- Pic de l'onde A mitrale (p = 0,02) ;
- Débit cardiaque (p = 0,09) ;
- Épaississement valvulaire (p = 0,04) ;
- Strain de l'oreillette gauche (p = 0,002) ;
- Onde S'anneau tricuspide (p = 0,008) ;
- TAPSE (p = 0,008) ;
- Diamètre télédiastolique VD (p = 0,04) ;
- Strain de la paroi libre VD (p = 0,007) ;
- Diamètre maximal de la VCI (p = 0,08)

3.2.1.1 Données cliniques

Démographiques

Aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée entre les populations amyloïde et non amyloïde sur les données démographiques, avec notamment un âge similaire (81 vs 79 ans, p = 0,45). A noter une prédominance masculine bien plus marquée chez les patients amyloïdes (10% vs 34%), mais de façon non significative (p = 0,11).

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
Age (ans)	78,6 ± 8,3	80,6 ± 7,0	0,45
Sexe féminin	83 (34)	1 (10)	0,11
Caucasien	237 (98)	10 (100)	0,68
Taille (m)	166,5 ± 10,4	167,4 ± 10,0	0,78
Poids (kg)	79,2 ± 17,4	77,0 ± 11,1	0,69
IMC (g/m^2)	28,5 ± 5,2	27,5 ± 2,9	0,54
Surface corporelle (m^2)	1,94 ± 0,25	1,92 ± 0,18	0,81

Tableau 15. Caractéristiques démographiques des populations non amyloïdes et amyloïdes.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Aucune association n'était retrouvée entre les différents facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, diabète, HTA, dyslipidémie) et la présence d'une cardiopathie amyloïde.

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
Tabagisme actif	14 (6)	0 (0)	0,70
Diabète	75 (31)	3 (30)	0,94
HTA	203 (84)	9 (90)	0,62
Dyslipidémie	153 (64)	6 (60)	0,82

Tableau 16. Facteurs de risque cardio-vasculaire des populations non amyloïdes et amyloïdes.

Comorbidités et drapeaux rouges

Parmi les comorbidités et drapeaux rouges en population amyloïde, on retrouvait en analyse univariée significativement plus d'antécédent de maladie cérébrovasculaire (40 vs 12%, p = 0,01), d'insuffisance cardiaque (70 vs 28%, p = 0,04) ou de syndrome du canal carpien bilatéral (30 vs 11%, p = 0,07). A noter que le canal carpien unilatéral, bien que plus fréquemment retrouvé en cas de CA-ATTR (30 vs 15%) n'y était pas significativement associé (p = 0,20).

Aucune différence statistiquement significative n'était par ailleurs retrouvée entre les deux populations concernant la présence d'une cardiopathie ischémique (p = 0,25), de fibrillation atriale (p = 0,17) ou d'insuffisance rénale chronique (p = 0,47).

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
Cardiopathie ischémique	117 (49)	3 (30)	0,25
AOMI	33 (14)	2 (20)	0,57
Maladie cérébrovasculaire	29 (12)	4 (40)	0,01
Insuffisance cardiaque	67 (28)	7 (70)	0,004
FA	92 (38)	6 (60)	0,17
Syndrome du canal carpien	36 (15)	3 (30)	0,20
Syndrome du canal carpien bilatéral	27 (11)	3 (30)	0,07
IRC	74 (31)	2 (20)	0,47
Maladie thyroïdienne	40 (17)	2 (20)	0,78
SAOS	41 (17)	1 (10)	0,56
BPCO	17 (7)	0	0,38
Néoplasie	49 (20)	2 (20)	0,98

Tableau 17. Comorbidités des populations non amyloïdes et amyloïdes.

Examen clinique à l'admission

En analyse univariée, la PAS était significativement plus basse en population amyloïde (121 vs 136 mmHg, p = 0,04), contrairement à la PAD (66 vs 69 mmHg, p = 0,49), la FC (71 vs 73 bpm, p = 0,73) et la classe NYHA III-IV à l'admission (40 vs 29%, p = 0,30) pour lesquelles les différences observées entre les 2 populations n'étaient pas significatives.

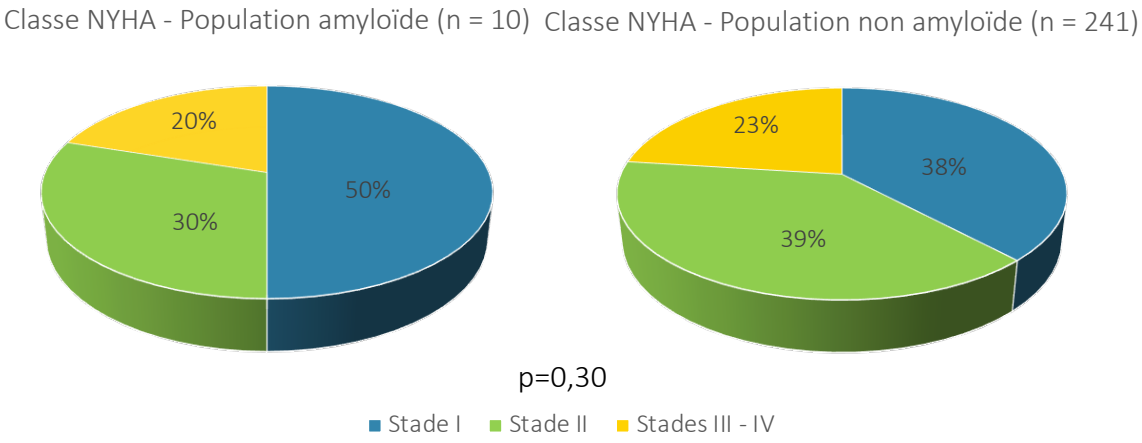


Figure 23. Niveaux de dyspnée selon la classe NYHA entre patients amyloïdes et non amyloïdes.

On retrouvait cependant significativement plus d'admissions en urgence (70 vs 42%, p = 0,07) pour insuffisance cardiaque aigüe (60 vs 18%, p = 0,03) en cas de CA-ATTR.

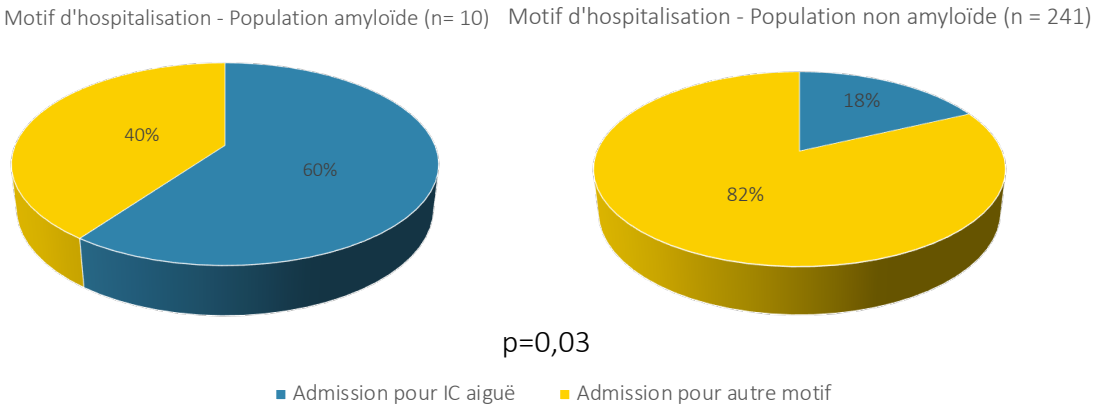


Figure 24. Motifs d'admission en cardiologie chez les patients amyloïdes et non amyloïdes.

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
PAS (mmHg)	136,1 ± 22,8	120,8 ± 23,8	0,04
PAD (mmHg)	69,2 ± 11,4	66,1 ± 9,5	0,39
FC (bpm)	72,5 ± 14,3	70,9 ± 11,0	0,73
SpO2 (%)	94,6 ± 8,5	92,4 ± 7,8	0,42
Classe NYHA :			0,30
I	91 (38)	5 (50)	
II	95 (39)	2 (30)	
III-IV	55 (23)	2 (20)	
Signes d'IC	70 (29)	4 (40)	0,46
Admission pour IC	44 (18)	6 (60)	0,03
Admission en urgence	100 (42)	7 (70)	0,07

Tableau 18. Données cliniques des patients non amyloïdes et amyloïdes à l'admission.

Qualité de vie

Bien que l'on observe numériquement chez les patients amyloïdes de meilleurs résultats concernant toutes les composantes du score de qualité de vie EQ-5D, aucun ne l'était de façon significative en analyse univariée (tous p > 0,1).

La seule différence statistiquement significative après analyse univariée était le niveau de santé global ressenti, meilleur chez les patients amyloïdes (74 vs 63, p = 0,09).

Variables	Pas d'amylose (n=226)	Amylose (n=8)	P
Mobilité :			0,11
1	145 (64)	8 (100)	
2	80 (35,5)		
3	1 (0,5)		
Autonomie :			0,61
1	201 (89)	8 (100)	
2	2 (9)		
3	5 (2)		
Activités courantes :			0,79
1	176 (78)	7 (87,5)	
2	46 (20)	1 (12,5)	
3	4 (2)	0	
Douleurs :			0,63
1	135 (60)	6 (75)	
2	80 (35)	2 (25)	
3	11 (5)		
Anxiété :			0,80
1	149 (66)	6 (75)	
2	69 (30,5)	2 (25)	
3	8 (3,5)		
Score EVA	62,8 ± 17,2 (n=214)	74,3 ± 19,0 (n=7)	0,09
Score EQ5D	6,56 ± 1,62 (n=226)	5,63 ± 0,92 (n=8)	0,11

Tableau 19. Évaluation de la qualité de vie des patients amyloïdes et non amyloïdes.

Traitement médicamenteux

L'unique différence significative en analyse univariée était le recours aux diurétiques, significativement plus important en cas de CA-ATTR par rapport aux patients indemnes (90 vs 59 %, p = 0,05).

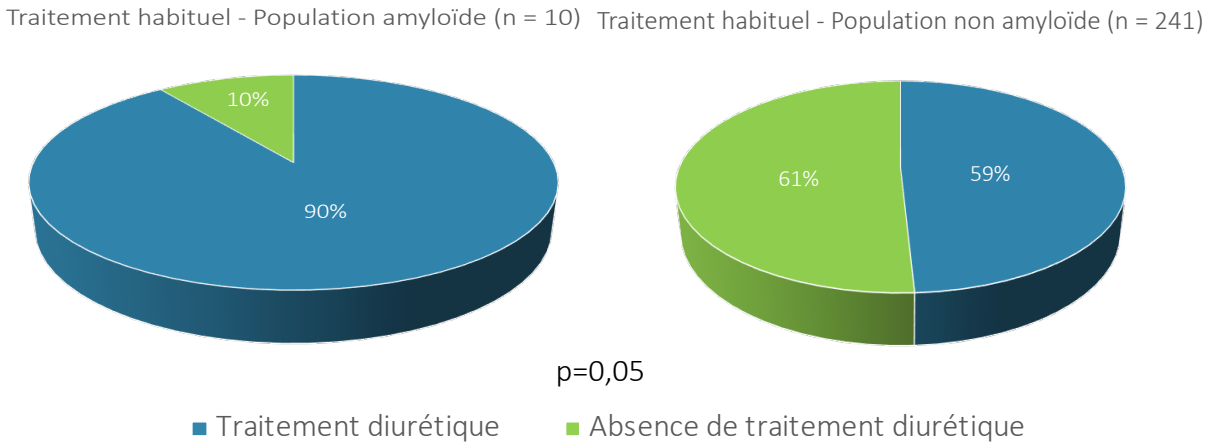


Figure 25. Traitements habituels à l'admission des patients amyloïdes et non amyloïdes.

Il existe par ailleurs une tendance à l'utilisation plus fréquente d'un traitement anticoagulant dans la population amyloïde (70 vs 46 % en l'absence d'amylose), mais de façon non significative (p = 0,13).

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
Traitement à l'entrée :			
Beta bloquants	148 (61)	6 (60)	0,93
IEC	88 (37)	3 (30)	0,68
ARA2	68 (28)	3 (30)	0,90
Sacubitril-valsartan	13 (5)	1 (10)	0,53
Ivabradine	1 (0,5)	0	0,84
Diurétiques	143 (59)	9 (90)	0,05
Inibiteurs calciques	90 (37)	2 (20)	0,27
Digoxine	5 (2)	1 (10)	0,11
Statines	152 (63)	5 (50)	0,40
Ezetimibe	34 (14)	1 (10)	0,71
Anticoagulants	110 (46)	7 (70)	0,13
Antiagrégants plaquettaires	124 (52)	4 (40)	0,48
Alpha-bloquants	23 (10)	1 (10)	0,96
Antihypertenseurs centraux	4 (2)	0	0,68

Tableau 20. Traitements médicamenteux des populations non amyloïdes et amyloïdes.

Étiologies présumées d'hypertrophie ventriculaire gauche

Une HVG « inexpliquée » était plus fréquente en cas de cardiopathie amyloïde (70 vs 42%, p = 0,08), bien que 90% des patients diagnostiqués amyloïdes présentaient une HTA. Par ailleurs, 30% de la population CA-ATTR présentait un RAC serré, la cause de l'HVG était alors systématiquement attribuée par l'opérateur à la valvulopathie.

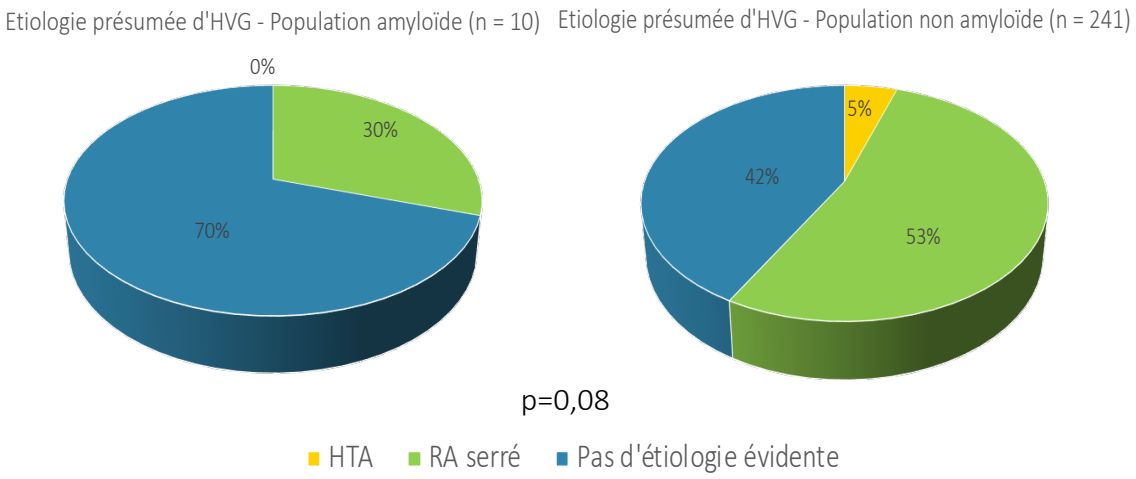


Figure 26. Causes présumées d'HVG (avant scintigraphie) des patients amyloïdes et non amyloïdes.

