



CANM
ACMN

The Canadian Association
of Nuclear Medicine
Association canadienne
de médecine nucléaire



Exposé de position sur l'imagerie au PYP de l'amylose cardiaque de CANM

Document prepared by

Jean-Luc Urbain, MD, PhD, Jonathan Richardson, CNMT, Andrew Ross, MD,
Mehdi Khider, MD, Cigdem Akincioglu, MD



INTRODUCTION

L'**amylose** (ou la dégénérescence dite amyloïde) regroupe un ensemble de maladies caractérisées par des dégradations de protéines normales ou anormales, connus sous le nom de « fibrilles amyloïdes », qui s'infiltrent dans les tissus. Les médecins connaissent les effets anatomiques et cliniques de ces dépôts protéiques depuis des siècles. Ils ont été décrits comme tels depuis au moins 1639 alors que Nicolao Fontano signalait un cas de rate sagou dans le journal *Responsionum & Curationum Medicinalium*. C'est à un botaniste allemand du nom de Matthias Schleiden que revient la paternité du terme « amyloïde », terme qu'il a créé en 1838 pour décrire un composant amylicé normal des plantes. On recense quelque 30 types connus d'amylose attribuables à des repliements de protéines génétiques ou acquis. Les amyloses sont groupées sous les formes localisées et systémiques et leur symptomatologie dépend des organes touchés. Les quatre types d'amyloses systémiques les plus courantes sont à chaînes légères (AL), inflammatoires (AA), à bêta-2-microglobuline (sous dialyse) et héréditaires et séniles (ATTRwt ou ATTR sauvage).

L'incidence de l'amylose de type AL est de 3 à 13 par million par année tandis que celle de l'amylose de type AA est de 2 par million par année, la majorité des cas apparaissant entre 55 et 60 ans. On peut évoquer un diagnostic lorsque des protéines sont trouvées dans l'urine, qu'un grossissement de l'organe est observé ou qu'une polyneuropathie se développe et qu'elle est confirmée par une biopsie des tissus. Le traitement vise à faire baisser la quantité de protéines. Si cette maladie n'est pas traitée, son pronostic est plutôt sombre et laisse une espérance de vie moyenne de 6 à 48 mois.

AMYLOSE CARDIAQUE

L'amylose cardiaque, appelée aussi syndrome du cœur raide, est une forme de cardiomyopathie restrictive qui entraîne un taux de mortalité élevé. Elle peut être héréditaire ou familiale. Elle apparaît rarement avant 40 ans. Son incidence chez les hommes et chez les femmes est comparable, mais son taux de prévalence est plus élevé chez les hommes. Nous ne disposons pas d'estimations précises de l'incidence et de la prévalence de l'amylose cardiaque. Grâce à une meilleure connaissance du sujet et aux avancées en imagerie des trois dernières décennies, on peut penser que cette maladie est largement sous-diagnostiquée.

La vaste majorité des amyloses cardiaques sont celles à chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales acquises (AL) ou l'amylose à transthyrétine familiale ou de mutation (ATTR). L'amylose à chaînes légères (AL) renvoie au repliement des chaînes légères monoclonales produites par les plasmocytes qui se déposent dans les organes. Dans l'amylose à transthyrétine (TTR), la protéine appelée transthyrétine produite par le foie qui transporte la thyroxine et le rétinol se dissocie en monomères et se replie avec les monomères et les dimères et les protofilaments se déposant dans divers organes. Le cœur pourrait être affecté chez plus de 50 % des patients atteints d'une amylose systémique à chaînes légères et une amylose de type ATTR pourrait toucher jusqu'à 30 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'accumulation de fibrilles amyloïdes dans l'interstitium myocardique accroît l'épaisseur et la masse de la paroi ventriculaire et entraîne un dysfonctionnement progressif diastolique et systolique. Les dépôts amyloïdes dans le cœur peuvent se loger dans les oreillettes, les ventricules, l'espace périvasculaire, les valves et le système de conduction.

