

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**CARACTERISATION MORPHOLOGIQUE ET
FONCTIONNELLE DE L'AMYLOSE AL CARDIAQUE
EN IRM ET ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Imagerie Médicale

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2011

Par

Julien MANELFE

Né le 19 Novembre 1982 à Toulouse (31)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Antoine MAUBON	<i>Président</i>
Monsieur le Professeur Patrice VIROT	<i>Juge</i>
Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD	<i>Juge</i>
Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL	<i>Juge</i>
Madame le Docteur Dania MOHTY	<i>Juge</i>

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**CARACTERISATION MORPHOLOGIQUE ET
FONCTIONNELLE DE L'AMYLOSE AL CARDIAQUE
EN IMAGERIE NON INVASIVE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Imagerie Médicale

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2011

Par

Julien MANELFE

Né le 19 Novembre 1982 à Toulouse (31)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Antoine MAUBON	<i>Président</i>
Monsieur le Professeur Patrice VIROT	<i>Juge</i>
Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD	<i>Juge</i>
Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL	<i>Juge</i>
Madame le Docteur Dania MOHTY	<i>Juge</i>



Le 01.09.2011

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE (CS)
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (CS)
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (C.S.)
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE (CS)
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (CS)
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE – VENEREOLOGIE (CS)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (CS)
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE (CS)
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES (CS)
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE (CS)
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE (C.S.)
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE (C.S.)
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL (CS)

DUMAS Jean-Philippe
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)
ESSIG Marie
FAUCHAIS Anne-Laure
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)
FEUILLARD Jean
FOURCADE Laurent
FUNALOT Benoît
GAINANT Alain
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile
LABROUSSE François

LACROIX Philippe
LASKAR Marc

LIENHARDT-ROUSSIE Anne
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian
MAGY Laurent
MARQUET Pierre
MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine

MELLONI Boris
MERLE Louis
MONTEIL Jacques

MOREAU Jean-Jacques
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie

PARAF François

PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves

SAUTEREAU Denis

STURTZ Franck

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

UROLOGIE (C.S.)
 MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
 NEPHROLOGIE
 MEDECINE INTERNE
 ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
 HEMATOLOGIE (CS)
 CHIRURGIE INFANTILE (CS)
 BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
 CHIRURGIE DIGESTIVE (C.S.)
 PEDIATRIE
 HEMATOLOGIE
 IMMUNOLOGIE
 ANATOMIE et CYTOLOGIE
 PATHOLOGIQUES (CS)
 MEDECINE VASCULAIRE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET
 CARDIO-VASCULAIRE (C.S.)
 PEDIATRIE (CS)
 HEPATOLOGIE
 ANATOMIE (CS)
 NEUROLOGIE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
 (CS)
 PNEUMOLOGIE (CS)
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE (CS)
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
 NUCLEAIRE (CS)
 NEUROCHIRURGIE (C.S.)
 CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
 (CS)
 MEDECINE LEGALE et DROIT de la
 SANTE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE (CS)
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA
 SANTE ET PREVENTION
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET DE
 READAPTATION (C.S.)
 GASTRO-ENTEROLOGIE ;
 HEPATOLOGIE (CS)
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
 MOLECULAIRE (CS)
 ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET
 MALADIES METABOLIQUES

TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole
VALLAT Jean-Michel (**SUR. 31.08.2014**)
VALLEIX Denis
VERGNENEGRE Alain

VIDAL Elisabeth
VIGNON Philippe
VIROT Patrice
WEINBRECK Pierre
YARDIN Catherine

RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE (CS)
NEUROLOGIE
ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE (CS)
DE LA SANTE et PREVENTION
MEDECINE INTERNE (C.S.)
REANIMATION
CARDIOLOGIE (CS)
MALADIES INFECTIEUSES (C.S)
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE (C.S)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse
BOURTHOUMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène

DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUZIER Régis
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre

MARIN Benoît

MOUNIER Marcelle

PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle

TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PHYSIOLOGIE (CS)
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE
ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
BIOLOGIE CELLULAIRE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIO-VASCULAIRE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la
SANTE et PREVENTION
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ;
HYGIENE HOSPITALIERE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE, DIRECTEUR DE THESE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Antoine MAUBON

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE RADIOLOGIE

CHEF DE SERVICE

Un grand merci pour tout ce que vous avez pu faire pour nous. Nous avons le plus grand respect pour votre travail et votre bonne humeur inébranlable nous épate tous au quotidien.

Vous avez toujours été très didactique et nous espérons pérenniser les connaissances apprises auprès du Pr Antoine Maubon, Limoges, France.

Nous garderons des préceptes simples mais terriblement efficaces comme « on s'assoit et on réfléchit », « on raisonne en anatomie et en signal », « essayons d'en tirer la substantifique moelle », « c'est beau qu'on dirait du veau », « appuie moi sur dicterr »

Nous retiendrons aussi le grand footballeur que vous êtes, toujours le premier à descendre du bus pour aller en découdre avec des manipulateurs surentraînés (peut être dopés ?). Nous ne comprenons pas trop le lien entre le foot et l'hippisme mais il semblerait que vous excelliez aussi dans ce domaine.

Pour la dernière fois, nous nous rasons tous les matins mais cela repousse très vite (si vous vous voulez nous avons un mot de notre dermatologue).

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD

HEMATOLOGIE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

PRATICIEN HOSPITALIER

Vos connaissances et votre expérience nous ont été très utiles. Nous espérons (mais nous ne nous faisons pas de souci à ce sujet) que le centre de référence de l'amylose va continuer sur la même voie et avec le même dynamisme pour que la prise en charge des patients ne cesse de s'améliorer. Nous avons beaucoup apprécié de travailler avec vous et soyez assuré de notre plus profond respect.

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

CARDIOLOGIE

MEDECIN DES HOPITAUX

CHEF DE SERVICE

Notre semestre dans votre service (Mai à Novembre 2007) n'a pas abouti mais nous nous sommes un peu rattrapé en réalisant une thèse résolument très cardiologique... Par contre, nous espérons que nos notions cardio-vasculaires (de base) ne vous décevront pas. Les connaissances acquises dans votre service nous ont été très utiles et nous vous en remercions.

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

CHEF DE SERVICE

Nous ne sommes jamais passés dans votre service mais nous le regrettons franchement. Vous aurez tout de même remarqué la petite touche « nucléaire » dans les généralités. Nous apprécions beaucoup ce que l'on peut appeler vos côtés 'extra-CHU'. Je ne dévoilerai pas votre vie privée mais vous faites peut être les 2 sports les plus opposés du monde à savoir le golf et le squash. Nous avons appris à nos dépens que vous excelliez dans ces 2 disciplines, ce qui ne gêne rien à vos qualités 'CHU'.

Madame le Docteur Dania MOTHY

CARDIOLOGIE

MEDECIN DES HOPITAUX

Qu'aurions-nous fait sans vous ? Sans doute pas grand-chose il faut bien l'avouer. Votre rigueur et vos idées nous ont été très utiles. Nous avons réellement aimé votre dynamisme. Vous êtes à la fois maman et passionnée par la cardiologie ; vous faites les visites, les échographies, les gardes et vous publiez des articles; nous avons une petite question : avez-vous le temps de dormir ?

Une dernière chose : l'échographie a encore de belles années devant elle !

Ce travail est dédié à :

Ma femme Fanny

Je peux le dire depuis quelques semaines seulement, je remercie ma Femme de m'avoir supporté déjà depuis de longues années (mais il faut dire que je suis un enfant particulièrement sage et discipliné). Voilà, nous allons bientôt vivre ensemble dans notre petit appartement tout mignon (comprenez petit) tout douillet et je m'en réjouis d'avance (ça fait juste une dizaine d'années qu'on attend ça).

Je t'aime.

J'en profite pour embrasser ma désormais belle famille.

Mes parents

Voilà je vous le dis jamais assez mais merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous m'avez donné l'envie de faire médecine (et maman plus particulièrement radiologie) et je vous en suis très reconnaissant. Papa, ne sois pas trop déçu pour ma vocation radiologique, beaucoup d'internes disent qu'il y a du chirurgien en moi au baby-foot.

Je ne vous le dis jamais mais je ne sais pas ce que je ferai sans vous.

Mes sœurs Nathalie et Camille ainsi que leurs familles

Par où commencer ? Par la fin par exemple, vous continuez d'être des modèles pour moi avec la famille que chacune de vous a constituée... voilà j'aimerais suivre vos traces mais à choisir je vais prendre le modèle garçon parce que 5 nièces ça commence à faire.

Je ne vous le dis jamais mais vous me manquez. Petite nostalgie lorsque vous me taquiniez à dans la voiture quand j'étais petit avec le « jeu de l'olive », le « tu sais le faire ça ? » et le fameux « il ou elle »... je crois que je n'ai jamais demandé à papa et maman « on est bientôt arrivé ? » parce que j'étais trop heureux au milieu de vous deux.

Toute ma famille, Mamie Colette, les Igarza, les Forte, les Chalret...

Guillaume, Arthur, FX

Merci à mes amis d'enfance (plutôt d'adolescence mais vous m'avez compris), amis d'enfance alors que le seul bac à sable qu'on ait côtoyé ensemble c'est le bunker du trou n°8 de Pinsolles ; d'ailleurs je crois que j'ai passé plus de temps dans ce sable que David Hasselhoff dans 'Alerte à Malibu'. On a passé des moments inoubliables et je me surprends parfois à rire tout seul en voyant un buisson, du catch mexicain ou encore une balayette WC (respectivement). Bizarrement, nos mariages (ouais Gui !) nous ont encore plus rapproché et c'est tant mieux. J'espère que la distance n'effilochera (mot compte triple) pas notre amitié et je m'engage solennellement à venir vous voir au moins une fois à Bordeaux dans les 2 ans qui viennent... Grosse pression. Sinon notre porte est toujours ouverte et n'hésitez pas à venir sur Paris faire rire les copains.

La Limoges Team : Germain (je le mets en premier sinon il m'en voudra), Yohan, Ben, Gregory, Tristan

Que de bons souvenirs en repensant aux 400 coups... Non, nous n'avons pas beaucoup parlé boulot. Non, on ne sait pas exactement quelle spécialité fait chacun d'entre nous. Ce que nous savons c'est qu'il n'y a rien de plus relaxant après une dure journée de labeur qu'un petit verre à la Marquise ; les cocktails y sont mauvais il faut le dire, il n'y a pas de vrai Red Bull ni de vrai Get27, l'escalier est dans la catégorie arme blanche mais il y a ce je ne sais quoi qui fait que nos « E.M.L. » me manquent déjà.

Brice et Benoît

Voilà je suis en train de taper ces mots et vous avez déjà rendu votre thèse (je vous déteste !). Nos chemins se séparent mais peut être qu'on se reverra... je sais pas quand, peut être quand Benoît aura pris son 18^{ème} coups de soleil en 2 mois à Tahiti (rires mais sérieux fais toi faire une crème solaire sur mesure rieres) ou quand Brice aura des poils de barbe et là c'est pas de suite ; je prie pour que tes implants de barbe prennent ce coup-ci.

Plus sérieusement j'ai été ravi de travailler avec vous et j'espère que c'est réciproque.

Vincent

Voilà on s'est connus sur le tard mais tu seras d'accord avec moi si je dis que l'on a rattrapé le temps perdu. J'aime beaucoup ton caractère bien trempé mais qu'est ce que tu veux « on peut pas l'éliminer ». J'espère que je serai digne des conseils que tu m'as prodigués en vasculaire et en bowling. PS : t'es trop un BG.

Mes co-internes

Marine : Jamie te passe le bonjour Nana

Yann : il a free il a tout compris ; bon courage Mr le référent

Hind : le cœur c'est toi maintenant !

Sorin : bonne expérience lilloise

Roger : bon retour (dire que je me plaignais de la distance avec ma femme à 400 km et toi tu es juste à 10000 km de ta famille) et plein de bonnes choses pour toi

Mathilde : allez le 7-8 (ou 3-4 pour toi) est fini... passons aux choses sérieuses

Sylvain : félicitations encore.

Pierre-Yves « Perfect » Roudaut (prononcez roudaute il insiste), nom de code ROUDPY

Voilà c'est ce qui se fait de mieux dans la gamme des chefs de clinique. Sérieusement, tu es ma référence CCA et j'espère que mon train suivra le tien sur les rails de la réussite. Trop fort cette phrase... mais je le pense vraiment. On pourrait s'échanger des cours : tu me donnes des cours de radio et je te donne des cours de baby ? La transition est toute trouvée ! J'ai une idée pour le nom de ton futur enfant : Parfait (si c'est un garçon) et Parfaite (si c'est une fille) ou Excellent et Excellence... en tout cas tu seras un FILF.

Isabelle Jammet, nom de code JAMMIS

Captain te passe le bonjour ; merci pour tes conseils avisés en sénologie.

Philippe Bouillet, Marie Paule Boncoeur Martel, Jean Léon et Edith Pascaud, Philippe De Souza, Agnès Maréchal

Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

Promotion d'internat Novembre 2010

Respect total.

J'en ai vu des idiots-bêtes mais là chapeau ! J'aurai vraiment aimé être dans votre promo mais c'est peut être mieux comme ça, vu que mon espérance de vie est déjà limitée.

Donc encore bravo à Paki président, Guilbal rédacteur en chef du popu, Nico en cuisine, Sophie reine du baby, Emilie VRP pour Audika, Toutnu alias Etienne, Bastien sa vodka et ses potes manouches, Toinette le botaniste, Laeti rock'n'roll, Jennifer et son appart, Cécile TT, Caroline Hello Kitty... (dans l'ordre d'apparition).

Ah j'allais oublier 2 pièces rapportées comme moi : Max et Guillaume.

Mes cointernes de psychiatrie (CH Esquirol)

Merci au CH Esquirol de m'avoir hébergé. Je regarde autour de moi dans ma chambre et je me demande si c'est mieux en prison... non je plaisante l'internat est très sympa avec le parc et tout... et surtout les colocataires qu'on y rencontre avec qui je me suis très bien entendu : Benjamin, François Alexis (c'est qu'une seule personne), Lucie, Jean-Jacques, Farès (ses marcel et sa famille)... et j'en oublie.

L'INTERNAT

Une petite dédicace à tous les internes et à tout le personnel de l'internat. J'ai passé 5 merveilleuses années et vous y êtes pour beaucoup. Le baby foot, la tireuse, la piscine... il faut dire que les conditions de travail sont acceptables.

Radio A (désolé je ne cite pas les prénoms mais vous vous retrouverez j'en suis sûr)

Je suis désolé de ceux que j'ai déçus en ne venant pas à la soirée mais une garde un vendredi c'est comme une carotide ça ne s'échange pas. Aux médecins, manipulateurs, secrétaires, brancardiers, agents, j'espère que vous avez eu autant de bonheur que moi à travailler à vos côtés.

Radio B (désolé je ne cite pas les prénoms mais vous vous retrouverez j'en suis sûr)

Aux médecins, manipulateurs, secrétaires, brancardiers, agents, j'espère que vous avez eu autant de bonheur que moi à travailler à vos côtés. OK, c'est du copier coller avec la Radio A, mais d'une part j'ai mis beaucoup de temps à faire cette phrase compliquée et d'autre part, c'est vrai. Mais là il faut que je fasse attention pour qu'il y ait exactement le même nombre de mots que pour la Radio A pour éviter une guerre (oui je suis quelqu'un de très influent).

Une petite dédicace aux foots endiablés au Soccer 5.

Radio HME (désolé je ne cite pas les prénoms mais vous vous retrouverez j'en suis sûr)

Aux médecins, manipulateurs, secrétaires, brancardiers, agents, j'espère que vous avez eu autant de bonheur que moi à travailler à vos côtés. OK, c'est du copier coller avec la Radio A et B, mais d'une part j'ai mis beaucoup de temps à faire cette phrase compliquée et d'autre part, c'est vrai.

Plein de bons moments partagés avec vous, particulièrement en salle de détente ; oui, je crois que vous aurez compris que les cystos du nouveau né c'est pas mon truc.

Service de radiologie de Brive, de l'Institut Curie et de la Pitié Salpêtrière

Staff technique

Bien sûr je ne pouvais pas l'oublier. Merci à toute l'équipe qui a travaillé avec moi sur ma thèse : aux ingénieurs du son, à la régie, aux maquilleuses. Merci à Sandro, Hugo Boss et Guerbet. Merci à Philips.

En vrac

Merci à Poppy Gonflable, General Electrics, Toshiba, Xplore, Bonzini et moi (juste pour faire un petit délire érotomaniaque).

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION.....	19
2 GENERALITES.....	20
2.1 AMYLOSE CARDIAQUE.....	20
2.1.1 Amyloses, Amylose AL, Amylose cardiaque.....	20
2.1.2 Physiopathologie.....	21
2.1.3 Présentation clinique.....	21
2.1.3 Examen clinique cardio-vasculaire.....	22
2.1.4 Examen physique général.....	22
2.1.5 ECG.....	23
2.1.6 Marqueurs biologiques.....	24
2.1.7 Scintigraphie au SAP marqué (Serum Amyloid P).....	25
2.1.8 Biopsie endomyocardique.....	25
2.2 IRM CARDIAQUE.....	28
2.2.1 Généralités sur l'IRM.....	28
2.2.2 Spécificités de l'IRM cardiaque.....	30
2.2.3 Perfusion et réhaussement tardif.....	37
2.3 ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANS-THORACIQUE.....	43
2.3.1 Signes morphologiques classiques.....	43
2.3.2 Signes fonctionnels.....	43
2.3.3 Dysfonction diastolique et oreillette gauche.....	45
3 BUT DU TRAVAIL.....	48
4 MATERIEL ET METHODE.....	49
4.1 LES PATIENTS.....	49
4.1.1 Critères d'inclusion.....	49
4.1.2 Critères d'exclusion.....	49
4.1.3 Répartition des patients.....	50
4.2 DONNEES CLINIQUES, ECG ET BIOLOGIQUES.....	50
4.2.1 Données cliniques.....	50
4.2.2 Données ECG.....	50
4.2.3 Données biologiques.....	51
4.3 IRM CARDIAQUE.....	51
4.3.1 Installation du patient.....	51
4.3.2 Réalisation de l'examen.....	51
4.4 ANALYSE DES DONNEES IRM.....	53
4.5 ANALYSE DES DONNEES ECHOGRAPHIQUES.....	55
4.6 METHODES STATISTIQUES.....	55
5 RESULTATS.....	57
5.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (Table 1).....	57
5.2 COMPARAISON DES DONNEES DES 2 GROUPES (Table 2).....	58
5.2.1 Critères morphologiques.....	58
5.2.2 Critères fonctionnels.....	59
5.2.3 Critères échographiques.....	60
5.2.5 Corrélations des paramètres IRM et ETT avec le NT-proBNP.....	61
5.2.6 Corrélation entre la prise de contraste et les paramètres du VG.....	62
5.2.7 Analyse multivariée de la prédiction du NT-BNP augmenté.....	62
6 DISCUSSION.....	63
6.1 Valeur pronostique de la taille et de la fonction atriales.....	63

6.2 Valeur du 2D strain long du VG	65
6.3 Limitations	65
6.4 Implications cliniques futures	66
7 CONCLUSION	67
8 ANNEXES	69
9 BIBLIOGRAPHIE	76

ABREVIATIONS

Amylose AL (Amylose à chaînes légères) = Amylose primitive
AUC: aire sous la courbe
BP :Blood Pool
BNP : B-type Natriuretic Peptide ou Brain Natriuretic Peptide
ECG : Electro-CardioGramme
ETT : Echographie cardiaque Trans-Thoracique
FA : Fibrillation auriculaire
IC : intervalle de confiance
IRM : imagerie par résonance magnétique
IRMC : IRM cardiaque
FE : fraction d'éjection
FEOG : fraction d'éjection totale de l'OG
FEVG : fraction d'éjection du VG
Gd : gadolinium
HTA : hypertension artérielle
HLA ou 4C : horizontal long axe ou 4 cavités
LA ou 2C : vertical long axe ou 2 cavités
MGUS : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée
NYHA : stade de la New York Heart Association
NT-proBNP : N-terminal-proBNP
OR : odd ratio
PA : petit axe
PAL : Phosphatases Alcalines
PDC : prise de contraste
ROI : Region Of Interest
ROC: Receiver Operating Characteristic
SIA : septum inter auriculaire
SIV : septum inter ventriculaire
TR : temps de répétition
TE : temps d'écho
TI : temps d'inversion
TIM : temps d'inversion du myocarde
TIF : temps d'inversion du foie
TEP : tomographie par émission de positons
TT : troponine T
VD : ventricule droit
VG : ventricule gauche
VTD : volume télédiastolique
VTS : volume télésystolique
VPP : valeur prédictive positive
VPN : valeur prédictive négative

1 INTRODUCTION

L'amylose systémique est une maladie rare (prévalence 30 /100 000), de surcharge, se caractérisant par des dépôts de protéines (substance amyloïde) du fait de modifications conformationnelles. La variation des lieux d'assemblage où se constituent les dépôts va être à l'origine de l'extrême diversité des présentations cliniques des amyloses. Tous les organes sauf le système nerveux central peuvent être le siège de dépôts d'amylose.