Causes d'HVG	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
HTA	13 (5)	0	0,45
RAC	127 (53)	3 (30)	0,16
Pas de cause évidente	101 (42)	7 (70)	0,08

Tableau 21. Étiologies présumées de l'HVG échographique chez les patients amyloïdes et non amyloïdes.

3.2.1.2 Données électrocardiographiques

Une fibrillation atriale était plus de deux fois plus fréquente en cas de CA-ATTR (60 vs 25%) et ce de façon significative (p = 0,01) en analyse univariée. De la même manière, les patients amyloïdes étaient significativement moins souvent en rythme sinusal que les patients non amyloïdes (20 vs 71% respectivement, p = 0,001).

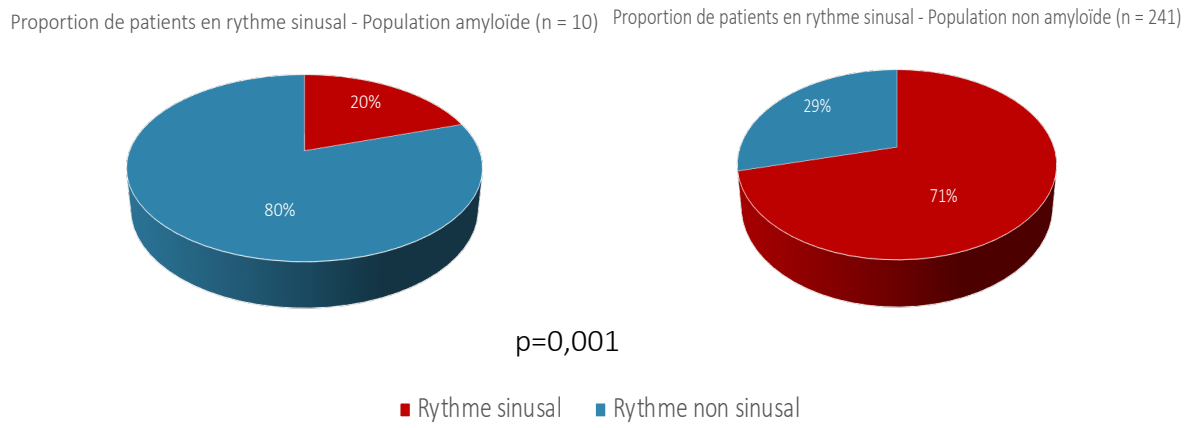


Figure 27. Rythme cardiaque des patients amyloïdes et non amyloïdes à l'inclusion.

Aucune différence statistiquement significative n'a cependant été mise en évidence concernant la présence d'un microvoltage et d'une pseudo-onde Q entre les deux populations, (p = 0,43 et 0,84 respectivement).

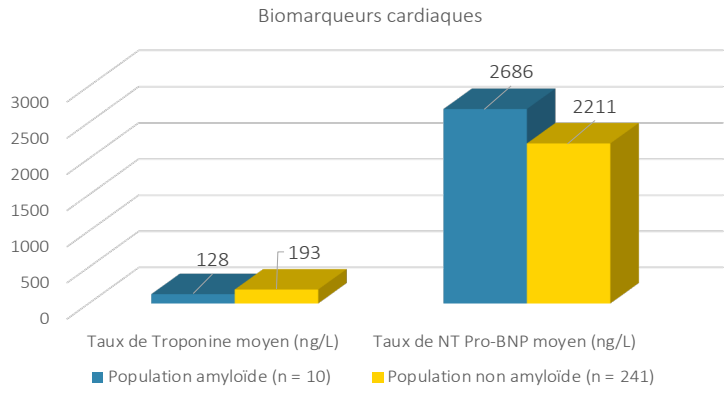
La comparaison des données ECG entre les populations amyloïdes et non amyloïdes est reportée dans le tableau 22.

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
Fréquence (bpm)	71,4 ± 14,6	68,4 ± 13,3	0,52
PR (ms)	190 ± 42	188 ± 17 (n=4)	0,93
QT (ms)	430 ± 70	452 ± 50	0,34
QTc (ms)	463 ± 66	477 ± 40	0,51
QRS (ms)	129 ± 54	136 ± 36	0,68
RSR	171 (71)	2 (20)	0,001
FA	59 (25)	6 (60)	0,01
Rythme électro-entraîné	48 (20)	2 (20)	1
Microvoltage	11 (5)	1 (10)	0,43
Aspect qS en antérieur	104 (43)	4 (40)	0,84
BBG	59 (25)	3 (30)	0,70
BBD	43 (18)	1 (10)	0,52
HBAG	25 (10)	2 (20)	0,34
HBPG	3 (1)	0	0,72

Tableau 22. Données ECG entre les populations amyloïdes et non amyloïdes à l'inclusion.

3.2.1.3 Données biologiques

L'analyse univariée mettait en évidence une différence concernant les temps de prothrombine (TP) et l'albumine, présentant des taux significativement plus bas dans la population amyloïde (p = 0,002 et 0,08 respectivement). Une différence était aussi retrouvée concernant les phosphatases alcalines (PAL) et gamma-glutamyltransférases (GGT), avec des valeurs significativement plus élevées en cas de CA-ATTR (p = 0,04 et 0,002 respectivement).
Malgré l'observation d'une tendance à des valeurs plus élevées de NT Pro-BNP dans la population amyloïde, aucune différence n'était retrouvée en analyse univariée (p = 0,75). Il en est de même pour le Facteur X, dont les valeurs sont en moyenne plus basses en cas de CA-ATTR (57 %) comparativement à la population non amyloïde (79 %), sans que cette différence soit significative en analyse univariée (p = 0,15). Le taux de troponine n'était pas significativement différent en cas d'amylose cardiaque comparativement aux sujets non amyloïdes (128 ng/L vs 193 ng/L, p = 0,84).



p=0,75 p=0,84

Figure 28. Taux de troponine T et NT Pro-BNP à l'inclusion chez les patients amyloïdes et non amyloïdes.

De la même façon, la fonction rénale n'était pas significativement différente entre amyloïdes et non amyloïdes (110 vs 107 µmol/L respectivement, p = 0,88).

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
Hb (g/dl)	12,6 ± 2,2	12,3 ± 1,9	0,65
Ht (%)	38,3 ± 5,3	37,1 ± 5,4	0,47
GB (G/L)	7,55 ± 2,44	7,87 ± 2,05	0,68
Plaquettes (G/L)	217 ± 69	211 ± 99	0,78
TP (%)	79 ± 19 (n=231)	57 ± 21 (n=8)	0,002
Fibrinogène (g/L)	4,5 ± 1,3 (n=210)	4,2 ± 1,1 (n=8)	0,55
Facteur X (%)	83,4 ± 21,9 (n=168)	69,0 ± 16,9 (n=5)	0,15
Na (mmol/L)	138 ± 5	138 ± 3	0,84
K (mmol/L)	4,4 ± 3,3	4,2 ± 0,5	0,86
Créatinine (µmol/L)	107,1 ± 64,3	110,2 ± 41,8	0,88
Protides (g/L)	63,2 ± 6,6 (n=225)	62,8 ± 3,3	0,85
Ca total (mmol/L)	2,28 ± 0,18 (n=226)	2,28 ± 0,08	0,95
Phosphore (mmol/L)	1,26 ± 1,22 (n=225)	1,20 ± 0,20	0,89
NT pro-BNP (ng/L)	2211 ± 4660 (n=239)	2686 ± 1929	0,75
Troponine (ng/L)	193 ± 1007 (n=237)	128 ± 161	0,84
CK (UI)	90,2 ± 87,9 (n=217)	86,7 ± 52,9 (n=9)	0,91
Fer sérique (µmol/L)	12,5 ± 9,6 (n=219)	13,5 ± 15,2 (n=9)	0,77
Ferritinémie (µG/L)	288 ± 230 (n=217)	353 ± 178 (n=9)	0,40
CST (%)	21,1 ± 18,8 (n=219)	26,8 ± 34,9 (n=9)	0,39
CRP (mg/L)	24,3 ± 38,5 (n=234)	25,1 ± 36,1 (n=9)	0,95
Albumine (g/L)	38,1 ± 3,9 (n=221)	35,6 ± 3,8 (n=8)	0,08
Pré-albumine (g/L)	0,20 ± 0,05 (n=205)	0,20 ± 0,06 (n=8)	0,73
HBA1C (%)	6,3 ± 1,0 (n=206)	6,2 ± 0,5 (n=8)	0,85
ASAT (UI/L)	29,6 ± 56,4 (n=230)	29,7 ± 8,7	0,99
ALAT (UI/L)	25,9 ± 75,0 (n=234)	24,3 ± 13,7	0,95
GGT (UI/L)	70,4 ± 85,2 (n=219)	167,8 ± 207,7 (n=9)	0,002
PAL (UI/L)	81,3 ± 40,0 (n=223)	109,7 ± 68,0	0,04
Bilirubine totale (µmol/L)	10,9 ± 6,0 (n=229)	12,1 ± 4,1	0,53
TSH (mUI/L)	2,77 ± 6,65 (n=216)	1,98 ± 0,66 (n=9)	0,72
Cholestérol total (g/L)	1,52 ± 0,43 (n=219)	1,32 ± 0,38 (n=9)	0,18
HDLc (g/L)	0,46 ± 0,13 (n=219)	0,43 ± 0,14 (n=9)	0,44
LDLc (g/L)	0,83 ± 0,37 (n=217)	0,67 ± 0,24 (n=9)	0,21
Triglycérides (g/L)	1,17 ± 0,60 (n=219)	0,85 ± 0,32 (n=9)	0,11

Tableau 23. Données biologiques des populations amyloïdes et non amyloïdes.

3.2.1.4 Données échocardiographiques

L'épaisseur échocardiographique du SIV était similaire entre les patients amyloïdes et non amyloïdes (14,8 vs 14,3 mm, p = 0,32), mais l'épaisseur de paroi postérieure était significativement plus importante en cas de CA-ATTR (13,4 vs 12 mm en l'absence d'amylose, p = 0,06). A noter que la masse ventriculaire gauche n'était pas significativement augmentée en cas d'amylose (261 vs 235 g, p = 0,30). Un épaississement valvulaire était significativement plus fréquemment retrouvé chez les patients amyloïdes (80 vs 46%, p = 0,04).

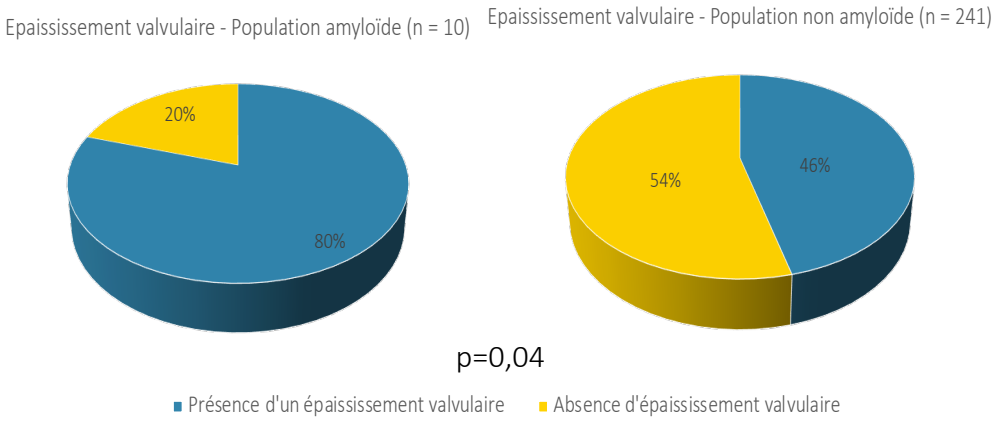


Figure 29. Épaisseur des valves cardiaques chez les patients amyloïdes et non amyloïdes.

En analyse univariée, le volume télésystolique ventriculaire gauche était significativement plus important en cas de cardiopathie amyloïde (64 vs 40 ml, p = 0,008). A l'inverse, la FEVG était significativement plus basse dans la population amyloïde (49 vs 59%, p = 0,02) et le strain longitudinal global plus bas (-10,3 vs -13,8%, p = 0,01) avec gradient apico-basal plus fréquent (60 vs 34%, p = 0,09).

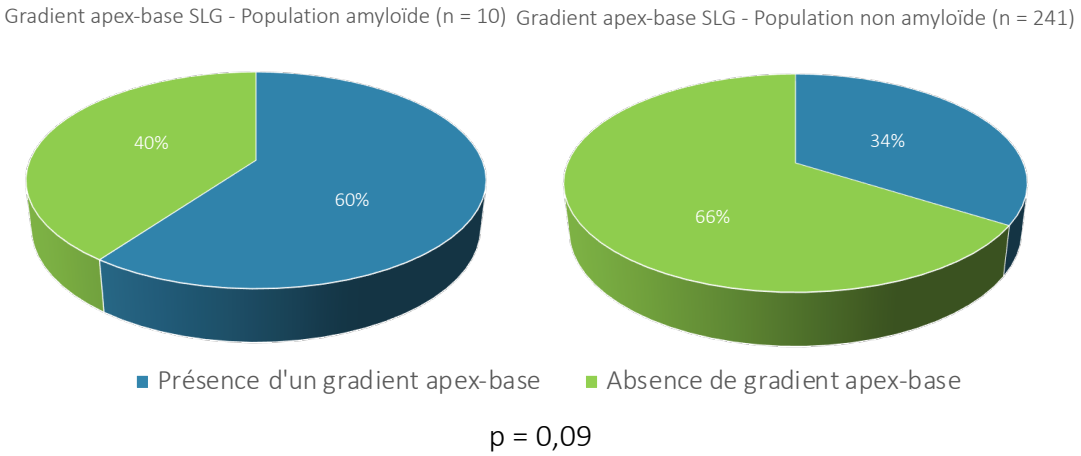


Figure 30. Évaluation d'un gradient apico-basal du strain longitudinal global VG chez les patients amyloïdes et non amyloïdes.