DIAGNOSTIC D'AMYLOSE CARDIAQUE

La symptomatologie cardiaque est non spécifique. Les patients présentent souvent une insuffisance cardiaque causant une dyspnée ou un œdème des jambes. Les signes cliniques déterminants d'une amylose cardiaque soupçonnée sont notamment : diagnostic posé de AL ou ATTR dans un autre organe que le cœur, syndrome du canal carpien, syndrome néphrotique, neuropathie ou dysfonction autonome neuronale, neuropathie sensorimotrice périphérique ou dystonies neurovégétatives, augmentation inexplicée de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée avec une sténose aortique à bas débit et bas gradient.

La difficulté à poser un diagnostic clinique de l'amylose cardiaque tient à sa rareté relative, aux différentes origines possibles de l'hypertrophie du myocarde, à la méconnaissance des algorithmes de diagnostic et à l'absence de traitement définitif.

Le diagnostic officiel d'une amylose cardiaque est posé au terme d'une confirmation histologique et d'une biopsie endomyocardique qui a montré une biréfringence vert pomme après avoir été colorée au sulfate bleu alcian ou rouge congo et examinée au microscope polarisant. La biopsie du myocarde est un examen invasif et, bien que les risques de graves complications soient faibles, très peu de centres pratiquent cet examen. On a plutôt recours à une combinaison de méthodes : examen clinique, tests de laboratoire, électrocardiographie et imagerie.

Chez un patient présentant une dyscrasie plasmocytaire connue et une amylose de type AL, la combinaison de sérum BNP (peptide natriurétique de type B) et de troponine peut être utile pour stratifier le pronostic et établir des stratégies de traitement. L'ECG peut montrer un faible voltage, une déviation axiale, des indices d'hypertrophie du ventricule gauche, des anomalies de l'onde T à l'aspect d'un pseudo-infarctus, de la fibrillation des oreillettes et autres perturbations du rythme.

Bien que n'étant pas nécessairement spécifiques, les caractéristiques à l'échocardiographie de l'amylose cardiaque sont l'épaisseur de la paroi ventriculaire, le faible volume de la chambre du ventricule gauche, l'épaisseur des valves, le grossissement des oreillettes et des signes de pressions de remplissage élevées combinées à un remplissage diastolique restreint. L'échocardiographie avec suivi des taches et la mesure de la déformation longitudinale du ventricule gauche par l'échocardiographie Doppler sont apparues comme des outils cliniques utiles pour différencier les différentes formes d'épaississement de la paroi ventriculaire afin de pouvoir se prononcer sur la présence d'amylose cardiaque. La préservation relative de la déformation de l'apex et la représentation en œil-de-bœuf de la déformation segmentaire sont aussi de bons indicateurs d'une amylose cardiaque.

L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire a la capacité intrinsèque de caractériser les tissus, en particulier lorsqu'elle est rehaussée par des agents de contraste à base de gadolinium. Le rehaussement tardif induit par le gadolinium des parois ventriculaires gauches épaissies et la documentation de l'expansion de l'espace extracellulaire peuvent servir à établir le diagnostic, surveiller le dépôt de fibrilles amyloïdes et la réponse au traitement.

L'imagerie moléculaire de l'amylose cardiaque à l'aide de traceurs amyloïdes d'une TEP (tomographie à émission de positrons), tels que les produits pharmaceutiques 18F-florbétaïpir, 18F florbétaben et 11C-Pittsburgh B, a été utilisée pour reproduire en image et quantifier les dépôts amyloïdes dans le cœur. Ils semblent avoir une sensibilité et une spécificité élevée. Ils sont difficiles à obtenir et coûteux. La dénervation sympathique dans l'amylose cardiaque a été démontrée avec la tomographie monophotonique d'émission (SPECT) à la metaiodobenzylguanidine (MIBG) chez les patients atteints d'amylose de type ATTR. Il s'agit d'un traceur d'imagerie indirect non spécifique et il n'est pas recommandé pour usage clinique.

IMAGERIE DE L'AMYLOSE CARDIAQUE AVEC TRACEURS OSSEUX – PYROPHOSPHATE

Le pyrophosphate est un sous-produit métabolique omniprésent dans de nombreux processus intracellulaires trouvés dans la plupart des cellules. Il agit comme un puissant inhibiteur de la calcification; il contrarie la capacité du phosphate inorganique à se cristalliser avec le calcium pour former de l'hydroxyapatite, vraisemblablement en occupant certains des sites de phosphate inorganique à la surface de cristaux d'hydroxyapatite embryonnaires en croissance.

