



HAL
open science

Profil évolutif de la dénervation cardiaque sympathique dans l'amylose héréditaire à transthyrétine

L. Couleur, E. Piekarski, R. Chequer, V. Algalarrondo, L. Eliahou, B. Mahida, G. Pariscoat, D. Adams, M. Slama, D. Le Guludec, et al.

► To cite this version:

L. Couleur, E. Piekarski, R. Chequer, V. Algalarrondo, L. Eliahou, et al.. Profil évolutif de la dénervation cardiaque sympathique dans l'amylose héréditaire à transthyrétine. *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2019, 43, pp.360 - 369. 10.1016/j.mednuc.2019.04.008 . hal-03488877

HAL Id: hal-03488877

<https://hal.science/hal-03488877v1>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Profil évolutif de la dénervation cardiaque sympathique dans l'amylose héréditaire à Transthyrétine

Evolutive profil of sympathetic cardiac denervation in transthyretin hereditary amyloidosis

Couleur L¹, Piekarski E¹, Chequer R¹, Algalarrondo V^{2,3}, Eliahou L^{2,3}, Mahida B¹, Pariscoat G¹, Adams D^{3,4}, Slama M.S^{2,3}, Le Guludec D¹, Rouzet F¹

¹Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat (AP-HP), DHU FIRE, Inserm UMR-S 1148, Université Paris Diderot, 46 rue Henri Huchard 75018 Paris - ²Département de Cardiologie, Hôpital Bichat (AP-HP), DHU FIRE, Inserm UMR-S 1148, Université Paris Diderot, 46 rue Henri Huchard 75018 Paris, ³Centre National de Références des Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies rares (CRMR-NNERF), 78 rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre - ⁴Département de Neurologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris Sud, 78 rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Premier auteur Laurine COULEUR
laurine.couleur@gmail.com

Auteur correspondant François ROUZET
françois.rouzet@aphp.fr

Résumé

Introduction : L'amylose cardiaque est une maladie rare mais de mauvais pronostic, nécessitant un diagnostic précoce. La scintigraphie à la mIBG permet d'étudier l'innervation sympathique myocardique, précocement altérée par la substance amyloïde. L'objectif de cette étude est d'étudier l'évolution dans le temps de la dénervation sympathique myocardique dans l'amylose héréditaire, en prenant en compte sa vitesse d'évolution et son aspect régional, et d'identifier des marqueurs de progression. Méthodes : Quarante-six patients ont été inclus sur les critères suivants : mutation avérée du gène de la transthyrétine ou antécédent de transplantation domino, ayant bénéficié d'au moins deux scintigraphies MIBG entre février 2011 et février 2018. La progression de la dénervation cardiaque a été définie sur l'évolution du RCM à 4h entre la première et la dernière scintigraphie à la MIBG pour chaque patient. Les données de discordance MIBG/Thallium ont été étudiées sur un modèle à 17 segments pour évaluer l'aspect régional de la dénervation. La recherche de facteurs prédictifs a été effectuée sur un modèle de régression logistique. Résultats : Vingt-deux patients ont été classés comme stables et 24 comme progressifs, avec un délai moyen de 3,2 ans entre deux scintigraphies. La vitesse de dénervation est lente, évaluée à 3,9%/an dans le groupe progressif, mais significativement plus rapide chez les patients symptomatiques ($-1,4 \pm 5,4$ vs $-0,49 \pm 2,9$, $p = 0,03$). L'analyse segmentaire montrait une atteinte préférentielle de la paroi inféro-latérale lors du bilan initial, puis une atteinte étendue sur la paroi inférieure et latérale sur le bilan final. L'analyse multivariée montrait que les paramètres prédictifs de progression de la dénervation étaient la FEVG (OR : 0,90, $p=0,003$) et la présence d'un traitement spécifique de l'amylose à l'inclusion (OR = 5,35, $p= 0,003$). Conclusion : La dénervation sympathique myocardique dans l'amylose cardiaque héréditaire a une vitesse de progression lente, qui tend à s'accélérer après l'apparition des symptômes cardiaques et neurologiques. Son évolution topographique est segmentaire. Elle atteint en premier la paroi inféro-latérale, puis s'étend ensuite le long des berges du territoire initialement dénervé, sur les parois

inférieures et latérales. Une FEVG abaissée et la présence d'un traitement sont des potentiels facteurs prédictifs indépendants de la progression de la dénervation.

amylose, transthyrétine, amylose cardiaque, scintigraphie à l'I123-mIBG, dénervation sympathique myocardique, discordance

Abstract

Introduction : Cardiac amyloidosis is a rare disease with a poor prognosis, requiring an early diagnosis. I123-MIBG plays an important role in early evaluation of sympathetic cardiac innervation, which is decreased due to amyloid infiltration. The aim of this study was to assess the temporal evolution of cardiac denervation in patients with hereditary amyloidosis, particularly the rate of progression and regional abnormalities; and to identify progression markers. Methods: Forty-six patients were included. All of them were carriers of a TTR-mutation or received domino liver transplantation, and underwent at least two evaluation of cardiac innervation with MIBG, between February 2011 and February 2018. Progression of cardiac denervation was determined by comparing the H/M ratio at first and final assessment. Regional abnormalities were evaluated using the perfusion/innervation mismatch on a 17 segments model. Logistic regression analysis was used to identify predictors of progression. Results: Twenty-two patients were stable and 24 were progressive. The mean delay between two MIBG scans was 3.2 ± 1.3 years. Late H/M decreased by 3.9%/year in progressive group, and tended to accelerate after symptoms onset (-1.4 ± 5.4 vs -0.49 ± 2.9 , $p = 0.03$). Regional abnormalities were initially located in the infero-latéral segments and extended to the inferior and lateral walls at final assessment. LVEF (OR : 0.90, $p=0.003$) and initiation of amyloidosis targeted treatment (OR = 5,35, $p= 0,003$) were independent predictors of sympathetic denervation progression. Conclusion: Progression of myocardial sympathetic denervation in hereditary amyloidosis is slow, but accelerates after symptoms onset. LVEF and treatment are potential progression markers. Regional abnormalities are mainly located in the infero-lateral segments and tend to extend at the borders of the denervated area

Amyloidosis, transthyretin, cardiac amyloidosis, 123I-mIBG scintigraphy, sympathetic denervation, mismatch

1 Introduction

L'amylose à transthyrétine (TTR) est une maladie systémique héréditaire, liée à une mutation du gène responsable de la synthèse de la transthyrétine. Elle est caractérisée par le dépôt de protéines fibrillaires insolubles, correspondant à une forme instable de la TTR, dans le milieu extracellulaire [1]. L'accumulation de ces dépôts dans les tissus est initialement asymptomatique, puis amène progressivement à des dysfonctions d'organe et au décès. La fréquence de l'atteinte cardiaque de l'amylose est variable selon les mutations mais, lorsqu'elle survient, elle représente un facteur de gravité, associée à une médiane de survie de 6 mois [2]. L'accumulation des protéines amyloïdes est directement responsable d'un épaissement du myocarde, augmentant sa rigidité et aboutissant à une restriction. Il en résulte des insuffisances cardiaques à fonction systolique initialement préservée et des troubles conductifs sévères [3]. D'autre part, il existe un phénomène de dénervation sympathique et parasympathique du myocarde, dont la valeur pronostique a été démontrée à plusieurs reprises. Le caractère irréversible de l'atteinte cardiaque nécessite un diagnostic précoce, avant l'apparition d'une dysfonction sévère, ainsi qu'une prise en charge spécifique, d'autant plus que de nouvelles molécules thérapeutiques sont en développement [4-7].

Parmi les différents examens diagnostiques non invasifs dont nous disposons pour évaluer l'atteinte cardiaque de l'amylose, la scintigraphie à la mIBG a montré son potentiel rôle dans le diagnostic précoce, versus la scintigraphie aux biphosphonates technétiés [8], avant l'apparition des premiers signes cliniques ou échographiques. Sa valeur pronostique a aussi été démontrée [9-10]. Il a été montré qu'une hypofixation à 4h est corrélée à une dénervation cardiaque sympathique et représente indirectement l'effet des dépôts amyloïdes dans le myocarde. Le taux de cette hypofixation est corrélé à la sévérité de la dénervation cardiaque et, s'il est inférieur à <1,60, est associé à un risque augmenté d'évènements cardiaques [9].

