

Année 2020/2021

N°21809548

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Bastien VANÇON

Né le 06/06/91 à Mont de Marsan (40)

Élaboration du protocole de recherche AMYTRE

Évaluation de la microcirculation coronaire dans l'amylose cardiaque à transthyrétine à l'état basal et après traitement par Tafamidis.

Présentée et soutenue publiquement le **25 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeure Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO, Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeure Anne BERNARD, Cardiologie, PU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Frédérique PATAT, Radiologie, PU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Arnaud BISSON, Cardiologie, MCU, CHU de Tours – Tours et Orléans

Docteur Matthieu BAILLY, Médecine Nucléaire, PH, CHR d'Orléans – Orléans

Docteur Maxime COURTEHOUX, Médecine Nucléaire, PH, CHU de Tours – Tours

Directeur de thèse : Docteur Matthieu BAILLY, Médecine Nucléaire, PH, CHR d'Orléans – Orléans

RÉSUMÉ

L'objectif de ce travail consiste en l'élaboration d'un protocole de recherche scientifique multicentrique visant à explorer l'effet du Tafamidis sur la microcirculation coronaire chez les patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine.

L'amylose cardiaque à transthyrétine est une cause sous diagnostiquée d'insuffisance cardiaque, et sa présence constitue un facteur pronostic majeur de l'amylose, avec une espérance de vie variant entre 3 et 3 ans et demi. Souvent associée à une symptomatologie d'angor, peu de données ont été publiées quant à l'atteinte coronaire et notamment microcirculatoire dans l'amylose cardiaque à transthyrétine pour expliquer cette symptomatologie. Cependant quelques études ont suggéré une dysfonction microcirculatoire associée à l'amylose cardiaque à transthyrétine. Les dernières avancées en tomoscintigraphie myocardique sur caméra cadmium-zinc-telluride (CZT), permettent désormais une analyse fiable et reproductible de cette microcirculation par le biais de mesures de flux et de réserves coronaires (Myocardial flow reserve et Myocardial blood flow).

Par le biais de ce protocole, nous souhaitons donc, après avoir confirmé une atteinte microcirculatoire en scintigraphie chez ces patients atteints d'amylose à transthyrétine, évaluer une éventuelle action des nouvelles thérapeutiques, en particulier le Tafamidis, qui a prouvé une amélioration clinique et échographique versus placebo après 18 mois de traitement.

Ainsi, l'analyse des résultats pourrait mettre en évidence une différence significative des flux et réserves coronaires à l'issue de 24 mois de traitement, et pourrait éventuellement constituer un nouveau biomarqueur thérapeutique dans l'amylose cardiaque à transthyrétine.

ABSTRACT

The objective of this work is to develop a multicenter scientific research protocol to explore the effect of Tafamidis on coronary microcirculation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis.

Transthyretin cardiac amyloidosis is an underdiagnosed cause of heart failure, and its presence is a major prognostic factor for amyloidosis, with a life expectancy varying between 3 and 3.5 years. Often associated with angina symptoms, few data have been published on coronary and especially microcirculatory dysfunction associated with cardiac transthyretin amyloidosis. The latest advances in myocardial tomoscintigraphy on a cadmium-zinc-telluride (CZT) camera, now allow a reliable and reproducible analysis of this microcirculation by means of Myocardial flow reserve (MFR) and Myocardial blood Flow (MBF) measurements.

With this protocol, we therefore wish, after confirming a microcirculatory impairment in scintigraphy in these patients with transthyretin amyloidosis, to evaluate a possible action of new therapies, in particular Tafamidis, which has shown clinical and ultrasound improvement versus placebo after 18 months of treatment.

Thus, the analysis of the results could highlight a significant difference in coronary flow and reserves after 24 months of treatment and could possibly constitute a new therapeutic biomarker in cardiac transthyretin amyloidosis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA
LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L.
GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y.
LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J.
SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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.

REMERCIEMENTS

A mes Maîtres,

A ma présidente de jury, Madame la Professeure Maria Joao Santiago-Ribeiro, je vous remercie d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse, et de vous être rendue disponible tout au long de mon internat. Merci pour tous vos conseils dont j'ai pu bénéficier. Soyez assurée de ma gratitude et de ma profonde estime.

A mon directeur de thèse, le Docteur Matthieu Bailly, qui eut pour moi dès le premier jour un statut de « Professeur » à mon égard, et qui m'a encadré aussi bien pendant qu'en dehors des stages au CHRO. Merci pour ta présence, ta gentillesse, ta formation bienveillante et de qualité.

Au Docteur Maxime Courtehoux, à qui la gentillesse n'a pas d'égal, qui a pu m'accompagner une bonne partie de mon chemin, et qui a toujours été soutenant au fil des mois, aussi bien dans ma vie professionnelle que personnelle.

Au Professeur Patat, qui m'a permis à la fois de réaliser mon protocole par le biais du CIC-IT, et également de mettre un pied dans la recherche, aussi passionnant que chronophage, merci encore. Soyez assuré de ma sincère considération à votre égard.

Au Dr Bisson et au Pr Anne Bernard, d'avoir accepté de juger mon travail, et qui, par visioconférences et mails interposés ont toujours su répondre présent, bien que nous ne nous connaissions peu, merci encore pour vos iconographies cardiologiques, j'espère que ce travail consolidera une collaboration entre nos deux spécialités.

Au CIC-IT et l'équipe du GIM de Tours, ainsi qu'aux différentes équipes médicales dont j'ai pu croiser le chemin, aussi bien à Bordeaux, Mont de Marsan, Orléans ou Tours, m'ayant guidé là où je suis aujourd'hui et permis de près ou de loin d'avancer dans mon cursus.

A toute l'équipe de médecine nucléaire d'Orléans, notamment le Dr Besse, le Dr Métrard, le Dr Gauvain, le Dr Thibault et le Dr Mouzoune, qui m'ont permis de faire mes premiers pas dans cette spécialité, de confirmer mon choix de jour en jour, ainsi que d'avoir eu la patience de me former. Sans oublier bien sûr Gilles Le Rouzic, Francis Mafalanka, Diane

Darsin-Bettinger, et Olivier David : merci à vous tous pour ces supers semestres que j'ai pu passer en votre présence.

A toute l'équipe de médecine nucléaire de Tours, le Dr Erra, le Dr Venel qui ont pu me faire partager leurs conseils avisés et leur expérience, ainsi que toute l'équipe de manipulateurs radio, merci pour votre encadrement qui m'a permis d'avancer dans les semestres suivants de mon internat, afin de m'autonomiser de jour en jour.

Aux secrétaires et aides-soignantes de Tours et d'Orléans, merci pour votre accueil et votre bonne humeur.

A ma famille et mes amis :

A mes parents, d'un soutien sans faille, bien que le chemin fût long et difficile, je n'aurais pu espérer meilleurs parents, aussi bien avant, que pendant mes études : merci pour tout ce que vous êtes.

A mon frère et à ma sœur, mille mercis d'avoir été là de près ou de loin géographiquement, vous étiez ma bouffée d'air frais de nos weekends familiaux.

A mes grands-parents, qui m'ont donné le goût du travail.

A Charlotte, Florent, Brigitte Raymond, Nathalie, Francis, Maria, François, Christiane, Jeannot, Romane, Laurent, Romain, Thomas, Henri, Aurélien, Quentin, Frédérique, Raphael, et tous ceux que je ne cite pas tellement la liste est longue, mais dont le cœur y est : merci à vous tous.

A Grizzly, mon chat, qui fût ma plus fidèle compagnie depuis la première année, et qui m'a permis de supporter la solitude.

A Louise, ma Poupinette, ma boule de bonheur, aussi épuisante qu'attendrissante, notre morceau de joie à Fanny et à moi.

Et bien sûr à ma moitié, qui me suit depuis ma première année de médecine, maintenant plus de 9 ans, sans qui je n'aurais probablement pas fini ce cursus infernal. Mon pilier le plus solide sur lequel j'ai pu m'appuyer. Merci d'être toi, merci pour les innombrables efforts que tu as fait pour moi au fil de ces années, des sacrifices que tu as dû faire, et que j'ai dû t'imposer. Merci d'être la femme de ma vie.

Table des matières

RÉSUMÉ	2
ABSTRACT	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	13
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES FIGURES.....	15
INTRODUCTION	18
I. PREMIÈRE PARTIE.....	18
a. Généralités sur l'amylose	18
1. Qu'est-ce que l'amylose ?	18
2. Nouvelles thérapeutiques de l'amylose :	20
3. Clinique, biologie et examens complémentaires de l'amylose cardiaque :	23
4. Imagerie de l'amylose cardiaque :	27
5. Résumé des caractéristiques de l'amylose cardiaque :	37
b. Rappels sur la maladie coronarienne, les flux et la réserve coronaire.....	39
1. Épidémiologie de la maladie coronarienne :	39
2. Physiopathologie de la maladie coronarienne :	39
3. Scintigraphie myocardique de perfusion :	40
4. Évaluation des flux et de la réserve coronaire :	42
II. DEUXIÈME PARTIE : ÉLABORATION DU PROTOCOLE D'ÉTUDE	44
a. Contexte et justification scientifique de la recherche, état actuel des connaissances	44
1. Microcirculation dans l'amylose cardiaque :	44
2. Thérapeutique de l'amylose cardiaque, en particulier, le Tafamidis :	44
b. Objectifs de l'étude.....	46
1. Objectif et critère d'évaluation principal :	46
2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires :	46
3. Hypothèses de l'étude :	46
c. Conception de l'étude.....	46
1. Type d'étude, et schémas de l'étude :	46
2. Justification des choix méthodologiques :	48
3. Cadre économique-législatif :	49
d. Le lieu	51
e. Sélection des patients	51
1. Modalités de recrutement des sujets :	51
2. Critères d'inclusion de l'étude :	52
3. Critères d'exclusion de l'étude :	52

f. Équipement et outils de mesure ambulatoire	53
g. Critères de sécurité	55
1. Distinction entre pratique de routine et recherche :	55
2. Radioprotection :	55
3. Bénéfice/risque :	57
III. TROISIÈME PARTIE : CONTROLE QUALITE, ANTICIPATION DES RÉSULTATS, ET PERSPECTIVES.....	57
a. Contrôle qualité entre les centres investigateurs.....	57
b. Résultats attendus de cette étude.....	59
1. L'absence ou la faible proportion de dysfonction microcirculatoire chez les patients atteints d'amylose cardiaque :	59
2. Une forte proportion de dysfonction microcirculatoire chez les patients atteints d'amylose cardiaque :	59
3. Une diminution significative des valeurs MFR après le traitement :	59
4. L'amélioration significative de cette dysfonction après le traitement :	59
5. L'absence de modification significative des valeurs MFR entre 0 et 24 mois :	60
c. Perspectives	60
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES.....	68

LISTE DES ABRÉVIATIONS

$^{13}\text{N-NH}_3$	Ammonium 13
$^{18}\text{F-FDG}$	Fluorodésoxyglucose marqué au Fluor 18 (autrement appelé le 2-désoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose)
^{82}Rb	Rubidium 82
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Technétium 99 métastable
^{201}Tl	Thallium 201
AL	Amylose à chaînes légères
ALARA	As low as reasonably achievable (aussi bas que raisonnablement possible)
ALD	Affection longue durée
AMYTRE	Amyloidosis TTR flow Reserve Evaluation
ASNC	American Society of Nuclear Cardiology
ATTR	Amylose à transthyrétine
ATTRwt	Amylose à transthyrétine forme sauvage (wild type)
ATTRm	Amylose à transthyrétine forme mutée (muted)
ARNm	Acide ribonucléique messager
CFR	Coronary flow reserve (réserve coronaire)/ Myocardial flow reserve
CZT	Cadmium-Zinc-Telluride (caméra de scintigraphie à semi-conducteurs)
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DPD	Acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique
ECG	Électrocardiogramme
ETT	Echographie transthoracique
HAS	Haute autorité de santé
HMDP	Hydroxyméthylène disphosphonate de sodium
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
MBF	Myocardial blood flow
MCF	Myocardial contraction fraction
MDP	Acide méthylène diphosphonique

MFR	Myocardial flow reserve
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MIBG	Métaiodobenzygluanidine
MPI	Myocardial perfusion imaging (scintigraphie myocardique)
MRP	Médicament radiopharmaceutique
NRD	Niveaux de référence diagnostiques
PET	Positron Emission Tomography
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SFMN	Société Française de Médecine Nucléaire
SPECT	Single photon emission computed tomography
SV	Stroke volume (volume systolique)
TEMP	Tomoscintigraphie par émission mono photonique
TEP	Tomographie par émission de positons
TDM	Tomodensitométrie
TTR	Transthyrétine
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des principaux types d'amylose.....	19
Tableau 2 : Présentation clinique et paraclinique des amyloses cardiaques.....	38
Tableau 3 : Chronologie de l'étude.....	47-48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme des amyloses.....	19
Figure 2 : Physiopathologie et stratégies thérapeutiques pour l'ATTR.....	22
Figure 3 : Ligne de corrélation génotype-phénotype proposée par Eicher et al., elle-même adaptée de Rapessi et al.....	24
Figure 4 : Biopsies des glandes salivaires.....	25
A : Dépôts amyloïdes massifs colorés en rouge brique (congophilie).	
B : Biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée.	
Figure 7 : Électrocardiogramme d'une amylose cardiaque, gracieusement délivré par le Dr Bisson (CHRU de Tours)	26
Figure 8 : Image d'une ETT 4 Cavités, avec hypertrophie septale, et aspect granité du myocarde (CHRU de Tours)	28
Figure 9 : Altération du strain basal et moyen, avec épargne apicale, facteur de mauvais pronostic dans l'amylose cardiaque (Pr Anne Bernard CHRU de Tours).....	28
Figure 10 : Profil transmitral restrictif, avec une onde E anormalement ample, ainsi qu'une décroissance très courte de cette dernière, et l'absence d'onde A traduisant une fibrillation atriale surajoutée. Pr Anne Bernard (CHRU de Tours).....	29

Figure 11 : IRM cardiaque d'amylose cardiaque à transthyrétine révélant une masse myocardique indexée très élevée (125 g/m²), avec un septum mesuré à 20 mm sur l'étage médian, au sein d'une hypertrophie concentrique.

Image gracieusement délivrée par le Dr DELHOMMAIS (CHRU de Tours)30

Figure 12 : Exemple de cliché statique antérieur avec calcul de ratio (cœur/gril costal controlatéral) dans le cadre d'une amylose (Dr BAILLY CHR d'Orléans)31

Figure 13 : Gradation visuelle selon Perugini en scintigraphie osseuse de l'intensité de fixation cardiaque.....32

Figure 14 : Algorithme diagnostique des patients suspectés d'amylose cardiaque.....33

Figure 15 : Courbes de survie en fonction des paramètres issus de la scintigraphie osseuse dans l'amylose cardiaque ATTR(3).....34

Figure 16 : Résultats de TEP au ¹⁸F-Florbetapir chez un patient porteur d'amylose AL, chez un patient porteur d'amylose ATTR et chez un patient sans amylose cardiaque35

Figure 17 : Résultats du ratio cœur/médiastin tardif (Late HMR) et du wash-out selon les résultats de la scintigraphie osseuse.....36

Figure 18 : Imagerie cardiaque fusionnant l'imagerie TEP au ¹⁸F-Na et l'IRM cardiaque dans l'étude cohorte du Dr Abulizi37

Figure 19 : Photographie macroscopique illustrant l'abondance de la microcirculation, appartenant au segment distal (A), comparativement aux segment proximal visible en coronarographie (B).....40

Figure 20 : Exemple d'exploration MFR par modalité TEP (radiopharmaceutique non précisé dans cette iconographie).42

Figure 21 : Valeur prédictive de la MFR en TEP, sur 3 ans de suivi chez 229 patients.....43

Figure 22 : Survenue d'évènements cardiovasculaires : A : Décès, transplantation cardiaque ou décompensation cardiaque ; B : Décès ou transplantation cardiaque ; C : Décompensation

cardiaque. Les patients censurés sont les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, ou ayant changé de traitement (tels que patisiran, inotersen ou diflunisal).....45

Figure 23 : Ligne temporelle du protocole d'acquisition de la scintigraphie myocardique...54

Figure 24 : Comparatif international des doses administrées en mCi.....56

Figure 25 : Fantôme anthropomorphique cardiaque.....57

Figure 26. Acquisition de 10 minutes du fantôme cardiaque, avec remplissage d'une activité de 15MBq dans le compartiment du myocarde ventriculaire gauche, et sans activité extracardiaque. Coupes petit axe, grand axe horizontal et vertical. Représentation Bullseye 17 segments.....58

Figure 27 : Organigramme synthétisant l'anticipation des résultats.....60

INTRODUCTION

L'amylose ou les amyloses désignent un groupe de maladies systémiques, dont la caractéristique commune est une accumulation de protéines, envahissant les tissus (notamment le cœur, le système nerveux, ou les reins).

Parmi ces différents types d'amylose, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'amylose cardiaque à transthyrétine (TTR), représentant une cause sous-diagnostiquée d'insuffisance cardiaque, dont la médiane de survie est faible (9). Son diagnostic repose actuellement sur les données issues de l'échographie cardiaque et de l'IRM cardiaque, de la scintigraphie aux traceurs osseux (DPD ou HMDP marqué au ^{99m}Tc), et au besoin sur une biopsie (2).

Certaines études ont montré une dysfonction microcirculatoire chez ces patients, notamment par imagerie de tomographie par émission de positons TEP (10), malgré l'absence d'obstruction coronaire, pouvant expliquer en partie la symptomatologie à type d'angor chez certains patients. Cependant, l'étude de la microcirculation est désormais possible en tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP) à détection Cadmium Zinc Telluride (CZT), et prend tout son sens, compte tenu de la difficulté d'accès à l'imagerie TEP de perfusion myocardique.

La prise en charge thérapeutique diffère de celle des autres causes d'insuffisance cardiaque, notamment grâce au traitement par Tafamidis, qui a récemment montré une amélioration de la survie, de la qualité de vie, et du déclin des capacités fonctionnelles chez ces patients (11).

C'est pourquoi, notre projet AMYTRE aura pour objectif principal d'étudier la dysfonction microcirculatoire (Myocardial blood flow (MBF) et Myocardial flow reserve (MFR)) au décours du traitement par Tafamidis par imagerie TEMP-CZT.

I. PREMIÈRE PARTIE

a. Généralités sur l'amylose

1. Qu'est-ce que l'amylose ?

L'amylose, ou plutôt les amyloses désignent un groupe de maladies systémiques de surcharge, dont la caractéristique commune est une accumulation de dépôts de protéines fibrillaires insolubles, envahissant progressivement les tissus.

L'amyloïdogénicité est liée à la structure tridimensionnelle β -plissée de la protéine.

L'amylose touche plus classiquement le cœur, les reins et le système nerveux, mais les sites prédominants varient d'un type à l'autre.

Il existe plus de 27 précurseurs de protéines responsables d'amylose (bêta-2-microglobuline, fibrinogène, apo A1, transthyrétine, chaînes légères d'immunoglobulines...).

La classification des amyloses repose sur la nature biochimique de la protéine impliquée.

Les 4 principaux types d'amyloses, leurs dépôts et leurs sources sont présentés dans le Tableau 1.