L'amylose avec atteinte cardiaque se caractérise par une infiltration progressive du myocarde par des fibrilles amyloïdes, à l'origine d'une cardiomyopathie hypertrophique infiltrative.

Il y a plusieurs types d'amylose et nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'amylose à chaînes légères (AL). Cette forme d'amylose liée à la précipitation de chaînes légères monoclonales est la forme la plus sévère où les atteintes sont les plus disséminées. L'atteinte cardiaque est très importante à évaluer car elle conditionne le pronostic. Environ 50% des patients décèdent d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme [1]. Enfin l'amylose AL cardiaque est la cause la plus fréquente de cardiomyopathie infiltrative.

Les examens complémentaires jouent un rôle prépondérant dans l'amylose AL où les signes cliniques sont souvent aspécifiques. En pratique courante l'échographie cardiaque et l'IRM cardiaque permettent une analyse morphologique et fonctionnelle indispensables au diagnostic d'amylose cardiaque et viennent en complément des marqueurs biologiques cardiaques (Troponine et NT-proBNP). Le gold standard, la biopsie endomyocardique, n'est plus réalisée du fait des performances diagnostiques et de l'innocuité de ces deux examens.

2 GENERALITES

2.1 AMYLOSE CARDIAQUE

2.1.1 Amyloses, Amylose AL, Amylose cardiaque

Les amyloses appartiennent au groupe des maladies conformationnelles des protéines entraînant la formation de **dépôts**. La structure tridimensionnelle d'une protéine est essentielle pour sa fonction biologique. Elle est déterminée par sa séquence en acides aminés pendant le processus du repliement des protéines. Il n'y a pas de séquences communes aux différentes protéines responsables d'amylose mais le point commun est la faculté qu'ont ces protéines de pouvoir adopter au moins deux conformations différentes plus ou moins stables.

Les amyloses ont en commun le dépôt extracellulaire de protéines qui sont marquées par le rouge Congo. Il existe une biréfringence « pomme verte » à la lumière polarisée ; enfin les dépôts protéiques sont colorés par le bleu Alcian [2]. En microscopie électronique, les dépôts amyloïdes sont composés de chaînes fibrillaires β qui ont un diamètre de 7,5 à 10 nm [3, 4].

Il existe plusieurs types d'amylose. L'amylose AL est la forme où les atteintes cardiaques sont le plus sévères. Elle est peu connue mais sa fréquence serait égale à celle du lymphome de Hodgkin (2000 à 2500 nouveaux cas/an aux Etats-Unis)[5]. Elle est liée à la précipitation de chaînes légères monoclonales (λ ou κ) et survient quand une protéine monoclonale capable de précipiter sous forme d'amylose est synthétisée, quelque soit la nature bénigne ou maligne des cellules B à l'origine de leur production. Le plus souvent cette production se fait dans le cadre d'un myélome de stade I ou d'une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (MGUS des anglo-saxons). Les amyloses AL peuvent être localisées ou disséminées, asymptomatiques ou au contraire de pronostic redoutable.

L'atteinte cardiaque est variable dans l'amylose AL. Elle peut être au premier plan ou être décelée chez un patient présentant une autre atteinte. 50% des patients ont une atteinte cardiaque et la moitié d'entre eux auront pour présentation initiale une insuffisance cardiaque.[6] L'atteinte cardiaque est le facteur pronostique le plus péjoratif ; au stade d'insuffisance cardiaque, la médiane de survie est inférieure à 6 mois chez les patients non

traités[7]. Ceci explique l'intérêt de détecter la maladie et d'entreprendre un traitement efficace.

2.1.2 Physiopathologie

L'amylose cardiaque est une atteinte myocardique caractérisée par une infiltration extracellulaire de dépôts amyloïdes[8]. L'atteinte concerne les ventricules et les oreillettes, les vaisseaux de petit calibre et les valves. Les voies de conduction peuvent aussi être atteintes.

Il en résulte un épaissement des parois ventriculaires sans dilatation. et un épaissement par des dépôts amyloïdes des parois atriales.

2.1.3 Présentation clinique

La présentation clinique typique est celle d'une insuffisance cardiaque globale rapidement progressive. La dyspnée est associée à des oedèmes périphériques et parfois une ascite.

Des douleurs thoraciques peuvent être présentes, souvent non angineuses mais un angor peut être présent du fait de l'atteinte des petits vaisseaux. Dans ces cas, la coronarographie est normale (visualisation des vaisseaux épicaudiques). La réserve myocardique est altérée et une augmentation des enzymes cardiaques peut être présente [9-11].

Les tableaux cliniques peuvent donc être trompeurs avec des syndromes coronariens ST – avec élévation des troponines. De plus ces atteintes des petits vaisseaux peuvent survenir en l'absence d'épaississement pariétal ventriculaire (mais avec une élévation des pressions de remplissage). Cette présentation est tout de même rare : 1 à 2 %.

La mort subite est fréquente et les arythmies ventriculaires sont rarement au premier plan [12]. Le plus souvent la mort subite est due à une dissociation électromécanique. Il faudra distinguer les syncopes d'origine cardiaque des autres causes comme la dysautonomie [13].

Moins de 5 % des patients ont une atteinte cardiaque isolée [6]. Les signes associés sont essentiels à rechercher pour affirmer la nature systémique de la maladie.

Un interrogatoire approfondi permettra d'identifier le mécanisme des éventuelles syncopes.

Dans les signes cutanés, le purpura péri-orbitaire est pathognomonique [14].

La macroglossie est présente dans 10 à 20 % des cas ; elle peut être invalidante ou responsable d'une dysphonie. Une augmentation de volume des glandes submandibulaires est souvent associée.

Les symptômes neurologiques incluent le syndrome du canal carpien et les neuropathies dysautonomiques et périphériques.

Les ganglions sont rares.

Une gêne de l'hypochondre droit peut être en rapport avec une hépatomégalie par infiltration ou un foie cardiaque [15].

2.1.3 Examen clinique cardio-vasculaire

Le rythme est le plus souvent sinusal mais des troubles du rythme auriculaire, surtout la fibrillation (FA), sont retrouvés dans 10 à 15 % des cas. Dans les cas de FA, il y a un haut risque thrombo-embolique.

La pression artérielle est souvent abaissée, avec des épisodes d'hypotension artérielle positionnelles en rapport avec une dysautonomie.

L'hypertension artérielle est rare et on peut observer une résolution spontanée au décours de la maladie.

Enfin il peut exister des épanchements pleuraux, soit en rapport avec l'insuffisance cardiaque, soit en rapport avec une atteinte pleurale ; dans ce dernier cas, les épanchements sont plus volumineux, les diurétiques ont peu d'action et on observe souvent des récurrences après talcage.

2.1.4 Examen physique général

Une hépatomégalie est courante par infiltration ou foie cardiaque. La splénomégalie est rare.

Les oedèmes périphériques sont fréquents et peuvent être la conséquence de l'insuffisance cardiaque mais aussi d'un syndrome néphrotique. Les atteintes cardiaque et néphrotique coexistent dans 30 à 50 % des cas.

Une neuropathie dysautonomique peut s'accompagner d'une atteinte sensitive [7].

2.1.5 ECG

L'atteinte classique est le microvoltage (**Figure 1**), surtout sur les dérivations périphériques (< 5 mm), associée à des déviations droite ou gauche extrêmes.

Le microvoltage peut être absent surtout s'il y a une hypertension associée.

Les blocs de branche sont rares malgré l'infiltration.

Le Holter-ECG est réalisé en cas d'atteinte cardiaque pour dépister des troubles du rythme et/ou de la conduction.

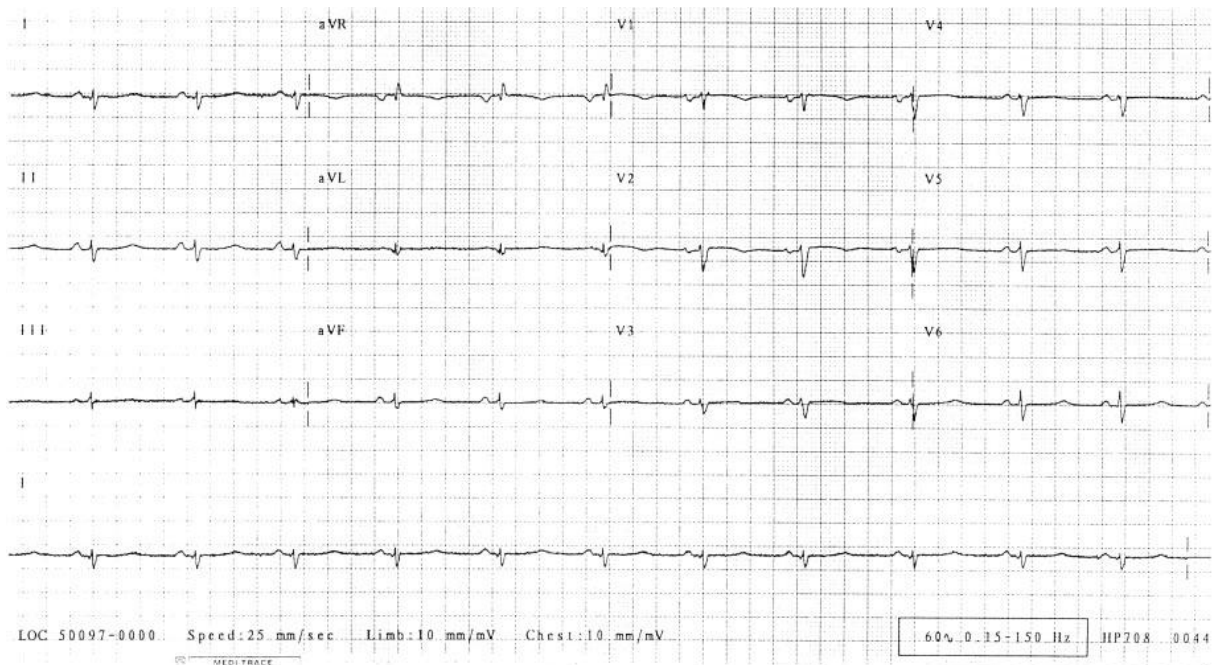


Figure 1 : Microvoltage ; amylose AL [16].

2.1.6 Marqueurs biologiques

Les marqueurs cardiaques biologiques sont augmentés dans l'amylose cardiaque, souvent de manière disproportionnée en comparaison aux symptômes d'insuffisance cardiaque congestive [17].

La nécrose myocardique et l'ischémie due aux dépôts amyloïdes est liée à l'atteinte des petits vaisseaux entraînent une augmentation des troponines cardiaques [18]; la dysfonction diastolique avec la surexpression des gènes de peptide natriurétique dans les ventricules infiltrés par les dépôts amyloïdes entraînent une augmentation du BNP [19].

Les troponines I et T ainsi que le NT-proBNP ont par ailleurs une valeur pronostique. Dans une étude de Dispenzieri et al [11], chez 261 patients au diagnostic initial d'amylose, une élévation des troponines I ou T était associée à une médiane de survie de 6 ou 8 mois (respectivement) contre 22 ou 21 mois (respectivement) chez ceux sans élévation des marqueurs. Leurs données impliquent que l'augmentation des troponines cardiaques surpasserait les signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive et l'échographie en terme de pronostic de survie (**Figure 2**).

Les marqueurs cardiaques peuvent permettre d'apprécier la réponse au traitement. Dans l'amylose AL, le NT-proBNP peut diminuer rapidement sous chimiothérapie; une diminution de 30 % est associée à une augmentation de la survie sans événement sans modification significative échographique[20].

Le dosage des chaînes légères libres circulantes quantifie le précurseur protéique fibrillaire avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 95% [20] et permet de suivre la production de chaînes légères amyloïdes durant la chimiothérapie [21]. Une diminution de 50% des chaînes légères aberrantes durant la chimiothérapie est parallèle à la réduction du NT-proBNP et associée à une amélioration clinique; par contre, il n'y a pas de réduction de l'épaississement des parois du VG [20].

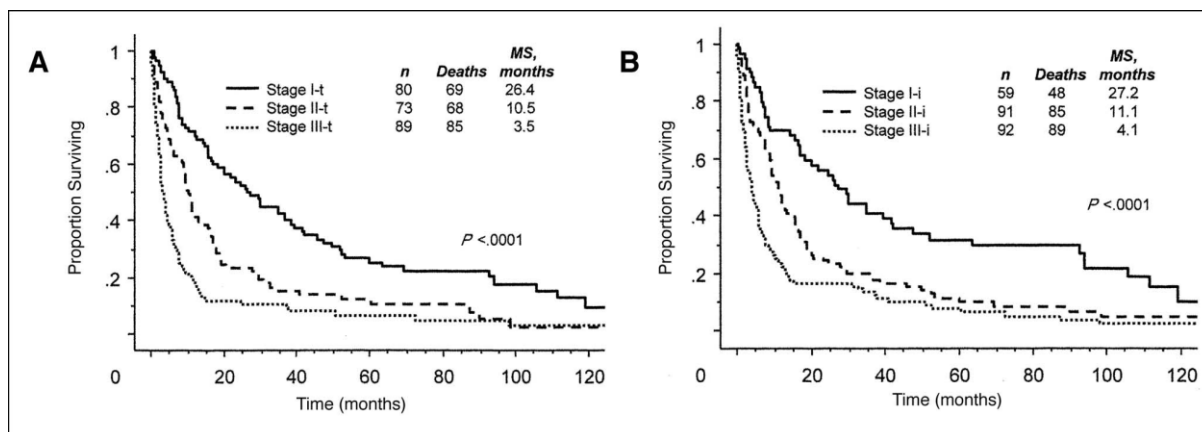


Figure 2 : Survie en fonction du stade de la Mayo Clinic. A : avec la troponine t. B : avec la troponine i [9].

2.1.7 Scintigraphie au SAP marqué (Serum Amyloid P)

Le SAP est une glycoprotéine plasmatique spécifiquement et abondamment concentrée dans les dépôts amyloïdes de tout type. Après injection intraveineuse, le SAP marqué se distribue au niveau des dépôts amyloïdes proportionnellement à leur taille et ces derniers peuvent être identifiés et quantifiés.[22]

Cette imagerie non invasive apporte des informations uniques sur le diagnostic, la distribution et l'extension de la maladie. De plus, on peut suivre l'évolution à l'aide de marqueurs quantitatifs.

Malheureusement, la scintigraphie au SAP marqué n'est pas contributive dans le cas des atteintes cardiaques du fait des mouvements.

2.1.8 Biopsie endomyocardique

La biopsie est considérée comme le gold standard bien qu'il puisse y avoir des faux négatifs du fait de dépôts de disposition hétérogène [23] (**Figure 3 et 4**).

En pratique, elle n'est pas réalisée dans notre centre du fait de son caractère invasif et de ses complications potentielles.

La confirmation histologique est obtenue en général par une biopsie des glandes salivaires. Le diagnostic d'atteinte cardiaque est obtenu grâce à des critères cliniques, biologiques, électrocardiographiques et d'imagerie.

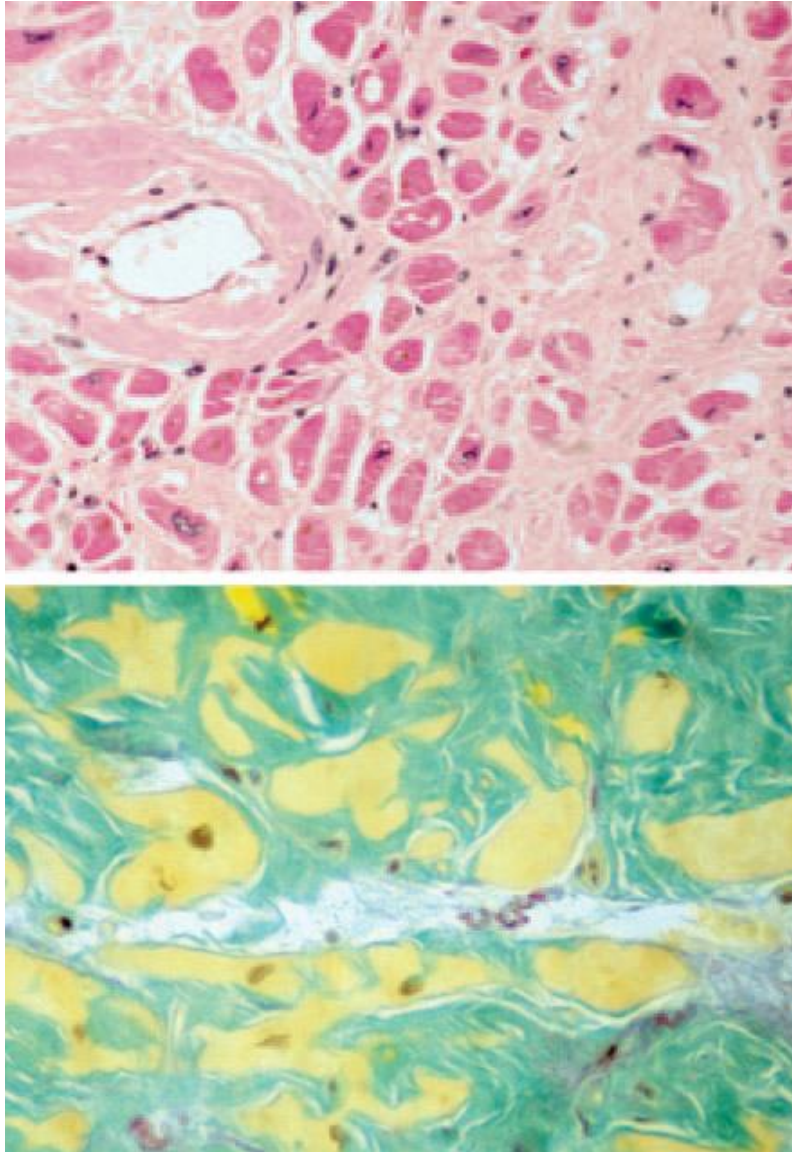


Figure 3 : Biopsie myocardique chez un même patient retrouvant une amylose cardiaque [16].Coloration à l'hématoxyline et l'éosine ; les dépôts amyloïdes sont roses et paraissent comme un matériel amorphe entre les myocytes plus foncés

Figure 3A : Coloration à l'hématoxyline et l'éosine ; les dépôts amyloïdes sont roses et paraissent comme un matériel amorphe entre les myocytes plus foncés.

Figure 3B : Coloration au Bleu Alcian ; les dépôts amyloïdes apparaissent vert turquoise (caractéristique) et les myocytes sont jaunes

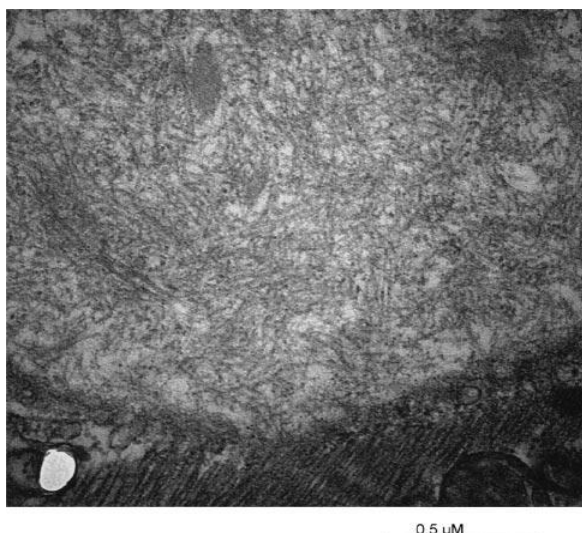


Figure 4 : Biopsie myocardique d'une amylose cardiaque en microscopie électronique (x 15000). A la partie inférieure on distingue un myocyte. Au dessus, il s'agit d'un dépôt amyloïde [16].

2.2 IRM CARDIAQUE

2.2.1 Généralités sur l'IRM

Le phénomène de résonance magnétique décrit initialement en 1946 par Bloch et Purcell (prix Nobel de physique en 1952) est une propriété fondamentale de certains éléments qui contiennent un nombre impair de nucléons. Ces atomes présentent un moment magnétique proportionnel à une grandeur caractéristique de la particule en rotation sur elle-même appelée « spin ». Ces atomes absorbent les ondes radios à une fréquence de résonance qui est liée de façon linéaire au champ magnétique ambiant (équation de Larmor).