Quant à la fonction diastolique, on observait une vitesse maximale de l'onde A significativement plus basse en cas de CA-ATTR (53 versus 95 cm/s, p = 0,02).

De plus, le strain atrial gauche était également significativement plus bas en cas de cardiopathie amyloïde (7,4 vs 14,9%, p = 0,02). Aucune autre différence significative n'était par contre retrouvée concernant les autres paramètres de fonction diastolique (TRIV, vitesse des ondes E et e', rapport E/e') ni les dimensions atriales.

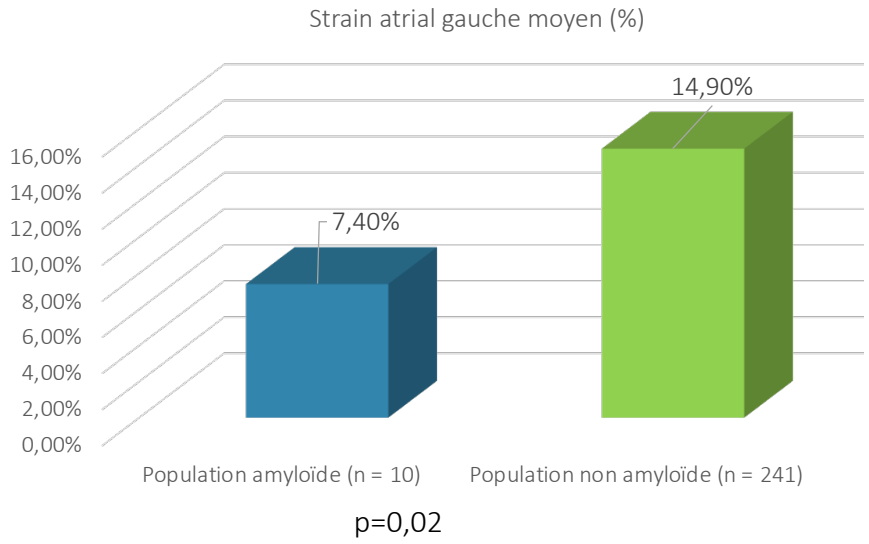


Figure 31. Valeur du strain réservoir atrial gauche moyen chez les patients amyloïdes et non amyloïdes.

Les paramètres de fonction systolique VD étaient tous significativement plus bas en cas de CA-ATTR : vitesse S' à l'anneau tricuspide latéral (8,7 vs 11,5 cm/s, p = 0,008), TAPSE (14,3 vs 19,6 mm, p = 0,008) et strain de paroi libre VD (-11 vs -17,4%).

Variables	Pas d'amylose (n=241)	Amylose (n=10)	P
DTD VG (mm)	47,1 ± 7,9	46,2 ± 7,1	0,72
DTS VG (mm)	30,6 ± 9,2	33,3 ± 7,3	0,36
SIV TD (mm)	14,3 ± 1,6	14,8 ± 1,5	0,32
SIV ≥ 12 mm	240 (99,5)	10 (100)	0,84
PP TD (mm)	12,1 ± 2,2	13,4 ± 1,5	0,06
PP ≥12 mm	154 (64)	8 (80)	0,30
Épaisseur maximale TD (mm)	14,4 ± 1,6	15,0 ± 1,4	0,27
Masse VG (g/m^2)	235 ± 75 (n=239)	261 ± 54	0,30
Vol TD VG (mL)	93,8 ± 42,1 (n=238)	110,2 ± 50,4	0,23
Vol TS VG (mL)	39,7 ± 27,4 (n=238)	64,1 ± 44,2	0,008
FEVG (%)	58,9 ± 12,6	48,8 ± 17,7	0,02
Trouble cinétique segmentaire	64 (27)	5 (50)	0,11
Strain longitudinal global (%)	-13,8 ± 4,2 (n=206)	-10,3 ± 4,5	0,01
Strain longitudinal basal (%)	-11,1 ± 4,5 (n=205)	-6,8 ± 4,6	0,004
Strain longitudinal apical (%)	-16,6 ± 6,3 (n=205)	-13,5 ± 6,9	0,13
Gradient apex-base	71 (34)	6 (60)	0,09
Pic E mitral (cm/s)	90 ± 34 (n=238)	75 ± 28	0,1
Pic A mitral (cm/s)	96 ± 37 (n =185)	53 ± 35 (n=4)	0,02
Temps décélération onde E (ms)	254 ± 122 (n=238)	203 ± 111	0,20
Durée onde A (ms)	152 ± 32 (n=184)	137 ± 31 (n=3)	0,41
E septal (cm/s)	6,1 ± 2,2 (n=218)	5,7 ± 2,6 (n=9)	0,56
E latéral (cm/s)	8,3 ± 4,4 (n=210)	7,6 ± 3,6 (n=9)	0,60
E/E' septal	16,3 ± 8,8 (n=218)	17,5 ± 9,6 (n=9)	0,70
E/E' latéral	11,9 ± 5,6 (n=210)	14,7 ± 10,5 (n=9)	0,16
E/E' moyen	14,3 ± 7,0 (n=225)	16,1 ± 8,2 (n=9)	0,46
TRIV (ms)	85 ± 30 (n=184)	70 ± 21	0,13
Débit cardiaque (l/min)	5,7 ± 1,8 (n=235)	4,7 ± 0,7 (n=9)	0,09
Débit cardiaque indexé	2,95 ± 0,91 (n=235)	2,47 ± 0,50 (n=9)	0,11
Épaississement valvulaire	109 (46)	8 (80)	0,04
Surface OG (cm^2)	26,2 ± 8,3	27,0 ± 8,2	0,78
Surface OD (cm^2)	19,4 ± 7,1 (n=239)	22,9 ± 6,9	0,13
Vol OG (mL)	88,4 ± 39,4	98,0 ± 38,1	0,45
Vol OG indexé	45,8 ± 19,8	51,5 ± 21,4	0,37
Strain OG (%)	14,9 ± 7,5 (n=200)	7,4 ± 6,3	0,002
SIA épaissi	34 (14)	2 (20)	0,93
Onde S'anneau tricuspide (cm/s)	11,5 ± 3,3 (n=234)	8,7 ± 2,5	0,008
TAPSE (mm)	19,6 ± 5,6 (n=216)	14,3 ± 4,3 (n=8)	0,008
DTD VD (mm)	37,5 ± 6,8 (n=239)	41,9 ± 4,1	0,04
Épaisseur paroi libre VD (mm)	5,1 ± 1,1 (n=208)	5,3 ± 1,4	0,62
Strain VD (%)	-17,4 ± 6,9 (n=197)	-11,0 ± 4,4	0,007
PAPs (mmHg)	28 ± 20	37 ± 14	0,14
Diamètre VCI max (mm)	15,7 ± 4,9 (n=225)	18,5 ± 4,7	0,08
Épanchement péricardique	12 (5)	0	0,77

Tableau 24. Données ETT des populations amyloïdes et non amyloïdes.

3.2.2. Analyse multivariée

Nous avons intégré les 30 paramètres démographiques, cliniques, biologiques, ECG et ETT significativement associés en analyse univariée à la présence d'une CA-ATTR, dans notre modèle d'analyse multivariée.

Il en résulte 4 paramètres associés à l'atteinte amyloïde cardiaque ATTR de façon significative :

- Un paramètre clinique : l'antécédent de syndrome du canal carpien bilatéral.
- Trois paramètres échocardiographiques : un VTSVG élevé, un strain OG diminué et la présence d'un épaississement valvulaire.

A noter qu'aucune variable biologique, ECG, ni aucun paramètre de fonction systolique ventriculaire droite n'était significativement associé dans cette étude à une CA-ATTR après ajustement sur les potentiels facteurs confondants.

La présence d'un syndrome du canal carpien bilatéral, rapportée chez 30 % des patients amyloïdes, était le paramètre le plus fortement associé à l'existence d'une CA-ATTR (OR 11,34, IC [1,64-78,56], $p < 0,05$).

L'existence d'un épaississement valvulaire, décrit chez 80 % des sujets amyloïdes, était également fortement associé statistiquement à la présence d'une ATTR-CA, avec un risque près de 8 fois plus important (OR 7,83, IC [1,10 à 55,86], $p < 0,05$).

L'altération du strain OG était très fréquente chez les patients CA-ATTR (90 %), et associée de façon significative, avec un risque accru de près de 20% (OR 0,81, IC [0,69-0,96], $p < 0,05$) de présenter la maladie.

Enfin, l'analyse multivariée retrouvait une association significative entre un volume télésystolique VG augmenté et la présence d'une CA-ATTR (OR 1,03, IC [1,01 - 1,06], $p < 0,05$).

Facteurs	OR (95% CI)	p
Canal carpien bilatéral	11,35 (1,64 - 78,56)	0,014
VTSVG (par ml supplémentaire)	1,03 (1,01 - 1,06)	0,01
Strain atrial gauche (%)	0,81 (0,69 - 0,96)	0,016
Epaississement valvulaire	7,83 (1,10 - 55,86)	0,04

Tableau 25. Paramètres significativement associés à la présence d'une CA-ATTR après analyse multivariée.

3.2. Drapeaux rouges et CA-ATTR

Dans la population amyloïde avérée, parmi les facteurs identifiés comme des « red flags » dans la littérature, on retrouvait :
- Une insuffisance cardiaque ≥ 65 ans (7 patients, 70%)
- Un SLG altéré avec gradient apico-basal (6 patients, 60 %)
- Une pseudo onde Q (4 patients, 40 %)
- Un RA serré ≥ 65 ans (3 patients, 30 %)
- Un syndrome du canal carpien bilatéral (3 patients, 30 %)
- Une hypotension (1 patient, 10%)
- Un microvoltage à l'ECG (1 patient, 10%)

Enfin, aucun patient amyloïde ne rapportait de dysautonomie ou d'hérédité familiale.

	IC ≥ 65 ans	RA ≥ 65 ans	Canal carpien bilatéral	SLG altéré + apical sparing	Pseudo onde Q	BAV tout type
Patient 1	-	+	-	-	+	-
Patient 2	+	-	-	-	-	-
Patient 3	+	-	+	+	-	-
Patient 4	+	-	-	+	+	-
Patient 5	+	-	-	-	-	-
Patient 6	+	+	-	+	-	+
Patient 7	+	-	-	+	+	-
Patient 8	-	-	+	+	-	+
Patient 9	-	-	-	-	-	-
Patient 10	+	+	+	+	+	-

Tableau 26. Principaux drapeaux rouges étudiés en population amyloïde.

Sur nos 10 patients avec un diagnostic d'amylose cardiaque certain, 1 n'avait ainsi aucun « red flag » et avait été hospitalisé pour une ablation de fibrillation atriale. L'ETT réalisée en post procédure retrouvait une épaisseur de paroi VG > 12 mm conduisant à l'inclusion de ce patient qui n'aurait donc pas été diagnostiqué si l'on suivait les recommandations actuelles. Sur les 9 autres patients, 2 n'avaient qu'un seul « red flag » : un épisode d'insuffisance cardiaque. Chez ces 2 patients, l'insuffisance cardiaque aiguë avait été provoquée par un passage en fibrillation atriale rapide et résolutive après cardioversion, l'amylose n'avait donc pas été évoquée en 1ère intention. On retrouve donc 30% des patients amyloïdes de notre population pour lesquels le diagnostic a pu être porté grâce à leur inclusion dans l'étude IMPACT.

Parmi les 7 patients restants, tous présentaient au moins 2 signes parmi les « red flags » publiés[4]. Cependant, 6 bénéficiaient déjà d'un suivi cardiologique depuis au moins 1 an (dont 3 patients présentant un rétrécissement aortique calcifié), et 3 avaient déjà été hospitalisés en cardiologie durant les 12 derniers mois, avec réalisation d'une échocardiographie. Enfin, un seul patient, hospitalisé pour BAV complet, n'avait pas d'antécédent cardiologique connu jusque-là, mais avait été opéré d'un canal carpien bilatéral 7 ans auparavant, et présentait à l'ETT un épaississement majeur du septum interventriculaire, jusqu'à 19 mm.

3.3 CA-ATTR dans des populations spécifiques

Dans notre population de patients âgés de ≥ 60 ans hospitalisés en cardiologie (quel qu'en soit le motif) avec HVG échographique (quelle qu'en soit la cause), une TTR-CA était retrouvée chez :

- 29% des patients admis pour insuffisance cardiaque ;
- 17 % de ceux présentant une hypotension artérielle ;
- 10 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque ≥ 65 ans ;
- 10 % des patients atteints de syndrome du canal carpien bilatéral ;
- 8 % des patients ayant une altération du SLG avec gradient apex-base ;
- 8 % des patients avec un microvoltage à l'ECG ;
- 6% des patients ayant un antécédent de FA ;
- 4 % des patients avec pseudo-ondes Q ;
- 4 % des patients ayant tout type de bloc atrio-ventriculaire ;
- 2 % des RAC serrés ≥ 65 ans ;

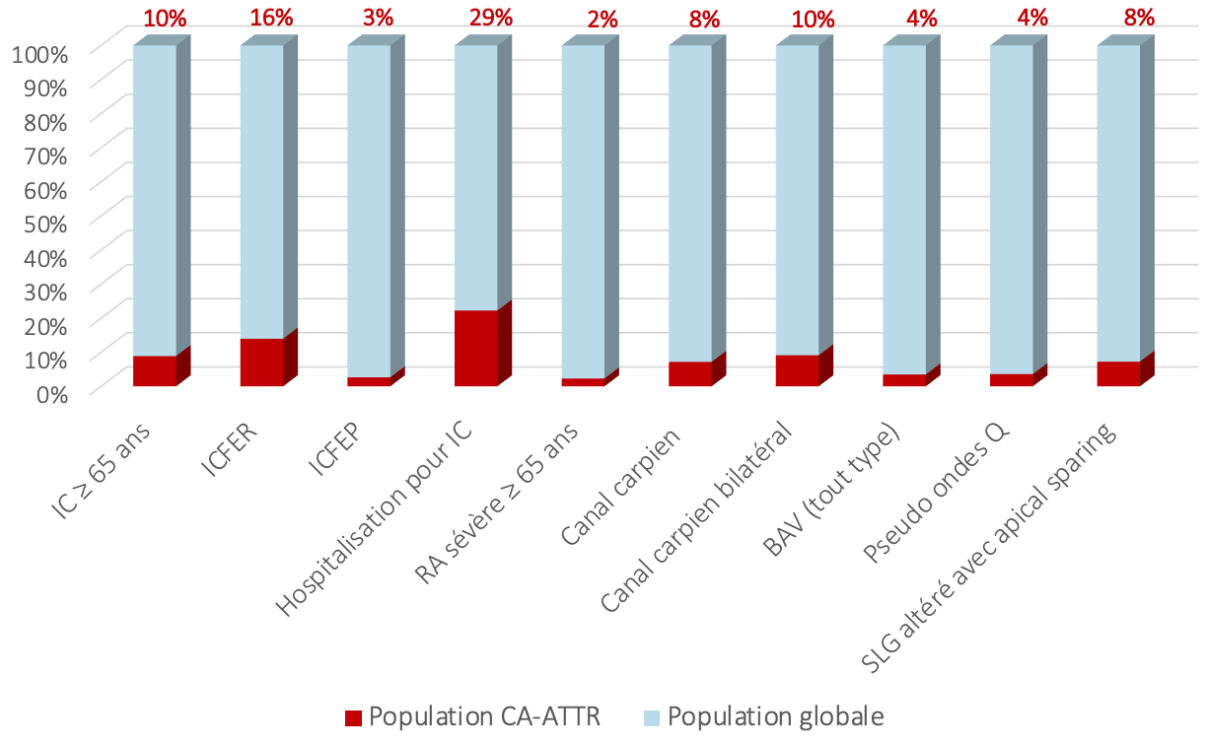


Figure 32. Prévalence de CA-ATTR parmi les patients de la population globale présentant des « red flags ».