Les dérivés du biphosphonate radiomarqués, tels que les complexes de ^{99m}Tc bisphosphonate, le ^{99m}Tc-methylenediphosphonate (^{99m}Tc-MDP) et le ^{99m}Tc-hydroxymethylenediphosphonate (99mTc-HMDP), sont parmi les substances radiopharmaceutiques ostéotropes avides utilisées depuis de nombreuses décennies en médecine nucléaire. Ils sont tous associés à la liaison du pyrophosphate aux cristaux d'hydroxyapatite embryonnaires et réfléchissent les dépôts de calcium et le renouvellement osseux. Dans les tissus mous, leur accumulation résulterait de l'absorption sur la surface de sel de calcium.

Au cours des dernières décennies, divers traceurs osseux, tels que le ^{99m}Tc-pyrophosphate (^{99m}Tc PYP), ^{99m}Tc-HMDP) et l'acide ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylique (^{99m}Tc DPD), ont été utilisés en imagerie de l'amylose cardiaque. Le seul composé approuvé par Santé Canada pour usage clinique est le ^{99m}Tc PYP.

Dans un article fondateur publié en 1982, Wizenberg et coll. décrivaient déjà la valeur de la scintigraphie du myocarde positive au technetium-99m-pyrophosphate dans le diagnostic non invasif de l'amylose cardiaque. Tombée en désuétude en raison surtout de l'absence de thérapies, l'imagerie nucléaire cardiaque avec la protéine jaune photoactive (« PYP ») a connu une vraie renaissance avec l'émergence de nouvelles thérapies.

Dans une amylose cardiaque, le Tc-99m pyrophosphate se lie, avec une affinité élevée, aux microcalcifications associées aux dépôts d'amyloïdes dans une ATTR, ce qui permet un diagnostic précoce de ce type d'amylose. Sa faible affinité pour les dépôts d'amyloïdes dans les amyloses cardiaques de type AL permet de distinguer les deux types.

En plus de son taux élevé de sensibilité et de spécificité dépassant 90 %, l'évaluation quantitative de l'absorption du Tc-99m-pyrophosphate dans une amylose cardiaque de type ATTR apporte des données additionnelles quant au pronostic de survie sans événements cardiovasculaires majeurs (« MACE »), de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque aigüe et de mortalité.

CHOIX DES PATIENTS

L'imagerie cardiaque nucléaire au Tc-99m pyrophosphate est indiquée pour les groupes de patients suivants :

- Personnes ayant une insuffisance cardiaque et une augmentation inexplicée de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche.
- Afro-Américains / Canadiens de plus de 60 ans ayant une insuffisance cardiaque inexplicée ou une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche (>12 mm).
- Personnes de plus de 60 ans ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.
- Personnes, en particulier des hommes âgés, atteintes d'une neuropathie inexplicée, du syndrome canal carpien bilatéral ou d'arythmies auriculaires et présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque.
- Personnes pour lesquelles une amylose familiale est connue ou évoquée pour évaluation d'un problème cardiaque.
- Personnes dont les résultats de résonance magnétique cardiaque ou d'échocardiographie pourraient évoquer de l'amylose cardiaque.

PROCÉDURE DE SCINTIGRAPHIE

Éléments à considérer

L'imagerie planaire au pyrophosphate est simple et rapide. L'étape de l'interprétation visuelle et de l'analyse quantitative de l'absorption du traceur est simple. Cette technique s'est avérée efficace pour trouver l'amylose cardiaque provoquée par la transthyréline (ATTR) avec un taux de sensibilité et de spécificité supérieur à 90 %.

Cependant, les images planaires ont des limites pour le diagnostic de l'amylose cardiaque, notamment ce qui suit :

- a. Elles ne permettent qu'une vérification visuelle de l'absorption du traceur.
- b. Elles ne définissent pas de différences régionales dans le dépôt du traceur myocardique.
- c. Elles ne tiennent pas compte de l'absorption du traceur non liée à l'amylose : valves calcifiées, calcification de l'anneau mitral, thrombus calcifiés, calcification péricardique.
- d. Elles peuvent être influencées par l'absorption du traceur dans les os et l'activité du pool sanguin.