Les images tomoscintigraphiques permettent d'étudier la topographie et l'étendue de la dénervation segmentaire du ventricule gauche. Toutefois, pour le moment, aucune étude n'a montré s'il existe une corrélation entre le taux d'hypofixation à 4h sur les images planaires et l'étendue de la dénervation segmentaire sur les images tomographiques. Il est probable qu'une dénervation étendue serait associée à un stade plus évolué de la maladie, mais l'évolution topographique de la dénervation dans le temps n'est pas encore connue.

Dans un travail précédent, nous avons évalué l'évolution de la dénervation sympathique, mesurée par la scintigraphie planaire à la MIBG, deux ans après transplantation hépatique [16]. L'objectif de cette étude est de caractériser le profil évolutif de la dénervation cardiaque sympathique chez les patients ayant une mutation connue de la TTR. L'analyse a porté sur les paramètres quantitatifs globaux (Rapport Cardio-Médiastinal (RCM) - clairance) et régionaux (analyse segmentaire).

Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs prédictifs associés à la vitesse d'évolution de l'atteinte cardiaque amyloïde et la valeur pronostique de la vitesse de dénervation (survenue d'évènements).

2 Matériels et Méthodes

2.1 Population de l'étude

Les patients provenaient de la cohorte d'amylose héréditaire suivie par le centre national de référence des polyneuropathies (NNERF). La recherche et le suivi d'une cardiomyopathie amyloïde était réalisée pour l'essentiel à l'hôpital Antoine Béchère et les explorations isotopiques étaient réalisées dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Bichat. La base de données du service de médecine nucléaire de Bichat a été interrogée sur une période allant de février 2011 à février 2018. Les patients ont été inclus sur les critères suivants : mutation

avérée du gène de la transthyréline ou antécédent de transplantation hépatique domino, ayant bénéficié d'au moins deux scintigraphies à la MIBG sur la période sélectionnée.

La caractérisation de l'atteinte neurologique et cardiologique a été effectuée sur des éléments cliniques et paracliniques, incluant score clinique d'atteinte neurologique (score PND : I : troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée ; II : difficultés à la marche mais s'effectue sans aide ; IIIa : marche avec une aide ; IIIb : marche avec deux aides ; IV : patient confiné au fauteuil roulant ou alité) et cardiologique (NYHA : Stade I : aucune dyspnée, capacité d'effort normale pour l'âge ; Stade II : Dyspnée nulle au repos mais limitation pour des efforts normaux pour l'âge ; Stade III : dyspnée nulle au repos mais apparaissant pour des efforts inférieurs à la norme pour l'âge ; Stade IV : dyspnée au moindre effort et au repos) ; dosage de BNP (valeur normale <80 pg/mL) et de troponine (valeur normale <0,05 ug/L) ; échographie cardiaque transthoracique (Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), épaisseur septale, strain, rapport E/E', et masse du Ventricule Gauche (VG)), IRM cardiaque et scintigraphie aux biphosphonates technétiés. Les antécédents d'implantation de stimulateur cardiaque ou de traitements spécifiques ont été relevés (transplantation hépatique, Tafamidis, Vyndaquel ou siARN dans le cadre d'un protocole de recherche).

Nous avons défini un critère « population traitée » correspondant à l'intégration des critères suivants : transplantation hépatique, ou traitement par Tafamidis, ou implantation de Pacemaker ; ainsi qu'un critère « population symptomatique », correspondant à l'intégration des critères suivants : symptômes neurologiques (neuropathie sensitive, motrice ou autonome), ou score NYHA > 1, ou présence d'un pacemaker. L'implantation d'un pacemaker a été considérée comme un traitement de l'amylose bien qu'il ne soit pas un traitement spécifique. En effet, il s'agit du premier traitement mis en oeuvre en cas d'atteinte cardiaque, alors que la transplantation hépatique ou l'introduction d'un traitement par

Tafamidis apparaissent à des stades plus tardifs.

2.2 Scintigraphie à la MIBG

2.2.1 Procédure d'acquisition

Les médicaments interférant avec la MIBG étaient suspendus avant l'examen selon le délai recommandé.

Après blocage thyroïdien (pertechnétate de potassium ou iodure de potassium), une injection intraveineuse de 3 MBq/kg de MIBG (Adrewiew, GE Healthcare) était effectuée. Des images planaires statiques en vue antérieure et postérieure, 20 minutes puis 4 heures après l'injection étaient ensuite acquises pendant 10 minutes (caméra Symbia T2, Siemens, Erlangen Germany, matrice de 128 x 128, collimateur basse énergie, fenêtre en énergie : 159 keV +/- 10%). Environ 3h30 après l'injection de MIBG, une acquisition tomographique (D-SPECT, Spectrum Dynamics, Palo Alto, CA, USA) était aussi réalisée. En cas d'anomalie de fixation de la MIBG (hypofixation myocardique focale ou diffuse sur l'analyse tomographique à 3h30), l'examen était complété par une acquisition tomographique au repos avec un traceur de perfusion (²⁰¹Thallium), afin d'étudier la discordance entre la dénervation et la perfusion myocardique.

2.2.2 Analyse des données

Des régions d'intérêt étaient dessinées manuellement sur les acquisitions planaires statiques, sur le ventricule gauche et sur le médiastin supérieur, afin de calculer le RCM à 20 minutes puis à 4 heures, ainsi que la clairance du radiotracer entre les acquisitions à 20 minutes et à 4 heures, selon la formule $((RCM\ 20\ min - RCM\ 4h) / RCM\ 20\ min) \times 100$ (**figure 1**).

Le RCM normal à 4 heures a été déterminé sur une cohorte précédente de 49 patients porteurs

d'une mutation de la transthyrétine (âge : 45 ± 15 ans, 56% de femmes), n'ayant pas eu d'évènement cardiaque au cours des deux années suivant la scintigraphie [8]. Le rapport moyen étant de $2,15 \pm 0,15$, la dénervation cardiaque a été définie par un RCM à 4 heures $< 1,85$.

Nous avons déterminé la progression de la dénervation cardiaque en étudiant l'évolution du RCM à 4h entre la première et la dernière scintigraphie à la MIBG pour chaque patient, selon la formule : $\Delta C/M\ 4h = (C/M\ 4h\ \text{bilan}\ 2 - C/M\ 4h\ \text{bilan}\ 1) / C/M\ 4h\ \text{bilan}\ 1$.

La population a été classée en 2 groupes : le groupe de patients stables, définis par un RCM à la fin du suivi au moins égal au RCM initial et le groupe de patients présentant une progression définie par un RCM à la fin du suivi strictement inférieur au RCM initial.

De plus, une étude de la localisation segmentaire de la dénervation cardiaque et de sa progression éventuelle au cours du temps a été réalisée pour chaque patient, à partir des données tomoscintigraphiques de discordance dénervation/perfusion au repos (MIBG/Tl), reconstruites par le même opérateur pour cette étude, selon un modèle à 17 segments. Nous avons considéré l'existence d'une dénervation segmentaire lorsque la valeur de discordance du segment ($\% \text{ fixation Thallium} - \% \text{ fixation MIBG}$) était $\geq 10\%$ (valeur seuil établie sur une population de témoins) (**Figure 2**).

2.2.3 Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées par des moyennes \pm déviation standard et comparées à l'aide d'un test t de Student. Les variables discontinues ont été exprimées par des pourcentages et comparées par un test de Fischer. Des comparaisons paires ont été effectuées pour l'analyse régionale (McNemar). Les paramètres prédictifs de la progression de la

dénervation cardiaque ont été déterminés en utilisant une régression logistique pas-à-pas. Une régression linéaire et le coefficient de Pearson ont été utilisés pour déterminer les corrélations entre les variables continues. Les variables dont le test de régression linéaire avait une p -value $< 0,1$ et les variables cliniquement importantes ont été incluses dans le modèle de régression logistique. Les analyses statistiques ont été faites à partir du logiciel Medcalc version 16.4.3 (Ostend, Belgium). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

3 Résultats

3.1 Population de l'étude

Quarante-six patients répondaient aux critères d'inclusion.

L'amylose était secondaire à une transplantation hépatique domino chez 9 patients (20%) et héréditaire dans les autres cas. La mutation la plus fréquente était Val30Met (23 patients, 50%). La plupart des patients étaient symptomatiques (34 patients, 74 %), essentiellement sur le plan neurologique (**Tableau 1**). Durant la période de recueil des informations, 1 patient a bénéficié de 4 scintigraphies, 9 patients de 3 scintigraphies et 36 patients de 2 scintigraphies. Seul le premier et le dernier bilan ont été pris en compte pour chaque patient, ce qui représente un délai moyen de 3,2 ans ($\pm 1,3$ ans) avec un délai minimal de 1,1 an et un délai maximal de 6 ans.