La plupart des IRM est réalisée à la fréquence de résonance de l'hydrogène (63 MHz à 1,5 Tesla (T)), compte tenu de son abondance dans le corps humain. Des antennes sont utilisées pour la transmission et la réception des ondes radios, la réception se faisant après un intervalle de temps appelé « écho ». L'application d'ondes radios à la fréquence de Larmor entraîne une bascule des moments magnétiques des noyaux d'hydrogène (« excitation »). Pendant le temps d'écho, les noyaux d'hydrogène initialement excités reviennent progressivement à leur position d'équilibre, phénomène appelé « relaxation ». Cette relaxation exprimée sous forme vectorielle (vecteur d'aimantation M = somme des moments microscopiques décomposés en une composante longitudinale et une composante

transversale) peut être définie par deux paramètres appelés T1 et T2. Le temps de relaxation T1 ou spin-réseau (échanges avec le milieu environnant liés à des microchamps magnétiques locaux fluctuants autour du système) correspond au temps de repousse longitudinale. Le temps de relaxation T2 ou spin-spin (échanges à l'intérieur du système, plus rapides, liés à la dispersion des fréquences par les microchamps magnétiques locaux des spins voisins) correspond au temps de décroissance transversale.

Ces paramètres peuvent être adaptés pour obtenir différents contrastes permettant une caractérisation tissulaire : séquence dite pondérée en T1 dans laquelle la graisse est en hypersignal (temps de relaxation T1 court), séquence dite pondérée en T2 dans laquelle l'eau est en hypersignal (temps de relaxation T2 long). Bien d'autres paramètres ont une influence sur le signal, comme la température, la concentration en oxygène ou le flux sanguin et ceux-ci peuvent également être mesurés en IRM.

La localisation spatiale du signal fait appel à trois gradients : un gradient d'excitation sélective de la coupe (appliqué après l'impulsion), un gradient de codage par la fréquence (appliqué pendant l'acquisition ou lecture, correspondant aux colonnes de la matrice) et un gradient de codage par la phase (appliqué entre l'impulsion et l'acquisition, correspondant aux lignes de la matrice). La conversion des différents signaux recueillis en image nécessite une transformation de Fourier (toute fonction périodique peut être reconstruite en une somme de fréquences multiples de la fréquence fondamentale). La répartition des fréquences est appelée plan de Fourier ou espace K, le centre codant pour les basses fréquences (contraste de l'image) et la périphérie pour les hautes fréquences (détails et bruit de l'image).

Dans la séquence classique en *spin écho*, la bascule initiale de 90° est suivie d'une impulsion de 180° pour rephaser les spins (déphasage lié aux hétérogénéités de champ magnétique). L'écho ainsi obtenu engendre une décroissance moins rapide du signal après la première bascule de 90°, ce qui permet de réaliser le codage par la phase. Les lignes de l'image sont lues les unes après les autres, ce qui explique que ces séquences soient longues.

Dans les séquences en *spin écho rapide (fast spin echo)*, plusieurs impulsions successives de 180° codent chacune pour une ligne, ce qui diminue d'autant le temps d'acquisition. Dans les séquences en *single-shot fast spin echo*, tout le plan de Fourier (ou sa moitié avec interpolation de l'autre moitié) peut ainsi être lu avec une seule excitation.

Dans les séquences en écho de gradient, l'acquisition est plus rapide car l'angle de bascule est inférieur à 90° (angle optimum de Ernst). Un deuxième gradient de codage par la phase et de polarité inverse annule le déphasage des spins induit par le premier gradient.

2.2.2 Spécificités de l'IRM cardiaque

2.2.2.1 Synchronisation à l'ECG

La majorité des séquences est synchronisée à l'électrocardiogramme, ce qui permet de « geler » les mouvements cardiaques. Pour cela, il est utilisé un module ECG commercialisé avec l'IRM ou un module externe blindé. Les électrodes (au nombre de 3 ou 4) sont installées selon les consignes du constructeur en position thoracique antérieure ou postérieure afin d'obtenir le meilleur signal ECG possible, tout en évitant de faire boucler les fils des électrodes qui pourraient brûler la peau du patient par courant induit. Il faut ensuite choisir la dérivation qui produit une onde R positive la plus ample possible tout en se méfiant de la pseudo-croissance de l'onde T artéfactuelle dans l'enceinte de l'IRM.

2.2.2.2 Plans de coupe et incidences de base

L'acquisition des plans de coupe spécifiques du coeur obéit à des règles strictes. Ces règles sont communes à toutes les méthodes d'imagerie cardiaque et doivent être observées afin de pouvoir comparer les résultats obtenus par les diverses modalités (échographie, isotopes, ventriculographie radiologique). Les trois incidences de base, orthogonales deux à deux, sont le plan vertical long axe (2 cavités), le plan horizontal long axe (4 cavités) et le plan petit axe.

Les trois plans anatomiques (axial, sagittal et coronal) sont utilisés pour les séquences de repérage. Elles sont suivies d'une série de coupes localisatrices synchronisées dans le plan axial qui vont permettre de repérer d'une part l'orientation du septum interventriculaire (SIV), d'autre part de visualiser la pointe (ou apex) du ventricule gauche. Sur le plan axial passant par l'apex du VG, il est placé un plan parallèle au SIV passant par l'apex. Il est alors obtenu une série d'images dans le plan vertical long axe (VLA, ou 2 cavités). Sur le plan VLA, il est positionné un plan passant par l'apex et le milieu de la valve mitrale ou le centre de la paroi postérieure de l'oreillette gauche. Une série d'images dite "pseudo 4 cavités" (pHLA) est ainsi obtenue. Des plans VLA et « pseudo 4 cavités », il est déduit le petit axe (PA). Les coupes sont placées orthogonalement au plan VLA et orthogonalement au SIV sur la coupe « pseudo

4 cavités ». Il ne faut pas assimiler le PA et le plan de l'anneau valvulaire mitral, leur obliquité étant différente. Le plan 4 cavités vrai (ou horizontal long axe, HLA) est réalisé en obliquant la coupe sur le PA en médio ventriculaire de façon à joindre le muscle papillaire supérieur et l'angle de raccordement entre la paroi antérieure et la paroi inférieure du ventricule droit (VD). Enfin, on affine le PA en le réorientant sur les coupes vraies VLA et HLA. La coupe PA la plus proximale doit être positionnée au niveau de l'anneau mitral, et la plus distale doit bien couvrir l'apex.

2.2.2.3 Séquences morphologiques en spin écho

Avec un contraste spontané, elles font apparaître le sang intracavitaire en noir. L'acquisition est multicoupe, à savoir plusieurs coupes sur toute la hauteur du coeur, chaque coupe étant acquise à différentes phases du cycle cardiaque. Le temps de répétition (TR) est lié à l'intervalle RR de l'ECG.

En dehors de l'analyse anatomique en pondération T1 (malformations congénitales, tumeurs), ces séquences sont également utilisées pour la caractérisation tissulaire. Une pondération T1 est utilisée pour la recherche de dépôts de graisse, notamment dans la paroi myocardique ventriculaire droite (dysplasie arythmogène). Une pondération T2 (temps d'écho supérieur à 60 ms) est préconisée pour rechercher un oedème myocardique (infarctus, myocardite, infiltration). Cette séquence T2 est réalisée en *fast spin echo* ou en *single-shot fast spin echo*. Une saturation de la graisse par inversion-récupération est utile pour confirmer qu'un hypersignal T1 est d'origine lipidique ou pour mieux visualiser un hypersignal T2 pathologique péricardique ou myocardique.

2.2.2.4 Séquences fonctionnelles en écho de gradient (ciné-IRM)

(Figure 5, 6 et 7)

Avec un contraste « sang blanc », elles sont essentielles pour l'analyse des paramètres fonctionnels globaux (fraction d'éjection, mesures de volumes, d'épaisseur) et segmentaires. Ce type de séquence est monocoupe multiphase, contrairement aux séquences spin écho. En effet, l'acquisition très rapide permet d'obtenir un même niveau de coupe à plusieurs phases du cycle cardiaque dans sa totalité. Plus le nombre de phases acquises est important, plus l'identification de la télésystole et de la télédiastole (et donc de la valeur de la fraction d'éjection) sera précise mais le nombre de phases acquises reste inversement proportionnel à

la fréquence cardiaque. Un compromis doit être obtenu entre la résolution temporelle (nombre de phases) et la durée d'acquisition qui se fait en apnée. La segmentation consiste à obtenir plusieurs lignes de l'image par intervalle RR, ce qui permet de réduire le temps d'acquisition. En pratique, une résolution temporelle d'environ une trentaine de phases est possible pour des temps d'apnée d'une dizaine de secondes avec la majorité des séquences actuelles. Les acquisitions segmentées en écho de gradient équilibré ou *steady state free precession (SSFP)* (*True-Fisp, Fiesta ou Balanced FFE*) ont une excellente résolution spatiale et différencient de façon nette l'endocarde du sang endocavitaire en mesurant le rapport T2/T1.

C'est ce type de séquence qui est utilisé pour déterminer les différents paramètres de la fonction du ventricule droit ou gauche en appliquant la loi de Simpson. En effet, le volume d'un objet est égal à la somme des aires des coupes transverses de cet objet que multiplie l'épaisseur de chaque coupe transverse. L'acquisition multiphase de coupes jointives (d'une épaisseur de 6 à 10 mm en moyenne) en petit axe permet de repérer la télédiastole et la télésystole et de couvrir l'ensemble des ventricules. Un contourage semi-automatique de l'endocarde par un logiciel dédié est réalisé sur chaque coupe jointive, ce qui permet d'obtenir la surface de la cavité ventriculaire puis le volume est déduit en additionnant chaque surface qui est multipliée par l'épaisseur des coupes jointives. La fraction d'éjection (FE) est déterminée à partir du volume télédiastolique et télésystolique. La masse myocardique est obtenue en multipliant le volume télédiastolique par la densité myocardique (1,05 g/mL).

Les acquisitions segmentées « classiques » (*Turboflash, Fastcard, FFE*), largement remplacées par les séquences en écho de gradient équilibrées, sont parfois utiles pour mieux visualiser un rétrécissement ou une insuffisance valvulaire (sensibilité au déphasage des spins).

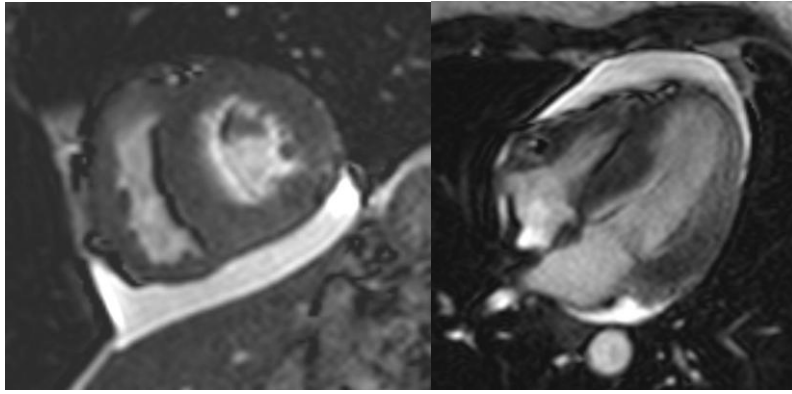


Figure 5 : CinéIRM PA. Epanchement péricardique volumineux en PA et 4 cavités. Importante hypertrophie des parois ventriculaires et du SIA.

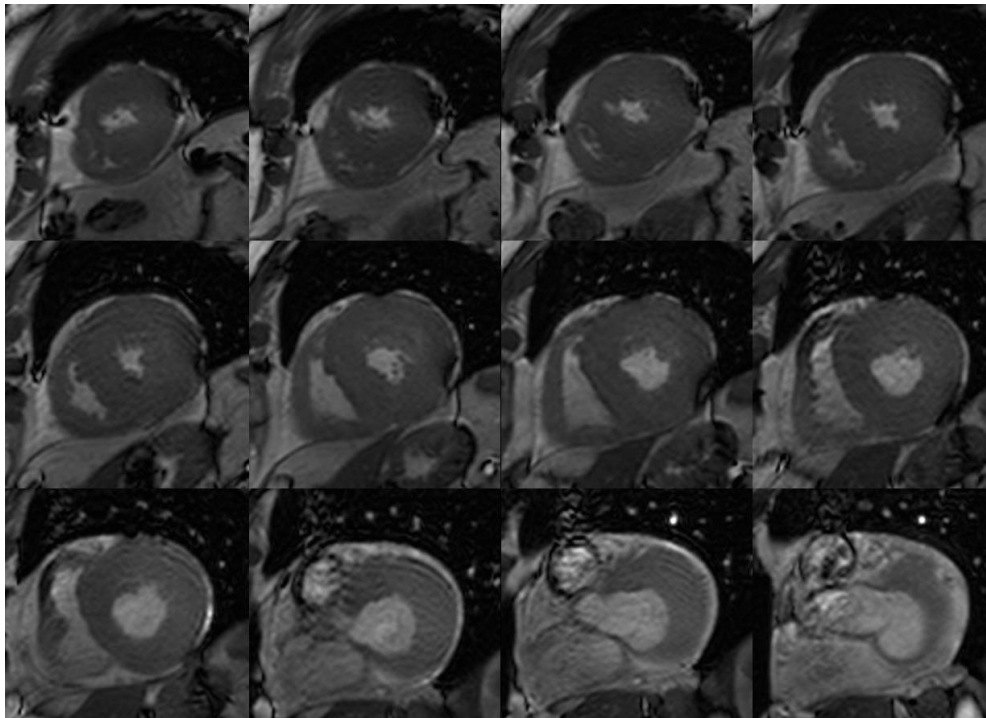


Figure 6 : Séquence Ciné-IRM PA de l'apex vers la base du cœur en TS.

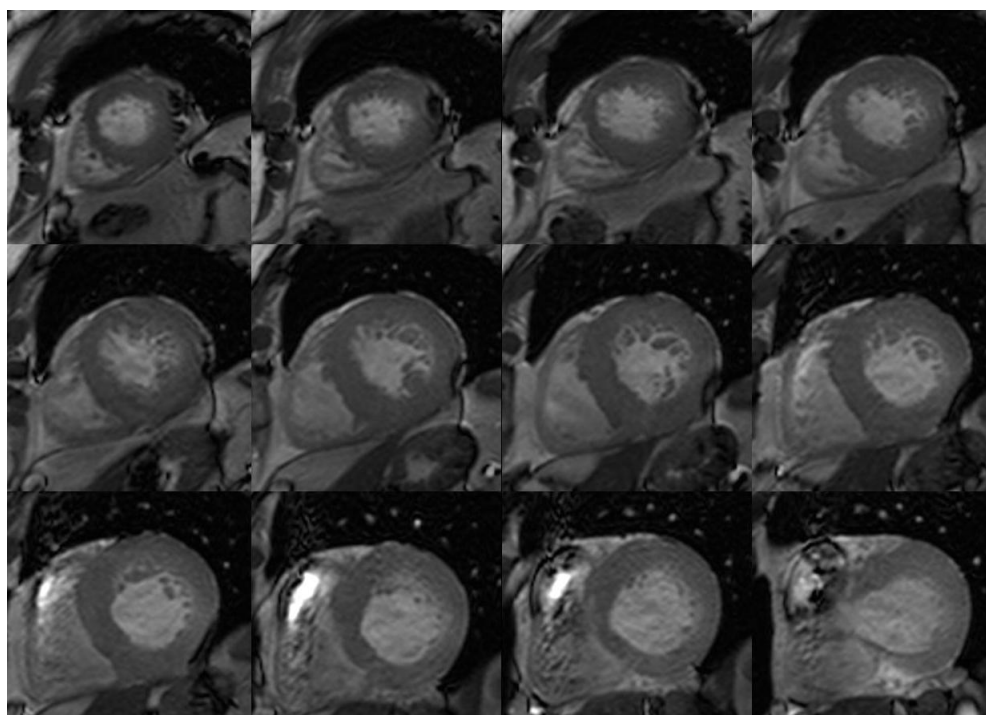


Figure 7 : Séquence Ciné-IRM PA de l'apex vers la base du cœur en TD. Importante hypertrophie concentrique du VG. Pas de trouble de la cinétique segmentaire en mode ciné.

2.2.2.5 Séquences radiales

Ce type de séquence offre une lecture radiale du plan de Fourier (espace K) permettant une amélioration de la résolution spatiale et temporelle avec une uniformisation du signal du pool sanguin et une délimitation nette des contours de l'endocarde. Elles permettent d'imager un plus grand nombre de phases cardiaques que les séquences de ciné-IRM classiques. Les coupes jointives, réalisées en deux boîtes, couvrent la totalité du ventricule gauche et permettent d'étudier la cinétique segmentaire et la fonction ventriculaire gauche.

2.2.2.6 Cartographie des flux

Les méthodes de cartographie des flux (fluximétrie IRM) sont à l'IRM ce que le doppler est à l'échographie.

Ces séquences permettent de coder la phase du signal proportionnellement à la vitesse d'écoulement du flux sanguin. C'est à dire que sur l'image de phase reconstruite, la tonalité dans l'image sera sombre lorsque le flux s'écoule dans une direction et en clair lorsque l'écoulement se fait dans le sens opposé.

Ce principe étant appliqué à une séquence ciné, la série d'image permet ainsi d'apprécier visuellement la distribution topographique et la cinétique du flux. L'encodage en vitesse peut se faire perpendiculairement au plan de coupe ou dans le sens du plan de coupe.

La mesure du flux perpendiculairement au plan de coupe permet de quantifier le débit dans une région d'intérêt donnée avec une exactitude et une reproductibilité très satisfaisantes. [24]. L'intégrale du flux dans une région d'intérêt donnée correspond au débit sanguin durant le cycle cardiaque. Le rapport des flux antérograde et rétrograde permet de quantifier ainsi les régurgitations valvulaires. On peut par ailleurs réaliser l'équivalent du Doppler tissulaire avec une coupe petit axe sur le VG, le « Tissue Phase Contrast ».[25]

Il est également possible d'assigner le gradient de codage en vitesse dans le plan de coupe (et non pas perpendiculairement au plan de coupe comme précédemment) ; soit selon la direction X, soit selon la direction Y. Les images de phase (correspondant à la vitesse) montrent alors les lignes de flux sous forme de zones claires ou sombres, ce qui permet d'identifier des jets rapides et de cartographier les anomalies éventuelles de flux ; en

particulier en cas de valvulopathie ou en cas de jet de shunt intracardiaque comme par exemple les CIA.

En pratique, un ROI est placé sur la valve mitrale en PA afin d'obtenir une courbe « TMF » (Trans-Mitral Flow) où l'on peut déterminer la vitesse de l'onde E et de l'onde A en cm/s (**Figure 8**). Un autre ROI est placé sur le septum pour déterminer l'onde E' septale en cm/s avec la courbe « TPC » (Tissue Phase Contrast). L'onde E' latérale n'a pas été mesurée, tout comme le flux sur les veines pulmonaires.

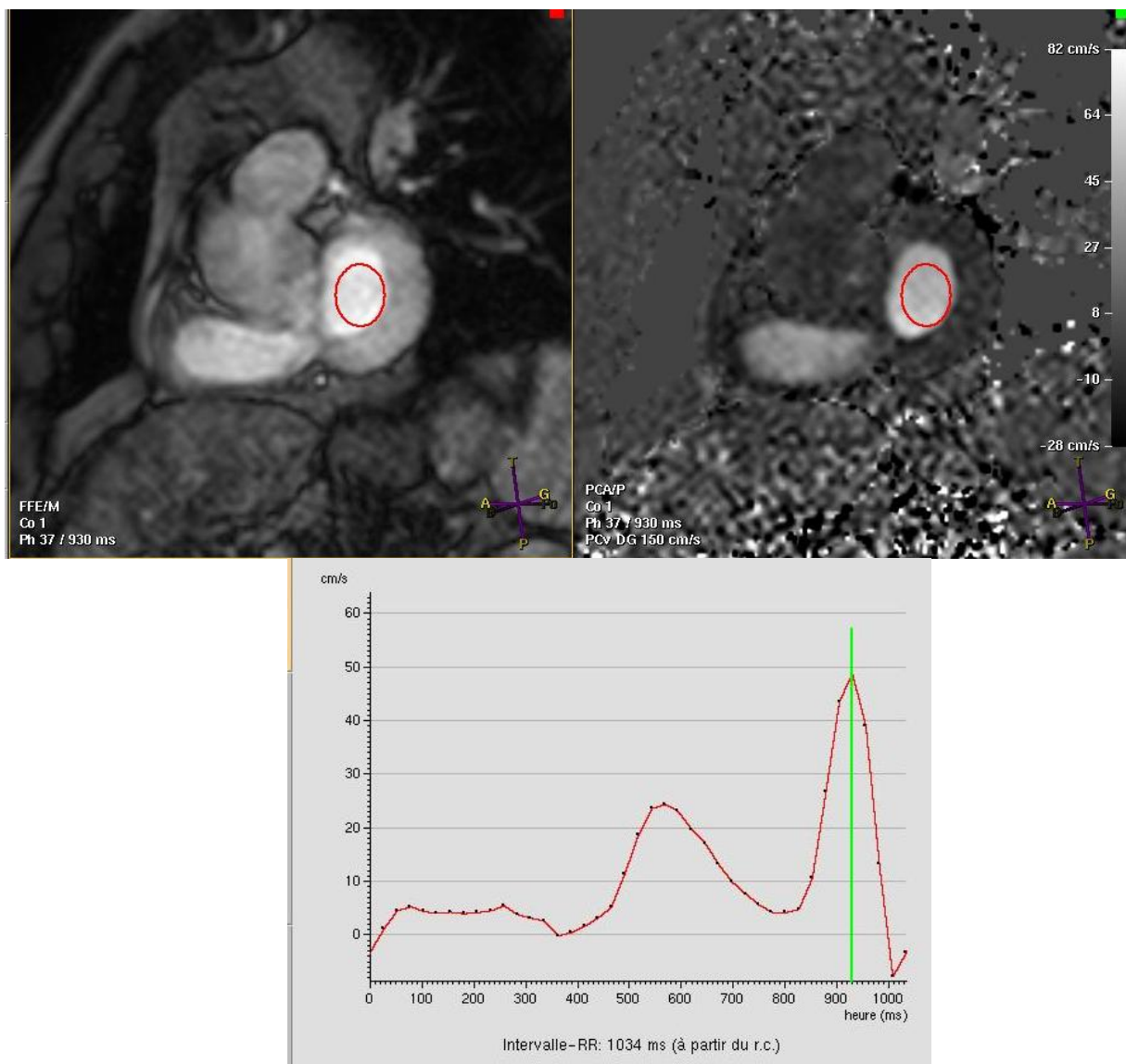


Figure 8 : Coupe PA sur la valve mitrale. Mesure de l'onde E et A en cm/s et du rapport E/A.