Type d'amylose	Amylose AL	Amylose à transthyrétine		Amylose AA
		Héréditaire	Sénile	
Dépôts	Chaînes légères d'Ig(Kappa ou Lambda)	Transthyrétine mutée	Transthyrétine sauvage	Protéine inflammatoire
Source	Moelle osseuse	Foie	Foie	Protéine inflammatoire
Organes atteints	Coeur, rein, foie, système nerveux	Système nerveux périphérique, coeur	Coeur	Rein, Foie

Tableau 1 : Sources, type de dépôts et organes atteints dans les 4 types principaux d'amylose (12)

<http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/la-physiopathologie-et-classification-des-amyloses>

L'incidence de la maladie amyloïde n'est clairement pas connue (13), mais peut être estimée par certaines sources à 1 cas pour 100 000 personnes en France, et appartient donc aux maladies rares (14).

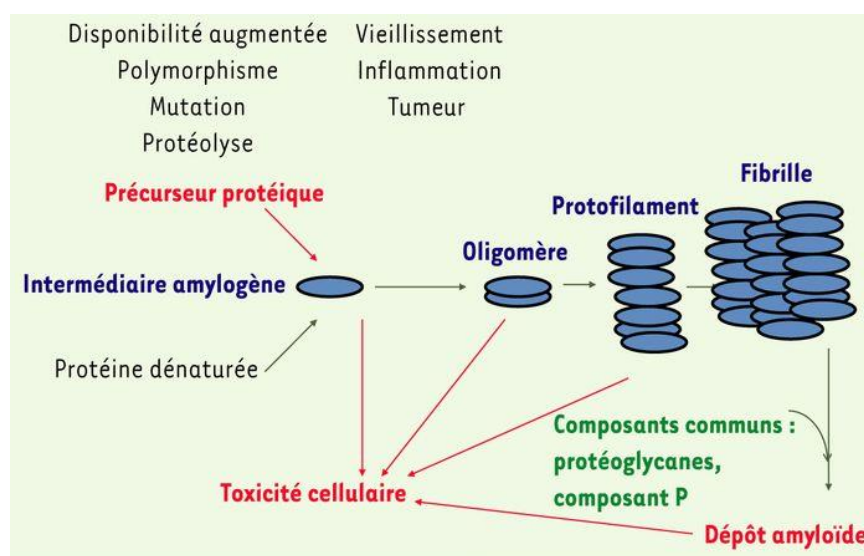


Figure 1 : Physiopathologie des amyloses (15)

https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5549/MS_2005_6-7_627.html?sequence=19&isAllowed=y

D'autres pathologies peuvent être confondues avec l'amylose, notamment d'autres hypertrophies infiltratives : sarcoïdose, hyperoxaliurie primaire, ou encore certaines formes d'hypertension artérielle (HTA) avec rehaussement diffus en IRM, ainsi que la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sarcomérique très fibreuse, et la maladie Fabry.

Il n'y a actuellement pas de traitement commun à toutes les variétés d'amylose. Le traitement de suppléance est utilisé en cas de défaillance irréversible du rein. Les traitements dans l'amylose AL visent à réduire la production d'immunoglobuline monoclonale à l'aide de chimiothérapies, à des doses plus ou moins fortes pouvant aller jusqu'à l'autogreffe de cellules souches sanguines (14) ; celui de la forme AA consiste à traiter l'inflammation sous-jacente. Pour ce qui est des amyloses à TTR, certains traitements ont prouvé leur efficacité par stabilisation de la protéine native, et seront développés plus loin. La transplantation hépatique représente un traitement efficace dans 70-80% des cas pour arrêter le dépôt anormal de la protéine mutée, toutefois, les atteintes préexistantes à la greffe restent inchangées ou continuent à progresser. La sélection et l'identification précoce des patients sont ainsi cruciales pour obtenir de bons résultats (16). Cette transplantation restait, malgré la pénurie chronique d'organes, le traitement de choix depuis les années 1990 ; cependant de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses sont maintenant disponibles. Le traitement symptomatique de l'amylose cardiaque diffère du traitement habituellement prescrit pour l'insuffisance cardiaque avec une mauvaise tolérance, pouvant même l'aggraver (9), notamment pour ce qui est des bêtabloquants.

2. Nouvelles thérapeutiques de l'amylose :

Ces dernières années ont été développés les traitements suivants, dont la majeure partie porte sur le versant neurologique de la pathologie amyloïde, mais dont certains améliorent aussi la symptomatologie cardiaque.

Patisiran (Onpattro®) 0,3mg/kg: Le Patisiran a obtenu son AMM en août 2018, et son fonctionnement est basé sur un petit acide ribonucléique interférent ; il est recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Médicale Européenne (European Medicines Agency, EMA) dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 (17,18). Ce traitement s'administre par voie IV toutes les 3 semaines et a un profil de tolérance marqué essentiellement par des réactions au site de perfusion, qui seraient réduites par la prise d'une prémédication (18). En 2018, l'étude internationale nommée APOLLO, randomisée (2 : 1), double aveugle, de phase 3, a étudié

le Patisiran contre placebo sur une population atteinte d'amylose cardiaque à TTR (n=126), et a retrouvé une diminution de l'épaisseur moyenne de la paroi ventriculaire gauche, du strain longitudinal, de la NT-BNP, par rapport au placebo après 18 mois de traitement, suggérant que le Patisiran peut arrêter ou inverser la progression des manifestations cardiaques de l'amylose à TTR (19).

Inotersen (Tegsedi®) 300mg : Oligonucléotide antisens ASO 2'-O-2-méthoxyéthyl (2'-MOE) phosphorothioate, inhibiteur de la synthèse de TTR humaine en se liant à l'ARNm de la TTR, entraînant sa dégradation (aussi bien dans la forme mutée que sauvage). Cela entraîne des réductions significatives des taux de protéines TTR mutées et sauvages sécrétées par le foie dans la circulation (20). Ce traitement a été évalué contre placebo sur une population de 172 patients atteints d'amylose à TTR, et a montré une amélioration de l'évolution neurologique, ainsi que de la qualité de vie. Cependant il a été observé quelques thrombocytopénies et glomérulonéphrites, ayant fait l'objet d'une surveillance accrue (21). Ici aussi, ce traitement est plutôt basé sur le versant neurologique de la pathologie.

Diflunisal (Dolobid®) : anti-inflammatoire non stéroïdien dont la propriété est de stabiliser les tétramères de TTR en se fixant sur les sites de liaison de la thyroxine. Dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle et contre placebo, incluant 130 patients avec atteinte neurologique périphérique et autonome, il a été montré une réduction significative de la progression de cette atteinte et une qualité de vie stabilisée. Non approuvé, ce traitement pourrait également devenir une alternative thérapeutique efficace et bien tolérée (16).

Tafamidis (Vyndaqel®) : Stabilisateur sélectif de la TTR, il se lie à la TTR au niveau des sites de liaison de la thyroxine, stabilisant le tétramère et ralentissant sa dissociation en monomères, ce qui limite le processus d'amyloïdogénèse (22). En 2018, dans un essai de phase 3 multicentrique international, en double aveugle versus placebo, incluant 441 patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à TTR (ATTR), Maurer et al. ont montré que le traitement par Tafamidis (80mg et 20mg) était associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues, des hospitalisations d'origine cardiovasculaire (après 18 mois) et réduisait le déclin de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie (après 6 mois) par rapport au placebo (11).

La commission européenne a octroyé au laboratoire Pfizer® une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour Vyndaqel capsule 61 mg en prise orale quotidienne dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage (wild-type) ou héréditaire chez les patients

adultes présentant une cardiomyopathie ATTR (appelée aussi ATTR-CM). Avec cette nouvelle indication, ce traitement devient donc le premier traitement autorisé en Europe qui a le potentiel de réduire la mortalité et la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints d'une ATTR-CM. Le VYNDAQEL 20 mg dispose quant à lui d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation).

Ces données ont été récemment confirmées par une étude Française, ayant montré une diminution significative des événements cardiovasculaires chez les patients traités par Tafamidis 20 mg (23). Initialement proposé en 20 mg ou 80 mg dans les premières publications, le dosage actuellement proposé, et ayant bénéficié de l'AMM est de 61 mg.

Bien sûr, il existe aussi le versant symptomatologique de la prise en charge thérapeutique, lui aussi dépendant du type d'amylose, ainsi que des atteintes qui en découlent.

Dans l'amylose cardiaque en particulier, les traitements symptomatiques sont la transplantation cardiaque (rare), la pose d'un pacemaker pour les troubles de la conduction ou même un défibrillateur si la FEVG est altérée, une anticoagulation (si fibrillation atriale), ou encore des traitements diurétiques en cas de surcharge hydro-sodée.

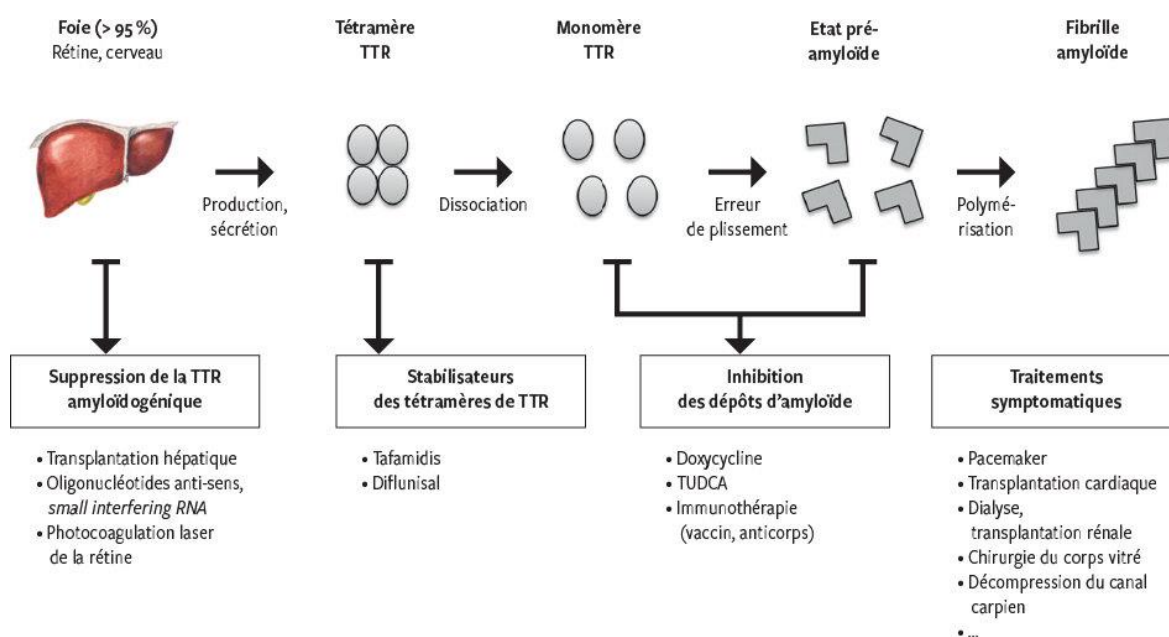


Figure 2 : Physiopathologie et stratégies thérapeutiques pour l'ATTR (16)

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-528/amyloidose-hereditaire-a-transthyretine>

3. Clinique, biologie et examens complémentaires de l'amylose cardiaque :

Dans l'amylose cardiaque, on observe des dépôts autour des cardiomyocytes induisant :

- une augmentation de la rigidité cardiaque (diastole),
- une hypertrophie ventriculaire, et parfois atriale,
- des anomalies contractiles et électriques,
- une perte de cardiomyocytes avec une augmentation de la troponine par toxicité cellulaire,
- ainsi que des dépôts de collagène.

L'amylose cardiaque est une cause sous-diagnostiquée d'insuffisance cardiaque et sa présence constitue un facteur pronostic majeur de l'amylose, avec une espérance de vie variant entre 3 et 3 ans et demi dans la forme sauvage (9).

Les deux précurseurs les plus fréquemment impliqués dans l'amylose cardiaque, et responsables d'une cardiopathie hypertrophique restrictive sont :

- **l'amylose à chaînes légères**, la plus fréquente, représentant plus de 60% des cardiopathies amyloïdes (ou amylose AL, où le précurseur est une chaîne légère d'immunoglobuline, responsable d'une amylose systémique, pouvant toucher également les reins, les tissus mous, le tube digestif et le système nerveux autonome). Elles sont liées principalement aux gammopathies monoclonales (MGUS) ou au myélome.
- et **l'amylose à TTR** (mutée ou sauvage), où le précurseur est la TTR, sous forme de monomère produit par le foie. Ces monomères s'assemblent en tétramères qui transportent les protéines (ex : hormone thyroïdienne, vitamine A), au cours du vieillissement, ou dans le cadre de mutations, la stabilité thermodynamique de la protéine TTR est modifiée pour favoriser la dissociation en oligomères et en monomères, s'accumulant dans les tissus sous forme de fibrilles amyloïdes (9). Cette pathologie a été d'abord reconnue par Andrade au Portugal en 1952, puis au Japon en 1968 et en Suède en 1976 (16). La forme sauvage (ou dite sénile) survient quasi-exclusivement chez des hommes âgés, dont la fréquence augmente avec l'âge pour atteindre 25% à 80 ans (24), mais les mécanismes de cette forme ne sont pas connus. Cette forme est responsable de 10% des insuffisances cardiaques du sujet âgé (25), et le ratio homme/femme diffère en fonction des études. La forme mutée (ou héréditaire) est de transmission autosomique dominante, avec plusieurs types de

mutations (130 mutations décrites (26), dont la plus fréquente est la mutation Val30M et mise en évidence en 1985 (16), chez les patients entre 25 et 30 ans d'origine portugaise, sous la forme de neuropathie). A contrario, certaines mutations touchent principalement ou quasi-exclusivement le cœur (Val122Ile, Ser77Tyr...) (27).

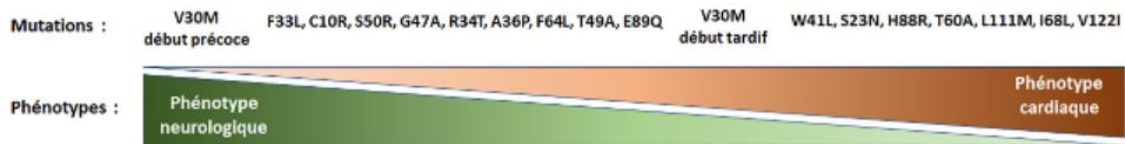


Figure 3 : Ligne de corrélation génotype-phénotype a été proposée par Eicher et al. (28), elle-même adaptée de Rapessi et al. (29).

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0248866320302496?token=D1215C15A2471EBD9AEF056FA5DB35A1EBBAD808984B54192D91C925BD88898A10953933472E0D3777C0AB20F39375F8&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210401130423>

- Les manifestations cliniques classiques, mais non spécifiques, sont (30) :
 - Une dyspnée, révélant l'insuffisance cardiaque restrictive,
 - Des troubles rythmiques à prédominance auriculaire (FA, flutter...), ou des troubles de la conduction tels que des blocs atrio-ventriculaires révélés par des épisodes syncopaux, ou blocs de branche.
 - Des douleurs thoraciques à type d'angor,
 - Ou encore d'autres manifestations cliniques extracardiaques en rapport avec « l'amylose » en général telles que le syndrome du canal carpien, la macroglossie, l'hématome périorbitaire aussi appelé en sémiologie « racoon eyes », l'hypertrophie des glandes salivaires, ainsi que toutes les atteintes neurologiques prédominantes sur le système nerveux périphérique et autonome avec une atteinte axonale pure longueur dépendante (comme chez les sujets diabétiques, donnant des gastroparésies/vomissements incoercibles source de dyskaliémie, des troubles sensitifs, des hypotensions orthostatiques). Il peut aussi exister une cholestase anictérique par infiltration hépatique. L'atteinte rénale est plus fréquemment retrouvée dans l'amylose AL, traduite par une protéinurie, un syndrome néphrotique, et une insuffisance rénale, compliquant 5 à 15% des myélomes (31).

○ Anatomocytopathologie :

Les biopsies extracardiaques ou cardiaques restent la référence diagnostique, mais sont des examens invasifs.

Au microscope, il existe une coloration au rouge Congo, ainsi qu'une biréfringence jaune-vert à la lumière polarisée, et l'immunomarquage est positif à la TTR.

En cas d'amylose généralisée, les prélèvements ne doivent pas obligatoirement intéresser l'organe le plus atteint mais peuvent également cibler d'autres sites où l'atteinte est fréquente, tels que la zone rectale profonde (sensibilité de l'ordre de 80%), les glandes salivaires accessoires (sensibilité de 80 à 85%), ou encore la graisse abdominale péri-ombilicale (sensibilité de l'ordre de 70%).

Quel que soit le type d'amylose, l'aspect histologique est le même (32), par conséquent, il n'y a pas de diagnostic initial du précurseur.

Le typage du dépôt se fait dans une deuxième étape indispensable, à l'aide de l'immunohistochimie et l'immunofluorescence (26).

Au besoin, il est réalisé un test génétique par séquençage identifiant la mutation du gène de la TTR dans la forme génétique. Le diagnostic prénatal peut être proposé dans les formes sévères, notamment dans les neuropathies amyloïdes de type portugais (13).

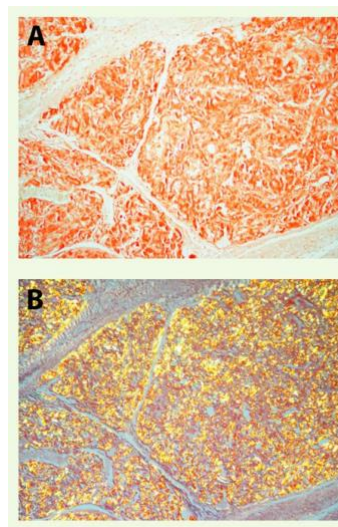


Figure 4 : Biopsies des glandes salivaires

A : dépôts amyloïdes massifs colorés en rouge brique (congo philie)

B : biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée

(15)

<https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2005-v21-n6-7-ms951/011195ar/>

- Biologie :

Les biomarqueurs cardiaques tels que les peptides natriurétiques et la troponine I et T sont fréquemment augmentés, malgré l'absence de coronaropathie (33). A noter qu'il existe un score de gravité pondéré sur ces biomarqueurs dans le cadre de l'amylose cardiaque AL (Mayo Clinic) (34), définissant le protocole de chimiothérapie, et permettant le suivi de ces patients pour lesquels une diminution des marqueurs traduit une réponse au traitement, et un facteur de bon pronostic.

Pour différencier une amylose AL d'une amylose à TTR, il est nécessaire de réaliser une électrophorèse des protides, une immunofixation, un dosage des chaînes libres sériques et la recherche de protéinurie de Bence Jones. Les examens sanguins identifient le pic monoclonal et permettent de quantifier les chaînes kappa et lambda (27).

- L'électrocardiogramme :

L'ECG peut montrer un microvoltage (complexes QRS < 5mm dans les dérivations périphériques et < 10mm dans les dérivations précordiales) détonnant avec une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) échographique, des ondes Q de pseudo-nécrose, ainsi que des troubles de la conduction et du rythme déjà évoqués.

En effet, un bloc atrio-ventriculaire a été observé chez 22% des patients avec une amylose cardiaque, un pattern de pseudo-infarctus dans 85% des cas, ainsi que des élargissements du QRS (35).