L'imagerie SPECT (tomographie par émission à photon unique), en particulier avec la carte d'atténuation et la cartographie anatomique de la CT (tomodensitométrie), surmonte ces limites et détermine avec précision l'endroit où le traceur est absorbé. La SPECT et en particulier les images de SPECT/CT donnent une évaluation plus quantitative de l'absorption du traceur, génèrent des cartes polaires de données brutes et déterminent l'intensité relative du traceur. Il est important de détecter l'épargne apicale parce qu'elle a un effet sur le pronostic. Il a été démontré que des ratios d'épargne apicale plus élevés étaient associés à des résultats de survie significativement meilleurs.

En nous basant sur notre propre expérience et la recommandation consensuelle des experts concernant les lignes directrices actuellement disponibles (ASNC, AENM, SNMMI), nous recommandons l'approche suivante d'acquisition, de traitement des données et d'interprétation pour la réalisation d'études scintigraphiques au Tc-99m-pyrophosphate (PYP).

Procédure d'acquisition

Procédure	Paramètres
Préparation du patient	Aucun. État de jeûne non requis
Produit radiopharmaceutique	10-20 mCi de Tc-99m-Pyrophosphate avec dose pour enfants selon les lignes directrices Image Gently
Administration	Injection intraveineuse
Intervalle entre l'injection et l'imagerie	1 heure pour le planaire et la SPECT/CT) et 3 heures pour le planaire retardé optionnel et la SPECT/CT) si l'activité du pool sanguin persiste
PARAMÈTRES D'IMAGERIE	
Collimateurs	Basse énergie, haute résolution
Fenêtre d'énergie	140 keV avec fenêtre de 15 ou 20 %
Matrice	64 x 64 minimum
Taille des pixels	3,5 – 6,5 mm
Position du patient	Sur le dos ou assis selon le type de caméra; bras au-dessus des épaules ou supportés
Champ visuel	Au moins le cœur ou le thorax avec plan de tout le corps en option
PARAMÈTRES DE L'IMAGERIE PLANAIRE	
Vues	Antérieure, latérale et oblique antérieure gauche
Durée image (comptage)	750 000
Agrandissement, si nécessaire	1,46
PARAMÈTRES DU SPECT	
Amplitude angulaire	360 degrés
Configuration des détecteurs	180 degrés
Synchronisation avec ECG	Aucune
Vues par détecteur	40
SPECTs d'arrêt	20 secondes
Agrandissement	1,0
Reconstruction	Rétroprojection filtrée ou reconstruction itérative
(PARAMÈTRES CT)	
Équipement/fournisseur	CT pour correction de l'atténuation et cartographie anatomique Scan dit de transmission avec CT à faible dose (10 mA, 120 kVp, respiration de marée sans contrainte ou normale) du cœur

Traitement et interprétation des images

Sur des images planaires, une analyse visuelle semi-quantitative évalue l'absorption par le cœur par rapport aux côtes, le grade 0 montrant qu'il n'y a pas d'absorption par le cœur, le grade 1 montrant une absorption par le cœur plus faible que par les os, le grade 2 où l'absorption par le cœur est égale à celle par les os, et le grade 3 où l'absorption par le cœur est supérieure à celle par les os.

Gradation visuelle

- 0 : pas d'absorption par le myocarde
- 1 : absorption par le myocarde < à celle des os
- 2 : absorption par le myocarde = à celle des os
- 3 : absorption par le myocarde > à celle des os

Selon cette échelle de gradation, le taux de sensibilité pour l'amylose de type ATTR constaté a atteint plus de 99 %, alors que le taux de spécificité était de 86 %. L'absorption du traceur de grade 2 ou 3 sur imagerie, jumelée à l'absence de protéines monoclonales, a montré une spécificité et une valeur prédictive positive au regard de l'amylose de type ATTR de 100 %.