2.2.3 Perfusion et réhaussement tardif

2.2.3.1 Les chélates de Gadolinium

Les chélates de Gadolinium (Gd) sont des produits de contraste paramagnétiques qui, contrairement aux produits de contraste iodés, ne sont pas imagés en tant que tel. Ils agissent comme catalyseurs de la relaxation : ils modifient temporairement les propriétés magnétiques des protons à leur contact en accélérant de façon prépondérante le temps de relaxation T1 aux doses habituelles. Ceci se traduira par un hypersignal sur les séquences pondérées T1.

Les chélates de Gadolinium sont des agents de contraste à distribution interstitielle qui, après injection intraveineuse en bolus, vont rapidement diffuser des capillaires vers les espaces extra-cellulaires en raison d'un poids inférieur à 1000 daltons.

Dans l'étude des cardiomyopathies infiltratives, l'utilisation de Gd permet deux approches complémentaires réalisées successivement : la perfusion au premier passage (perfusion) et l'étude du rehaussement tardif (viabilité).

2.2.3.2 La perfusion au premier passage

Ce type de séquence vise à déterminer stricto sensu la perfusion tissulaire myocardique en étudiant le premier passage du Gd.

Un bolus de Gd est injecté par voie intraveineuse et fait office de traceur : son suivi dans les cavités cardiaques est réalisé par des séquences d'imagerie rapide en temps réel permettant de réaliser plusieurs coupes (de 3 à 6 niveaux de coupe en fonction du rythme cardiaque) répétées à chaque cycle cardiaque durant toute l'acquisition (séries dynamiques). L'acquisition des images est débutée avant l'arrivée de l'agent de contraste dans le tissu myocardique (wash-in) et est maintenue pendant environ 1 minute, en apnée le plus longtemps possible afin de réduire au maximum les variations de signal dues aux mouvements respiratoires.

Le Gd gagne d'abord les cavités cardiaques droites par le retour veineux, passe par la circulation pulmonaire, rejoint l'oreillette gauche, passe dans le ventricule gauche puis diffuse dans le myocarde grâce à la circulation systémique du réseau coronarien. En raccourcissant le temps de relaxation T1, il augmente ainsi le signal des zones normalement perfusées.

Par analyse visuelle, une perfusion au premier passage est considérée comme normale lorsque l'ensemble du myocarde est rehaussé de manière homogène ; un hyposignal sous-endocardique, appelé no-reflow, traduit l'existence d'anomalies de perfusion tissulaire et/ou d'altérations de la microcirculation.

La perfusion est surtout utile dans l'étude des cardiomyopathies ischémiques et dans l'étude des myocardites ; cependant elle peut aider au diagnostic différentiel des prises de contrastes tardives.

2.2.3.3 Le rehaussement tardif (viabilité)

L'acquisition des images est réalisée à 10 minutes de l'injection de Gd. Le principe repose sur la mise en évidence d'une anomalie de la cinétique d'élimination de l'agent de contraste à distribution interstitielle dans un territoire, à savoir une rétention pathologique de Gd, se traduisant par un hypersignal.

Il s'agit des dernières séquences lors de l'examen mais elles sont essentielles dans le diagnostic d'amylose cardiaque. En effet, la prise de contraste sous endocardique diffuse est quasi-spécifique de la maladie (des prises de contraste identiques peuvent être vues dans des syndromes hyper-éosiniphiliques) [23, 26, 27]

Un des mécanismes évoqués est celui de dépôts amyloïdes dans les artères avec une fibrose post-ischémique [26]. Cependant, la fibrose interstitielle est minime ou absente et il n'y a pas de corrélation entre la prise de contraste et les dépôts amyloïdes vasculaires. Le mécanisme le plus probable est le dépôt dans l'interstitium des protéines amyloïdes [28].
(Figure 9)

Selon l'article de Syed et al. [28] qui confronte les données histologiques et IRM, il faudrait un certain niveau d'infiltration myocardique pour déceler une prise de contraste.

La prise de contraste classique est sous-endocardique diffuse (**Figure 10**) mais en cas de maladie évoluée elle peut être transmurale ; d'autres prises de contraste moins spécifiques sont décrites avec des atteintes segmentaires ou patchy (**Figure 11**).

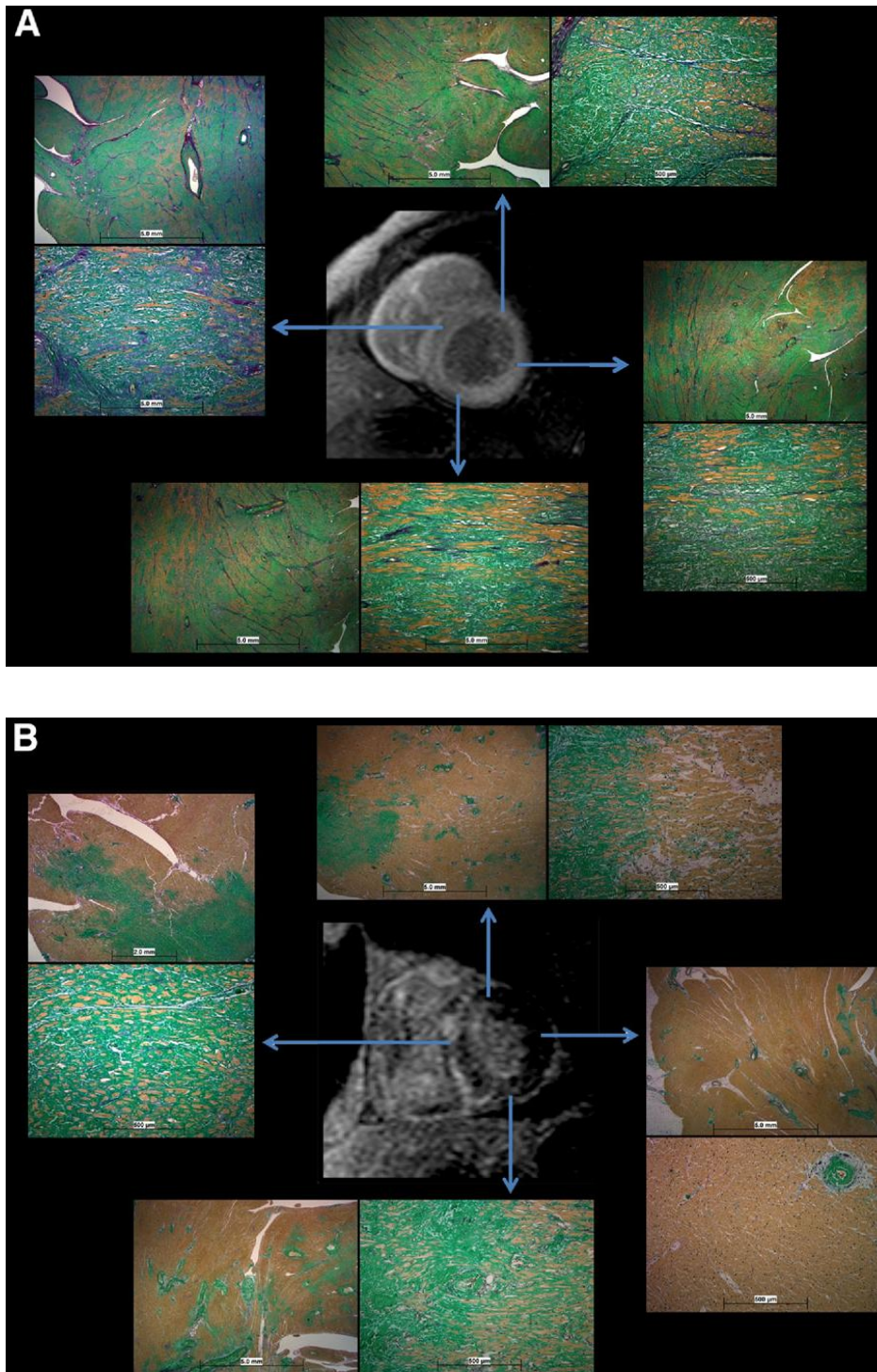


Figure 9 : Corrélation IRM cardiaque et histologie. Coloration au Bleu Alcian montrant les dépôts amyloïdes en vert et le collagène en rose [28].

A : Coupe médio-ventriculaire petit axe avec prise de contraste globale transmurale ; histologiquement, atteinte interstitielle globale amyloïde > 50% avec fibrose minimale.

B : Coupe médio-ventriculaire petit axe avec prise de contraste patchy sur le septum (surtout versant VD) avec une atteinte plus modérée de la paroi antérieure et inférieure. Histologiquement, atteinte interstitielle amyloïde de 25-50% du septum, 5-25% de la paroi antérieure et inférieure et < 5% de la paroi latérale.

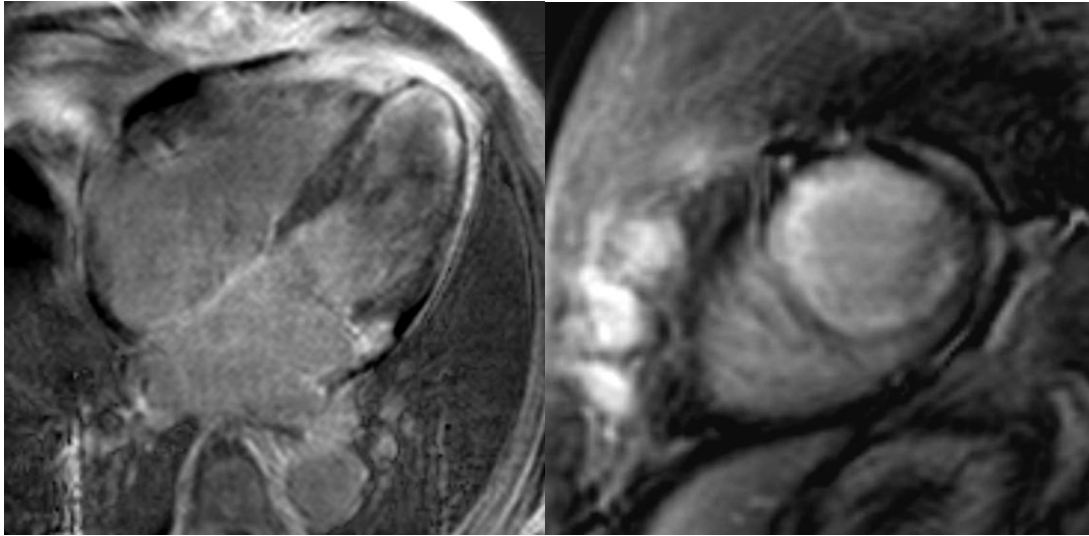


Figure 10 : Amylose AL cardiaque. Séquence de viabilité myocardique montrant une prise de contraste typique sous-endocardique du VG, du VD et de l'OG sur des coupes 4 cavités et PA .

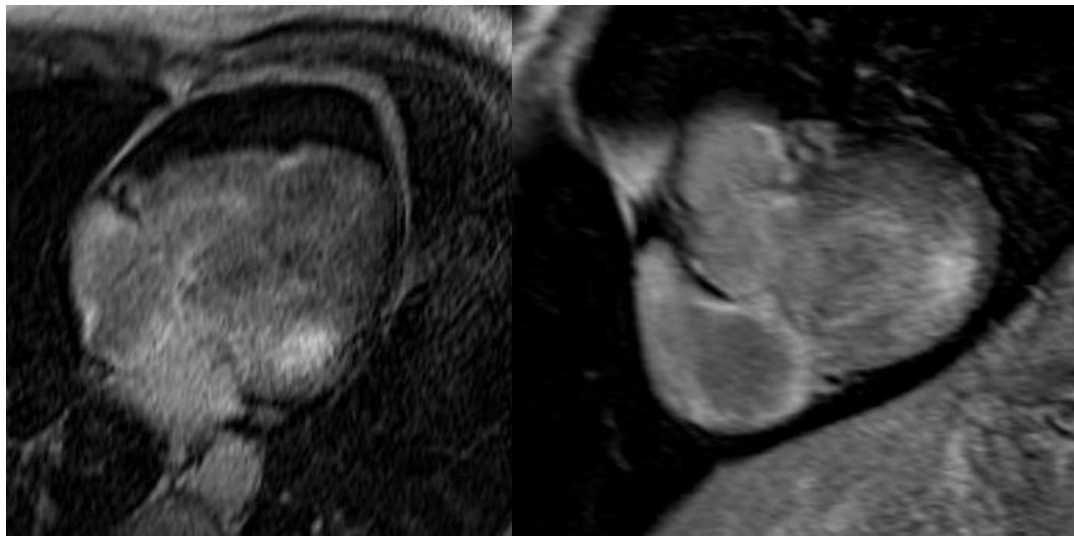


Figure 11 : Amylose AL cardiaque. Séquence de viabilité montrant une prise de contraste intra-murale moins spécifique du segment inféro-latéro-basal (segment 5) sur des coupes 4 cavités et PA associé à un épanchement péricardique.

2.2.3.4 Séquence TI scout

La séquence TI scout est réalisée 10 minutes après l'injection, juste avant les séquences d'inversion récupération qui analysent le rehaussement tardif. C'est une séquence en petit axe médio-ventriculaire avec un temps d'inversion croissant. Elle permet de définir le temps d'inversion du myocarde, c'est-à-dire le temps où le signal du myocarde est plus abaissé (le plus en hyposignal).

Le myocarde est analysé avec le sang dans la cavité ventriculaire gauche « blood pool ». Dans les conditions normales, le BP est annulé bien distinctement avant le myocarde (Ti plus court). Lorsqu'il y a une infiltration du myocarde, d'une part le myocarde peut ne pas être annulé correctement et ce, malgré différents TI ; d'autre part, le myocarde peut être annulé en même temps que le BP (égalisation BP/myocarde) voire être inversé, à savoir le myocarde s'annule pour un temps plus court que le BP (inversion BP/myocarde) (**Figure 12**).

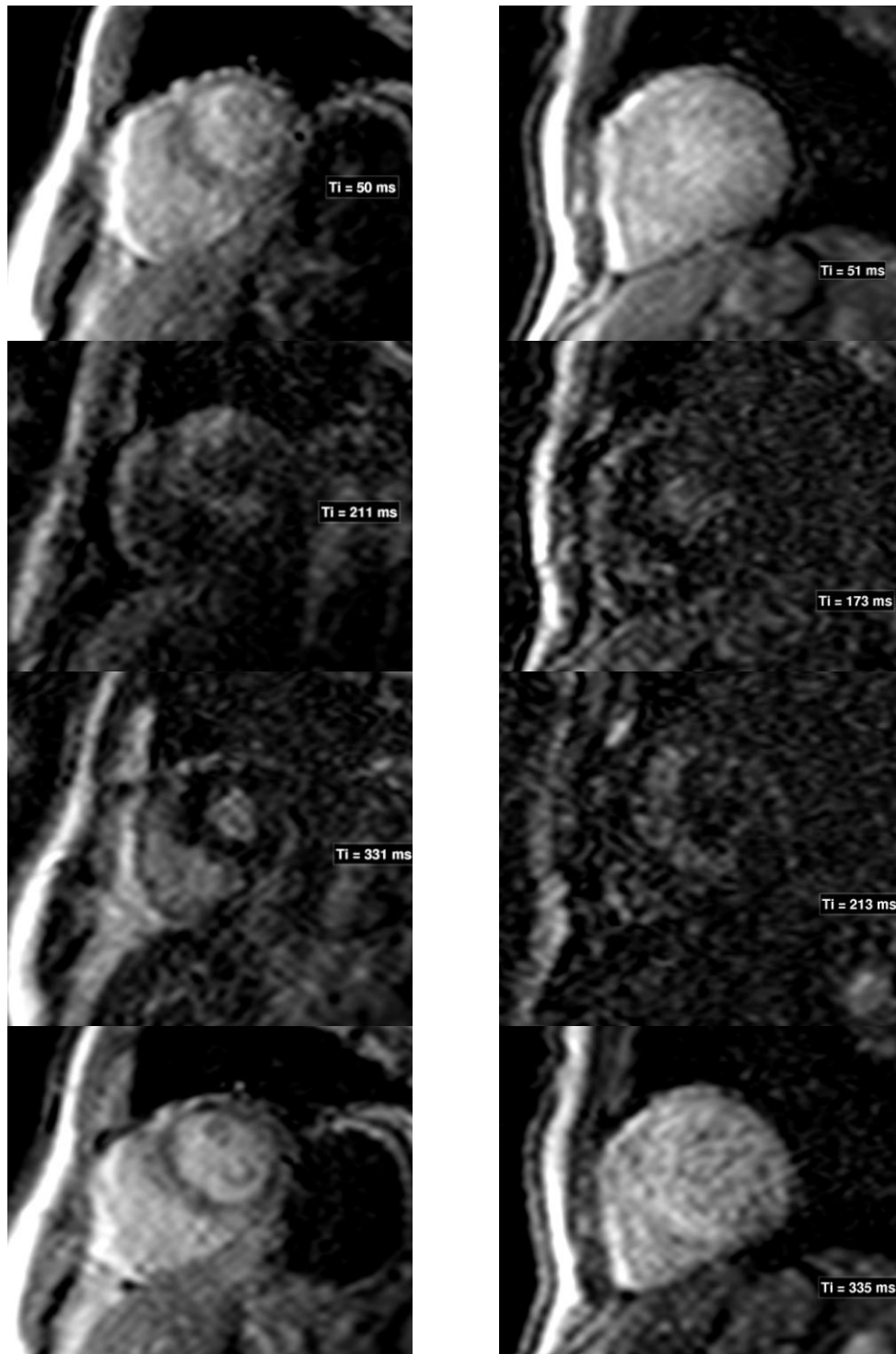


Figure 12 : Séquence TI scout PA. Même coupe avec temps d'inversion croissants à 10 minutes après injection. A gauche, aspect normal avec une annulation du blood pool puis du myocarde. TI du myocarde à 331 ms. A droite, inversion du BP/myocarde avec le myocarde annulé avant le BP. TI du myocarde à 173 ms.

2.3 ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANS-THORACIQUE

2.3.1 Signes morphologiques classiques

L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) est l'examen le plus fréquemment réalisé chez les patients atteints d'amylose AL avec suspicion d'atteinte cardiaque. Elle a l'avantage d'être non invasive, accessible, peu onéreuse, réalisable et rentable chez presque tous les patients. Elle a démontré également depuis longtemps sa fiabilité dans la détection des signes évoquant une atteinte et une infiltration amyloïde.

Les signes échocardiographiques typiques chez les patients suspects d'avoir une atteinte cardiaque avancée sont :

- Un épaissement du septum interventriculaire (SIV) et de la paroi postérieure (PP) du ventricule gauche (VG) avec aspect « scintillant et granité » du SIV par infiltration du myocarde avec les dépôts amyloïdes de chaînes légères toxiques pour le cœur. Avec les échographes plus récents l'aspect est plutôt hyperéchogène [29]. Il est décrit également une infiltration du septum inter auriculaire (SIA) et de la paroi libre du ventricule droit (VD).
- L'épaississement des parois ventriculaires est dû à l'infiltration et non à une hypertrophie ; dans 5 % des patients avec une amylose cardiaque, l'infiltration peut mimer une cardiomyopathie hypertrophique [30]. Les données de l'ECG peuvent aider à orienter l'étiologie, avec une inversion de la relation voltage / masse ventriculaire dans les cardiomyopathies infiltratives [31].