Vingt-deux patients ont été classés comme stables (48%) et 24 comme progressifs (53%), selon les résultats de la scintigraphie MIBG planaire avec analyse du RCM.

L'analyse des données sur les symptômes et les traitements avec un test exact de Fisher a montré que l'introduction d'un traitement était influencée par les symptômes du patient ($p =$

0,003). Les 18 patients bénéficiant d'un traitement de l'amylose (transplantation hépatique ou Tafamidis ou implantation de Pacemaker) étaient exclusivement des patients symptomatiques et aucun des 11 patients asymptomatiques ne bénéficiaient d'un traitement. Dix-sept patients symptomatiques n'étaient pas traités.

3.2 Evolution de la dénervation

Au cours du suivi, un traitement médical de l'amylose a été débuté chez 9 patients, 2 patients ayant une amylose familiale ont été transplantés du foie et un pacemaker a été implanté chez 3 patients.

3.2.1 Etude planaire de l'intensité de la dénervation

Dans le groupe de patients ayant progressé, la diminution du RCM à 4h, sur un délai de suivi moyen de $3,1 \pm 1,3$ ans était de $1,85 \pm 0,36$ à l'état basal et de $1,62 \pm 0,34$ lors du dernier bilan ($p = 0,03$), ce qui représente une baisse annuelle du RCM de 3,9 %. Dans ce groupe, 9 patients (19%) ayant un RCM initial normal ($>1,85$) sont devenus pathologiques à la fin du suivi.

La vitesse de dénervation était significativement plus importante chez les patients ne présentant pas de dénervation initialement (RCM à 4h initial $\geq 1,85$), comparativement aux patients présentant une dénervation (RCM à 4h initial $< 1,85$) ($-2,5 \pm 5,5$ vs $0,5 \pm 3,5$, $p = 0,048$).

Dans la population traitée, la diminution du RCM à 4h durant le suivi était plus importante que dans la population non traitée ($-3,55 \pm 9,3$ vs $-1,96 \pm 15,5$, $p = 0,03$). Dans cette même population, la vitesse de dénervation annuelle du RCM était plus rapide chez les patients non traités ($-1,5 \pm 2,9$ vs $-0,9 \pm 5,87$, $p = 0,005$) (**Figure 3**).

Dans la population symptomatique, la diminution du RCM à 4h durant le suivi n'était pas significativement plus importante que dans la population asymptomatique ($-3,17 \pm 14,0$ vs $-0,91 \pm 11,6$, $p = 0,52$). Par contre, la vitesse de dénervation était significativement plus importante dans la population symptomatique comparativement à la population asymptomatique ($-1,4 \pm 5,4$ vs $-0,49 \pm 2,9$, $p = 0,03$) (**Figure 3**).

Dans le groupe de patients stables, le RCM n'était pas significativement modifié à la fin du suivi.

L'étude de l'évolution de clairance de la MIBG montre une augmentation au cours du suivi dans la population progressive (WOR = $38\% \pm 21$ DS lors du premier bilan, versus $45\% \pm 19$ DS lors du dernier bilan, ($p = 0,26$). Dans la population stable, ce rapport reste équivalent ($37\% \pm 15$ DS versus $37\% \pm 13$ DS, $p = 0,97$).

3.2.2 Etude tomographique de l'extension et de la localisation

Les 48 patients de l'étude ont bénéficié d'une tomoscintigraphie double isotope (MIBG/Tl).

L'étude de localisation et de l'extension de la dénervation cardiaque sur un modèle à 17 segments dans la population générale montre une localisation préférentielle sur la paroi inféro-latérale lors du premier bilan, s'étendant lors du dernier bilan sur l'ensemble de la paroi inférieure et de la paroi latérale. La paroi antérieure est peu atteinte tout au long du suivi (**Figures 4 et 5**).

L'étude segmentaire montre une progression plus rapide sur les segments inféro-médial, inféro-médio-septal et inféro-basal, et l'absence de progression sur les segments antéro-

médio-septal et antéro-médial (**Figure 4**).

Lors du bilan initial dans la population progressive, une moyenne de $4,9 \pm 5,4$ segments discordants/patient est retrouvée, versus $7,2 \pm 5,9$ lors du dernier bilan ($p = 0,6$). Dans la population stable, la moyenne est de $3,9 \pm 4,9$ segments discordants/patients, versus $4,7 \pm 5,4$ ($p = 0,7$).

3.2.3 Paramètres prédictifs

Les résultats du test de corrélation de Pearson entre les variables continues (**Tableau 2**) montrent une corrélation entre la progression de la dénervation et la FEVG, l'âge et le taux de BNP (**figure 6**).

A contrario, nous ne notons pas de corrélation entre la progression de la dénervation et le taux de troponine ou le strain longitudinal (anomalie de déformation systolique du myocarde).

3.3 Analyse multivariée

L'interaction entre la progression de la dénervation sympathique myocardique et les différents paramètres fonctionnels a été analysée par une analyse multivariée (**tableau 3**).

L'analyse de régression linéaire entre la vitesse de progression (Δ RCM 4h/an) et les différentes variables continues ne permet pas d'établir de relation significative.

L'analyse de régression linéaire entre le différentiel de progression (Δ RCM 4h) et les différentes variables continues a permis d'établir une relation significative avec l'âge, le taux de BNP, la LVEF et l'épaisseur de la paroi postérieure.

Après analyse multivariée, la FEVG et l'existence d'un traitement apparaissent comme des facteurs prédictifs indépendants de la progression de la dénervation myocardique, contrairement à l'âge et au taux de BNP.

Les symptômes n'ont pas été pris en compte dans le modèle du fait de leur forte corrélation au traitement.

4 Discussion

Dans cette étude incluant 46 patients, les résultats sont les suivants :

- la vitesse de dénervation myocardique est lente, avec une altération du RCM à 4h de 3,9%/an. Elle évolue plus rapidement chez les patients symptomatiques ;
- la dénervation cardiaque évolue de manière segmentaire, en partant de la paroi inféro-latérale et pour s'étendre ensuite à la paroi inférieure puis latérale ;
- une FEVG abaissée ou l'existence d'un traitement lors du bilan initial sont des facteurs prédictifs indépendants d'une progression de la dénervation.

4.1 Données planaires

Le RCM tardif a été démontré comme un facteur pronostique important de survenue d'évènements cardio-vasculaires [11] dans l'insuffisance cardiaque, puis plus spécifiquement dans l'amylose héréditaire [9]. L'équipe de Couthino [12] s'est récemment penchée sur la progression de la dénervation cardiaque, évaluée dans une population de patients présentant une mutation V30M. Leur travail retrouve une progression lente de la dénervation au stade pré-symptomatique de la maladie, qui tend à s'accélérer après l'apparition des premiers symptômes. D'après cette étude, cette progression peut être mise en évidence par la répétition de l'évaluation du RCM, après un délai de 5 ans. Dans leur population symptomatique, le RCM moyen à 4h en début de suivi est de $1,85 \pm 0,25$. Une dégradation de 0,19/an est ensuite

observée chez les patients symptomatiques nécessitant une transplantation hépatique. Dans notre étude, le RCM moyen en début de suivi dans le groupe progressif est similaire, de $1,85 \pm 0,36$, mais la vitesse de progression observée dans notre groupe progressif est beaucoup plus lente, de $0,039/\text{an}$. Ceci peut être expliqué par notre délai de suivi moyen plus court (3,2 ans en moyenne) et par le fait que la progression de la dénervation ne suive probablement pas une courbe linéaire. Nos résultats laissent penser que la dénervation sympathique ne dépend pas de la présence de symptôme, mais qu'elle évolue beaucoup plus vite dans la population symptomatique. Or, dans notre groupe progressif, certains patients sont asymptomatiques et présentent potentiellement une vitesse de dénervation plus lente, ce qui tend à faire baisser la vitesse de dénervation.

Par ailleurs, dans cette étude, 4 patients bénéficiant d'une transplantation hépatique thérapeutique lors du bilan initial sont classés dans la population progressive. Ces résultats sont contradictoires avec les études de Delahaye [16] et de Couthino [12], montrant une stabilité du RCM à 4h après transplantation hépatique. L'évaluation du RCM tardif était réalisée dans l'étude de Delahaye après un suivi de 2 ans post-transplantation et dans l'étude de Couthino sur un suivi moyen de 4,5 ans. Dans cette étude, chez ces 4 patients, l'évaluation finale a été réalisée en moyenne 8,5 ans (délai minimal de 5 ans et délai maximal de 13 ans) après la transplantation hépatique. Ce résultat pourrait laisser penser que la dénervation sympathique se stabilise immédiatement après transplantation, mais tend à progresser de nouveau après plusieurs années.