4. DISCUSSION

Dans cette série de 251 patients âgés de > 60 ans, hospitalisés en cardiologie, et présentant une HVG > 12 mm, la prévalence de CA-ATTR était de 4% (10 patients). Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude prospective s'étant ainsi focalisée sur une population peu sélectionnée.

En effet, plusieurs séries ont analysé la prévalence de la CA-ATTR par scintigraphie osseuse dans des populations spécifiques, pour la plupart très sélectionnées, présentant des comorbidités parmi lesquelles des classiques drapeaux rouges comme l'insuffisance cardiaque (et notamment à FEVG préservée[27]), le RA serré[28,34], ou encore le syndrome du canal carpien[36].

Afin de discuter de la validité externe de notre étude, nous avons principalement sélectionné 5 études prospectives, ayant étudié la prévalence de CA-ATTR par scintigraphie osseuse en cas de :

- ICFEP avec HVG échocardiographique : González-López *et al*, European Heart Journal 2015[27].
- RAC serré devant bénéficier d'un TAVI, dans les deux études suivantes : Castaño *et al*, European Heart Journal 2017[28] (monocentrique) et Nitsche *et al*, Journal of the American College of Cardiology 2021[34] (multicentrique).
- Bilan de CMH adressées en centre tertiaire : Maurizi *et al*, International Journal of Cardiology 2020[25].
- Troubles conductifs de haut degré inexpliqués nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque ou en présence d'une altération de FEVG < 50% avec HVG ≥ 12 mm : López-Sainz *et al*, Amyloid 2019[35].

4.1. Population globale

Nous avons inclus 251 patients dans cette analyse intermédiaire de l'étude IMPACT, dont l'objectif de recrutement est de 400 patients au total. Dans la littérature, les principales études prospectives ayant une méthodologie similaire à la nôtre incluaient 120[27] à près de 350[35] patients. L'âge moyen des patients de notre série était de 79 ans, superposable à celui retrouvé dans les autres séries, sauf pour la série italienne de l'équipe de Maurizi[25], menée sur des patients ≥ 40 ans porteurs de CMH. Dans les 4 autres séries comme dans la nôtre, un âge seuil de 60 à 65 ans était un critère d'inclusion pour le dépistage de CA-ATTR, comme préconisé dans les recommandations d'experts[4]. A noter une forte prédominance masculine dans la population globale (66 %), concordante avec la littérature.

Concernant les comorbidités, la plus fréquente dans notre population était l'HTA (85% des sujets), soit bien plus que la prévalence dans la population générale des sujets de plus de 60 ans (60%)[98]. Cette différence s'explique par l'inclusion de patients hospitalisés en cardiologie exclusivement, présentant donc plus de facteurs de risque cardio-vasculaire que la population générale. Cette prévalence élevée de l'HTA était cependant similaire à celle retrouvée dans la plupart des autres séries.

De la même façon, plus d'un tiers (39%) de nos patients présentaient une FA, superposable à l'étude espagnole de l'équipe de Castaño[28] (42%). Dans l'étude de González-López *et al*[27] cependant, la FA concernait deux tiers des patients, mais cette population présentait une ICFEP, une pathologie dont le lien avec la FA est bien établi[99].

Concernant les paramètres échographiques, la FEVG était le plus souvent préservée dans notre population globale avec une moyenne de 59%, superposable à celles des autres séries, aucune ne rapportant une FEVG moyenne inférieure à 55% (à noter qu'une FEVG altérée était un critère d'exclusion uniquement dans l'étude de l'équipe de González-López[27]). De plus, l'épaisseur maximale pariétale ventriculaire gauche était en moyenne de 14,5 mm dans notre population, avec des valeurs différant selon les études portant sur le sujet, en lien avec les caractéristiques de la population incluse. En effet, l'étude de Maurizi *et al*[25] incluait des patients atteints de CMH (dont la valeur seuil, en l'absence d'apparenté du 1er degré atteint, est de 15 mm) adressés vers un centre expert pour une prise en charge spécialisée[100]. Ces patients présentaient ainsi une épaisseur pariétale VG maximale logiquement plus élevée (18 mm en moyenne). L'étude de l'équipe de González-López[27] dont les critères d'inclusion se rapprochaient de ceux de notre étude, rapportait une épaisseur pariétale similaire à nos résultats (14 mm en moyenne).

	Nombre de patients	Age moyen	Sexe masculin, n (%)	HTA, n (%)	FA, n (%)	PM, n (%)	CAD, n (%)	NYHA III-IV, n (%)	FEVG (%)	Epaisseur VG max (mm)
Analyse intermédiaire IMPACT	251	79	167 (67)	212 (85)	98 (39)	51 (20)	120 (48)	67 (22)	59	14,5
González-López et al, EHJ 2015	120	82	49 (41)	101 (84)	80 (66)	19 (16)	11 (9)	NA	61	14
Castaño et al, EHJ, 2017	151	84	102 (68)	129 (85)	64 (42)	NA	96 (64)	113 (75)	55	11 (SIV moyen)
Maurizi et al, Int J.O.C., 2019	343	60	199 (58)	NA	75 (22)	13 (3,7)	NA	40 (12)	NA	18
López-Sainz et al, Amyloid, 2019	143	79	81 (57)	119 (84)	NA	NA	14 (10)	50 (35)	56	12

Tableau 27. Caractéristiques générales des populations globales des principales études prospectives de prévalence de la CA-ATTR.

4.2. Diagnostic de CA-ATTR par scintigraphie osseuse

Sur 251 patients inclus, 10 étaient positifs en scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP (grade 2 ou 3 de Perugini), soit une prévalence de 4%.

Des études menées dans des populations bien plus sélectionnées avaient permis de détecter la présence d'une CA-ATTR chez 8 à 16% des patients adressés pour TAVI[28,34], 13% des ICFEP[27], 5 à 8% des CMH[22,25] et 3% des patients présentant des troubles conductifs de haut degré ou une ICFER avec HVG[35].

Il s'agit cependant, à notre connaissance, de la première étude prospective évaluant la prévalence de la CA-ATTR dans une population de patients hospitalisés en cardiologie quelle qu'en soit la cause, présentant une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche à l'ETT, quelle qu'en soit l'étiologie supposée. Ainsi, notre population rassemble des patients ayant des caractéristiques communes avec l'ensemble des patients des autres séries de la littérature.

Afin de poser le diagnostic de CA-ATTR de façon non invasive, le bilan immunologique négatif était indispensable : aucune amylose AL n'a ainsi été retrouvée dans notre série. Ce résultat est corroboré par les données de la littérature, et notamment les séries suédoise[101] et espagnole[27], ne retrouvant également aucune AL-CA au sein d'une population de patients insuffisants cardiaques avec HVG échographique. Ce résultat peut s'expliquer par la prévalence assez faible

de l'amylose AL dans une population cardiologique tout-venant : en effet, le mode d'entrée dans l'amylose AL est bien plus fréquemment l'insuffisance rénale et ses conséquences, ou bien une symptomatologie extra-cardiaque[8]. Par ailleurs, le nombre relativement limité de patients dans cette série impacte aussi probablement notre capacité à détecter une amylose AL.

	Population globale	Nombre de patients diagnostiqués CA-ATTR, n (%)	Nombre de patients diagnostiqués CA-AL, n (%)
Analyse intermédiaire IMPACT	251	10 (4 %)	0 (0 %)
González-López *et al,* EHJ 2015	120	16 (13 %)	Non analysé
Castaño *et al,* EHJ, 2017	151	24 (16 %)	Refus biopsie (5 patients)
Maurizi *et al,* Int J.O.C., 2019	343	28 (8 %)	3 (0,8 %)
Nitsche *et al,* JACC, 2021	407	32 (8 %)	1 (0,2 %)
López-Sainz *et al,* Amyloid, 2019	143	5 (3 %)	0 (0 %)

Tableau 28. Diagnostic de CA-ATTR et CA-AL dans les principales études prospectives de prévalence de l'amylose cardiaque.

4.3. Population CA-ATTR

4.3.1 Démographie et comorbidités

Notre population amyloïde (10 patients avec diagnostic certain) était très âgée, en moyenne 81 ans, mais moins que dans d'autres séries (86 ans en moyenne dans les études de Castaño[28] et González-López[27]*)* dont les patients présentaient tous des comorbidités classiquement retrouvées chez les patients les plus âgés (RA serré et ICFEP respectivement).

La prédominance masculine, déjà observée en population générale, était bien plus prononcée chez les patients CA-ATTR avec 90% d'hommes dans notre série. Ceci était concordant avec les données de littérature sur le sujet, avec une prévalence masculine de 92 % dans l'étude de Castaño, *et al*[28], et de 86 % dans celle de Maurizi *et al*[25]. L'étude de González-López, *et al*[27] fait cependant exception sur ce paramètre, avec 50 % de patients amyloïdes de sexe masculin, du fait d'une sélection de patients avec ICFEP, pour laquelle une prédominance féminine est classiquement décrite[102].

	Prévalence CA-ATTR (%)	Age moyen	Sexe masculin, n (%)
Analyse intermédiaire IMPACT	4	81	9 (90)
González-López et al, EHJ 2015	13	86	8 (50)
Castaño et al, EHJ, 2017	16	86	22 (91)
Maurizi et al, Int J.O.C., 2019	8	76	25 (89)
Nitsche et al, JACC, 2021	8	87	21 (66)

Tableau 29. Caractéristiques démographiques des patients CA-ATTR des principales séries.

Dans notre analyse intermédiaire réalisée sur 251 patients, la seule comorbidité statistiquement associée à la présence d'une CA-ATTR après analyse multivariée était l'antécédent de syndrome du canal carpien bilatéral. Lorsqu'un syndrome du canal carpien était rapporté dans notre population (30% des CA-ATTR), l'atteinte était bilatérale dans 100% des cas. Cette prévalence était similaire à celle de l'étude de Damy *et al*[22], où 46 % des patients amyloïdes présentaient un syndrome du canal carpien. Notre étude, qui retrouve une importante prévalence de ce syndrome chez les CA-ATTR, et qui y est significativement associée, confirme l'intérêt de rechercher une CA-ATTR chez un patient porteur de SCC bilatéral > 60 ans s'il présente une HVG. Ce d'autant plus que, apparaissant jusqu'à 9 ans avant les premières manifestations cardiaques, il permettrait de dépister une CA-ATTR au stade scintigraphique et ainsi éviter les multiples complications cardiaques de la maladie[103].

L'une des raisons pour lesquelles la CA-ATTR est sous-diagnostiquée est la présence concomitante chez les patients avec HVG d'une comorbidité pouvant également être en cause, et de façon probablement plus fréquente, comme l'HTA. Elle était de loin la comorbidité la plus fréquente dans notre population amyloïde (90%). Des prévalences similaires ont été mises en évidence dans la littérature (88 à 92% selon les études)[27,28,34], confirmant l'importance de ne pas attribuer par excès une HVG à l'HTA, et donc ne pas exclure la possibilité d'une CA-ATTR.

Sept patients de la population amyloïde (soit 70%) présentaient par ailleurs une insuffisance cardiaque, qui était la principale cause d'admission dans notre service chez ces patients (60 % des cas). Ce résultat est corroboré par la série réalisée par Maurizi *et al*[25], retrouvant une prévalence de 68%, soulignant la gravité de cette pathologie dont le pronostic est sombre mais amélioré par une thérapeutique ciblée efficace si introduite à temps, justifiant la nécessité d'un dépistage précoce.

Par ailleurs, 30 % de ces 8 patients ne présentaient pas d'autre drapeau rouge que celui d'une insuffisance cardiaque à un âge ≥ 65 ans, soulignant la nécessité d'identification de nouveaux « red flags », la prescription d'une scintigraphie osseuse ne pouvant être systématiquement préconisée chez tout sujet admis pour décompensation cardiaque avec épaisseur pariétale ≥ 12 mm en ETT.

Une fibrillation atriale était retrouvée chez une majorité (60%) des patients amyloïdes. Cette prévalence élevée, similaire à celles d'autres études prospectives (Tableau 27), s'explique en partie par un phénomène de dilatation atriale liée à l'élévation chronique de pression télédiastolique VG (liée au caractère restrictif de la maladie) mais aussi par la présence de dépôts amyloïdes diffus dans les atria, désorganisant l'architecture tissulaire du tissu myocardique atrial.

30% des CA-ATTR de notre population étaient atteints de façon concomitante d'un RA serré. Ce résultat est bien plus élevé que celui présenté dans l'étude réalisée par Chacko et son équipe[104], où des paramètres ETT en faveur d'un RA serré associé n'étaient présents que dans 2,6% des cas. Cette discordance est vraisemblablement due au fait que l'approche consistant à évaluer la présence d'une sténose valvulaire aortique excluait les patients ayant déjà par le passé bénéficié du traitement de cette même pathologie, mais qui n'en reste pas moins potentiellement associée à la CA-ATTR.
Ce paramètre, combiné à un effet centre (le CHU de Poitiers est le seul centre à effectuer ce type de procédure dans notre région), explique également la forte prévalence de RA serré dans notre population amyloïde.

L'ensemble de ces résultats souligne l'importance d'un dépistage des comorbidités associées, fréquentes dans cette population de patients amyloïdes présentant un âge avancé, et susceptibles de grever le pronostic.