2.3.2 Signes fonctionnels

Cette « hypertrophie » (il s'agit plutôt d'une infiltration) du VG sans dilatation de la cavité finit par donner un aspect de cardiomyopathie restrictive. Le flux transmitral est restrictif (type 3, Figure 13 et 14) avec un temps de décélération court de l'onde E et de faibles vitesses de l'onde A ; anomalies du flux veineux.[29]. La diminution de l'onde A peut être en rapport, outre les phénomènes restrictifs, avec une infiltration amyloïde atriale. L'onde A peut être absente en cas de trouble du rythme (FA). Il y a des troubles de remplissage du VG et une élévation des pressions de remplissage du VG à l'origine des symptômes d'insuffisance cardiaque chez ces patients.

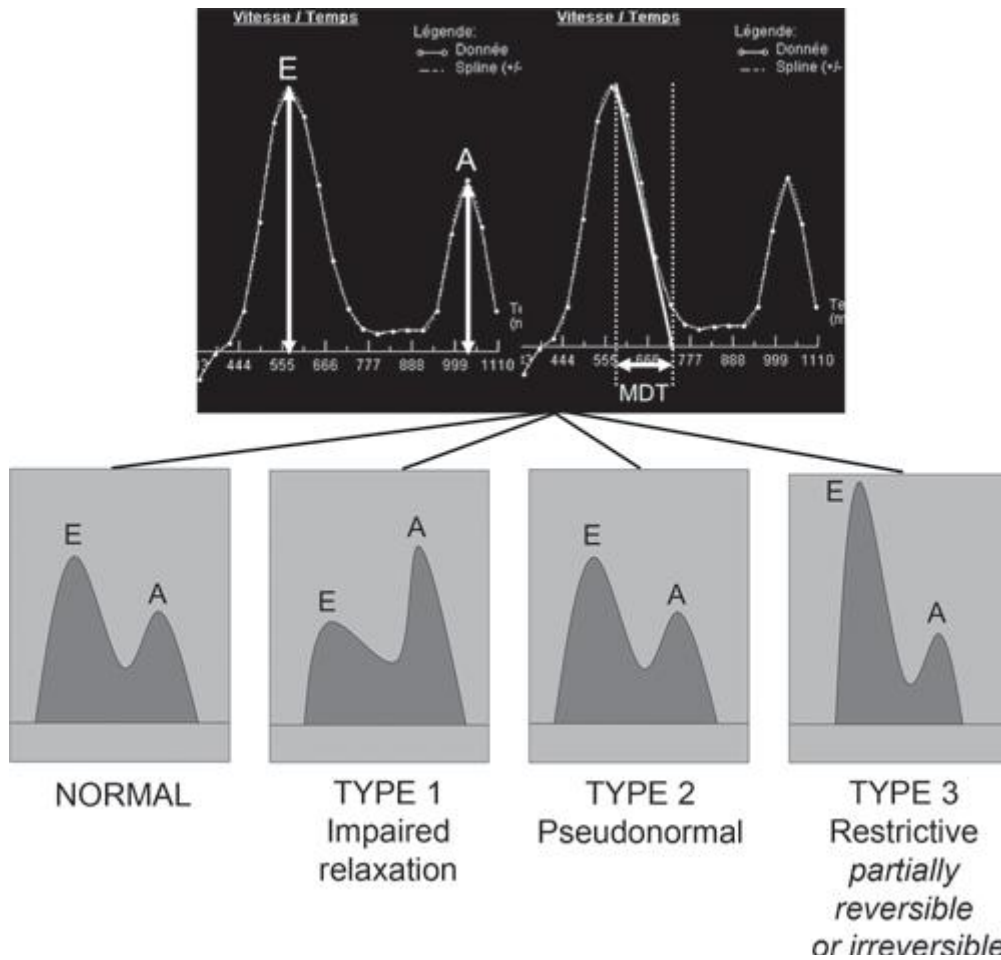


Figure 13 : Différents profils sur la valve mitrale : Normal, Trouble de la relaxation, Pseudonormal et Restrictif. Le rapport E/A, le temps de décélération de l'onde E sont pris en compte.

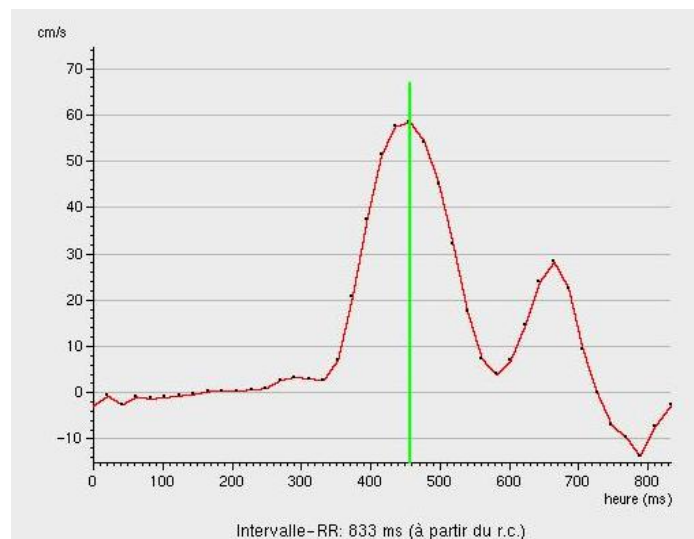


Figure 14 : Profil mitral de type restrictif avec un rapport E/A > 2 et un temps de décélération de l'onde E à 140 ms.

2.3.3 Dysfonction diastolique et oreillette gauche

La dysfonction diastolique fréquente dans l'amylose cardiaque est associée typiquement à une dilatation de l'oreillette gauche (OG) qui est un marqueur de cette dysfonction diastolique. En effet, l'augmentation du volume télésystolique (VTS) de l'OG traduit son remodelage, liée à une élévation chronique des pressions de remplissage du VG.

La fonction de l'oreillette gauche est complexe car comprend plusieurs phases : la phase réservoir, la phase conduit et la phase contractile ou pompe.

3 volumes peuvent être mesurés à 3 instants du cycle cardiaque :

- Le volume maximal : calculé en télésystole, c'est-à-dire juste avant l'ouverture de la valve mitrale, avant la vidange passive de l'OG dans le VG.
- Le volume pré-A : calculé juste avant la réouverture mitrale, c'est-à-dire avant la vidange active de l'OG dans le VG.
- Le volume minimal : calculé en télédiastole, c'est-à-dire juste avant la fermeture de la valve mitrale, une fois la vidange totale (active et passive) de l'OG dans le VG terminée.

La fonction de l'OG est ainsi évaluée à l'aide de 3 indices calculés à partir de ces 3 volumes :

La fonction réservoir, appréciée par le la fraction d'éjection totale de l'OG ($(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$) encore appelée fraction de vidange totale de l'OG (**Normale : 50 ±15%**)

La fonction conduit, appréciée par le volume de vidange passive ($V_{\max} - V_{\text{préA}}$) et par la fraction d'éjection passive de l'OG ($(V_{\max} - V_{\text{préA}}) / V_{\max}$) (**Normale : 44 ±15%**)

La fonction pompe, appréciée par le volume de vidange active ($V_{\text{préA}} - V_{\min}$) et par la fraction d'éjection active de l'OG ($(V_{\text{préA}} - V_{\min}) / V_{\text{préA}}$) (**Normale : 40 ±12%**).

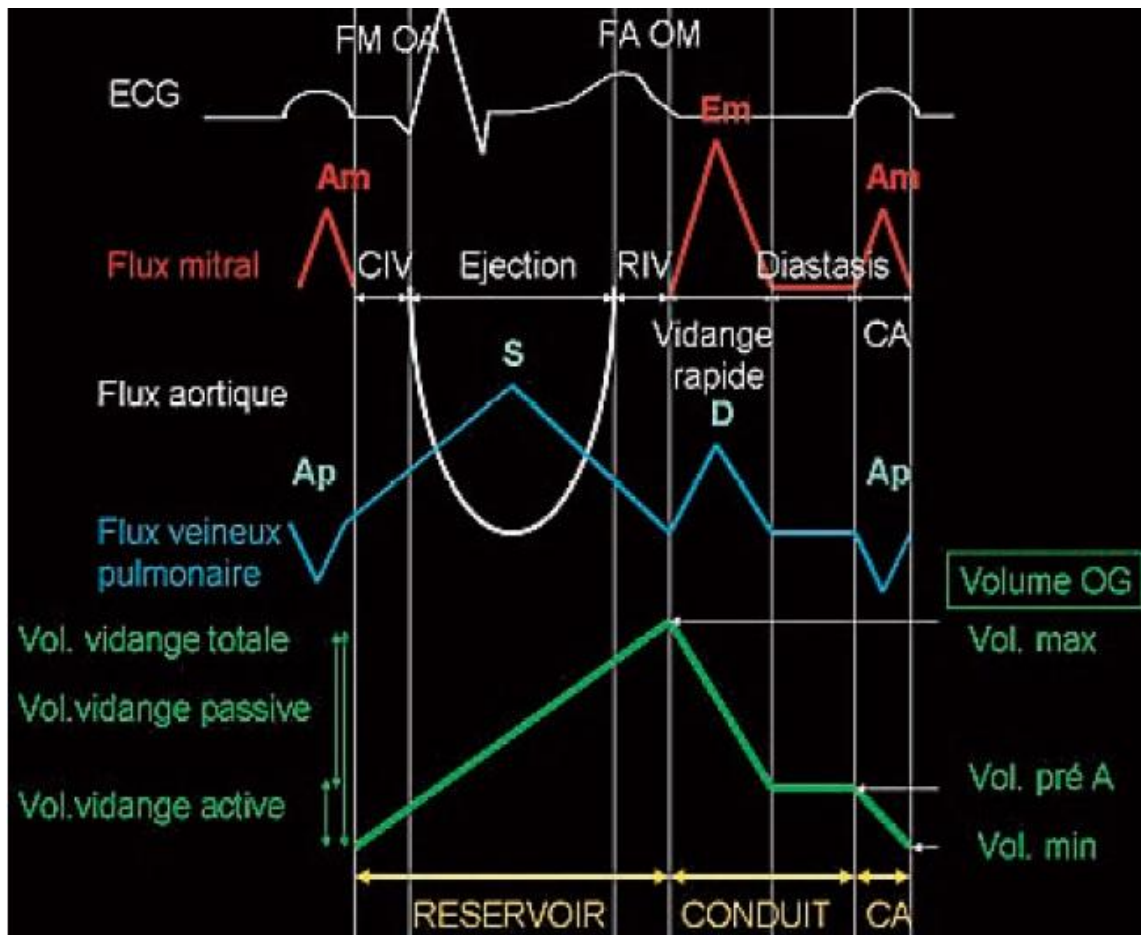


Figure 15 : Différentes phases de la mécanique de l'OG en fonction du cycle cardiaque

2.3.4 Dysfonction systolique

Longtemps la FEVG reste conservée. Néanmoins, il existe d'autres marqueurs pour dépister une atteinte systolique.

- Le Doppler tissulaire peut détecter une dysfonction diastolique plus précisément que le flux transmitral et veineux et mettre en évidence une dysfonction systolique longitudinale avant l'altération de la FEVG [32, 33]. Son inconvénient principal est qu'il est angle dépendant et dès que la sonde, et donc le faisceau ultrasonore, n'est pas bien parallèle aux fibres myocardiques, la déformation myocardique est artéfactée par les événements et les « bruits » autour du tissu analysé.
- Le Strain est une analyse de la déformation myocardique à partir du suivi des marqueurs acoustiques de l'image ultrasonore bidimensionnelle. Cette technique permet une analyse simple, rapide (moins de 15') et reproductible, des différentes

composantes de déformation myocardique, (longitudinale, radiale et circonférentielle) globale et segmentaire. Elle est plus sensible que le doppler tissulaire et détecte les dysfonctions systoliques dans le LA dans les stades précoces de la maladie [32, 34]. De plus, cette technique peut avoir un intérêt pronostique [32, 33, 35] (**Figure 16**).

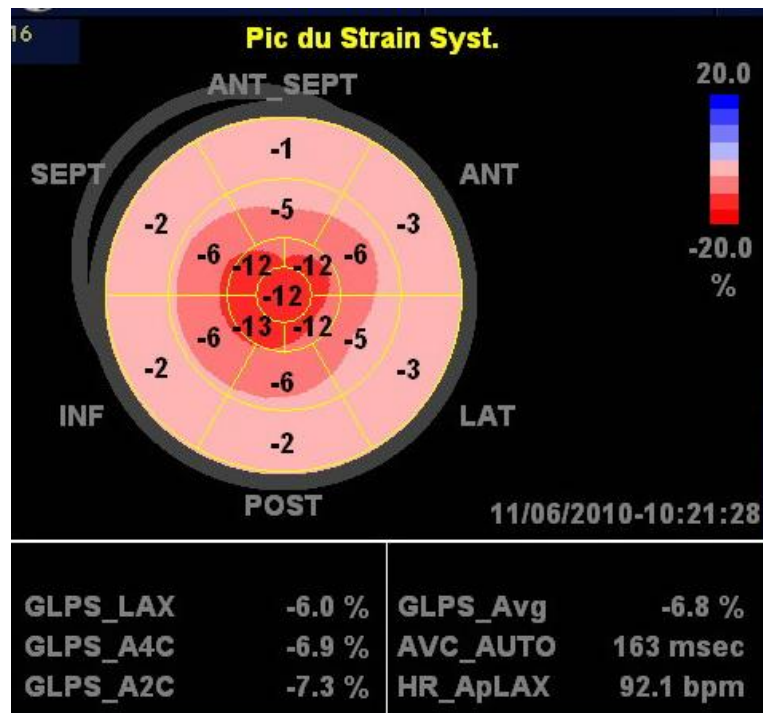


Figure 16 : Pic du Strain systolique du VG en LA 2D (altéré dans cet exemple).

3 BUT DU TRAVAIL

L'amylose AL cardiaque est la première cause de cardiopathie infiltrative du fait de dépôts de substance amyloïde. L'atteinte cardiaque dans cette maladie est le principal élément pronostique, bien évaluée par les biomarqueurs cardiaques. En imagerie, on retrouve une infiltration avec une cardiopathie restrictive. L'amylose est un modèle de dysfonction diastolique mais la fraction d'éjection du VG reste longtemps préservée.

L'ETT est l'examen le plus fréquemment réalisé dans l'amylose AL cardiaque. La FEVG est un mauvais marqueur de l'atteinte cardiaque dans cette maladie mais un nouvel outil, le Strain, est disponible pour évaluer la dysfonction systolique.

L'IRM est un bon outil pour évaluer l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL. Plusieurs études ont prouvé l'importance du rehaussement tardif dans le diagnostic et le pronostic de la maladie. Le volume de l'oreillette gauche est un bon marqueur de la dysfonction diastolique et, au contraire de l'ETT, l'OG est parfaitement visualisée en IRM cardiaque.

Notre objectif a donc été de déterminer de nouveaux éléments pronostiques (en prenant pour référence le NT-proBNP) dans l'amylose AL cardiaque avec des marqueurs de dysfonction systolique (Strain en échographie) et diastolique (étude de l'OG en IRM).

4 MATERIEL ET METHODE

4.1 LES PATIENTS

4.1.1 Critères d'inclusion

Sur une période de 9 mois, de Novembre 2010 à Juillet 2011, les patients ont été recrutés de manière consécutive et prospective. Tous les patients avaient une amylose AL systémique prouvée soit par biopsie de glandes salivaires soit par biopsie d'un autre organe (rein, foie, tube digestif).

Tous les patients sont venus en consultation cliniquement indiquée, de novo ou de suivi au CHU de Limoges dans le service d'hématologie avec le Professeur Jaccard, ils ont bénéficié à sa demande d'une échocardiographie par le cardiologue référent du centre de référence national et d'une IRM cardiaque cliniquement indiquée dans le cadre de leur prise en charge. A noter que tous ces patients avaient au préalable donné leur consentement éclairé pour faire partie de « l'observatoire sur l'amylose AL » au centre de référence national « des maladies rares par dépôts d'immunoglobulines » qui se trouve au CHU de Limoges et dont le directeur est le Professeur Arnaud Jaccard.

4.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- les contre-indications classiques à l'IRM : pace-maker, prothèse valvulaire non compatible (type Starr Edward pré 6000), corps étranger intra-orbitaire, implants cochléaires. Un site Internet est disponible où l'ensemble des contre-indications est listé (<http://www.MRIsafety.com>).
- les échecs d'examen liés à une claustrophobie estimés à environ 4% peuvent être réduits à environ 1% après prémédication anxiolytique Francis, J.M. and D.J. Pennell, *Treatment of claustrophobia for cardiovascular magnetic resonance: use and effectiveness of mild sedation*. J Cardiovasc Magn Reson, 2000. 2(2): p. 139-41.
- les patients en insuffisance rénale terminale pour l'injection de chélates de gadolinium

- les patients en mauvais état général (nécessité de décubitus prolongé et d'apnées)
- les patients porteurs d'une amylose localisée.

Le consentement libre et éclairé a été recueilli selon les recommandations éthiques de l'Institut de recrutement.

4.1.3 Répartition des patients

Dans cette étude, notre période d'inclusion était relativement courte (9 mois) ; le suivi était donc très limité, avec un faible nombre d'événement (3 décès) en date. L'analyse des événements durs telle que la survie n'était donc pas réalisable. Par contre, des études antérieures ont démontré que la classification ou « staging » de la Mayo Clinic, en utilisant le NT-proBNP et la Troponine, était bien corrélée à la survie de ces patients [9].

Sachant que le NT-proBNP constitue un élément fondamental du stade Mayo lui-même étroitement corrélé au pronostic et à la survie de ces patients [10], nous avons opté pour une comparaison entre 2 groupes de patients en prenant comme cut-off la médiane de NT-proBNP de notre population.

4.2 DONNEES CLINIQUES, ECG ET BIOLOGIQUES

4.2.1 Données cliniques

Les facteurs de risque cardio-vasculaire pris en compte sont l'hypertension artérielle, le diabète et les antécédents de maladie coronaire.

Les signes d'atteinte neurologique couplés aux données biopsiques (parties molles, tube digestif, rein) permettaient de déterminer les patients avec atteinte de plus de 2 organes.

Le statut de la NYHA a été simplifié pour l'analyse : NYHA III et IV sont regroupés vs NYHA I et II.

4.2.2 Données ECG

Les données prises en compte sont le microvoltage et la FA.

4.2.3 Données biologiques

Le dosage des chaînes légères et le Δ Kappa – Lambda en valeur absolue a été déterminé.

Les dosages de la créatinémie et des PAL reflétaient respectivement l'atteinte rénale et hépatique.

Les biomarqueurs cardiaques : Troponine T et NT-proBNP.

L'ensemble de ces examens a été réalisé le même jour que l'ETT et l'IRM.

4.3 IRM CARDIAQUE

4.3.1 Installation du patient

Le patient était installé en décubitus dorsal, légèrement décalé sur la droite, afin que le coeur soit au centre de l'aimant. Mise en place de l'antenne Body Array (antenne en réseauphasé) décalée sur la gauche du patient avec la partie supérieure en regard du manubrium sternal et la partie inférieure en regard du coude. Mise en place de 3 électrodes Mag Life ou électrodes actives (Siemens) sur l'hémithorax gauche du patient, connectées au synchroniseur ECG.

4.3.2 Réalisation de l'examen

Les examens ont été réalisés sur une IRM 3 Teslas Philips Achieva (mise en service en Novembre 2008) avec une antenne "SENSE-XL-Torso".

Toutes les séquences, sauf celles de localisation sont couplées à l'ECG en s'assurant d'avoir un signal optimal (ondes R maximales).

Par ailleurs, toutes les acquisitions ont été réalisées en inspiration forcée et en apnée (sauf pour la perfusion).

Séquences de repérage

Ces images sont réalisées en écho de gradient type TRUE-FISP (True Fast Imaging with Steady state Precession) (épaisseur de coupe : 8 mm, FOV : 320, TR : 3,8 ms, TE : 1,92 ms, angle de bascule : 45°, matrice : 256 x 256, taille du voxel : 2 x 1,6 x 8 mm, ECG non-couplé) dans 4 incidences :

- Axial 32 coupes sur l'ensemble du thorax permettant une approche morphologique globale
- Grand axe VG (ventricule gauche)
- 4 cavités
- Petit axe

Les 3 dernières servent à la localisation des plans de coupe pour toutes les autres séquences.

Séquences de Ciné-IRM

Réalisation de séquences dynamiques en mode « ciné prospectif » monocoupe (épaisseur de coupe : 6 mm, FOV : 320, TR : 3,8 ms, TE : 1,92 ms, angle de bascule : 45°, matrice : 256 x 256, taille du voxel : 2 x 1,6 x 6 mm, ECG couplé) dans 2 incidences : petit axe, 4 cavités.

