

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2013

Thèse N°

**ETUDE DE LA FONCTION ATRIALE  
GAUCHE PAR ECHOCARDIOGRAPHIE 3D  
DANS L'AMYLOSE PRIMITIVE A CHAINES  
LEGERES**

**THESE**

**POUR LE  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Spécialité : Cardiologie et Maladies Vasculaires**

*Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2013  
par*

**Mr Vincent PETITALOT**  
Né le 5 avril 1985 à Poitiers (86, France)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur Patrice VIROT	<i>Président du jury</i>
Madame le Professeur Dania MOHTY	<i>Directeur de thèse</i>
Monsieur le Professeur Victor ABOYANS	<i>Juge</i>
Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD	<i>Juge</i>



**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2013

Thèse N°

**ETUDE DE LA FONCTION ATRIALE  
GAUCHE PAR ECHOCARDIOGRAPHIE 3D  
DANS L'AMYLOSE PRIMITIVE A CHAINES  
LEGERES**

**THESE**

**POUR LE  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Spécialité : Cardiologie et Maladies Vasculaires**

*Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2013  
par*

**Mr Vincent PETITALOT**  
Né le 5 avril 1985 à Poitiers (86, France)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur Patrice VIROT	<i>Président du jury</i>
Madame le Professeur Dania MOHTY	<i>Directeur de thèse</i>
Monsieur le Professeur Victor ABOYANS	<i>Juge</i>
Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD	<i>Juge</i>

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des DEDICACES

<b>ABOYANS</b> Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY</b> Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
<b>BERTIN</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service

<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE</b> Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
<b>ESSIG</b> Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEISS</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FEUILLARD</b> Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service

<b>FUNALOT</b> Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET</b> Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE</b> Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur

<b>MOULIES</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION Responsable de service
<b>PARAF</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ</b> Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE

<b>VIDAL</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>WEINBRECK</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
<b>YARDIN</b> Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service
<b>BUCHON</b> Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
<b>BUISSON</b> Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>DUMOITIER</b> Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>PREVOST</b> Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE Responsable de service
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE

<b>LE GUYADER</b> Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MOUNIER</b> Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>MENARD</b> Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
<b>DENIS</b> François	Professeur des Universités Emérite
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités Emérite
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude	Professeur des Universités Emérite

Le 15 Janvier 2013

# **REMERCIEMENTS**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,**

**Monsieur le Professeur Patrice VIROT**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Responsable du service de Cardiologie du CHU de Limoges

Vous nous faites le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence du jury de notre thèse.

Tout au long de nos études et à travers les différents stages passés dans votre service, nous avons eu la chance de pouvoir bénéficier de vos qualités humaines, de votre expérience et de vos compétences professionnelles.

Votre bienveillance, votre écoute et votre disponibilité de chaque instant vous honorent.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre très sincère gratitude et de notre plus profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE,**

**Madame le Professeur Dania MOHTY**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en Cardiologie au CHU de Limoges

Nous vous remercions encore vivement pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant d'encadrer notre thèse.

Nous avons été extrêmement sensibles à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail.

Votre énergie, votre persévérance, vos multiples conseils, ont été d'une grande aide dans la réalisation de ce projet.

Merci pour votre passion pour la recherche médicale, que vous avez su nous faire partager.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus grande reconnaissance.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

**Monsieur le Professeur Victor ABOYANS**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en Cardiologie au CHU de Limoges

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous avons pu profiter au cours de notre formation théorique et pratique de la qualité de votre enseignement, de votre rigueur au travail et de votre grande ouverture d'esprit.

Merci pour vos nombreux conseils, votre accueil chaleureux à chaque fois que nous avons sollicité votre aide, et pour l'ambiance de travail très agréable que vous avez su créer.

Nous vous remercions également pour la collaboration à venir.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE,**

**Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en Hématologie au CHU de Limoges

Coordonnateur principal du centre national de référence des maladies rares

« *Amyloses AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines* »

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Vos compétences professionnelles n'ont d'égales que votre gentillesse et votre humanité. Nous avons apprécié votre disponibilité et votre pédagogie.

Votre passion pour l'amylose, votre dévouement envers vos patients sont des qualités qui resteront un modèle pour nous.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus profond respect.

Cette thèse est dédiée :

## ➤ **A MA FAMILLE**

**A ma fiancée, Mélanie**, pour ton amour au quotidien, ta patience, ta compréhension, ton soutien et ton optimisme sans faille dans les moments de doute. Jamais je ne serais arrivé jusqu'ici sans toi. Mon métier me contraint souvent à passer beaucoup de temps à m'occuper du cœur de mes patients ; sache que le mien t'appartiendra toujours... Mon amour pour toi est sans limite.

**A mes parents**, pour votre dévouement incommensurable. Vous m'avez toujours soutenu et poussé à donner le meilleur de moi-même. Vous avez souvent fait les frais de mes sautes d'humeur, de mes exigences, de mon égoïsme, de ma mauvaise foi... Mais vous avez toujours répondu présents, sans concession, à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. Merci pour votre amour et pour vos encouragements. C'est grâce à vous que je suis devenu l'homme que je suis aujourd'hui.

**A mon frère, Maxime**, pour avoir su me supporter durant ces interminables années d'études. Malgré cela, tu as choisi toi-aussi le chemin de la médecine. Courage, il te reste encore quelques années difficiles à traverser ; mais cela vaut la peine de s'accrocher. Je serai toujours là pour toi.

**A tous les membres de ma famille**, à ma grand-mère Odette ; à mes oncles et tantes Nono, Simone, Pierre, Gilles, Marie-Jo ; à mes cousins Célia, Emmanuelle, Julien ; à ma marraine Blandine ; à Xavier, à Martin, et tous les autres. Vous avez toujours été là pour moi ; je vous en serai éternellement reconnaissant. Merci pour les nombreux moments inoubliables passés en votre compagnie, et les nombreux à venir...

**A ma future belle famille**, Jacqueline, René, Magali, Marylise, Pierre-David, Yves, Margot, Louis, Benoît, et Baptiste. Merci de m'avoir accueilli parmi vous aussi facilement (5 jours à peine !!!), et de m'avoir confié votre bien le plus précieux. Je ferai tout pour rendre votre « nana » heureuse.

## ➤ A MES AMIS

**A mes co-internes, Baptiste et François-Xavier.** Nous avons connu nos premiers pas d'internes ensemble, nos premières victoires, nos premières angoisses... Les nombreuses heures passées au CHU se sont écoulées plus rapidement en votre compagnie. Travailler avec vous est un véritable bonheur. Plus que des collègues, vous êtes devenus de vrais amis.

**A tous les internes, avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler,** que ce soit en cardiologie, aux urgences, ou dans les autres services, Sarah, Thomas, Mathieu, Cyrille, Louis, Lucille, Barthélémy, Elie, Jean-David, Jérémy, Hassan, Laure, Claire, Ugo, Lucie, Gaël, Romain, Maxime, et tous ceux que j'oublie... Certains sont déjà docteurs, d'autres le seront bientôt. Je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.

**A mes anciens chefs de cliniques, les Docteurs Bénédicte Tanguy, Gwenaëlle Lhéritier, Pierre Bonnaud, Paul Carrier et Sylvain Palat ; et au Docteur Virginie Rousselle,** merci pour votre disponibilité, pour tout ce que vous m'avez appris, et pour les bons moments passés ensemble, que ce soit en stage ou en garde. Vous avez fait de moi l'interne que je suis aujourd'hui, encore merci. (Paul, mes épaules n'oublieront jamais !!!)

**Aux Docteurs Nicole Darodes, Prisca Demaison, Claude Cassat, Nizar Maazi, et Pierre-Alain Pagès,** merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

**Aux Docteurs Patrick Blanc, Najmeddine Echahidi, et Benoît Guy-Moyat.** Merci de m'avoir ouvert les portes du monde obscur et complexe de la stimulation et de l'électrophysiologie cardiaque. Vous avez rapidement su me faire partager votre passion pour la rythmologie. Votre pédagogie, votre bonne humeur, et votre dynamisme, rendent le travail à vos côtés exaltant.

**Au personnel médical et paramédical du service de médecine interne A du CHU de Limoges, et en particulier aux Professeurs Elisabeth Vidal, Véronique Loustaud Ratti et Anne-Laure Faucher, aux Docteurs Holy Bezanahary, Eric Liozon, et Guillaume Gondran.** Vos compétences professionnelles n'ont d'égales que votre gentillesse. Vous m'avez connu « bébé interne », et avez su faire preuve de patience, de pédagogie et d'une disponibilité permanente. Votre rigueur au travail, votre exigence, resteront pour moi un modèle tout au long de mon apprentissage et de ma vie future.

**Au personnel médical et paramédical des services de cardiologie et des urgences du Centre Hospitalier de Saint-Junien, et en particulier aux Docteurs Hassan Jebaï, Bernard Delhoume, Hamze Chehade, et Wafa Haddad,** merci pour ces 6 mois passés dans votre service, qui garderont toujours une place particulière dans mon cursus et dans ma vie personnelle.

**Au personnel médical et paramédical des services de réanimation et de cardiologie du Centre Hospitalier de Brive-La-Gaillarde, et en particulier aux Docteurs Pascal Chevallier, Mathieu Mattei, et Elias Karam, aux Docteurs Eric Fleurant, Sébastien Bosle, Jean-Paul Faure, Gérard Bonot, Mohamed Cherbi, et Virgile Yadouleton, et à Aimée Chemla.** Merci pour votre gentillesse et vos enseignements. Ces 6 mois m'ont énormément apporté tant sur le plan professionnel qu'humain.

**Au personnel médical du service de CTCV du CHU de Limoges, et en particulier aux Professeurs Elisabeth Cornu, Marc Laskar, et Philippe Lacroix, aux Docteurs Alexandre Leguyader, Francis Pesteil, Seifeddine Sekkal, Alessandro Piccardo, Guillaume Biland, Mathieu Bordas, Arez Mameli, Emmanuel Gardet, Florence Rolle, Simon Karoutsos, Sébastien Ponsonnard, Mohamed Sellami, Jean-Philippe Marsaud.** Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci pour votre confiance et votre ouverture d'esprit.

**Au service de cardiologie du CHU de Clermont-Ferrand, et en particulier aux Professeurs Jean-René Lusson, Bernard Citron, et Pascal Motreff, ainsi qu'à toute l'équipe de rythmologie, les Docteurs Yannick Saludas, Frédéric Jean, Antoine Roux, et Romain Eschalier, et les infirmières Valérie Torrecillas, Laure Tabone, Martine Sendera, et Sophie Terrasse.** Merci pour votre accueil chaleureux et les bons moments passés en votre compagnie. Votre gentillesse, votre implication dans ma formation, votre patience, votre pédagogie, m'ont permis de progresser très rapidement. Vous avez une équipe merveilleuse. Jamais je n'oublierai ces 6 mois passés avec vous. Encore merci.

**Au personnel paramédical du service de cardiologie**, et en particulier à la formidable équipe de l'aile A, avec qui j'ai eu le bonheur de travailler pendant 3 semestres consécutifs ; à Patricia Rivière, Audrey Deslandes et Marie-Françoise, pour votre gentillesse et votre efficacité à anticiper toutes les situations ; aux infirmières de rythmologie et d'échocardiographie, pour votre disponibilité à toute épreuve ; à Marie-Laure, Stéphane, et Julien, pour votre bonne humeur permanente ; mais également au personnel de l'aile B, des soins intensifs, du secteur KT et de la coronarographie, de la consultation, du secrétariat, et tous ceux que j'oublie...

**Au personnel paramédical de l'aile C du service de CTCV**, merci pour votre accueil, votre confiance, votre soutien dans les moments difficiles, et votre art à fêter la dernière semaine de stage...

**A David Lavergne**, merci pour ton aide immense, tes compétences, ta patience, ta disponibilité, et ta bonne humeur. Cette thèse n'aurait jamais pu être réalisée sans ta participation.

**A Frédérique Wittmer, de la société Toshiba Medical System**, pour votre implication, votre accessibilité, et votre participation au projet.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>20</b>
<b>CHAPITRE I : PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>20</b>
<b>CHAPITRE II : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES .....</b>	<b>23</b>
<b>I. AMYLOSE CARDIAQUE AL .....</b>	<b>23</b>
<b>I.I. AMYLOSE SYSTEMIQUE AL .....</b>	<b>23</b>
<b>I.II. ATTEINTE CARDIAQUE DE L'AMYLOSE AL .....</b>	<b>28</b>
<b>II. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>II. I. GENERALITES .....</b>	<b>36</b>
<b>II. II. LES PRINCIPALES INCIDENCES .....</b>	<b>37</b>
<b>II. III. LES PRINCIPAUX MODES .....</b>	<b>37</b>
<b>II. IV. NOUVELLES TECHNIQUES .....</b>	<b>38</b>
<b>III. FONCTION DIASTOLIQUE ET OREILLETTE GAUCHE .....</b>	<b>43</b>
<b>III. I. FONCTION DIASTOLIQUE .....</b>	<b>43</b>
<b>III. II. OREILLETTE GAUCHE .....</b>	<b>48</b>
<b>METHODES .....</b>	<b>56</b>
<b>I. DESIGN DE L'ETUDE .....</b>	<b>56</b>
<b>II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....</b>	<b>56</b>
<b>II. I. CRITERES D'INCLUSION .....</b>	<b>56</b>
<b>II. II. CRITERES D'EXCLUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>II. III. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....</b>	<b>57</b>
<b>II. IV. BIOMARQUEURS CARDIAQUES .....</b>	<b>58</b>
<b>II. V. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D CLASSIQUES .....</b>	<b>58</b>
<b>III. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</b>	<b>59</b>
<b>III. I. GENERALITES .....</b>	<b>59</b>
<b>III. II. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....</b>	<b>59</b>
<b>III. III. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....</b>	<b>60</b>
<b>IV. ANALYSES STATISTIQUES .....</b>	<b>62</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>63</b>
<b>I. POPULATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>63</b>
<b>I. I. GENERALITES .....</b>	<b>63</b>
<b>I. II. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES .....</b>	<b>64</b>

I. III.	COMPARAISON DES 3 GROUPES .....	65
I. IV.	GROUPE CONTROLE .....	66
I. V.	DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D CLASSIQUES .....	67
II.	CARACTERISTIQUES ECHOCARDIOGRAPHIQUES DE L'OG .....	71
II. I.	ECHOCARDIOGRAPHIE 3D DE L'OG .....	71
II. II.	ECHOCARDIOGRAPHIE 2D DE L'OG .....	72
II. III.	DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D ET 3D DE L'OG EN FONCTION DU RAPPORT E/A .....	72
III.	IMPACT PRONOSTIQUE DE L'OG .....	78
III. I.	GENERALITES .....	78
III. II.	COURBES DE SURVIE .....	78
III. III.	ANALYSE UNIVARIEE .....	78
III. IV.	ANALYSE MULTIVARIEE .....	79
IV.	VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES 3D ET 3D STI .....	84
IV. I.	COMPARAISON DES MESURES 2D ET 3D POUR LA TAILLE DE L'OG .....	84
IV. II.	VARIABILITE INTRA-OBSERVATEUR .....	84
IV. III.	VARIABILITE INTER-OBSERVATEUR .....	84
<b>DISCUSSION .....</b>		<b>89</b>
I.	POPULATION DE L'ETUDE .....	89
I. I.	PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES .....	89
I.II.	PRINCIPAUX PARAMETRES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D ...	90
I.III.	GROUPE CONTROLE .....	91
II.	OG ET AMYLOSE AL CARDIAQUE .....	91
III.	OG ET PRONOSTIC .....	93
IV.	RT3DE ET 3D STI : VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES .....	95
V.	LIMITATIONS .....	98
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>100</b>

# ABREVIATIONS

**2D** : Bidimensionnel

**3D** : Tridimensionnel

**ACFA** : Arythmie complète par fibrillation atriale

**ASE** : American Society of Echocardiography

**DTI** : Doppler tissulaire

**ECG** : Electrocardiogramme

**ETT** : Echocardiographie trans-thoracique

**FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**LAVmax** : Volume maximal de l'oreillette gauche

**LAVmin** : Volume minimal de l'oreillette gauche

**LAVpreA** : Volume pré-onde A de l'oreillette gauche

**aLAEV / aLAEF** : Volume / fraction d'éjection active de l'oreillette gauche

**pLAEV / pLAEF** : Volume / fraction de vidange passive de l'oreillette gauche

**tLAEV / tLAEF** : Volume / fraction de vidange totale de l'oreillette gauche

**NT-proBNP** : N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

**OG** : Oreillette gauche

**RT3DE** : Echocardiographie tridimensionnelle en temps réel

**STI** : Speckle tracking imaging

**TDE** : Temps de décélération

**TM** : Temps-Mouvement

**TRIV** : Temps de relaxation isovolumique

**Troponine hs** : Troponine ultrasensible

**VES** : Volume d'éjection systolique

**VG** : Ventricule gauche

# INTRODUCTION

## CHAPITRE I : PROBLEMATIQUE

L'amylose primitive à chaînes légères ou amylose AL est une pathologie grave, pouvant toucher de nombreux organes, dont le cœur. La survenue d'une atteinte cardiaque marque un véritable tournant évolutif dans la maladie, puisqu'elle est associée à un pronostic qui reste effroyable malgré les progrès thérapeutiques récents. De nombreuses études ont cherché à identifier des facteurs prédictifs du risque cardiaque, qui permettraient d'anticiper l'évolution défavorable de la maladie et d'améliorer la prise en charge des patients (1)(2). Actuellement, la stratification retenue par la communauté scientifique repose sur les travaux de Palladini et al. en 2003 (3)(4) et Dispenzieri et al. en 2005 (5), qui ont démontré que les taux de N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) et de troponines étaient directement reliés au pronostic des patients. Cette classification porte le nom de « staging de la Mayo Clinic », et divise les patients en 3 groupes de sévérité croissante selon les valeurs de ces biomarqueurs cardiaques. Néanmoins, cette classification est imparfaite, et de nouveaux critères restent nécessaires, à la recherche d'une surmortalité des patients, qu'ils s'agissent de paramètres cliniques (âge, épanchement péricardique, syncopes, stade NYHA), électrocardiographiques (microvoltage), ou encore biologiques (chaînes légères libres circulantes) (6)(7).

L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) est l'examen paraclinique le plus fréquemment réalisé dans l'amylose AL lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée. Elle a donc fait l'objet d'un intérêt tout particulier. En tant que maladie de dépôts, l'amylose cardiaque AL appartient au groupe des cardiomyopathies restrictives, et se caractérise typiquement par un tableau de dysfonction diastolique. Plusieurs paramètres échocardiographiques existent pour décrire la fonction diastolique. Parmi eux, la taille de l'oreillette gauche (OG) semble être la plus représentative de l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche (VG) (8). En effet, l'OG a des parois extrêmement fines et tend à se dilater lorsqu'elle est soumise à des pressions augmentées comme c'est le cas dans l'amylose cardiaque AL. De plus, la taille de l'OG

est reconnue dans plusieurs articles comme un facteur prédictif de devenir dans de nombreuses pathologies telles que l'hypertension artérielle, l'arythmie complète par fibrillation atriale (ACFA), les cardiomyopathies ischémiques, l'insuffisance rénale chronique, ou encore l'apnée du sommeil (9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22). Il est donc légitime de se demander si l'OG ne pourrait pas également être un marqueur de gravité et un facteur pronostique dans l'amylose AL. Une étude récente de Mohty et al. en 2011 semble d'ailleurs le confirmer, puisqu'elle démontre, à travers une population de 111 patients atteints d'amylose cardiaque AL, qu'une dilatation de l'OG, définie par un diamètre antéro-postérieur supérieur ou égal à  $23\text{mm/m}^2$ , est associée à un pouvoir indépendant prédictif de mortalité globale à 5 ans (23).

L'évaluation de l'OG est relativement complexe. Son approche en ETT reste imprécise, comparativement avec les gold standards de l'imagerie cardiaque que sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner. L'OG a longtemps été négligée par l'ETT, du fait, essentiellement, d'un manque d'outils efficaces disponibles pour explorer ses différents aspects. Au départ, seul le diamètre de l'OG était accessible ; puis peu à peu sont apparues tout d'abord la planimétrie de l'OG, puis la volumétrie de l'OG. Actuellement, c'est le volume maximal de l'OG (LAVmax) en bidimensionnel (2D), qui est la mesure recommandée par l'American Society of Echocardiography (ASE). Ces méthodes sont relativement simples à acquérir, mais elles ne permettent d'appréhender qu'une infime partie de la fonction atriale gauche (24). En effet, l'étude de l'OG ne se limite pas à la simple mesure de son volume maximal. Elle comprend 3 composantes distinctes, qui rendent son évaluation extrêmement complexe en 2D. L'examen ETT classique ne permet pas en routine, à lui seul, d'étudier la fonction atriale gauche de manière suffisamment fiable et reproductible, ou alors de façon très complexe et chronophage. Actuellement, on dispose de nouvelles techniques beaucoup plus performantes et adaptées. Initialement développées pour l'étude du VG, elles ont rapidement montré que leur utilisation pouvait également être envisagée pour l'OG (25)(26)(27). Il s'agit de l'échocardiographie tridimensionnelle en temps réel (RT3DE) et du speckle tracking imaging (STI).

Notre étude propose d'étudier le volume et la fonction de l'OG dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, en fonction de la classification pronostique de la Mayo Clinic, en utilisant dans un 1<sup>er</sup> temps les méthodes classiques d'évaluation échocardiographique (diamètre, volume 2D), puis dans un 2<sup>nd</sup> temps les nouvelles techniques échocardiographiques (RT3DE, 3D STI).

Notre hypothèse est que la fonction atriale gauche est progressivement altérée dans l'amylose AL, de façon directement corrélée avec la classification pronostique de la Mayo Clinic, et qu'elle constitue un facteur indépendant prédictif de mortalité globale. Le projet permettra également de décrire la faisabilité et la validité de ces nouvelles techniques échocardiographiques, à travers le cadre particulier de l'exploration de la fonction atriale gauche.

## CHAPITRE II : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

### I. AMYLOSE CARDIAQUE AL

#### I. I. AMYLOSE SYSTEMIQUE AL

##### *a. Définitions*

L'amylose est une maladie rare, caractérisée par des dépôts extracellulaires de protéines anormales, pouvant toucher n'importe quel organe, en dehors du système nerveux central (28)(29).

Ces dépôts, appelés « substance amyloïde », sont constitués de protéines anormales, organisées en structure bêta-plissée, qui se caractérisent par une perte de leur structure conformationnelle tridimensionnelle, favorisant leur agrégation sous forme de fibrilles insolubles (28)(30).

Il en résulte une perte de l'architecture normale du tissu atteint, ainsi que des anomalies fonctionnelles variables, responsables d'une dysfonction d'organe (29).

On dénombre un très grand nombre d'amyloses différentes selon la nature du composant protéique concerné (28)(29)(30)(31). Les principaux types d'amyloses sont représentés par :

- L'amylose primitive à chaînes légères ou amylose AL : elle est caractérisée par des dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales kappa ou lambda.
- L'amylose secondaire ou amylose AA : elle a pour précurseur un fragment de la protéine sérique amyloïde A, et accompagne le plus souvent les états inflammatoires chroniques.
- L'amylose sénile : elle est due à des dépôts de transthyrétine normale, retrouvés essentiellement chez le sujet âgé.
- Les amyloses héréditaires (plus d'une vingtaine) : elles sont très variées et liées à des dépôts de protéines mutées. On peut citer la transthyrétine mutée, l'apolipoprotéine A1, la chaîne alpha du fibrinogène, la bêta2 microglobuline, et bien d'autres variétés.

On distingue selon la localisation des dépôts :

- L'amylose systémique, caractérisée par la présence du composant protéique dans le sang,
- L'amylose localisée, qui ne concerne que l'organe de production (oculaire, trachéo-bronchique, vésicale, ...) et ne gagne pas la circulation systémique.

### ***b. Epidémiologie***

L'amylose AL est la plus fréquente des amyloses. L'incidence aux Etats-Unis, rapportée dans un article publié en 1992, était de 8,9 par million-personne par an (32). En extrapolant ces résultats en France, on estime qu'elle touche environ 500 nouveaux patients chaque année, avec une prévalence de 40 cas pour 1 000 000 (33).

L'âge moyen de diagnostic est de 65 ans, avec une légère prédominance masculine (5)(23)(34).

Il s'agit d'une pathologie grave. En effet, la médiane de survie une fois le diagnostic posé, ne dépasse pas 12 mois sans traitement, et 5 ans sous traitement optimal (23)(32)(34)(35).

En France, le CHU de Limoges occupe un rôle majeur dans la prise en charge des amyloses AL par l'intermédiaire du service d'hématologie clinique qui est centre national de référence des maladies rares « Amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines » depuis 2006 ([www.cr.amylose-al.fr](http://www.cr.amylose-al.fr)). Son coordonnateur, le Professeur JACCARD bénéficie en effet d'un recrutement important de patients atteints ou suspects d'être atteints d'amylose, adressés pour avis diagnostique ou thérapeutique.

### ***c. Physiopathologie***

Les dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales de l'amylose AL sont produits par des cellules B pouvant être bénignes ou malignes. Les chaînes légères lambda sont prédominantes, avec un ratio lambda / kappa à 3/1 (30)(36).

L'amylose AL peut être isolée, mais elle accompagne souvent soit une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée ou MGUS, soit un myélome de stade I (30).

Le mécanisme physiopathologique des lésions tissulaires s'explique d'une part par les modifications structurelles et fonctionnelles de l'organe, induites par les dépôts amyloïdes, mais également par la toxicité directe des chaînes d'immunoglobulines (28).

#### *d. Clinique*

L'amylose AL se caractérise par son polymorphisme clinique, dans la mesure où tous les organes peuvent être touchés, en dehors du cerveau. Ceci explique en partie pourquoi le diagnostic d'amylose reste relativement complexe et est souvent posé tardivement.