	Prévalence CA-ATTR, n (%)	HTA, n (%)	IC, n (%)	FA, n (%)	Canal carpien, n (%)
Analyse intermédiaire IMPACT	10 (4)	9 (90)	7 (70)	6 (60)	3 (30)
González-López *et al,* EHJ 2015	16 (13)	14 (88)	NA	13 (81)	NA
Castaño *et al,* EHJ, 2017	24 (16)	22 (92)	NA	10 (42)	4 (17)
Maurizi *et al,* Int J.O.C., 2019	28 (8)	NA	19 (68)	6 (30)	5 (18)
Nitsche *et al,* JACC, 2021	32 (8)	29 (91)	NA	16 (50)	6 (19)
López-Sainz *et al,* Amyloid, 2019	5 (3)	NA	3 (60)	4 (80)	NA

Tableau 30. Comorbidités et « red flags » des patients CA-ATTR dans les principales séries.

4.3.2 Paramètres cliniques

Aucune donnée clinique objective n'était significativement associée à une CA-ATTR dans notre étude.

Parmi les patients CA-ATTR, on observait une pression artérielle systolique plus basse que chez les patients « sains » en analyse univariée, ne se confirmant pas après ajustement. En dehors d'un manque de puissance pouvant conduire à ce résultat, on peut aussi supposer que l'hypotension n'était pas liée qu'à l'amylose, mais aussi à la FEVG plus basse que chez les patients non amyloïdes, et le recours aux diurétiques plus important.

Par ailleurs, le recueil de ce paramètre était probablement biaisé par sa mesure ponctuelle et non moyennée sur 24 heures, ce qui pourrait en augmenter la pertinence.

D'un point de vue thérapeutique, les patients amyloïdes étaient fréquemment traités par diurétiques (90%), et présentaient des signes d'insuffisance cardiaque ainsi qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque, de façon attendue. Cependant ces résultats n'étaient pas significatifs en analyse multivariée : l'insuffisance cardiaque était dans les 2 populations le premier motif d'hospitalisation, et les diurétiques sont l'un des traitements les plus communs en cardiologie, plutôt liés à l'insuffisance cardiaque qu'à l'une de ses causes en particulier comme l'amylose.

4.3.3 Données paracliniques

4.3.3.1 Données biologiques

Aucune variable biologique dans notre étude n'était significativement associée à la présence d'une cardiopathie amyloïde.

Un taux élevé de peptides natriurétiques est classiquement décrit dans la littérature en cas d'amylose cardiaque[27,28,34] : dans notre série le NT-proBNP était effectivement élevé dans la population amyloïde (4300 ng/ml), mais de façon non significative dès l'analyse univariée si l'on compare aux patients non amyloïdes. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que, dans notre population globale de patients hospitalisés, une importante part l'était pour insuffisance cardiaque, et présentait des signes congestifs : il n'est donc pas étonnant que ce paramètre ne soit pas discriminant.

De la même façon, la troponine T est classiquement augmentée en cas de CA-ATTR, et signe une atteinte myocardique significative. Cependant, contrairement à ce qui est usuellement décrit dans la littérature, notre analyse intermédiaire ne retrouvait pas d'augmentation significative de troponine chez les patients amyloïdes[27,28,34]. Ce résultat pourrait s'expliquer en partie par une prévalence de la coronaropathie plus importante au sein de la population non amyloïde (49 %, contre 30 % chez les CA-ATTR). Pour autant, il est possible ce résultat soit aussi en rapport avec un stade de maladie amyloïde peu avancé chez nos patients amyloïdes (un seul cumulait la quasi-totalité des « red flags » habituels, plusieurs n'en avaient qu'un seul).

Par ailleurs, notre étude, tout comme celles des équipes de Damy *et al*[22] (p = 0,9) et Nitsche *et al*[34] (p = 0,2), ne mettait pas en évidence plus d'insuffisance rénale chez les patients amyloïdes.

On retient donc qu'il n'existait pas dans notre série, comme dans la plupart des autres études publiées, de critère biologique fortement associé à la cardiopathie amyloïde : l'élévation de NT-pro-BNP et de troponine sont relativement aspécifiques, et bien que souvent présentes chez les CA-ATTR, le sont fréquemment aussi en cas d'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit la cause, de SCA ou de poussée hypertensive.

4.3.3.2 Données électrocardiographiques

Tout comme les paramètres biologiques, aucune variable ECG n'était statistiquement associée à une CA-ATTR dans notre série. Cependant, certaines anomalies sont de classiques « red flags », notamment le microvoltage (36% des patients amyloïdes dans la série de Damy *et al*[22], avec une association significative) ou encore les pseudos ondes Q (près de la moitié des patients dans l'étude de l'équipe de Murtagh *et al*[39]*).*

Notre étude rapportait ainsi 40% de patients présentant cette pseudo onde Q sans lien avec une coronaropathie, des chiffres élevés et proches de ceux publiés, mais ils étaient similaires (43%) chez les patients non amyloïdes : ces chiffres s'expliquent probablement en partie par la fréquence de BBG et de patients coronariens, chez qui la présence d'une onde Q dans le territoire antérieur est bien plus fréquente que dans la population générale. Il est aussi possible que notre faible effectif de patients amyloïdes diminue notre puissance et notre capacité à atteindre la significativité. A noter que nous n'avons pas évalué la discordance entre le voltage des QRS et l'épaisseur VG, qui serait probablement un meilleur critère pour différencier les patients amyloïdes des autres.

4.3.3.3 Données échocardiographiques

La plupart des paramètres significativement associés à une CA-ATTR dans notre étude étaient échocardiographiques.

Parmi les « red flags » classiquement décrits, on retrouvait l'altération du SLG avec gradient apex/base, témoin d'une préservation, au moins relative, de l'apex. Ce paramètre fait partie du récent algorithme diagnostique de l'ESC[4]. Bien que nos patients amyloïdes présentaient en majorité cette anomalie (SLG moyen = -10%, gradient apex/base chez 60% d'entre eux) et ce de façon significative en analyse univariée, ce résultat ne se confirmait pas en analyse multivariée. Il est possible qu'un manque de puissance dû à notre effectif limité en soit la cause.

Parmi les sujets CA-ATTR avec insuffisance cardiaque, une très grande majorité (6 patients soit 86 %) présentait une FEVG altérée < 50%, avec une FEVG moyenne à 49%. Ce résultat est discordant par rapport à ce qui est habituellement décrit dans la littérature, avec une FEVG en règle générale préservée[22]. Ce résultat pourrait être en lien avec une atteinte amyloïde avancée pour certains patients composant cette population, la FEVG ne s'altérant que tardivement dans l'histoire de la maladie[30,31].

A l'inverse de l'altération du SLG, un volume télésystolique VG augmenté ne fait classiquement pas partie des paramètres habituellement associés à une CA-ATTR. Dans notre population amyloïde, cette variable était pourtant plus élevée (64,1 vs 39,7 ml en moyenne), pour une norme de 41±10 mL[105], de façon significative (OR = 1,03 ; IC 1,01 et 1,06 ($p < 0,05$)). Sur le plan physiopathologique, ce phénomène est concordant avec une baisse de FEVG et du débit cardiaque observée chez nos patients CA-ATTR. Là encore, cette donnée va dans le sens d'une atteinte cardiaque plus marquée des patients diagnostiqués CA-ATTR dans notre série par rapport aux autres séries de la littérature.

D'un point de vue morphologique, notre étude mettait en évidence une épaisseur pariétale maximale de 15 mm en moyenne dans la population amyloïde, sans différence statistiquement significative avec les non-amyloïdes. Cette valeur est comparable à la série de l'équipe de Nitsche[34], ayant recherché une amylose cardiaque chez les patients ayant un RA serré, mais moindre par rapport à d'autres études ayant inclus des patients referrés pour un bilan de CMH (20 mm et 18 mm, d'après Maurizi *et al*[25] et Damy *et al*[22] respectivement), dont la valeur seuil est de 15 mm.

Si l'HVG est un critère important pouvant faire évoquer une CA-ATTR, d'autant plus lorsqu'il est associé à certains « red flags », il faut rappeler que l'absence d'HVG ne doit pas faire exclure systématiquement la suspicion de CA-ATTR. En effet, elle représente 5% des patients ICFEP présentant une épaisseur pariétale maximale < 12 mm[106].

	Prévalence CA-ATTR (%)	Epaisseur VG max (mm)	FEVG (%)	SLG global (%)
Analyse intermédiaire IMPACT	4	15	49	-10
González-López *et al,* EHJ 2015	13	17	60	NA
Castaño *et al,* EHJ, 2017	16	NA	48	-12
Maurizi *et al,* Int J.O.C., 2019	8	20	56	NA
Nitsche *et al,* JACC, 2021	8	16	51	-14
López-Sainz *et al,* Amyloid, 2019	3	13	NA	NA

Tableau 31. Principales caractéristiques ETT des patients CA-ATTR dans la littérature.

En analyse multivariée, l'épaississement valvulaire était significativement associé à la CA-ATTR (OR 7,83 ; IC 1,10 à 55,86 (p < 0,05)). Cet épaississement, par dépôts valvulaires amyloïdes, souffre cependant d'une évaluation assez subjective, sachant qu'il n'existe pas de norme consensuelle publiée d'épaisseur pour les quatre valves cardiaques. De plus, bien que classiquement décrit dans la littérature, ce signe reste assez peu évalué en pratique. On retient principalement en effet une prévalence de 42% chez les patients présentant une cardiopathie amyloïde AL[58] mais il n'a pas fait l'objet, à notre connaissance, d'une analyse dans une population de CA-ATTR. Cette forte association significative retrouvée dans notre étude semble néanmoins confirmer son intérêt dans le dépistage échocardiographique d'une CA-ATTR. Ainsi, il pourrait être intégré parmi les « red flags » des recommandations si nos résultats étaient confirmés dans des populations plus larges.

En analyse univariée, les paramètres de fonction ventriculaire droite étaient tous altérés de façon concordante et significative, en accord avec la littérature[28,57]. Cependant, de façon surprenante, aucune de ces variables ne restait significativement associée à la CA-ATTR en analyse multivariée, possiblement par manque de puissance due à un effectif restreint.

Enfin, l'altération significative du strain réservoir de l'oreillette gauche (7,4 % vs 14,9 %), est cohérente avec la littérature : dans une étude rétrospective allemande, le strain OG était abaissé à 9,7 % dans une population de cardiopathies amyloïdes toutes causes (20 AL, 14 ATTR et 1 AA) avec HVG [107]. Cette étude suggérait par ailleurs une meilleure performance diagnostique du strain OG par rapport au classique gradient apex-base du strain VG avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 84% (vs 60 et 71 % respectivement). Sur le plan physiopathologique, un strain atrial altéré dans sa fonction réservoir (< 30%), traduit une dysfonction diastolique par remodelage de l'oreillette et représente un facteur pronostique puissant et très péjoratif dans nombre de pathologies[97,108]. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle que peu de données dans la cardiopathie amyloïde : ce paramètre mérite donc probablement des explorations complémentaires. Par ailleurs, il convient de rappeler que le strain OG est normalement corrélé au strain VG.
Cependant, dans notre étude l'altération du strain VG n'était pas significativement associée à la CA-ATTR : ce résultat pourrait correspondre chez certains patients à une atteinte cardiaque précoce. En effet, l'étude de Brand *et al*[107]*,* suggère une dysfonction atriale antérieure à celle ventriculaire du fait d'un tissu atrial plus fin et fragile, et donc plus sensible aux dépôts excessifs de fibrilles amyloïdes. Cette dysfonction atriale plus précoce pourrait aussi être en lien avec les multiples pathologies concomitantes à même de provoquer une dysfonction diastolique et donc une altération du strain OG (fibrillation atriale, HTA…). Il faut enfin signaler que le strain OG est à présent réalisable rapidement en pratique courante à partir de 2 incidences apicales 4 et 2 cavités à partir d'un algorithme d'intelligence artificielle dédié. Ainsi, compte-tenu du faible temps dédié, et de la possibilité d'effectuer les mesures après la réalisation de l'examen, de la même façon que l'évaluation du strain VG, celle du strain OG pourrait être intégrée dans toute échocardiographie chez un patient > 60 ans avec HVG, pour affiner le dépistage des patients CA-ATTR de façon précoce[107]. Ces pistes nécessitent des études de plus grande ampleur pour confirmer son intérêt en pratique courante.

4.3.4 Étiologies présumées d'HVG

Dans notre population diagnostiquée CA-ATTR, l'origine suspectée de l'HVG, sur l'échocardiographie de V0, des 30% de patients ayant un RAC serré était de façon logique le retentissement de la valvulopathie. Ce résultat illustre bien le fait qu'il est difficile pour l'échographiste de distinguer, en cas d'HVG et d'une cause évidente comme le RAC serré, la participation potentielle d'une amylose cardiaque, hormis les cas où elle s'accompagne de multiples autres « red flags ». Ainsi, le fait de ne dépister l'amylose que chez des patients ayant une HVG sans autre cause potentielle (comme l'HTA et le RAC), paraît être une approche trop restrictive pour être recommandée. Nos données confirment donc la fréquence de l'association échographique RA/CA-ATTR. S'il n'est pas un critère en soi de CA-ATTR, le RA ne doit en tout pas faire exclure cette cause comme pouvant expliquer les anomalies morphologiques telles que l'HVG[22,28].

Par ailleurs, bien que dans notre population 90% des CA-ATTR soient hypertendus après étude du dossier de ces 9 patients, la sévérité de l'HVG paraissait trop importante pour être expliquée par l'HTA seule. De plus, chez ces patients, l'HTA était bien contrôlée de longue date, sous un à deux traitements anti-hypertenseurs au maximum, sans atteinte d'organe (ophtalmique ou néphrologique) et ne rentrait donc pas dans le cadre d'une HTA résistante ni sévère.

Ce résultat était cependant vraisemblablement sujet à un important biais de classement du fait d'une définition de la cardiopathie hypertensive laissée à l'appréciation de l'observateur, et donc susceptible d'être sous ou surestimée. Dans l'étude de González-López *et al*[32], un diagnostic erroné concernant la cause présumée d'HVG était aussi retrouvé dans 35 % des cas, principalement en lien avec la présence d'une cardiopathie hypertensive associée[109]ce qui suggère bien que la présence d'une HTA ne devrait pas freiner les explorations d'une potentielle cardiopathie amyloïde.