Perfusion myocardique et rehaussement tardif

Après avoir ouvert le robinet reliant le produit de contraste, il était injecté un premier bolus de Gadolinium Dotarem® (0,10 mmol/kg) afin d'étudier la perfusion myocardique. La séquence en écho de gradient TRUE-FISP dynamique (tfl sr perfusion 4 slices) multicoupe (4 niveaux de coupe, épaisseur de coupe : 8 mm, FOV : 320 modulable, TR : 10 ms, TE : 2,8 ms, angle de bascule : 6°, matrice : 288 x 288, taille du voxel : 2,7 x 3 x 8 mm, ECG couplé) permettait l'étude de la perfusion dynamique au premier passage.

Le second bolus de Gadolinium (0,10 mmol/kg, soit au total 0,20 mmol/kg) était alors injecté puis il était respecté un délai de 10 minutes après la première injection pour poursuivre l'examen par l'étude du rehaussement tardif.

Réalisation du « TI scout », séquence monocoupe (épaisseur de coupe : 10 mm, FOV : 350, TR : 10 ms, TE : 2,8 ms, angle de bascule : 6°, matrice : 240 x 240, taille du voxel : 3 x 3,7 x 10 mm, ECG couplé) dans le petit axe en médio-ventriculaire.

Deux types de séquences étaient réalisés pour rechercher un rehaussement tardif du myocarde par le Gadolinium :

- une séquence en écho de gradient multicoupe dans les plans petit axe, 2 et 4 cavités avec inversion-récupération (Flash 3D) (1 volume de 10 coupes, épaisseur de coupe : 5 mm, FOV : 350, TR : 3,9 ms, TE : 1,24 ms, angle de bascule : temps d'inversion sélectionné par le radiologue puis bascule à 15°, matrice : 256 x 256, taille du voxel : 1,8 x 1,6 x 5 mm, ECG couplé). Ceci nécessite un réglage optimal du temps d'inversion (Ti) obtenu par la séquence monocoupe « Ti-scout » afin d'annuler le signal du myocarde sain.

- séquence PSIR monocoupe (imagerie de phase) (épaisseur de coupe : 8 mm, FOV : 320, TR : 4,9 ms, TE : 2,4 ms, angle de bascule : 15°, matrice : 240 x 240, taille du voxel : 1,8 x 1,9 x 8 mm, ECG couplé) dans le plan 4 cavités et petit axe.

Séquences de flux sur les valves

Réalisation de séquences dynamiques en mode « ciné prospectif » monocoupe (épaisseur de coupe : 8 mm, FOV : 320, TR : 5,1 ms, TE : 3,1 ms, angle de bascule : 10°, matrice : 256 x 256, taille du voxel : 2,5 x 2,5 x 8 mm, ECG couplé). La séquence de flux a été réalisée sur la valve mitrale mitrale en PA après l'injection de Gadolinium.

4.4 ANALYSE DES DONNEES IRM

L'interprétation des examens et l'exploitation des données de l'étude ont été réalisées sur des consoles d'interprétation View Forum Philips avec le logiciel Analyse Cardiaque.

L'analyse des données a été réalisée par un médecin radiologue senior qui ne connaissait pas le taux de NT-proBNP de chaque patient.

L'analyse de la FE était réalisée sur les séquences Ciné Petit Axe avec contourage endocardique en télédiastole et télésystole. Les muscles papillaires étaient exclus du

contourage. Les mesures des volumes télédiastoliques et télésystoliques, et le calcul de la fraction d'éjection étaient effectués à partir de l'algorithme de Simpson.

Les différentes mesures réalisées sont :

Epanchement péricardique : présent ou absent

Sur le VG, en petit axe :

- Diamètre en télédiastole (TD)
- Epaisseur du septum interventriculaire (SIV) TD
- Volume TD (et TS), FEVG
- Index de masse du VG (indexé à la surface corporelle selon Dubois), calculé en TD par contourage endo et épicaudique

Sur l'OG, en 4 cavités Ciné IRM :

- Epaisseur maximale du septum inter-auriculaire
- Surface maximale (en TS)
- Volume TS (maximum) et FEOG (fonction réservoir à l'aide du volume minimum et maximum)

Sur la séquence de Perfusion :

- Analyse du rehaussement du myocarde

Sur la séquence TI Scout petit axe :

- Analyse sur les temps d'inversion croissants du TI où le BP est le plus annulé et où le myocarde est le plus annulé : aspect normal, égalisation du BP/myocarde ou défaut d'annulation homogène du myocarde et enfin inversion du BP/myocarde.
- Valeur du TI où le myocarde est le mieux annulé
- Valeur du TI où le foie est le mieux annulé

Analyse du rehaussement tardif sur les séquences en inversion récupération et PSIR :

- Analyse d'un rehaussement anormal déterminé visuellement par le radiologue : prise de contraste pathologique

- Topographie segmentaire ou diffuse
- Topographie au sein du myocarde : sous-endocardique, intra-myocardique, transmurale.

4.5 ANALYSE DES DONNEES ECHOGRAPHIQUES

Elle est pratiquée par un cardiologue senior (DM) avec un échographe GE Vivid (mis en service en 2007) et une sonde M4S par voie transthoracique permettant d'obtenir toutes les informations habituelles concernant la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique, la présence de valvulopathie et l'analyse de la taille de l'OG. A ces paramètres classiques (diamètre télédiastolique du VG, l'épaisseur du SIV télédiastolique et la FEVG) nous avons réalisé l'analyse de la déformation longitudinale par la technique de l'AFI (automatic function imaging) ou encore appelée « 2D strain longitudinal » du ventricule gauche. La surface et volume de l'OG sont mesurés par la méthode Simpson ; les mesures Doppler ont été également collectés (remplissage actif E mitral, passif A et analyse du doppler tissulaire et rapport E/E' à l'anneau mitral côté septal reflet des pressions de remplissage du VG). Les données échographiques sont rentrées dans le fichier de l'observatoire de l'amylose puis extraites de ce fichier pour être analysés pour notre étude.

Au total, les mesures réalisées sont :

- Sur le VG : le diamètre TD, l'épaisseur du SIV TD et la FEVG en Simpson. Mesure du Strain en LA 2D.
- Sur l'OG : la surface, le volume et la FEOG.
- Mesure de l'onde E, A et E' septale.

4.6 METHODES STATISTIQUES

Tous les tests statistiques ont été réalisés grâce le logiciel statistique appelé JMP 7-1 (SAS). Les données catégoriques sont présentées sous forme de pourcentage. Les valeurs continues sont exprimées en moyenne \pm dérivation standard et la médiane est donnée ainsi que la valeur maximale et minimale.

Tel que précisés ci-dessus, les patients ont donc été divisés en 2 groupes selon la médiane du NT-proBNP. La Comparaison entre les 2 groupes est réalisée avec le test non

paramétrique de Mann Whitney pour les variables continues. Pour les variables qualitatives/catégoriques, le test non paramétrique de Fisher exact a été utilisé. La corrélation entre 2 variables continues est effectuée à l'aide du test de Spearman ou de Pearson en fonction de la distribution de la variable (normale ou pas).

Puis une analyse logistique de régression multivariée a été réalisée pour définir les variables qui prédisaient de façon indépendante un taux de NT-proBNP augmenté.

Enfin, pour déterminer les aires sous la courbe (AUC) de certains paramètres morphologiques et fonctionnels d'intérêt dans la prédiction d'un taux de NT-proBNP augmenté, nous avons utilisé le logiciel MedCalc qui a permis de déterminer la sensibilité et spécificité optimale de chaque paramètre ainsi que la valeur seuil du paramètre permettant de prédire de façon fiable l'événement (taux de NT-proBNP augmenté dans notre étude). La comparaison des aires sous la courbe s'est faite également avec ce même logiciel.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

5 RESULTATS

5.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (Table 1)

Les principales caractéristiques des patients sont résumées dans la **table 1**.

Sur les 33 patients, 2 IRM ont été réalisées sans injection de produit de contraste du fait d'une insuffisance rénale sévère ou terminale.

Tous les patients inclus avaient une amylose à chaînes légères avec atteinte d'un ou plusieurs organes. La maladie initiale à l'origine de l'amylose était dans 76 % des cas une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), dans 18 % des cas un myélome de stade I. Un patient a un myélome de stade II et un a une maladie de Waldenström. L'âge moyen de 63 ± 10 ans (41- 81 ans). On note une prépondérance masculine avec un pourcentage d'hommes de 67%. A noter également que 44% de nos patients avaient une histoire ou étaient traités pour une hypertension artérielle systémique. Plus de 71% de ces patients avaient une atteinte amyloïde de plus de 2 organes solides. Enfin le taux de microvoltage à l'ECG était de 41%.

Concernant les données IRM et échographiques de nos patients, on voit que le volume du ventricule gauche n'était pas dilaté tout comme son diamètre télédiastolique ; la FEVG était préservée (> 50%) en IRM et en ETT. Par contre, on note que le SIV était épaissi avec une moyenne de 13 ± 4 mm en IRM et 14 ± 2.5 mm en ETT; de même la taille de l'oreillette gauche était dilatée avec les 2 techniques plus importante en IRM qu'en ETT du fait d'une meilleure visualisation probable de l'OG (structure plus profonde en ETT donc moins bonne résolution spatiale).

L'analyse des séquences avec injection de Gadolinium retrouve une prise de contraste pathologique dans 42% de cas reflétant l'infiltration du myocarde par les chaînes légères et qui est corrélé au temps d'inversion du myocarde. Le TIM est en moyenne à 243 ± 48 ms.

5.2 COMPARAISON DES DONNEES DES 2 GROUPES (Table 2)

Les résultats sont résumés dans la **table 2**.

La médiane du NT-proBNP est à 581 ng/L et le le groupe 1 (médiane NT-proBNP basse) comporte 16 patients et le groupe 2 (médiane NT-proBNP haute) comporte 17 patients.

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'âge, les facteurs de risque cardio-vasculaires ni le taux d'HTA entre les patients de groupe 1 et groupe 2. En revanche, il existe une nette prépondérance masculine dans le groupe 2 des patients avec NT-proBNP augmenté avec 88% versus 44 % dans le groupe de NT Pro BNP < 581 ng/L.

Il y a significativement plus d'insuffisance rénale dans le groupe 2 avec un taux de créatinine qui était plus augmenté dans le groupe 2.

De même, le nombre de patients symptomatiques et ceux en fibrillation atriale était significativement plus important dans le groupe 2 des patients avec NT-proBNP augmenté par rapport au groupe 1. Par contre, le pourcentage des chaînes légères n'était pas significativement différent entre les 2 groupes.

5.2.1 Critères morphologiques

Il n'y avait de différence significative entre les 2 groupes de patients en terme de diamètres et de volumes du VG. En revanche, le SIV et la masse du VG étaient plus importants dans le groupe 2 comparativement au groupe 1 (15 vs. 11 mm ($p=0,01$) et 94 vs. 69 g/m² ($p=0,002$) respectivement). La surface et le volume de l'OG étaient significativement plus importants dans le groupe 2 comparé au groupe 1 reflétant un stade plus avancé de dysfonction diastolique et d'élévation des pressions de remplissage du VG.

Enfin, on constate malgré la difficulté de mesure de l'épaisseur du SIA que ce dernier était statistiquement plus épais dans le groupe 2 comparé au groupe 1 reflétant l'infiltration du myocarde atrial par les chaînes légères (**figure 17**).

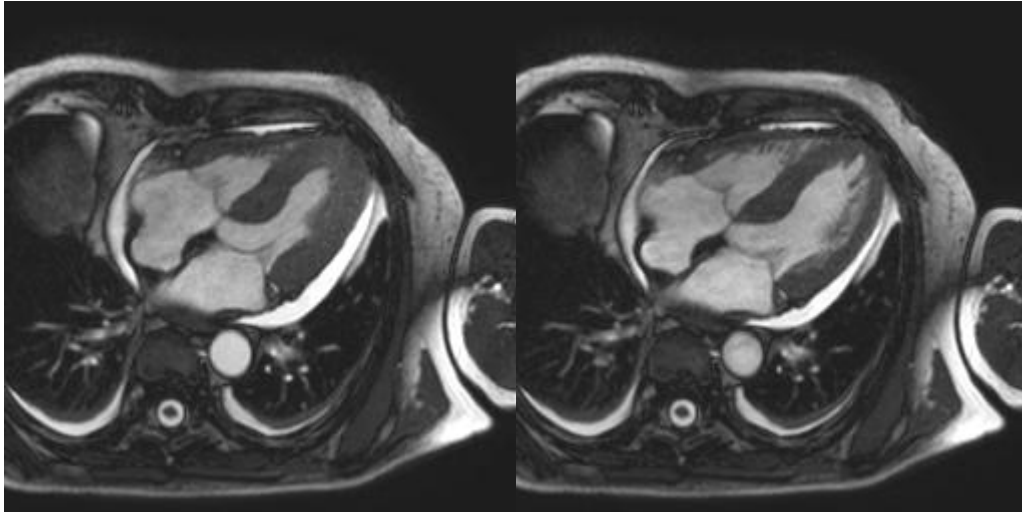


Figure 17: Amylose AL cardiaque. Aspect typique en 4 cavités télésystole et télédiastole avec épanchements pleuraux et péricardiques et hypertrophie diffuse (SIV, SIA et VD).

5.2.2 Critères fonctionnels

Comme on le voit dans la table 2, la FEVG n'était pas significativement différente entre les 2 groupes alors que la fraction d'éjection de l'OG était significativement plus altérée dans le groupe 2 comparé au groupe 1; ce paramètre reflète en effet la sidération de la fonction atriale dans cette pathologie.

La prise de contraste tardive après injection de Gadolinium ainsi le temps d'inversion sont significativement différents dans le groupe 2 comparé au groupe 1 reflétant à nouveau un stade avancé de la maladie (**Figure 18**).

La prise de contraste était présente dans 67% du groupe 2 vs 19% du groupe 1. Elle était majoritairement sous-endocardique diffuse (60% dans le groupe 2 vs 13% dans le groupe 1, $p=0,005$) et parfois intra-myocardique segmentaire (40% vs 6%, $p=0,02$).

Le TIM est abaissé dans le groupe du fait de la captation du gadolinium dans l'espace interstitiel infiltré par les dépôts (groupe 2 : 224 ms et groupe 1 : 262 ms ; $p=0,02$).

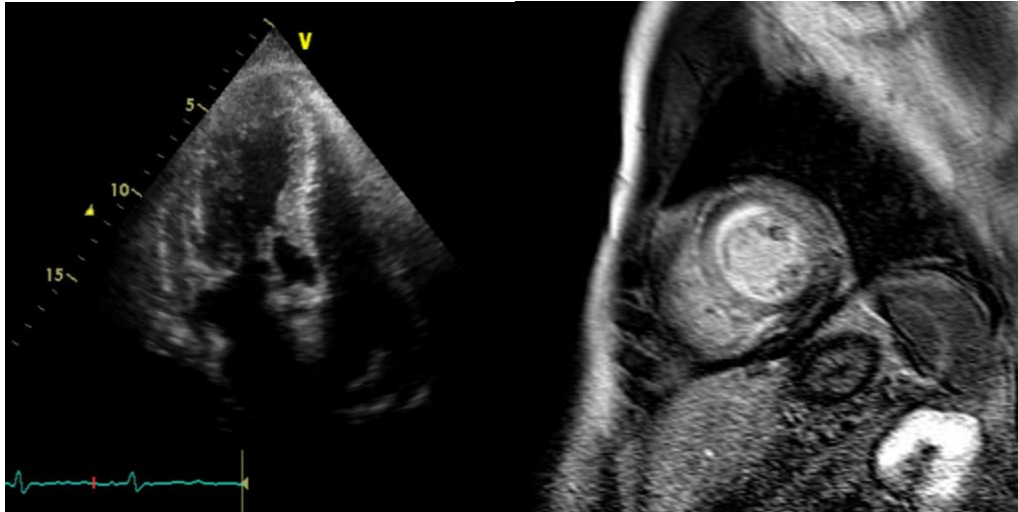


Figure 18 : Amylose AL cardiaque, même patient que la figure 17. En ETT 4C, la paroi postérieure est dans cet exemple difficilement appréciable en comparaison à la figure 17. En petit axe après injection sur la séquence de viabilité, on note une prise de contraste sous endocardique diffuse typique de la maladie.

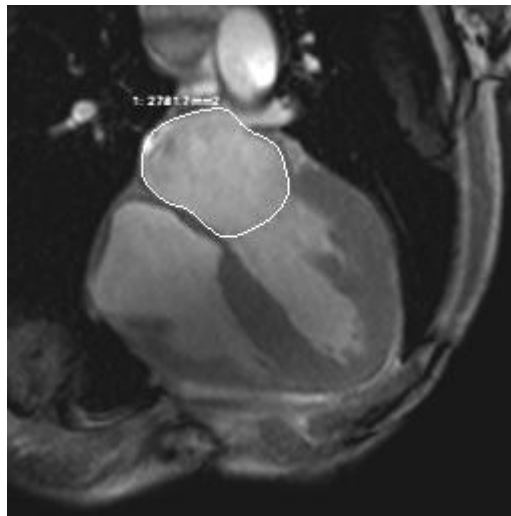


Figure 19 : Séquence ciné-IRM 4C en TS. Dilatation de l'OG (surface à 28 cm²) et hypertrophie du SIA. Le volume est mesuré à 103 mL et la FEOG à 13%.

5.2.3 Critères échographiques

Les critères échographiques morphologiques sont similaires à ceux de l'IRM et montrent que la FEVG n'était pas différente entre les 2 groupes alors que le volume de l'OG, la FEOG et les autres paramètres doppler de fonction diastolique étaient significativement plus altérés dans le groupe médiane NT-proBNP haute vs. groupe 1 (**table 2**).

Par contre, le 2D strain VG longitudinal était significativement plus altéré dans le groupe 2 comparé au groupe 1 (-10% vs. -17%, $p= 0.0007$) ; en effet le 2D strain longitudinal reflète la déformation des fibres longitudinales du myocarde qui s'altèrent précocement par rapport aux autres fibres du myocarde et donc un marqueur plus précoce de dysfonction systolique que la FEVG.

5.2.4 Prédiction d'un taux augmenté de NT pro-BNP

La réalisation des aires sous la courbe pour les paramètres du ventricule gauche (IMVG, épaisseur du SIV, et FEVG) montre que la FEVG avec une AUC à 0.53 était médiocre pour la prédiction d'un BNP augmenté alors que la masse et le SIV (AUC respectivement 0.76 et 0.77) avaient une meilleure sensibilité et spécificité pour prédire ce taux augmenté. Tel que montré dans la **Figure 20**, la différence entre l'AUC de FEVG et celles de SIV et de l'IMVG était significative ($p < 0.05$).

Enfin, l'AUC du 2D strain long VG était excellente à 0,91 ; une valeur $> -13\%$ avait une Se de 93% et une Sp de 85% pour prédire le taux de NT-proBNP.

Concernant les paramètres diastoliques (surface, le volume de l'OG ainsi que la fraction de vidange totale de l'OG), tous avaient une meilleure AUC comparé aux paramètres ventriculaires avec respectivement 0.82, 0.84 et 0.91 pour la surface de l'OG, le volume de l'OG et la FEOG. Il faut noter que l'AUC de la FEOG avait la meilleure sensibilité et spécificité pour prédire le NT-proBNP (p entre les 3 courbes = 0.01) ; pas de différence entre la surface et le volume de l'OG en IRM. La différence entre la FEOG et respectivement la surface et le volume est de $p=0,013$ et $p=0,048$ (**figure 21**). Un cut-off de 20% pour la FEOG a une Se=94% et une Sp=82% pour prédire un NT-proBNP supérieur à la médiane.

5.2.5 Corrélations des paramètres IRM et ETT avec le NT-proBNP

La **table 3** et la **figure 22** montrent les corrélations entre le taux de NT-proBNP et les différents paramètres biologiques, morphologiques et fonctionnels de l'IRM et de l'ETT : on ne voit aucune corrélation entre le NT-proBNP et la fonction rénale, la protéinurie, les chaînes légères ni le pic monoclonal. Par contre il y a une corrélation significative avec l'âge, la masse, le SIV du VG et la taille de l'OG ($p < 0.05$) ; la corrélation la plus significative était avec la FEOG calculée en IRM mais aussi en ETT. D'autres corrélations significatives ont été retrouvées avec la prise de contraste exprimée par le TI du myocarde significativement

abaissé. Enfin des corrélations significatives étaient retrouvées avec le 2D strain long du VG ($r= 0.66$, $p<0.0001$), les paramètres Doppler diastoliques en ETT (**table 3**).

5.2.6 Corrélation entre la prise de contraste et les paramètres du VG

Les **figures 23 et 24** montrent que les patients avec prise de contraste pathologique avaient significativement et respectivement un NT-proBNP augmenté, une FEOG altérée et un 2D strain VG long altéré ; par contre la FEVG n'avait aucune corrélation ni avec la prise de contraste ni avec le taux de NT-proBNP.

