

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2014

Thèse N°

**ANALYSE DE LA FONCTION SYSTOLIQUE
DU VENTRICULE GAUCHE PAR
ECHOCARDIOGRAPHIE 3D
SPECKLE TRACKING DANS L'AMYLOSE
SYSTEMIQUE A CHAINES LEGERES**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Cardiologie et Maladies Vasculaires

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2014

Par

Mme Sarah PRADEL

Née le 2 juillet 1985 à Toulouse (31, France)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Victor ABOYANS

Président du jury

Madame le Professeur Dania MOHTY

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD

Juge

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Juge

Monsieur le Docteur Julien MAGNE

Membre invité



**Université
de Limoges**

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 2014

Thèse N°

**ANALYSE DE LA FONCTION SYSTOLIQUE
DU VENTRICULE GAUCHE PAR
ECHOCARDIOGRAPHIE 3D
SPECKLE TRACKING DANS L'AMYLOSE
SYSTEMIQUE A CHAINES LEGERES**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Cardiologie et Maladies Vasculaires

*Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2014
Par*

Mme Sarah PRADEL

Née le 2 juillet 1985 à Toulouse (31, France)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Victor ABOYANS

Président du jury

Madame le Professeur Dania MOHTY

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD

Juge

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Juge

Monsieur le Docteur Julien MAGNE

Membre invité

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENERELOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE

	Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service

LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service

PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

PHYSIOLOGIE

VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
----------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA-BALDINI Anne-Sophie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Victor ABOYANS

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Responsable du service de Cardiologie du CHU de Limoges

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

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 de votre accueil chaleureux à chaque fois que nous avons sollicité votre aide et de vos compétences professionnelles.

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

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 Arnaud JACCARD

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en Hématologie au CHU de Limoges

Coordonateur 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.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur VIROT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en Cardiologie au CHU de Limoges

Ancien Chef de Service de 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 de travail et votre grande ouverture d'esprit.

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

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

AU MEMBRE INVITE,

Monsieur le Docteur Julien MAGNE

Docteur en Sciences

Ingénieur dans le service de Cardiologie au CHU de Limoges

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

Vos compétences professionnelles n'ont d'égaux que votre gentillesse et votre humanité.

Nous avons apprécié votre disponibilité et votre aide tout au long de ce travail.

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

Cette thèse est dédiée :

❖ **A ma famille :**

A mon conjoint, Pierre : merci pour ton soutien, ton optimisme, ton aide pendant toutes ces années d'études, les bons moments mais aussi pendant les périodes de doute, la rédaction de cette thèse. Merci pour ta patience car j'ai souvent fais passer mon travail et mes études en priorité. Merci pour ton amour. Merci pour tes petits plats qui m'ont remonté le moral après des journées difficiles. Je te souhaite de la réussite pour cette année au concours de meilleur ouvrier de France, et je nous souhaite beaucoup de bonheur pour notre vie future.

A mes parents, Régine et André : je n'ai pas assez de mots pour vous remercier de tout le précieux soutien que vous m'avez apporté tout au long des mes études de médecine mais aussi depuis ma naissance, vous êtes des parents formidables. J'ai souhaité m'inscrire en médecine par passion, malgré la difficulté et la longueur des études vous avez toujours été présents, notamment dans les grosses périodes de doutes, mais aussi dans les très heureux moments. Maintenant que j'ai réellement terminé, je vous souhaite de profiter de la vie, des voyages et des bons moments en famille car vous êtes beaucoup investis pour que Maxime et moi réalisions nos passions sportives et professionnelles. Merci pour tout, c'est grâce à vous que j'en suis arrivée là aujourd'hui.

A mon frère, Maxime : merci pour ton précieux soutien et de m'avoir supportée toutes ces années. Tu n'as pas choisi la même voie que moi, vu le nombre d'heures que j'ai passé dans ma chambre cela a du t'effrayer, mais félicitations pour ton parcours également. Je te souhaite beaucoup de bonheur, de la réussite dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mes Grands-Parents, Solange et René : merci pour tout, vous avez toujours été là pour moi, vous avez toujours su trouver les mots justes pour me remonter le moral. Je sais que ce n'a pas été facile pour vous car ces dernière années je n'ai pas été très disponible, j'espère pouvoir passer encore de très bon moments avec vous.