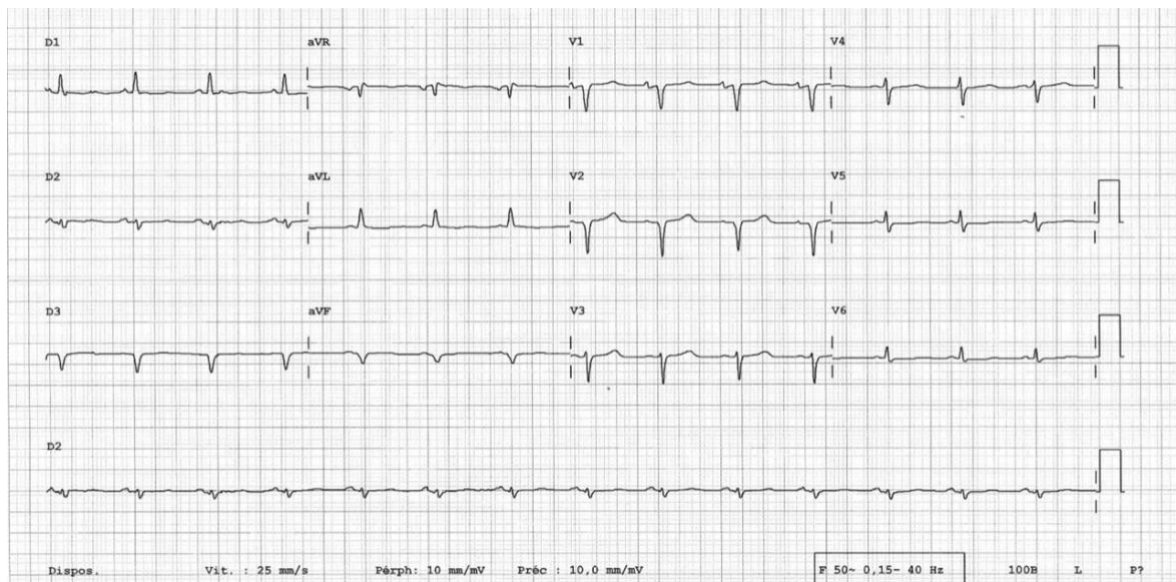


Figure 7 : Électrocardiogramme d'une amylose cardiaque, avec microvoltage et pseudo-ondes Q de nécrose en antérieur

Dr Bisson (CHRU de Tours)

4. Imagerie de l'amylose cardiaque :

Les examens permettant habituellement de suspecter l'amylose cardiaque sont l'échographie transthoracique (ETT), l'IRM cardiaque et la scintigraphie osseuse ; 3 modalités complémentaires qui, jusqu'à il y a quelques années, ne permettaient pas d'affirmer le diagnostic sans analyse anatomopathologique. Cependant, Gillmore et al. ont montré que la scintigraphie osseuse est un examen fiable pouvant permettre désormais de s'exempter d'une analyse histologique chez les patients qui n'ont pas de gammopathie monoclonale, et qui ont déjà été screenés par les 2 autres modalités d'imageries évoquées (2).

○ Échographie transthoracique :

L'amylose cardiaque est souvent suspectée en ETT, examen de première intention, montrant un épaississement des parois ventriculaires droite et gauche, discordant avec les données électrocardiographiques, souvent associé à un aspect granité scintillant (dû à l'hyperéchogénicité des dépôts amyloïdes), un épaississement valvulaire et une dysfonction diastolique. De plus, il existe un profil transmitral restrictif en Doppler Pulsé (33), avec un rapport E/A augmenté. Le rapport E/A est une mesure du flux transmitral en doppler pulsé, correspondant au gradient de pression physiologique retrouvé hémodynamiquement entre l'atrium gauche et le ventricule gauche en proto et en télédiastole. L'onde protodiastolique positive E correspond au remplissage ventriculaire rapide et l'onde télédiastolique A correspond à la contraction auriculaire tardive. Normalement chez l'adulte jeune, dans le rapport E/A, le pic de vélocité de E est en moyenne de 85 cm/s, avec un E/A classiquement égal à 1,5. Les vélocités des ondes E et A tendent à s'inverser avec l'âge avec une contribution plus marquée de la systole auriculaire. Le pic E est principalement influencé, dans l'ordre, par la pression de l'atrium gauche, la relaxation du ventricule gauche, et la pression systolique du ventricule gauche (36).

Il existe une altération du strain longitudinal prédominant au niveau basal et contrastant avec une FEVG normale (33). Le strain est une altération de la fonction de contractilité par analyse de déplacement myocardique bidimensionnel (par « tracking des speckles » : marqueurs acoustiques naturels, mesurant 20 à 40 pixels). Le strain segmentaire indique le raccourcissement d'un segment myocardique par rapport à son état initial dans les différents axes de l'espace : longitudinal, radial et circonférentiel, il est exprimé en pourcentage de modification par rapport à la dimension d'origine : $S = \Delta L/L_0 = [L-L_0/L_0]$ (37).

Par ailleurs, il n'est pas rare d'observer un rétrécissement aortique chez ces patients.

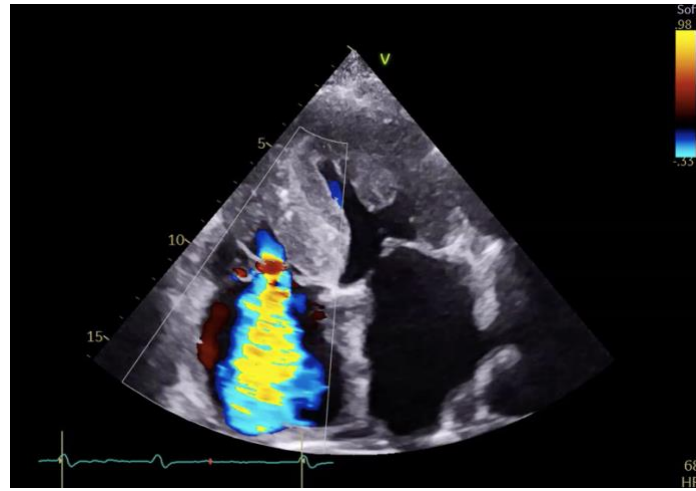


Figure 8 : Image d'une ETT 4 Cavités, avec hypertrophie septale, et aspect granité du myocarde, « trop visible », HVG concentrique, et importante insuffisance tricuspidiennne
(Pr Anne Bernard, CHRU de Tours)

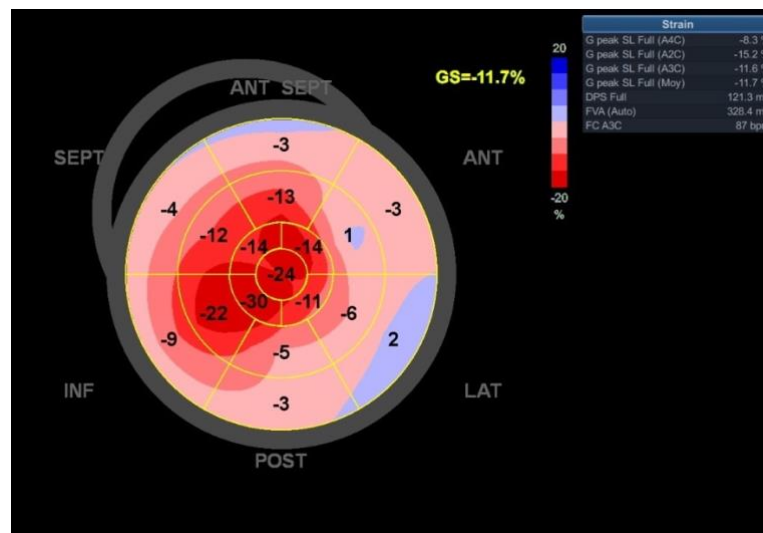


Figure 9 : Altération du strain basal et moyen, avec épargne apicale, facteur de mauvais pronostique dans l'amylose cardiaque (Pr Anne Bernard CHRU de Tours).

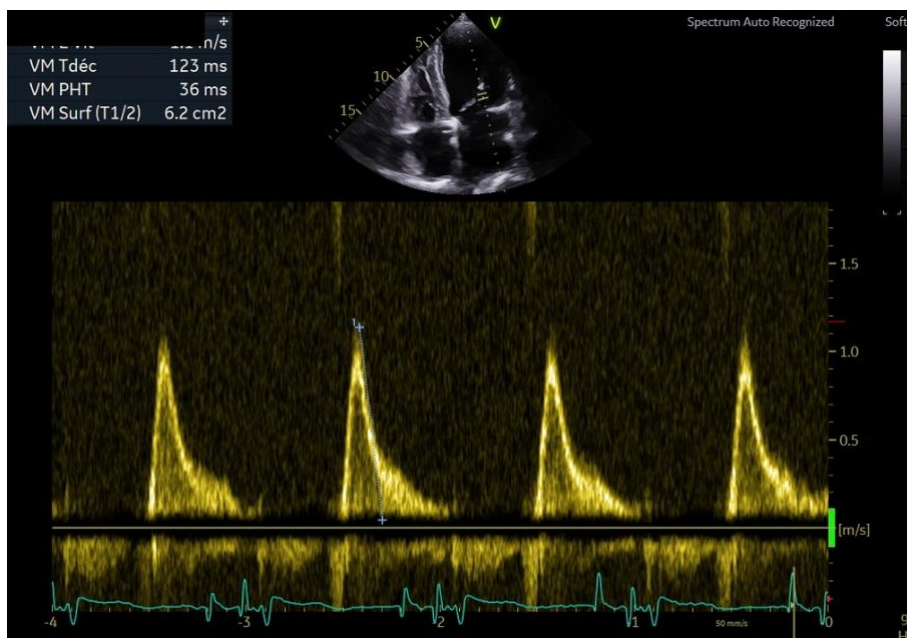
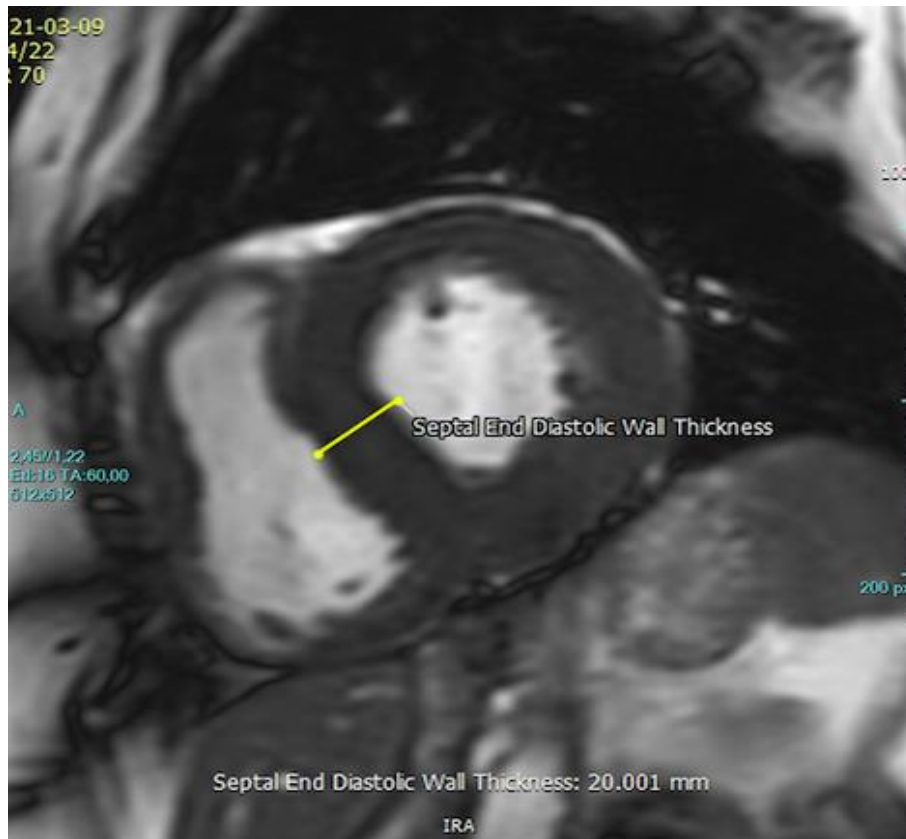


Figure 10 : Profil transmitral restrictif, avec une onde E anormalement ample, ainsi qu'une décroissance très courte de cette dernière, et l'absence d'onde A traduisant une fibrillation atriale surajoutée. (Pr Anne Bernard, CHRU de Tours)

○ IRM :

L'IRM cardiaque est considérée comme une technique très sensible et spécifique pour le diagnostic de l'amylose AL et ATTR, grâce au rehaussement tardif de la fixation du gadolinium, nommé LGE (Late Gadolinium Enhancement) (38). Ce rehaussement est diffus, sous endocardique, circonférentiel et de topographie non coronaire, transmural ou patchy (irrégulier, incomplet), avec un caractère plus diffus dans l'ATTR que dans l'AL, ainsi qu'une atteinte du VD plus fréquente (39) ; le LGE est lié à la mortalité (40). Classiquement, il est observé une importante hypertrophie myocardique du VG (> 17mm), plus sévère dans l'ATTR que dans l'AL, une paroi ventriculaire droite souvent supérieure à 10 mm, un massif atrial dilaté dont il existe parfois des parois épaissies (avec thrombus atrial possible), ainsi qu'un épaississement du septum inter auriculaire et enfin une « myocardial contraction fraction » MCF (SV : stroke volume ou volume systolique / myocardial volume MV ou volume myocardique) abaissée (39). Cette méthode de mesure a montré de bons résultats dans l'étude menée par Tendler et al. sur 66 patients présentant une amylose cardiaque (34 AL et 32 ATTR), avec une valeur prédictive de la survie dans l'amylose à chaînes légères (41). Cette mesure est simple à calculer à partir de mesures de routine (ETT ou IRM), et semble plus adaptée pour évaluer la fraction d'éjection chez ces patients présentant une hypertrophie myocardique. En analyse cinétique, il est, comme en échographie transthoracique, observé un abaissement du strain (-20%), et des anomalies diastoliques (E/A augmenté).



*Figure 11 : IRM cardiaque d'amylose cardiaque à TTR révélant une masse myocardique indexée très élevée (125 g/m²), avec un septum mesuré à 20 mm sur l'étage médian, au sein d'une hypertrophie concentrique
Dr DELHOMMAIS (CHRU de Tours)*

○ Scintigraphie :

Les vecteurs osseux utilisés en scintigraphie osseuse présentent une excellente affinité pour les fibrilles amyloïdes TTR du tissu cardiaque, même si le processus physiopathologique n'est pas totalement connu (38).

En effet, les vecteurs osseux (liés au ^{99m}Tc) utilisés sont :

- Le DPD (acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique)
- Le HMDP (hydroxyméthylène disphosphonate de sodium)
- Le PYP (pyrophosphate de sodium)

Le MDP (acide méthylène diphosphonique) n'est plus utilisé du fait de sa faible sensibilité dans l'amylose cardiaque (42).

Une méta-analyse récente sur les performances diagnostiques de la scintigraphie osseuse dans l'amylose ATTR rapporte une sensibilité et spécificité poolées pour chacun des traceurs :

- de 94,6% (comprise entre 90 et 97%) et 88,4% (comprise entre 81 et 93%) respectivement pour le ^{99m}Tc -DPD ;
- de 87,4% (comprise entre 79 et 93%) et 75,4% (comprise entre 57 et 88%) respectivement pour le ^{99m}Tc -PYP ;
- de 85,7% (comprise entre 66 et 95%) et 97,5% (comprise entre 84 et 99%) respectivement pour le ^{99m}Tc -HMDP.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans les performances diagnostiques de ces différents radiopharmaceutiques (43).

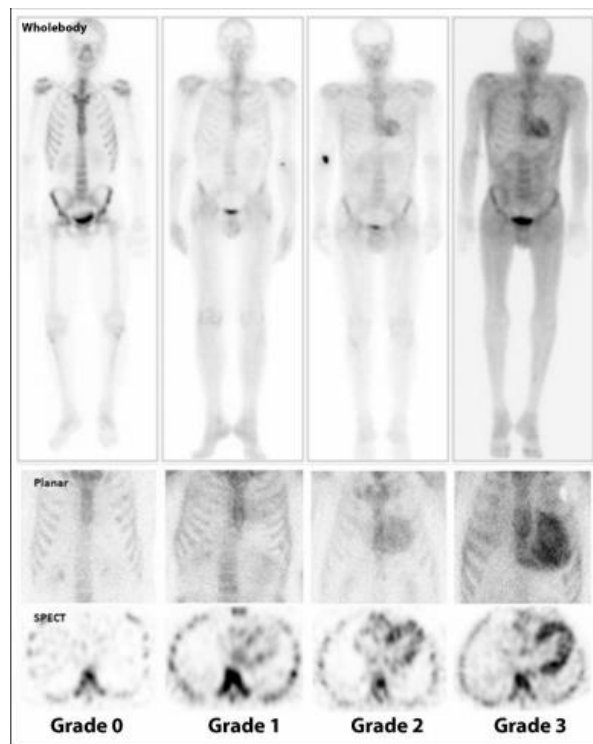
Des critères précis d'interprétation ont été codifiés par la société américaine de cardiologie nucléaire (44).

Un ratio cœur/controlatéral doit être réalisé sur un cliché statique de thorax ; un ratio $\geq 1,5$ est considéré comme positif (figure 1) et un ratio < 1 comme négatif.



*Figure 12 : Exemple de cliché statique antérieur et postérieur avec calcul de ratio (cœur/gril costal controlatéral) dans le cadre d'une amylose TTR.
(Dr BAILLY CHR d'Orléans)*

De plus, il existe une échelle d'analyse semi-quantitative par le biais d'une imagerie TEMP (Perugini) cf. Figure (13) permettant une gradification essentielle au diagnostic non invasif détaillé dans la figure (15) : grade 0 : absence de fixation myocardique, grade 1 : fixation inférieure à la fixation costale, grade 2 : fixation égale à la fixation costale, grade 3 : fixation supérieure à la fixation costale, avec diminution voire absence de fixation costale (1).



Score visuel utilisé pour grader l'intensité de la fixation cardiaque sur les acquisitions planaire corps entier (haut) et thoracique (milieu), et sur les acquisitions SPECT thoraciques (bas) (de gauche à droite : grades 0, 1, 2 et 3).

Figure 13: Gradation visuelle selon Perugini en scintigraphie osseuse de l'intensité de fixation cardiaque (1).

Les critères d'interprétation finaux proposés sont les suivants :

- Scintigraphie positive : score de Perugini \geq grade 2, ou avec un ratio cœur/controlatéral $> 1,5$
- Scintigraphie équivoque : score de Perugini grade 1 et/ou ratio cœur/controlatéral compris entre 1 et 1,5
- Scintigraphie négative : score de Perugini grade 0 avec ratio cœur/controlatéral < 1

A noter que les amyloses cardiaques AL, ne fixent pas les traceurs osseux sus-décrit, ou parfois très légèrement (environ 10% des cas (45)). Par conséquent, une scintigraphie négative ne pourra pas éliminer une amylose AL.

La scintigraphie osseuse joue un rôle clé dans la démarche diagnostique d'après ce consensus international validant l'utilisation des radiopharmaceutiques à tropisme osseux dans le diagnostic de l'amylose à TTR (2).