5.2.7 Analyse multivariée de la prédiction du NT-BNP augmenté

La **table 4** montre l'analyse logistique multivariée incluant les principaux paramètres testés pour prédire le taux de NT-proBNP ; la FEOG est indépendamment associée à un taux de NT-proBNP augmenté avec un OD =1.70 IC (1.20-4.37) $P< 0.0001$; le modèle était limité dans le nombre de variables vu le nombre restreint de patients inclus dans l'analyse.

6 DISCUSSION

Notre étude porte sur 33 patients ayant eu le jour même un bilan biologique complet, un ECG, une échographie cardiaque et une IRM dans le cadre de la prise en charge et suivi de leur amylose AL. Elle est originale car elle a permis d'analyser de façon précise et détaillée les différents paramètres morphologiques et fonctionnels du myocarde et des cavités gauches ainsi que la fonction systolique et diastolique par 2 méthodes complémentaires, en fonction d'un marqueur pronostique important dans cette maladie : le NT-proBNP lui-même fortement corrélé au « staging » pronostique de la Mayo Clinic et donc à la survie [9, 10].

Un des principaux résultats de ce travail est que la fonction atriale « réservoir » évaluée par la fraction d'éjection totale de l'oreillette gauche (FEOG) est corrélée de façon puissante et significative avec le NT-proBNP ainsi qu'avec le TI du myocarde et la prise de contraste pathologique également connus comme étant facteurs pronostiques puissants dans l'amylose cardiaque primitive. Le deuxième résultat important de ce travail est qu'il y a une corrélation significative entre les marqueurs IRM pronostiques et la déformation longitudinale du VG étudiée en ETT bidimensionnelle (2D strain) marqueur de dysfonction systolique précoce de la fonction ventriculaire gauche alors qu'à l'opposé aucune corrélation n'a été retrouvée entre la fraction d'éjection du VG quelle soit obtenue en IRM ou en ETT et le NT pro BNP.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui a évaluée **1)** la fonction atriale réservoir en IRM en utilisant comme variable la FEOG totale obtenue en utilisant le volume maximal et le volume minimal obtenus en IRM, et **2)** qui a trouvé une forte corrélation significative entre des marqueurs pronostiques biologiques et fonctionnels obtenus en ETT (2D strain long VG) et en IRM (TI du myocarde et prise de contraste).

6.1 Valeur pronostique de la taille et de la fonction atriales

La dysfonction diastolique apparaît précocement au cours de la cardiopathie amyloïde souvent avant même que les parois du VG ne s'hypertrophient. Cette dysfonction diastolique se traduit par une élévation des pressions de remplissage du VG qui est transmise au niveau de l'oreillette gauche. La paroi fine de l'oreillette gauche est sensible à cette augmentation des pressions de remplissage [36] et l'élévation des pressions de l'oreillette gauche se traduit par

une dilatation de l'OG puis une baisse de sa fonction de vidange totale. En effet, la taille de l'OG est fortement associée à la dysfonction diastolique et il a été montré qu'elle est un marqueur de sévérité et de chronicité de cette dysfonction diastolique [37].

Plusieurs études ont démontré que la taille de l'OG est un facteur pronostique indépendant d'événements cardiovasculaires tel que la survenue de FA [38], d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accidents vasculaires cérébraux et à la mortalité [39-41].

Plusieurs études ont déjà prouvé que le volume de l'OG était un meilleur prédicateur d'événements cardiovasculaires que les dimensions ou la surface de l'OG obtenus en ETT [42], ce qui prouve l'intérêt d'avoir des mesures les plus fiables possibles. L'analyse de l'oreillette gauche peut être difficile en échographie car elle est plus profonde que le VG et il est parfois difficile de réaliser un contourage précis. En IRM, l'analyse ne pose pas de problème particulier. Dans notre étude, le volume de l'oreillette gauche était significativement augmenté, ce qui est classique dans cette pathologie, en rapport avec la dysfonction diastolique et l'augmentation de la post-charge. L'anomalie la plus importante au niveau de l'OG est l'altération de sa fonction de vidange ou sa fonction réservoir. Peu d'études prennent en considération la FEOG et il n'y en a pas à notre connaissance en IRM dans l'amylose cardiaque. La fonction auriculaire dépend de la longueur des fibres en « pré-contraction » (mécanisme de Frank Starling), de la post-charge, du système nerveux autonome et du système rénine angiotensine. Le mécanisme de dysfonction n'est pas bien connu et probablement multifactoriel. Dans notre étude, nous avons pu démontrer une association significative entre cette baisse de la FEOG et des marqueurs pronostiques majeurs dans la maladie amyloïde. Un des mécanismes vraisemblables de la dysfonction auriculaire est l'infiltration amyloïde du myocarde atrial. Cette infiltration est confirmée entre autre par un SIA plus épaissi dans le groupe des patients avec stade avancé de leur maladie. Un autre travail de Sakai et al. [43] a montré que l'augmentation des pressions de remplissage du VG augmentent la post-charge de l'OG et limitent la vidange auriculaire. Alors que le volume de l'OG paraissait être un facteur pronostique important dans les dysfonctions diastoliques, notre étude va au-delà de la simple évaluation du volume de l'OG avec une évaluation de la fonction atriale de manière « dynamique » en calculant la fonction réservoir totale qui semble avoir une meilleure association avec les éléments pronostiques que le volume ou la surface. De plus, ceci permet de différencier différents types d'infiltration amyloïde tel que cela est démontré dans le travail de Moysakis et al. [44] qui montre que l'OG est dilatée dans les

formes familiales d'amylose à transthyrétine alors que la fonction atriale est altérée en plus de la dilatation dans l'amylose AL primitive par sidération de l'OG infiltré par les chaînes légères toxiques sur le myocarde du VG et de l'OG.

Enfin nous avons pu démontrer que cette altération de la FEOG est associée significativement à la prise de contraste pathologique elle-même reconnue comme étant facteur de mauvais pronostic dans cette pathologie [23, 28, 45-47]. Sur la topographie au sein du myocarde, l'atteinte sous endocardique diffuse voire transmurale est bien connue [23, 28, 48, 49] et caractéristique de la maladie. Cependant l'atteinte n'est pas forcément homogène et des prises de contraste intra-myocardiques ont été constatées comme dans d'autres études [28]. Par conséquent nous avons analysé la prise de contraste pathologique globale plutôt que celle sous endocardique.

De façon surprenante et contradictoire avec notre travail, une seule étude de Bellavia et al. [50] a testé l'impact de plusieurs paramètres cliniques, biologiques et échographiques sur le pronostic des patients ayant une amylose AL et dans leur travail le volume de l'OG n'était pas sorti comme prédicteur d'événements en univarié ni multivarié, suggérant peut être un type de patients différent ou une interaction avec d'autres paramètres de fonction diastolique. De plus, les paramètres IRM n'étaient pas analysés dans cette étude.

6.2 Valeur du 2D strain long du VG

Notre étude a montré pour la première fois une excellente corrélation entre le 2D strain long du VG et du NT-proBNP d'une part et avec les anomalies IRM (prise de contraste, TI et FEOG) d'autre part. Une valeur seuil à -13% paraît être d'une excellente sensibilité et spécificité pour prédire une dysfonction systolique latente. Quelques études ont montré le rôle émergent du 2D strain VG long dans l'impact pronostique de certaines maladies mais notre étude est la première à montrer qu'un 2D strain < -13% était associé à un NT-proBNP augmenté. A l'inverse, la FEVG semble être un paramètre peu discriminant dans cette maladie et il n'est pas associé ni aux marqueurs pronostiques biologiques ni aux marqueurs IRM.

6.3 Limitations

Le petit nombre des patients inclus dans notre étude était une limitation importante de notre travail. Néanmoins, l'amylose AL est une maladie peu fréquente et notre étude est

prospective. Malgré le nombre limité de patients, nos résultats permettent clairement d'établir des corrélations significatives entre des marqueurs pronostiques de cette maladie et des critères morphologiques en IRM et en ETT en particulier la FEOG et le 2D strain long du VG. Nous n'avions pas de suivi assez important pour la survenue d'événements. Le pronostic de l'amylose AL cardiaque s'est par ailleurs nettement amélioré avec des traitements efficaces et la survenue d'événements est retardée. Cependant le NT-proBNP est étroitement corrélé à la survie [9] et le suivi des patients permettra d'évaluer l'impact pronostique sur la survie à moyen terme. L'IRM n'a pas été forcément faite au diagnostic mais le bilan hématologique, cardiologique avec échographie et l'IRM ont été faits le même jour.

La prise de contraste a été définie de façon qualitative et non pas quantitative mais le temps d'inversion du myocarde (variable quantitative) est un marqueur de cette prise de contraste pathologique et paraît corrélé au degré de sévérité de la maladie. Nous avons mesuré le TIM sur toute l'épaisseur du myocarde au contraire de certaines études qui mesuraient le TIM sousendocardique et sousépiscardique [23]. Cette mesure nous semble plus simple à réaliser en pratique clinique et mieux adaptée du fait de la faible résolution spatiale de la séquence TI scout.

6.4 Implications cliniques futures

Notre étude a permis d'évaluer de nouveaux critères pronostiques dans l'amylose AL. En IRM, la dysfonction diastolique semble mieux appréciée par la FEOG que par le volume maximal de l'OG. En ETT, le 2D strain long du VG marqueur précoce de dysfonction systolique, a été bien corrélé au NT-proBNP et à la prise de contraste pathologique en IRM : 2 marqueurs pronostiques majeurs dans cette maladie, contrairement à la FEVG qui dans notre étude avait une valeur et une corrélation médiocre avec les marqueurs pronostiques. Ces nouvelles données pourront être étendues aux autres cardiomyopathies infiltratives dans des études futures. L'analyse de la FEOG pourra être évaluée dans d'autres cardiomyopathies restrictives. Enfin, les données IRM seront à confronter à l'avenir aux échographes 3D pour l'évaluation de l'oreillette gauche. De même le 2D strain LA du VG pourra être évalué en IRM par la séquence de tagging (grille de présaturation pour quantifier la cinétique segmentaire) qui ont déjà fait leurs preuves dans les cardiomyopathies ischémiques [51].

7 CONCLUSION

L'amylose AL est une maladie rare liée à des dépôts extracellulaires de substance amyloïde dont le pronostic est lié à l'atteinte cardiaque. Les principaux éléments pronostiques déjà connus sont les bio-marqueurs cardiaques et la prise de contraste pathologique en IRM. Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature avec une association de la prise de contraste pathologique (et des anomalies de TI) en rapport avec le NT-proBNP. Nous avons pu démontrer que la fonction atriale réservoir exprimée par la FEOG est étroitement corrélée avec le NT-proBNP et la prise de contraste et avait une meilleure sensibilité et spécificité que les autres paramètres IRM pour prédire le taux de NT-proBNP. Enfin, notre étude a pu démontrer l'utilité du 2D strain du VG longitudinal pour l'évaluation de la dysfonction systolique précoce. Cette technique est bien corrélée au NT-proBNP, à la prise de contraste pathologique en IRM et a une excellente sensibilité et spécificité pour prédire un taux de NT-proBNP augmenté.

8 ANNEXES

PROCOLE IRM CARDIAQUE DE L'ETUDE

Accueil du patient ; vérification de l'indication de l'examen

Interrogatoire à la recherche de contre-indications

Vérification de la clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault, MDRD)

Information du patient sur le déroulement de l'examen, les apnées

Mise en place d'une voie veineuse périphérique

Installation du patient dans l'IRM 3T

Pose des électrodes puis de l'antenne cœur

Réalisation d'image de repérage « scout views » dans les 3 plans de l'espace pour obtenir les plans de référence en Ciné IRM : Petit Axe, Long Axe et 4 Cavités

Séquences Ciné IRM en Petit Axe

Séquence morphologique T2 BB STIR en Petit Axe

Perfusion en Petit Axe (4 coupes) en respiration libre

Séquence Ciné IRM en 4 Cavités

Séquence de flux sur la valve mitrale, aortique

TI Scout

Choix du TI le mieux adapté à l'annulation du signal du myocarde

Séquences en inversion-récupération dans les 3 plans

Séquence PSIR en 4 Cavités

Table 1 : Principales caractéristiques des patients

	Moyenne	Médiane
DONNEES CLINIQUES		
Age (années)	63 ± 10	61 [41 ; 81]
Sexe (%H)	67	
SC selon Dubois (m ²)	1,86 ± 0,16	1,85 [1,56 ; 2,15]
HTA (%)	44	
Diabète (%)	13	
Maladie coronaire (%)	9	
Insuffisance rénale (%)	31	
Atteinte > 2 organes (%)	71	
NYHA III et IV (%)	23	
DONNEES BIOLOGIQUES		
Créatininémie (µmol/l)	140 ± 151	85 [56 ; 746]
Troponine Tc (µg/L)	0,025 ± 0,034	0,011 [0,011 ; 0,15]
NT-proBNP (ng/L)	2869 ± 6590	581 [51 ; 32241]
Δ Kappa – Lambda (mg/L)	227 ± 318	38 [2,4 ; 1070]
PAL (UI/L)	134 ± 130	105 [33 ; 502]
DONNEES ECG		
Microvoltage (%)	41	
FA (%)	16	
DONNEES IRM		
DTDVG m(m)	43 ± 6	45 [51 ; 30]
VTDVG (mL)	95 ± 26	93 [52 ; 162]
FEVG (%)	59 ± 10	59 [33 ; 75]
SIV TD (mm)	13 ± 4	12 [8 ; 21]
Masse VG (g/m ²)	80 ± 24	81 [43 ; 140]
SIA (mm)	4 ± 3	4 [1 ; 14]
Surface OG (cm ²)	26 ± 8	22 [15 ; 46]
VTS OG (mL)	81 ± 31	69 [44 ; 173]
FEOG (%)	25 ± 14	20 [6 ; 51]
PDC (%)	42	
Anomalies de BP (%)	60	
TI (ms)	243 ± 48	233 [151 ; 331]
DONNEES ETT		
SIV (mm)	14 ± 2,5	7 [14 ; 19]
DTDVG (mm)	45 ± 6	46 [34 ; 58]
FEVG (%)	62 ± 11	64 [28 ; 78]
Surface OG (cm ²)	19 ± 5	10 [19 ; 31]
Vmax OG (mL)	61 ± 23	56 [21 ; 111]
FEOG (%)	45 ± 17	45 [4 ; 78]
E/A	1,5 ± 1,2	0,9 [0,6 ; 4,6]
E/E'	16 ± 7	15 [7 ; 37]
2D STRAIN (%)	-14 ± 5	-13 [-23 ; -7]

**Table 2 : Principales données en fonction de la médiane du NT-proBNP (581 ng/L).
Groupe 1 : médiane basse. Groupe 2 médiane haute.**

	GROUPE 1	GROUPE 2	p
DONNEES CLINIQUES			
Nombre de patients	16	17	
Sexe (% H)	44	88	0,005
Age (années)	60	66	0,08
SC (m ²)	1,83	1,88	0,7
HTA (%)	40	47	0,7
Diabète (%)	7	17	0,3
Maladie coronaire (%)	7	12	0,6
Insuffisance rénale (%)	13	47	0,03
Atteinte > 2 organes (%)	64	75	0,5
NYHA III et IV (%)	0	40	0,005
DONNEES ECG			
Microvoltage (%)	50	27	0,2
FA (%)	0	31	0,006
DONNEES BIOLOGIQUES			
Créatininémie (µmol/L)	91	208	0,09
Δ Kappa – Lambda (mg/L)	174	284	0,12
PAL (UI/L)	139	125	0,8
DONNEES IRM			
Epanchement (%)	27	47	0,3
DTDVG (mm)	43	44	0,98
VTDVG (mL)	86	103	0,07
FEVG (%)	59	57	0,76
SIV (mm)	11	15	0,018
Masse VG (g/m²)	69	94	0,002
SIA (mm)	3	5	0,03
Surface OG (cm²)	21	29	0,002
Volume OG (mL)	62	97	0,001
FEOG (%)	35	16	< 0,0001
Prise de contraste (%)	19	67	0,006
Anomalie du BP/M (%)	38	86	0,005
TI à 10 minutes (ms)	262	224	0,02
DONNES ETT			
SIV (mm)	13	15	0,22
DTDVG (mm)	45	46	0,46
FEVG (%)	64	61	0,13
Surface OG (cm ²)	18	21	0,12
Volume OG (mL)	47	76	0,0003
FEOG (%)	54	37	0,013
E/A	1	2	0,009
TD (ms)	196	170	0,2
E/E'	14	19	0,048
Strain (%)	-18	-10	0,0002

Table 3 : Corrélations des différents paramètres IRM et échographiques avec le taux de NT-proBNP

Variables	R (spearman)	P
Age	0.41	0.01
Créatinine	0.36	0.06
Proteinurie	-0.22	0.45
Pic Monoclonal	0.07	0.89
Chaines Kappa libres	0.07	0.67
Chaines Lambda libres	0.17	0.36
IRM- SIV	0.49	0.003
IRM- Masse VG	9.51	0.002
IRM-FEVG	0.13	0.44
IRM- Surface OG max	0.60	0.0002
IRM-Vol OG max	0.65	<0.0001
IRM- FEOG	-0.76	<0.0001
IRM- SIA	0.42	0.01
IRM- Temps d'inversion	-0.44	0.01
ETT-SIV	0.32	0.09
ETT-FEVG	-0.37	0.06
ETT-Vol max OG	0.67	0.002
ETT-FEOG	-0.50	0.01
ETT-2D STRAIN VG	0.66	<0.0001
ETT-Temps décélération	-0.18	0.39
ETT-E /E' lat	0.51	0.01

Table 4 : Analyse logistique multivariée pour la prédiction d'un NT-proBNP augmenté.

Variables	Odd ratio	95% IC	p
FEOG (IRM)	1,70	[1,20-4,37]	<0 .0001
Septum IV (IRM)	0,27	[0,03-0,67]	0.0007
FEVG (IRM)	1,00	[0,88-1,15]	0,9
Temps d'inversion du myocarde	0,91	[0,76-0,98]	0.007

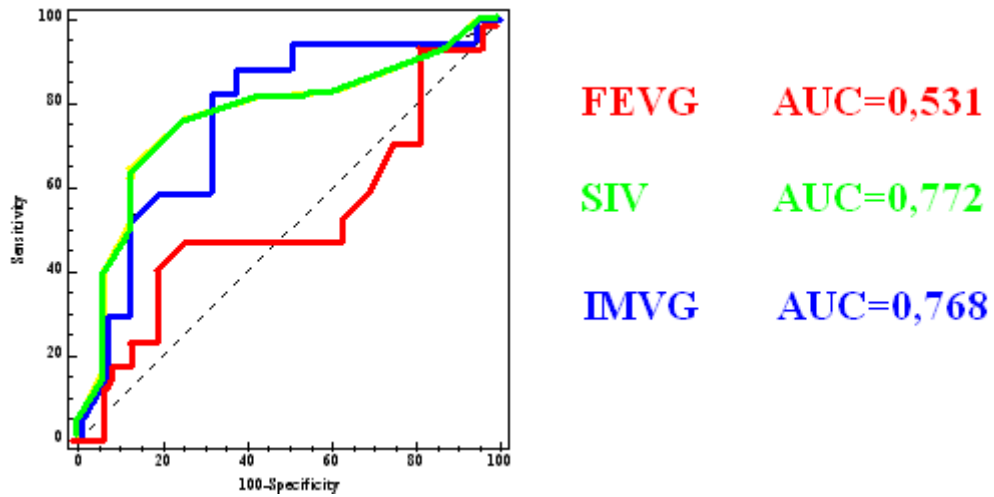


Figure 20 : Aire sous la courbe de la FEVG, du SIV et de l'IMVG en fonction du NT-proBNP.

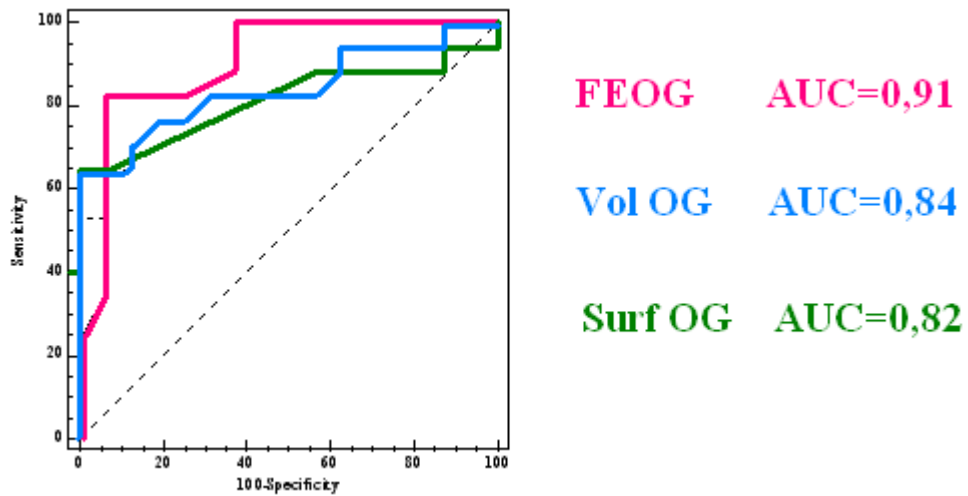


Figure 21 : Aire sous la courbe des différents paramètres de l'OG.