L'analyse quantitative des images planaires a nécessité le dessin d'une région d'intérêt sur le cœur, la copie et la reproduction miroir de la région sur le thorax controlatéral, et le calcul des comptes moyens par pixel du ratio cœur controlatéral (C/CL).

Ratio : Cœur/Controlatéral (C/CL)

$$\text{Ratio : Cœur/Controlatéral (C/CL)} = \frac{\text{Compte total de la région d'intérêt du cœur}}{\text{Compte total de la région d'intérêt du controlatéral}}$$

L'amylose cardiaque de type AL présente un ratio toujours inférieur à 1,5 tandis que pour les patients atteints d'une amylose cardiaque clinique le ratio est de 1,5 ou plus.

Il faut prendre soin de ne pas inclure l'absorption en dehors du cœur dans la région d'intérêt du cœur et le ventricule droit sur le thorax contralatéral si l'absorption est présente dans cette cavité. Plus le ratio est élevé, plus faibles sont les chances de survie de 5 ans pour le patient.

Compte rendu

Paramètre	Contenu
Données démographiques du patient	Nom, âge, sexe, origine ethnique Problèmes ou symptômes courants et antécédents pertinents Justification du test et date de l'étude
Examens complémentaires	Résultats de laboratoire, ECG, imageries antérieures, résultats de biopsie, le cas échéant
Détails de la procédure nucléaire	Dose radiopharmaceutique Intervalle entre l'injection par voie intraveineuse et l'imagerie Protocole – images planaires, SPECT, SPECT/CT Méthode de reconstruction
Résultats des images	Qualité des images, interprétation visuelle, détermination du grade, ratio quantitatif
Résultats complémentaires des images	Absorption anormale en dehors du cœur, le cas échéant Résultats de CT anormaux, le cas échéant
Impression	Étude normal/anormal Évocateur/non évocateur/équivoque pour l'amylose cardiaque de type ATTR Recommander une évaluation additionnelle, le cas échéant

PRONOSTIC TRAITEMENT

La présence et la sévérité de la cardiomyopathie amyloïde sont les facteurs déterminants du pronostic des sujets affectés. La prise en charge d'une amylose cardiaque se fait dans des centres spécialisés ou à tout le moins en consultation auprès de tels centres. Le traitement comporte deux volets : la gestion des complications cardiaques causées par le dépôt amyloïde (assez semblable pour tous les types d'amylose) et le traitement de la maladie sous jacente pour supprimer toute nouvelle formation d'amyloïde (ciblé selon la forme).

Dans le type ATTR, il est possible de ralentir ou de prévenir la progression de la maladie par de nouvelles thérapies ciblées sur la TTR. L'inotersen et le patisiran sont des agents silencieux de l'ARN (acide ribonucléique) de la TTR qui préviennent la production de la protéine TTR. L'inotersen est un oligonucléotide antisens et le patisiran est une petite molécule qui s'appuie sur l'ARN interférent. Ces deux agents ont passé la phase 3 des essais cliniques avec des patients ambulatoires atteints de la forme héréditaire d'ATTR et présentant des symptômes de polyneuropathie. Le tafamidis est un stabilisateur de la TTR administré par voie orale qui se lie aux tétramères de la TTR en circulation et prévient leur dégradation en monomères amyloïdogéniques instables.

Dans l'essai clinique Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT), qui s'est déroulé sur une période 30 mois, le tafamidis a été associé à une baisse de 32 % de la mortalité et de 30 % des hospitalisations d'origine cardiovasculaire.

FIGURES

Figure 1. Pas de signe d'absorption de Tc99m-PYP

A. Images planaires

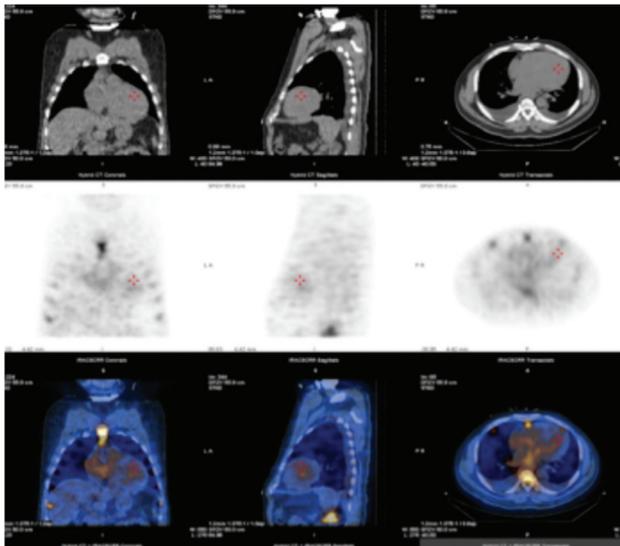


Images latérale gauche et antérieure ne montrant pas d'absorption importante par le cœur