Les différents critères de définition des atteintes d'organes ont été décrits en 2004 par Gertz dans le consensus international du congrès de Tours, récemment mis à jour au congrès international de Rome en avril 2010 (37).

« Un organe est dit atteint soit en cas de biopsie de l'organe concerné positive, soit en cas d'une biopsie positive en un autre site avec des critères indirects cliniques ou paracliniques d'atteinte de cet organe ».

Les organes les plus fréquemment atteints dans l'amylose AL sont représentés par les reins et le cœur.

- **Atteinte rénale** : présente chez 2/3 des patients, elle est essentiellement marquée par un syndrome néphrotique avec protéinurie  $>0,5\text{g}/24\text{h}$ , essentiellement constituée d'albumine, conduisant progressivement vers une insuffisance rénale chronique.
- **Atteinte cardiaque** : elle concerne 50 % des patients, et elle est associée à un mauvais pronostic de la maladie.

De nombreuses autres atteintes d'organes sont possibles avec en particulier

(30)(34)(37)(38) :

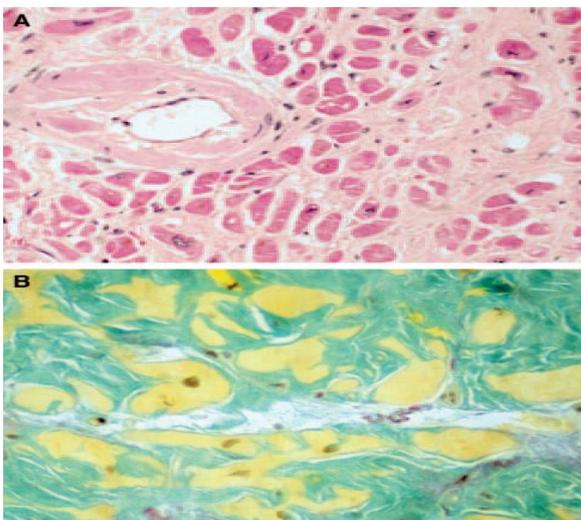
- **Atteinte hépatique** : définie par une hépatomégalie  $>15\text{cm}$  ou un taux de phosphatases alcalines  $>1,5$  fois la normale,
- **Atteinte splénique** : hyposplénisme,
- **Atteinte neurologique** : neuropathies périphériques symétriques sensitivo-motrices des membres inférieurs, parésie gastrique, pseudo-obstruction, troubles de la motilité digestive,

- **Atteinte des tissus mous** : macroglossie, arthropathies, syndrome du canal carpien, purpura cutané, myopathies, adénopathies,
- **Atteinte digestive** : anomalies du tractus digestif, hypertrophie des glandes salivaires accessoires,
- **Atteinte de la coagulation** : déficit en facteur X, fragilité capillaire,
- **Atteinte pulmonaire** : pneumopathie interstitielle,
- **Autres atteintes.**

#### *e. Diagnostic*

Le diagnostic de l'amylose AL est histologique (34), et nécessite la réalisation d'un prélèvement anatomo-pathologique. On privilégie en général les sites non invasifs, avec en premier lieu la biopsie des glandes salivaires accessoires, du tissu graisseux sous-cutané ou encore de la muqueuse rectale. Plus rarement, la biopsie d'un organe atteint peut être nécessaire (28)(30)(37)(38).

L'examen au microscope électronique met en évidence des dépôts extracellulaires colorés en vert biréfringent sous lumière polarisée après coloration au rouge Congo (annexe I).



**ANNEXE I** : Aspect microscopique des dépôts extracellulaires de substance amyloïde AL sans (A) et avec lumière polarisée après coloration au rouge Congo (B).

*Falk et al. Circulation 2005*

La distinction entre les différents types d'amyloses repose sur l'identification du composant monoclonal, soit sur le prélèvement anatomo-pathologique au moyen des techniques d'immuno-histochimie ou d'immunofluorescence avec des anticorps spécifiques (anticorps anti-kappa, anti-lambda, anti-protéine sérique amyloïde A, anti-tranthyréline, ou autres), soit sur les prélèvements sanguins ou urinaires.

### *f. Paraclinique*

Une fois le diagnostic établi, un bilan paraclinique minimal est nécessaire (28)(37)(38), afin de :

➤ **Rechercher le composant monoclonal avec :**

- électrophorèse des protéines sériques avec immuno-fixation,
- protéinurie des 24 heures et protéinurie de Bence Jones,
- électrophorèse des protéines urinaires avec immuno-fixation,
- dosage pondéral des chaînes légères libres circulantes (free-lite) par néphélométrie,
- dosage pondéral des immunoglobulines,
- myélogramme +/- biopsie ostéo-médullaire,
- numération formule sanguine.

➤ **Rechercher une atteinte d'organes :**

- Reins : clairance de la créatininémie, urée sanguine, ionogramme sanguin, protidémie, albuminémie, protéinurie des 24 heures, bandelette urinaire, échographie rénale,
- Foie : bilan hépatique (Gamma Glutamyl Transférases, Phosphatases Alcalines, transaminases), bilirubine libre et conjuguée, échographie abdominale,
- Cœur : troponines, NT-proBNP, électrocardiogramme (ECG), ETT, +/- holter-ECG, +/- IRM cardiaque, (voir détail chapitre suivant),
- Autres : bilan de coagulation (dosage facteur X), ferritinémie, TSH, LDH, uricémie, lipasémie,
- Radiographie thoracique, endoscopie digestive, électromyogramme, ou autres, selon l'orientation clinique.

### ***g. Traitement***

Le traitement actuel repose sur l'inhibition de la prolifération le plus souvent plasmocytaire responsable de la production de la protéine monoclonale, et utilise les drogues efficaces dans le myélome (28)(30)(35)(38).

Plus le diagnostic d'amylose AL est effectué rapidement et le traitement administré précocement, plus les chances de réponse complète sont élevées.

L'association melphalan + dexaméthasone (« M-Dex ») est le protocole actuellement le plus utilisé en France. Le traitement est poursuivi pendant 6 à 12 mois selon la réponse thérapeutique après chaque cure (en général 3 mois après la réponse complète ou l'obtention d'un plateau) (39). L'objectif est d'obtenir une diminution la plus importante possible du taux de la protéine monoclonale. Les critères de réponse au traitement ont été définis au congrès de Tours : on distingue la réponse hématologique définie par une diminution du taux de protéine monoclonale d'au moins 50%, et la réponse d'organes (37).

Les nouvelles drogues (thalidomide, lenalidomide ou bortezomib) sont utilisées chez les patients réfractaires, en rechute ou chez les patients les plus graves (40).

Les traitements intensifs avec autogreffe de cellules souches, particulièrement développés aux Etats-Unis, ne concernent qu'un petit nombre de patients.

## **I. II. ATTEINTE CARDIAQUE DE L'AMYLOSE AL**

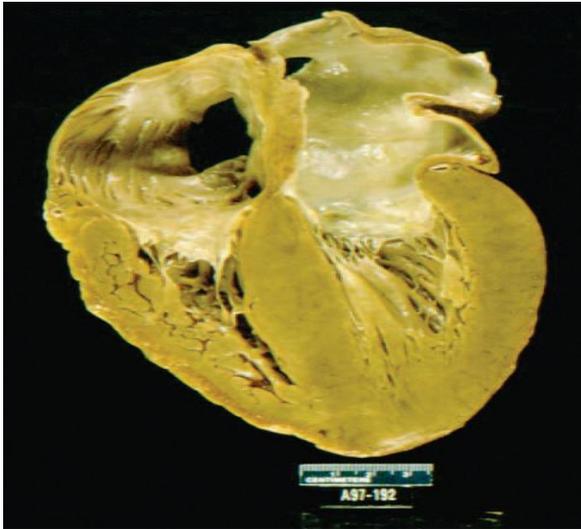
### ***a. Epidémiologie***

L'atteinte cardiaque des amyloses AL concerne plus de la moitié des patients (30)(32)(34). Elle survient plus fréquemment après 50 ans, et concerne essentiellement les hommes. Les formes cardiaques sont rarement isolées (moins de 5%) (28) (annexe II).

L'atteinte cardiaque est également retrouvée dans les autres types d'amyloses (essentiellement l'amylose sénile, tandis qu'elle est beaucoup plus rare dans l'amylose AA). Néanmoins, la présentation clinique est très différente de celle de l'amylose AL (30).

La survenue d'une atteinte cardiaque marque un véritable tournant dans l'évolution de la maladie, dans la mesure où elle est associée à un pronostic très sombre, avec

seulement 50% de survie à 4 ans selon des études récentes (41). L'espérance de vie sans traitement chez un patient symptomatique ne dépasse pas 6 mois (23). Les patients décèdent en grande majorité (près de 70%) de causes cardiaques, essentiellement par défaillance cardiaque terminale (33%) ou mort subite (30%) (28)(32)(34)(42).



**ANNEXE II :** Aspect de cardiomyopathie restrictive sur une coupe anatomo-pathologique dans l'amylose AL cardiaque.

*Falk et al, Circulation 2005*

### ***b. Définition***

L'atteinte cardiaque est définie par le consensus international du congrès de Tours (37). Elle repose sur un faisceau d'arguments indirects cliniques et paracliniques en faveur d'une atteinte cardiaque en présence d'une biopsie positive dans un autre site. La biopsie endomyocardique, beaucoup plus invasive et non dénuée de risques, est rarement nécessaire, et uniquement réalisée en dernière intention.

### ***c. Clinique***

L'atteinte cardiaque dans l'amylose AL peut théoriquement avoir pour conséquences (28)(37) :

- Un tableau d'insuffisance cardiaque, pouvant se manifester par des signes gauches (asthénie, dyspnée, crépitants bilatéraux), des signes droits (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire), ou l'association des deux,

- Des troubles du rythme ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires soutenues ou non, fibrillations ventriculaires, torsades de pointe), ou supra-ventriculaires (extrasystolie supra-ventriculaire, ACFA, tachycardie atriale, flutter atrial, tachycardie jonctionnelle), pouvant être paroxystiques ou non, et pouvant être responsables de palpitations, lipothymies, syncopes ou morts subites (42)(43)(44),
- Des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire : blocs auriculo-ventriculaires, blocs de branches, dysfonction sinusale (42)(43),
- Des dissociations électromécaniques : responsables également de morts subites (42),
- Une hypotension artérielle orthostatique (d'origine mixte par neuropathie végétative, hypovolémie sur syndrome néphrotique),
- Des douleurs angineuses, exceptionnellement, par dépôts amyloïdes dans les petits vaisseaux myocardiques (mais avec une coronarographie visualisant les gros vaisseaux souvent normale) (45),
- Des épanchements péricardiques, rarement à l'origine de tableau de tamponnade,
- Autres : manifestations thromboemboliques (46).

#### ***d. Bilan paraclinique***

Il comprend (37) :

➤ **La radiographie thoracique :**

Elle est souvent normale.

➤ **L'électrocardiogramme (ECG) :**

Il est anormal dans 90% des cas (47) (annexe III).

- microvoltage <5mm dans 50 % des cas,
- rabaotage des ondes R voire ondes Q de pseudo-nécrose en antéro-septal,
- blocs de branche, blocs auriculo-ventriculaires de 1<sup>er</sup> degré.

➤ **L'ETT :**

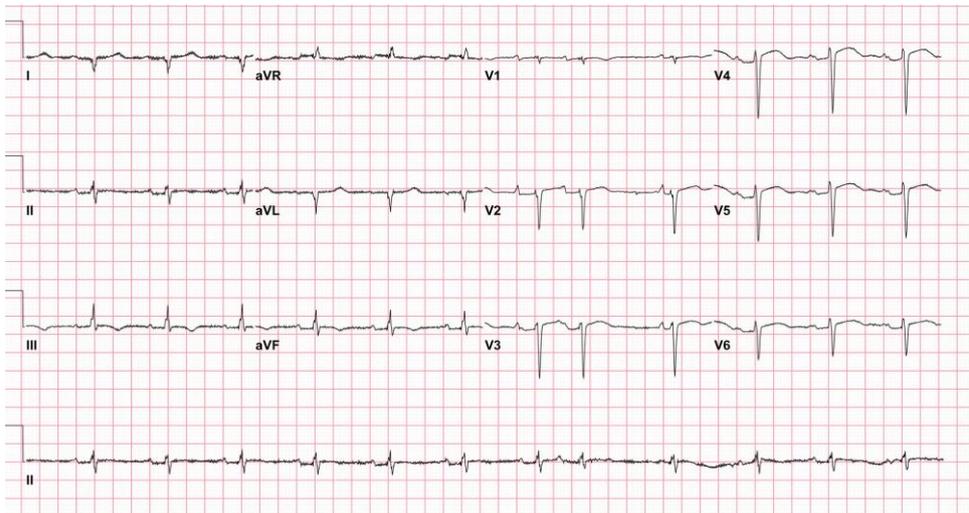
C'est l'examen clé du diagnostic. Ses caractéristiques sont détaillées dans le paragraphe suivant (48).

➤ **L'IRM cardiaque :**

Réalisée en cas de doute diagnostique à l'ETT, elle permet de confirmer l'aspect de cardiomyopathie infiltrative et montre la présence d'une prise de contraste tardive de gadolinium en anneau typique ou plus rarement un aspect diffus en « patchy » (49).

➤ **Le Holter ECG :**

Réalisé en cas d'anomalies à l'ECG ou à l'ETT, ou de symptômes cliniques, il recherche des troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires, et des troubles de la conduction cardiaque.



**ANNEXE III :** Aspect électrocardiographique de microvoltage dans l'amylose AL cardiaque.

*Falk et al, Cardiac amyloidosis. Circulation 2011*

➤ **Les examens biologiques :**

Ils comportent, en plus du bilan biologique standard, la mesure :

- du NT-pro BNP ou BNP.

Il est produit au niveau des oreillettes en réponse à l'étirement des myocytes. Dans l'amylose AL, son élévation est en relation avec l'augmentation de tension pariétale au niveau du VG, secondaire d'une part à l'élévation des pressions de remplissage du VG et à l'infiltration myocardique par la substance amyloïde.

- des troponines (T, I ou ultrasensible (troponines hs)).

Leur élévation est en relation avec l'ischémie secondaire aux dépôts de substance amyloïde dans les petits vaisseaux.

Plusieurs études ont montré que les taux de ces biomarqueurs cardiaques augmentent en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque de l'amylose AL (1)(2)(3)(4)(5)(50).

➤ **La biopsie endomyocardique (ancien gold standard) :**

Réalisée par voie jugulaire, elle n'est pas dénuée de risques (perforation). Aussi, en pratique, elle est rarement nécessaire au diagnostic et n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique qu'aucun autre examen n'a pu lever.

➤ **Cathétérisme cardiaque :**

Au niveau hémodynamique, on retrouve une élévation des pressions de remplissage ventriculaire à droite et à gauche dès la mésodiastole, avec un tableau d'adiastolie, caractérisé par la présence d'un aspect de dip-plateau sur les courbes de pression, mais sans égalisation des pressions entre les 2 cavités.

*e. Classification de la Mayo Clinic*

Dispenzieri et al. en 2004, puis Kristen et al. en 2010, ont proposé de stratifier l'atteinte cardiaque de l'amylose AL en 3 groupes de sévérité croissante en fonction des taux de NT-proBNP / BNP, et de troponine T / I / hs (5). Cette stratification pronostique, appelée « staging de la Mayo Clinic », est actuellement la classification retenue par la communauté médicale internationale :

- **stade I** = absence d'élévation des deux marqueurs ; il s'agit des patients ayant une atteinte cardiaque minime voire absente, de bon pronostic.
- **stade II** = augmentation d'un des deux marqueurs ; pronostic intermédiaire.
- **stade III** = augmentation des deux marqueurs ; atteinte cardiaque sévère, de mauvais pronostic.

Ces stades sont associés respectivement à une survie de 26, 11 et 3,5 mois sans traitement (5)(50).

Les valeurs seuils proposées sont pour le BNP ou le NT-proBNP, respectivement <100ng/L ou <332ng/L, et pour la troponine T <0,035µg/L ou I <0,1µg/L. Du fait de l'utilisation de plus en plus fréquente de la troponine hs, une classification modifiée a été proposée par Kristen, avec une valeur cut-off de <50ng/L (50).

#### ***f. ETT et amylose AL cardiaque***

C'est l'examen clé du diagnostic.

Il met en évidence typiquement un tableau de cardiomyopathie restrictive infiltrative, défini par une altération de la fonction diastolique (48) (annexe IV).

#### ➤ **Sur le plan morphologique :**

On retrouve (48) :

- un aspect hyper-échogène de « granular sparkling » ou « granité brillant » du myocarde,
- des cavités ventriculaires de taille normale ou légèrement diminuée,
- une infiltration pariétale du septum inter-ventriculaire et de la paroi postérieure du VG, avec épaissement >12mm, généralement concentrique ; cette infiltration peut également toucher le septum inter-atrial et la paroi libre du ventricule droit,
- des massifs auriculaires très dilatés,
- une lame d'épanchement péricardique, présente dans 50% des cas,
- une dilatation de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques,
- une atteinte valvulaire à type d'épaississement, également possible.

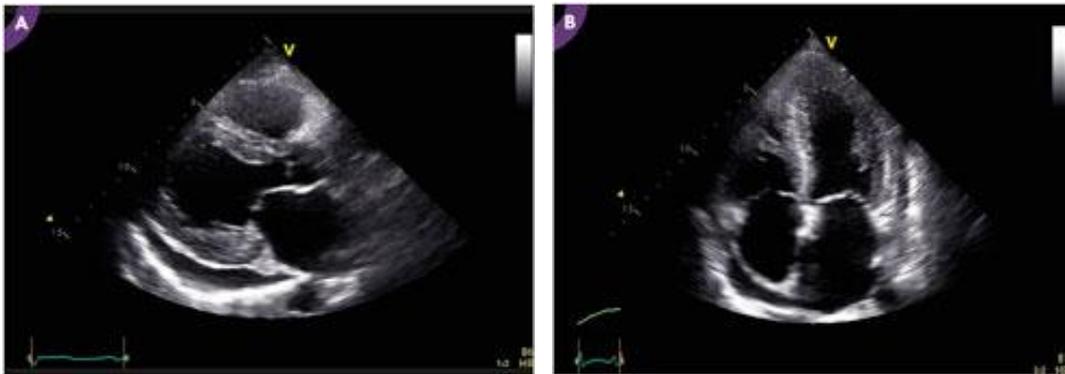
➤ **Sur le plan hémodynamique :**

On retrouve (48) :

- un flux trans-mitral de type « restrictif » en doppler pulsé,
- des pressions de remplissage du VG augmentées sur les paramètres combinés de la fonction diastolique,
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) longtemps préservée, mais des signes précoces d'altération de la fonction systolique avec :
  - un strain longitudinal global du VG abaissé,
  - une onde S en doppler tissulaire (DTI) diminuée,
- un tableau d'adiastolie à droite avec :
  - aspect de dip-plateau sur le flux d'insuffisance pulmonaire,
  - inversion des ondes S et D sur le flux veineux sus-hépatique,
  - une pression artérielle pulmonaire systolique augmentée.

**ANNEXE IV : Aspect échocardiographique d'amylose AL cardiaque :**

- IVa (à gauche) : vue parasternale grand axe,
- IVb (à droite) : vue apicale 4 cavités.



*Extrait de « La lettre du cardiologue » ; octobre 2012 ; une pathologie en images ;  
T. Damy, V. Planté-Bordeneuve, J.F. Deux*

### *g. Traitement de l'atteinte cardiaque*

L'atteinte cardiaque dans l'amylose AL est liée à la toxicité directe des dépôts extracellulaires d'immunoglobulines. Aussi, en cas d'efficacité thérapeutique, la disparition des chaînes légères s'accompagne d'une amélioration rapide des symptômes cardiaques et d'une réduction rapide des marqueurs cardiaques, et ce malgré la persistance de l'infiltration des parois à l'échocardiographie pendant plusieurs mois. Le traitement cardiologique actuel reste très limité (35). Il comprend les diurétiques et, très rarement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (souvent mal tolérés du fait de la survenue d'hypotension orthostatique). Les digitaliques sont considérés comme toxiques, les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués, les bêtabloquants sont déconseillés alors que l'amiodarone reste autorisée en cas de troubles du rythme cardiaque.

Il n'existe actuellement aucune recommandation dans la cardiopathie amyloïde sur les indications des stimulateurs cardiaques (pacemaker et défibrillateur automatique implantable) en prévention primaire, et leur utilisation reste réservée à la prévention secondaire selon les recommandations actuelles publiées en 2002 et actualisées en 2008 et 2013 (51).

Enfin, la transplantation cardiaque reste possible en dernier recours lorsque tous les traitements ont échoué et que le patient présente une insuffisance cardiaque terminale.

## **II. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE**

### **II. I. GENERALITES**

L'ETT est l'examen le plus fréquemment réalisé dans l'amylose AL lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée. Son innocuité, son accessibilité, et sa reproductibilité en font un examen de premier choix (52).

#### ***a. Echocardiographie***

L'échocardiographie est une technique d'imagerie non invasive qui permet d'étudier la morphologie des structures cardiaques et des principaux vaisseaux intra-thoraciques, en utilisant les propriétés des ondes ultrasonores, dont la réflexion à l'interface des tissus d'impédances acoustiques différentes, permet la création d'une image et la reconstitution de l'anatomie.

Les ultrasons sont produits par une sonde d'échographie, aussi appelée transducteur, par l'intermédiaire d'un cristal piézoélectrique, qui est capable de transformer un signal électrique en vibrations acoustiques, et inversement. Chez l'adulte, on utilise classiquement des ultrasons de fréquences comprises entre 2,5 et 3,5 MHz.

#### ***b. Doppler***

Le mode doppler est basé sur le décalage de fréquence des ultrasons entre la fréquence émise et la fréquence réceptionnée lorsque l'émetteur ou la cible est mobile. Il permet l'étude hémodynamique des structures en mouvement (sang, parois).

Son fonctionnement repose sur l'équation doppler :

$$\Delta F = F_e - F_r = 2 * F_e * v / c * \cos \theta$$

( $F_e$  : fréquence d'émission ;  $F_r$  : fréquence de réception ;  $v$  : vitesses des particules étudiées ;  $c$  : célérité des ultrasons ;  $\theta$  : angle de tir)

## II. II. LES PRINCIPALES INCIDENCES

### ➤ **Coupe parasternale gauche :**

En décubitus latéral gauche, au niveau du 3<sup>ème</sup> - 4<sup>ème</sup> espace intercostal gauche.

On distingue la coupe parasternale gauche longitudinale ou grand axe, et la coupe parasternale gauche transversale ou petit axe.

### ➤ **Coupe apicale :**

En décubitus latéral gauche modéré, au niveau de l'apex (choc de pointe).

On distingue les coupes apicales 4, 3 et 2 cavités.

### ➤ **Coupe sous costale :**

En décubitus dorsal genoux pliés, au niveau du creux sous-xiphoïdien.

### ➤ **Coupe suprasternale :**

En décubitus dorsal, tête en hyper-extension, au niveau du creux sus-sternal.

### ➤ **Autres :**

Coupe parasternale droite.

## II. III. LES PRINCIPAUX MODES

### *a. Echocardiographie*

#### ➤ **Le mode A ou Amplitude :**

Visualisation unidimensionnelle de la réflectivité des ultrasons au niveau des interfaces en fonction de la profondeur, en termes d'amplitudes de déflexions verticales.

#### ➤ **Le mode B ou Brillance :**

Visualisation unidimensionnelle de la réflectivité des ultrasons au niveau des interfaces en fonction de la profondeur, en termes d'échelles de gris.

#### ➤ **Le mode Temps-Mouvement (TM) :**

Visualisation unidimensionnelle des structures cardiaques rencontrées par les ultrasons sur une trajectoire rectiligne en fonction du temps. Il est particulièrement utile pour la mesure des dimensions.

#### ➤ **Le mode bidimensionnel (2D) :**

Il consiste en un déroulement d'une ligne B dans l'espace. Il permet une visualisation bidimensionnelle des structures cardiaques en temps réel.

### *b. Doppler*

#### ➤ **le doppler pulsé :**

Il fonctionne en alternant les phases d'émission et de réception. Il permet de sélectionner la zone de mesure grâce à une « porte doppler », mais il reste réservé aux flux de faibles vitesses.

#### ➤ **le doppler continu :**

Il permet d'étudier les flux avec des vitesses élevées, mais il ne permet pas de sélectionner de zone particulière, dans la mesure où la réception et l'émission fonctionnent en continu.

#### ➤ **le doppler couleur :**

Il fonctionne en doppler pulsé et consiste en une cartographie de flux en renseignant sur le sens d'écoulement des flux.

#### ➤ **le doppler tissulaire (DTI) :**

Il correspond à l'application de la technique doppler à la cinétique des parois myocardiques. On distingue le mode pulsé (à l'anneau mitral), le mode TM couleur, et le mode 2D.

## **II. IV. NOUVELLES TECHNIQUES**

Parallèlement à ces différentes techniques d'imagerie, désormais couramment utilisées lors d'un examen ETT de routine, sont apparues récemment de nouvelles techniques complémentaires.

### *a. L'échocardiographie tridimensionnelle temps réel (RT3DE)*

L'échographie 3D consiste en une reconstruction spatiale 3D des différentes structures cardiaques à partir de plans de coupes 2D, de localisations spatiales et temporelles connues. Elle a pour but de résoudre les limitations rencontrées avec l'imagerie 2D, qui implique la représentation de structures volumiques par des images planes (53)(54)(55)(56).