De plus, cette étude retrouve une vitesse de progression de la dénervation plus rapide dans la population ayant un RCM initialement normal ($\geq 1,85$), comparativement aux patients ayant un RCM pathologique ($< 1,85$). Ce résultat laisse à penser qu'il serait utile de surveiller les patients ne présentant pas de dénervation myocardique sympathique initialement.

4.2 Données tomographiques

En 1995, Nakata [13] a été le premier à montrer sur un case report que les fibres sympathiques myocardiques sont altérées dans l'amylose héréditaire et que la dénervation résultante est évaluable sur la scintigraphie à la mIBG par l'absence de fixation du radiotracteur sur le myocarde. L'équipe de Nakata pressentait que le degré d'atteinte des nerfs cardiaques sympathiques pouvait définir la progression de la maladie et son pronostic. Alors que l'analyse planaire permet de quantifier l'innervation globale du ventricule gauche, les acquisitions tomographiques renseignent sur leur caractère régional. Dans le cas d'un RCM tardif abaissé, il existe souvent une hypofixation en tomographie, de topographie diffuse ou segmentaire, prédominant dans les territoires inféro-postéro-latéral [14-17]. L'équipe de Delahaye [16] retrouve par ailleurs que les hypofixations diffuses sont surtout visualisées chez les patients plus âgés ou ayant un stade de neuropathie plus avancée, laissant à penser qu'elles sont un signe de maladie avancée.

Les résultats de notre étude vont dans ce sens, en montrant que la dénervation myocardique progresse sur un mode segmentaire, en partant du territoire inféro-latéral, pour s'étendre le long des berges du territoire initialement dénervé, sur les parois inférieures et latérales, puis en dernier sur la paroi antérieure, qui semble rester longtemps préservée. Le caractère diffus de la dénervation semble apparaître chez les patients en stade tardif. Cela confirme l'hypothèse de Delahaye, qui suggère une dégénérescence longueur dépendante des fibres, expliquant la prédominance distale de la dénervation sympathique (les fibres les plus longues innervant la partie distale du coeur).

Différentes études [18,19], évaluant l'innervation cardiaque sympathique chez les sujets normaux, montrent qu'il existe une variété de patterns « normaux » de distribution de la

MIBG. Une hypofixation de la paroi inférieure est souvent retrouvée chez les sujets sains, expliquée par les auteurs par l'atténuation des organes adjacents (foie et poumon) et par la variation spatiale de l'activité sympathique. Cette anomalie serait prédominante chez les hommes et les sujets âgés [20]. De plus, si la captation du radiotracer est très abaissée, il peut être difficile de reconstruire des images tomographiques de qualité suffisante pour l'interprétation [21]. Ces données suggèrent que l'interprétation des hypofixations de la paroi inférieure doit rester prudente et doit prendre en compte les variations physiologiques de captation de la MIBG et les difficultés de reconstruction. Dans cette étude, nous avons utilisé le critère de discordance entre l'intensité relative du signal obtenu en MIBG et en Thallium de manière à s'affranchir à la fois des artefacts d'atténuation et du remodelage ventriculaire gauche. Une comparaison aux données IRM pourrait aussi être effectuée afin d'éviter les faux-positifs.

4.3 Facteurs prédictifs

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs démographiques ou biologiques prédictifs de l'évolution de la dénervation cardiaque. A contrario, nos résultats montrent deux facteurs prédictifs indépendants, qui sont la présence d'un traitement spécifique de l'amylose lors de l'inclusion et la FEVG. Ces données suggèrent qu'une FEVG abaissée serait prédictive d'une progression de la dénervation cardiaque. Ces résultats sont discordants avec un travail antérieur de Delahaye [14] qui ne retrouve aucun signe de dysfonction systolique (FEVG moyenne : $70 \pm 6\%$) chez 17 patients atteints de neuropathie amyloïde familiale, avec un RCM à 4h très abaissé versus témoins. En effet, l'atteinte cardiaque amyloïde est responsable d'une cardiopathie restrictive à dysfonction diastolique, avec une dysfonction systolique tardive, alors que la dénervation sympathique apparaît précocement dans l'histoire de la maladie. Les données de la littérature confirment que le calcul de la FEVG n'est pas un bon indicateur dans le diagnostic précoce d'atteinte cardiaque et que le calcul du strain

longitudinal est un marqueur beaucoup plus précoce de la dysfonction systolique et un facteur prédictif de survie dans l'amylose AL [22-24]. Les résultats de cette étude ne montrent pas d'abaissement significatif du strain longitudinal dans notre population progressive, sur un effectif réduit, car les valeurs de strain n'étaient pas disponibles chez certains patients. De plus, même dans le groupe des patients présentant une progression de la dénervation, les valeurs de FEVG restaient dans les limites de la normale.

Par ailleurs, ces données suggèrent que la présence d'un traitement serait prédictive de la progression de la dénervation. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les traitements spécifiques sont généralement introduits au stade symptomatique de la maladie. Ceci se retrouve dans la population générale de notre étude, sous la forme d'une forte relation entre la présence de symptômes et la mise en route d'un traitement ($p= 0,003$). Les données de la littérature montrent que les traitements spécifiques actuellement disponibles sont efficaces pour diminuer les symptômes neurologiques, mais ne permettent pas d'enrayer la progression de l'atteinte cardiaque. Des dépôts amyloïdes continuent à se constituer dans le myocarde après introduction de Tafamidis ou après transplantation hépatique. Ce mécanisme a été expliqué par une contribution de la TTR sauvage chez les patients ValMet30 sur des études autopsiques [25]. Toutefois, dans le cas de la transplantation hépatique, plusieurs études [12,16] montrent que malgré le fait que les dépôts amyloïdes continuent à se constituer dans le myocarde en post-transplantation, la dénervation cardiaque évaluée par la scintigraphie à la mIBG se stabilise. Nos patients traités étant majoritairement sous Tafamidis (33 %), cette donnée pourrait être précisée dans ce cadre-là. De plus, les données préliminaires suggèrent que le risque de progression à 5 ans de l'atteinte cardiaque serait supérieur chez les patients traités par Tafamidis par rapport à ceux ayant eu une transplantation hépatique. Il serait donc souhaitable dans une évaluation prospective de la progression de la dénervation cardiaque de tenir compte du traitement reçu.

L'analyse multivariée n'a pas permis d'établir l'âge du patient comme facteur prédictif de progression de la dénervation myocardique, bien que ces deux paramètres soient significativement corrélés. Les patients âgés ont probablement une durée d'exposition plus longue à la maladie, mais ceci n'a pas été pris en compte dans notre analyse. Il existe des résultats contradictoires concernant l'évolution des valeurs de la MIBG avec l'âge. L'équipe de Jacobson [26] ne retrouve aucune décroissance du RCM tardif avec l'âge sur une population de 94 patients, indemne de pathologie coronaire, âgée de 29 à 82 ans. L'équipe de Rengo, quant à elle, retrouve une décroissance du RCM tardif de 0,04 unités/10 ans, sur une population de 180 sujets présentant une dysfonction systolique [27]. L'effet de l'âge sur la dénervation cardiaque pourrait donc être analysé plus spécifiquement dans l'amylose.

5 Conclusion

La dénervation sympathique myocardique dans l'amylose cardiaque héréditaire progresse lentement, et tend à s'accélérer après l'apparition des symptômes cardiaques et neurologiques. Son évolution topographique est segmentaire. Elle atteint en premier la paroi inféro-latérale, puis s'étend ensuite le long des berges du territoire initialement dénervé, sur les parois inférieures et latérales. Une FEVG abaissée et la présence d'un traitement sont des potentiels facteurs prédictifs indépendants de la progression de la dénervation et mériteraient d'être évalués par une étude prospective.