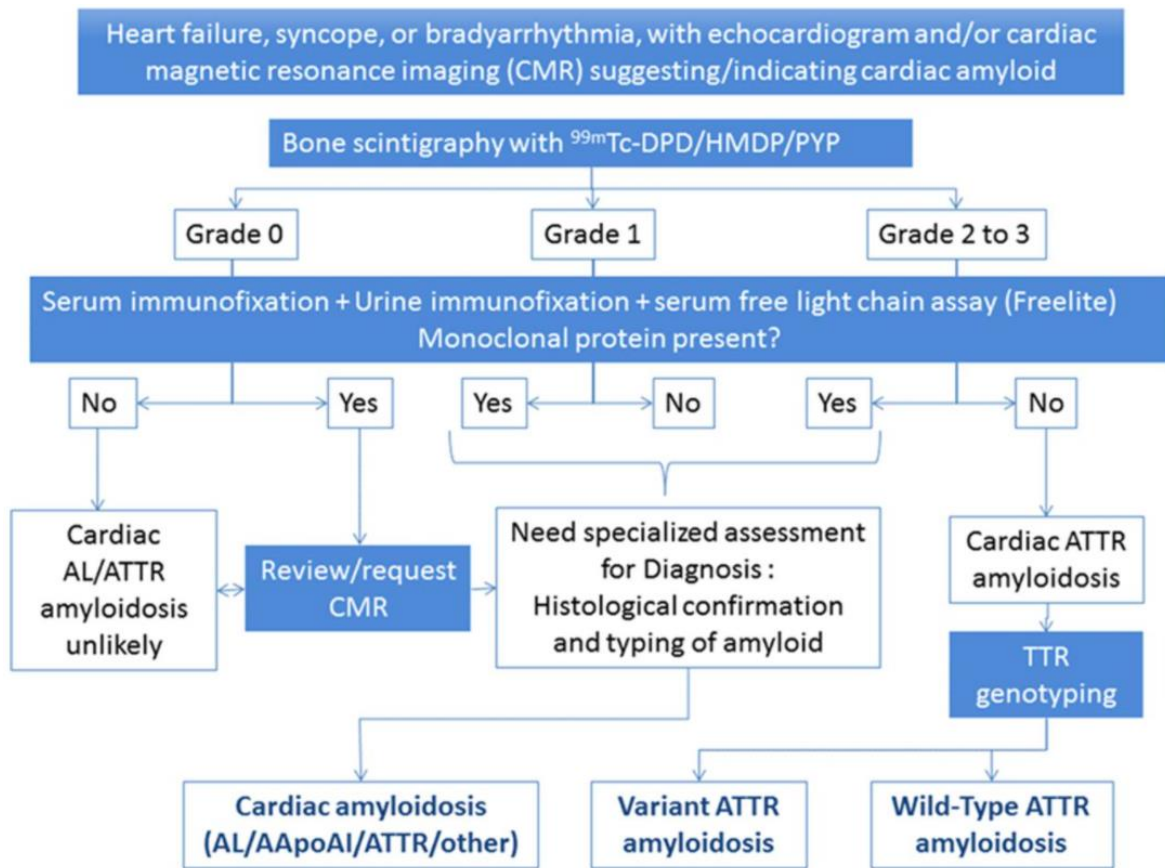


Figure 14 : Algorithme diagnostique des patients suspectés d'amylose cardiaque (2)

Le délai entre l'injection et l'acquisition des images a été étudié, en fonction du médicament radiopharmaceutique utilisé. Certains centres réalisent l'imagerie à 1h post-injection, permettant un protocole plus court, une meilleure sensibilité, au prix d'une baisse de la spécificité, notamment en raison d'une activité vasculaire persistante. L'analyse semi-quantitative a été montrée comme plus stable à ≥ 2 heures post-injection (4) permettant d'améliorer la spécificité en cas d'activité vasculaire importante sur les acquisitions précédentes. Selon les critères de l'ASNC, le traceur PYP permet une acquisition à 1 heure après injection, puis une seconde réalisée à 3 heures si l'activité vasculaire persiste (44).

En résumé, dans la pratique courante, il semble que le marqueur le plus performant soit le DPD, le plus accessible soit le HDP, et le plus rapide soit le PYP.

En 2017, la valeur pronostique de la scintigraphie aux traceurs osseux a également été décrite (figure 15) sur une cohorte de 602 patients avec une amylose à TTR, incluant 377 avec une ATTRwt (forme sauvage) et 225 avec une ATTRm (forme mutée), cependant il n'a pas été démontré de significativité pronostique en fonction des grades de Perugini (3).

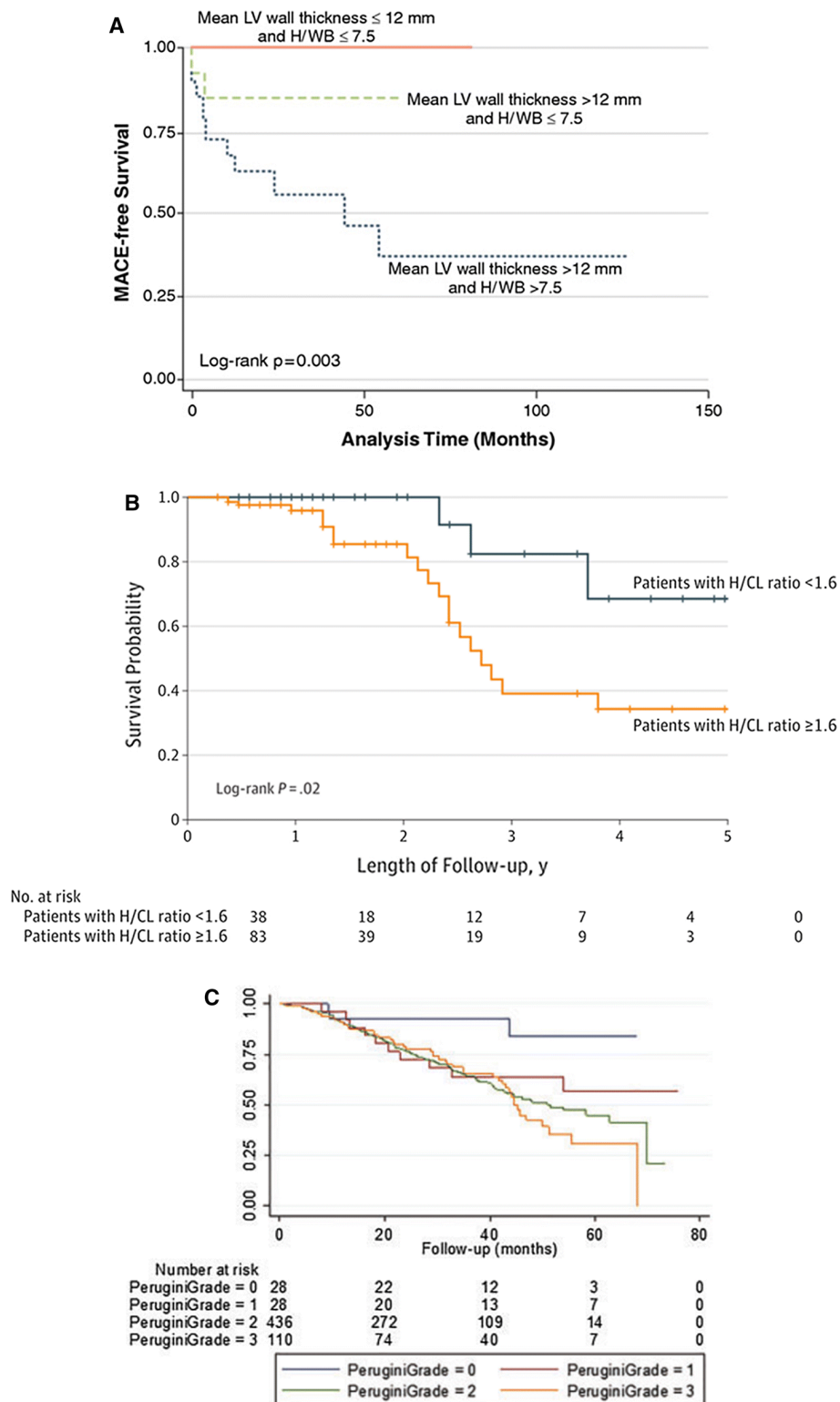


Figure 15 : Courbes de survie en fonction des paramètres issus de la scintigraphie osseuse dans l'amylose cardiaque ATTR(3).

- Autres explorations d'imagerie moléculaire :

Plusieurs médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons, développés en TEP dans le cadre des recherches sur la maladie d'Alzheimer, ont également été évalués dans l'amylose AL et ATTR et semblent prometteurs (38).

Une méta-analyse, avec un total de 98 sujets, a également été réalisée sur les performances de la TEP amyloïde dans le diagnostic de l'amylose cardiaque, avec une sensibilité poolée de 95% et une spécificité de 98%. Cette technique TEP permet également une étude quantitative, et pourrait permettre de différencier l'atteinte AL de l'atteinte ATTR (46).

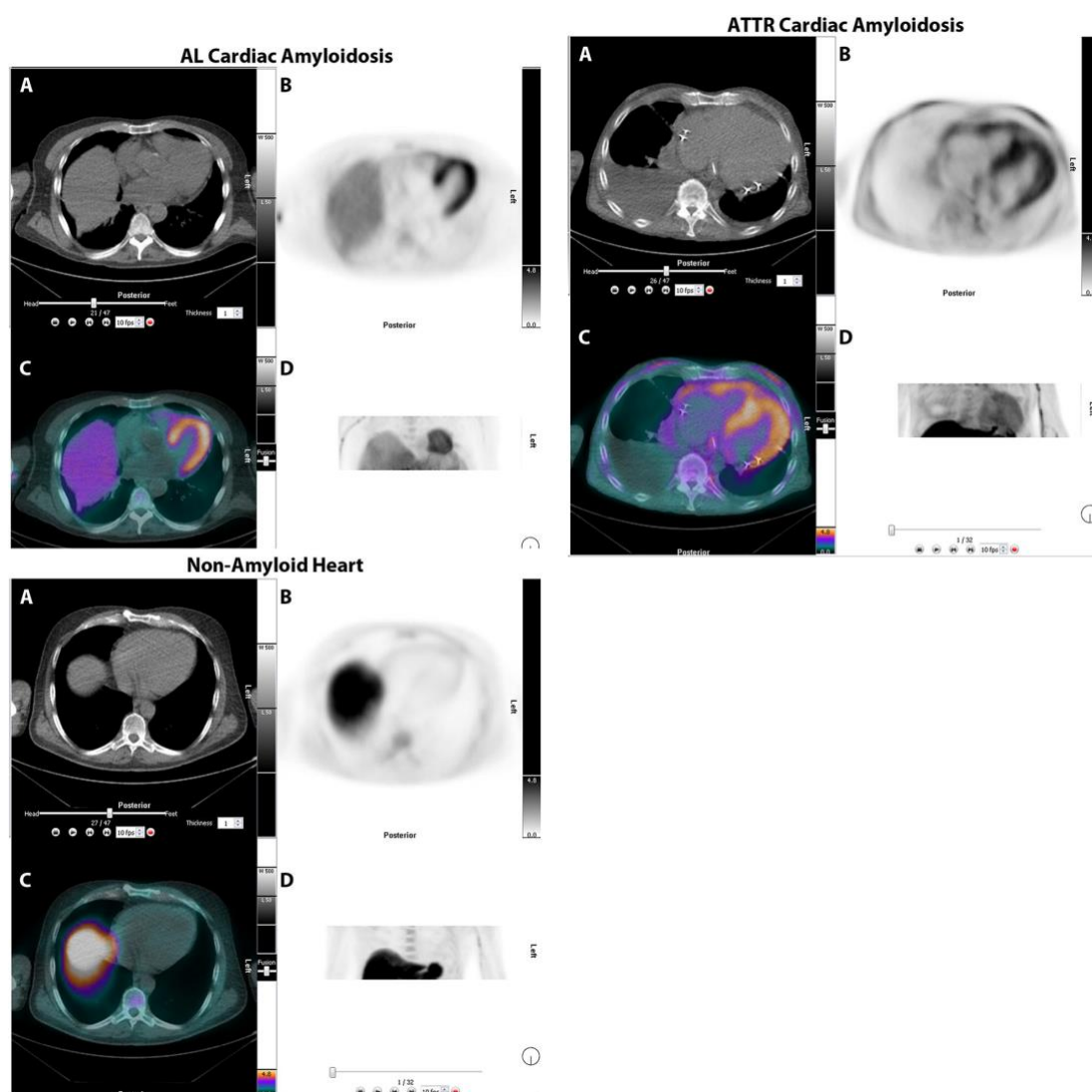


Figure 16 : Résultats de TEP au ^{18}F -Florbetapir chez un patient porteur d'amylose AL, chez un patient porteur d'amylose ATTR et chez un patient sans amylose cardiaque (4).

La place de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG reste encore à définir, mais certaines études reprises dans une revue récente de la littérature suggèrent un rôle potentiel à la recherche d'une atteinte inflammatoire active métaboliquement des dépôts amyloïdes (47).

L'atteinte amyloïde cardiaque à TTR entraîne également une dénervation sympathique, reflet de la cardiomyopathie, visualisable sur des acquisitions précoces en scintigraphie à la ^{123}I -MIBG (48). Deux images statiques centrées sur le thorax sont réalisées à 15 minutes et 4 heures post-injection, pour calculer un ratio cœur/médiastin précoce et tardif, ainsi qu'un wash-out [(rapport cœur/médiastin précoce – rapport cœur/médiastin tardif) / rapport cœur/médiastin précoce]. Les critères de positivité pour la dénervation sympathique sont définis par un ratio cœur/médiastin tardif < 2 ou un wash-out $> 20\%$ (48). Ces résultats sont corrélés à l'atteinte visualisée en scintigraphie osseuse. Une tomoscintigraphie permet également d'étudier de façon régionale la dénervation sympathique.

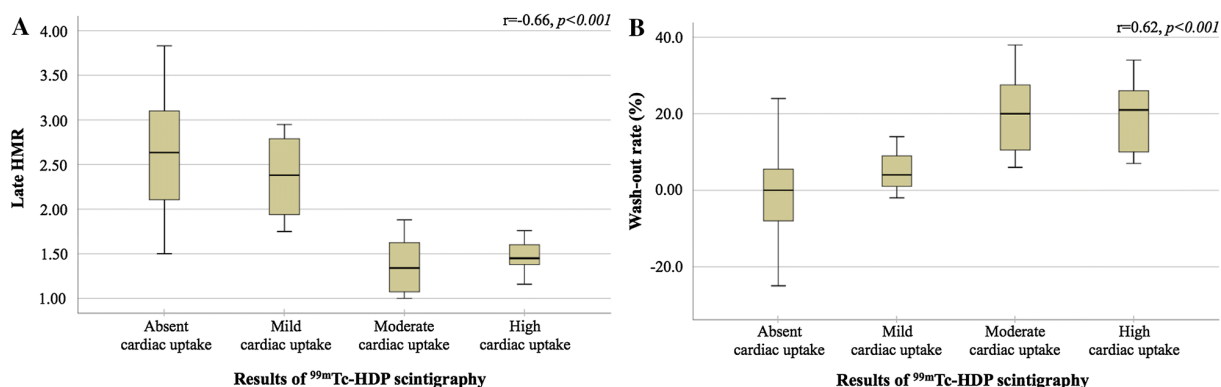


Figure 17 : Résultats du ratio cœur/médiastin tardif (Late HMR) et du wash-out selon les résultats de la scintigraphie osseuse (48).

Une étude récente a également montré dans l'amylose ATTR de forme familiale que les anomalies visualisées sur la scintigraphie à la ^{123}I -MIBG étaient plus précoces que celles visualisées en scintigraphie osseuse (49).

Une étude de cohorte menée par Abulizi et al. sur 27 patients suspects d'amylose cardiaque a réalisé une TEP au ^{18}F -Na et une IRM cardiaque (images fusionnées), accompagnés d'une preuve histologique (gold standard), afin d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP au ^{18}F -Na. Cette dernière a montré de bonnes performances diagnostiques lorsqu'une analyse semi-quantitative était utilisée, cependant le contraste étant faible, cela pouvait induire des difficultés d'interprétations de routine (5).

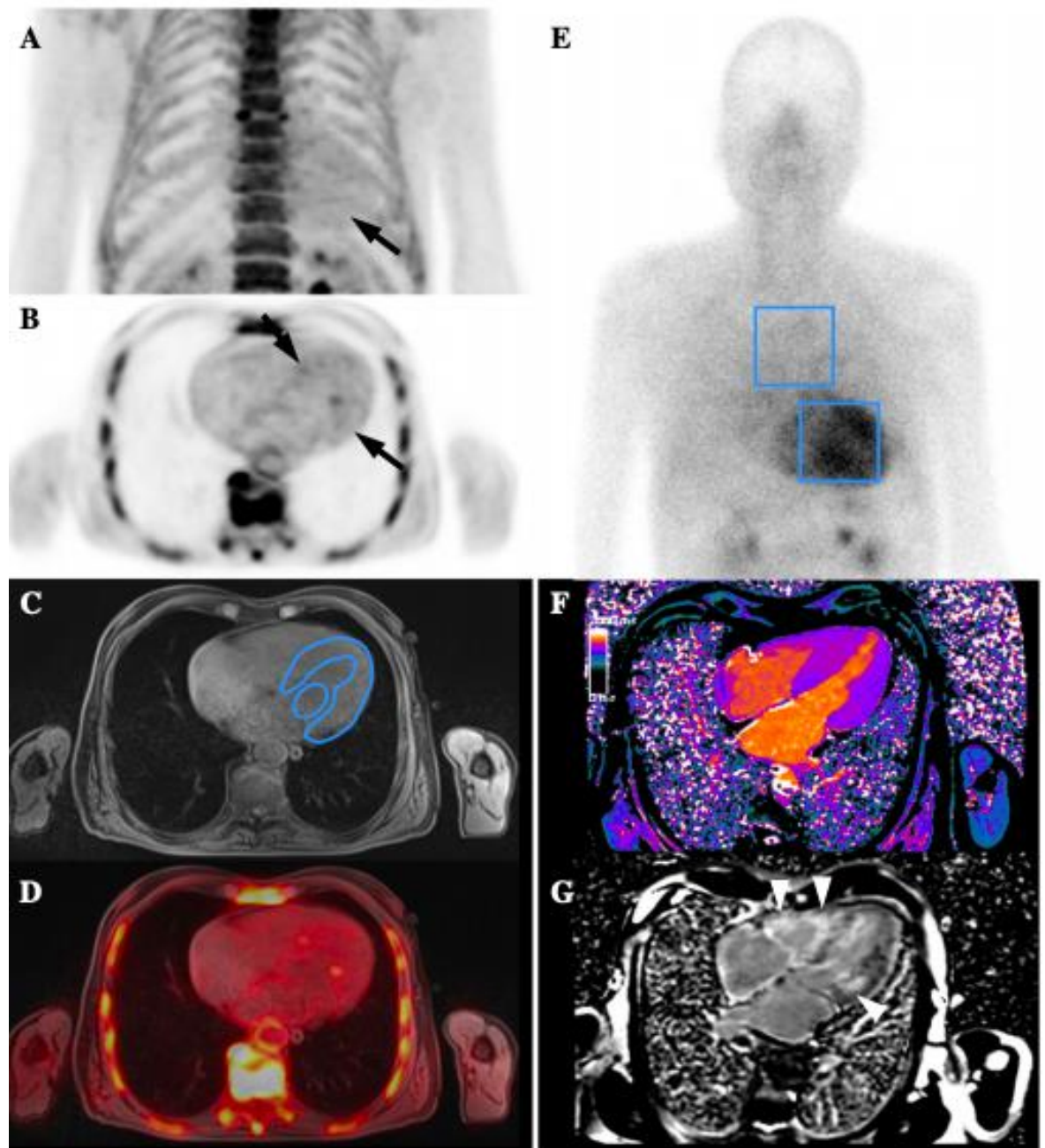


Figure 18 : Imagerie cardiaque fusionnant l'imagerie TEP au ^{18}F -Na et l'IRM cardiaque dans l'étude cohorte du Dr Abulizi (5)

Des études commencent à s'intéresser à une atteinte microcirculatoire dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, à l'aide de la TEP à l'ammonium 13 (10), que nous détaillerons par la suite.

5. Résumé des caractéristiques de l'amylose cardiaque :

Le tableau 2 rapporté ci-dessous reprend globalement les principales caractéristiques cliniques et des examens complémentaires des amyloses cardiaques AL et ATTR (27).