A tous les membres de ma famille : Karine, Damien, Paul, Cathy, Adrien, Solange, Jean-François, Dany merci également pour votre soutien. Ma marraine Marie-Hélène, mon parrain Jean-Louis, Pascale et Alain, Batiste mon filleul, Natan, Célia, Victor, Sébastien, Marie-Claude, Guy.

❖ A mes amis :

A mes co-internes : Vincent, Baptiste, Lucille, Louis, Elie, Barthélémy, Marine, Miarisoa, Thomas, Cyrille, Mathieu, Laure, Eymeric, Marion, Aurélie, Philippe, Nabil, Anaïs, Claire, Emmanuelle, Xavier, Etienne. j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous, certains sont déjà médecins, chefs de cliniques notamment et qui m'ont appris beaucoup de choses : Vincent pour les contrôles de pace-maker et Thomas pour les ETO, d'autres seront bientôt médecins, je vous souhaite beaucoup de réussite sur le plan professionnel et personnel.

A mes chefs de cliniques les Docteurs : Gwenaëlle Lhérithier, Bénédicte Tanguy, Pierre Bonnaud, Pierre-Alain Pagès, Nizar Maazi. Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon internat, notamment dans mes débuts, vos précieux conseils, votre bon sens et les gestes pratiques durant les gardes. Je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie professionnelle et personnelle.

Aux Docteurs Virginie Rousselle et Nicole Darodes : merci pour tout ce que vous m'avez appris, dans les différents stages, pendant les gardes et notamment l'échocardiographie et l'ETO. Encore merci et bon courage pour la suite.

Aux Docteurs, Benoît Guy-Moyat, Prisca Demaison, Najmeddine Echahidi, Claude Cassat, Patrick Blanc. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, votre gentillesse n'a d'égale que vos compétences.

Au personnel médical et paramédical du service de Cardiologie de Brive-La-Gaillarde et en particulier aux docteurs Eric Fleurant, Sébastien Bosle, Gérard Bonot, Mohamed Cherbi, Jean Paul-Faure, Quan-Thu Nguyen-Bonot, Gradziella Arnaud. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné pendant ces 6 premiers mois d'internat, je garde de ce stage un très bon souvenir professionnel et humain, ce stage m'a conforté dans le choix de devenir cardiologue.

Au personnel médical et paramédical du service de Médecine Interne B de l'Hôpital le Cluzeau CHU Limoges et en particulier aux Professeurs Françoise Archambeau et Marie-Pierre Teissier et aux Docteurs Anne Drutel, Sophie Galinat, Sika Nassouri, Jeanine Mausset, et Stéphanie Lopez. Merci de m'avoir enseigné l'endocrinologie et le diabète que je rencontre au quotidien dans ma vie professionnelle, ces 6 mois passés à vos côtés ont été très instructifs avec une très bonne ambiance dans le service. Merci pour votre confiance et votre gentillesse.

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, Alessandro Piccardo, Seffedine SekkalGuillaume Biland, Mathieu Bordas, Emmanuel Gardet, Arez Mameli, Ugo Kassianof, Ileana Désormais, Florence Rollé, Isabelle Orsel, Jean-Philippe Marsaud, Simon Karoutsos, Sebastien Ponsonnard, et Mohamed Sellami. Merci de m'avoir fait découvrir de plus près la chirurgie cardiaque et

vasculaire, mais aussi l'apprentissage de l'écho-doppler vasculaire. Merci pour votre confiance et votre gentillesse.

Au personnel Paramédical des services de Cardiologie du CHU de Limoges (Aile A, Aile B, USIC, Secteur KT, Echocardiographie, Rythmologie, Réadaptation cardiaque, Secrétariat, Consultation) et en particulier à Patricia Rivière, Fanny, Laurette, Nadine, Clémence, Noémie, Christine, Sandrine, Audrey, Laura, Christelle, Sabrina, Marie-Adeline, Marie-Françoise, Françoise, Roselyne, Cathy, Agnès, Emmanuelle, Céline, Dany, Annie et tous ceux que j'oublie. Merci pour votre gentillesse et votre confiance à tous, j'ai passé de très bons moments pendant ces 4 années dans tout le service, même si parfois le rythme était très difficile. Bonne continuation dans le service.