Le 1<sup>er</sup> mode utilisé était le mode « écho 3D reconstruction ». L'image était obtenue de façon automatisée, après acquisition multiplan sérielle d'images biplans. Elle nécessitait

un traitement informatique conséquent, avec une acquisition et une reconstruction dépassant respectivement les 5 et 10 minutes.

L'apparition de « l'échographie RT3DE », avec le développement des sondes matricielles, a révolutionné l'approche 3D (57). Désormais, l'acquisition se déroule automatiquement en décubitus latéral gauche modérée, à partir d'un point fixe thoracique, équivalent à une coupe apicale 4 cavités avec une sonde spécifique 3D. Les différentes données ainsi collectées sont synchronisées sur les mouvements cardiaques à partir de l'ECG, et nécessitent un enregistrement sur au moins 4 cycles cardiaques avec une courte apnée respiratoire du patient. La reconstruction est effectuée par la machine qui numérise en temps réel, à partir des différentes coupes 2D ainsi obtenues, les différentes structures cardiaques et leur positionnement dans le temps et l'espace. Il suffit ensuite de sélectionner la zone d'intérêt puis de lancer le logiciel.

Les applications premières sont l'étude des volumes du VG, des valvulopathies (mitrales +++), des masses cardiaques, ou encore des cardiopathies congénitales (58).

➤ **Avantages :**

La technique 3D ne nécessite pas d'assomption géométrique sur la forme des structures à analyser, contrairement au 2D, dont les mesures reposent sur des formules mathématiques fondées sur des hypothèses géométriques. Elle est ainsi plus reproductible, plus objective, et moins dépendante de l'examineur (27)(59).

➤ **Inconvénients :**

En revanche, la méthode 3D est difficilement réalisable en l'absence de coopération du patient, ou en cas d'arythmie cardiaque importante. De plus, une échogénicité médiocre peut empêcher l'analyse des images. Enfin, l'absence de recul ne permet pas pour le moment de disposer de valeurs normales pour les différents volumes explorés, qui reposent pour le moment sur une extrapolation des données 2D (27).

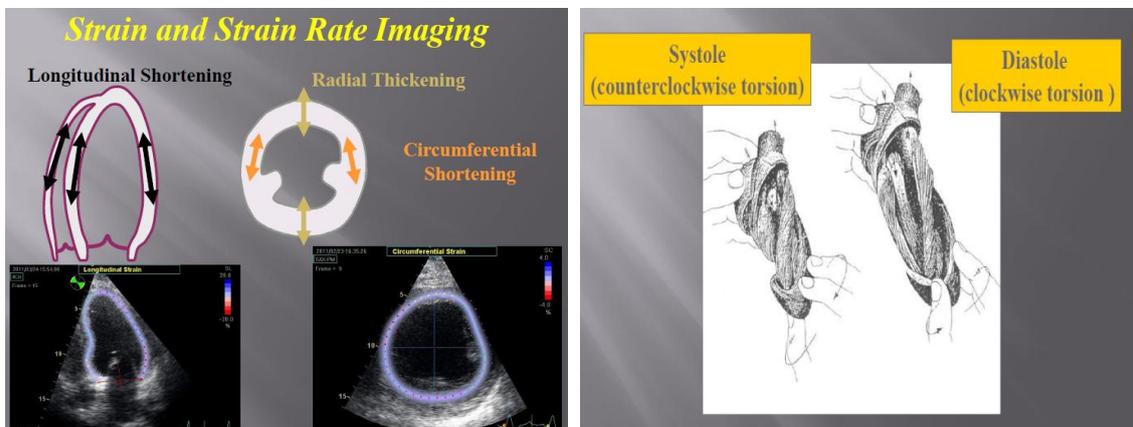
***b. Le speckle tracking imaging (STI)***

➤ **Notion de strain :**

Le VG présente 3 couches myocardiques, avec des fibres longitudinales en interne et en externe, séparées par des fibres circonférentielles, ce qui lui confère 3 degrés de contraction possibles (annexe V) :

- la contraction longitudinale, qui représente le mouvement d'ascension de l'anneau mitral vers l'apex,
- la contraction radiale, qui représente l'épaississement pariétal,
- la contraction circonférentielle, qui représente le mouvement de torsion du cœur sur lui-même.

**ANNEXE V : Organisation conformationnelle du VG.**



La notion de « déformation myocardique » ou « strain » existe depuis quelques années en échocardiographie. Elle correspond à l'expression d'un changement de longueur d'une structure, normalisée par sa longueur initiale, et peut s'exprimer selon la formule :  $E = (L - L_0) / L_0$ , où  $L_0$  est la longueur initiale de l'objet et  $L$  sa longueur après déformation.

Il s'agit d'une valeur sans dimension, exprimée en pourcentage.

Par convention, le strain est défini comme une valeur positive lorsque la longueur s'allonge (« étirement »), alors qu'un raccourcissement définit un strain négatif (« compression »).

On distingue ainsi, pour l'étude du VG, un strain longitudinal, un strain radial et un strain circonférentiel.

Le strain rate est la dérivée temporelle du strain, et désigne la vitesse à laquelle la déformation survient. Il s'agit d'un gradient de vitesses, exprimé en  $s^{-1}$ .

Plusieurs techniques existent en échocardiographie pour étudier le strain.

➤ **Le DTI en mode pulsé :**

Son apparition a suscité beaucoup d'intérêt. Il permet de cartographier les vitesses et d'apprécier des paramètres de mouvement (vitesses et déplacement) et de déformation myocardique (strain et strain rate).

Mais il présente quelques inconvénients majeurs. Comme toute technique utilisant le doppler, il est dépendant de l'angle du faisceau des ultrasons, et nécessite un alignement parfait avec les fibres myocardiques. Il ne permet de décrire que des déformations régionales, et il est peu reproductible (60).

➤ **Le 2D STI :**

Le 2D STI permet de résoudre les limites rencontrées en DTI mode pulsé. Il consiste à analyser le mouvement myocardique en suivant, image par image, le déplacement des speckles, « marqueurs acoustiques naturels » de 20 à 40 pixels, également répartis au sein du myocarde.

En pratique, l'acquisition est réalisée sur 3 cycles cardiaques, à partir des coupes apicales 4 et 2 cavités. La fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale sont marquées. Le myocarde VG est ensuite tracé par application de speckles sur l'endocarde sur les coupes télésystoliques. Le logiciel suggère alors une zone d'intérêt, que l'opérateur peut modifier. Après contrôle visuel et validation par l'opérateur, la déformation est mesurée sur le tracking des speckles sur l'image 2D. Le myocarde est automatiquement divisé en 6 segments sur chacune des incidences de la coupe apicale. Le logiciel fournit alors les résultats selon les 17 segments de la classification, soit sous forme d'un diagramme en œil de bœuf, soit sous forme de courbes colorisées, en donnant simultanément un résultat global.

Il permet théoriquement l'étude des 3 niveaux de déformation. Les coupes apicales fournissent le strain longitudinal ; les coupes parasternales, le strain radial et le strain circonferentiel.

Cette technique peut désormais être couplée au 3D : on parle de 3D STI. L'avantage de cette technique est d'éviter de perdre certains speckles, dont le mouvement tridimensionnel pourrait ne pas être détecté en 2D.

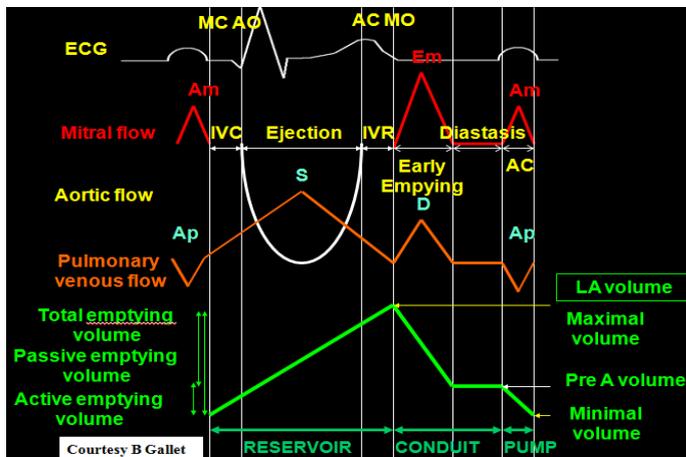
### III. FONCTION DIASTOLIQUE ET OREILLETTE GAUCHE

#### III. I. FONCTION DIASTOLIQUE

En tant que cardiomyopathie restrictive, l'amylose AL cardiaque est un exemple typique de dysfonction diastolique.

##### *a. Généralités*

La fonction diastolique du VG s'étend de la fermeture de la valve aortique à la fermeture de la valve mitrale (annexe VI).



**ANNEXE VI :** Fonction systolique et diastolique du ventricule gauche. Fonction atriale gauche.

*Courtoisie Dr B. Gallet*

Elle se divise en 2 phases successives : la relaxation, qui comprend la relaxation isovolumique et le remplissage rapide, puis la compliance du VG, qui comprend le remplissage lent (diastasis) et la systole atriale.

Elle représente la capacité du ventricule à se remplir sans augmentation anormale des pressions de remplissage. Il s'agit d'une donnée non quantitative (pressions élevées ou non), qui s'interprète toujours en fonction de la fonction systolique du VG (61).

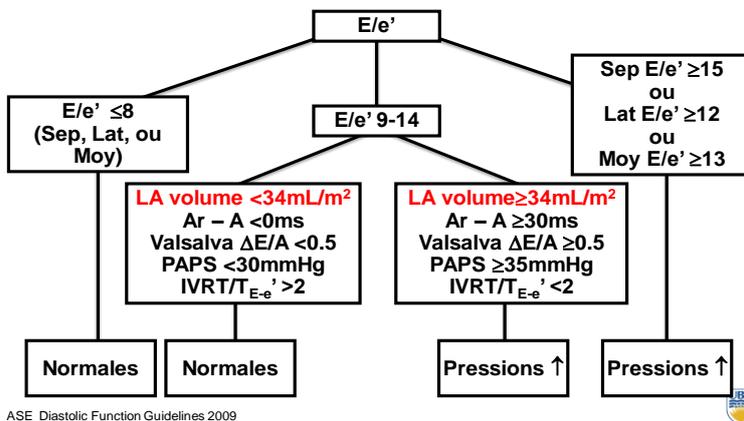
La fonction diastolique est un paramètre qui est aujourd'hui aussi important que la fonction systolique du VG ; en témoigne la part grandissante du diagnostic des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée (40%), définies par la triade

« signes cliniques d'insuffisance cardiaque », « fraction d'éjection conservée », et « dysfonction diastolique » (62)(63).

Le gold standard pour l'évaluation de la fonction diastolique reste l'évaluation hémodynamique par cathétérisme (64). Mais l'ETT, à travers le doppler, présente l'avantage d'être non invasive. Plusieurs paramètres ont été validés pour qualifier la fonction diastolique (65) (annexe VII).

**ANNEXE VII : Estimation des pressions de remplissage en fonction de la FEVG.**

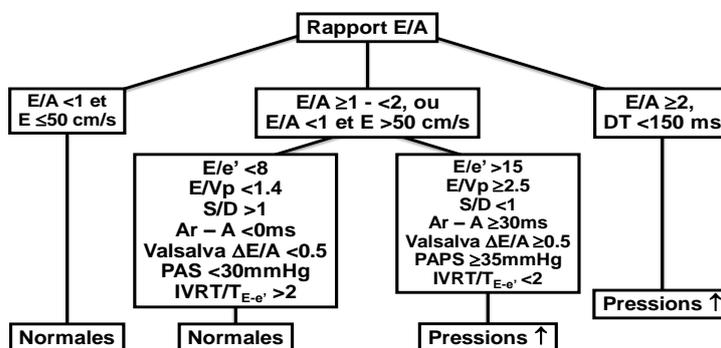
**EN CAS DE FEVG CONSERVÉE**



ASE Diastolic Function Guidelines 2009



**EN CAS DE DYSFONCTION VG**



ASE Diastolic Function Guidelines 2009



ASE Diastolic Function Guidelines 2009

### ***b. Flux trans-mitral***

Le flux trans-mitral est obtenu à partir de la coupe apicale 4 cavités, en plaçant la porte doppler du doppler pulsé à l'extrémité de l'entonnoir mitral (52)(61).

Classiquement, le flux mitral est diastolique, antérograde, positif, biphasique en forme de « M », avec une onde E (remplissage ventriculaire rapide) et une onde A (systole atriale), absente en cas de fibrillation atriale (annexe VIIIa). On distingue 4 profils mitraux distincts (classification d'Appleton) en fonction du rapport E/A, du temps de décélération (TDE) et du temps de relaxation isovolumique (TRIV) (64)(66).

- **E/A <1 avec E ≤50cm/s, TDE >220ms, TRIV >100ms** : profil 1 = troubles de la relaxation, pressions de remplissage du VG normales.
- **E/A ≥2, TDE <150ms, TRIV <60ms** : profil 3 (ou 4 si non réversible sous traitement) = flux restrictif / troubles de la compliance, pressions de remplissage du VG augmentées.
- **E/A entre 1 et 2 ou <1 avec E >50cm/s, TDE entre 150 et 220ms, TRIV entre 60 et 100ms** : flux pseudo-normal, impossibilité de conclure et nécessité de recourir à d'autres paramètres.

Ainsi, si le flux mitral reste la source principale de renseignement sur les pressions de remplissage du VG, il reste très souvent insuffisant pour caractériser à lui seul la fonction diastolique. De plus, son utilisation est impossible en cas de FEVG conservée ≥50%, le recours à d'autres paramètres étant là aussi nécessaire (annexe VII).

### ***c. Les vitesses myocardiques à l'anneau mitral***

Les vitesses myocardiques, correspondant à l'onde E', sont obtenues en mode DTI, à partir de la coupe apicale 4 cavités, en plaçant la porte doppler du doppler pulsé à l'anneau mitral, en position septale puis latérale et en moyennant les valeurs (52)(61)(63)(64) (annexe VIIIb).

L'onde E est obtenue comme précédemment décrit sur le flux trans-mitral.

L'onde E' normale a une valeur supérieure à 8cm/s avec un rapport E/E' inférieur à 8, traduisant des pressions de remplissage normales.

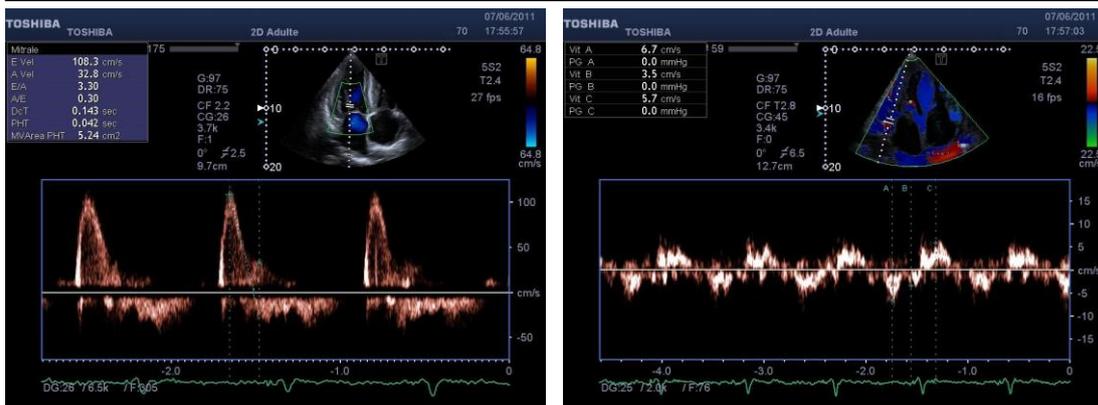
Une onde E' inférieure à 8cm/s avec un rapport E/E' supérieur à 15 traduit des pressions de remplissage augmentées en cas de dysfonction VG <50%.

En cas de fraction d'éjection préservée  $\geq 50\%$ , une dysfonction diastolique sera définie par une valeur de E' inférieure à 8cm/s avec un rapport E/E' supérieur à 13 de moyenne (15 en septal, 12 en latéral) (annexe VII).

Dans les autres situations, le recours à d'autres critères sera indispensable pour conclure (annexe VII).

**ANNEXE VIII : Paramètres échocardiographiques classiques de fonction diastolique ventriculaire gauche :**

- VIIIa (à gauche) : flux trans-mitral,
- VIIIb (à droite) : vitesses myocardiques à l'anneau mitral.



**d. Autres paramètres**

➤ **La vitesse de propagation du remplissage mitral Vp :**

Elle est obtenue en télédiastole, en TM couleur, à partir de la coupe apicale 4 cavités, en alignant la ligne TM sur le flux de remplissage du VG en doppler couleur, en s'intéressant au 1<sup>er</sup> aliasing (ligne d'isovitesse par l'interface orange / bleu), entre le plan mitral et un point situé 4cm plus loin dans le VG (61).

L'onde E est obtenue comme précédemment décrit sur le flux trans-mitral.

Si la valeur de Vp est inférieure à 45cm/s avec un rapport E/Vp supérieur à 2,5, les pressions de remplissage sont augmentées. Si la valeur de Vp est supérieure à 45cm/s avec un rapport E/Vp inférieur à 1,4, les pressions gauches sont normales. Les autres situations ne permettent pas de conclure (52)(64).

➤ **Le flux veineux pulmonaire :**

Il est obtenu en doppler pulsé, à partir de la coupe apicale 4 cavités en plaçant la porte du doppler pulsé sur la veine pulmonaire supérieure droite (52)(61).

On obtient un flux systolo-diastolique triphasique avec une onde S positive, une onde D positive et une onde Ap négative. L'onde A est obtenue comme précédemment décrit sur le flux trans-mitral.

Si la durée de l'onde Ap est inférieure à celle de l'onde A du flux trans-mitral, ou si le rapport S/D est supérieur à 1, les pressions gauches sont normales. Si la durée de l'onde Ap est supérieure à celle de l'onde A de plus de 30ms, ou que le rapport S/D est inférieur à 1, alors les pressions sont augmentées. Dans les autres situations, il est impossible de conclure (64).

➤ **l'évolution du rapport E/A après manœuvre de Valsalva :**

La manœuvre de Valsalva a pour effet de diminuer le rapport E/A du flux trans-mitral (52)(61).

Si cette diminution est supérieure à 50%, les pressions sont augmentées. Sinon, elles sont normales (64).

➤ **la pression artérielle pulmonaire systolique :**

Elle correspond au gradient obtenu en doppler continu, sur la coupe apicale 4 cavités, à partir du flux d'insuffisance tricuspide en alignant le tir doppler sur la valve tricuspide ; auquel on ajoute la pression de l'oreillette droite évaluée en fonction de la taille et de la compliance de la veine cave inférieure, selon les recommandations de l'ASE (52)(61).

Si elle est inférieure à 30mmHg, les pressions gauches sont normales. Si elle est supérieure à 35mmHg, les pressions sont augmentées (64).

*e. Limites*

La fonction diastolique repose donc sur des algorithmes associant plusieurs des paramètres précédemment décrits. En effet, aucun de ces paramètres ne permet à lui seul de caractériser les pressions de remplissage du VG. De nombreuses études ont montré que ces paramètres avaient des limites, notamment dans le cadre des valvulopathies ou prothèses mitrales, ou des situations particulières comme l'ACFA.

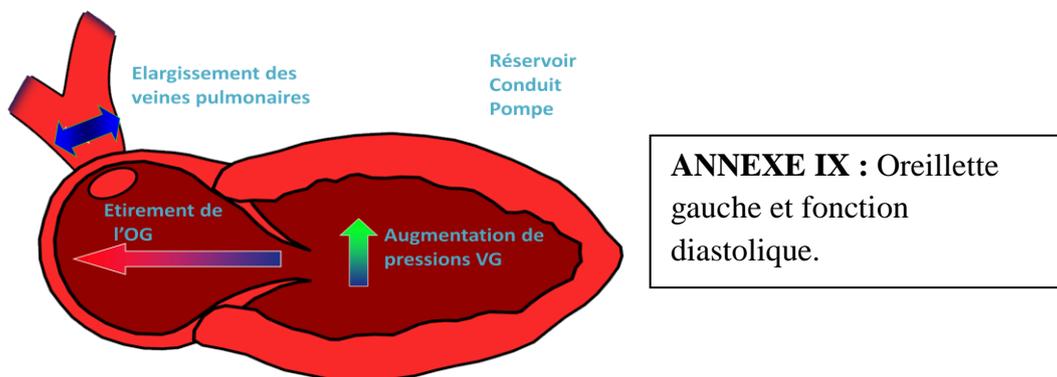
De plus, les rapports  $E/A$ ,  $E/E'$ ,  $E/V_p$ , ou encore le flux veineux pulmonaire, varient en fonction de l'âge.

### III. II. OREILLETTE GAUCHE

#### a. Généralités

L'OG joue un rôle fondamental dans la mécanique cardiaque. Elle contribue, par sa systole, au remplissage ventriculaire pour environ 20%. Elle module les pressions de remplissage. Elle communique avec le système neuro-hormonal par sa sécrétion de peptides natriurétiques, et ses interactions avec le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone.

La taille de l'OG est un paramètre particulièrement représentatif de la fonction diastolique du VG, dans la mesure où l'OG est directement soumise aux pressions de remplissage du VG (8)(66)(67)(68) (annexe IX). Elle est considérée, par de nombreux auteurs, comme l'équivalent pour la fonction diastolique, de la FEVG pour la fonction systolique. La taille de l'OG reflète non seulement la sévérité, mais également la chronicité de la surcharge de pression et/ou volume qu'elle peut subir (67)(69). Son évaluation par ETT est par conséquent fondamentale, et se doit d'être fiable et reproductible.



#### b. Fonction atriale gauche

La fonction atriale gauche est relativement complexe (annexe VI). En effet, on distingue 3 mesures différentes pour caractériser le volume de l'OG, correspondant aux différentes phases du cycle cardiaque (64)(70)(71)(72)(73) :

- Le volume maximal de l'OG (LAVmax) est mesuré en télésystole juste avant l'ouverture de la valve mitrale ( $\pm 22 \pm 6 \text{ mL/m}^2$ ),
- Le volume minimal de l'OG (LAVmin) est mesuré en télédiastole juste avant la fermeture de la valve mitrale ( $\pm 11 \pm 4 \text{ mL/m}^2$ ),
- Le volume pré-onde A (LAVpreA) est mesuré juste avant la systole atriale ( $\pm 15 \pm 5 \text{ mL/m}^2$ ).

A partir de ces 3 volumes, on définit 3 composantes distinctes pour la fonction atriale gauche (70)(71)(72) :

➤ **La fonction « réservoir » :**

Elle correspond à la phase de remplissage de l'OG, lorsque l'OG reçoit le sang depuis les veines pulmonaires. Elle s'étend de la fermeture de la valve mitrale jusqu'à son ouverture, et comprend la systole ventriculaire gauche, la relaxation isovolumique du VG, et la contraction isovolumique du VG. Elle se caractérise par le volume et la fraction de vidange totale de l'OG (tLAEV et tLAEF).

$$tLAEV = LAV_{\max} - LAV_{\min} (\pm 13,5 \pm 4,3\text{mL})$$

$$tLAEF = tLAEV / LAV_{\max} (\pm 49 \pm 5\%)$$

$$\text{Index d'expansion de l'OG} = tLAEV / LAV_{\min}$$

➤ **La fonction « conduit » :**

Elle correspond à la vidange passive de l'OG, durant le remplissage rapide puis lent du VG, après l'ouverture de la valve mitrale. Elle se caractérise par le volume et la fraction de vidange passive de l'OG (pLAEV et pLAEF).

$$pLAEV = LAV_{\max} - LAV_{\text{preA}} (\pm 23 \pm 8 \text{ mL})$$

$$pLAEF = pLAEV / LAV_{\max} (\pm 44 \pm 15\%)$$

➤ **La fonction « pompe » :**

Elle correspond à la vidange active de l'OG dans le VG, lors de la systole atriale. Elle contribue à environ 20% du volume d'éjection systolique du VG (74). Elle se caractérise par le volume et la fraction d'éjection active de l'OG (aLAEV et aLAEF).

$$aLAEV = LAV_{\text{preA}} - LAV_{\min}$$

$$aLAEF = aLAEV / LAV_{\text{preA}} (\pm 40 \pm 12\%)$$

### *c. Méthodes classiques de mesure de l'OG*

Durant de nombreuses années, la mesure de l'OG s'est limitée au diamètre antéro-postérieur. Puis l'intérêt pour l'OG s'est progressivement développé au fur et à mesure des progrès techniques. Plusieurs techniques existent aujourd'hui pour quantifier la taille de l'OG (52)(61)(64)(75) :

➤ **Le diamètre antéro-postérieur de l'OG ( $\perp < 40\text{mm}$  soit  $< 23\text{mm/m}^2$ ) :**

Il est mesuré, en télésystole, en parasternal grand axe, soit directement en 2D, soit guidé par le TM (76) (annexe X).

Initialement, c'était le seul paramètre qui était mesuré. Sa mesure reste très imparfaite, et ne permet pas, de part son caractère unidimensionnel, de fournir une évaluation fiable de la dilatation éventuelle de l'OG qui est souvent asymétrique (24)(77).

➤ **La planimétrie de l'OG ( $\perp < 20\text{cm}^2$ ) :**

Par la suite, est apparue l'aire de l'OG, mesurée par délimitation des contours de l'OG en télésystole sur la coupe apicale 4 cavités, en excluant les piliers et les veines pulmonaires. Cette méthode présente les mêmes inconvénients, à un degré moindre, que la mesure isolée du diamètre de l'OG (77)(59).

➤ **La volumétrie de l'OG ( $\perp < 29\text{mL/m}^2$ ) :**

Actuellement, le volume maximal de l'OG constitue le gold standard de l'évaluation échocardiographique de l'OG (61)(78). Il peut être apprécié par 4 méthodes distinctes (annexe X) :

***Méthode du cube :***  $V = \pi / 6 * D^3$

Elle reste basée sur la mesure du diamètre antéro-postérieur de l'OG (D) mesuré en TM sur la coupe parasternale grand axe, et suppose une forme sphérique de l'OG.