Type d'amylose	Amylose AL	Amyloses à transthyrétine			
		Forme Hériditaire			Forme « Sénile »
		Mutations	Mutation	Mutation	
		Val122Ile Ser77Tyr...	Val30Met Stade tardif	Val30Met Stade précoce	
Clinique	Age moyen (an) Ethnie, pays ou sexe préférentiel Manifestations Extra-cardiaques Hypotension orthostatique, dysautonomie	60 Noir > Blanc Myélome, Gammopathie Canal carpien, insuffisance rénale, macroglobulie, dysphonie	50 Blanc et noir (Prévalence de la mutation chez les sujets noirs : 3,6%) Canal carpien	50 Caucasien Neuropathie Canal carpien	75 Portugais Neuropathie au premier plan, canal carpien
ECG	Microvoltige Pseudo-onde Q	+++ +++	+++ +++	++ +++	- +
Biomarqueurs	BNP et Troponine	+++	+++	++	+
Echocardiographie	Hypertrophie VG FEVG Strain VG globale Profil transmittal restrictif Autres anomalies	++ Normale ou ↓ Altération plus importante que ne le suggère la FEVG +++ Hypertrophie VD, Epanchement péricardique Diminution du débit cardiaque	+++ Normale ou ↓ Altération plus importante que ne le suggère la FEVG ++ Hypertrophie VD, Diminution du débit cardiaque Epanchement péricardique	+++ Normale ou ↓ Altération plus importante que ne le suggère la FEVG ++ Hypertrophie VD, Diminution du débit cardiaque	+++ Normale ou ↓ Altération plus importante que ne le suggère la FEVG ++ Hypertrophie VD, Diminution du débit cardiaque
IMR cardiaque	Rétardissement tardif (gadolinium) Aspect « patchy »	++ +++	++ +++	++ ++	- +
Scintigraphie nucléaire	DPD ou HMPD	+	+++	+++	(dépend du degré d'atteinte cardiaque)
Anatomopathologie	Rouge congo Immunomarquage	+++ Kappa ou lambda +++ (le marquage transthyrétine peut-être positif).	+++ Transsthyrétine positif	+++ Transsthyrétine positif	+++ Transsthyrétine positif
Autres éléments diagnostiques		Ig monodonale, Chaîne légère (Kappa ou lambda) dans le sang ou les urines	Mutation du gène de la transthyrétine	Mutation du gène de la transthyrétine	Mutation du gène de la transthyrétine Diagnostic d'élimination (Marquage transthyrétine positif avec mutation négative)

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques cliniques et paracliniques des amyloses cardiaques (50)

b. Rappels sur la maladie coronarienne, les flux et la réserve coronaire

1. Épidémiologie de la maladie coronarienne :

La maladie coronarienne est une des premières causes de mortalité dans le monde, avec 7,4 millions de décès en 2015 (51), et la première cause de décès en France pour les plus de 65 ans et les femmes, avec 140 000 décès par an (en 2018), soit environ 400 par jour. Ce nombre est nettement supérieur aux décès imputables aux accidents de la route estimés à 3248 morts, soit 9 par jour (52).

D'après le site de la sécurité sociale, en France, en 2017, la maladie coronarienne est la 4^{ème} ALD après le diabète, le cancer et les maladies psychiatriques longue durée (53), avec 1 210 620 personnes (dont 72% d'hommes et 29% de femmes). Cette prévalence tend à augmenter, du fait d'une amélioration de la sensibilité des outils diagnostiques, et d'une amélioration du pronostic de ces patients dont le parcours de soin est de mieux en mieux défini (54).

2. Physiopathologie de la maladie coronarienne :

La vascularisation coronaire est catégorisable en 3 segments dépendant de leur calibre et de leur fonction :

- Le segment proximal, représenté par l'artère coronaire droite (CD), et le tronc commun (TC), lui-même divisé en artère interventriculaire antérieure (IVA), et l'artère circonflexe (Cx). Ces artères ont une fonction de conductance et offrent une résistance négligeable du flux sanguin coronaire. Ce sont ces artères dont le diamètre est d'approximativement 0,5 à 5 mm, qui sont visibles à la coronarographie (figure 19B).
- Le segment intermédiaire, représenté par les pré-artérioles, dont la fonction est de maintenir la pression aux artérioles. Leur diamètre est d'environ 100 à 500 micromètres.
- Le segment distal, représenté par les artérioles intra murales, permettant une régulation métabolique du flux sanguin myocardique, variant en fonction des besoins en oxygène du myocarde. Leur diamètre est inférieur à 100 microns, et ont un tonus de repos élevé, se dilatent en réponse à la libération de métabolites par le myocarde, à la suite d'une augmentation des besoins en oxygène. Cela permet une diminution

des résistances dans l'ensemble du réseau, et une diminution de la pression dans les pré-artérioles distales.

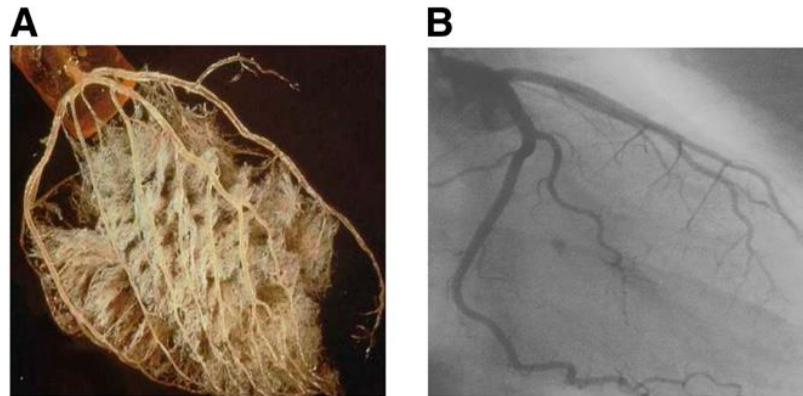


Figure 19 : Photographie macroscopique illustrant l'abondance de la microcirculation, appartenant au segment distal (A), comparativement aux segment proximal visible en coronarographie (B) (6)

La maladie coronarienne regroupe plusieurs entités dont la conséquence est l'ischémie myocardique.

L'athérosclérose est la principale cause d'insuffisance coronarienne, dont les facteurs de risque cardiovasculaire favorisent l'apparition (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, tabagisme, obésité, âge, sexe).

Pour rappel, le développement des plaques athéromateuses réduisant la lumière coronarienne est un processus évolutif, s'effectuant sur plusieurs années.

En revanche, d'autres étiologies peuvent induire elles aussi une ischémie myocardique, telles que l'inflammation focale et/ou diffuse (myocardite par exemple), ou encore les pathologies infiltratives (dont la pathologie amyloïde qui nous intéresse ici).

3. Scintigraphie myocardique de perfusion :

La scintigraphie de perfusion myocardique permet l'évaluation de la perfusion myocardique relative grâce à l'administration par voie intraveineuse d'un médicament radiopharmaceutique. Elle permet de déceler les territoires ayant un déficit relatif de la fixation et donc de perfusion myocardique (ischémie et infarctus).

Cette évaluation relative peut être réalisée au repos et/ou après un test de provocation d'ischémie (pharmacologique ou épreuve d'effort) ou au décours immédiat d'un épisode aigu à partir des acquisitions TEMP.

Lors des acquisitions tomographies synchronisées à un signal électrocardiographique (TEMPS : tomographie d'émission monophotonique synchronisée), il est possible d'évaluer simultanément la perfusion et la cinétique segmentaire et globale du ventricule gauche (55).

Pour réaliser l'acquisition dite « de stress », il existe 3 procédés possibles : l'épreuve d'effort seule, consistant en un effort sur tapis ou sur vélo, l'épreuve de stress pharmacologique, par des agents pharmacologiques simulant un effort, ou encore l'épreuve mixte, couplant l'effort et le stress pharmacologique.

Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) principalement utilisés en France, sont le ^{99m}Tc -sestamibi, la ^{99m}Tc -téetrofosmine ou le Thallium 201 (^{201}Tl).

Le Thallium 201 est un analogue du potassium, absorbé par les myocytes viables, par transfert actif (pompe Na/K ATPase), et ce, de façon proportionnelle au flux sanguin. Toutefois, la faible énergie du photon γ qui en est émis (80KeV), et sa longue période physique (73 heures) ne sont pas optimales, aussi bien d'un point de vue imagerie que de radioprotection (dose efficace plus importante). Pour ce qui est des traceurs technétiés, les 2 MRP se fixent sur les membranes mitochondriales, et ne montrent pratiquement aucune redistribution après l'absorption initiale, avec un pic de photon γ autour de 140 KeV. Ces paramètres sont plus optimaux pour les caméras actuelles en termes de détection (56).

L'interprétation de cet examen consiste à comparer les acquisitions de repos et de stress, afin de déceler une anomalie de perfusion du myocarde. Ainsi un défaut perfusionnel de stress non retrouvé au repos, traduit classiquement un phénomène ischémique, et un défaut perfusionnel de stress persistant au repos peut quant à lui traduire un territoire nécrotique. Cependant, cet examen est parfois mis en défaut par certains artéfacts digestifs, ou autres phénomènes d'atténuation, dont l'acquisition synchronisée à l'ECG permet souvent de s'affranchir, ou au contraire, de révéler de réels troubles cinétiques segmentaires. De plus, de par le caractère « relatif » de la fixation, une atteinte tri-tronculaire équilibrée peut constituer un faux négatif, en risquant de sous-estimer l'étendue des lésions (57).

D'autres modalités se développent, en particulier la mesure de la microcirculation coronaire, dont l'acquisition dynamique permet, avec la nouvelle technologie TEMP-CZT, la mesure des flux (MBF : Myocardial Blood Flow) et de la réserve coronaire (MFR : Myocardial Flow Reserve ou MFR : Coronary Flow Reserve) (6,58–63) .

4. Évaluation des flux et de la réserve coronaire :

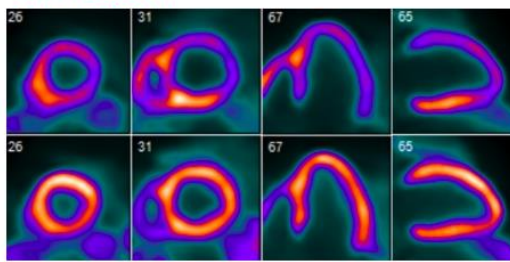
Les flux myocardiques au repos et en condition d'hyperhémie (en ml/min/g de tissu), à partir desquels un ratio, appelé réserve coronaire (ou MFR) peut être calculé.

Une réduction de la MFR est observée en cas de sténose des artères coronaires épiscopardiques (64) ; cependant, une altération de la MFR, en l'absence de sténose coronaire macroscopique visible à la coronarographie, traduit plutôt un dysfonctionnement microcirculatoire (6). Ainsi, cette étude de flux permet aussi de mettre en évidence une atteinte microcirculatoire notamment chez les patients diabétiques (65).

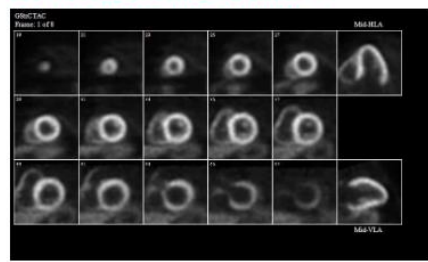
L'évaluation des flux et de la réserve coronaire a été rendue possible grâce à la TEP au Rubidium 82, l'Oxygène 15 ou encore à l'Ammonium 13.

Les performances de la TEP sont excellentes, grâce à l'analyse combinée de la perfusion, du gating, de la mesure de la MFR, ainsi que du score calcique (66), et permettent une évaluation pronostique fiable (7,67), ainsi qu'une valeur prédictive négative atteignant 97% lorsque l'examen est normal (68).

Focal disease



LV function and volumes



Atherosclerosis burden



Diffuse disease + CMD

Quantitative myocardial blood flow and CFR

	Rest	Stress	CFR
LAD	0.90	1.40	1.56
LCX	0.84	1.19	1.42
RCA	0.83	0.99	1.20
Global LV	0.86	1.21	1.41

Normal CFR >2

Figure 20 : Exemple d'exploration MFR par modalité TEP (^{82}Rb)
<https://esc365.escardio.org/Congress/179570-myocardial-bloodflow>

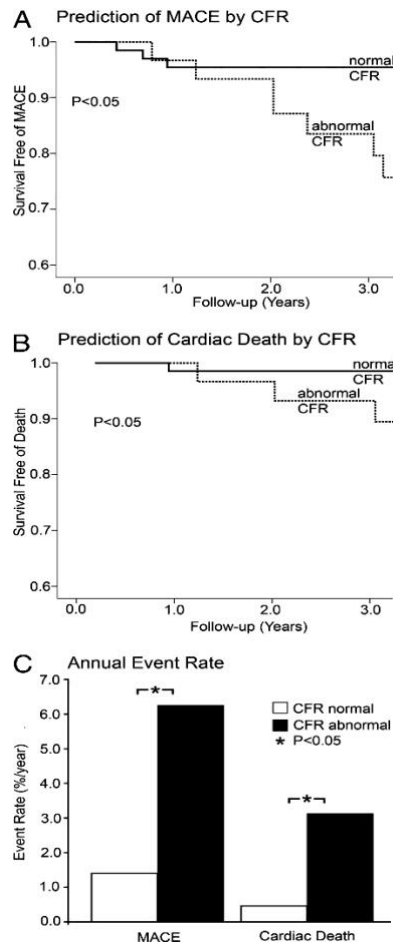


Figure 21: Valeur prédictive de la MFR en TEP, sur 3 ans de suivi chez 229 patients (7)

Aux bonnes performances de cette modalité, s'ajoute une moindre exposition aux rayonnements, du fait de demi-vies plus courtes des radiopharmaceutiques (ex : 75 secondes pour le ^{82}Rb).

Cependant, cette modalité étant encore peu disponible en France, nous nous sommes tournés vers une technologie plus accessible à ce jour, qui est la TEMP-CZT.

En effet, Wells et al. ont montré sur un modèle porcin la faisabilité du calcul des flux et de la réserve coronaire en caméra de scintigraphie conventionnelle cadmium-zinc-telluride (63) ; depuis, plusieurs équipes, dont la nôtre, calculent les flux et la réserve coronaire lors de scintigraphies de perfusion myocardique (58,69–71).

De plus, certaines études ont comparé l'imagerie TEP à la TEMP, et ont retrouvé des performances comparables, aussi bien pour la TEP $^{13}\text{N-NH}_3$ (61) qu'au Rubidium 82 : ^{82}Rb (60) ou encore à l'oxygène 15 : ^{15}O (58).

II. DEUXIÈME PARTIE : ÉLABORATION DU PROTOCOLE D'ÉTUDE

a. Contexte et justification scientifique de la recherche, état actuel des connaissances

1. Microcirculation dans l'amylose cardiaque :

Une étude se rapportant à l'atteinte microcirculatoire de l'amylose cardiaque a été menée par Dorbala et al. (10) sur 21 patients atteints d'amylose cardiaque, révélant que le dysfonctionnement microcirculatoire coronarien (diminutions du MBF et de la MFR, à l'aide d'imagerie TEP utilisant le ^{13}N) était très répandu chez ces sujets, même en l'absence d'atteinte coronarienne épigardique, ce qui pourrait expliquer les symptômes angineux (10).

Par ailleurs, la réduction de la MFR a aussi été décrite en échographie de contraste (72).

2. Thérapeutique de l'amylose cardiaque, en particulier, le Tafamidis :

Comme mentionné plus haut, l'essai de phase 3 multicentrique, international, en double aveugle versus placebo de Maurer et al. incluant 441 patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à TTR, a montré que le Tafamidis (80mg et 20 mg) était associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire (après 18 mois) et réduisait également le déclin de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie (après 6 mois) par rapport au placebo (11).

En effet, l'étude Française de Bézard et al. présentée par l'ESC (European Society of Cardiology) en 2021 sur la population (réelle) traitée par Tafamidis, en particulier les patients avec une amylose ATTR (443 avec une forme sauvage et 225 avec une forme mutée), de novembre 2008 à novembre 2018, a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires chez les patients traités par Tafamidis 20 mg (23).

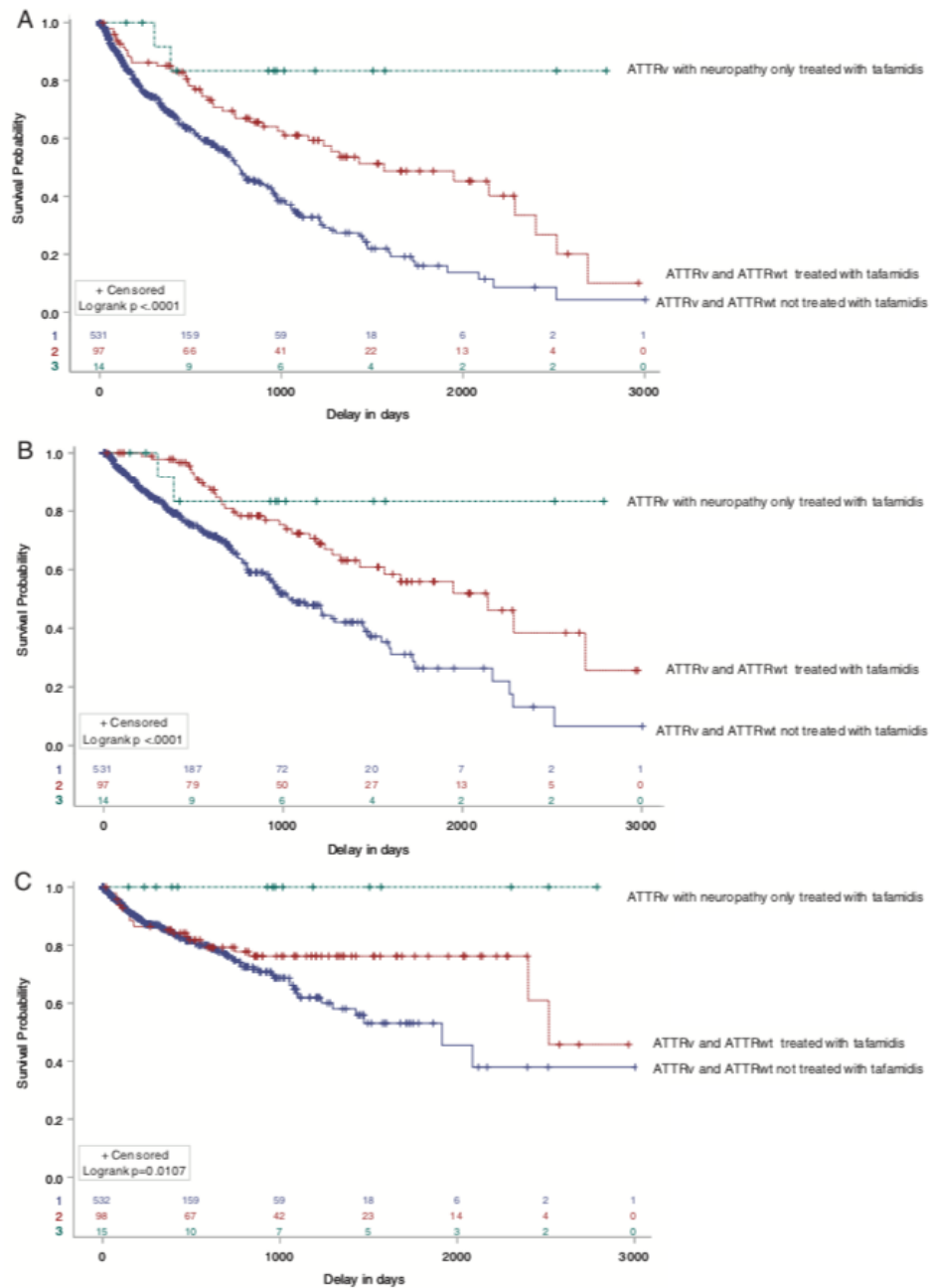


Figure 22 : Survenue d'évènements cardiovasculaires : A : Décès, transplantation cardiaque ou décompensation cardiaque ; B : Décès ou transplantation cardiaque ; C : Décompensation cardiaque. Les patients censurés sont les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, ou ayant changé de traitement (tels que patisiran, inotersen ou diflunisal) (11).