Bibliographie

1. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;21:2451-66
2. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, Kumar S, Greipp PR. Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach to Diagnosis and Management ». *Am J Med*. 2011;11:1006-15
3. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P et al. Cardiac Amyloidosis: Updates in Diagnosis and Management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;10:528-40
4. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbum H. Safety and Efficacy of a TTR Specific Antisense Oligonucleotide in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*; 2017;4:219-25
5. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized, Controlled Trial. *Neurology* 2012;8: 785-92.
6. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J. Trial Design and Rationale for APOLLO, a Phase 3, Placebo-Controlled Study of Patisiran in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy. *BMC Neurol* 17. 2017;1:181

7. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural History and Therapy of TTR-Cardiac Amyloidosis: Emerging Disease-Modifying Therapies from Organ Transplantation to Stabilizer and Silencer Drugs. *Heart Fail Rev.* 2015;2:163-78
8. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne J et al. Cardiac Denervation Evidenced by MIBG Occurs Earlier than Amyloid Deposits Detection by Diphosphonate Scintigraphy in TTR Mutation Carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;7:1108-18
9. Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, Conceição I, Oliveira A, Bordalo E Sà A. Reduced Myocardial 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Uptake: A Prognostic Marker in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Circ Cardiovasc.* 2013.5/627-36
10. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Chemla D, Benmalek A, Lacroix C, et al. Cardiac Dysautonomia Predicts Long-Term Survival in Hereditary Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *JACC. Cardiovasc Imaging* 9. 2016;12:1432-41
11. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;20:2212-21

12. Azevedo Coutinho MDC, Cortez-Dias N, Cantinho G, Conceição I, Guimarães T, Lima da Silva G, et al. Progression of Myocardial Sympathetic Denervation Assessed by 123I-MIBG Imaging in Familial Amyloid Polyneuropathy and the Effect of Liver Transplantation. *Rev Port Cardiol.* 2017;6:333-40
13. Nakata T, Shimamoto K, Yonekura S, Kobayashi N, Sugiyama T, Imai K, et al. Cardiac Sympathetic Denervation in Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy: Detection with Iodine-123-MIBG. *J Nucl Med.* 1995;6:1040-2
14. Delahaye, N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. P. Cardiac Sympathetic Denervation in Familial Amyloid Polyneuropathy Assessed by Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy and Heart Rate Variability. *Eur J Nucl Med* 1999;4:416-24
15. Tanaka M, Hongo M, Kinoshita O, Takabayashi Y, Fujii T, Yazaki Y, et al. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Scintigraphic Assessment of Myocardial Sympathetic Innervation in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;1:168-74
16. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, Tamas C, Dinanian S, Plante-Bordeneuve V, et al. Impact of Liver Transplantation on Cardiac Autonomic Denervation in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2006;4:229-38
17. Hongo M, Urushibata K, Kai R, Takahashi W, Koizumi T, Uchikawa S. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine Scintigraphic Analysis of Myocardial Sympathetic Innervation in Patients with AL (Primary) Amyloidosis. *Am Heart J.* 2002;1:122-9

18. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the Human Myocardial Sympathetic Innervation: In Vivo Demonstration by Iodine 123-Labeled Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy. *Am Heart J.* 1993;2: 390-8.
19. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal Values and Within-Subject Variability of Cardiac I-123 MIBG Scintigraphy in Healthy Individuals: Implications for Clinical Studies. *J Nucl Cardiol.* 2004;2:126-33
20. Tsuchimochi S, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Fujita T, Yonekura Y, et al. *J Nucl Med.* 1995;6:969-74.
21. Henneman, MM., Bengel FM, van der Wall EE, Knuuti J, Bax JJ. Cardiac Neuronal Imaging: Application in the Evaluation of Cardiac Disease. *J Nucl Cardiol.* 2008;3:442-55.
22. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2014;18:1840-9
23. Huang H, Jing XC, Hu ZX, Chen X, Liu XQ. Early Impairment of Cardiac Function and Asynchronization of Systemic Amyloidosis with Preserved Ejection Fraction Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography.* 2015;12:1832-40
24. Dingu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Heart.* 2012;21:1546-54

25. Olofsson BO, Backman C, Karp K, Suhr OB. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathie, portugese, type. Transplantation. 2002;73:745-51
26. Jacobson AF, Chen J, Verdes L, Folks RD, Manatunga DN, Garcia EV. Impact of Age on Myocardial Uptake of 123I-MIBG in Older Adult Subjects without Coronary Heart Disease. J Nucl Cardiol. 2013;3:406-14
27. Rengo G, Pagano G, Vitale DF, Formisano R, Komici K, Petraglia L, et al. Impact of Aging on Cardiac Sympathetic Innervation Measured by 123I-MIBG Imaging in Patients with Systolic Heart Failure. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;13:2392-2400

Figure 1

Exemples de scintigraphies à la MIBG : acquisitions planaires du thorax en vue antérieure, au temps précoce puis au temps tardif. Régions d'intérêts dessinées manuellement sur le ventricule gauche et le médiastin, afin de calculer les rapports cardio-médiastinaux (RCM) précoces (20 minutes) et tardifs (4 heures), ainsi que la clairance du radiotracer. **(A)** : Patiente de 44 ans, présentant une mutation du gène de la Transthyréline non ValMet30, symptomatique uniquement sur le plan neurologique (neuropathie uniquement sensitive débutante non handicapante, score PND = 1), n'ayant pas de traitement spécifique de l'amylose. SIV à 11 mm. L'étude visuelle montre une fixation myocardique franche sur le cliché précoce, modérément diminuée sur le cliché tardif. Le RCM à 4heures est $> 1,85$, la clairance est dans la limite de la normale. L'examen conclut à l'absence de dénervation sympathique myocardique. **(B)** : Patient de 70 ans, présentant une mutation ValMet30 du gène de la Transthyréline, symptomatique sur le plan neurologique et cardiaque, non porteur de pacemaker, traité par Vyndaqel[®]. Septum inter-ventriculaire mesuré à 12 mm, TroponineUS et NT-pro-BNP dans les limites de la normale pour l'âge. L'analyse visuelle montre une hypofixation myocardique sur le cliché précoce, accentuée sur le cliché tardif. Le RCM à 4h est nettement diminué, à $< 1,6$. La clairance du radiotracer est nettement augmentée à 68 %. L'examen conclut à une dénervation sympathique myocardique sévère.

Examples of MIBG scintigraphy : planar chest anterior acquisition 20 min and 4h after injection of ¹¹²³MIBG. Region of interest manually drawn on the left ventricle and the upper mediastinum, in order to calculate cardiac MIBG uptake as the heart-to-mediastinum ratio (HMR), and cardiac wash-out rate of MIBG. (A) A 44 years-old man with ValMet30 mutation, with only neurologic symptoms, and without specific treatment. Echocardiography showed interventricular septum thickness of 11 mm. MIBG scintigraphy showed intense

uptake cardiac on early acquisition decreased on late acquisition (late HMR >1, 85 ; normal wash-out rate). There is no cardiac denervation. (B) A 70-years-old man, with ValMet30 mutation, cardiac and neurologic symptoms, treated with Vyndaqel. Echocardiography showed interventricular septum thickness of 12 mm. Biological markers were normal. MIBG scintigraphy showed decreased cardiac uptake on both early and late acquisition (late HMR<1,6, wash-out rate increased to 68 %). We concluded to severe cardiac denervation.

Figure 2

Analyse de la dénervation segmentaire et de la discordance sur un modèle à 17 segments. Patient de 70 ans, présentant une mutation du gène de la TTR ValMet30, symptomatique sur le plan neurologique et cardiologique, porteur d'un pacemaker, sans traitement spécifique de l'amylose. Septum interventriculaire mesuré à 17 mm, taux de BNP à 339 pg/mL. L'étude tomographique montre une hypofixation de la MIBG sur la paroi inférieure et latérale et une perfusion homogène de l'ensemble du myocarde. L'étude du score de discordance sur le modèle à 17 segments montre un score de discordance ≥ 10 pour les segments 3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 et 17.

Analysis of abnormalities in regional distribution of MIBG and perfusion mismatch on a 17 segment model. 70 years-old patient with ValMet30 mutation, with neurologic and cardiologic symptoms, without specific treatment but with pacemaker. Echocardiography showed a septum interventricular thickness of 17mm. Biological markers were increased (BNP = 339 pg/mL). SPECT analysis showed a segmental uptake defect on inferior and lateral wall, associated with homogenous myocardial perfusion. MIBG perfusion mismatch score was ≥ 10 for segments 3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 and 17.

Figure 3

Résultats de la comparaison par un sample t-test de la progression du RCM à 4h en fonction des symptômes (A) ou des traitements (B) et de la vitesse annuelle de progression du RCM à 4h en fonction des symptômes (C) et des traitements (D). *Drel* = progression. *%Rel* = vitesse de progression. *Symp* = population symptomatique. *TRT2* = population traitée.