***Méthode des diamètres :***  $V = \pi / 6 * D1 * D2 * D3$

Elle repose sur la mesure du diamètre antéro-postérieur de l'OG (D1) mesuré en 2D sur la coupe parasternale grand axe, et des diamètres transversal (D2) et longitudinal (D3) de l'OG mesurés en 2D sur la coupe apicale 4 cavités.

**Méthode des disques (Simpson biplan) :**  $V = \pi / 4 \sum (i = 1 \text{ à } N) a_i * b_i * L / N$

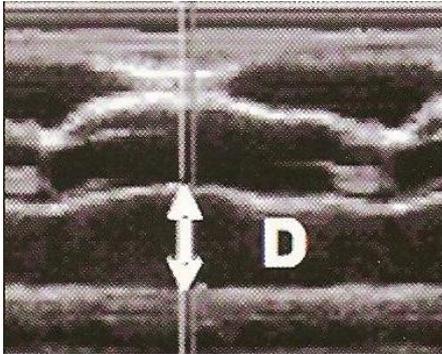
Elle repose sur la sommation de N disques dont les diamètres  $a_i$  et  $b_i$  sont mesurés dans 2 plans supposés perpendiculaires.

**Méthode aire-longueur :**  $V = 8 / 3\pi * A1 * A2 / L$

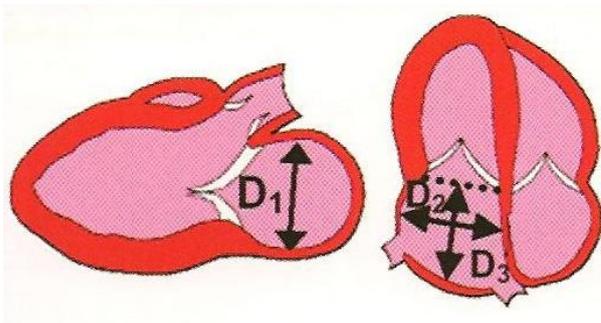
Elle repose sur la mesure des aires A1 et A2 de l'OG obtenues en apical 4 et 2 cavités, et la moyenne L des diamètres verticaux de l'OG obtenus en apical 4 et 2 cavités.

Ces 2 dernières techniques sont les 2 seules actuellement recommandées par l'ASE pour l'évaluation du volume de l'OG (61)(79)(80)(81). Les autres méthodes sont désormais désuètes. La mesure est effectuée sur les coupes apicales 4 et 2 cavités, dans l'incidence permettant d'obtenir la plus grande OG possible, en télésystole, juste avant l'ouverture mitrale lorsque l'OG a atteint son volume maximal (77).

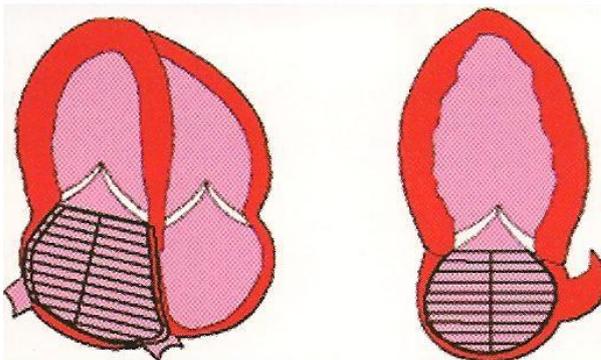
**ANNEXE X : Différentes méthodes d'évaluation échocardiographique de l'oreillette gauche.**



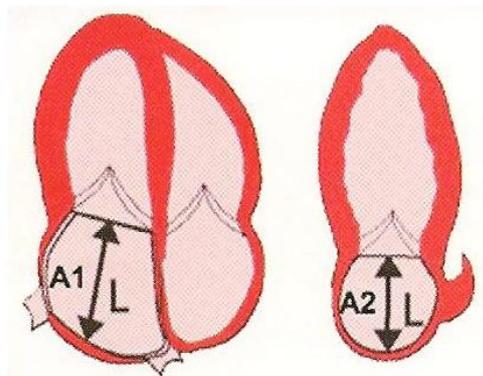
**Méthode du cube:**  
 $V = \pi/6 \times D^3$



**Méthode des diamètres:**  
 $V = \pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$



**Méthode des disques (Simpson Biplan)**  
 $V = \pi / 4 \sum_{(i = 1 \text{ to } 20)} a_i \times b_i \times L/20$   
 Où  $a_i, b_i = 20$  disques obtenus dans 2 incidences orthogonales



**Méthode Aire - Longueur:**  
 $V = 8 / 3\pi \times A1 \times A2/L$

*Illustrations : Echocardiographie N°18 – Mars / Avril 2009*

Selon les recommandations de l'ASE, on parle désormais de :

- dilatation modérée de l'OG entre 20 et 30 cm<sup>2</sup> pour la mesure de l'aire, ou entre 29 et 33mL/m<sup>2</sup> pour la mesure du volume maximal,
- dilatation moyenne entre 30 et 40 cm<sup>2</sup> ou 34 et 39 mL/m<sup>2</sup>,
- dilatation majeure de l'OG au-delà de 40 cm<sup>2</sup> ou 40mL/m<sup>2</sup>.

La valeur retenue pour définir une dysfonction diastolique, selon l'algorithme présenté précédemment, est de 34 mL/m<sup>2</sup>.

#### *d. Nouvelles méthodes de mesure de l'OG*

Récemment, l'échocardiographie a vu apparaître de nouvelles techniques avec l'échographie RT3DE et le STI, qui peuvent aussi être combinés dans le 3D STI. Initialement destinées à l'étude du VG (54)(58)(82), plusieurs études ont montré qu'elles pouvaient également être utilisées pour apporter des informations intéressantes dans l'OG (25)(27)(56)(60)(68)(75)(83)(84)(85)(86)(87)(88).

##### ➤ **La volumétrie 3D de l'OG :**

La technique 3D permet d'obtenir relativement facilement les 3 volumes de l'OG, maximal, minimal et pré-A, et ainsi de définir de façon plus complète la fonction atriale gauche (27).

L'acquisition des images se déroule comme décrit précédemment, à partir d'une coupe équivalente à une apicale 4 cavités, au moyen d'une sonde spécifique 3D. Elle est guidée par l'enregistrement ECG sur au moins 4 cycles cardiaques et nécessite une courte apnée respiratoire du patient. Il suffit simplement de sélectionner l'OG lors de la procédure d'acquisition, et de veiller à ce que l'OG soit bien incluse dans son intégralité dans la zone pyramidale d'acquisition 3D à l'écran. La machine reconstruit alors automatiquement, en temps réel, les images 3D à partir des multiples coupes 2D ainsi obtenues (annexe XI).

L'interprétation des images consiste alors à cibler la zone d'intérêt en déplaçant manuellement des lignes horizontales et verticales dans les coupes équivalentes à des coupes apicales 4 et 2 cavités et parasternale gauche petit axe, en veillant à ce que toute

l'OG soit bien prise en compte et que l'anneau mitral soit parallèle aux lignes horizontales (annexe XI). Ensuite, il faut délimiter les bordures de l'endocarde en plaçant plusieurs points sur les parois de l'OG dans le sens anti-horaire. Des ajustements manuels sont possibles en cas de délimitation jugée imparfaite, en incluant les trabéculations et en excluant les piliers de la valve mitrale et les veines pulmonaires. A noter également qu'il est conseillé d'exclure le toit de l'oreillette. Enfin, il suffit de lancer le logiciel 3D et l'appareil génère automatiquement en temps réel les volumes de l'OG aux différentes phases du cycle cardiaque : le volume maximal, le volume minimal, et le volume pré-A (annexe XI). Les différents volumes et fractions de vidange de l'OG (active, passive, totale) caractéristiques de la fonction atriale gauche, ainsi que l'index d'expansion, sont alors dérivés selon les formules précédemment explicitées (annexe VII).



**ANNEXE XI : Différentes étapes d'acquisition des volumes 3D de l'oreillette gauche et du 3D strain en RT3DE.**

➤ **Le 3D strain de l'OG :**

Le STI permet d'analyser la déformation de l'OG, comme pour le VG (26)(27).

Néanmoins, on s'intéresse quasi exclusivement au strain longitudinal dans l'OG, dans la mesure où les autres déformations (radiale et circonférentielle) sont peu importantes.

Le strain longitudinal global de l'OG correspond à la moyenne des strains obtenus pour les différentes parois de l'oreillette.

En STI, la valeur du strain longitudinal global systolique est de  $42 \pm 6\%$ , en 2D (26)(60)(89).

L'inconvénient du 2D strain réside dans le fait que l'OG présente une cinétique tridimensionnelle et que par conséquent, certains speckles risquent de ne pas être trackés en 2D, d'où l'intérêt du 3D STI (90) (annexe XI).

L'acquisition du 3D STI de l'OG se déroule selon les mêmes étapes que pour les données 3D. Le logiciel fournit alors des courbes de déformation longitudinale pour chaque segment atrial en moyennant les valeurs obtenues en apicale 4 et 2 cavités, ainsi qu'une courbe moyenne de strain longitudinal global pour l'OG dans son intégralité. Le strain longitudinal global maximal correspond au pic de cette dernière courbe, à la fin de la phase « réservoir » (annexe XI).

# METHODES

## **I. DESIGN DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique, longitudinale, à type de suivi de cohorte, menée dans le service de cardiologie du CHU de Limoges, de mars 2011 à juillet 2013, en partenariat avec le service d'hématologie clinique, et le centre national de référence des « amyloses AL et autres maladies rares par dépôts d'immunoglobulines », coordonné par le Professeur JACCARD.

Les patients suivis dans le service d'hématologie clinique pour amylose AL cardiaque sont adressés en cardiologie pour ETT, soit lors du diagnostic initial, soit lors du bilan classique de suivi de la maladie. L'examen est réalisé par le même opérateur expérimenté, qui réalise tout d'abord l'examen échocardiographique de routine avec mesure des paramètres classiques (incluant les données 2D de l'OG), puis, après accord libre et éclairé du patient, les acquisitions nécessaires à la mesure des nouveaux paramètres 3D et 3D STI de l'OG. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, les boucles 3D ainsi enregistrées, sont alors interprétées en vue de l'étude. Un groupe contrôle a été créé parmi des sujets sains indemnes de toute pathologie cardio-vasculaire, recrutés au sein de l'équipe médicale et paramédicale ou de patients bénéficiant d'une ETT médicalement justifiée.

L'étude a été réalisée avec l'approbation du comité éthique local et en accord avec la déclaration d'Helsinki.

## **II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION**

### **II. I. CRITERES D'INCLUSION**

Tous les patients, hommes et femmes de plus de 18 ans, suivis dans le service d'hématologie clinique du CHU de Limoges pour une amylose systémique AL, prouvée histologiquement, avec atteinte cardiaque confirmée selon le consensus du congrès de

Tours et stratifiée par la classification pronostique de la Mayo Clinic, sont inclus dans l'étude, soit au diagnostic initial, soit lors du suivi classique de la maladie.

## II. II. CRITERES D'EXCLUSION

Les patients présentant une amylose AL localisée, sont exclus, de même que ceux atteints d'un autre type d'amylose (sénile, héréditaire).

Les valvulopathies sévères, définies par une insuffisance valvulaire dépassant la fuite modérée ou une sténose valvulaire dépassant le grade moyennement serré, selon les critères retenus par l'ASE, qu'il s'agisse d'une atteinte mitrale, aortique, tricuspide, ou pulmonaire, sont également considérées comme un critère d'exclusion.

Les sujets présentant une ACFA ou un rythme électro-entraîné par un stimulateur cardiaque sur l'enregistrement ECG, lors de la réalisation de l'ETT, ne sont également pas inclus.

Les patients ayant une échogénicité médiocre (obèses, insuffisants respiratoires) ou une participation insuffisante (apnée impossible), ne permettant pas l'acquisition des images 3D, sont aussi exclus.

## II. III. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Les données caractéristiques de la population sont obtenues à partir de la base de données du centre de référence :

- **données cliniques** : sexe, âge, indice de masse corporelle, facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans), comorbidités (insuffisance rénale chronique, cardiomyopathie ischémique, ACFA paroxystique), délai entre le diagnostic et l'ETT, fréquence cardiaque, stade NYHA, nombre d'organes atteints par l'amylose AL, présence d'une atteinte rénale,
- **données biologiques** : créatininémie, dosage des chaînes légères libres  $\Delta$  FLC, dosage des chaînes lambda et kappa, troponines T, I ou hs, NT-proBNP ou BNP,
- **données électrocardiographiques** : présence d'un microvoltage,

- **données échocardiographiques 2D classiques** : principales dimensions cardiaques, fonction systolique et fonction diastolique du VG.

## **II. IV. BIOMARQUEURS CARDIAQUES**

La sévérité de l'atteinte cardiaque dans l'amylose systémique AL est stratifiée selon la classification pronostique de la Mayo Clinic, en fonction des taux de NT-proBNP (ou BNP) et de troponines (T, I, ou hs). Les valeurs seuils retenues ont été énumérées lors de la description du « staging » en introduction. Les patients sont ainsi divisés en 3 stades de sévérité croissante.

Les tests biologiques sont réalisés au moment de la réalisation de l'ETT (délai maximum de 48 heures).

Dans tous les cas, l'échocardiographe ignore le stade de gravité de la maladie lors de la réalisation de l'examen et de l'interprétation des images.

## **II. V. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D CLASSIQUES**

L'examen échocardiographique 2D de routine est réalisé à l'inclusion des patients, juste avant l'acquisition des images 3D, par l'opérateur principal de l'étude, sur le même appareil échocardiographique que pour le RT3DE, mais au moyen de la sonde matricielle 2D. Les mesures sont effectuées selon les recommandations de l'ASE (52)(64). Elles concernent :

- **Les principales dimensions cardiaques** : diamètres télédiastolique et télésystolique du VG ; septum interventriculaire ; paroi postérieure ; volumes télédiastolique et télésystolique du VG ; masse ventriculaire gauche ; épanchement péricardique.
- **La fonction systolique du VG** : FEVG ; débit cardiaque ; intégrale temps vitesse sous-aortique ; onde S qui représente la vitesse de raccourcissement des fibres longitudinales.
- **La fonction diastolique du VG** : rapport E/A ; TDE ; ratio E/E' ; pression artérielle pulmonaire systolique.

### **III. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

#### **III. I. GENERALITES**

Les données échocardiographiques, classiques et nouvelles, sont réalisées sur une machine « Artida 4D, Toshiba Medical System, Tustin, CA », mise en service en 2011.

Les opérateurs sont respectivement :

- le Professeur Dania MOHTY (DM), dans le service de cardiologie du CHU de Limoges, pour la réalisation de l'examen échocardiographique 2D classique, l'acquisition des images 3D et leur interprétation en tant qu'opérateur principal,
- Frédérique WITTMER (FW), ingénieur et responsable des applications cardiologiques à Toshiba Medical System France, en tant que 2<sup>ème</sup> échocardiographe expérimenté dans la technique 3D,
- Vincent PETITALOT (VP), interne de spécialité dans le service de cardiologie du CHU de Limoges, en tant qu'échocardiographe novice dans la technique 3D.

#### **III. II. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :**

##### **DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 3D ET 3D STI DE L'OG**

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer, au moyen des nouvelles techniques échocardiographiques RT3DE et 3D STI, la taille et la fonction de l'OG, dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, et leur relation avec la classification pronostique de la Mayo Clinic.

L'acquisition des images 3D est réalisée par l'opérateur principal DM, au moyen d'une sonde 3D « Toshiba Artida Medical System » (PST-25 SX, 2.5 MHz), selon la démarche décrite dans le chapitre précédent. Les boucles sont alors enregistrées dans la mémoire de l'appareil, permettant leur interprétation à distance.

### III. III. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

#### *a. Données échocardiographiques 2D de l'OG*

Le premier objectif secondaire de l'étude est d'évaluer la taille de l'OG dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, au moyen des paramètres échocardiographiques 2D classiques, avec analyse, comme pour l'objectif principal, de sa relation avec la classification pronostique de la Mayo Clinic.

Ces données sont obtenues par échographie 2D classique sur la même machine « Artida 4D, Toshiba Medical System, Tustin, CA », mais avec la sonde matricielle 2D (PST – 30 BT, 3 MHz), par l'opérateur principal DM.

Deux paramètres particuliers ont été étudiés, à savoir le diamètre antéro-postérieur de l'OG, et le volume maximal 2D de l'OG, selon les techniques décrites précédemment. Pour le volume maximal, la méthode Simpson biplan, recommandée par l'ASE, a été choisie (annexe X).

#### *b. Fonction diastolique et rapport E/A*

Les données échocardiographiques 2D et 3D de l'OG dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, seront comparées aux différents grades de la fonction diastolique des patients, symbolisés par le ratio E/A, en distinguant les 3 groupes caractéristiques de la classification d'Appleton décrite en introduction.

Le groupe I concerne les patients avec un rapport E/A strictement inférieur à 1 avec une onde E  $\leq 50$  cm/s ; le groupe II ceux avec un rapport E/A compris entre 1 et 2, ou inférieur à 1 mais avec une onde E  $> 50$  cm/s ; et le groupe III ceux avec un rapport E/A supérieur ou égal à 2.

#### *c. Impact pronostique de la taille de l'OG*

L'impact pronostique des principales données échocardiographiques de l'OG sera étudié dans les objectifs secondaires du projet, par la réalisation de courbes de survie. Les valeurs seuils retenues pour séparer les données 2D seront celles classiquement utilisées dans la littérature. Pour les données 3D, devant l'absence de référence, nous choisirons la valeur médiane observée dans la population de l'étude.

Une analyse univariée sera réalisée, afin d'évaluer l'association entre la survie globale et les principaux facteurs cliniques, biologiques, électrocardiographiques, ou échocardiographiques, observés dans la population de l'étude, et reconnus dans la littérature comme ayant un impact sur la survie dans l'amylose AL.

Une analyse multivariée sera ensuite effectuée, dans laquelle les paramètres de l'OG jugés les plus pertinents seront testés dans des modèles successifs, en ajustant pour toutes les variables qui étaient significatives en univarié.

3 critères feront l'objet d'une attention toute particulière :

- la fraction de vidange totale de l'OG,
- le 3D strain longitudinal de l'OG,
- le volume maximal 3D de l'OG.

#### *d. Validité des nouvelles techniques 3D et 3D STI*

Enfin, un certain nombre de patients, choisis au hasard, bénéficiera d'une deuxième analyse de leurs données échocardiographiques, à partir des boucles 3D de l'OG enregistrées dans l'appareil par l'opérateur principal DM, afin d'étudier la reproductibilité de ces nouvelles techniques :

- Variabilité intra-observateur avec une 2<sup>ème</sup> analyse réalisée par l'opérateur principal : DM,
- Variabilité inter-observateur avec un 2<sup>ème</sup> échocardiographe expérimenté dans la technique 3D : FW,
- Variabilité inter-observateur avec un 2<sup>ème</sup> échocardiographe novice dans la technique 3D : VP.

Lors de toutes les analyses, les opérateurs ignorent le stade de gravité de la Mayo Clinic de l'atteinte cardiaque du patient, et ne connaissent pas les valeurs retrouvées par leurs collègues.

Nous étudierons également la corrélation entre les mesures 2D et 3D pour le volume maximal et le volume maximal indexé de l'OG.

#### **IV. ANALYSES STATISTIQUES**

Les variables quantitatives sont exprimées en tant qu'effectifs, moyenne  $\pm$  déviation standard, et comparées en utilisant un test 1-Anova ou test de Student.

Les variables qualitatives sont exprimées en tant que pourcentages, et comparées en utilisant soit un test du chi<sup>2</sup>, soit un test de Fisher selon les cas.

La survie globale est calculée à partir de la date de l'ETT jusqu'à la date soit du décès du patient, soit de la fin du suivi de l'étude. Les courbes de survie sont obtenues par la méthode Kaplan-Meier, puis comparées par l'utilisation de tests log-Rank.

Les analyses univariée et multivariée sont réalisées grâce au modèle à risque proportionnel de Cox. Les résultats sont rapportés selon un risque relatif avec un intervalle de confiance à 95%.

La comparaison des mesures de l'OG entre les techniques 2D et 3D, et la reproductibilité des mesures obtenues par les différents opérateurs, sont évaluées par ajustement bivarié, à partir de coefficients de corrélation en calculant la moyenne et la déviation standard de la différence entre les différentes données.

Pour tous les tests statistiques, une valeur de  $p \leq 0.05$  est considérée comme statistiquement significative ; une valeur de  $p < 0,1$  est considérée comme une tendance à la significativité.

Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel JMP 10.0 (SAS, Cary, NYC). L'étude est réalisée en intention de traiter.

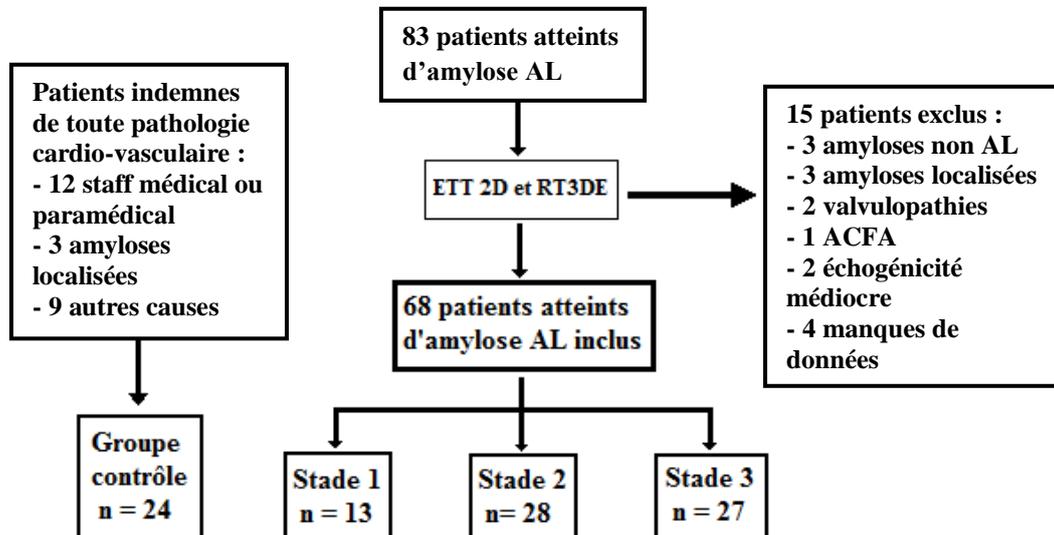
# RESULTATS

## I. POPULATION DE L'ETUDE

### I. I. GENERALITES

Entre mars 2011 et juillet 2013, 83 patients présentant une amylose systémique AL ont bénéficié d'une ETT réalisée par le Professeur Dania MOHTY (figure I).

**FIGURE I :** Description de la population de l'étude.



*ETT : échocardiographie trans-thoracique ; 2D : bidimensionnel ; RT3DE : échographie tridimensionnelle temps réel ; ACFA : arythmie complète par fibrillation atriale.*

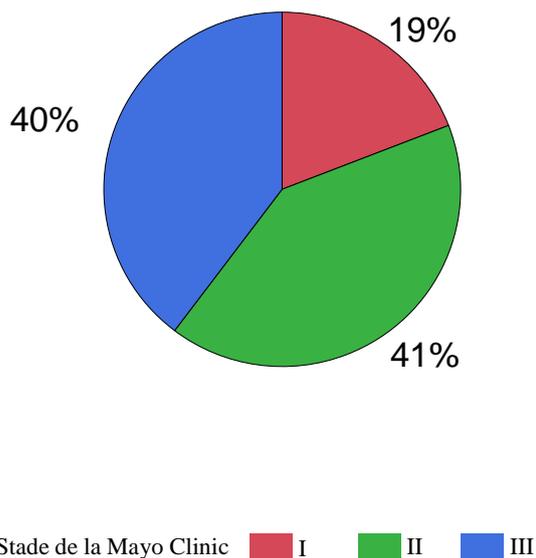
15 sujets n'ont pas été inclus dans le projet car ils ne vérifiaient pas les critères d'inclusion ou d'exclusion :

- 3 se sont révélés ne pas être des amyloses AL (une amylose sénile, une amylose AA et une amylose héréditaire),
- 3 se sont révélés être des amyloses localisées,

- 2 en raison d'une valvulopathie sévère (1 rétrécissement aortique serré, 1 insuffisance mitrale moyenne) découverte à l'ETT,
- 1 en raison d'une ACFA présente à l'ECG au moment de l'examen,
- 2 en raison d'une échogénicité médiocre, ne permettant pas une analyse fiable des données 3D,
- 4 en raison d'informations manquantes que ce soit au niveau des données 2D ou 3D.

Le groupe final concerne ainsi 68 patients (figure II) :

- 13 sont dans le groupe « stade I » de la Mayo Clinic, ne présentant pas d'atteinte cardiaque ou une atteinte minime (19%),
- 28 appartiennent au groupe « stade II » avec une atteinte intermédiaire (41%),
- 27 ont une atteinte cardiaque sévère et appartiennent au groupe « stade III » (40%).



**FIGURE II :** Répartition de la population selon la classification pronostique de la Mayo Clinic.

## I. II. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques, et électrocardiographiques de la population de l'étude sont résumées dans le tableau I.

L'âge moyen des patients est de  $67 \pm 10$  ans [40-85], avec une légère prédominance masculine (59 % sont des hommes).

28% des patients sont hypertendus ; 19% sont suivis pour dyslipidémie ; tandis que les autres facteurs de risque cardio-vasculaires sont peu présents.