En revanche, à notre connaissance, l'évaluation de la microcirculation dans l'amylose cardiaque traitée par Tafamidis, n'a pas été étudiée.

b. Objectifs de l'étude

1. Objectif et critère d'évaluation principal :

L'objectif principal est de montrer une amélioration de la dysfonction circulatoire après 24 mois de traitement (par Tafamidis). Le critère d'évaluation sera la comparaison de la MFR et MBF (stress/repos) avant et après traitement, en utilisant la technologie TEMP-CZT.

2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires :

L'objectif secondaire est de confirmer la dysfonction circulatoire décrite en TEP dans l'amylose cardiaque à transthyrétine. Pour cela, nous effectuerons les mesures MFR et MBF (stress/repos) à l'inclusion, en utilisant la technologie TEMP-CZT.

3. Hypothèses de l'étude :

Nous avons pour objectif de confirmer les résultats de Dorbala et al. (10) montrant une baisse significative du flux coronaire myocardique (MBF) et de la réserve coronaire myocardique (MFR) au stress, à l'aide d'une acquisition dynamique par TEMP-CZT, chez les patients avec une amylose cardiaque à TTR confirmée, sans atteinte épicaudique, et sans aucun traitement de l'amylose cardiaque encore instauré.

Nous évaluerons ensuite s'il y a une amélioration du MBF et MFR après 24 mois de traitement par Tafamidis. Ce traitement a montré une réduction de la mortalité toutes causes confondues, ainsi que des hospitalisations en lien avec des pathologies cardiovasculaires (après 18 mois de traitement) et a montré une réduction du déclin fonctionnel, et une amélioration de la qualité de vie (après 6 mois de traitement), en comparaison au placebo, chez les patients atteints d'amylose cardiaque à TTR (11). Cependant, à notre connaissance, l'effet sur la microcirculation n'a jamais été étudié, et pourrait éventuellement constituer un autre nouveau biomarqueur.

c. Conception de l'étude

1. Type d'étude, et schémas de l'étude :

Ce projet est une étude interventionnelle, à risques et contraintes minimales, de catégorie 2 (loi Jardé de 2012).

En effet, les examens effectués dans le cadre de cette étude font partie des soins courants de ces patients à haut risque cardio-vasculaire, et ne présentent donc pas une exposition supplémentaire aux rayonnements ionisants. Ceci est justifié dans la partie ci-dessous intitulée « critères de sécurité ».

L'étude AMYTRE est une étude ouverte, prospective, non-randomisée tricentrique (Orléans, Tours, Angers), avec un seul groupe de patients.

Nous allons inclure les patients dont le diagnostic d'amylose cardiaque à TTR a été confirmé, notamment en scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc (PYP ou HMDP), avec un grade 2 ou 3 (2,73,74), en fonction de l'algorithme diagnostique décrit ci-dessus proposé par Gillmore et al. (cf. Figure 14), et répondant aux critères d'inclusion/exclusion.

Ces patients ont souvent une insuffisance cardiaque débutante, ou une fonction ventriculaire gauche altérée, et/ou des douleurs angineuses. En rapport avec les recommandations de l'ESC (75), les coronaropathies doivent être dépistées. C'est pourquoi une imagerie myocardique non invasive de base sera réalisée, dans le cadre des soins courants.

La TEMP-CZT sera complétée par un temps dynamique permettant d'évaluer en même temps la réserve et le flux coronaire (MBF et MFR), à l'aide d'une CZT Discovery NM530c (GR Healthcare Haïfa, Israël) dans les 3 centres. Une imagerie de contrôle après 24 mois de traitement sera réalisée, dans les mêmes modalités.

Le tableau (3) ci-dessous résume la chronologie de l'étude :

	Avant inclusion	A l'inclusion (= T0)	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Évaluation clinique, radiologique et biologique pour l'amylose à TTR						
Suivi clinique						
Échocardiographie transthoracique (ETT)						

population, ou encore sur certains facteurs de risque comme le diabète, pouvant induire certains faux positifs, voire sur la mise en évidence de lésions coronaires non ou modérément significatives).

3. Cadre économique-législatif :

○ Consentement éclairé écrit :

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, et aux dispositions légales, tout sujet présélectionné sera préalablement informé par l'investigateur des objectifs de l'étude, de son déroulé, de sa durée, de ses contraintes et de ses risques prévisibles.

Il est de plus précisé au sujet qu'il est libre de refuser de participer ou de se retirer à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice de ce fait.

Un document rempli par l'investigateur, résumant les renseignements donnés, sera remis à chaque sujet. Après s'être assuré de la bonne compréhension des informations par le patient, nous recueillerons son consentement écrit pour participer à l'étude.

○ Secret professionnel, confidentialité, anonymat des patients :

Les investigateurs des différents centres sont soumis au secret professionnel. Les données et les résultats qui seront recueillis seront anonymes.

Les représentants des investigateurs seront soumis au même secret professionnel que le corps médical. Toutefois, dans le cas où une prise en charge médicale sera souhaitable à la découverte d'anomalies au cours de l'étude, le patient sera adressé à son médecin traitant et/ou cardiologue, avec un courrier remis en main propre.

Toutes les données des examens seront dans un cahier d'observation, anonymisées, consultables par le promoteur et constitueront des données sources pour cette étude.

○ Gestion des données :

- Recueil des données

La saisie des données patient sera réalisée par l'investigateur de chaque centre lors de l'entretien d'inclusion. De même, le traitement des données d'imagerie sera fait par chaque investigateur local.

Les critères d'inclusion, informations des patients, données clinico-biologiques, et d'imagerie seront rapportées dans un eCRF.

- Circuit des données et confidentialité

Les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Les données seront recueillies de manière codée, elles ne devront en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seule la première lettre du nom du participant et la première lettre de son prénom seront recueillies. Les participants seront identifiés par un numéro composé du numéro d'ordre d'inclusion dans le centre.

Une liste de correspondance sera conservée dans chaque centre sous la responsabilité de l'investigateur principal du centre. Cette liste sera conservée pendant la durée réglementaire prévue pour ce type de recherche.

- Droit d'accès aux données et documents sources

Conformément aux bonnes pratiques cliniques :

Le promoteur de la recherche est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de la qualité et d'audit par le promoteur de la recherche.

Les investigateurs mettent à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de la qualité, de l'audit de la recherche ou, le cas échéant, d'inspections par les autorités compétentes, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

- Archivage

L'investigateur et le promoteur s'assurent de la conservation des documents et des données relatives à la recherche selon la réglementation en vigueur. Les moyens employés pour conserver ces documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise.

o Financement :

Ce programme de recherche a été rendu possible grâce au financement de la recherche du CHR d'Orléans. L'établissement a également sollicité un financement auprès de l'industriel Pfizer.

- Promoteur :

Le promoteur de cette étude est le CHR d'Orléans.

- Consultation du Comité de Protection des Personnes :

Le dossier a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée IV le 20 avril 2021, et validé officiellement le 23 juin 2021. L'avis favorable du comité est en Annexe page 68-69.

- Contrat d'assurance :

Le promoteur de cette étude a souscrit un contrat d'assurance auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle basée à Lyon (L'attestation d'assurance est en Annexe page 70).

d. Le lieu

L'étude se déroulera dans les 3 centres investigateurs que sont Orléans, Tours, et Angers.

- Le site d'Orléans, concerne les services de cardiologie et médecine nucléaire du CHR d'Orléans.
- Le site de Tours, concerne les services de cardiologie et médecine nucléaire du CHU de Tours, hôpital Trousseau.
- Le site d'Angers, concerne les services de cardiologie et médecine nucléaire du CHU d'Angers.

e. Sélection des patients

1. Modalités de recrutement des sujets :

Les sujets seront présélectionnés par les cardiologues de chaque région investigatrice, dès lors que les critères clinico-biologiques et radiologiques susmentionnés seront évocateurs.

Dès lors, ils adresseront ces patients auprès des services de médecine nucléaire respectifs pour une scintigraphie osseuse confirmant ou non l'amylose à TTR.

Ainsi, à l'issue de cet examen, les médecins nucléaires proposeront à ces patients une inclusion dans l'étude, après une information claire, loyale et appropriée.

2. Critères d'inclusion de l'étude :

Les personnes incluses devront répondre aux critères suivants :

- Patients âgés de 18 à 90 ans
- Comprendre et parler le français
- Avoir une cardiomyopathie amyloïde à TTR (ATTRxt ou ATTRm) confirmée par l'association d'insuffisance cardiaque, syncope ou bradyarythmie avec électrocardiogramme (ECG) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) suggérant/confirmant l'amylose cardiaque, grade 2 ou 3 au ^{99m}Tc PYP ou scintigraphie osseuse, avec explorations biologiques négatives (i.e. immunofixation sérique et urinaire, avec l'absence de chaînes légères) ; ou, si l'un de ces critères n'est pas présent, présence de dépôts amyloïdes dans l'analyse de biopsies cardiaques et non cardiaques (2,73,74)
- Intention de traitement (Tafamidis)

3. Critères d'exclusion de l'étude :

- Critères liés à l'amylose TTR et à l'instauration du traitement par Tafamidis :
 - Insuffisance cardiaque non due à une cardiomyopathie amyloïde à TTR
 - Insuffisance cardiaque de classe IV de la NEW York Heart Association (NYHA)
 - Amylose à chaîne légère
 - Antécédents de transplantation hépatique ou cardiaque
 - Débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 25 ml par minute par 1,73m² de surface corporelle (Cockcroft)
 - Taux de transaminases hépatiques dépassant deux fois la limite supérieure de la fourchette normale
 - Malnutrition sévère définit par un indice de masse corporelle modifié (IMCm) inférieur à 600, calculé comme le taux d'albumine sérique en grammes par litre multiplié par l'IMC conventionnel (le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) ;
 - Patients recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du tauroursodéoxycholate, de la doxycycline, des inhibiteurs calciques ou digitaliques ;
 - Traitement antérieur par Tafamidis ou Patisaran ;

- Facteur confondant thérapeutique pouvant affecter l'analyse de la MFR :
 - Traitement par Ticagrelor (76,77)
 - Antécédents de coronaropathie, sténose épigardique sévère avec revascularisation ou traitement par Ticagrelor, pontage aorto-coronarien, infarctus du myocarde ;
- Contre-indications à l'épreuve de stress pharmacologique : hypotension sévère (<90 mmHg de pression artérielle systolique), bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} ou 3^{ème} grade, sténose carotidienne (unilatérale <70%, bilatérale >50%) ;
- Critères généraux :
 - Grossesse
 - Allaitement maternel
 - Adultes sous protection juridique

Dans la situation particulière où la scintigraphie myocardique initiale retrouverait une ischémie chez les patients inclus, ou une éventuelle anomalie mono-tronculaire de la réserve coronaire, la prise en charge serait modifiée. En effet, cela conduirait à une prise en charge habituelle à la réalisation d'un coro-scanner ou d'une coronarographie selon la décision des cardiologues, et les disponibilités de chaque site investigateur :

- S'il existe une sténose modérée (entre 50 et 70% de diminution de calibre de l'artère coronaire), ces patients seront souvent traités médicalement par les cardiologues, et ne seront pas exclus de l'étude, mais analysés en sous-groupe afin d'éviter un éventuel biais de sélection.
- S'il existe sténose sévère (>70% de diminution de calibre de l'artère coronaire) traité par angioplastie, l'indication à un traitement par Brilique (Ticagrelor), pourra engendrer une exclusion du patient. Ce médicament ayant dans certains cas montré une modification des flux et de la réserve coronaire, ce qui pourrait constituer un biais(77).

f. Équipement et outils de mesure ambulatoire

Les mesures des réserves coronaires (MFR/MBF) vont être effectuées par imagerie TEMP-CZT, permettant des acquisitions dynamiques, au repos et au stress (pharmacologique).

A partir de notre expérience et des autres études TEMP, l'imagerie myocardique non invasive va être réalisée selon le protocole suivant :

- Une dose initiale d'environ 37 MBq de ^{99m}Tc -Tetrofosmine (ou Sestamibi) sera utilisée pour positionner le cœur du patient dans le champ de vue (acquisition de 2 minutes, contrôlée par le médecin).
- Une deuxième dose d'environ 250 MBq du même radiopharmaceutique sera délivrée, rincée ensuite par 50mL de sérum salé isotonique pour produire un bolus uniforme, immédiatement suivie par une acquisition dynamique durant 11 minutes (repos).
- Ensuite, le stress pharmacologique reposera sur l'injection de Regadenoson (0,4 mg, « flash ») ou de Dypiridamole (0,56 mg/kg (78) « en 4 minutes »). Une dose de 500 MBq de ^{99m}Tc -Sestamibi ou de Tetrofosmine sera injectée au pic hyperhémique, c'est-à-dire 30 secondes après le Regadenoson, ou 7 minutes après le début de l'injection de Dypiridamole, dans les mêmes conditions de bolus, suivie par une acquisition dynamique de 7 minutes (stress).

Si des effets secondaires apparaissent après l'injection du stress pharmacologique, un antidote (aminophylline) peut être administré à partir de la 4^{ème} minute post-injection.

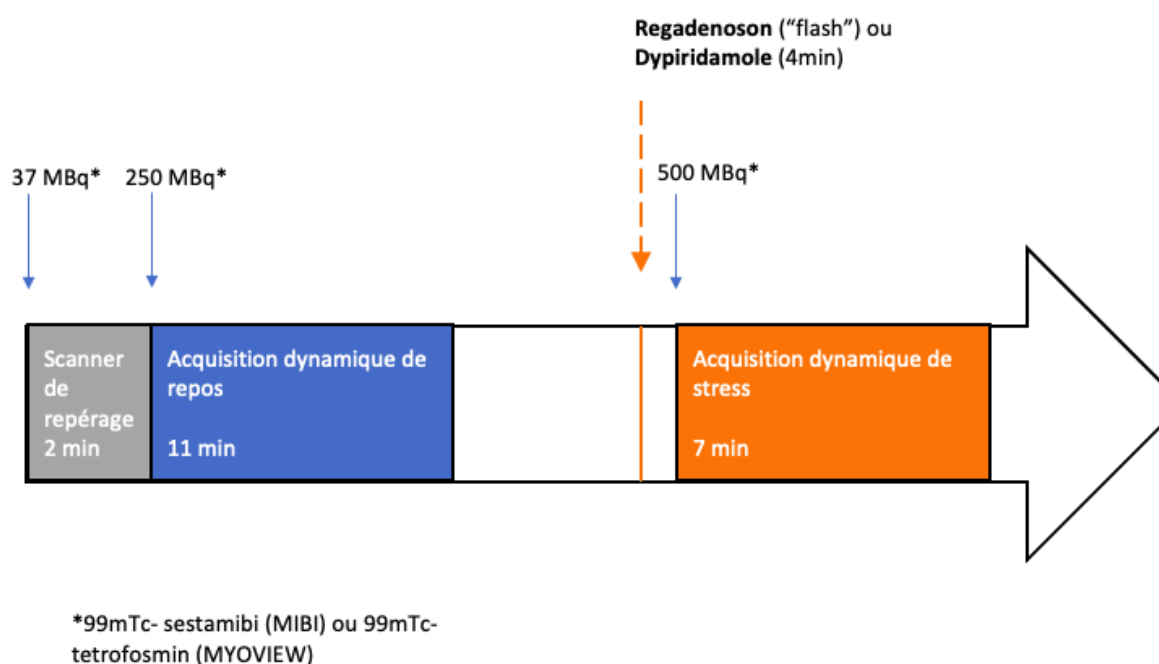


Figure 23 : Ligne temporelle du protocole d'acquisition de la scintigraphie myocardique

Pour mémoire, ce protocole d'acquisition « rapide » a déjà été étudié, notamment par Ceyrat et al. à Bordeaux (79), et a montré une bonne fiabilité et reproductibilité, sans pour autant abaisser la qualité des images.

g. Critères de sécurité

1. Distinction entre pratique de routine et recherche :

Comme décrit ci-dessus, le protocole d'examen de la scintigraphie myocardique sera modifié pour évaluer les flux et la réserve coronaire. Cette modification ne nécessitera pas d'irradiation supplémentaire ; l'activité injectée de radiopharmaceutique sera comparable aux protocoles standards de scintigraphie myocardique, voire inférieure à celle utilisée sur caméra conventionnelle, la technologie CZT autorisant une baisse significative de la dose en comparaison à la TEMP conventionnelle, d'au moins un facteur 2 à 4 (80).

Classiquement, la scintigraphie myocardique est réalisée dans les suites de symptômes cliniques (81) ou chez les patients avec une haute probabilité de maladie coronaire. Les guidelines de l'ESC recommandent une visite périodique cardiologique, afin de vérifier s'il existe des potentiels changements du risque et des symptômes cliniques. En cas de nouveaux symptômes ou d'aggravation de ces derniers, ou de détérioration de la fonction systolique du ventricule gauche, l'imagerie de stress doit être effectuée (grade Ib) (75,82). Ainsi, dans la pratique clinique, les patients ont souvent des scintigraphies myocardiques périodiques, avec un intervalle compris entre 12 et 36 mois (2 ans recommandés par la société française de Médecine Nucléaire, SFMN (55)). Par conséquent, la réévaluation de l'imagerie de stress à 24 mois après inclusion dans notre protocole s'apparente à la pratique de routine, si ce n'est le formalisme du délai lié à la recherche, et la modification du protocole d'acquisition sus-décrite.

2. Radioprotection :

o Activités injectées :

Dans notre protocole, nous injectons 250 MBq et 500MBq de ^{99m}Tc -Tétrofosmine (ou Sestamibi) pour les acquisitions respectives de repos et de stress. Même si notre dose totale injectée est supérieure à celle utilisée dans certaines études de réserve coronaire en TEMP (185 MBq et 370 MBq pour Giubbini et al (61), 155 MBq et 370 MBq pour Acampa et al. (60)), elle est encore significativement inférieure à celle utilisée par Agostini et al (3MBq/kg au repos et 9MBq/kg au stress), par Nkoulou et al (330MBq et 990 MBq) (58,62), ou celle mentionnée dans les recommandations de la Société Française de Médecine Nucléaire (3,7MBq/kg et 11MBq/kg (55,83), sans dépasser 1100MBq d'activité totale). De plus, elle reste en dessous des niveaux de référence diagnostique (NRD) de l'Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN) (285MBq et 785 MBq) (78).

○ Dosimétrie :

La dose efficace d'une scintigraphie myocardique est estimée à environ 8 mSv, voire moins grâce aux nouvelles technologies (TEMP/CZT) (80), ce qui reste inférieur aux recommandations du consensus d'experts (ASNC. / AHA / ASE/ EANM / HFSA / ISA / SCMR / SNMMI) dont le seuil établi est à 9 mSv (74). Cette dose efficace reste faible lorsqu'on la compare à la dose annuelle de rayonnement naturel de notre région, avec des doses efficaces moyennes estimées à 1,51 mSv/an (0,33 mSv/an de rayonnement cosmique, 0,63 mSv/an de rayonnement tellurique, et 0,55 mSv/an d'incorporation de radionucléides d'origine naturelle) (84), et l'exposition moyenne en France est estimée à 3mSv/an (85) . De façon plus générale, la dosimétrie européenne se situe dans la fourchette inférieure par rapport à l'échelle internationale, en particulier par rapport à l'Amérique du Nord (8). Nos examens, comme tous les autres réalisés en médecine nucléaire, seront régis par le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable).