Au personnel paramédical de l'aile C de CTCV et au secrétariat de CTCV, et en particulier à Mazette, Valérie, Camille, Noémie, Perrine, Nathalie Lerozier et tous ceux que j'oublie, merci pour votre gentillesse, votre confiance et m'avoir accueillie si chaleureusement dans votre service pendant 6 mois, petite dédicace à la douche du dernier jour !

A David Lavergne : merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton aide précieuse pour cette thèse ainsi que pour le mémoire.

A Eve-Marie et Christophe : merci pour votre soutien et ces très bons moments en votre compagnie passés dans le Limousin que je n'oublierais pas.

A mes amies, Caroline, Chloé, Charlotte, Fleur : merci pour d'avoir été présentes pendant ces nombreuses années...

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	20
CHAPITRE 1 : Etat des connaissances actuelles	20
I. AMYLOSE SYSTEMIQUE AL AVEC ATTEINTE CARDIAQUE.....	20
I.1. DEFINITION	20
I.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
I.3. EPIDEMIOLOGIE	21
I.4. DIAGNOSTIC	22
I.5. TRAITEMENT	28
II. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE	29
II.1. GÉNÉRALITÉS	29
II.2. EVALUATION DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE EN ETT.....	29
II.3. ANOMALIES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES DANS L'AMYLOSE	31
III. NOUVELLES TECHNIQUES D'IMAGERIE EN ETT ET LEUR UTILISATION DANS L'AMYLOSE	33
III.1. 2D SPECKLE TRACKING OU « 2D STRAIN ».....	33
III.2. L'IMAGERIE TRIDIMENSIONNELLE EN TEMPS RÉEL.....	37
III.3. LE 3D SPECKLE TRACKING	38
CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE	42
METHODES.....	44
I. SCHEMA DE L'ETUDE	44
II. POPULATION	44
II.1. CRITÈRES D'INCLUSION.....	44
II.2. CRITÈRES D'EXCLUSION.....	44
II.3. DONNEES RECUEILLIES.....	45
II.4. CONSENTEMENT	52
II.5. GROUPE CONTRÔLE	52
III. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE MAYO CLINIC.....	52
IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE	53
IV.1. OBJECTIF PRINCIPAL	53
IV.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	53
IV.3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	53
IV.4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	53
V. ANALYSE STATISTIQUE.....	54
RESULTATS	55
I. POPULATION DE L'ETUDE	55

I.1.	GENERALITES	55
I.2.	CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	56
I.3.	COMPARAISON DES 3 GROUPES	58
I.4.	GROUPE CONTROLE	60
I.5.	DONNEES ECHOGRAPHIQUES 2D CONVENTIONELLES.....	60
II.	DONNÉES EN ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRIDIMENSIONNELLE DES DÉFORMATIONS DU VENTRICULE GAUCHE.....	64
II.1.	ANALYSE DES VOLUMES ET DE LA FEVG EN 3D	64
II.2.	PARAMÈTRES DE LA DÉFORMATION DU VG EN 3D	64
III.	IMPACT PRONOSTIQUE DE L'ANALYSE DES DÉFORMATIONS DU VG PAR LA MÉTHODE 3D SPECKLE TRACKING.....	69
III.1.	GENERALITES	69
III.2.	ANALYSE DE SURVIE	69
III.3.	ANALYSE UNIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ.....	70
III.4.	ANALYSE MULTIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ	72
IV.	VALIDITÉ DE LA MÉTHODE 3D SPECKLE TRACKING DU VG.....	72
DISCUSSION	74
I.	POPULATION DE L'ETUDE	74
I.1.	CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES	74
I.2.	GROUPE CONTRÔLE	75
I.3.	DONNÉES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES BIDIMENSIONNELLES	75
II.	PARAMETRES DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VG ET AMYLOSE AL	77
III.	VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES EN ECHOCARDIOGRAPHIE : 3D-STI	78
IV.	NOUVELLES TECHNIQUES EN ECHOCARDIOGRAPHIE : 3D ET 3D SPECKLE TRACKING	79
V.	VENTRICULE GAUCHE ET PRONOSTIC.....	81
VI.	LIMITES.....	82
CONCLUSION	84