L'insuffisance rénale chronique est présente dans 47% des cas avec une créatininémie moyenne de  $161 \pm 167$   $\mu\text{mol/L}$ . Les antécédents de cardiomyopathie ischémique sont peu fréquents. A noter que 15% des patients étaient connus pour avoir une ACFA paroxystique.

La maladie initiale à l'origine de l'amylose AL est une MGUS dans 53% des cas, un myélome de stade I dans 35% des cas et une autre cause dans 12% des cas (3 maladies de Waldenström, 1 lymphome). On note une prédominance des amyloses AL à chaîne lambda (62%).

Le diagnostic histologique est effectué sur une biopsie des glandes salivaires accessoires dans 18 cas (27%), une biopsie rénale dans 20 cas (29%), une biopsie cutanée dans 4 cas (6%), une biopsie hépatique dans 5 cas (7%), ou autres dans 21 cas (31%) (dont 5 biopsies nerveuses, 8 biopsies digestives, 1 biopsie myocardique, 1 biopsie de rate, 1 biopsie ostéo-médullaire).

L'atteinte cardiaque isolée est rare avec 33 patients présentant une atteinte d'au moins 3 organes (49%), et 44 une atteinte rénale (65%).

La majorité des ETT sont réalisées chez un patient stable sur le plan cardiaque avec 32 patients présentant un score NYHA à I (47%), 24 à II (35%), 10 à III (15%), et 2 à IV (3%).

L'ETT est réalisée en moyenne 28 mois [0-155] après le diagnostic d'amylose AL. Sept patients ont bénéficié de leur ETT le jour du diagnostic (10%).

Le suivi moyen des patients à partir de la réalisation de l'ETT est de 11 mois [0,3-28]. 10 patients sont décédés durant le suivi de l'étude (15%).

### **I. III. COMPARAISON DES 3 GROUPES**

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et électrocardiographiques des 3 stades de la classification pronostique de la Mayo Clinic sont présentées dans le tableau I.

Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes de l'étude, concernant les principales caractéristiques démographiques, que ce soit pour l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardio-vasculaire, les comorbidités associées, ou encore les autres atteintes d'organes.

A noter cependant un taux plus élevé d'insuffisance rénale chronique dans le stade III de la Mayo Clinic de façon significative (74% contre 31% dans le groupe I,  $p=0,007$  ; et 29% dans le groupe II,  $p=0,0005$ ), et un pourcentage de chaînes lambda inférieur dans le stade I (31% contre 75% dans le groupe II,  $p=0,007$  ; et 63% dans le groupe III,  $p=0,05$ ).

Les patients en stade III ont un score NYHA plus élevé que les autres groupes de façon significative.

Enfin, la durée de suivi est plus courte dans le stade III de la Mayo Clinic avec un suivi moyen de  $7 \pm 5$  mois, contre  $12 \pm 7$  mois dans le groupe I ( $p=0,02$ ) et  $14 \pm 8$  mois dans le groupe II ( $p=0,0005$ ).

#### **I. IV. GROUPE CONTROLE**

24 sujets, indemnes de toute pathologie cardiaque, ont bénéficié d'une ETT également réalisée par le Professeur MOHTY, et constituent le groupe contrôle :

- 12 font parti du staff médical ou paramédical,
- 12 ont eu une ETT médicalement justifiée pour une autre cause, qui s'est révélée être strictement normale (3 amyloses localisées).

Les caractéristiques du groupe contrôle sont explicitées dans le tableau II.

L'âge moyen des sujets contrôles est de  $63 \pm 8$  années [52-77]. 54% sont des hommes.

Par définition, les sujets témoins sont indemnes de toute pathologie cardio-vasculaire.

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe contrôle et la population de patients atteints d'amylose AL, concernant les principales caractéristiques démographiques.

## I. V. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D CLASSIQUES

Les principales données échocardiographiques 2D classiques retrouvées dans la population de l'étude, dans les 3 stades de la Mayo Clinic, et dans le groupe contrôle, sont présentées dans le tableau III.

### *a. Principales dimensions cardiaques*

Les patients présentant une amylose AL ont des diamètres et des volumes télésystoliques et télédiastoliques du VG similaires à ceux du groupe contrôle, et ce quel que soit le stade de la Mayo Clinic.

En revanche, les parois cardiaques (septum interventriculaire et paroi postérieure) sont significativement plus épaisses, et la masse ventriculaire gauche plus élevée dans l'amylose AL par rapport au groupe contrôle (respectivement 14mm vs 9mm ; 13mm vs 9mm ;  $137\text{g/m}^2$  vs  $90\text{g/m}^2$ ), et également de façon significative proportionnellement à l'atteinte cardiaque entre les différents stades de la classification pronostique de la Mayo Clinic.

### *b. Fonction systolique du VG*

La FEVG n'est pas significativement altérée dans l'amylose AL, que ce soit en comparaison avec le groupe contrôle (60% vs 62%), ou en fonction du degré d'atteinte cardiaque.

En revanche, l'onde S obtenue en DTI apparaît altérée de façon significative dans l'amylose AL par rapport au groupe témoin (7cm/s vs 11cm/s), et de façon proportionnelle à l'atteinte cardiaque avec un abaissement statistiquement significatif entre le groupe III et le groupe II (6cm/s vs 7cm/s,  $p=0,05$ ), et entre le groupe III et le groupe I (6cm/s vs 9cm/s,  $p=0,002$ ).

### *c. Fonction diastolique du VG*

Les patients atteints d'amylose AL ont un rapport E/A significativement plus élevé que ceux du groupe contrôle (1,7 contre 0,96). Concernant les différents groupes de la Mayo Clinic, le stade I a un ratio E/A significativement plus faible que les 2 autres groupes (0,83 contre 1,9 pour le stade II,  $p=0,003$  ; et 1,8 pour le stade III,  $p=0,01$ ).

Le rapport E/E' suit les mêmes différences statistiquement significatives que le ratio E/A, que ce soit entre les différents groupes de la Mayo Clinic (8 pour le stade I contre 14 pour le stade II,  $p=0,004$  ; et 16 pour le stade III,  $p=0,0004$ ) ou comparativement au groupe contrôle (14 vs 6).

La pression artérielle pulmonaire systolique est significativement plus élevée dans l'amylose AL par rapport au groupe contrôle (37mmHg vs 29mmHg), dans le groupe III par rapport au groupe I (40mmHg vs 28mmHg,  $p=0,0012$ ), et dans le groupe II par rapport au groupe I (38mmHg vs 28mmHg,  $p=0,006$ ).

**TABLEAU I : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude.**

Variabes	Patients Amylose AL (n=68)	MC Stade I (n=13)	MC Stade II (n=28)	MC Stade III (n=27)	p-value
<b>Données cliniques</b>					
Age, années	67 ± 10	63 ± 10	67 ± 10	68 ± 10	0,23
Sexe masculin, %	59	69	50	63	0,45
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24 ± 4	24 ± 3	23 ± 4	24 ± 3	0,50
Diabète, %	4	8	4	4	0,82
Hypertension artérielle, %	28	23	29	30	0,91
Tabagisme, %	7	8	7	7	0,99
Dyslipidémie, %	19	23	18	19	0,92
CMI, %	9	8	11	7	0,90
IRC, %	47	31	29	74*†	<b>0,0009</b>
ACFA paroxystique, %	15	8	14	19	0,67
Stade NYHA ≥III, %	18	0	7	37*†	<b>0,0002</b>
Temps diagnostic/ETT, mois	28 ± 34	24 ± 34	32 ± 33	26 ± 36	0,67
Temps de suivi après ETT, mois	11 ± 7	12 ± 7	14 ± 8	7 ± 5*†	<b>0,002</b>
Fréquence cardiaque, bpm	81 ± 17	81 ± 16	81 ± 18	82 ± 18	0,94
Microvoltage, %	35	31	39	33	0,84
Atteinte d'organes ≥3, %	49	46	57	41	0,48
Atteinte rénale, %	65	69	54	74	0,27
<b>Données biologiques</b>					
Créatininémie, µmol/L	161±167	97±34	110±90	245±226*†	<b>0,002</b>
Δ FLC, mg/L	124±220	72±137	140±243	132±231	0,65
Chaîne Lambda, %	62	31	75*	63*	<b>0,02</b>

\* différence significative (p≤0,05) par rapport au stade I de la MC.

† différence significative (p≤0,05) par rapport au stade II de la MC.

CMI : cardiomyopathie ischémique ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IMC : indice de masse corporelle ; ETT : échocardiographie trans-thoracique ; MC : Mayo Clinic ; NYHA : New-York Heart Association ; Δ FLC: delta free light chain ; ACFA : arythmie complète par fibrillation atriale ; bpm : battements par minute.

**TABLEAU II : Caractéristiques démographiques du groupe contrôle.**

Variabes	Patients Amylose AL (n=68)	Groupe contrôle (n=24)	p-value
<b>Données cliniques</b>			
Age, années	67 ± 10	63 ± 8	0,1
Sexe masculin, %	59	54	0,70

**TABLEAU III :** Principales données échocardiographiques 2D classiques observées dans la population de l'étude, dans le groupe contrôle, et dans chaque stade de la Mayo Clinic.

Variabiles	Groupe contrôle (n=24)	Amylose AL (n=68)	MC stade I (n=13)	MC stade II (n=28)	MC stade III (n=27)	p-value
DTDVG, mm	45	43	45	43	43	0,16
DTSVG, mm	28	28	27	26	30†‡	<b>0,04</b>
VTDVG, mL	86	77	72	78	78	0,35
VTSVG, mL	32	32	29	32	33	0,79
FEVG, %	62	60	64	60	59	0,26
SIV, mm	9	14*	11*	14*†	16*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
PP, mm	9	13*	12*	14*†	15*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
MVG, g/m <sup>2</sup>	90	137*	99	126*†	166*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
ITV sao, cm	22	24	44*	21†	18†	<b>0,01</b>
Débit, L/min	5	5,8	6,5*	6,3*	5,0†‡	<b>0,02</b>
Rapport E/A	0,96	1,7*	0,83	1,9*†	1,8*†	<b>0,001</b>
TDE, ms	199	197	214	190	195	0,60
Rapport E/E'	6	14*	8	14*†	16*†	<b>&lt;0,0001</b>
Onde S, cm/s	11	7*	9	7*	6*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
PAPS, mmHg	29	37*	28	38*†	40*†	<b>0,0002</b>
Epanchement péricardique, mm	0	1,5*	0,08	2,4*†	1,3	<b>0,03</b>

\*différence significative ( $p \leq 0.05$ ) par rapport au groupe contrôle.

†différence significative ( $p \leq 0.05$ ) par rapport au stade I de la MC.

‡différence significative ( $p \leq 0.05$ ) par rapport au stade II de la MC.

VG : ventricule gauche ; DTDVG : diamètre télédiastolique du VG ; DTSVG : diamètre télésystolique du VG ; VTDVG : volume télédiastolique du VG ; VTSVG : volume télésystolique du VG ; FEVG : fraction d'éjection du VG ; SIV : septum interventriculaire ; PP : paroi postérieure ; MVG : masse ventriculaire gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; ITV sao : intégrale temps vitesse sous-aortique ; TDE : temps de décélération ; MC : Mayo Clinic.

## **II. CARACTERISTIQUES ECHOCARDIOGRAPHIQUES DE L'OG**

### **II. I. ECHOCARDIOGRAPHIE 3D DE L'OG**

Les principales données échocardiographiques 3D de l'OG, observées dans la population de l'étude, dans les 3 stades de la Mayo Clinic, et dans le groupe contrôle, sont présentées dans le tableau IV.

#### ***a. Volumes 3D de l'OG***

Le volume 3D maximal de l'OG, le volume 3D minimal de l'OG, et le volume 3D pré-A de l'OG, qu'ils soient indexés ou non à la surface corporelle sont significativement plus élevés dans l'amylose AL que dans le groupe contrôle (respectivement 37mL /m<sup>2</sup> vs 24mL/m<sup>2</sup> ; 28mL/m<sup>2</sup> vs 13mL/m<sup>2</sup> ; 33mL/m<sup>2</sup> vs 19mL/m<sup>2</sup>). Cette augmentation s'effectue de façon significative et progressive en fonction de la gravité de l'atteinte cardiaque entre chaque stade de la Mayo Clinic (figure III).

#### ***b. Fonction atriale gauche***

La fraction de vidange totale et la fraction d'éjection active de l'OG sont altérées de façon significative entre l'amylose AL et le groupe contrôle (respectivement 30% vs 47% ; et 20% vs 33%), et de façon proportionnelle entre chaque stade de la classification pronostique de la Mayo Clinic (figure III).

L'index d'expansion suit exactement la même évolution (51% dans le groupe amylose AL vs 96% dans le groupe contrôle ; et 79% dans le stade I, 55% dans le stade II, et 33% dans le stade III) (figure III).

En revanche, si la fraction de vidange passive est significativement plus altérée dans l'amylose AL par rapport au groupe témoin (14% vs 21%), il n'en est pas de même pour les différents stades de la Mayo Clinic, pour lesquels seule la différence entre les stades III et I est significative (figure III).

### ***c. 3D STI de l'OG***

Le 3D strain longitudinal maximal de l'OG est altéré de façon significative entre l'amylose AL et le groupe contrôle (16% vs 29%), et entre chaque groupe de la classification pronostique de la Mayo Clinic, en dehors de la différence entre les stades I et II (figure III).

## **II. II. ECHOCARDIOGRAPHIE 2D DE L'OG**

Les principales données échocardiographiques 2D de l'OG, observées dans la population générale de l'étude, dans les 3 stades de la Mayo Clinic, et dans le groupe contrôle, sont présentées dans le tableau IV.

### ***a. Diamètre antéro-postérieur de l'OG***

Le diamètre de l'OG ne varie pas de façon significative entre la population amylose AL et le groupe contrôle (41mm vs 40mm), même s'il existe une augmentation significative de taille entre les stades II et I (41mm vs 34mm,  $p=0,01$ ), et les stades III et I (44mm vs 34mm,  $p=0,0009$ ) (figure III).

### ***b. Volume maximal 2D de l'OG***

Le volume maximal 2D de l'OG est statistiquement augmenté, qu'il soit indexé à la surface corporelle ou non, entre la population amylose AL et le groupe témoin (58mL vs 35mL), et de façon proportionnelle à la sévérité de l'atteinte cardiaque entre chaque groupe de la classification pronostique de la Mayo Clinic (figure III).

## **II. III. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D ET 3D DE L'OG EN FONCTION DU RAPPORT E/A**

La relation entre les données échocardiographiques 2D et 3D de l'OG, et le rapport E/A est présentée dans le tableau V.

Concernant les données 2D, le diamètre antéro-postérieur et le volume maximal de l'OG, qu'il soit indexé ou non à la surface corporelle, sont augmentés de façon significative en fonction du ratio E/A.

Concernant les données 3D, les volumes maximal, minimal, et pré-A, qu'ils soient indexés ou non à la surface corporelle, sont augmentés de façon significative en fonction du rapport E/A. Le tLAEF, le aLAEF, le 3D STI et l'index d'expansion de l'OG sont tous altérés de façon significative en fonction du ratio E/A.

**TABLEAU IV** : Principales données échocardiographiques 2D et 3D de l'OG observées dans la population de l'étude, dans le groupe contrôle, et dans chaque stade de la Mayo Clinic.

Variables	Groupe contrôle (n=24)	Amylose AL (n=68)	Stade I (n=13)	Stade II (n=28)	Stade III (n=27)	p-value
Diamètre OG, mm	40	41	34	41†	44†	<b>0,0085</b>
LAVmax 2D, mL	35	58*	38	53*†	71*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVmax 2D indexé, mL/m <sup>2</sup>	20	33*	20	31*†	40*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVmax 3D, mL	42	66*	44	62*†	81*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVmax 3D indexé, mL/m <sup>2</sup>	24	37*	23	35*†	46*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVmin 3D, mL	23	48*	25	43*†	65*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVmin 3D indexé, mL/m <sup>2</sup>	13	28*	13	25*†	37*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVpreA 3D, mL	34	57*	36	54*†	71*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
LAVpreA 3D indexé, mL/m <sup>2</sup>	19	33*	19	31*†	41*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
tLAEV, mL	19	17	18	18	15	0,29
tLAEF, %	47	30*	43	32*†	22*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
Index d'expansion, %	96	51*	79	55*†	33*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
pLAEV, mL	8	8	7	8	8	0,87
pLAEF, %	21	14*	18	14*	12*†	<b>0,0003</b>
aLAEV, mL	11	9	11	10	7*†‡	<b>0,04</b>
aLAEF, %	33	20*	31	22*†	12*†‡	<b>&lt;0,0001</b>
3D strain long, %	29	16*	21*	18*	11*†‡	<b>&lt;0,0001</b>

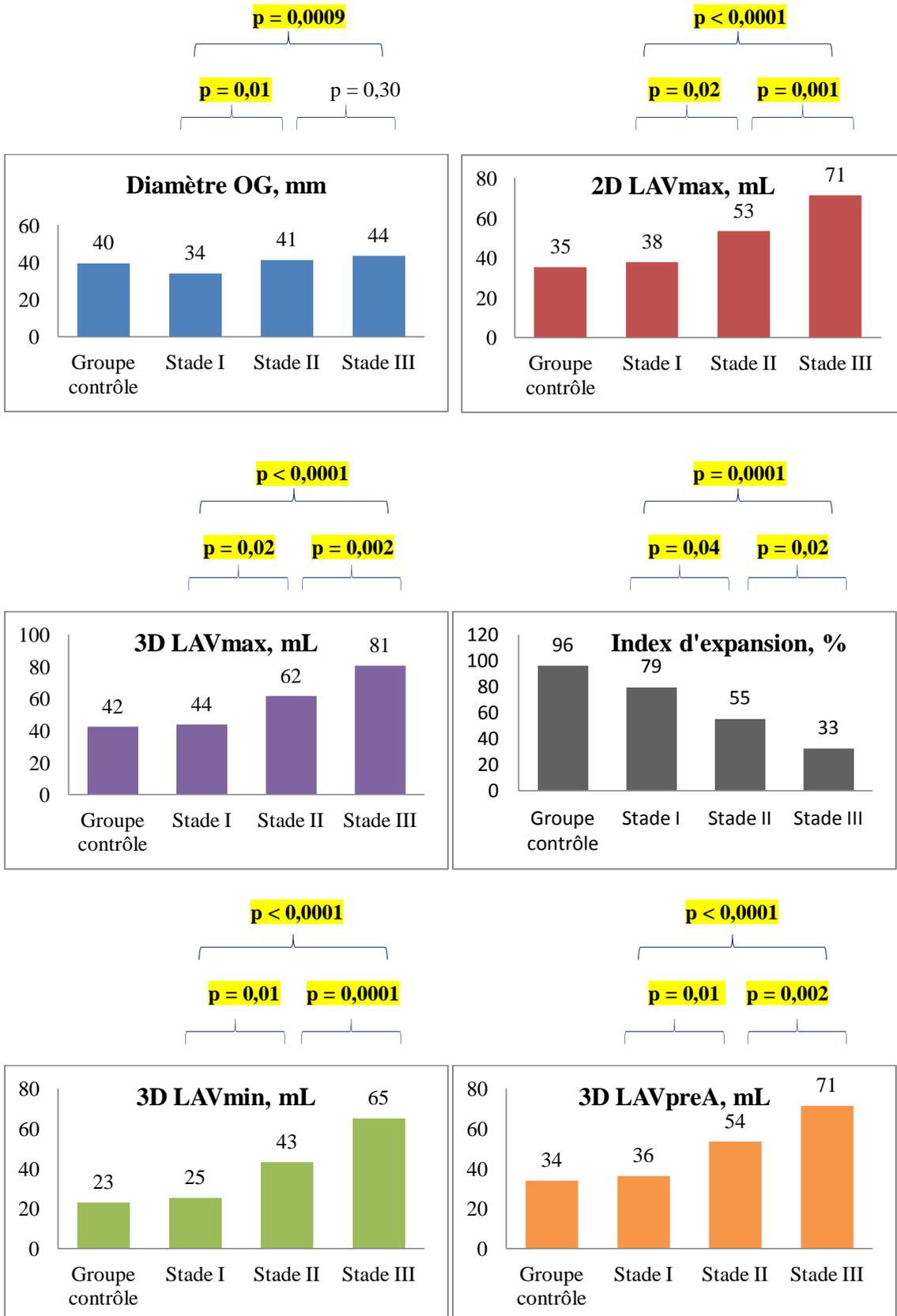
\*différence significative ( $p \leq 0.05$ ) par rapport au groupe contrôle.

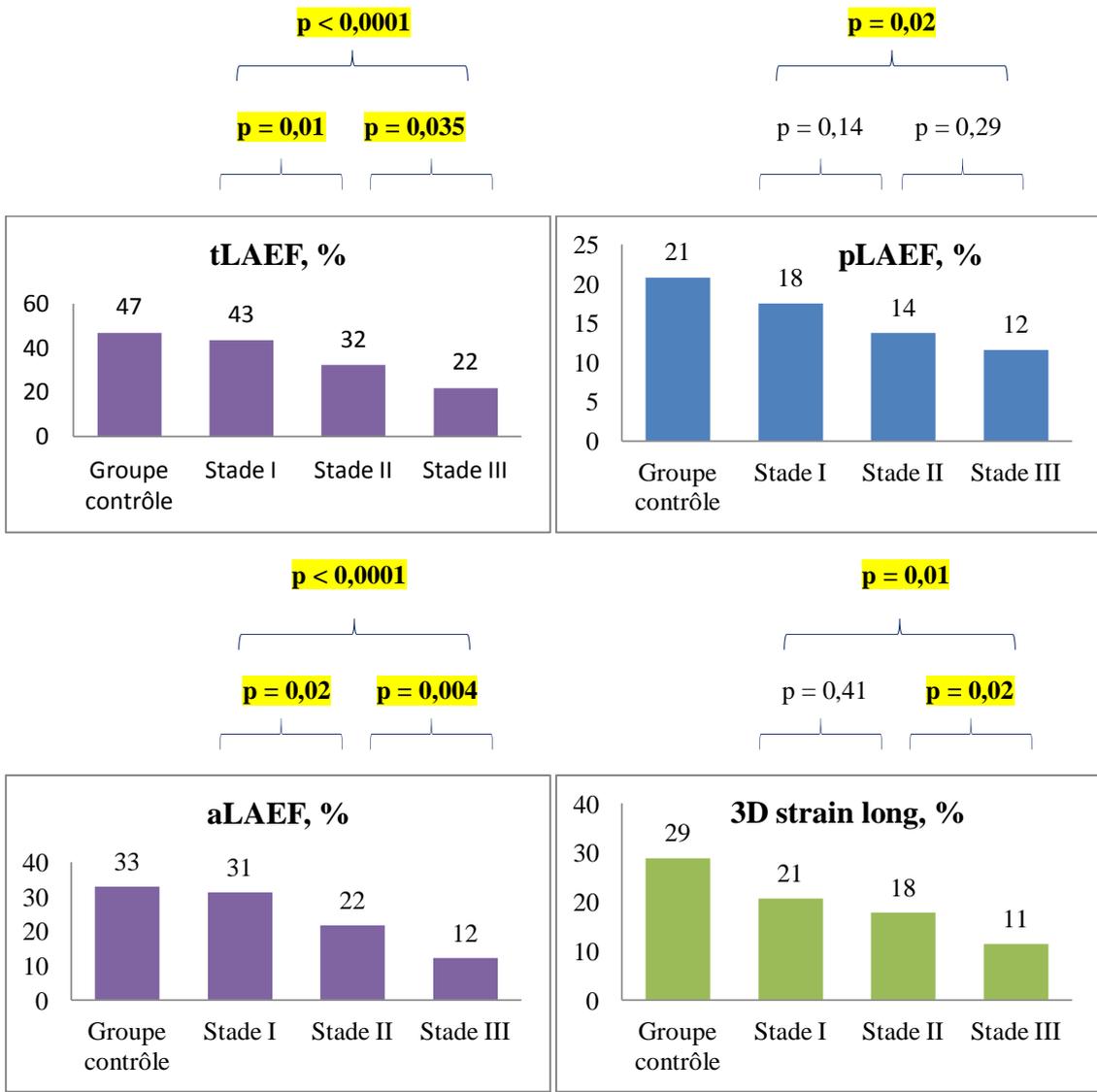
†différence significative ( $p \leq 0.05$ ) par rapport au stade I de la MC.

‡différence significative ( $p \leq 0.05$ ) par rapport au stade II de la MC.

OG : Oreillette Gauche ; 2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; MC : Mayo Clinic ; 2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; LAVmin : volume minimal de l'OG ; LAVpreA : volume pré-onde A de l'OG ; tLAEV/LAEF : volume/fraction de vidange totale de l'OG ; pLAEV/LAEF : volume/fraction de vidange passive de l'OG ; aLAEV/LAEF : volume/fraction d'éjection active de l'OG ; MC : Mayo Clinic ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG.

**FIGURE III : Principaux paramètres échocardiographiques 2D et 3D de l'OG en fonction de la classification pronostique de la Mayo Clinic.**





*OG : oreillette gauche ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; LAVmin : volume minimal de l'OG ; LAVpreA : volume pré-A de l'OG ; 2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; tLAEF : fraction de vidange totale de l'OG ; pLAEF : fraction de vidange passive de l'OG ; aLAEF : fraction d'éjection active de l'OG ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG.*

**TABLEAU V** : Principales données échocardiographiques 2D et 3D de l'OG en fonction du rapport E/A.

Variables	I: E/A <1	II : E/A entre 1 et 2	III : E/A ≥2	p-value
Diamètre OG, mm	36	42*	47*†	<0,0001
LAVmax 2D, mL	44	61*	77*†	<0,0001
LAVmax 2D indexé, mL/m <sup>2</sup>	25	35*	43*†	<0,0001
LAVmax 3D, mL	51	70*	88*†	<0,0001
LAVmax 3D indexé, mL/m <sup>2</sup>	29	40*	50*†	<0,0001
LAVmin 3D, mL	31	52*	77*†	<0,0001
LAVmin 3D indexé, mL/m <sup>2</sup>	17	29*	43*†	<0,0001
LAVpreA 3D, mL	44	59*	81*†	<0,0001
LAVpreA 3D indexé, mL/m <sup>2</sup>	25	34*	46*†	<0,0001
tLAEV, mL	20	18	11*†	0,0013
tLAEF, %	42	29*	12*†	<0,0001
Index d'expansion, %	76	44*	15*†	<0,0001
pLAEV, mL	7	10	7	0,07
pLAEF, %	15	16	8*†	0,0009
aLAEV, mL	13	8*	4*†	<0,0001
aLAEF, %	31	16*	5*†	<0,0001
3D strain long, %	21	15*	7*†	<0,0001

\*différence significative (p≤0.05) par rapport au groupe I.