4.4. CA-ATTR et populations spécifiques

Notre approche dans cette étude était d'évaluer la prévalence de la CA-ATTR - sous-estimée en pratique - dans une population large de patients hospitalisés en cardiologie qu'elle qu'en soit la cause, notamment en présence de comorbidités pouvant masquer certains « red flags », comme l'HVG en cas d'HTA ou de RAC, et qui peuvent constituer des critères d'exclusion pour certaines études. Nous avons cependant également comparé la prévalence de CA-ATTR chez nos patients dans certaines sous-catégories « à risque » d'amylose (SCC, HTA, RA) aux principales séries publiées s'étant focalisées sur ces populations spécifiques.

Dans notre population, une CA-ATTR était retrouvée chez 4 % des sujets hypertendus avec HVG, soit la même prévalence que dans la population globale : il est donc important de ne pas exclure du dépistage les patients ayant une HVG significative lorsqu'ils présentent également une HTA. Cependant, cette prévalence est plus basse que dans les principales séries publiées (Tableau 29), probablement du fait de nos critères d'inclusion libéraux, contrairement aux autres séries s'intéressant spécifiquement à des patients combinant HTA et d'autres comorbidités, comme l'ICFEP. Cependant, ce résultat indique qu'une CA-ATTR est donc retrouvée au minimum chez 4% des sujets hypertendus > 60 ans avec HVG (dans notre série) et jusqu'à 17% lorsque l'HTA est associée à un RA serré[28]. Encore une fois, ceci souligne donc l'importance de ne pas exclure une éventuelle CA-ATTR sous-jacente, malgré l'existence d'une HTA et d'un RAC pouvant expliquer l'HVG.

Concernant l'hypotension artérielle, bien qu'une prévalence élevée de CA-ATTR (17 %) ait été mise en évidence parmi les sujets présentant cette comorbidité, aucune association statistiquement significative n'était retrouvée après ajustement. Par ailleurs, ce paramètre n'a pas pu être recueilli de façon exhaustive, certains patients n'étant pas aptes à réaliser une recherche d'hypotension orthostatique. Enfin, en termes de validité externe, aucune étude n'a démontré à notre connaissance une association statistiquement significative de ce paramètre avec la présence d'une CA-ATTR.

Parmi les patients insuffisants cardiaques (quelle que soit la FEVG), 10% (7 patients) étaient atteints d'une cardiopathie amyloïde ATTR dans notre analyse intermédiaire. Ce résultat était en accord avec l'étude de Lopez-Sainz *et al*[35], avec 11% de CA-ATTR (chez des patients avec FEVG < 50%). Il s'agissait donc d'une population proche de la nôtre, les formes à FEVG altérée étant majoritaires dans notre série (60 %). Nous observions de plus dans notre étude que 16% des ICFER et 3% des ICFEP présentaient une CA-ATTR. Concernant l'ICFEP, ce résultat était bien moins élevé que celui retrouvé dans l'étude de González-López *et al*[27] (13%) ou dans la méta-analyse réalisée par l'équipe de Aimo[110] (12 %), s'expliquant possiblement par nos critères d'inclusion libéraux, avec peu de sélection.

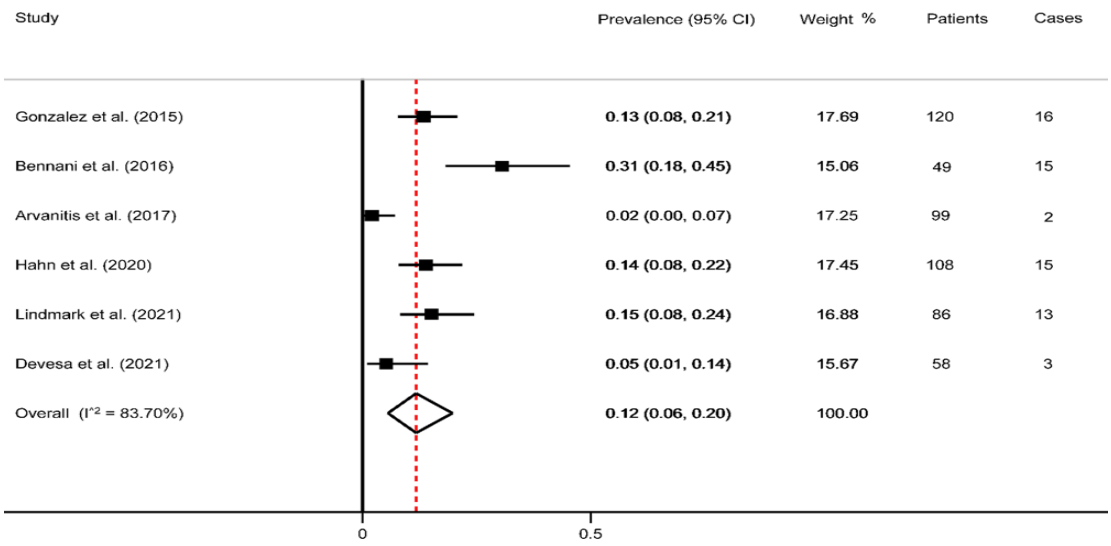


Figure 33. Méta-analyse de la prévalence de la CA-ATTR chez les ICFEP, d'après Aimo *et al*[110].

Une cardiopathie amyloïde ATTR était mise en évidence chez 8 % de la population globale rapportant un syndrome du canal carpien, voire 10 % si ce dernier était bilatéral. Nos résultats étaient corroborés par ceux de la littérature et notamment ceux issus d'une méta-analyse très récente, rapportant une prévalence de 7 % de CA-ATTR parmi les patients bénéficiant d'une chirurgie de canal carpien[110].

Enfin, parmi les patients avec RAC serré, 2 % étaient atteints d'une CA-ATTR, soit moins que dans les principales séries prospectives et la méta-analyse de Aimo *et al*[110], retrouvant une prévalence moyenne de 8 % (Figure 27). Cette différence est probablement liée à une population d'étude différente, non sélectionnée, de patients cardiologiques tout-venant.

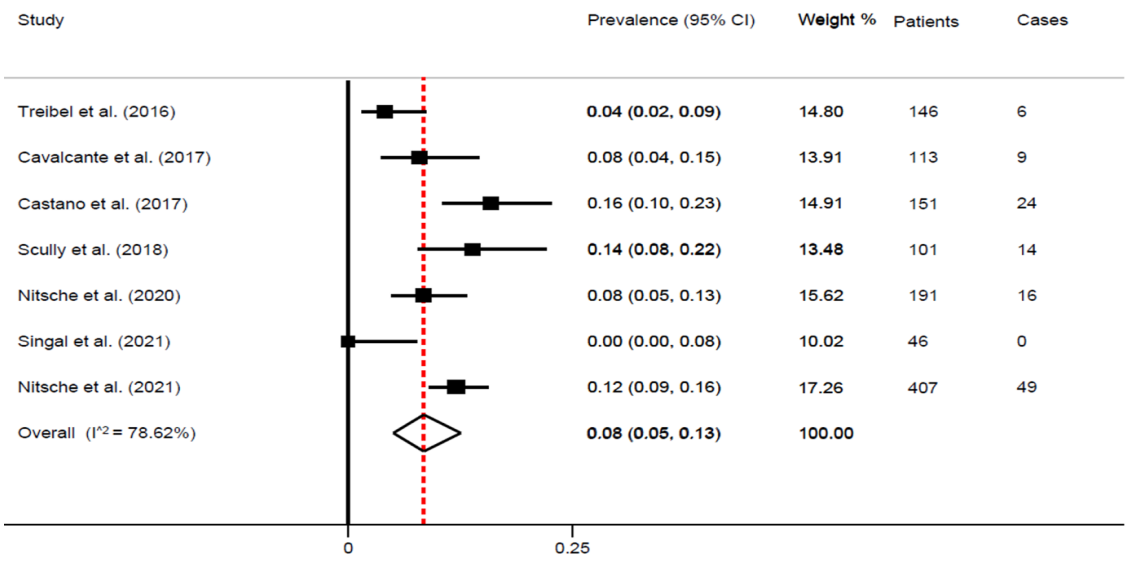


Figure 34. Prévalence de la CA-ATTR chez les patients avec RAC serré, d'après Aimo *et al*[110].

Sur le plan physiopathologique, la question concernant le fait que la CA-ATTR soit la cause ou la conséquence du RAC reste non élucidée, il est cependant admis que le RAC est aggravé par le dépôt de fibrilles amyloïdes au niveau valvulaire[111]. Dans un souci d'amélioration de la spécificité du dépistage de la CA-ATTR, de nombreux scores ont été récemment publiés et notamment celui de l'équipe de Nitsche[34], combinant des critères cliniques, biologiques, électriques et échocardiographiques pour la détection d'une CA-ATTR en présence d'une rétrécissement aortique serré. Ces scores permettent d'aider le clinicien au quotidien dans sa démarche de dépistage afin de savoir quand prescrire une scintigraphie osseuse, sans y recourir systématiquement devant toute HVG à l'ETT, ni prendre le risque de sous-diagnostiquer une cardiopathie amyloïde ATTR.

La prévalence de CA-ATTR chez les patients de la population globale présentant une altération du SLG avec gradient apex-base à l'ETT était de 8 %. Il s'agit à notre connaissance de la première étude s'intéressant à la prévalence de cet aspect en cocarde, faisant souvent l'objet d'une discussion quant à sa valeur absolue mais pas à propos de sa fréquence de survenue. Ce résultat confirme tout l'intérêt d'analyser systématiquement la fonction systolique longitudinale par l'outil strain devant toute HVG avec épaisseur pariétale maximale ≥ 12 mm, chez des patients > 60 ans.

8 % de la population globale ayant un microvoltage à l'ECG étaient atteints d'une CA-ATTR dans notre étude, soit le double de la prévalence de la pathologie en population générale. Cependant, cette association n'était pas significative en analyse multivariée. Le ratio masse/voltage mesuré en ETT et à l'ECG respectivement traduisant la discordance entre l'HVG et le microvoltage ECG semble être un paramètre plus spécifique que le microvoltage isolé dans la littérature. En effet, alors qu'aucune association n'était retrouvée après ajustement pour le critère microvoltage dans les études de Castaño *et al*[28] et González-López *et al*[27], le ratio masse/voltage présentait une association statistiquement significative dans ces deux mêmes études avec p = 0,028 et p = 0,05 respectivement. Ce paramètre n'a cependant pas été étudié ici.

4 % de la population globale avec des pseudo-ondes Q sur le territoire antérieur à l'ECG étaient atteints d'une CA-ATTR. Ce chiffre est similaire à celui retrouvé dans l'étude de González-López *et al*[27] (3%), dans une population d'ICFEP mais n'est cependant pas différent de la prévalence de CA-ATTR en population globale, et ne constitue donc probablement pas un critère permettant d'affiner la sélection des patients suspects d'amylose, bien qu'il en soit un signe classiquement décrit.

De la même façon, on retrouvait 4 % de patients ayant une CA-ATTR parmi ceux présentant un BAV. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude analysant cette corrélation, d'autres séries s'étant focalisées sur des patients nécessitant un stimulateur cardiaque, mais avec une prévalence de la maladie supérieure (6 %)[35]. Cela peut s'expliquer par un critère plus restrictif, les patients bénéficiant de l'implantation d'un PM ayant par nature un trouble de conduction de haut grade, contrairement à nos patients ayant un BAV « tout type ».

4.5. Nouveaux diagnostics de CA-ATTR via la stratégie IMPACT

Dans cette étude 3 patients diagnostiqués CA-ATTR (soit 30%) ont pu être identifiés grâce à leur inclusion dans le protocole IMPACT. En effet, ne présentant pas de « red flag » ou uniquement une insuffisance cardiaque aiguë en contexte de FA rapide, ces patients n'étaient pas dans les indications actuelles de recherche de la maladie[4].

Cela souligne bien les lacunes d'une stratégie de dépistage basée sur des atteintes (cliniques, biologiques, ECG, échographiques) marquant la présence d'une forme évoluée de la maladie : certains patients, probablement à un stade plus précoce, ne seront pas identifiés et subiront donc un retard diagnostique conduisant aux conséquences dramatiques de la maladie en termes de mortalité, d'hospitalisation, de dégradation de la qualité de vie et de perte d'autonomie.

Par ailleurs, sans même évoquer une nouvelle stratégie de dépistage, les recommandations actuelles sont probablement encore largement méconnues. En effet, dans notre étude, 6 patients sur les 7 présentant au moins 2 « red flags » en plus de l'HVG et de l'âge avaient un suivi cardiologique depuis au moins un an, avec réalisation d'une échocardiographie. Parmi eux, un seul avait été adressé pour un bilan à la recherche d'une cardiopathie amyloïde, les 5 autres n'ayant pas été identifiés comme de potentiels porteurs d'amylose. De plus, parmi ces 5 patients, 3 avaient été déjà été hospitalisés dans les 12 derniers mois en cardiologie.

L'étude de Lauppe *et al*[112] démontre que les patients ayant une cardiopathie amyloïde ATTR ont en effet souvent un retard diagnostique majeur, bien que les signes cliniques et échographiques de la maladie soient présents : le diagnostic n'était posé qu'après de multiples hospitalisations et consommation de soins médicaux en plus grande quantité que pour des patients insuffisants cardiaques non amyloïdes[111]. En effet, 3 ans avant le diagnostic, les patients amyloïdes méconnus avaient eu recours à une consultation ou une hospitalisation près de 2 fois plus souvent que les autres sujets insuffisants cardiaques (figure 35).