Score: 0

Ratio: H/CL (total counts)= 41542/42316 = 0.98

B. Images SPECT/CT



Images SPECT/CT montrant une faible absorption dans les cavités ventriculaires (pool sanguin)

Figure 2. Absorption du Tc99m-PYP par le ventricule gauche

A. Images planaires

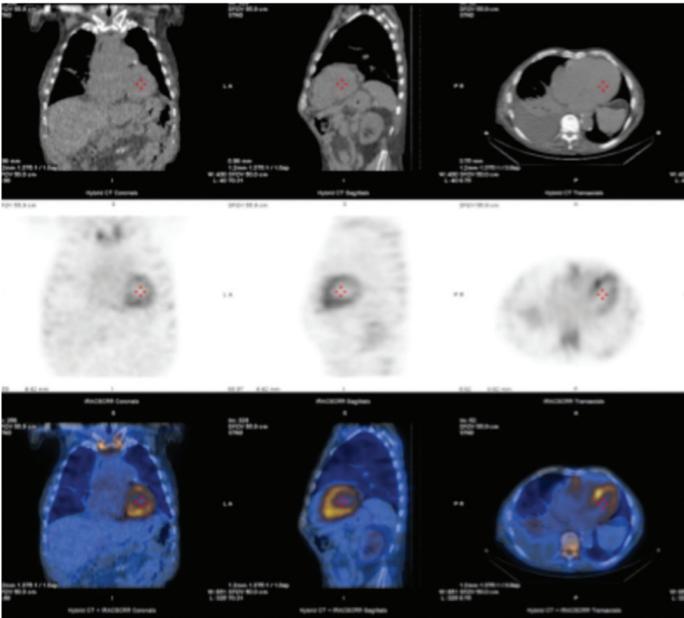


Images latérale gauche et antérieure montrant l'absorption au niveau des parois du ventricule gauche

Score: 3

Ratio: H/CL (total counts)= $66611/45750 = 1.45$

B. Images SPECT/CT



Images SPECT/CT montrant l'absorption sur les parois du ventricule gauche, en particulier le septum

Figure 3. Activité du pool sanguin

A. Images planaires

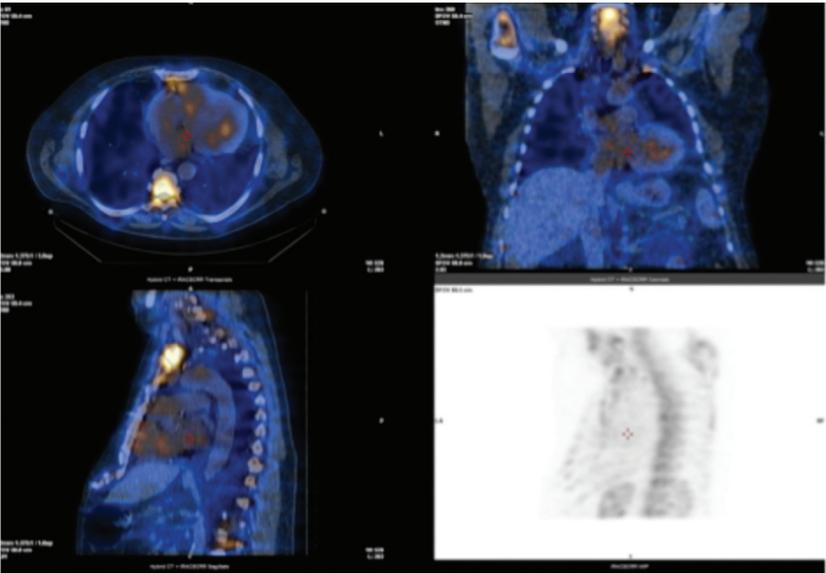


Images latérale gauche et antérieure montrant une légère absorption au niveau du ventricule gauche