†différence significative (p≤0.05) par rapport au groupe II.

OG : Oreillette Gauche ; 2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; LAVmin : volume minimal de l'OG ; LAVpreA : volume pré-onde A de l'OG ; tLAEV/LAEF : volume/fraction de vidange totale de l'OG ; pLAEV/LAEF : volume/fraction de vidange passive de l'OG ; aLAEV/LAEF : volume/fraction d'éjection active de l'OG ; MC : Mayo Clinic ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG.

### **III. IMPACT PRONOSTIQUE DE L'OG**

#### **III. I. GENERALITES**

10 décès sont survenus durant l'étude (15%) :

- 0 dans le groupe stade I (0%),
- 2 dans le groupe stade II (7%),
- 8 dans le groupe stade III (30%).

Le taux de survie globale à 2 ans est évalué à  $83 \pm 5\%$ .

#### **III. II. COURBES DE SURVIE**

Les courbes de survie de la population amylose AL en fonction des principaux paramètres échocardiographiques 3D de l'OG sont présentées dans la figure IV.

Concernant les paramètres 2D, un volume maximal indexé  $>34\text{mL/m}^2$  est associé à un pronostic plus sombre de la maladie de façon significative ( $64 \pm 11\%$  de survie à 2 ans vs  $95 \pm 3\%$ ,  $p=0,004$ )

Concernant les paramètres 3D, un volume maximal indexé  $>37\text{mL/m}^2$  ( $72 \pm 9\%$  de survie à 2 ans vs  $94 \pm 4\%$ ,  $p=0,05$ ), un 3D STI  $<14\%$  ( $71 \pm 11\%$  vs  $94 \pm 4\%$ ,  $p=0,04$ ), et une tLAEF  $<30\%$  ( $70 \pm 9\%$  vs  $97 \pm 3\%$ ,  $p=0,008$ ) sont associés à un taux de mortalité significativement plus élevé.

#### **III. III. ANALYSE UNIVARIEE**

Les résultats de l'analyse univariée concernant les principaux paramètres démographiques et échocardiographiques sont présentés dans le tableau VI.

#### ***a. Paramètres échocardiographiques 3D de l'OG***

Les facteurs prédictifs de survie dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, en analyse univariée sont le volume maximal de l'OG (p=0,04), le volume pré-A de l'OG (p=0,03), la tLAEF (p=0,005), la aLAEF (p=0,003), et le 3D strain de l'OG (p=0,03).

#### ***b. Paramètres échocardiographiques 2D de l'OG***

Les facteurs prédictifs de survie dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, en analyse univariée sont le volume maximal de l'OG (p=0,002).

#### ***c. Paramètres échocardiographiques 2D classiques***

Les facteurs prédictifs de survie dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, en analyse univariée sont le septum interventriculaire (p=0,037), la pression artérielle pulmonaire systolique (p=0,016), et l'intégrale temps vitesse sous-aortique (p=0,001).

#### ***d. Principaux paramètres démographiques***

Les facteurs prédictifs de survie dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque, en analyse univariée sont l'âge (p=0,02), l'insuffisance rénale chronique (p=0,03), le stade NYHA  $\geq$ III (p=0,04), le dosage des chaînes lambda (p=0,04) et le dosage des chaînes légères libres (p=0,03).

### **III. IV. ANALYSE MULTIVARIEE**

Les résultats de l'analyse multivariée concernant les principaux paramètres testés sont présentés dans le tableau VII.

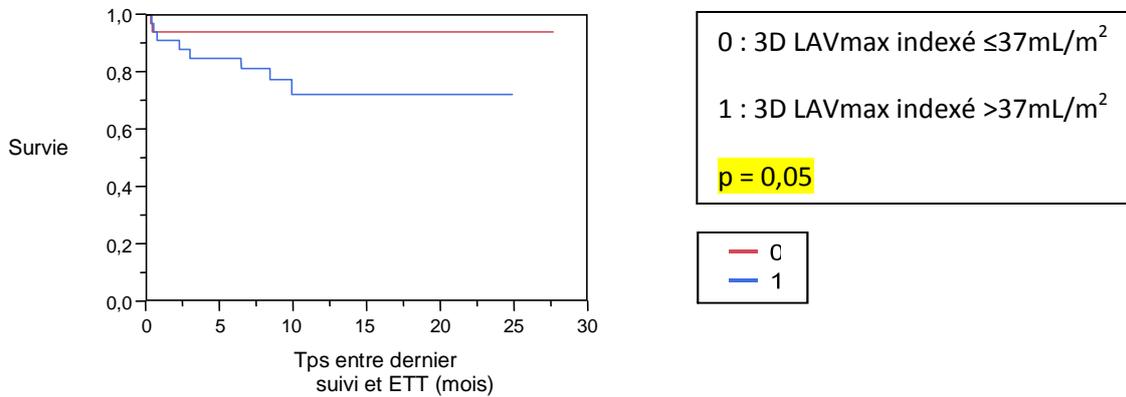
Les 3 paramètres étudiés en analyse multivariée sont la fraction de vidange totale de l'OG, le 3D strain longitudinal de l'OG, et le volume maximal 3D de l'OG. A noter qu'ils sont tous significatifs en analyse univariée.

Pour chacun de ces paramètres, nous avons testé, dans des modèles successifs, les différents facteurs qui étaient prédictifs de survie de façon significative en analyse univariée.

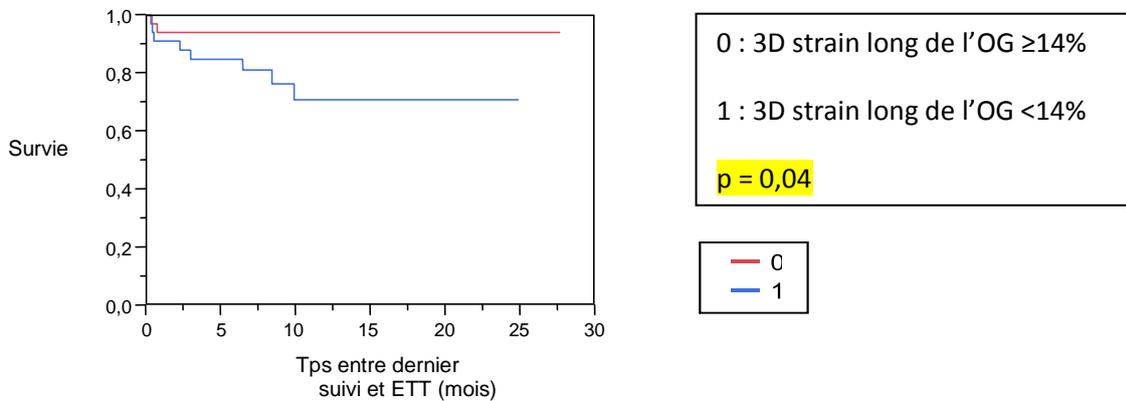
Concernant la tLAEF, les résultats sont significatifs pour toutes les variables testées. Le 3D STI de l'OG apparaît significatif uniquement lorsqu'il est ajusté avec l'insuffisance rénale chronique (RR de 0,93 ; 95% IC : 0,85-1,0004 ; p=0,05), le dosage des chaînes légères libres (RR de 0,88 ; 95% IC : 0,77-0,98 ; p=0,03), ou la pression artérielle pulmonaire systolique (RR de 0,90 ; 95% IC : 0,79-0,99 ; p=0,03), tandis qu'avec les autres variables, les résultats n'atteignent pas la significativité. En revanche, le 3D LAVmax ne ressort significatif avec aucune des variables testées dans les différents modèles en analyse multivariée.

**FIGURE IV :** Courbes de survie en fonction des principaux paramètres échocardiographiques 3D de l'OG.

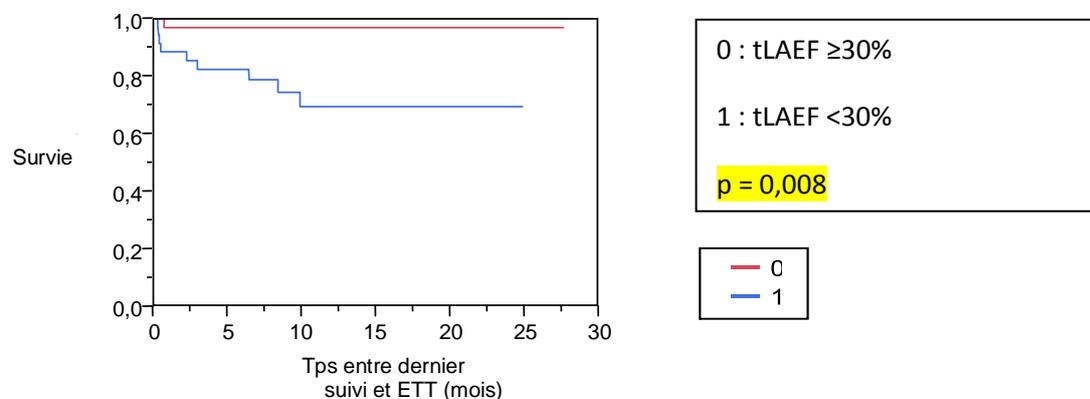
### Survie en fonction du 3D LAVmax indexé



### Survie en fonction du 3D strain long de l'OG



### Survie en fonction de la tLAEF



*OG : oreillette gauche ; Tps : temps ; ETT : échocardiographie trans-thoracique ; 2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG ; tLAEF : fraction de vidange totale de l'OG.*

**TABLEAU VI** : Analyse univariée des principaux paramètres cliniques, biologiques, électrocardiographiques, et échocardiographiques.

<b>Variables</b>	<b>RR</b>	<b>95% IC</b>	<b>p</b>
<b>Données cliniques</b>			
Age	<b>1,09</b>	<b>1,01-1,19</b>	<b>0,02</b>
Sexe masculin	1,66	0,46-7,72	0,44
IMC	1,06	0,89-1,22	0,48
Hypertension artérielle	2,12	0,59-7,64	0,23
Dyslipidémie	1,83	0,39-6,58	0,40
CMI	2,95	0,06-5,09	0,96
IRC	<b>4,50</b>	<b>1,13-29,8</b>	<b>0,03</b>
Stade NYHA $\geq$ III	<b>3,99</b>	<b>1,02-14,05</b>	<b>0,04</b>
Microvoltage	2,90	0,83-11,3	0,09
Atteinte d'organes $\geq$ 3	1,10	0,30-3,99	0,88
<b>Données biologiques</b>			
Créatininémie	1,00	0,995-1,003	0,9
$\Delta$ FLC	<b>1,002</b>	<b>1,000-1,003</b>	<b>0,03</b>
Chaîne Lambda	<b>1,002</b>	<b>1,00009-1,004</b>	<b>0,04</b>
<b>Données échocardiographiques</b>			
Diamètre OG	1,07	0,99-1,14	0,06
LAVmax 2D	<b>1,03</b>	<b>1,01-1,05</b>	<b>0,002</b>
LAVmax 3D	<b>1,02</b>	<b>1,0007-1,05</b>	<b>0,04</b>
LAVmin 3D	1,03	1,007-1,055	0,08
LAVpreA 3D	<b>1,03</b>	<b>1,002-1,05</b>	<b>0,03</b>
tLAEF	<b>0,94</b>	<b>0,88-0,98</b>	<b>0,005</b>
pLAEF	0,94	0,85-1,03	0,2
aLAEF	<b>0,92</b>	<b>0,85-0,97</b>	<b>0,003</b>
3D strain long	<b>0,92</b>	<b>0,84-0,99</b>	<b>0,03</b>
DTDVG	0,95	0,86-1,06	0,39
DTSVG	1,05	0,93-1,20	0,45
FEVG	0,96	0,89-1,03	0,24
SIV	<b>1,20</b>	<b>1,01-1,42</b>	<b>0,037</b>
MVG	1,007	0,99-1,018	0,24
ITV sao	<b>0,75</b>	<b>0,62-0,91</b>	<b>0,001</b>
Débit cardiaque	1,02	0,74-1,32	0,87
Rapport E/A	1,22	0,78-1,73	0,34
Rapport E/E'	1,001	0,90-1,077	0,97
PAPS	<b>1,06</b>	<b>1,01-1,11</b>	<b>0,016</b>
Epanchement péricardique	2,54	0,72-9,95	0,14

CMI : cardiomyopathie ischémique ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IMC : indice de masse corporelle ; NYHA : New-York Heart Association ;  $\Delta$  FLC: delta free light chain ; OG : oreillette gauche ; 2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax/min/preA : volume maximal/minimal/pré-A de l'OG ; t/a/pLAEF : fraction de vidange totale/active/passive de l'OG ; VG : ventricule gauche ; DTDVG/DTSVG : diamètre télédiastolique/téléstolique du VG ; FEVG : fraction d'éjection du VG ; SIV : septum interventriculaire ; MVG : masse ventriculaire gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; ITV sao : intégrale temps vitesse sous-aortique ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG.

**TABLEAU VII : Analyse multivariée des principaux facteurs prédictifs de mortalité.**

Modèles	Variables	tLAEF			Variables	3D strain long		
		RR	95% IC	p		RR	95% IC	p
Modèle 1 :	Age	1,06	0,98-1,16	0,13	Age	<b>1,08</b>	<b>0,999-1,18</b>	<b>0,05</b>
	tLAEF	<b>0,95</b>	<b>0,89-0,99</b>	<b>0,03</b>	3D strain long	0,94	0,85-1,003	0,06
Modèle 2 :	IRC	3,53	0,86-23,76	0,08	IRC	3,91	0,96-26,07	0,06
	tLAEF	<b>0,94</b>	<b>0,89-0,98</b>	<b>0,01</b>	3D strain long	<b>0,93</b>	<b>0,85-1,0004</b>	<b>0,05</b>
Modèle 3 :	NYHA $\geq$ III	2,14	0,51-8,60	0,28	NYHA $\geq$ III	2,73	0,65-10,95	0,16
	tLAEF	<b>0,95</b>	<b>0,89-0,99</b>	<b>0,04</b>	3D strain long	0,94	0,85-1,02	0,14
Modèle 4 :	$\Delta$ FLC	1,002	0,999-1,005	0,08	$\Delta$ FLC	1,002	0,999-1,004	0,09
	tLAEF	<b>0,93</b>	<b>0,87-0,98</b>	<b>0,01</b>	3D strain long	<b>0,88</b>	<b>0,77-0,98</b>	<b>0,03</b>
Modèle 5 :	SIV	1,11	0,91-1,33	0,29	SIV	1,13	0,94-1,36	0,11
	tLAEF	<b>0,95</b>	<b>0,89-0,99</b>	<b>0,03</b>	3D strain long	0,94	0,85-1,01	0,18
Modèle 6 :	ITV sao	0,84	0,68-1,01	0,07	ITV sao	<b>0,82</b>	<b>0,66-0,99</b>	<b>0,04</b>
	tLAEF	<b>0,93</b>	<b>0,86-0,99</b>	<b>0,03</b>	3D strain long	0,91	0,80-1,01	0,09
Modèle 7 :	PAPS	1,02	0,96-1,08	0,49	PAPS	1,04	0,99-1,10	0,15
	tLAEF	<b>0,92</b>	<b>0,85-0,98</b>	<b>0,02</b>	3D strain long	<b>0,90</b>	<b>0,79-0,99</b>	<b>0,03</b>

**3D LAVmax**

Modèles	Variables	RR	95% IC	p
Modèle 1 :	Age	1,07	0,99-1,17	0,07
	3D LAVmax	1,02	0,99-1,04	0,15
Modèle 2 :	IRC	3,50	0,81-24,06	0,10
	3D LAVmax	1,02	0,99-1,04	0,14
Modèle 3 :	NYHA $\geq$ III	3,78	0,96-13,42	0,06
	3D LAVmax	1,02	0,998-1,05	0,08
Modèle 4 :	$\Delta$ FLC	<b>1,003</b>	<b>1,0002-1,005</b>	<b>0,04</b>
	3D LAVmax	1,03	0,998-1,06	0,07
Modèle 5 :	SIV	1,17	0,96-1,40	0,12
	3D LAVmax	1,02	0,995-1,04	0,11
Modèle 6 :	ITV sao	<b>0,79</b>	<b>0,65-0,94</b>	<b>0,005</b>
	3D LAVmax	1,02	0,998-1,05	0,08
Modèle 7 :	PAPS	1,06	0,999-1,12	0,052
	3D LAVmax	1,02	0,997-1,05	0,08

OG : oreillette gauche ; IRC insuffisance rénale chronique ; NYHA ; New York Heart Association ;  $\Delta$  FLC : chaînes légères libres ; SIV : septum interventriculaire ; ITV sao : intégrale temps vitesse sous-aortique ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; tLAEF : fraction de vidange totale de l'OG ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG ; 3D LAVmax : Volume maximal 3D de l'OG.

## **IV. VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES 3D ET 3D STI**

### **IV. I. COMPARAISON DES MESURES 2D ET 3D POUR LA TAILLE DE L'OG**

Les données présentant l'ajustement bivarié du volume maximal de l'OG en 2D et 3D sont présentées dans la figure V.

La corrélation entre les mesures 2D et 3D est de 83% à la fois pour le volume maximal de l'OG, et pour le volume maximal indexé de l'OG. La mesure 2D tend à sous estimer la valeur du volume de l'OG par comparaison avec la mesure 3D (-14mL pour LAV<sub>max</sub> et -7mL/m<sup>2</sup> pour LAV<sub>max</sub> indexé).

### **IV. II. VARIABILITE INTRA-OBSERVATEUR**

16 patients choisis au hasard bénéficient d'une réinterprétation de leurs boucles 3D par le même opérateur (DM) :

- 3 sujets du groupe contrôle,
- 7 patients du groupe stade II,
- 6 patients du groupe stade III.

Les résultats de la reproductibilité intra-observateur sont présentés dans le tableau VIII et la figure VI.

La reproductibilité intra-observateur observée dans l'étude est respectivement de 94% pour le volume maximal (ou 96% pour le volume maximal indexé), 97% pour le volume minimal, 97% pour le volume pré-A, 98% pour le 3D STI, et 94% pour la tLAEF.

### **IV. III. VARIABILITE INTER-OBSERVATEUR**

#### ***a. Avec un observateur expérimenté***

19 patients choisis au hasard bénéficient en aveugle d'une réinterprétation de leurs boucles 3D par un 2<sup>ème</sup> opérateur ayant une parfaite maîtrise de la technique 3D (FW) :

- 1 sujet du groupe contrôle,
- 3 patients du groupe stade I,

- 7 patients du groupe stade II,
- 8 patients du groupe stade III.

Les résultats de la reproductibilité inter-observateur avec un second opérateur expérimenté dans la technique 3D sont présentés dans le tableau VIII.

La reproductibilité inter-observateur observée dans l'étude est respectivement de 97% pour le volume maximal (ou 96% pour le volume maximal indexé), 94% pour le volume minimal, 96% pour le volume pré-A, 89% pour le 3D STI, et 94% pour la tLAEF.

#### ***b. Avec un observateur novice***

62 patients choisis au hasard bénéficient en aveugle d'une réinterprétation de leurs boucles 3D par un 2<sup>ème</sup> opérateur novice dans la technique 3D (VP) :

- 15 sujets du groupe contrôle,
- 9 patients du groupe stade I,
- 20 patients du groupe stade II,
- 18 patients du groupe stade III.

Les résultats de la reproductibilité inter-observateur avec un second opérateur novice dans la technique 3D sont présentés dans le tableau VIII et la figure VII.

La reproductibilité inter-observateur observée dans l'étude est respectivement de 97% pour le volume maximal (ou 97% pour le volume maximal indexé), 97% pour le volume minimal, 97% pour le volume pré-A, 88% pour le 3D STI, et 88% pour la tLAEF.

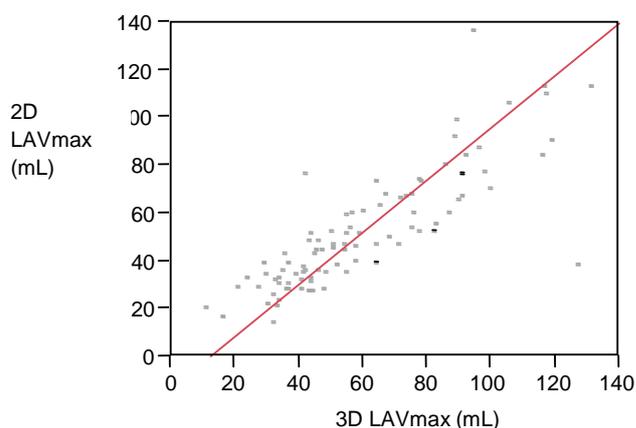
**TABLEAU VIII :** Etude de la reproductibilité de la technique 3D.

	Reproductibilité intra-observateur	Reproductibilité inter-observateur avec un observateur expérimenté	Reproductibilité inter-observateur avec un observateur novice
3D LAVmax	94%	97%	97%
3D LAVmax indexé	96%	96%	97%
3D LAVmin	97%	94%	97%
3D LAVpreA	97%	96%	97%
tLAEF	94%	94%	88%
3D strain long	98%	89%	88%

*3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; LAVmin : volume minimal de l'OG ; LAVpreA : volume pré-onde A de l'OG ; tLAEF : fraction de vidange totale de l'OG ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG.*

**FIGURE V :** Comparaison des techniques 2D et 3D dans l'évaluation du volume maximal de l'oreillette gauche.

**Ajustement bivarié du 2D LAVmax par le 3D LAVmax (mL)**

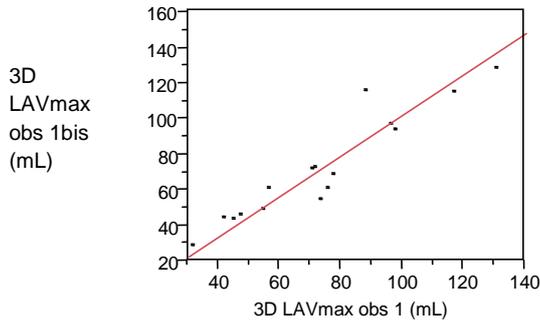


Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>3D LAVmax (mL)</b>	59,88	26,91	<b>0,83</b>
<b>2D LAVmax (mL)</b>	51,77	24,48	
<b>Constante</b>			
<b>Pente</b>			
-13,67	1,09		

*2D : bidimensionnel ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG.*

**FIGURE VI : Reproductibilité intra-observateur.**

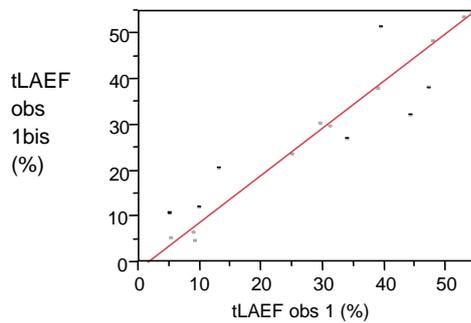
**Ajustement bivarié du 3D LAVmax obs 1bis par le 3D LAVmax obs 1 (mL)**



<b>Constante</b>	<b>Pente</b>
-12,08	1,14

Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>3D LAVmax obs 1 (mL)</b>	73,63	27,59	<b>0,94</b>
<b>3D LAVmax obs 1bis (mL)</b>	72,16	29,76	

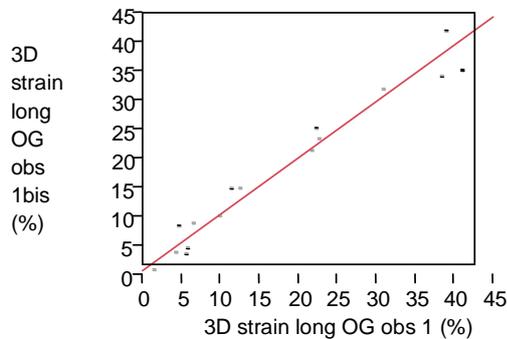
**Ajustement bivarié de la tLAEF obs 1bis par la tLAEF obs 1 (%)**



<b>Constante</b>	<b>Pente</b>
-1,58	1,03

Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>tLAEF obs 1 (%)</b>	27,60	16,85	<b>0,94</b>
<b>tLAEF obs 1bis (%)</b>	26,90	16,28	

**Ajustement bivarié du 3D strain long OG obs 1bis par le 3D strain long OG obs 1 (%)**



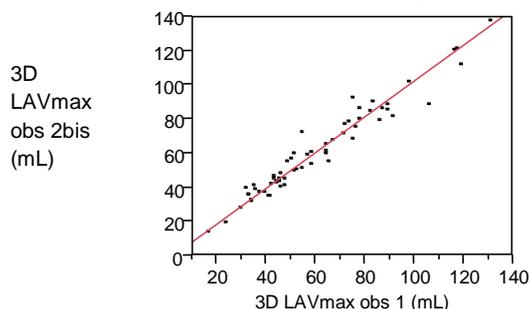
<b>Constante</b>	<b>Pente</b>
0,73	0,97

Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>3D strain long OG obs 1 (%)</b>	17,41	13,70	<b>0,98</b>
<b>3D strain long OG obs 1bis (%)</b>	17,58	13,00	

*OG : oreillette gauche ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; tLAEF : fraction de vidange totale de l'OG ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG ; obs 1 : 1<sup>er</sup> observateur (DM) ; obs 1bis : 2<sup>ème</sup> analyse des boucles échocardiographiques par le même observateur.*

**FIGURE VII : Reproductibilité inter-observateur avec un observateur novice dans la technique 3D.**

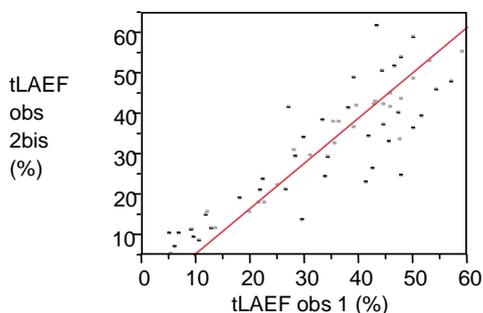
**Ajustement bivarié du 3D LAVmax obs 2bis par le 3D LAVmax obs 1 (mL)**



Constante	Pente
-2,51	1,05

Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>3D LAVmax OG obs 1 (mL)</b>	60,33	25,57	<b>0,97</b>
<b>3D LAVmax obs 2bis (mL)</b>	60,74	26,12	

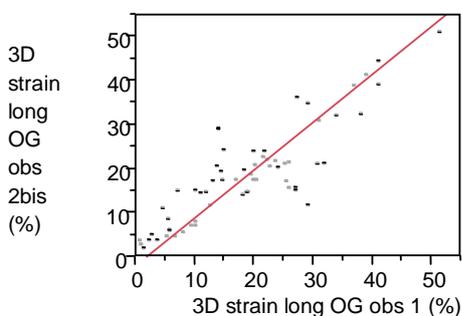
**Ajustement bivarié de la tLAEF obs 2bis par la tLAEF obs 1 (%)**



Constante	Pente
-5,74	1,12

Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>tLAEF obs 1 (%)</b>	33,22	15,19	<b>0,88</b>
<b>tLAEF obs 2bis (%)</b>	31,46	14,88	

**Ajustement bivarié de la 3D strain long OG obs 2bis par la 3D strain long OG obs 1 (%)**



Constante	Pente
-2,06	1,09

Variable	Moyenne	Écart-type	Corrélation
<b>3D strain long OG obs 1 (%)</b>	18,78	11,56	<b>0,88</b>
<b>3D strain long OG obs 2bis (%)</b>	18,34	11,07	

OG : oreillette gauche ; 3D : tridimensionnel ; LAVmax : volume maximal de l'OG ; tLAEF : fraction de vidange totale de l'OG ; 3D strain long : 3D strain longitudinal de l'OG ; obs 1 : 1<sup>er</sup> observateur (DM) ; obs 2bis : 2<sup>ème</sup> observateur novice dans la technique 3D (VP).