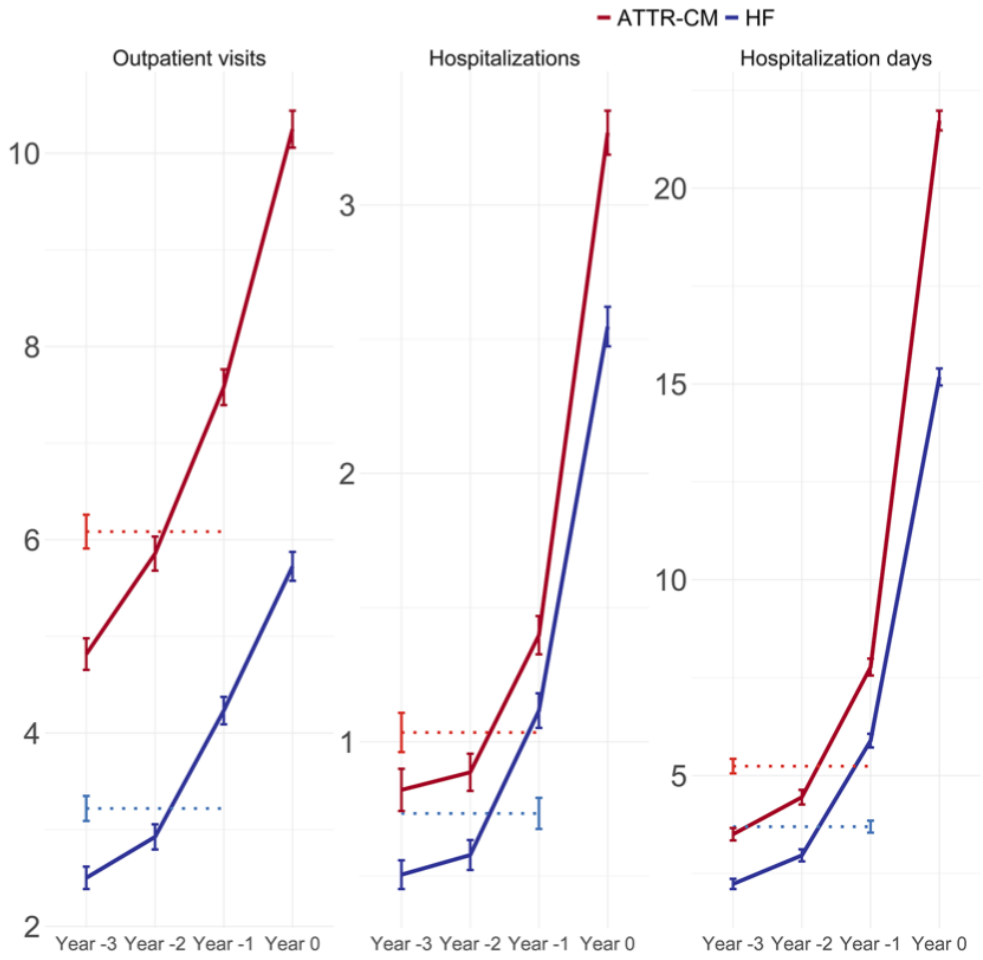


Figure 35. Visite médicale externe, hospitalisations et durée moyenne d'hospitalisation dans les 3 ans précédant le diagnostic de cardiopathie amyloïde ou insuffisance cardiaque (d'origine non amyloïde), d'après Lauppe *et al*[112].

4.6. Forces de l'étude

Il s'agit à notre connaissance de la première étude évaluant la prévalence de la cardiopathie amyloïde à transthyrétine dans une population aussi large et peu sélectionnée de patients tout-venant, recrutés uniquement sur un critère d'âge (≥ 60 ans) et d'épaisseur pariétale VG (> 12 mm). Ces résultats présentent un intérêt majeur dans la détermination de la prévalence réelle de la CA-ATTR dans une population très fréquemment rencontrée en pratique quotidienne de cardiologie. Nous apportons ainsi des informations originales de prévalence de CA-ATTR chez des patients plus en amont dans l'évolution de la maladie : certains n'auraient en effet probablement pas bénéficié de la recherche de cardiopathie amyloïde en se basant sur les « red flags » classiques, comme le montre le tableau 26.

Par ailleurs, le caractère prospectif de notre étude, en limitant de nombreux biais (de sélection et d'information notamment), renforce sa validité interne.

Notre analyse présente de plus une bonne cohérence externe sur le plan bibliographique avec une majorité de résultats corroborés par les données de la littérature.

Bien que cette analyse intermédiaire présente un effectif limité, notre étude rapporte un nombre de patients équivalent voire supérieur à celui des principales autres études prospectives de méthodologie similaire.

4.7. Limites

La principale limite de notre étude est son effectif restreint, lié au caractère intermédiaire de l'analyse. Cependant, nos résultats en termes de prévalence de CA-ATTR (4%) sont comparables à ceux similaires d'autres séries ayant pourtant plus sélectionné leur population d'étude. Le nombre de patients diagnostiqué amyloïde reste cependant bas en valeur absolue (10/251).

Par ailleurs, il s'agit d'une étude monocentrique, l'avantage étant d'obtenir une population homogène, notamment du point de vue de l'âge et de l'ethnie. Cependant, nos conclusions ne seront pas applicables à des cohortes présentant des caractéristiques très différentes, comme la série du CHU Mondor, avec des patients plus jeunes et une diversité ethnique plus importante[22] ou des centres ne présentant pas la même activité que celle de notre service, centre tertiaire avec une forte activité programmée de patients ayant un RAC serré, influant sur le recrutement initial des patients. Il conviendra alors de confirmer ces résultats préliminaires sur la population totale de l'étude IMPACT puis sur une plus grande étude multicentrique.

Alors que la concordance inter observateur de la mesure échocardiographique de l'épaisseur du septum inter ventriculaire était excellente, il n'en était pas de même concernant la paroi postérieure. Ce résultat s'explique probablement en partie par la présence du muscle papillaire inféro-latéral, pouvant gêner la délimitation correcte de la paroi postérieure en coupe para-sternale grand axe. Par ailleurs, étant plus éloignée de la sonde ultra-sonore, l'échogénicité de cette paroi est souvent plus limitée. Malgré le fait que la concordance ne soit pas aussi bonne que pour le SIV, elle demeure cependant correcte et ne remet pas en cause les résultats principaux de notre étude.

Il existe également plusieurs biais de classements survenus lors du recueil des données. En effet, plusieurs antécédents comme le syndrome du canal carpien ou la dysautonomie étaient recueillis de manière déclarative. De même, la plupart des paramètres de l'examen clinique, de la biologie, de l'ECG ou de l'ETT étaient analysés à un instant donné, ne reflétant potentiellement pas les valeurs habituelles présentées par les patients, en dehors du cadre d'une hospitalisation.

Concernant le critère d'épaississement valvulaire, qui présente une association statistiquement significative dans notre analyse intermédiaire, il est important de souligner son caractère subjectif par nature, sachant qu'il n'existe pas de valeur normale publiée d'épaisseur des 4 valves. Ainsi, le caractère épaissi ou non se basait sur une appréciation individuelle de l'opérateur et non pas sur une mesure quantitative comme dans l'étude de Mohty *et al*[58], à

l'origine d'un potentiel biais de classement. De plus, jusqu'à 30 % de la population CA-ATTR présentait un RAC serré associé, dans lequel un épaississement valvulaire est très fréquemment rapporté, possiblement responsable d'un potentiel biais de confusion.

De plus, l'important taux de sortie d'étude, par refus des patients de poursuivre leur participation à l'étude (83/377, soit 22% des patients initialement inclus), avant même la réalisation de la scintigraphie, est probablement à mettre en lien avec l'âge avancé des patients hospitalisés dans notre service, et peut être plus spécifiquement leurs comorbidités, leur asthénie et leur qualité de vie, pouvant limiter leur volonté et leur capacité à réaliser un examen supplémentaire en externe. Ce point sera étudié lors de l'analyse complète sur la population totale, en recherchant des différences significatives à l'inclusion entre les patients ayant poursuivi l'étude et ceux l'ayant quitté. Une scintigraphie osseuse réalisée durant le temps de l'hospitalisation aurait probablement permis de limiter ce risque de sortie d'étude, cependant, les contraintes en termes de disponibilité de rendez-vous auraient nécessité un allongement de la durée d'hospitalisation pour les seuls besoins de l'étude, ce qui n'était pas souhaitable.

5. CONCLUSIONS

La prévalence de la cardiopathie amyloïde ATTR n'est pas encore précisément connue. Cette pathologie, grave et invalidante, reste donc actuellement encore trop fréquemment sous-diagnostiquée, malgré des moyens diagnostiques non invasifs en première intention et accessibles.

Le dépistage de cette affection est actuellement préconisé en présence d'une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche à l'ETT, définie par une épaisseur pariétale maximale en télédiastole ≥ 12 mm sans autre cause explicative, en association à un ou plusieurs drapeaux rouges, d'après les recommandations d'experts européennes. Cependant, l'HVG pouvant fréquemment être liée à une HTA ou une sténose valvulaire aortique, surtout parmi une population de sujets âgés, ce critère est souvent peu utilisé - hors hypertrophies majeures - de façon isolée dans le dépistage de la CA-ATTR. Cela conduit fréquemment à un retard diagnostique, qui est délétère pour le patient en termes de durée de survie et de qualité de vie.

Le diagnostic de certitude est non invasif le plus souvent, via une fixation significative myocardique d'un traceur radioactif en scintigraphie osseuse aux diphosphonates, en l'absence de gammapathie monoclonale.

Cette thèse est, à notre connaissance, la première étude à analyser la prévalence de la CA-ATTR dans une population peu sélectionnée de patients ≥ 60 ans hospitalisés en cardiologie et présentant une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche en échocardiographie. Dans cette analyse intermédiaire, 251 sujets ont été inclus et ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse : parmi eux, 4% ont reçu un diagnostic de CA-ATTR (10 patients), méconnue jusqu'alors. Cette prévalence, autant voire plus élevée que dans des populations plus sélectionnées[22,25,35] souligne la nécessité d'une stratégie de dépistage précoce de la maladie, et donc probablement dans des populations plus larges que celles habituellement concernées par les actuelles recommandations.

Nos résultats confirment également ceux de séries ayant étudié des populations plus sélectionnées, avec 10% de CA-ATTR parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque ou un syndrome du canal carpien bilatéral. Par ailleurs, parmi les patients présentant le classique « red flag » d'altération du strain global longitudinal avec gradient apex-base, 8 % présentaient une CA-ATTR. Notre étude a également mis en évidence une altération importante et significative du strain de l'oreillette gauche en cas de CA-ATTR : ce paramètre, peu voire pas étudié en pratique courante, pourrait permettre de mieux sélectionner les patients à haut risque et devant bénéficier d'explorations complémentaires.

L'association significative de ces paramètres, principalement échocardiographiques, au diagnostic de CA-ATTR dans une population de patients peu sélectionnés, souligne l'importance de l'ETT dans la suspicion de la maladie. La plupart des patients suivis en cardiologie bénéficiant en pratique courante d'une ETT, l'étude de certains paramètres parfois négligés pourrait ainsi orienter plus rapidement vers les examens de confirmation diagnostique (scintigraphie osseuse et le bilan immunologique).

De façon plus inattendue, plusieurs paramètres cliniques (hormis le classique syndrome du canal carpien bilatéral), biologiques et ECG, habituellement décrits comme anormaux dans la littérature, ne présentent pas d'association indépendante et significative avec l'amylose cardiaque ATTR dans notre étude. Ce résultat confirme que la suspicion d'une CA-ATTR doit impérativement s'appuyer sur un examen d'imagerie simple, rapide et largement disponible en ville comme en structure hospitalière, qu'est l'échocardiographie transthoracique, afin de limiter le risque de retard diagnostique de la cardiopathie amyloïde, qui implique une évolution défavorable. Étant donné les limites inhérentes à notre étude, ces pistes demandent néanmoins confirmation dans la population totale incluse dans le protocole IMPACT, puis dans d'autres cohortes en population âgée présentant une HVG,

Ainsi, s'il n'apparaît pas raisonnable ni réalisable de rechercher une CA-ATTR chez tout patient > 60 ans avec HVG échographique > 12 mm, nous espérons que nos résultats aideront la réalisation d'une stratégie de dépistage plus précoce de la cardiopathie amyloïde chez les patients suivis en cardiologie. Il apparaît en effet primordial de continuer à étudier cette pathologie grave, pour laquelle un traitement existe depuis peu, et dont la prévalence est probablement nettement sous-estimée par défaut de dépistage des patients.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Sanguinetti, C. *et al.* The Journey of Human Transthyretin: Synthesis, Structure Stability, and Catabolism. *Biomedicines* 10, 1906 (2022).
2. Lane, T. *et al.* Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 140, 16–26 (2019).
3. Merlini, G. CyBorD: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood* 119, 4343–4345 (2012).
4. Garcia-Pavia, P. *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 42, 1554–1568 (2021).
5. Lachmann, H. J. *et al.* Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 356, 2361–2371 (2007).
6. Rubin, J. & Maurer, M. S. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu. Rev. Med.* 71, 203–219 (2020).
7. Mohty, D. *et al.* Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 106, 528–540 (2013).
8. Gillmore, J. D. & Hawkins, P. N. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 9, 574–586 (2013).
9. Fontana, M., Ćorović, A., Scully, P. & Moon, J. C. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc. Imaging* 12, 2345–2356 (2019).
10. Poullot, E., Oghina, S., Kalsoum, S. & Damy, T. Les amyloses cardiaques. *Ann. Pathol.* 41, 25–37 (2021).
11. Rapezzi, C. *et al.* Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur. Heart J.* 34, 520–528 (2013).
12. Maurer, M. S. *et al.* Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ. Heart Fail.* 12, e006075 (2019).
13. Jacobson, D. R., Alexander, A. A., Tagoe, C. & Buxbaum, J. N. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African–Americans. *Amyloid* 22, 171–174 (2015).
14. Buxbaum, J. *et al.* Transthyretin V122I in African Americans With Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1724–1725 (2006).
15. Maurer, M. S. *et al.* Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 161–172 (2016).
16. Planté-Bordeneuve, V. & Said, G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 10, 1086–1097 (2011).
17. Álvarez Rubio, J. *et al.* Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* 75, 488–495 (2022).
18. Pinney, J. H. *et al.* Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000098 (2013).
19. Maestro-Benedicto, A. *et al.* Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* ejhf.2658 (2022) doi:10.1002/ejhf.2658.
20. Garcia-Pavia, P. *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. J. Heart Fail.* 23, 512–526 (2021).

21. Merlo, M. *et al.* Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an ITALIAN NATIONWIDE SURVEY. *Eur. J. Heart Fail.* 24, 1377–1386 (2022).
22. Damy, T. *et al.* Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur. Heart J.* 37, 1826–1834 (2016).
23. Tanskanen, M. *et al.* Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in *alpha2-macroglobulin* and *tau* : A population-based autopsy study. *Ann. Med.* 40, 232–239 (2008).
24. Mohamed-Salem, L. *et al.* Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int. J. Cardiol.* 270, 192–196 (2018).
25. Maurizi, N. *et al.* Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 300, 191–195 (2020).
26. Mohammed, S. F. *et al.* Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2, 113–122 (2014).
27. González-López, E. *et al.* Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 36, 2585–2594 (2015).
28. Castaño, A. *et al.* Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur. Heart J.* 38, 2879–2887 (2017).
29. Siddiqi, O. K. & Ruberg, F. L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc. Med.* 28, 10–21 (2018).
30. Swanton, R. H. *et al.* Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 39, 658–664 (1977).
31. Knight, D. S. *et al.* Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles. *JACC Cardiovasc. Imaging* 12, 823–833 (2019).
32. González-López, E. *et al.* Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur. Heart J.* 38, 1895–1904 (2017).
33. Dorbala, S. *et al.* ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 14, (2021).
34. Nitsche, C. *et al.* Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 77, 128–139 (2021).
35. López-Sainz, Á. *et al.* Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid* 26, 156–163 (2019).
36. Sperry, B. W. *et al.* Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 2040–2050 (2018).
37. aus dem Siepen, F. *et al.* Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin. Res. Cardiol.* 108, 1324–1330 (2019).
38. Barge-Caballero, G., Gargallo-Fernández, P., Barge-Caballero, E. & Crespo-Leiro, M. G. Popeye's sign, heart disease, and amyloidosis. *The Lancet* 393, e32 (2019).
39. Murtagh, B. *et al.* Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am. J. Cardiol.* 95, 535–537 (2005).
40. Carroll, J. D., Gaasch, W. H. & McAdam, K. P. W. J. Amyloid cardiomyopathy: Characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am. J. Cardiol.* 49, 9–13 (1982).