Comparison with sample t-test between late RCM progression and symptoms (A) or treatment (B), and between annual rate of late RCM progression and symptoms (C) or treatments (D). Drel = progression %rel = rate of progression Symp = symptomatic population TRT2 = treated population

Figure 4

Analyse de la dénervation segmentaire : représentation sur un modèle à 17 segments du nombre de patients présentant une dénervation segmentaire. (A) Lors du premier bilan, la paroi inféro-latérale est la plus atteinte. (B) Lors du dernier bilan, la dénervation s'est étendue sur l'ensemble de la paroi inférieure et de la paroi latérale. La région antéro-septale reste préservée. (C) Différentiel de progression entre le premier et le dernier bilan pour chaque segment. (D) Résultats du test de McNemar sur le différentiel de progression de la dénervation segmentaire entre le premier et le dernier bilan (cf schéma (C)). Progression statistiquement significative sur les segments 4, 5, 6, 10, 15, 16, 17.

Analysis of focal denervation : a 17 segment model shows fraction of patient with focal denervation. (A) In the first assessment, infero-lateral wall was the most denervated. (B) In the last assessment, denervation was extended to inferior and lateral walls. Antero-septal wall stay preserved. (C) Differential progression between first and final assessment. (D) McNemar

Test on differential progression between first and final assessment. Progression was statistically significant on segments 4,5,6,10,15,16,17.

Figure 5

Exemple de progression de la dénervation. Patient de 69 ans, transplanté domino en 2000. Symptomatique sur le plan cardiologique et neurologique, avec pacemaker. Transplantation hépatique thérapeutique en 2010. Lors du premier bilan scintigraphique en 2011, RCM tardif = 1,88. Discordance de la paroi inférieure (3 segments/17). Lors du bilan final en 2015, RCM tardif = 1,5. Discordance de la paroi inférieure et latérale, débordant en inféro-septal (11 segments/17).

Example of denervation progression. 69 years-old patient with domino transplantation, neurologic and cardiologic symptoms, and pacemaker. Therapeutic liver transplantation in 2010. In the first assessment in 2011, late HMR = 1,88, with a mismatch on the inferior wall (3 segments/17). In the final assessment in 2015, late HMR = 1,5, with a mismatch on inferior, lateral and infero-septal walls (11 segments/17).

Figure 6

Nuage de points illustrant le degré de corrélation entre le différentiel de RCM à 4h et l'âge (A), la FEVG (B) et le taux de BNP (C).

Scatter graph illustrating correlation between différentiel late HMT and age (A), FEVG (B) and BNP (C).

Tableau 1

Caractéristiques de la population à l'inclusion

Baseline characteristics

Tableau 2

Coefficient de corrélation des paramètres associés à une progression

Correlation coefficient of parameters associated with progression

Tableau 3

Résultats de l'analyse de régression logistique multiple incluant les co-variables significatives en analyse univariée et les co-variables cliniquement importantes

Multistep logistic regression analysis including significant variant using univariate analysis and clinically pertinent variable.