ABREVIATIONS

2D : Bidimensionnel
3D : Tridimensionnel
AL : Amylose systémique à chaînes légères
AT : Area Tracking
DTI : Doppler tissulaire
DTD : Diamètre télédiastolique
DTS : Diamètre télésystolique
ECG: Electrocardiogramme
ETT: Echographie cardiaque trans-thoracique
FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche
FR : Fraction de raccourcissement
HTA : Hypertension artérielle
ICC : Coefficient de corrélation interclasse
ITV : Intégrale temps vitesse
IRM : Imagerie par résonance magnétique
MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MC: Mayo Clinic
NT-pro-BNP : N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide
NYHA : New York Heart Association
OG : Oreillette gauche
PP : Paroi postérieure
VD : Ventricule droit
VG : Ventricule gauche
SGC : Strain global circonférentiel
SGL : Strain global longitudinal
SGR : Strain global radial
SIV : Septum interventriculaire
STI : Speckle tracking imaging
TD: Temps de décélération
TM: Temps mouvement
VCI : Veine cave inférieure
VES : Volume d'éjection systolique
VTD : Volume télédiastolique
VTS : Volume télésystolique

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : Etat des connaissances actuelles

I. AMYLOSE SYSTEMIQUE AL AVEC ATTEINTE CARDIAQUE

I.1. DEFINITION

L'amylose est une maladie rare, caractérisée par des dépôts extracellulaires d'une substance amorphe composée de protéines insolubles. Ces protéines ont perdu leur conformation tridimensionnelle qui leur est essentielle pour assurer leur fonction biologique.

Tous les organes à l'exception du système nerveux central peuvent être le siège de dépôts amyloïdes.

Dans l'amylose systémique ou localisée à chaînes légères (AL), les dépôts sont composés de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales sécrétées par des lymphocytes B souvent bénigne (gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS pour les Anglo-Saxons) parfois maligne (myélome de stade I, maladie de Waldenström, lymphome ou leucémie lymphoïde chronique)

Il existe différents types d'amyloses selon le composant protéique concerné, elles peuvent être primitives ou secondaires (infections, inflammation chronique, tumeurs...); systémiques ou localisées à un organe, les principales sont énumérées ci-dessous :

- L'amylose AL où les dépôts sont constitués de chaînes légères d'immunoglobulines (systémique ou localisée)
- L'amylose à transthyrétine non mutée ou sénile où les protéines sont constituées de transthyrétine (systémique)
- L'amylose à transthyrétine mutée ou héréditaire où les dépôts sont constitués de transthyrétine mutée (systémique)
- L'amylose AA où les dépôts sont constitués de protéines sécrétées par une inflammation chronique, des infections, des tumeurs (systémique ou localisée)
- L'amylose rénale chronique bêta2 microglobuline liée à l'insuffisance rénale terminale (généralisée)
- L'amylose A β où le dépôt de protéine est responsable de la maladie d'Alzheimer (localisée)

- Les différentes autres amyloses héréditaires qui peuvent être systémiques ou localisées

I.2. PHYSIOPATHOLOGIE

Les fibrilles issues de protéines ont beaucoup de propriétés communes comme la structure bêta-plissée et la présence de liaisons répétitives hydrophobes. Des liaisons hydrogènes entre 2 brins polypeptidiques sont typiques des feuillets β qui vont être à la base de la formation des fibrilles. Cette conformation est stable lorsque des liaisons hydrogène s'établissent entre 2 brins β différents. Deux à quatre feuillets vont s'assembler pour former un protofilament et 2 à 6 protofilaments s'enroulant à la manière des brins d'un câble pour former une fibrille(1). Seulement une faible proportion des chaînes légères est suffisamment amyloïdogène pour être responsable d'une amylose cliniquement parlante, alors que dans les myélomes, où les taux sériques de chaînes légères libres peuvent être très élevées on retrouve des dépôts amyloïdes chez 12 à 15% des patients. Les chaînes légères peuvent être l'isotype lambda ou kappa. L'isotype lambda est le plus souvent impliqué dans la genèse des amyloses AL. Les fibrilles sont associées à des composants non fibrillaires communs à tous types d'amylose, le plus important est une glycoprotéine appelée composant amyloïde P qui peut constituer jusqu'à 15% des dépôts (2) et participe à la stabilité des dépôts rendant compte de leur caractère pratiquement insoluble en milieu organique (3). L'atteinte d'un organe domine généralement la présentation au moment du diagnostic et le même organe est atteint préférentiellement après une rechute hématologique. Par ailleurs il existe une spécificité d'organe par la chaîne légère monoclonale elle-même comme l'ont montrés certaines études (4)(5). L'accumulation des fibrilles dans un organe conduit à son dysfonctionnement par effet mécanique direct et par effet toxique sur certains tissus comme cela a été décrit récemment dans les études de Jaccard et al. en 2006 (6) et Palladini et al. en 2006 (7). D'autre part l'amylose AL s'intégrant dans le cadre d'une MGUS évolue très rarement vers un myélome. Dans l'étude de Rajkumar et al. (8), seuls 6 patients sur 1506 évoluent vers un myélome.