41. Donnellan, E. *et al.* Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 128, 140–146 (2020).
42. Perlini, S. *et al.* Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int. J. Cardiol.* 167, 2156–2161 (2013).
43. Reyners, A. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur. Heart J.* 23, 157–161 (2002).
44. Donnellan, E. *et al.* Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin. Electrophysiol.* 6, 1118–1127 (2020).
45. Gillmore, J. D. *et al.* A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur. Heart J.* 39, 2799–2806 (2018).
46. Ternacle, J. *et al.* Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 9, 126–138 (2016).
47. Martinez-Naharro, A., Baksi, A. J., Hawkins, P. N. & Fontana, M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 413–426 (2020).
48. Habib, G. *et al.* Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging* 18, 1090–1121 (2017).
49. Kristen, A. V. *et al.* Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 9, 617–624 (2007).
50. Phelan, D. *et al.* Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 98, 1442–1448 (2012).
51. Liu, D. *et al.* Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 6, 1066–1072 (2013).
52. Tsang, W. & Lang, R. M. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Amyloid. *Curr. Cardiol. Rep.* 12, 272–276 (2010).
53. Tendler, A., Helmke, S., Teruya, S., Alvarez, J. & Maurer, M. S. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 22, 61–66 (2015).
54. Nochioka, K. *et al.* Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging* (2017) doi:10.1093/ehjci/jex097.
55. Yamamura, S. *et al.* Reduced trans-mitral A-wave velocity predicts the presence of wild-type transthyretin amyloidosis in elderly patients with left ventricular hypertrophy. *Heart Vessels* 32, 708–713 (2017).
56. Feng, D. *et al.* Intracardiac Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 119, 2490–2497 (2009).
57. Arvidsson, S., Henein, M. Y., Wikström, G., Suhr, O. B. & Lindqvist, P. Right ventricular involvement in transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 25, 160–166 (2018).
58. Mohty, D. *et al.* Prevalence and prognostic impact of left-sided valve thickening in systemic light-chain amyloidosis. *Clin. Res. Cardiol.* 106, 331–340 (2017).
59. Falk, R. H., Lee, V. W., Rubinow, A., Hood, W. B. & Cohen, A. S. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 51, 826–830 (1983).

60. Wizenberg, T. A., Muz, J., Sohn, Y. H., Samlowski, W. & Weissler, A. M. Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am. Heart J.* 103, 468–473 (1982).
61. Perugini, E. *et al.* Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46, 1076–1084 (2005).
62. Rapezzi, C., Guidalotti, P., Salvi, F., Riva, L. & Perugini, E. Usefulness of 99mTc-DPD Scintigraphy in Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1509–1510 (2008).
63. Rapezzi, C. *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* 38, 470–478 (2011).
64. Bokhari, S. *et al.* ^{99m} Tc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 6, 195–201 (2013).
65. Puille, M. *et al.* 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 29, 376–379 (2002).
66. Gillmore, J. D. *et al.* Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 133, 2404–2412 (2016).
67. Rapezzi, C., Gagliardi, C. & Milandri, A. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. *J. Nucl. Cardiol.* 26, 1638–1641 (2019).
68. Pilebro, B. *et al.* ^{99m} Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups. J. Med. Sci.* 121, 17–24 (2016).
69. Glaudemans, A. W. J. M. *et al.* Bone scintigraphy with ^{99m} technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid* 21, 35–44 (2014).
70. Galat, A. *et al.* Usefulness of ^{99m} Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* 22, 210–220 (2015).
71. Castano, A. *et al.* Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol.* 1, 880 (2016).
72. Papantoniou, V. *et al.* Imaging of cardiac amyloidosis by (99m)Tc-PYP scintigraphy. *Hell. J. Nucl. Med.* 18 Suppl 1, 42–50 (2015).
73. Stats, M. A. & Stone, J. R. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc. Pathol.* 25, 413–417 (2016).
74. Abulizi, M. *et al.* Early-phase myocardial uptake intensity of 99mTc-HMDP vs 99mTc-DPD in patients with hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J. Nucl. Cardiol.* 25, 217–222 (2018).
75. Sachchithanantham, S., Hutt, D. F., Quigley, A.-M., Hawkins, P. & Wechalekar, A. D. Role of ^{99m} Tc-DPD scintigraphy in imaging extra-cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 183, 506–509 (2018).
76. Hanna, M. *et al.* Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2851–2862 (2020).

77. Martinez-Naharro, A. *et al.* Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 466–477 (2017).
78. Fontana, M. *et al.* Native T1 Mapping in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 7, 157–165 (2014).
79. Baggiano, A. *et al.* Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 13, 69–80 (2020).
80. Fontana, M. *et al.* Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 132, 1570–1579 (2015).
81. Fontana, M., Chung, R., Hawkins, P. N. & Moon, J. C. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail. Rev.* 20, 133–144 (2015).
82. Grogan, M. *et al.* Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 1014–1020 (2016).
83. Ruberg, F. L. *et al.* Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am. Heart J.* 164, 222-228.e1 (2012).
84. Kumar, S. *et al.* Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J. Clin. Oncol.* 30, 989–995 (2012).
85. Lilleness, B., Ruberg, F. L., Mussinelli, R., Doros, G. & Sanchorawala, V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 133, 215–223 (2019).
86. Cheng, R. K. *et al.* Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2, 414–424 (2020).
87. Donnellan, E. *et al.* Cardiac Resynchronization Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Heart Assoc.* 9, e017335 (2020).
88. Pollak, A. & Falk, R. H. Left Ventricular Systolic Dysfunction Precipitated by Verapamil in Cardiac Amyloidosis. *Chest* 104, 618–620 (1993).
89. Glikson, M. *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 42, 3427–3520 (2021).
90. Sucker, C., Hetzel, G., Grabensee, B., Stockschlaeder, M. & Scharf, R. Amyloidosis and Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 47, 947–955 (2006).
91. Kristen, A. V. *et al.* Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* 9, 5–23 (2019).
92. Benson, M. D. *et al.* Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 379, 22–31 (2018).
93. Maurer, M. S. *et al.* Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 379, 1007–1016 (2018).
94. Itzhaki Ben Zadok, O. *et al.* Natural History and Disease Progression of Early Cardiac Amyloidosis Evaluated by Echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 133, 126–133 (2020).
95. Rozenbaum, M. H. *et al.* Estimating the health benefits of timely diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J. Comp. Eff. Res.* 10, 927–938 (2021).
96. Svanholm, H. *et al.* Reproducibility of histomorphologic diagnoses with special reference to the kappa statistic. *APMIS* 97, 689–698 (1989).
97. Donal, E. *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging* 17, 355–383 (2016).

98. Chow, C. K. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA* 310, 959 (2013).
99. Borlaug, B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 559–573 (2020).
100. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 35, 2733–2779 (2014).
101. Lindmark, K., Pilebro, B., Sundström, T. & Lindqvist, P. Prevalence of wild type transtyrethin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail.* 8, 745–749 (2021).
102. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 42, 3599–3726 (2021).
103. Milandri, A. *et al.* Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur. J. Heart Fail.* 22, 507–515 (2020).
104. Chacko, L. *et al.* Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur. Heart J.* 41, 1439–1447 (2020).
105. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28, 1-39.e14 (2015).
106. Devesa, A. *et al.* Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail.* 8, 2856–2865 (2021).
107. Brand, A. *et al.* Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging* 22, 680–687 (2021).
108. Cameli, M. *et al.* Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc. Ultrasound* 8, 14 (2010).
109. Williams, B. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 39, 3021–3104 (2018).
110. Aimo, A. *et al.* Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur. J. Heart Fail.* ejhf.2532 (2022) doi:10.1002/ejhf.2532.
111. Kristen, A. V. *et al.* High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves--a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovasc. Pathol. Off. J. Soc. Cardiovasc. Pathol.* 19, 228–235 (2010).
112. Lauppe, R. *et al.* Healthcare resource use of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 9, 1636–1642 (2022).

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

RESUMÉ

Introduction : la cardiopathie amyloïde à transthyrétine est une pathologie grave, à l'origine de symptômes invalidants et au pronostic sombre en l'absence de traitement. Sa prévalence exacte demeure méconnue, car elle reste à ce jour sous-diagnostiquée. Les séries publiées à ce jour ayant étudié des populations très sélectionnées, notre protocole avait pour objectifs de déterminer la prévalence de la cardiopathie amyloïde à transthyrétine chez des patients > 60 ans présentant une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche > 12 mm, quelle qu'en soit la cause présumée, et d'en analyser leurs caractéristiques afin de proposer une nouvelle stratégie de dépistage plus précoce et sensible.

Population et méthodes : entre octobre 2021 et juin 2022, 251 patients âgés de 60 ans ou plus, hospitalisés en cardiologie au CHU de Poitiers, et présentant une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche à l'ETT ont été inclus et ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-HMDP à la recherche d'une cardiopathie amyloïde ATTR. Une amylose AL était exclue en l'absence de gammapathie monoclonale significative. Il s'agit d'une analyse intermédiaire de l'étude IMPACT en cours de finalisation, avec un objectif de 400 patients.

Résultats : parmi les 251 patients inclus, une CA-ATTR a été diagnostiquée chez 10 patients soit 4% de la population. Aucune CA-AL n'a été mise en évidence. Dans la population totale, 10% des patients présentant une insuffisance cardiaque à un âge ≥ 65 ans ou un syndrome du canal carpien bilatéral étaient atteints d'une CA-ATTR. Parmi les patients atteints de cardiopathie amyloïde, les 4 paramètres présentant une association statistiquement significative avec le diagnostic d'une CA-ATTR étaient l'antécédent de syndrome du canal carpien bilatéral ainsi que 3 données échocardiographiques : l'épaississement valvulaire, l'élévation du volume télésystolique ventriculaire gauche et l'altération du strain réservoir atrial gauche. Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, 3 (30%) n'avaient aucun ou un seul signe d'alerte de CA-ATTR non spécifique.

Conclusion : cette étude prospective retrouve une prévalence non négligeable (4%) de la cardiopathie amyloïde ATTR dans une population peu sélectionnée (critère d'âge et d'HVG) sans prendre en compte aucun autre « red flag », ce qui n'avait jamais été réalisé jusqu'ici. L'analyse multivariée met en lumière 4 facteurs significativement associés à la maladie, dont la plupart échocardiographiques, et notamment un qui n'avait pas été à ce jour mis en évidence dans une série prospective : l'altération du strain réservoir atrial gauche. A l'inverse, d'un point de vue clinique, biologique et ECG, seul l'antécédent de syndrome du canal carpien bilatéral était associé à une CA-ATTR de façon indépendante. Parmi les patients amyloïdes, 30% n'auraient pas été diagnostiqués sans notre nouvelle stratégie de dépistage. Ces données nouvelles confirment la nécessité d'une analyse échocardiographique systématique et complète en cas d'HVG chez un patient âgé de plus de 60 ans, afin d'affiner la sélection des patients devant bénéficier d'explorations complémentaires immunologiques et scintigraphiques complémentaires, dans le but de limiter au maximum le retard diagnostique.

Mots clés : amylose cardiaque ; transthyrétine ; scintigraphie osseuse ; strain ; stratégie diagnostique.

ABSTRACT

Introduction: ATTR cardiac amyloidosis is a serious condition, causing disabling symptoms and with a poor prognosis if left untreated. Its real prevalence remains unknown because it is still underdiagnosed. Because published series have studied highly selected populations, the objectives of our protocol were to determine the prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients > 60 years of age with left ventricular hypertrophy > 12 mm, regardless of the presumed cause, and to analyze their characteristics in order to propose a new, earlier, and more sensitive screening strategy.

Population and methods: between October 2021 and June 2022, 251 patients over the age of 60, hospitalized in cardiology wards at Poitiers University Hospital, and presenting with left ventricular parietal hypertrophy on TTE were included and underwent 99mTc-HMDP bone scan for ATTR-CA. AL cardiac amyloidosis was excluded in the absence of significant monoclonal gammapathy. This is an interim analysis of the IMPACT study currently being finalized, with a target of 400 patients.

Results: among the 251 patients included, ATTR-CA was diagnosed in 10 patients (4%) of the population. No CA-AL-CA was identified. In the total population, 10% of patients with heart failure at an age ≥ 65 years or bilateral carpal tunnel syndrome had CA-ATTR. Among patients with amyloid heart disease, the 4 parameters with a statistically significant association with the diagnosis of ATTR were a history of bilateral carpal tunnel syndrome as well as 3 echocardiographic data: valvular thickening, elevated left ventricular telesystolic volume, and altered left atrial reservoir strain. Among our newly diagnosed patients, 3 (30%) had no or just one non-specific red flag of ATTR-CA.

Conclusion: this prospective study found a significant prevalence (4%) of ATTR cardiac amyloidosis in a population with minimal selection (age and LVH criteria) without taking into account any other red flag, which had never been performed before. Multivariate analysis revealed 4 factors significantly associated with the disease, most of which were echocardiographic. In particular one that had not been highlighted in prospective series to date: the alteration of the left atrial reservoir strain. Conversely, from a clinical, biological, and ECG point of view, only a history of bilateral carpal tunnel syndrome was independently associated with ATTR-CA. Among amyloid patients, 30% would not have been diagnosed without our new screening strategy. These new data confirm the need for a systematic and complete echocardiographic analysis in case of LVH in a patient > 60 years of age, in order to refine the selection of patients who should benefit from complementary immunological and scintigraphic explorations, in order to minimize the diagnostic delay.

Key words: cardiac amyloidosis; transthyretin; bone scintigraphy; strain, screening strategy.