# DISCUSSION

L'amylose AL est une pathologie rare, diagnostiquée souvent tardivement en raison de son polymorphisme clinique (37). Sa prise en charge nécessite la collaboration de nombreuses spécialités médicales, parmi lesquelles la cardiologie, et plus précisément l'échocardiographie, joue un rôle important. En effet, le diagnostic d'atteinte cardiaque est un élément fondamental dans l'évolution de la maladie, associé à un pronostic très sombre, et à une mortalité très élevée, malgré les progrès thérapeutiques récents. Aussi, la recherche de facteurs prédictifs du risque évolutif dans l'amylose AL cardiaque a fait l'objet de nombreuses études (1)(2)(3)(4)(6). Actuellement, la classification pronostique de la Mayo Clinic, basée sur le dosage des biomarqueurs cardiaques, est la stratification unanimement reconnue par la communauté scientifique pour décrire la gravité de la maladie, mais cette classification reste perfectible (5). En France, le CHU de Limoges est très actif dans le domaine de l'amylose AL, en tant que centre national de référence des « Amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines », grâce au service d'hématologie clinique, coordonné par le Professeur JACCARD.

## **I. POPULATION DE L'ETUDE**

### **I. I. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES**

Les caractéristiques démographiques retrouvées dans la population de l'étude montrent que celle-ci est bien représentative de l'amylose AL systémique. En effet, avec un âge moyen de 65 ans, une prédominance masculine, une prépondérance de la chaîne lambda, des atteintes rénales fréquemment associées, ou encore un microvoltage souvent présent à l'ECG, les patients inclus dans le projet présentent des données cliniques, biologiques, et électrocardiographiques assez similaires à celles décrites dans la littérature pour cette pathologie, et qui ont été rappelées en introduction (30)(32)(34)(37).

Les 3 groupes de l'étude, définis selon la classification pronostique de la Mayo Clinic, sont bien comparables puisqu'il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre chaque stade concernant les principales caractéristiques étudiées. Le score NYHA est significativement plus élevé dans le groupe III, mais cela s'explique logiquement par le fait que ces patients ont par définition une atteinte cardiaque plus sévère que dans les autres groupes.

Le suivi est plus court de façon significative dans le stade III, probablement en rapport avec une mortalité plus élevée observée dans ce groupe (8 décès, contre 2 dans le groupe II, et 0 dans le groupe I).

Enfin, la constatation que l'insuffisance rénale chronique est significativement plus fréquente dans le stade III de la classification pronostique de la Mayo Clinic, illustre parfaitement les limites de cette classification. En effet, actuellement, on stratifie la gravité de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL en fonction du taux de NT-proBNP et de troponine. Or, on sait que l'insuffisance rénale chronique, particulièrement fréquente dans l'amylose AL comme nous avons pu le voir, est très souvent responsable d'une élévation des taux de ces biomarqueurs cardiaques sans qu'il y ait forcément une atteinte cardiaque associée (91)(92)(93). On parle de « faux positifs ». Par conséquent, un patient atteint d'amylose AL présentant une atteinte rénale sévère avec insuffisance rénale chronique, peut présenter des taux de troponines ou de NT-proBNP augmentés, et être classé dans le stade III de la Mayo Clinic, sans avoir forcément une atteinte cardiaque importante.

## **I. II. PRINCIPAUX PARAMETRES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D**

Concernant les principaux paramètres échocardiographiques 2D classiques, on retrouve parmi les patients de notre étude les différents critères, qui ont été décrits dans la littérature, et en particulier dans le consensus international du congrès de Tours, pour définir l'aspect échocardiographique de l'amylose AL cardiaque, et des cardiomyopathies restrictives en général (37)(48).

Classiquement, on note l'infiltration des parois cardiaques, avec épaissement du septum interventriculaire et de la paroi postérieure supérieur à 12mm, et augmentation

de la masse ventriculaire gauche, tandis que les dimensions ventriculaires gauches ne sont pas modifiées.

Pour la fonction systolique, si la FEVG reste conservée, il apparaît en revanche des signes traduisant une atteinte précoce de la fonction systolique, marqués par une altération de l'onde S en DTI, de l'intégrale temps vitesse sous-aortique et du débit cardiaque.

Enfin, on retrouve comme attendu une dysfonction diastolique avec augmentation des pressions de remplissage du VG, traduite par une élévation du rapport E/A qui tend vers un profil restrictif selon la classification d'Appleton, une élévation du ratio E/E' qui dépasse la limite supérieure de 15, une élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique supérieure à 35mmHg.

Il est intéressant de constater que ces anomalies caractéristiques de l'amylose AL cardiaque, évoluent, elles aussi, de façon proportionnelle avec la gravité de l'atteinte cardiaque, et sont corrélées à la classification pronostique de la Mayo Clinic.

### **I. III. GROUPE CONTROLE**

Le groupe contrôle est parfaitement comparable à la population de l'étude pour les principaux paramètres démographiques, en particulier de sexe et d'âge.

Les données échocardiographiques 2D classiques de ce groupe sont en accord avec les valeurs dites « normales » décrites dans la littérature et par l'ASE, concernant les différents paramètres échocardiographiques considérés (52)(61).

### **II. OG ET AMYLOSE AL CARDIAQUE**

Les principaux résultats de l'étude montrent que les volumes de l'OG et la fonction atriale gauche sont progressivement altérés dans l'amylose AL, proportionnellement à l'atteinte cardiaque, de façon directement corrélée à la classification pronostique de la Mayo Clinic ; depuis le stade I, associé à une atteinte cardiaque absente ou minime, dans lequel l'OG est peu dilatée et la fonction atriale peu altérée ; jusqu'au stade III,

associé à une atteinte majeure, pour lequel au contraire l'OG est très dilatée et la fonction atriale très altérée ; en passant par un stade II intermédiaire.

Ces résultats confirment les attentes liées à la physiopathologie de la maladie. En effet, comme nous l'avons déjà vu, l'amylose AL est une pathologie infiltrative, caractérisée par des dépôts de chaînes légères. Lorsqu'ils touchent les structures cardiaques, ces dépôts sont responsables d'une cardiomyopathie restrictive. A ce titre, l'amylose AL cardiaque est donc un exemple échocardiographique typique de dysfonction diastolique, avec élévation des pressions de remplissage du VG.

Or, plusieurs études ont montré que l'OG est le paramètre le plus représentatif de la fonction diastolique. Abhayaratna et al. affirme ainsi en 2006 que la fonction atriale participe pour une part importante aux pressions de remplissage du VG (respectivement 40%, 35% et 25% pour les phases « réservoir », « conduit », et « pompe ») (94). En effet, l'OG est directement soumise aux pressions de remplissage du VG via la valve mitrale, et tend à se dilater du fait de la finesse de ses parois et de ses propriétés élastiques. Douglas et al. a démontré en 2003 que la taille de l'OG témoigne non seulement de la sévérité des pressions de remplissage (comme les autres paramètres), mais également de leur durée d'exposition (67). En ce sens, la taille de l'OG est comparée par de nombreux auteurs à l'hémoglobine glyquée dans le diabète qui traduit le taux de glucose des 3 derniers mois et non la glycémie actuelle.

Le lien qui unit la taille de l'OG et la fonction diastolique est d'ailleurs parfaitement démontré dans notre projet, par l'étude de la corrélation entre l'OG et le rapport E/A. En effet, on observe une association significative très forte entre tous les paramètres de l'OG, aussi bien le volume que la fonction atriale, et les pressions de remplissage. Ces résultats confirment ceux de Murata et al., qui a démontré en 2008, à travers 106 patients présentant une dysfonction diastolique, que les volumes maximal et minimal de l'OG et la fraction de vidange totale de l'OG étaient directement corrélés aux pressions de remplissage du VG, représentées dans cette étude par le rapport E/E' (68). Russo et al., en 2012, a apporté les mêmes conclusions, en précisant que l'association était plus forte avec le volume minimal de l'OG (73). Les résultats obtenus dans notre étude semblent confirmer ces résultats, avec un lien très fort pour le volume minimal, le

volume pré-A, l'index d'expansion et la tLAEF, même si l'association est également forte pour le volume maximal de l'OG et les autres paramètres.

Dans la mesure où la classification pronostique de la Mayo Clinic dans l'amylose AL traduit la gravité de l'atteinte cardiaque et donc la sévérité de la dysfonction diastolique, il est logique d'observer une association significative entre la taille de l'OG et cette classification pronostique. Ce lien concerne les 3 volumes de l'OG, indexés ou non à la surface corporelle, qu'il s'agisse du LAVmax, du LAVmin, ou du LAVpreA ; et les 3 moments de la fonction atriale gauche, aussi bien la phase « réservoir », que la phase « pompe », et à un degré moindre la phase « conduit ». Elle concerne aussi bien les mesures effectuées en échographie 2D classique que celles obtenues en RT3DE.

### **III. OG ET PRONOSTIC**

La classification pronostique de la Mayo Clinic, proposée en 2004 par Dispenzieri et al. (5), repose sur plusieurs études (1)(2), en particulier de Palladini et al. (3)(4), qui ont montré une relation forte entre le pronostic de l'amylose AL cardiaque et le taux de NT-proBNP et de troponine. La survie sans traitement dans chaque groupe est alors évaluée respectivement à 26, 11 et 3,6 mois. Dans la mesure où nous venons de démontrer une corrélation significative entre la taille de l'OG et cette stratification, il est légitime de se demander si l'OG ne pourrait pas, elle aussi, avoir un pouvoir prédictif indépendant de mortalité.

En effet, plusieurs travaux ont montré que l'OG pouvait avoir un rôle majeur dans le devenir de nombreuses pathologies cardio-vasculaires.

Par exemple, en 2004, Barnes et al. a montré à travers une étude rétrospective de 1554 patients qu'une taille d'OG supérieure à 32mL/m<sup>2</sup> est prédictive, de façon indépendante, de la survenue d'un accident vasculaire cérébral et d'une mortalité globale accrue (9).

Benjamin et al. avait déjà décrit des résultats similaires en 1995 (10). Pour Tsang et al. en 2002, la taille de l'OG est prédictive du 1<sup>er</sup> épisode d'ACFA non valvulaire. Dans le même ordre d'idées, Geidel et al. démontre en 2008 que le meilleur paramètre prédictif du maintien en rythme sinusal après ablation d'ACFA est la fonction réservoir de l'OG

(12). Concernant les cardiomyopathies ischémiques, Moller et al. rapporte, en 2003, une mortalité supérieure dans le post-infarctus lorsque l'OG mesure  $>32\text{mL/m}^2$  (16). Ces résultats sont confirmés par Sabharwal et al. en 2004 qui décrit également une association entre la fonction réservoir de l'OG et le taux de réponse à la resynchronisation cardiaque (18). Pour Takemoto et al. en 2005, c'est le 1<sup>er</sup> épisode de décompensation cardiaque après 65 ans qui peut être prédit par la taille de l'OG (20). Les exemples de ce type dans la littérature, montrant le caractère prédictif de mortalité de la taille de l'OG sont très nombreux, y compris dans des pathologies extra-cardiaques, telles que l'insuffisance rénale chronique en dialyse péritonéale ambulatoire pour Kim et al. en 2011, avec une dilatation de l'OG  $>32\text{mL/m}^2$  (14), ou encore l'apnée du sommeil (22).

Concernant l'amylose AL cardiaque, des travaux de Mohty et al. en 2011 ont commencé à étudier le lien qui unit la taille de l'OG et le devenir de la pathologie, montrant à travers 111 patients qu'un diamètre antéro-postérieur de l'OG  $>23\text{mm/m}^2$  est un facteur pronostique indépendant de survie à long terme avec des taux de survie à 1 an et 5 ans respectivement de  $61 \pm 7\%$  et  $39 \pm 8\%$  vs  $83 \pm 5\%$  et  $72 \pm 7\%$ ,  $p=0,0007$ , et un risque relatif de 2,47 ; intervalle de confiance à 95% : 1,11-5,90 ;  $p=0,02$  en analyse multivariée (23).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux 3 paramètres échocardiographiques, que nous avons jugés les plus pertinents pour caractériser la taille de l'OG, à savoir le volume maximal de l'OG en 2D et en 3D, la fraction de vidange totale de l'OG, et le 3D strain longitudinal de l'OG. Nous avons montré leur pouvoir prédictif de mortalité dans l'amylose cardiaque AL, à travers des courbes de survie et des analyses univariées, dont les résultats apparaissent très nettement significatifs. Les autres critères ne ressortent pas dans notre étude.

Il est intéressant de constater qu'en analyse univariée, les paramètres démographiques et échocardiographiques qui ressortent significatifs de notre étude, sont les mêmes que ceux décrits classiquement dans la littérature, avec l'âge, l'insuffisance rénale

chronique, le dosage des chaînes légères libres circulantes, le stade NYHA, ou encore la taille du septum interventriculaire, et la pression artérielle pulmonaire systolique (6)(7).

En revanche, en analyse multivariée, seule la fraction de vidange totale de l'OG apparaît comme un facteur pronostique indépendant de survie. En effet, la tLAEF est corrélée de façon significative à une surmortalité quelle que soit la variable testée.

Le 3D strain longitudinal de l'OG, quant à lui, tend vers la significativité, qu'il n'atteint que pour certaines variables, probablement en rapport avec un manque de puissance statistique.

Enfin, le volume maximal de l'OG ne ressort pas en analyse multivariée, ce qui rejoint les travaux de Bellavia et al. en 2010 qui avait lui aussi testé plusieurs paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques, et qui avait également observé que le volume maximal de l'OG ne ressortait pas, ni en analyse univariée, ni en analyse multivariée (6). Une première hypothèse à cela a été apportée par Fitzgerald et al. en 2011 (95) lorsqu'il a comparé une population d'amylose AL avec des patients présentant une cardiopathie hypertensive. Dans l'amylose AL, il existe, en plus de l'infiltration amyloïde du myocarde atrial, une toxicité directe des chaînes légères, à l'origine d'une sidération de l'OG. Aussi, si le volume maximal de l'OG se retrouve rapidement dilatée, et ce dès les premiers stades de la Mayo Clinic, la contractibilité continue de s'altérer progressivement, expliquant pourquoi la tLAEF est un meilleur paramètre que le LAVmax. A ceci, on ne peut pas exclure le manque probable de puissance statistique des résultats, lié au faible nombre d'événements (seulement 10 décès durant l'étude).

#### **IV. RT3DE ET 3D STI : VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES**

Des progrès importants ont été réalisés en ETT ces dernières années, avec l'apparition du RT3DE et du STI, qui peuvent être combinés pour donner le 3D STI (26)(27)(96). Ces nouvelles techniques, initialement développées et validées pour l'étude du VG, ont rapidement été testées dans l'OG devant la complexité d'évaluation complète de la fonction atriale gauche et la faiblesse des outils alors disponibles.

Dans la pratique de tous les jours, nous nous contentons souvent de mesurer des paramètres simples et rapides à obtenir, tel que le diamètre antéro-postérieur, l'aire, ou encore le volume maximal 2D de l'OG, qui est maintenant la méthode recommandée par l'ASE. Ces mesures ne considèrent pas l'OG dans son intégralité ; elles reposent sur des hypothèses géométriques qui se révèlent souvent fausses, dans la mesure où l'OG est une structure tridimensionnelle non symétrique. La disposition du rachis et de la cage thoracique explique que la dilatation de l'OG est limitée en antéro-postérieur et se fait surtout latéralement. Par conséquent, ces mesures, qui exploitent essentiellement la dimension antéro-postérieure, sont peu fiables et peu reproductibles, expliquant pourquoi les valeurs dites « normales », définies dans la littérature, varient souvent d'une étude à l'autre (69)(80)(97)(98)(99). Dans notre étude, les valeurs 2D du diamètre antéro-postérieur et du volume maximal de l'OG dans le groupe contrôle (respectivement 39,54mm et 35,29mL (ou 19,75mL/m<sup>2</sup>)), sont assez proches des valeurs dites « normales », rapportées dans les recommandations de l'ASE (61)(62).

La constitution d'un groupe contrôle de sujets sains dans notre étude est particulièrement intéressante. En effet, le manque de recul et d'expérience vis-à-vis de ces nouvelles techniques nous empêche pour le moment de bénéficier de valeurs retenues comme « normales ». Actuellement, on se contente d'extrapoler les valeurs du 2D au 3D. Aussi, dans la mesure où notre groupe contrôle est représentatif des valeurs « normales » décrites par l'ASE pour les critères échocardiographiques 2D classiques, il nous permet d'appréhender les normes des mesures des différents volumes de l'OG, en RT3DE et en 3D STI.

Les résultats de notre étude retrouvent des valeurs, pour les volumes de l'OG, respectivement de 42,34mL (23,72mL/m<sup>2</sup>) pour le 3D LAVmax ; 22,94mL (12,81mL/m<sup>2</sup>) pour le 3D LAVmin ; et 33,97mL (18,97mL/m<sup>2</sup>) pour le 3D LAVpreA. Les mesures pour la fonction atriale gauche sont respectivement 46,76% pour la tLAEF ; 33,00% pour la aLAEF ; et 20,80% pour la pLAEF. L'indice d'expansion est évalué à 96,13% ; le 3D STI de l'OG à 28,9%.

Ces résultats sont assez proches de ceux retrouvés dans la littérature, avec un article de Sirbu et al. en 2006 qui décrivait des valeurs normales pour les volumes maximal, pré-A et minimal, respectivement de 54,69mL ; 30,36mL ; et 18,34mL (89). Aune et al. en

2009 est moins précis en fixant simplement des valeurs limites, avec un volume maximal de l'OG  $<41\text{mL/m}^2$ , un volume minimal  $<19\text{mL/m}^2$  et une fraction de vidange totale  $>45\%$  (100).

Les résultats de notre étude sur la comparaison de la nouvelle technique 3D avec la méthode 2D classique actuellement recommandée montrent une corrélation de 83% pour l'évaluation échocardiographique du volume maximal de l'OG, qu'il soit indexé ou non, avec des mesures 2D qui ont tendance à sous-estimer les mesures 3D. Ces résultats confirment là encore les quelques articles qui se sont intéressés à comparer le 2D et le 3D avec les techniques d'imagerie considérées comme le gold standard (25)(75)(59)(84), à savoir l'IRM et le scanner cardiaque. Ils ont montré que l'ETT tend à sous-estimer la taille réelle de l'OG, aussi bien avec la technique 2D que la technique 3D, mais avec une valeur plus proche de la réalité pour la méthode 3D. Ainsi, Artang et al. en 2009 compare l'ETT avec l'IRM chez 27 patients, et montre la supériorité de la technique 3D sur le 2D. Il décrit une corrélation entre le 2D et le 3D de 77%, entre le 2D et l'IRM de 70%, et entre le 3D et l'IRM de 76% (84). En 2011, Miyasaka et al. compare l'ETT avec le scanner chez 57 patients, et montre également la supériorité du 3D. La corrélation du 2D avec le scanner est de 86%, celle du 3D avec le scanner de 95% (86). Pour Rodevan et al. en 1999, le 2D sous-estime l'IRM de 37%, et le 3D de 25% (75).

Concernant la reproductibilité de la technique, les données de l'étude montrent de très bons résultats. La reproductibilité des mesures 3D en intra-observateur est excellente pour tous les paramètres (supérieure à 94%). La reproductibilité en inter-observateur est également bonne, en particulier pour les volumes maximal (indexé ou non), minimal et pré-A, et à un degré moindre le 3D STI et le tLAEF.

Ces résultats sont concordants avec les données retrouvées dans la littérature. Artang et al. rapporte une reproductibilité du volume maximal de l'OG en 3D de 98% en intra-observateur et de 95% en inter-observateur (84). Pour Rohner et al., la reproductibilité est de 99% en intra et 97% en inter-observateur pour le volume maximal ; 99% en intra et 98% en inter-observateur pour le volume minimal de l'OG ; 96% en intra et 88% en inter-observateur pour la tLAEF (87). Enfin, pour le 3D STI, Nagaya et al. décrit une

reproductibilité de 99% en intra et en inter-observateur (83). Tous ces résultats confirment encore une fois la supériorité de la technique 3D sur la technique 2D, connue pour une variabilité plus importante (80,1% en intra et 87,6% en inter-observateur pour Artang et al. (84)).

De plus, il est intéressant de constater que la reproductibilité inter-observateur est presque la même qu'il s'agisse d'un 2<sup>ème</sup> observateur expérimenté dans la technique 3D, ou au contraire novice dans cette nouvelle méthode. Ce qui témoigne de la facilité d'apprentissage du RT3DE et du STI.

## V. LIMITATIONS

Notre étude a inclus 68 patients atteints d'amylose AL systémique, ce qui peut paraître relativement faible, avec un risque de limitation potentielle à l'interprétation des résultats par manque de puissance, comme nous avons pu le voir avec les analyses multivariées. Néanmoins, il s'agit d'une pathologie rare, qui touche peu de patients, et à ce titre, la population de l'étude constitue déjà un effectif intéressant en comparaison avec les principales études concernant l'amylose AL. De plus, malgré la faible taille de la population, les résultats sont déjà significatifs, ce qui suggère une relation très forte entre les paramètres échocardiographiques 3D et la classification pronostique de la Mayo Clinic.

Il existe un biais de sélection, lié au rôle majeur du centre de référence des amyloses AL du CHU de Limoges, qui contribue à recruter des patients plus complexes, adressés de toute la France pour avis diagnostique ou thérapeutique, expliquant pourquoi la population de l'étude est composée de davantage de patients en stades II ou III de la Mayo Clinic par rapport au stade I.

L'inclusion des patients s'est déroulée quel que soit le moment d'évolutivité de la maladie, que ce soit au diagnostic de novo, ou lors du suivi de la pathologie. L'objectif était d'augmenter ainsi la taille de la population et de présenter des patients les plus variés possibles, avec des atteintes d'organes diverses, et ayant bénéficié de différents traitements. Le dosage des biomarqueurs cardiaques utilisés pour la stratification des

patients selon la classification pronostique de la Mayo Clinic, réalisé dans les 48 heures encadrant la réalisation de l'ETT, permet d'éviter les éventuels biais que pourrait entraîner cette inclusion.

Le suivi des patients est insuffisant pour permettre l'obtention de courbes de survie suffisamment fiables à moyen et long termes, ce qui explique probablement le faible taux de décès observés dans l'étude par rapport aux taux rapportés dans la littérature, et les difficultés rencontrées dans la réalisation des analyses multivariées. En effet, la petitesse des effectifs ne nous a pas permis d'étudier chacun des 3 paramètres choisis avec plus d'une variable à la fois. Néanmoins, il s'agissait d'un objectif secondaire. De plus, les résultats de l'étude montrent déjà un caractère prédictif de mortalité pour certains paramètres. Un suivi plus prolongé sera nécessaire pour confirmer cette tendance. De plus, des études complémentaires seront également nécessaires avec cette fois le caractère prédictif indépendant de mortalité de la taille de l'OG pour objectif principal.