Figure 1

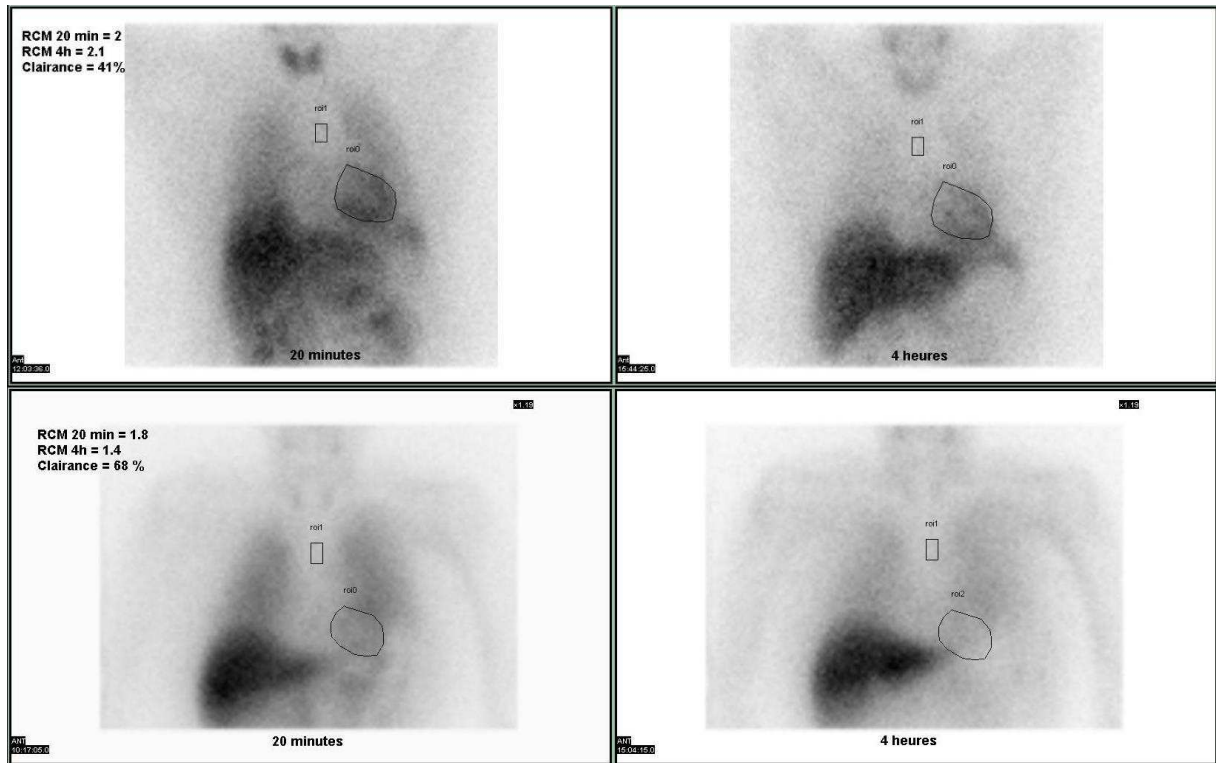


Figure 2

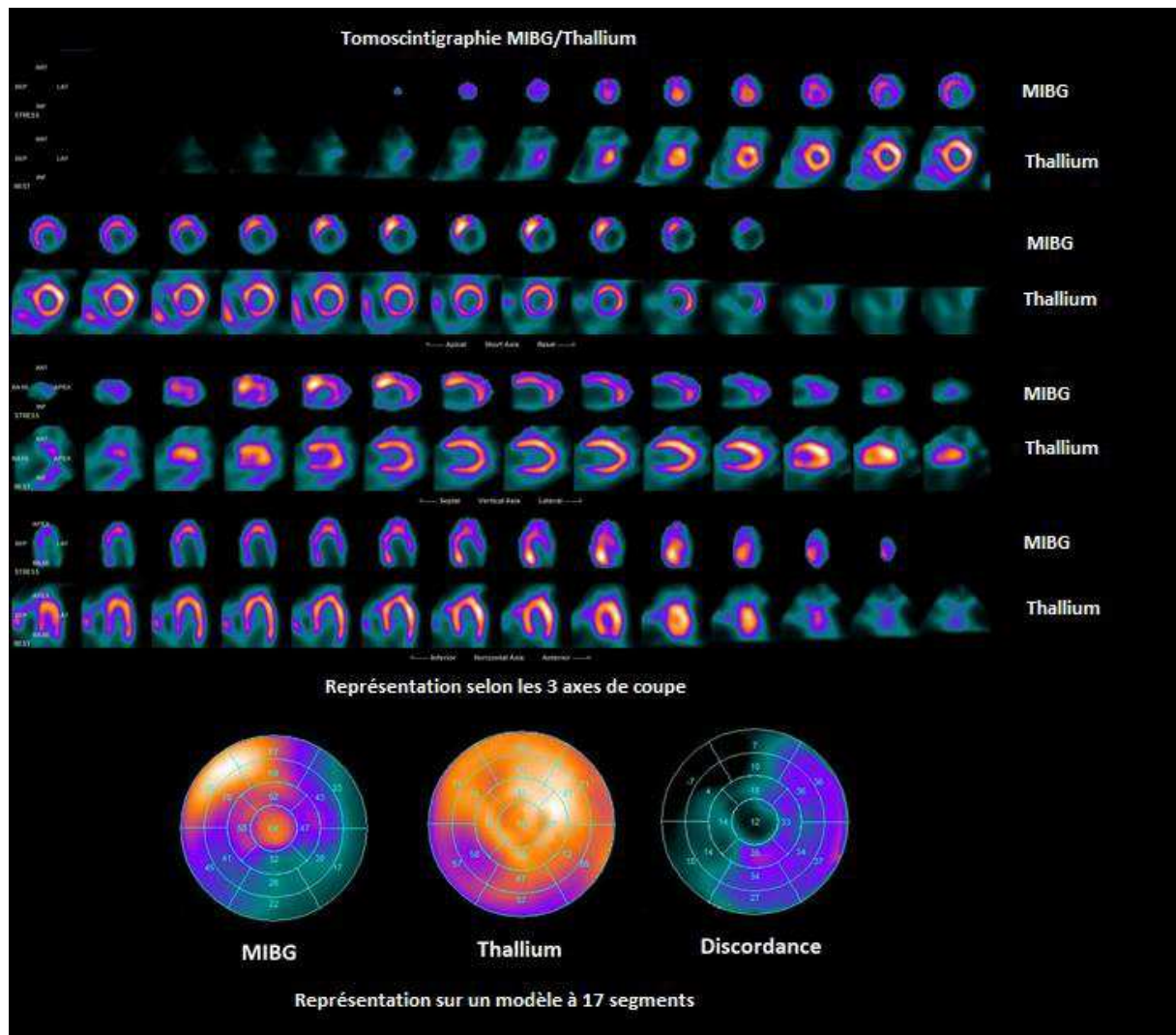


Figure 3

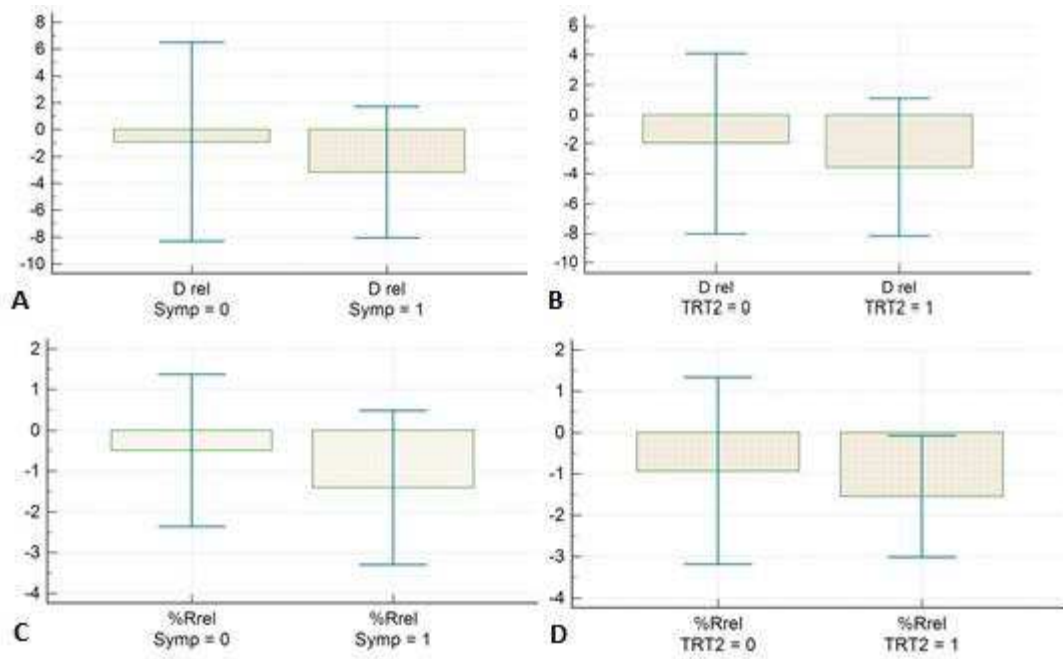


Figure 4

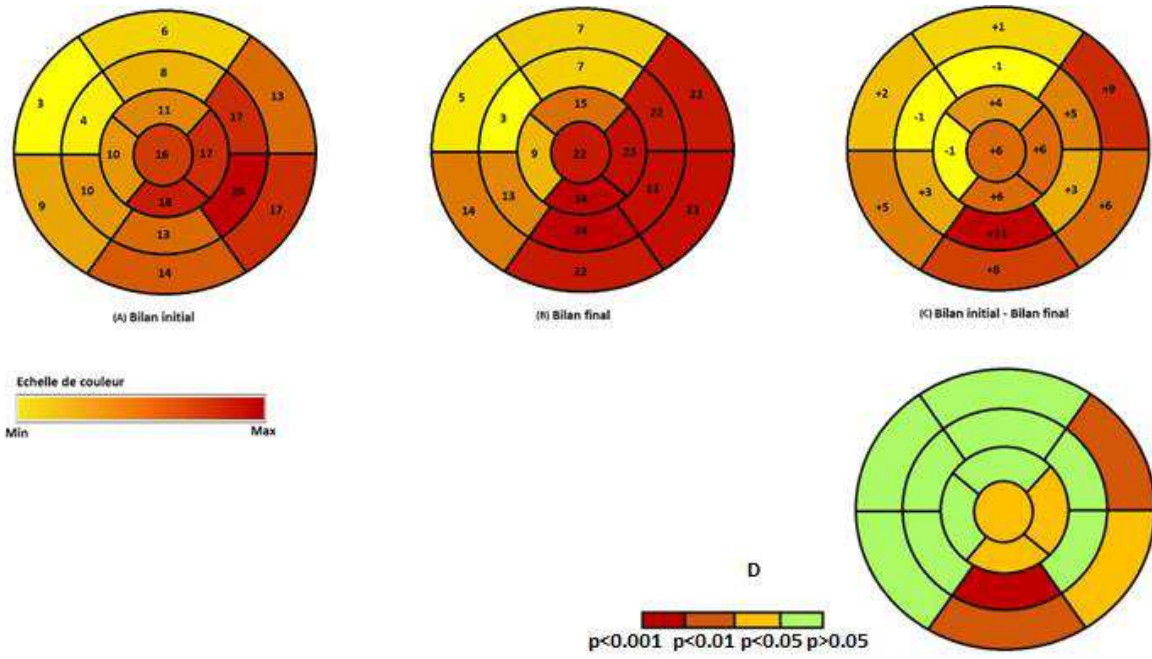


Figure 5

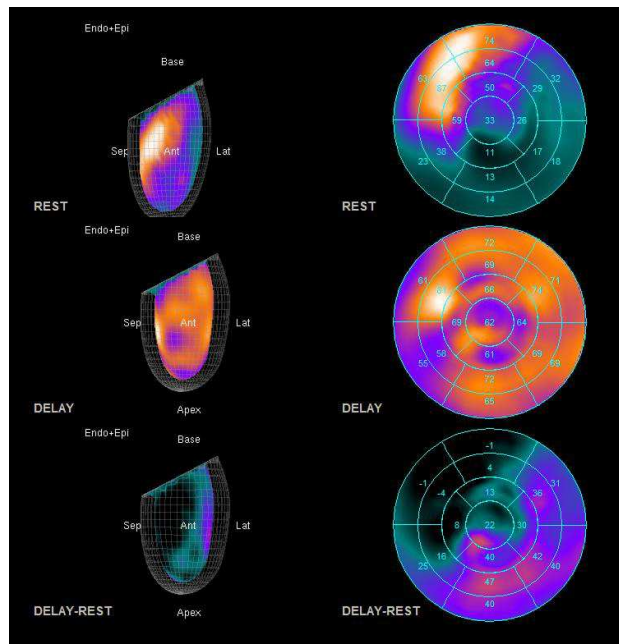
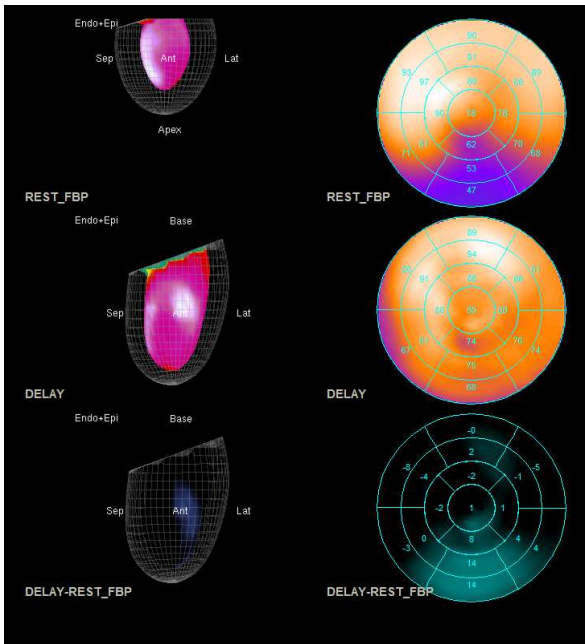