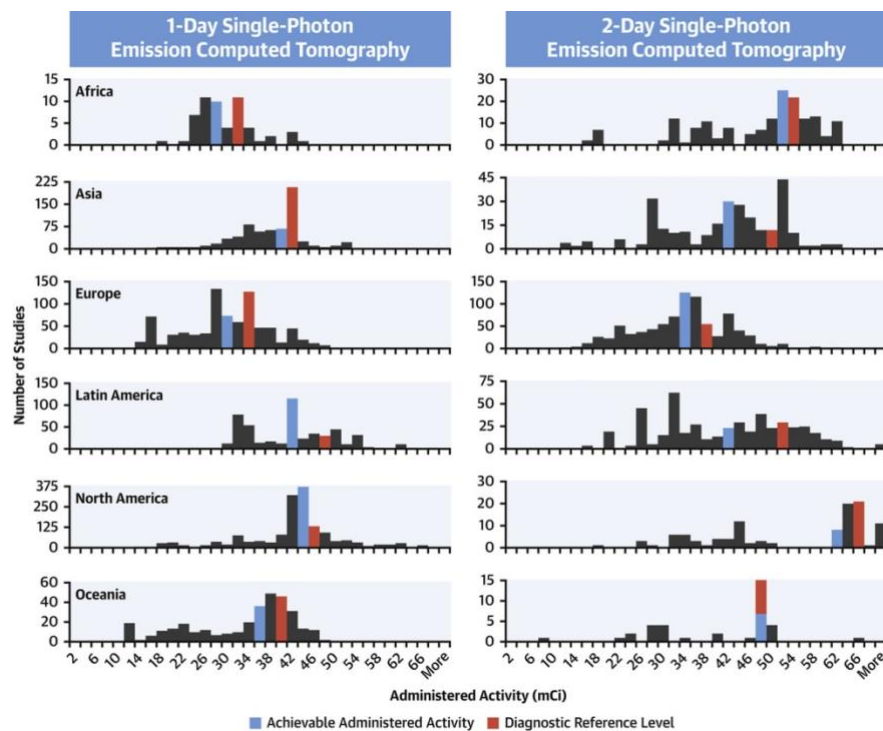


Figure 24 : Comparatif international des doses administrées en mCi (8)

Le protocole utilisé dans le cadre de cette recherche correspondrait à un protocole « 1-Day », avec une activité totale injectée de l'ordre de 800MBq maximum, soit 20mCi environ, dans les valeurs basses de la pratique européenne, et nettement inférieure aux autres continents

3. Bénéfice/risque :

○ A titre individuel :

Le patient bénéficiera d'un complément d'exploration de la microcirculation coronaire, pouvant optimiser sa prise en charge.

○ A titre collectif :

Une meilleure connaissance de l'imagerie de l'amylose ATTR et de sa valeur pronostique pourra améliorer la prise en charge des patients souffrants de cette maladie, dont la médiane de survie reste faible.

III. TROISIÈME PARTIE : CONTROLE QUALITE, ANTICIPATION DES RÉSULTATS, ET PERSPECTIVES

a. Contrôle qualité entre les centres investigateurs

Afin d'éviter d'éventuels biais de mesure :

- Il sera réalisé un étalonnage à partir d'acquisitions réalisées sur le fantôme cardiaque suivant :

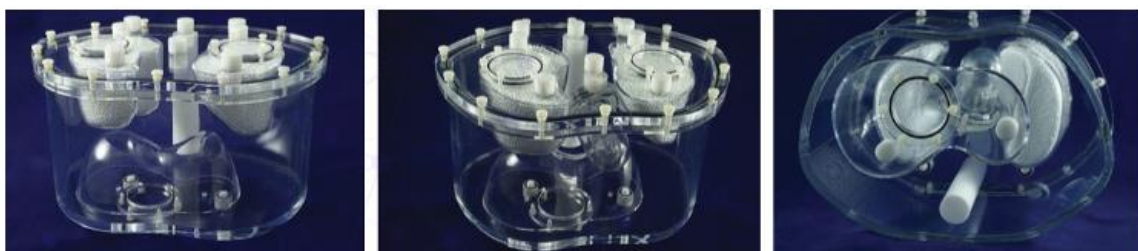


Figure 25 : Fantôme anthropomorphe cardiaque

Ce dernier est composé d'un cylindre en forme de thorax, comportant des caractéristiques de poumons, foie et colonne vertébrale pour simuler des densités comparables, avec une partie centrale optionnelle correspondant au cœur. Il permet de simuler des distributions radioactives de structures anatomiques cardiaques afin d'optimiser les reconstructions tomographiques (en adaptant notamment la correction de l'atténuation). Le remplissage du fantôme sera fait avec une activité de 111MBq de ^{99m}Tc dans le compartiment du foie, 74MBq dans le corps du fantôme et 15MBq dans le ventricule gauche.

Trois acquisitions successives de 10 min seront réalisées sur chaque système, avec repositionnement du fantôme entre chaque acquisition.

Les données seront reconstruites sur console Xeleris (GE Healthcare, Haïfa) avec le logiciel Myovation. Une cartographie Bullseye sera générée pour chaque acquisition afin de calculer le nombre de coups total au sein du myocarde ventriculaire gauche. Une moyenne avec écart-type sera réalisée pour chaque centre à partir des trois acquisitions tests.

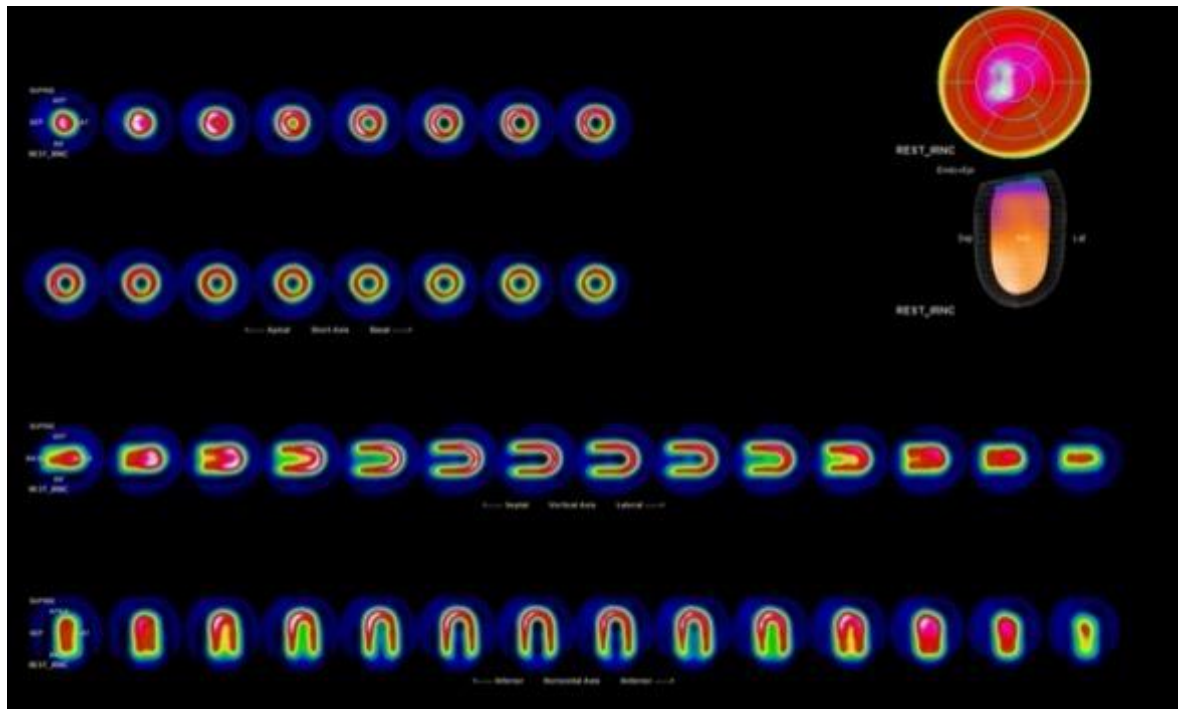


Figure 26. Acquisition de 10 minutes du fantôme cardiaque, avec remplissage d'une activité de 15MBq dans le compartiment du myocarde ventriculaire gauche, et sans activité extracardiaque. Coupes petit axe, grand axe horizontal et vertical. Représentation Bullseye 17 segments.

- Chaque centre investigateur (Orléans, Tours et Angers) utilisera le même protocole décrit ci-dessus (cf. II. f.).

b. Résultats attendus de cette étude

Les différentes perspectives à entrevoir sont :

1. L'absence ou la faible proportion de dysfonction microcirculatoire chez les patients atteints d'amylose cardiaque :

L'hypothèse secondaire (d'atteinte microcirculatoire prépondérante chez cette population) ne sera alors pas vérifiée.

Toutefois, la taille de l'échantillon reste faible, et l'évaluation peut être trop précoce par rapport au diagnostic (bien que souvent tardif) ; c'est donc une possible limite de notre étude, pouvant expliquer le fait de ne pas retrouver cette dysfonction microcirculatoire.

2. Une forte proportion de dysfonction microcirculatoire chez les patients atteints d'amylose cardiaque :

L'hypothèse secondaire serait alors confirmée, et sera donc en adéquation avec l'étude de Dorbala et al. effectuée en TEP (10). D'autres études retrouvent elles aussi une dysfonction microcirculatoire chez ces patients, ainsi que dans d'autres cardiopathies infiltratives telles que la sarcoïdose (86), ce qui renforce la probabilité de cette option.

3. Une diminution significative des valeurs MFR après le traitement :

L'hypothèse primaire d'une amélioration de la dysfonction microcirculatoire après traitement par Tafamidis ne serait alors pas vérifiée.

Alors, l'absence d'effet du Tafamidis sur l'atteinte microcirculatoire serait évoquée, et les bénéfices sur la survie globale, la qualité de vie et la survenue d'événements cardiovasculaires mentionnés dans les études précédemment, seraient probablement issus d'un autre processus physiopathologique.

Toutefois un facteur aggravant du Tafamidis sur la fonction microcirculatoire ne pourrait être évoqué dans notre étude en l'absence de population « contrôle » (non traitée ou bénéficiant d'un autre traitement), alors une autre étude dans cet objectif pourrait être envisagée, afin de distinguer l'évolution naturelle de la pathologie d'un effet du traitement.

4. L'amélioration significative de cette dysfonction après le traitement :

L'hypothèse primaire serait alors confirmée, et serait un potentiel mécanisme physiopathologique de l'amélioration clinique obtenue par le Tafamidis. Il serait alors intéressant, dans une seconde étude, d'évaluer si cette amélioration de la microcirculation coronaire a lieu précocement, et notamment dans les 12 premiers mois.

5. L'absence de modification significative des valeurs MFR entre 0 et 24 mois :

L'hypothèse primaire serait non vérifiée. Les limites potentielles de notre étude seraient un suivi trop court, ou un échantillon trop faible.

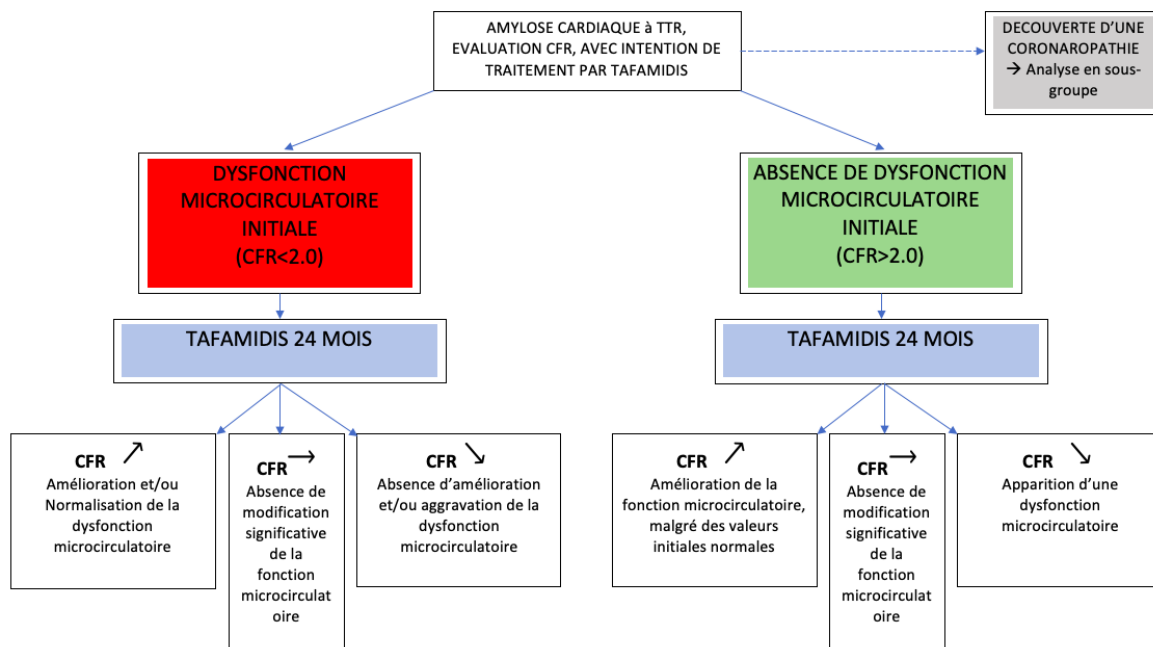


Figure 27 : Organigramme synthétisant l'anticipation des résultats

c. Perspectives

Dans l'éventualité d'une amélioration significative de la dysfonction microcirculatoire (augmentation des valeurs MFR) après 24 mois de traitement par Tafamidis, l'étude apporterait une clé du mécanisme physiopathologique et de son traitement au sujet de l'amylose cardiaque à transthyrétine.

Cette étude de concept pourrait conduire à une étude de plus grande ampleur, pour éventuellement proposer une évaluation MFR chez ces patients en pratique courante lors du bilan initial, et ainsi servir non seulement d'une évaluation initiale de la fonction microcirculatoire dans l'amylose à TTR, mais aussi un potentiel outil de suivi thérapeutique. Comme évoqué plus haut, il serait également intéressant d'étudier la précocité de cet effet, dans une autre étude, avec une évaluation des flux et réserve coronaire à 6, 8, 12 ou 18 mois.

CONCLUSION

L'amylose cardiaque à TTR, est une cause sous-diagnostiquée d'insuffisance cardiaque de mauvais pronostique, et responsable de symptomatologies angineuses.

La dysfonction microcirculatoire pourrait être un des mécanismes responsables, et le traitement par Tafamidis a récemment montré une efficacité sur l'espérance de vie et la qualité de vie dans cette pathologie.

Ainsi, notre protocole aura pour but de tester cette hypothèse en confirmant la dysfonction microcirculatoire chez ces patients, et objectiver une amélioration de cette dernière après traitement. La problématique étant que cette maladie rare aux multiples facteurs cardiaques confondants, nécessite une étude tri-centrique multi-spécialisée. L'objet de cette thèse a donc consisté en un travail de préparation et de coordination d'environ 12 mois avant d'obtenir une validation récente par le CPP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 20 sept 2005;46(6):1076-84.
2. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 14 juin 2016;133(24):2404-12.
3. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley A-M, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 déc 2017;18(12):1344-50.
4. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 1 févr 2019;26(1):158-73.
5. Abulizi M, Sifaoui I, Wuliya-Gariepy M, Kharoubi M, Israël J-M, Emsen B, et al. 18F-sodium fluoride PET/MRI myocardial imaging in patients with suspected cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 11 sept 2019;
6. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juill 2009;50(7):1076-87.
7. Herzog Bernhard A., Husmann Lars, Valenta Ines, Gaemperli Oliver, Siegrist Patrick T., Tay Fabian M., et al. Long-Term Prognostic Value of 13N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 7 juill 2009;54(2):150-6.
8. Hirschfeld CB, Dondi M, Pascual TNB, Mercuri M, Vitola J, Karthikeyan G, et al. Worldwide Diagnostic Reference Levels for Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging: Findings From INCAPS. *JACC Cardiovasc Imaging*. 16 août 2020;
9. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. janv 2018;28(1):10-21.
10. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J, Quarta C, Kruger J, Padera R, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail*. août 2014;2(4):358-67.
11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 sept 2018;379(11):1007-16.
12. La physiopathologie et classification des amyloses [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/la-physiopathologie-et-classification-des-amyloses>
13. Grateau - 2005 - Editeur scientifique Professeur Loïc Guillevin.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-amylose.pdf>
14. Amyloses | SNFMI [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/amyloses>
15. Grateau G, Verine J, Delpech M, Ries M. Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines. *MS Médecine Sci*. 2005;21(6-7):627-33.
16. Netgen. Amyloïdose héréditaire à transthyréline [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-528/Amyloïdose-hereditaire-a-transthyretine>
17. onpattro-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_fr.pdf
18. ONPATTRO (patisiran) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 avr 2021].

- Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912140/fr/onpattro-patisiran
19. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 22 janv 2019;139(4):431-43.
 20. tegsedi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_fr.pdf
 21. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 5 juill 2018;379(1):22-31.
 22. vyndaqel-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_fr.pdf
 23. Bézard M, Kharoubi M, Galat A, Poullot E, Guendouz S, Fanen P, et al. Natural history and impact of treatment with tafamidis on major cardiovascular outcome-free survival time in a cohort of patients with transthyretin amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. févr 2021;23(2):264-74.
 24. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1 oct 1983;75(4):618-23.
 25. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 7 oct 2015;36(38):2585-94.
 26. amyloses_en_2015_-_magy-bertrand.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: http://www.snfmi.org/sites/default/files/old/amyloses_en_2015_-_magy-bertrand.pdf
 27. Toutes les informations sur l'amylose cardiaque [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/amylose-cardiaque>
 28. L'amylose cardiaque À transthyrène | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0248866320302496?token=D1215C15A2471EBD9AEF056FA5DB35A1EBBAD808984B54192D91C925BD88898A10953933472E0D3777C0AB20F39375F8&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210401130423>
 29. Full Text PDF [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-pdf/34/7/520/17897353/ehs123.pdf>
 30. Toutes les informations sur l'amylose cardiaque [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/amylose-cardiaque>
 31. Item 166 Myélome multiple des os.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_166/site/html/cours.pdf
 32. cours.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_40/site/html/cours.pdf
 33. CA57_P99-105.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: https://cardinale.fr/files/2013/10/CA57_P99-105.pdf
 34. Horizons-Hemato-Mars-2016-32-34-Jaccard.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <http://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Mars-2016-32-34-Jaccard.pdf>
 35. Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M. Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(5):522-6.
 36. 0812.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.realites->

- cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/0812.pdf
37. 09.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/03/09.pdf>
 38. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 4 déc 2018;18(1):221.
 39. Mondor - Imagerie de l'amylose cardiaque en 2019.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.jficv.com/usrfile/Presentation/2019/S08-P01.pdf>
 40. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 20 oct 2015;132(16):1570-9.
 41. Tendler A, Helmke S, Teruya S, Alvarez J, Maurer MS. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2 janv 2015;22(1):61-6.
 42. Yang JC, Fox J, Chen C, Yu AF. Cardiac ATTR amyloid nuclear imaging—not all bone scintigraphy radionuclide tracers are created equal. *J Nucl Cardiol*. 1 oct 2018;25(5):1879-84.
 43. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2018;45(11):1945-55.
 44. ASNC Practice Point-99mTechnetium-Pyrophosphate.2019.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.asnc.org/Files/Amyloid/ASNC%20Practice%20Point-99mTechnetium-Pyrophosphate.2019.pdf>
 45. La prévalence des amyloses cardiaques déterminée par la fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse chez le patient âgé [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Prevalence-amyloses-cardiaques-determinee-par-fixation-cardiaque-a-scintigraphie-osseuse-chez-patient-age>
 46. Yj K, S H, Yi K. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 18 juill 2018;27(1):123-32.
 47. D J, F E, A A, A A, Pb N, Rs B, et al. Systemic and inflammatory disorders involving the heart: the role of PET imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 9 sept 2016;60(4):383-96.
 48. Jonker DL, Hazenberg BPC, Nienhuis HLA, Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Noordzij W. Imaging cardiac innervation in hereditary transthyretin (ATTRm) amyloidosis: A marker for neuropathy or cardiomyopathy in case of heart failure? *J Nucl Cardiol*. 1 oct 2020;27(5):1774-84.
 49. Piekarski E, Chequer R, Algarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne J, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(7):1108-18.
 50. Prsentation_cliniques_et_imageriques_des_amyloses_cardiaques.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/images/Fichier_PDF/Prsentation_cliniques_et_imageriques_des_amyloses_cardiaques.pdf
 51. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
 52. FEDECARDIO | Cœur des Français : attention danger [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2019 [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/La-Federation-Francaise-de-Cardiologie/Presse/coeur-des->

français% C2%A0-attention-danger

53. Comprendre l'angine de poitrine [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/angine-poitrine/comprendre-angine-poitrine>
54. Guide parcours de soins maladie coronarienne stable [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761792/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-coronarienne-stable
55. la SFMN - La scintigraphie de perfusion du myocarde [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/69-societe/guides-et-recommandations/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/194-la-scintigraphie-de-perfusion-du-myocarde?showall=1>
56. Salerno Michael, Beller George A. Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 sept 2009;2(5):412-24.
57. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. juill 2007;14(4):521-8.
58. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(7):1079-90.
59. Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2010;37(10):1887-902.
60. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with 82Rubidium PET imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 7 mai 2020;
61. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 14 nov 2019;
62. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using 99mTc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with 13N-Ammonia PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2016;57(12):1887-92.
63. Wells RG, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. oct 2014;55(10):1685-91.
64. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 23 juin 1994;330(25):1782-8.
65. Potier L, Chequer R, Roussel R, Mohammedi K, Sismail S, Hartemann A, et al. Relationship between cardiac microvascular dysfunction measured with 82Rubidium-PET and albuminuria in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 11 janv 2018;17(1):11.
66. Myocardial bloodflow [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://esc365.escardio.org/Congress/179570-myocardial-bloodflow>
67. Ziadi Maria C., deKemp Robert A., Williams Kathryn A., Guo Ann, Chow Benjamin J.W., Renaud Jennifer M., et al. Impaired Myocardial Flow Reserve on Rubidium-82 Positron Emission Tomography Imaging Predicts Adverse Outcomes in Patients Assessed for Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 9 août 2011;58(7):740-8.
68. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved

- coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* févr 2014;55(2):248-55.
69. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Angoulvant D, Ribeiro MJ. Myocardial Flow Reserve Measurement During CZT-SPECT Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease Screening: Correlation With Clinical Findings and Invasive Coronary Angiography-The CFR-OR Study. *Front Med.* 2021;8:691893.
 70. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ. Impact of attenuation correction for CZT-SPECT measurement of myocardial blood flow. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 20 févr 2020;
 71. Brana Q, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ, Angoulvant D, et al. Regadenoson versus dipyridamole: Evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 10 juill 2020;
 72. Nam MCY, Nel K, Senior R, Greaves K. Abnormal Myocardial Blood Flow Reserve Observed in Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Ultrasound.* mars 2016;24(1):64-7.
 73. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 20 sept 2005;46(6):1076-84.
 74. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* avr 2020;27(2):659-73.
 75. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol.* 11 mars 2020;25(2):119-80.
 76. Choi WG, Kim GC, Lee CH, Kim HY, Kim DW. The effect of antiplatelet drug on coronary endothelial and microvascular function: comparison with ticagrelor and clopidogrel. *Korean J Intern Med.* 23 juin 2020;
 77. Jeong YJ, Park K, Kim Y-D. Comparison between ticagrelor and clopidogrel on myocardial blood flow in patients with acute coronary syndrome, using 13 N-ammonia positron emission tomography. *Am Heart J.* avr 2020;222:121-30.
 78. Les NRD en médecine nucléaire [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://nrd.irsnn.fr/medecine-nucleaire>
 79. Ceyrat Q, Bordenave L, Couffignal T, Douard H, Debordeaux F, Pinaquy JB. A rapid protocol to evaluate coronary flow reserve with myocardial scintigraphy: A prospective study using Regadenoson. *Médecine Nucl.* 1 nov 2020;44(5):336-45.
 80. Rouzet F, Guernou M, Chequer R, Lussato D, Hyafil F, Queneau M, et al. Impact dosimétrique des gamma-caméras de nouvelle génération en cardiologie nucléaire. *Médecine Nucl.* 1 juill 2011;35(7):421-31.
 81. Westergren HU, Michaëlsson E, Blomster JI, Miliotis T, Svedlund S, Gan L-M. Determinants of coronary flow reserve in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *PLOS ONE.* 27 avr 2017;12(4):e0176511.
 82. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J.* févr 1988;115(2):432-43.
 83. Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomoscintigraphie de perfusion myocardique. *Médecine Nucl.* juin 2012;36(6):336-52.
 84. IRSN_Rapport EXPOP_def.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.irsnn.fr/FR/Actualites_presse/Communiqués_et_dossiers_de_presse/Document%20IRSN_Rapport%20EXPOP_def.pdf
 85. L'exposition moyenne des Français et les facteurs de variation [Internet]. [cité 2

sept 2021]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-population/exposition-population-france-metropole/Pages/1-Exposition-population-France-moyenne-et-variabilite.aspx#.YTDG3hMzZQI>

86. Rimoldi O, Maranta F. Microvascular dysfunction in infiltrative cardiomyopathies. *J Nucl Cardiol.* 1 févr 2019;26(1):200-7.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE IV

Président : Pr. Jean-Marc DAVY

Montpellier, le 23 juin 2021

Référence CPP : 21 06 02

N° ID-RCB : 2021-A00971-40

Le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV a été saisi le 20 avril 2021 d'une demande d'avis sur le protocole intitulé :

Ancien titre : *Evaluation de la microcirculation coronaire dans l'amylose cardiaque à transthyréline à l'état basal et après traitement*

Nouveau titre : **Evaluation de la microcirculation coronaire dans l'amylose cardiaque à transthyréline à l'état basal et après traitement par TAFAMIDIS**, protocole qui correspond à ce jour à un protocole de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2/HPS.

Référence promoteur : CHRO-2021-05

SI : 21.04.20.41452

Promoteur : CHR ORLEANS DAMR – 14 avenue de l'Hôpital – 45067 Orléans cedex 2	Investigateur-coordonnateur Dr Matthieu BAILLY Service de Médecine nucléaire – CHR Orléans – 45067 Orléans cedex 2
Contact : Mme Aurélie Despujols - Tél : 02 38 74 40 71 – courriel : aurelie.despujols@chr-orleans.fr	

Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de sa séance du 8 juin 2021 et a été amené à formuler une demande de modifications complémentaires.

Prennent part au vote les membres titulaires et les membres suppléants en cas d'absence du titulaire.

Ont participé à la séance du mardi 8 juin 2021, Mesdames et Messieurs :

	Titulaires	Suppléants
Catégorie I	T. CHEVALLIER, JM. DAVY S. DELAINE-CLISANT	S. THEZENAS, YM PERS
Catégorie II	J. RIBSTEIN	
Catégorie III	A. CASTET-NICOLAS	
Catégorie IV	A. PRADES	S. LE TURCQ-GROSS
Catégorie V		Y. BARDIE
Catégorie VI	J. GHIA	
Catégorie VII	JP. RAYNAUD	JF. LASSALVY
Catégorie VIII	V. RAGE	
Catégorie IX	A. PILON, B. SAINT-AUBERT	M. CLAES

Dossier recevable le 18 mai 2021	
Formulaire de demande d'avis : 13 avril 2021 (reçu le 25 mai)	Document additionnel : 13 avril 2021
Protocole : v.1.1 du 14 juin 2021	Résumé : v.1 du 13 avril 2021
Note d'information : v.1.1 du 14 juin 2021	Consentement éclairé : v.1.1 du 14 juin 2021

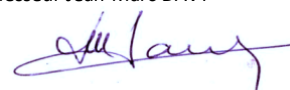
Référence CPP : 21 06 02

N° ID-RCB : 2021-A00971-40

<i>Suite du dossier</i>	
Liste investigateur : v.1 du 13 avril 2021	Attestation d'assurance : SHAM n°141042 du 20 avril 2021
Déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence par la CNIL: MR-1 Récépissé 2043218v0 du 10 mars 2017	

Les renseignements fournis par le promoteur répondant de façon satisfaisante aux demandes d'informations et de modifications, le Comité donne un avis favorable à la réalisation de la recherche, avis rendu sur l'appréciation du respect des dispositions de l'article L 1121-2 et sur la validité de la recherche selon les dispositions de l'article L 1123-7

Le Président de Séance
Professeur Jean-Marc DAVY



Art. R1123-26. –Si, dans le délai de 2 ans suivant l'avis du comité de protection des personnes, la recherche biomédicale n'a pas débuté, cet avis devient caduc. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné.

Art. L1123-11 : Le promoteur informe le CPP du début et de la fin de la recherche impliquant la personne humaine et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé.

Art.L1121-4 : Le promoteur adresse une copie de cet avis et un résumé de la recherche à l'autorité compétente (ANSM : <https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/essais-cliniques-riph2-et-riph3>)

Adresser la correspondance à : CPP SUD MEDITERRANEE IV- Hôpital St. Eloi, 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Téléphone : 04.67.33.78.07 — courriel:cppsudmed4@orange.fr - site : <http://www.cpp-sudmed4.fr/>

ATTESTATION D'ASSURANCE

RESPONSABILITÉ CIVILE

PROMOTEUR DE RECHERCHES **INTERVENTIONNELLES** relevant de l'article L 1121-1, 2° du Code de la santé publique

Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et textes d'application subséquents (Articles R. 1121-4 à R. 1121-9 du Code de la Santé Publique)

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES
18, rue Édouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08

Atteste que le

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
Direction Général Bâtiment administratif
CS 867
45032 ORLEANS CEDEX 2

A souscrit sous le n°141042 un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur d'une Recherche interventionnelle relevant de l'article L 1121-1, 2° (Recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales) du Code de la santé publique conforme aux dispositions de l'article R 1121-4 du même code, afin de couvrir les obligations mises à leur charge en application de l'article L.1121-10 du même Code.

" AMYTRE : AMYLOIDOSIS TTR FLOW RESERVE EVALUATION "

Dr Matthieu BAILLY

Enregistrée sous le numéro : 2021-A00971-40

Dates prévisionnelles de début et de fin de la recherche : Du 01/06/2021 au 01/06/2023

Nombre prévisionnel de personnes qu'il est prévu d'inclure : 50

La garantie s'exerce pour les recherches réalisées exclusivement en France métropolitaine et dans les départements et territoires d'Outre-mer.

La présente attestation ne constitue toutefois qu'une présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

Fait et Certifié, à LYON, 20/04/2021

Elodie AUDIGIER

Souscription et Vie des contrats

Direction Etablissements publics de santé



AMYTRE

AMYLOIDOSIS TTR FLOW RESERVE EVALUATION

Titre en entier	Evaluation de la microcirculation coronaire dans l'amylose cardiaque à transthyrétine à l'état basal et après traitement par Tafamidis AMYLOIDOSIS TTR FLOW RESERVE EVALUATION
Acronyme	AMYTRE
Investigateur coordonnateur	Dr Matthieu BAILLY Médecine Nucléaire CHR ORLEANS
Centres associés	CHRU de Tours – Pr Anne BERNARD CHU d'Angers – Dr Loïc BIERE
Justification scientifique	<p>Dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, des douleurs angineuses et des signes d'ischémie, ont été montrés chez certains patients, malgré l'absence d'obstruction des artères coronaires.</p> <p>Dorbala et al. ont montré une atteinte microcirculatoire chez ces patients en objectivant une diminution des flux et des réserves coronaires (MBF : myocardial blood flow, MFR : myocardial flow reserve, ou réserve coronaire myocardique) après exploration par imagerie TEP (^{13}N), en incluant 21 patients.</p> <p>Les avancées en tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT) notamment l'arrivée des détecteurs cadmium zinc telluride (CZT), permettent désormais d'évaluer cette réserve coronaire (démontré dans 2 modèles expérimentaux sur animaux, et des études cliniques comparatives à l'imagerie TEP).</p> <p>La TEMP cardiaque est actuellement plus disponible que l'imagerie cardiaque TEP.</p> <p>C'est pourquoi, nous aimerions confirmer les résultats de l'étude faite par Dorbala et al. en utilisant la technologie TEMP, et aller plus loin en évaluant l'évolution de l'atteinte microcirculatoire myocardique après 24 mois de traitement par Tafamidis (traitement donné habituellement pour l'amylose cardiaque).</p>
Objectif primaire et critère(s) d'évaluation	<p>Évaluer l'atteinte micro-circulatoire dans l'amylose cardiaque (TTR), à 24 mois de traitement.</p> <p>Critère d'évaluation : Variation du flux de stress/repos</p>

	(MBF) et de la réserve coronaire (MFR) entre l'examen initial et celui à 24 mois de traitement.
Objectif(s) secondaire(s) et critère(s) d'évaluation	Evaluer la diminution de la MBF et MFR dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, au cours de l'imagerie myocardique de perfusion par TEMP-CZT. Critère d'évaluation: MBF et MFR de base, à l'inclusion.
Design expérimental	Etude ouverte, prospective, non-randomisée multicentrique, avec un seul groupe de patients.
Population source	Patients avec amylose cardiaque à transthyrétine
Critères d'inclusion	Patients âgés de 18 à 90 ans, Comprenant le français, avec une cardiomyopathie amyloïde à TTR (ATTRxt ou ATTRm) confirmée par l'association d'insuffisance cardiaque, syncope ou bradycardie avec électrocardiogramme (ECG) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) suggérant/confirant l'amylose cardiaque, grade 2 ou 3 ^{99m} Tc PYP ou scintigraphie osseuse, avec explorations biologiques négatives (i.e. immunofixation sérique et urinaire, avec l'absence de chaînes légères) ; ou, si l'un de ces critères n'est pas présent, présence de dépôts amyloïdes dans l'analyse de biopsies cardiaques et non cardiaques. Intention de traitement (Tafamidis)
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque non due à une cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine ; <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque de classe IV de la New York Heart Association (NYHA). <input type="checkbox"/> Amylose à chaîne légère ; <input type="checkbox"/> Antécédents de transplantation hépatique ou cardiaque ; <input type="checkbox"/> Débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 25 ml par minute par 1,73 m² de surface corporelle (Cockcroft). <input type="checkbox"/> Taux de transaminases hépatiques dépassant deux fois la limite supérieure de la fourchette normale ; <input type="checkbox"/> Malnutrition sévère définie par un indice de masse corporelle modifié (IMCm) inférieur à 600, calculé comme le taux d'albumine sérique en grammes par litre multiplié par l'IMC conventionnel (le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres) ; <input type="checkbox"/> Patients recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du tauroursodéoxycholate, de la doxycycline, des inhibiteurs calciques ou des digitaliques ;

	<input type="checkbox"/> Traitement antérieur par Tafamidis ou Patisaran; <input type="checkbox"/> Traitement par Ticagrelor (19-20) ; <input type="checkbox"/> Antécédents de coronaropathie, sténose épigardique sévère avec revascularisation ou traitement par ticagrelor, pontage aorto-coronarien, infarctus du myocarde ; <input type="checkbox"/> Contre-indications à l'épreuve d'effort pharmacologique : hypotension sévère (< 90mmHg de pression artérielle systolique), bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème grade, sténose carotidienne (unilatérale >70%, bilatérale >50%) ; <input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Allaitement maternel <input type="checkbox"/> Adultes protégés <input type="checkbox"/> Participation à une autre étude
Médicament(s) expérimental(aux)	<p>Aucun médicament expérimental</p> <p>Seuls traitements administrés selon l'utilisation clinique habituelle :</p> <input type="checkbox"/> Dypiridamole (0,56 mg/kg) ou Rapiscan (Regadenoson 400 µg), pour le stress pharmacologique lors de la TEMP. <input type="checkbox"/> 99mTc-Tetrofosmine pour la TEMP <input type="checkbox"/> Tafamidis (61 mg)
Intervention(s) ajoutée(s) par la recherche	<p>L'imagerie de perfusion myocardique non invasive est habituelle en cas de douleur thoracique, insuffisance cardiaque ou de dépistage d'une coronaropathie chez cette population à haut risque d'évènements cardiovasculaires. Le protocole d'imagerie non invasive sera modifié pour permettre des acquisitions dynamiques pour évaluer la MBF et la MFR.</p>
Risque(s) ajouté(s) par la recherche	<p>Pas de risqué ajouté par l'étude comparativement au reste de cette population</p>
Nombre de sujets	<p>50 patients devraient être inclus.</p>
Nombre de centres	<p>3 centres en France: Orléans, Tours, et Angers</p>
Période de recherche	<p>Durée des inclusions : 24 mois Durée de l'essai par participant : 24 mois Durée entre le premier participant et le dernier participant suivi : jusqu'à 48 mois.</p>

VANÇON Bastien

Pages : 74 – Tableaux : 3 – Figures : 27 – Annexes : 3

Résumé :

L'objectif de ce travail consiste en l'élaboration d'un protocole de recherche scientifique multicentrique visant à explorer l'effet du Tafamidis sur la microcirculation coronaire chez les patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine.

L'amylose cardiaque à transthyrétine est une cause sous diagnostiquée d'insuffisance cardiaque, et sa présence constitue un facteur pronostic majeur de l'amylose, avec une espérance de vie variant entre 3 et 3 ans et demi. Souvent associée à une symptomatologie d'angor, peu de données ont été publiées quant à l'atteinte coronaire et notamment microcirculatoire dans l'amylose cardiaque à transthyrétine pour expliquer cette symptomatologie. Cependant quelques études ont suggéré une dysfonction microcirculatoire associée à l'amylose cardiaque à transthyrétine.

Les dernières avancées en tomoscintigraphie myocardique sur caméra cadmium-zinc-telluride (CZT), permettent désormais une analyse fiable et reproductible de cette microcirculation par le biais de mesures MFR et MBF (Myocardial flow reserve et Myocardial blood flow).

Par le biais de ce protocole, nous souhaitons donc, après avoir confirmé une atteinte microcirculatoire en scintigraphie chez ces patients atteints d'amylose à transthyrétine, évaluer une éventuelle action des nouvelles thérapeutiques, en particulier le Tafamidis, qui a prouvé une amélioration clinique et échographique versus placebo après 18 mois de traitement.

Ainsi, l'analyse des résultats pourrait mettre en évidence une différence significative des flux et réserves coronaires à l'issue de 24 mois de traitement, et pourrait éventuellement constituer un nouveau biomarqueur thérapeutique dans l'amylose cardiaque à transthyrétine.

Mots clés :

Amylose cardiaque, Transthyrétine, Scintigraphie myocardique, Tafamidis, Microcirculation, Réserve coronaire.

Jury :

Président du Jury :	Professeure Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO
Directeur de thèse :	Docteur Matthieu BAILLY
Membres du Jury :	Professeur Anne BERNARD
	Professeur Frédérique PATAT
	Docteur Maxime COURTEHOX
	Docteur Arnaud BISSON

Date de soutenance : 25 octobre 2021 à 11 heures