La réalisation de toutes les ETT était effectuée par le même échocardiographe expérimenté dans la technique 3D, ce qui constitue une limite, puisqu'on s'éloigne de la pratique routinière de l'ETT de tous les jours. Mais la priorité était donnée à l'expérience de l'opérateur, afin d'améliorer la qualité de l'examen, de diminuer les erreurs possibles et d'augmenter la fiabilité des résultats. De plus, une nouvelle interprétation des boucles enregistrées a été réalisée d'une part par le même intervenant, et d'autre part par un second investigateur qui pouvait être soit lui aussi expérimenté dans la technique 3D, soit au contraire totalement novice ; ceci en vue d'étudier la variabilité intra- et inter-observateur. Et même si la variabilité ne concernait qu'un faible nombre de patients, les taux de corrélation étaient tout à fait satisfaisants.

Enfin, le retrait des patients dont l'anéchogénicité ou la non compliance aurait empêché la réalisation de l'échographie RT3DE constitue également un biais, pour les mêmes raisons. Néanmoins, cela prouve l'importance de l'acquisition des images dans la technique 3D. De plus, le faible nombre de patients concernés est un argument supplémentaire prouvant l'excellente faisabilité de cette nouvelle méthode.

## CONCLUSION

Avec l'aide des nouveaux paramètres échocardiographiques que sont le RT3DE et le 3D STI, nous avons démontré que le volume de l'OG et la fonction atriale gauche sont progressivement altérés dans l'amylose AL, de façon proportionnelle à l'atteinte cardiaque jusqu'à présent stratifiée selon la classification pronostique de la Mayo Clinic en fonction des taux de biomarqueurs cardiaques. De plus, ces paramètres sont associés de façon indépendante au pronostic de la maladie, avec des résultats particulièrement significatifs pour la fraction de vidange totale de l'OG, et une tendance qui semble également se dégager pour le 3D strain longitudinal de l'OG. D'autres études de plus grande taille et centrées sur la survie des patients sont nécessaires afin de confirmer ces résultats. En effet, la taille de l'OG, et en particulier la tLAEF, voire le 3D STI de l'OG, pourrait devenir dans le futur un nouveau critère prédictif du pronostic de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL, en complément de la classification pronostique de la Mayo Clinic, permettant de prédire plus précocement l'évolution de la maladie et d'améliorer la prise en charge des patients.

Par ailleurs, le projet nous a permis d'étudier une nouvelle méthode échocardiographique, le RT3DE et sa forme combinée au strain, le 3D STI. Ce travail démontre tout d'abord l'intérêt d'une étude complète de l'OG, ne se limitant pas à la simple mesure de son volume maximal, son aire ou son diamètre antéro-postérieur, comme c'est souvent le cas avec l'ETT 2D. En effet, des paramètres plus complexes de la fonction atriale, tels que le tLAEF et le 3D strain, présentent un caractère pronostique beaucoup plus marqué. De plus, le projet démontre l'efficacité, la fiabilité et la reproductibilité du RT3DE, à travers l'exemple d'une pathologie typique de dysfonction diastolique. Ces nouvelles techniques permettent d'appréhender la fonction atriale dans son intégralité de façon beaucoup plus simple et rapide qu'avec l'ETT 2D. Aussi, le RT3DE et le 3D STI devront progressivement entrer dans la pratique de routine de l'examen échocardiographique standard d'ici quelques années.

# ANNEXES

<b>ANNEXE I</b> : Aspect microscopique des dépôts extracellulaires de substance amyloïde AL sans (A) et avec lumière polarisée après coloration au rouge Congo (B) .....	26
<b>ANNEXE II</b> : Aspect de cardiomyopathie restrictive sur une coupe anatomo-pathologique dans l'amylose AL cardiaque .....	29
<b>ANNEXE III</b> : Aspect électrocardiographique de microvoltage dans l'amylose AL cardiaque .....	31
<b>ANNEXE IV</b> : Aspect échocardiographique d'amylose AL cardiaque .....	34
<b>ANNEXE V</b> : Organisation conformationnelle du VG .....	40
<b>ANNEXE VI</b> : Fonction systolique et diastolique du ventricule gauche. Fonction atriale gauche .....	43
<b>ANNEXE VII</b> : Estimation des pressions de remplissage en fonction de la FEVG .....	44
<b>ANNEXE VIII</b> : Paramètres échocardiographiques classiques de fonction diastolique ventriculaire gauche .....	46
<b>ANNEXE IX</b> : Oreillette gauche et fonction diastolique .....	48
<b>ANNEXE X</b> : Différentes méthodes d'évaluation échocardiographique de l'oreillette gauche .....	52
<b>ANNEXE XI</b> : Différentes étapes d'acquisition des volumes 3D de l'oreillette gauche et du 3D strain en RT3DE .....	54

# FIGURES

<b>FIGURE I :</b> Description de la population de l'étude .....	63
<b>FIGURE II :</b> Répartition de la population selon la classification pronostique de la Mayo Clinic .....	64
<b>FIGURE III :</b> Principaux paramètres échocardiographiques 2D et 3D de l'oreillette gauche en fonction de la classification pronostique de la Mayo Clinic .....	75
<b>FIGURE IV :</b> Courbes de survie en fonction des principaux paramètres échocardiographiques 3D de l'OG .....	81
<b>FIGURE V :</b> Comparaison des techniques 2D et 3D dans l'évaluation du volume maximal de l'oreillette gauche .....	86
<b>FIGURE VI :</b> Reproductibilité intra-observateur .....	87
<b>FIGURE VII :</b> Reproductibilité inter-observateur avec un observateur novice dans la technique 3D .....	88

# TABLEAUX

<b>TABLEAU I :</b> Caractéristiques démographiques de la population de l'étude .....	69
<b>TABLEAU II :</b> Caractéristiques démographiques du groupe contrôle .....	69
<b>TABLEAU III :</b> Principales données échocardiographiques 2D classiques observées dans la population de l'étude, dans le groupe contrôle, et dans chaque stade de la Mayo Clinic .....	70
<b>TABLEAU IV :</b> Principales données échocardiographiques 2D et 3D de l'OG observées dans la population de l'étude, dans le groupe contrôle, et dans chaque stade de la Mayo Clinic ..	74
<b>TABLEAU V :</b> Principales données échocardiographiques 2D et 3D de l'OG en fonction du rapport E/A .....	77
<b>TABLEAU VI :</b> Analyse univariée des principaux paramètres cliniques, biologiques, électrocardiographiques, et échocardiographiques .....	82
<b>TABLEAU VII :</b> Analyse multivariée des principaux facteurs prédictifs de mortalité .....	83
<b>TABLEAU VIII :</b> Etude de la reproductibilité de la technique 3D .....	86

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, 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 Sep 15;104(6):1881–7.
2. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1787–9.
3. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3426–30.
4. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2440–5.
5. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751–7.
6. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jun;23(6):643–52.
7. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5126–9.
8. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:14.
9. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2004 Aug;79(8):1008–14.
10. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):835–41.
11. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*. 2012 Jul 15;110(2):264–9.

12. Geidel S, Lass M, Ostermeyer J. Seven-year experience with ablation of permanent atrial fibrillation concomitant to mitral valve surgery in 152 patients. *Heart Surg Forum*. 2008;11(3):E175–180.
13. Ersboll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Waziri H, Moller JE, et al. The Prognostic Value of Left Atrial Peak Reservoir Strain in Acute Myocardial Infarction Is Dependent on Left Ventricular Longitudinal Function and Left Atrial Size. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov 27;6(1):26–33.
14. Kim SJ, Han SH, Park JT, Kim J-K, Oh HJ, Yoo DE, et al. Left atrial volume is an independent predictor of mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Nov;26(11):3732–9.
15. Modena MG, Muia N, Sgura FA, Molinari R, Castella A, Rossi R. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *Clin Cardiol*. 1997 Jun;20(6):553–60.
16. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2207–12.
17. Laukkanen JA, Kurl S, Eränen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 2005 Aug 8;165(15):1788–9.
18. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004 Sep 15;94(6):760–3.
19. Suh I-W, Song J-M, Lee E-Y, Kang S-H, Kim M-J, Kim J-J, et al. Left atrial volume measured by real-time 3-dimensional echocardiography predicts clinical outcomes in patients with severe left ventricular dysfunction and in sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008 May;21(5):439–45.
20. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > or = 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 15;96(6):832–6.
21. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1636–4.
22. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, Cintra FD, Vieira M, Ponchirolli A, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008 Dec;21(12):1355–61.
23. Mohty D, Pibarot P, Dumesnil JG, Darodes N, Lavergne D, Echahidi N, et al. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Dec;104(12):611–8.
24. Lemire F, Tajik AJ, Hagler DJ. Asymmetric left atrial enlargement; an echocardiographic observation. *Chest*. 1976 Jun;69(6):779–81.

25. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2005 Sep;18(9):991.
26. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:6.
27. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:4.
28. Kholová I, Niessen HWM. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*. 2005 Feb;58(2):125–33.
29. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Nov 10;1753(1):11–22.
30. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2047–60.
31. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1203–12.
32. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817–22.
33. Magy-Bertrand N, Dupond J-L, Mauny F, Dupond A-S, Duchene F, Gil H, et al. Incidence of amyloidosis over 3 years: the AMYPRO study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Dec;26(6):1074–8.
34. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1998 Feb;91(2):141–57.
35. Desport E, Moumas E, Abraham J, Delbès S, Lacotte-Thierry L, Touchard G, et al. [Current treatment of AL amyloidosis]. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011 Nov;7(6):467.
36. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2520.
37. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Femand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319–28.
38. Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia*. 2012 Feb;26(2):191–8.
39. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2006 Nov;1(6):1331–41.

40. Penot A, Abraham J, Debarri H, Desport E, Aguilar C, Lavergne D, et al. Effectiveness of second-line treatment in AL amyloidosis patient's refractory to M-Dex. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2011 Jun;18 Suppl 1:145–7.
41. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995 Jan;32(1):45–59.
42. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, Hoffman J, Comenzo RL, Steingart RM. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring. *Am J Cardiol*. 2009 Oct 1;104(7):990–4.
43. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Oct;30(4):1046–51.
44. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2091–7.
45. Saffitz JE, Sazama K, Roberts WC. Amyloidosis limited to small arteries causing angina pectoris and sudden death. *Am J Cardiol*. 1983 Apr;51(7):1234–5.
46. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007 Nov 20;116(21):2420–6.
47. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005 Feb 15;95(4):535–7.
48. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Oct;6(4):737–43.
49. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005 Jan 18;111(2):186–93.
50. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, Hegenbart U, Konstandin M, Lindenmaier D, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):2455–61.
51. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 22;61(3):e6–75.
52. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria

- Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):787–805.
53. Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):2053–69.
  54. Mor-Avi V, Jenkins C, Kühl HP, Nesser H-J, Marwick T, Franke A, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Jul;1(4):413–23.
  55. Krenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR TC. Assessment of left ventricular function by three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:12.
  56. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-Time 3-Dimensional Echocardiography An Integral Component of the Routine Echocardiographic Examination in Adult Patients? *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):314–29.
  57. Jenkins C, Leano R, Chan J, Marwick TH. Reconstructed versus real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):862–8.
  58. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 15;59(20):1799–80.
  59. Maddukuri PV, Vieira MLC, DeCastro S, Maron MS, Kuvin JT, Patel AR, et al. What is the best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2006 Aug;19(8):1026–32.
  60. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Bermann AM, Ferreiro DE. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol*. 2010 Jul 26;2(7):163–70.
  61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2006 Mar;7(2):79–108.
  62. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539–50.
  63. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of

- diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):637–47.
64. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009 Mar;10(2):165–93.
  65. Ito T, Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Hirota Y, Kawamura K. Left ventricular Doppler filling pattern in dilated cardiomyopathy: relation to hemodynamics and left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1997 Jun;10(5):518–25.
  66. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Aug;12(2):426–40.
  67. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1206–7.
  68. Murata M, Iwanaga S, Tamura Y, Kondo M, Kouyama K, Murata M, et al. A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2008 Oct 15;102(8):1097–102.
  69. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al. Effect of age, gender, and left ventricular diastolic function on left atrial volume index in adults without known cardiovascular disease or risk factors. *Am J Cardiol*. 2013 May 15;111(10):1517–22.
  70. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2357–63.
  71. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011 Jun;12(6):421–30.
  72. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1983 Jan 15;51(2):336–40.
  73. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, et al. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart*. 2012 May;98(10):813–20.
  74. Mitchell JH, Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol*. 1969 Apr;23(4):556–67.
  75. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging*. 1999 Oct;15(5):397–410.
  76. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978 Dec;58(6):1072–83.

77. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Arnold AM, Chinali M, Hill JC, Kitzman D. Left Atrial Volume and Geometry in Healthy Aging The Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Jul 1;2(4):282–9.
78. Avelar E, Durst R, Rosito GA, Thangaroopan M, Kumar S, Tournoux F, et al. Comparison of the accuracy of multidetector computed tomography versus two-dimensional echocardiography to measure left atrial volume. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 1;106(1):104–9.
79. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999 Oct 1;84(7):829–32.
80. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB, et al. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol*. 2006 Nov 1;98(9):1185–8.
81. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):1018–23.
82. Jenkins C, Bricknell K, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 1;99(3):300–6.
83. Nagaya M, Kawasaki M, Tanaka R, Onishi N, Sato N, Ono K, et al. Quantitative validation of left atrial structure and function by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography: A comparative study with three-dimensional computed tomography. *J Cardiol*. 2013 May 11;
84. Artang R, Migrino RQ, Harmann L, Bowers M, Woods TD. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:16.
85. Anwar AM, Soliman OII, Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, ten Cate FJ. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol*. 2008 Jan 11;123(2):155–61.
86. Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, Yuasa F, Takehana K, Dote K, et al. Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jun;24(6):680–6.
87. Rohner A, Brinkert M, Kawel N, Buechel RR, Leibundgut G, Grize L, et al. Functional assessment of the left atrium by real-time three-dimensional echocardiography using a novel dedicated analysis tool: initial validation studies in comparison with computed tomography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011 Jul;12(7):497–505.
88. King DL, Harrison MR, King DL Jr, Gopal AS, Martin RP, DeMaria AN. Improved reproducibility of left atrial and left ventricular measurements by guided three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 1;20(5):1238–45.

89. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2006 Jun;7(3):199–208.
90. Mochizuki A, Yuda S, Oi Y, Kawamukai M, Nishida J, Kouzu H, et al. Assessment of left atrial deformation and synchrony by three-dimensional speckle-tracking echocardiography: comparative studies in healthy subjects and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2013 Feb;26(2):165.
91. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2005 Nov;51(11):2059–66.
92. deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, Duh S-H, Hise M, Christenson RH, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012 Sep;58(9):1342–51.
93. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol*. 2004 Oct;20(12):1212–8.
94. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2357–63.
95. Fitzgerald BT, Scalia GM, Cain PA, Garcia MJ, Thomas JD. Left atrial size--another differentiator for cardiac amyloidosis. *Heart Lung Circ*. 2011 Sep;20(9):574–8.
96. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Feb;23(2):172–80.
97. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J*. 1991 Mar;121(3 Pt 1):864–71.
98. Dokainish H, Nguyen J, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J, et al. New, simple echocardiographic indexes for the estimation of filling pressure in patients with cardiac disease and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2010 Sep;27(8):946–53.
99. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest*. 1984 Oct;86(4):595–601.
100. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009 Aug;10(6):738–44.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	9
SOMMAIRE .....	17
ABREVIATIONS .....	19
INTRODUCTION .....	20
CHAPITRE I : PROBLEMATIQUE .....	20
CHAPITRE II : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES .....	23
I. AMYLOSE CARDIAQUE AL .....	23
I.I. AMYLOSE SYSTEMIQUE AL .....	23
a. Définitions .....	23
b. Epidémiologie .....	24
c. Physiopathologie .....	24
d. Clinique .....	25
e. Diagnostic .....	26
f. Paraclinique .....	27
g. Traitement .....	28
I.II. ATTEINTE CARDIAQUE DE L'AMYLOSE AL .....	28
a. Epidémiologie .....	28
b. Définition .....	29
c. Clinique .....	29
d. Bilan paraclinique .....	30
e. Classification de la Mayo Clinic .....	32
f. ETT et amylose AL cardiaque .....	33
g. Traitement de l'atteinte cardiaque .....	35
II. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANS-THORACIQUE .....	36
II. I. GENERALITES .....	36
a. Echocardiographie .....	36
b. Doppler .....	36
II. II. LES PRINCIPALES INCIDENCES .....	37
II. III. LES PRINCIPAUX MODES .....	37
a. Echocardiographie .....	37
b. Doppler .....	38

II. IV. NOUVELLES TECHNIQUES .....	38
a. L'échocardiographie tridimensionnelle temps réel ...	38
b. Le speckle tracking imaging .....	40
III. FONCTION DIASTOLIQUE ET OREILLETTE GAUCHE ...	43
III. I. FONCTION DIASTOLIQUE .....	43
a. Généralités .....	43
b. Flux trans-mitral .....	45
c. Les vélocités myocardiques à l'anneau mitral .....	45
d. Autres paramètres .....	46
e. Limites .....	47
III. II. OREILLETTE GAUCHE .....	48
a. Généralités .....	48
b. Fonction atriale gauche .....	48
c. Méthodes classiques de mesure de l'OG .....	50
d. Nouvelles méthodes de mesure de l'OG .....	53
METHODES .....	56
I. DESIGN DE L'ETUDE .....	56
II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	56
II. I. CRITERES D'INCLUSION .....	56
II. II. CRITERES D'EXCLUSION .....	57
II. III. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	57
II. IV. BIOMARQUEURS CARDIAQUES .....	58
II. V. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D CLASSIQUES .....	58
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	59
III. I. GENERALITES .....	59
III. II. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	59
III. III. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	60
a. Données échocardiographiques 2D de l'OG .....	60
b. Fonction diastolique et rapport E/A .....	60
c. Impact pronostique de la taille de l'OG .....	60
d. Validité des nouvelles techniques 3D et 3D STI .....	61

IV. ANALYSES STATISTIQUES .....	62
RESULTATS .....	63
I. POPULATION DE L'ETUDE .....	63
I.I. GENERALITES .....	63
I.II. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES .....	64
I.III. COMPARAISON DES 3 GROUPES .....	65
I. IV. GROUPE CONTROLE .....	66
I. V. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D	
CLASSIQUES .....	67
a. Principales dimensions cardiaques .....	67
b. Fonction systolique du VG .....	67
c. Fonction diastolique du VG .....	67
II. CARACTERISTIQUES ECHOCARDIOGRAPHIQUES	
DE L'OG .....	71
II. I. ECHOCARDIOGRAPHIE 3D DE L'OG .....	71
a. Volumes 3D de l'OG .....	71
b. Fonction atriale gauche .....	71
c. 3D STI de l'OG .....	72
II. II. ECHOCARDIOGRAPHIE 2D DE L'OG .....	72
a. Diamètre antéro-postérieur de l'OG .....	72
b. Volume maximal 2D de l'OG .....	72
II. III. DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D	
ET 3D DE L'OG EN FONCTION DU	
RAPPORT E/A .....	72
III. IMPACT PRONOSTIQUE DE L'OG .....	78
III. I. GENERALITES .....	78
III.II. COURBES DE SURVIE .....	78
III. III. ANALYSE UNIVARIEE .....	78
a. Paramètres échocardiographiques 3D de l'OG .....	79
b. Paramètres échocardiographiques 2D de l'OG .....	79
c. Paramètres échocardiographiques 2D classiques .....	79
d. Principaux paramètres démographiques .....	79

<b>III. IV. ANALYSE MULTIVARIEE .....</b>	<b>79</b>
<b>IV. VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES 3D ET 3D</b>	
<b>STI .....</b>	<b>84</b>
<b>IV. I. COMPARAISON DES MESURES 2D ET 3D POUR LA</b>	
<b>TAILLE DE L'OG .....</b>	<b>84</b>
<b>IV. II. VARIABILITE INTRA-OBSERVATEUR .....</b>	<b>84</b>
<b>IV. III. VARIABILITE INTER-OBSERVATEUR .....</b>	<b>84</b>
<b>a. Avec un observateur expérimenté .....</b>	<b>84</b>
<b>b. Avec un observateur novice .....</b>	<b>85</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>89</b>
<b>I. POPULATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>89</b>
<b>I. I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES .....</b>	<b>89</b>
<b>I. II. PRINCIPAUX PARAMETRES</b>	
<b>ECHOCARDIOGRAPHIQUES 2D .....</b>	<b>90</b>
<b>I. III. GROUPE CONTROLE .....</b>	<b>91</b>
<b>II. OG ET AMYLOSE AL CARDIAQUE.....</b>	<b>91</b>
<b>III. OG ET PRONOSTIC .....</b>	<b>93</b>
<b>IV. RT3DE ET 3D STI : VALIDITE DES NOUVELLES</b>	
<b>TECHNIQUES .....</b>	<b>95</b>
<b>V. LIMITATIONS .....</b>	<b>98</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>100</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>101</b>
<b>FIGURES .....</b>	<b>102</b>
<b>TABLEAUX .....</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>104</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>112</b>

## 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 dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser 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.

## **Etude de la fonction atriale gauche par échocardiographie 3D dans l'amylose primitive à chaînes légères.**

### **RESUME**

**Rationnel :** L'amylose primitive AL est une maladie systémique rare caractérisée par des dépôts extracellulaires pouvant toucher différents organes. L'atteinte cardiaque est associée à un pronostic sombre. L'aspect échocardiographique typique montre un tableau de dysfonction diastolique, avec dilatation de l'oreillette gauche (OG).

**Objectifs :** évaluer les volumes et la fonction de l'OG dans l'amylose AL cardiaque en fonction de la classification pronostique de la Mayo Clinic (MC), en utilisant les nouvelles techniques d'échocardiographie 3D.

**Méthodes et résultats :** 68 patients atteints d'amylose AL ( $67 \pm 10$  ans, 59% d'hommes) sont inclus entre mars 2011 et juillet 2013 (13 en stade I, 28 en stade II et 27 en stade III). 24 sujets sains constituent le groupe contrôle.

La taille de l'OG est mesurée par échocardiographie 3D (volumes maximal (LAVmax), minimal et pré-A ; fraction de vidange totale (tLAEF), active et passive ; 3D strain longitudinal). Le suivi moyen est de  $11 \pm 7$  mois ; 10 décès sont survenus durant l'étude.

Le 3D LAVmax moyen de l'OG, la tLAEF et le 3D strain dans l'amylose AL sont respectivement de 66mL, 30% et 16%. Les patients en stade III de la MC ont un 3D LAVmax significativement plus élevé que ceux en stade II ou I (81 vs 62 vs 44mL,  $p \leq 0,05$ ), et une tLAEF et un 3D strain plus altérés (respectivement 22 vs 32 vs 43% pour la tLAEF,  $p \leq 0,05$  ; et 11 vs 18 vs 21% pour le 3D strain,  $p \leq 0,05$ ). La tLAEF apparaît comme un facteur prédicteur indépendant de survie (RR de 0,94 ; 95% IC : 0,88-0,98 ;  $p=0,005$ ).

**Conclusion :** les volumes 3D et la fonction de l'OG sont altérés progressivement dans l'amylose AL cardiaque, de façon corrélée à la classification pronostique de la MC.

**Mots-clés :** Amylose primitive AL, atteinte cardiaque, classification pronostique de la MC, volumes et fonction de l'OG, paramètres échocardiographiques 2D et 3D de l'OG, 3D strain de l'OG.

**Discipline administrative :** Médecine spécialisée clinique.

**FACULTE DE MEDECINE LIMOGES**

2 rue du Dr Marcland, 87000 LIMOGES

## **Left atrial volumes and function in primary amyloidosis : a transthoracic three-dimensional speckle tracking imaging study.**

### **ABSTRACT**

**Background :** Primary systemic amyloidosis is a rare disease characterized by the extracellular deposition of amyloid fibrils through different organs. Cardiac involvement has a bad prognosis. Echocardiography is the most common test performed, showing typically a diastolic dysfunction with left atrial (LA) enlargement.

**Objectives :** The study aims to assess LA volumes and function in primary amyloidosis cardiac involvement, according to the Mayo Clinic staging (MC), using real-time 3D echocardiography and 3D speckle tracking imaging (3D STI) new methods.

**Methods and results :** 68 patients with primary amyloidosis and different degrees of cardiac severity (13 patients in stage I, 28 in stage II and 27 in stage III) were included from march 2011 to july 2013 ( $67\pm 10$  years, 59% men). 24 healthy subjects, age and sex matched, were also enrolled.

LA size was defined by LA 3D parameters (LA maximal (3D LAVmax), minimal and pre-A volumes ; LA total (tLAEF), active and passive emptying fractions ; 3D STI). Mean follow-up was  $11\pm 7$  months, 10 patients died during the study.

Mean 3D LAVmax in primary amyloidosis is 66mL, tLAEF and 3D strain are 30% and 16%. Patients in stage III of the MC have significantly larger 3D LAVmax than those in stage II or I (81 vs 62 vs 44mL,  $p\leq 0,05$ ), and poorer 3D LA function (22 vs 32 vs 43% for tLAEF,  $p\leq 0,05$ ) and 3D STI (11 vs 18 vs 21%,  $p\leq 0,05$ ). tLAEF appears as an independent predictor of overall mortality (HR 0,94 ; 95% CI : 0,88-0,98 ;  $p=0,005$ ).

**Conclusion :** 3D LA volumes and function are progressively altered among primary amyloidosis cardiac involvement according to the Mayo Clinic staging.

**Keywords :** Primary systemic light-chain amyloidosis, cardiac involvement, MC staging, LA volumes and function, RT3DE, 3D STI.

**FACULTE DE MEDECINE LIMOGES**  
2 rue du Dr Marcland, 87000 LIMOGES