Score: 2

$$\text{Ratio: H/CL (total counts)} = 56754/42882 = 1.3$$

B. Images SPECT/CT



Images SPECT/CT ne montrant aucune absorption dans les parois du ventricule gauche; l'absorption est de légère à modérée au niveau des cavités ventriculaires reflétant l'activité du pool sanguin

Figure 4. Absorption du tc-99m-PYP dans les ventricules gauche et droit

A. Images planaires

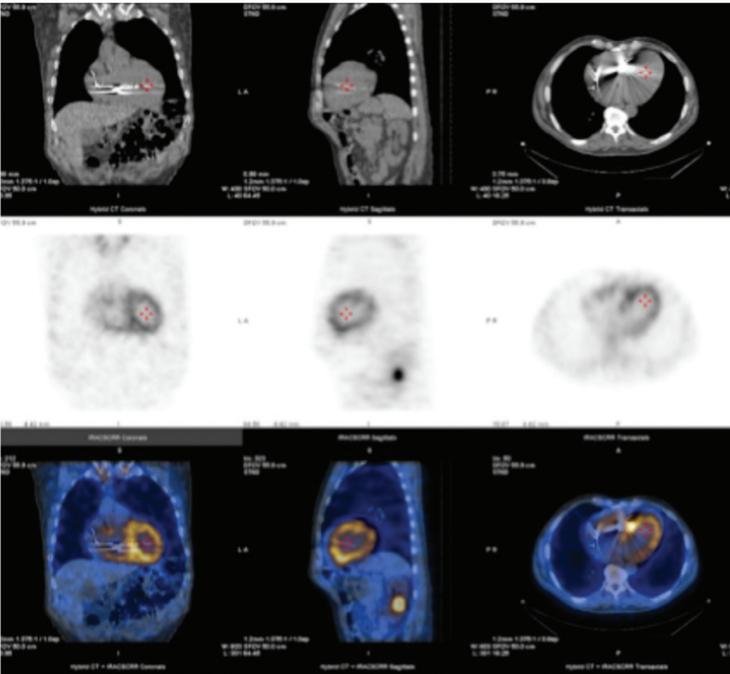


Images latérale gauche et antérieure montrant l'absorption dans les deux ventricules; il y avait aussi de l'absorption dans les deux oreillettes (non montré ici)

Score: 3

Ratio: H/CL (total counts)= 82466/37882 = 2.17

B. Images SPECT/CT



Images SPECT/CT montrant une absorption importante dans les deux ventricules et une absorption légère dans les oreillettes

SOURCES DE RÉFÉRENCES

Historical Review. Amyloidosis: a convoluted story, Mayo Foundation. British Journal of Haematology, 2001, 114, 529±538

Epidemiology of Cardiac Amyloidosis—Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States, Lauren G. Gilstrap & al. Circ Heart Fail. 2019;12:e005407.

Cardiac amyloidosis: A comprehensive review, Michal Fikrle at al. ScienceDirect, Cor et Vasa
Volume 55, Issue 1, February 2013, Pages e60-e75

Expert consensus recommendations (ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI) for multimodality imaging in cardiac amyloidosis:
part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol. 2019 Dec;26(6):2065-2123. Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization J Nucl Cardiol 2020 Apr;27(2):659-673.

Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Gillmore JD et al. Circulation 2016; 133: 2404-12.

Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. Castano A et al. JAMA Cardiology 2016; 1: 880-889.

Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. Hutt D. et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017 Dec 1;18(12):1344-1350.



CANM
ACMN

The Canadian Association of Nuclear Medicine
Association canadienne de médecine nucléaire

**SI VOUS SOUHAITEZ CONSULTER
PLUS DE CONSIGNES SUR D'AUTRES SUJETS,
ACCÉDEZ À :**

www.canm-acmn.ca/guidelines



CANM
ACMN

The Canadian Association
of Nuclear Medicine

Association canadienne
de médecine nucléaire

www.canm-acmn.ca