Figure 22 : Corrélations de Spearman avec les différents paramètres.

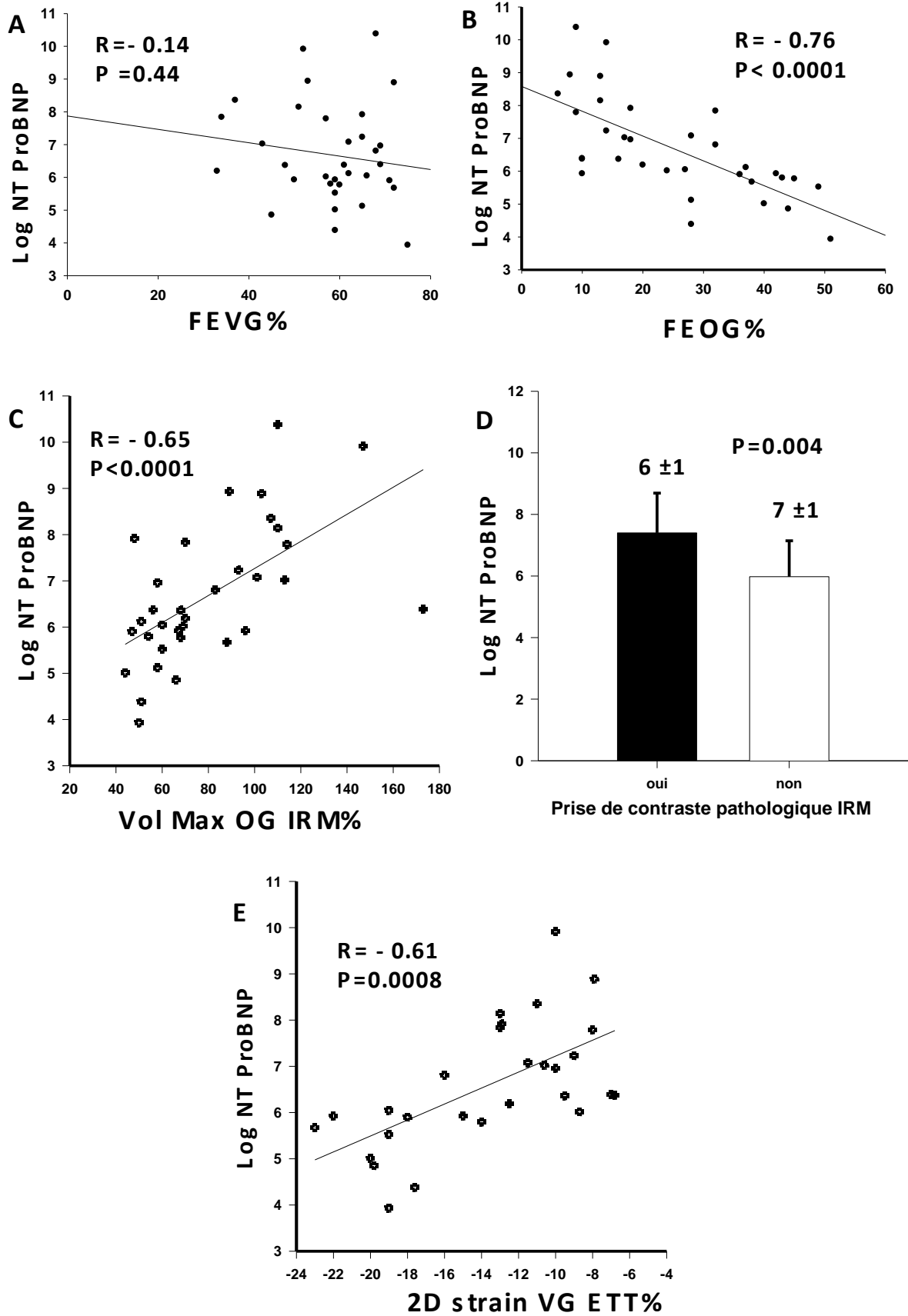


Figure 23 : Corrélations de la prise de contraste avec la FEOG et la FEVG.

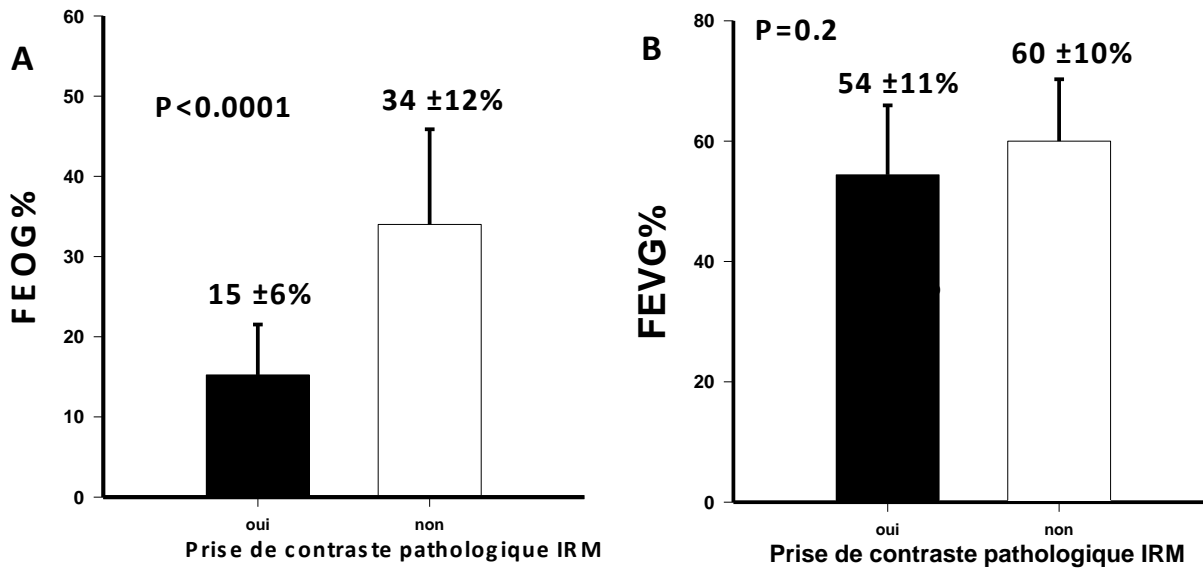
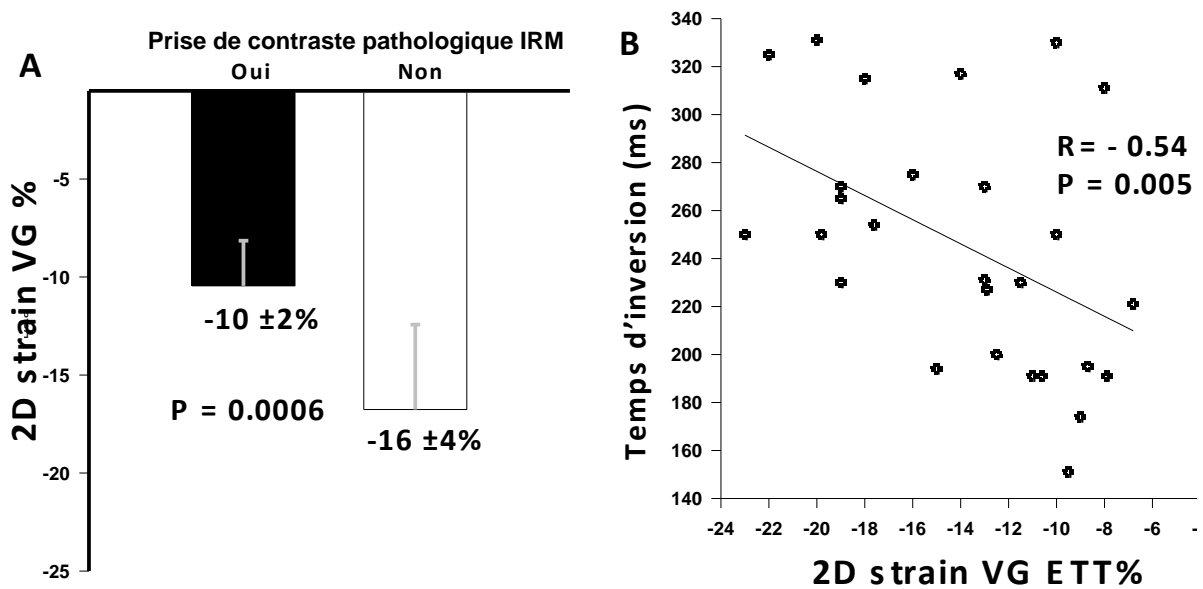


Figure 24 : Relation du 2D strain longitudinal et de la pdc pathologique et du TI du myocarde.



9 BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle, R.A., et al., *Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis*. Blood, 1999. **93**(3): p. 1062-6.
2. Falk, R.H., R.L. Comenzo, and M. Skinner, *The systemic amyloidoses*. N Engl J Med, 1997. **337**(13): p. 898-909.
3. Sipe, J.D. and A.S. Cohen, *Review: history of the amyloid fibril*. J Struct Biol, 2000. **130**(2-3): p. 88-98.
4. Merlini, G. and P. Westermark, *The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies*. J Intern Med, 2004. **255**(2): p. 159-78.
5. Gertz, M.A., M.Q. Lacy, and A. Dispenzieri, *Amyloidosis*. Hematol Oncol Clin North Am, 1999. **13**(6): p. 1211-33, ix.
6. Dubrey, S.W., et al., *The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement*. QJM, 1998. **91**(2): p. 141-57.
7. Kyle, R.A. and M.A. Gertz, *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Semin Hematol, 1995. **32**(1): p. 45-59.
8. Smith, T.J., R.A. Kyle, and J.T. Lie, *Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis*. Mayo Clin Proc, 1984. **59**(8): p. 547-55.
9. Dispenzieri, A., et al., *Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3751-7.
10. Dispenzieri, A., et al., *Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation*. Blood, 2004. **104**(6): p. 1881-7.
11. Dispenzieri, A., et al., *Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins*. Lancet, 2003. **361**(9371): p. 1787-9.
12. Falk, R.H., A. Rubinow, and A.S. Cohen, *Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities*. J Am Coll Cardiol, 1984. **3**(1): p. 107-13.
13. Chamarthi, B., et al., *Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis*. Am J Cardiol, 1997. **80**(9): p. 1242-5.
14. Rubinow, A. and A.S. Cohen, *Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis*. Ann Intern Med, 1978. **88**(6): p. 781-5.

15. Park, M.A., et al., *Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2003. **82**(5): p. 291-8.
16. Falk, R.H., *Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses*. *Circulation*, 2005. **112**(13): p. 2047-60.
17. Nordlinger, M., et al., *Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure?* *Am J Cardiol*, 2005. **96**(7): p. 982-4.
18. Miller, W.L., et al., *Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(7): p. 813-5.
19. Takemura, G., et al., *Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **31**(4): p. 754-65.
20. Palladini, G., et al., *Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL*. *Blood*, 2006. **107**(10): p. 3854-8.
21. Dispenzieri, A., et al., *Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation*. *Blood*, 2006. **107**(8): p. 3378-83.
22. Hawkins, P.N., *Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002. **11**(6): p. 649-55.
23. Maceira, A.M., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis*. *Circulation*, 2005. **111**(2): p. 186-93.
24. Chatzimavroudis, G.P., et al., *Evaluation of the precision of magnetic resonance phase velocity mapping for blood flow measurements*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2001. **3**(1): p. 11-9.
25. Caudron, J., et al., *Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging*. *Radiographics*, 2011. **31**(1): p. 239-59.
26. Perugini, E., et al., *Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance*. *Heart*, 2006. **92**(3): p. 343-9.
27. Vogelsberg, H., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(10): p. 1022-30.
28. Syed, I.S., et al., *Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(2): p. 155-64.
29. Klein, A.L. and G.I. Cohen, *Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade*. *Cleve Clin J Med*, 1992. **59**(3): p. 278-90.

30. Sedlis, S.P., et al., *Cardiac amyloidosis simulating hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 1984. **53**(7): p. 969-70.
31. Carroll, J.D., W.H. Gaasch, and K.P. McAdam, *Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation*. Am J Cardiol, 1982. **49**(1): p. 9-13.
32. Koyama, J., R. Davidoff, and R.H. Falk, *Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(1): p. 36-44.
33. Koyama, J., et al., *Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis*. Am J Cardiol, 2002. **89**(9): p. 1067-71.
34. Koyama, J. and R.H. Falk, *Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(4): p. 333-42.
35. Koyama, J., P.A. Ray-Sequin, and R.H. Falk, *Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis*. Circulation, 2003. **107**(19): p. 2446-52.
36. Greenberg, B., et al., *The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output*. Am Heart J, 1979. **98**(6): p. 742-51.
37. Pritchett, A.M., et al., *Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(1): p. 87-92.
38. Vaziri, S.M., et al., *Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 724-30.
39. Benjamin, E.J., et al., *Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study*. Circulation, 1995. **92**(4): p. 835-41.
40. Beinart, R., et al., *Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 327-34.
41. Rossi, A., et al., *Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(8): p. 1425.
42. Abhayaratna, W.P., et al., *Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(12): p. 2357-63.
43. Sakai, H., et al., *Improvement of afterload mismatch of left atrial booster pump function with positive inotropic agent*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 270-7.
44. Moysakis, I., et al., *Left atrial systolic function in primary and familial amyloidosis: assessment from left atrial volume change*. Clin Cardiol, 2004. **27**(9): p. 528-32.

45. Kwong, R.Y. and R.H. Falk, *Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis*. *Circulation*, 2005. **111**(2): p. 122-4.
46. Austin, B.A., et al., *Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009. **2**(12): p. 1369-77.
47. Suri, A., et al., *Cardiac amyloid by cardiovascular magnetic resonance*. *Heart*, 2007. **93**(12): p. 1496.
48. Braun, G., U. Sechtem, and H. Mahrholdt, [*Cardiac amyloidosis--cardiovascular magnetic resonance imaging as a valuable diagnostic tool*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009. **134**(15): p. 734-7.
49. Bucciarelli-Ducci, C., et al., *Value of cardiovascular magnetic resonance for determining cardiac involvement in systemic amyloidosis*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(10): p. 1186.
50. Bellavia, D., et al., *Independent predictors of survival in primary systemic (AL) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(6): p. 643-52.
51. Bree, D., et al., *Low-dose dobutamine tissue-tagged magnetic resonance imaging with 3-dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy*. *Circulation*, 2006. **114**(1 Suppl): p. I33-6.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION.....	19
2 GENERALITES.....	20
2.1 AMYLOSE CARDIAQUE.....	20
2.1.1 Amyloses, Amylose AL, Amylose cardiaque.....	20
2.1.2 Physiopathologie.....	21
2.1.3 Présentation clinique.....	21
2.1.3 Examen clinique cardio-vasculaire.....	22
2.1.4 Examen physique général.....	22
2.1.5 ECG.....	23
2.1.6 Marqueurs biologiques.....	24
2.1.7 Scintigraphie au SAP marqué (Serum Amyloid P).....	25
2.1.8 Biopsie endomyocardique.....	25
2.2 IRM CARDIAQUE.....	28
2.2.1 Généralités sur l'IRM.....	28
2.2.2 Spécificités de l'IRM cardiaque.....	30
2.2.3 Perfusion et réhaussement tardif.....	37
2.3 ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANS-THORACIQUE.....	43
2.3.1 Signes morphologiques classiques.....	43
2.3.2 Signes fonctionnels.....	43
2.3.3 Dysfonction diastolique et oreillette gauche.....	45
3 BUT DU TRAVAIL.....	48
4 MATERIEL ET METHODE.....	49
4.1 LES PATIENTS.....	49
4.1.1 Critères d'inclusion.....	49
4.1.2 Critères d'exclusion.....	49
4.1.3 Répartition des patients.....	50
4.2 DONNEES CLINIQUES, ECG ET BIOLOGIQUES.....	50
4.2.1 Données cliniques.....	50
4.2.2 Données ECG.....	50
4.2.3 Données biologiques.....	51
4.3 IRM CARDIAQUE.....	51
4.3.1 Installation du patient.....	51
4.3.2 Réalisation de l'examen.....	51
4.4 ANALYSE DES DONNEES IRM.....	53
4.5 ANALYSE DES DONNEES ECHOGRAPHIQUES.....	55
4.6 METHODES STATISTIQUES.....	55
5 RESULTATS.....	57
5.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (Table 1).....	57
5.2 COMPARAISON DES DONNEES DES 2 GROUPES (Table 2).....	58
5.2.1 Critères morphologiques.....	58
5.2.2 Critères fonctionnels.....	59
5.2.3 Critères échographiques.....	60
5.2.5 Corrélations des paramètres IRM et ETT avec le NT-proBNP.....	61
5.2.6 Corrélation entre la prise de contraste et les paramètres du VG.....	62
5.2.7 Analyse multivariée de la prédiction du NT-BNP augmenté.....	62
6 DISCUSSION.....	63
6.1 Valeur pronostique de la taille et de la fonction atriales.....	63

6.2 Valeur du 2D strain long du VG	65
6.3 Limitations	65
6.4 Implications cliniques futures	66
7 CONCLUSION	67
8 ANNEXES	69
9 BIBLIOGRAPHIE	76

Caractérisation morphologique et fonctionnelle de l'amylose AL cardiaque en IRM et échographie transthoracique

Résumé :

L'amylose AL systémique est une maladie rare caractérisée par l'accumulation de dépôts extracellulaires de fibrilles amyloïdes dans différents organes. L'atteinte cardiaque est le principal facteur pronostique de la maladie.

Le but de cette étude est d'évaluer les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des patients atteints d'amylose systémique en utilisant l'IRM cardiaque et l'échocardiographie transthoracique (ETT).

Notre étude a porté sur 33 patients avec une amylose systémique AL confirmée. Le taux de NT-proBNP, obtenu au moment de l'IRM et de l'ETT, est utilisé comme marqueur pronostique de la maladie. La population de patients dont le NT-proBNP est plus élevé avait un volume de l'oreillette gauche (OG) augmenté et une fraction d'éjection (FEOG) évaluée par IRM abaissée. On retrouve également un septum inter ventriculaire (SIV) significativement plus hypertrophié, une plus grande fréquence de rehaussement tardif pathologique (PDCP) et un taux de déformation longitudinale du ventricule gauche évalué par ETT-2D (2D strain VGL) abaissé. Cependant, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) n'était pas significativement différente. La FEOG paraît être le meilleur marqueur pour prédire une élévation du NT-proBNP par rapport au volume de l'OG, au SIV et la FEVG.

En conclusion, chez les patients atteints d'amylose AL cardiaque, le NT-proBNP est significativement associé à la FEOG évaluée par IRM de manière indépendante aux autres marqueurs de sévérité de la maladie et reflète la dysfonction diastolique cardiaque. Le 2D strain en ETT montre la dysfonction systolique précoce dans cette maladie où la FEVG reste longtemps conservée.

Mots-clés : amylose AL, amylose cardiaque, IRM cardiaque, ETT, oreillette gauche, FEOG, 2D strain.

Morphological and functional characteristics of patients with primary amyloidosis using cardiac MRI and trans thoracic echocardiography.

Abstract:

Primary systemic amyloidosis is a rare severe plasma cell disorder characterized by amyloid fibrils extracellular deposition in different organs. Cardiac involvement has major impact on prognosis.

The aim of this study was to assess the morphological and functional characteristics of patients with primary amyloidosis using cardiac MRI and trans thoracic echocardiography (TTE).

We included 33 patients with confirmed primary systemic amyloidosis. The NT-proBNP of these patients done simultaneously at the time of MRI and TTE was used as prognostic gold standard marker. Patients with high NT-proBNP above the median value of our population have larger left atrium (LA) volume and lower LA ejection fraction (LAEF) assessed by MRI. They also have significantly more hypertrophied inter ventricular septum (IVS), increased pathological late gadolinium enhancement (LGE) and lower 2D-TTE LV longitudinal strain. However left ventricular ejection fraction (LVEF) was not significantly different between the 2 groups. Significant associations were found between NT-proBNP and IVS thickness, LAEF, LA volume, LGE and with 2D LV long strain by TTE. The LAEF had the best AUC to predict higher NT-proBNP as compared to LA volume, IVS thickness and LVEF.

As a conclusion, in patients with systemic cardiac amyloidosis, the NT-proBNP is significantly associated with left atrial function as assessed by LAEF derived-MRI ; this association were independent of other markers of disease severity and reflects the diastolic dysfunction. 2D-TTE LV longitudinal strain is associated with the early systolic dysfunction whereas LVEF is often normal.

Keywords: AL amyloidosis, cardiac amyloidosis, cardiac magnetic resonance (CMR), left atrium, left atrial emptying function, 2D strain.