Figure 6

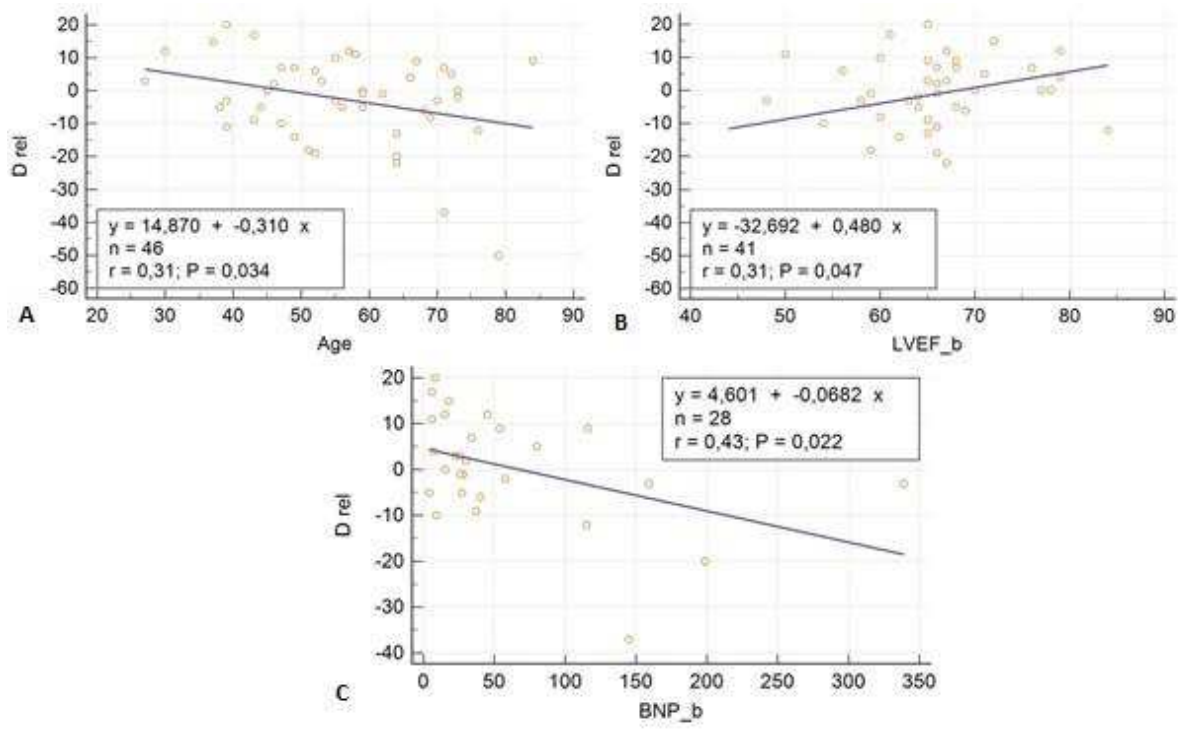


Tableau 1

	Population totale <i>n</i> =46	Population stable <i>n</i> =22	Population progressive <i>n</i> = 24	p
Age	56±13	54 ±14	58±12	0.4
Hommes, n (%)	31 (71)	14 (63)	17 (77)	0.8
Val30Met, n (%)	23 (50)	12 (54)	11 (45)	0.8
DLT, n (%)	9 (20)	3 (13)	6 (25)	0.5
Thérapie ciblée de l'amylose	18 (39)	6 (27)	12 (50)	0.1
- Tafamidis	12 (26)	4 (18)	8 (33)	0.3
- Transplantation hépatique	6 (13)	2 (9)	4 (16)	0.7
Pacemaker	6 (13)	3 (13)	3 (12)	1
Symptômes, n (%)	34 (74)	15 (68)	19 (79)	0.5
- Cardiaque seulement	2 (4)	1 (4)	1 (4)	1
- Cardiaque et neurologique	11 (23)	4 (18)	6 (25)	0.7
- Neurologiques seulement	21 (45)	10 (45)	12 (50)	0.8
Biologie				
- BNP (pg/mL)	59 ± 75	32 ±31	91 ± 97	0.55
- Troponine (g/L)	0.059±0.037	0.063 ±0.055	0.056 ±0.019	0.7
Echocardiographie				
- Epaisseur septum (mm)	11 ± 3.7	10.1 ±2.4	11.9 ±3.3	0.054
- Masse VG	98±52	89±24.1	107±45	0.1
- LVEF	65 ± 8	67 ±7.2	63 ± 8.3	0.036
- GLS	-16.4 ± 3.6	-17.0±3.9	-16.1±3.7	0.7
- E/E'	8.5 ± 5.7	8.3 ±6.9	8.75 ± 4.6	0.8
- PP	9.52 ±1.61	8.55±1.63	10.50±2.15	
- Volume OG	35±13	33±11	37±15	
IRM anormale MIBG initiale	18/40 (45)	19/20 (45)	19/20 (45)	1
- RCM 20 min	1,82 ±2.07	1.85 ±0.25	1.81 ±0.30	0.7
- RCM 4h	1,84±0,35	1.83±0.34	1.85±0.36	0.8
- Clairance	38±18	38±16	38±21	0.9
- RCM 4h ≥1,85	25 (54)	10 (21)	15 (62)	0.84
- Nombre de segments discordants/patients	4,47±5,14	3,9±4,9	4,9 ±5.4	0.7

Tableau 2

Variable	N =	R =	Valeur de p
Age	46	0,31 (95%IC : -0,55 à -0,026)	0,03
BNP	46	-0,43 (IC95% : -0,69 à -0,07)	0,02
Troponine	46	0,03 (IC95% : -0,42 à 0,48)	0,88
EpS	46	-0,27 (IC95% : -0,53 à 0,032)	0,08
LVEF	46	0,31 (IC95% : 0,01 à 0,57)	< 0,05
E/E'	46	-0,10 (IC95% : -0,40 à 0,22)	0,54
Masse VG	46	-0,23 (IC95% : -0,51 à 0,10)	0,17
GLS	46	0,13 (IC95% : -0,76 à 0,85)	0,79
Epaisseur PP	46	-0,28 (IC95% : -0,54 à 0,02)	0,06
Volume OG	46	-0,63 (IC95% : -0,85 à -0,23)	0,005
Mismatch	46	-0,10 (IC95% : -0,38 à 0,19)	0,49

Tableau 3

Variables	Analyse univariée				Analyse multivariée	
	$\Delta RCM4h/an$ <i>r</i> (IC95%)	<i>p</i>	$\Delta RCM 4h$ <i>r</i> (IC95%)	<i>p</i>	Progression OR (IC95%)	<i>p</i>
Age	0,27 (-0,20 à 0,00)	0,07	0,31 (-0,59 à -0,02)	0,03	NS	NS
BNP	0,33 (-0,04 à 0,00)	0,08	0,43 (-0,12 à -0,01)	0,02	NS	NS
Troponine	0,04 (-70,63 à 81,35)	0,88	0,04 (-165,49 à -191,13)	0,88	-	-
Epaisseur septale	0,22 (-0,88 à 0,14)	0,15	0,27 (-2,55 à 0,14)	0,07	NS	NS
LVEF	0,2 (-0,06 à 0,26)	0,21	0,27 (0,006 à 0,95)	0,04	0,90 (0,81 à 0,98)	0,003
E/E'	0,05 (-0,34 à 0,26)	0,77	0,10 (-1,06 à 0,56)	0,54	-	-
Masse VG	0,14 (-0,06 à 0,02)	0,39	0,23 (-0,21 à 0,03)	0,17	-	-
GLS	0,23 (-1,4 à 1,2)	0,66	0,14 (-2,94 à 3,58)	0,79	-	-
Epaisseur paroi postérieure	0,22 (-1,26 à 0,21)	0,15	0,28 (-3,79 à 0,14)	0,06	NS	NS
Volume oreillette gauche	0,61 (-0,37 à -0,06)	0,007	0,63 (-1,09 à 0,22)	0,0051	NS	NS
Mismatch	0,05 (-0,33 à 0,23)	0,73	1,10 (-1,05 à 0,51)	0,49	-	-
Traitement			-	-	5,35 (1,2 à 24,0)	0,003
Symptômes			-	-	-	-