I.3. EPIDEMIOLOGIE

L'amylose systémique primitive AL est une pathologie rare dont l'incidence aux Etats-Unis est estimée à 9 nouveaux cas par million d'habitants par an (9). En France, l'incidence annuelle de l'amylose AL est estimée à 500 nouveaux cas(10). Dans les pays développés, pour des raisons liées à l'amélioration de la prise en charge des maladies inflammatoires et infectieuses chroniques, l'amylose AA est devenue très rare (16% des cas d'amylose

diagnostiqués sur 5 ans contre 46% des cas d'amylose AL) selon une étude faite à Rennes en 2003 (11). Il existe une prédominance masculine dans l'amylose AL primitive, avec un âge moyen au moment du diagnostic entre 60 et 65 ans, moins de 10% des patients ont moins de 50 ans au moment du diagnostic (12). On retrouve des dépôts amyloïdes dans 10 à 36% des myélomes symptomatiques mais cela ne modifie pas en général l'évolution de la maladie myélomateuse (13).

Dans l'amylose AL, l'atteinte cardiaque est présente dans au moins plus de 50% des cas (14), et 50% des patients présentent des signes d'insuffisance cardiaque à prédominance droite au moment du diagnostic (15). En revanche, moins de 5% des patients avec atteinte cardiaque ont cliniquement des signes cardiaques isolés (12)(14). A l'opposé, les deux autres principaux types d'amyloses (sénile, transthyrétine mutée) ont invariablement une atteinte cardiaque. Cette atteinte cardiaque conditionne le pronostic et est responsable de la plupart des décès (insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire).

I.4. DIAGNOSTIC

I.4.1. Clinique

Les symptômes les plus fréquents comme l'asthénie, la dyspnée sont peu spécifiques et conduisent souvent au retard diagnostique(16). C'est le nombre et la sévérité des atteintes viscérales et en particulier l'atteinte cardiaque qui conditionne le pronostic.

La définition des critères d'atteinte d'organes a été définis par le consensus de Tours en 2004 (17) et récemment mis à jour par le consensus de Rome en avril 2010.

❖ **Atteinte cardiaque :** représentée par une insuffisance cardiaque congestive avec signes droits prédominants (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire, hépatalgie), dyspnée, syncope, palpitations, hypotension orthostatique et parfois angor typique secondaire à l'ischémie provoquée par l'infiltration amyloïde dans les petits vaisseaux myocardiques. Cette atteinte cardiaque est présente dans 50% des cas au moment du diagnostic (18).

❖ **Atteinte extracardiaque :**

- a. Atteinte rénale : c'est la plus fréquente, présente dans 2/3 des cas au diagnostic, représentée par une protéinurie des 24h $\geq 0,5$ g et essentiellement composée d'albumine
- b. Atteinte hépatique : 30% des cas, représentée par une hépatomégalie > 15 mm en absence d'insuffisance cardiaque, ou élévation des phosphatases alcalines $> 1,5$ fois la normale
- c. Atteinte pulmonaire : syndrome interstitiel puis insuffisance respiratoire chronique
- d. Atteinte splénique : asymptomatique, toujours fréquente pouvant se traduire en cas d'atteinte avancée par un hyposplénisme avec thrombocytémie
- e. Atteinte nerveuse : 20% des cas, représentée par une polyneuropathie symétrique sensitivomotrice distale des membres inférieurs, dysautonomie
- f. Atteinte des tissus mous : macroglossie, hématome périorbitaire, syndrome du canal carpien, hypertrophie musculaire

I.4.2. Biologique

❖ Diagnostic positif d'amylose :

Le diagnostic positif d'amylose est histologique. De part la dissémination systémique des dépôts, il est en général obtenu par biopsie du tissu graisseux sous cutané, biopsie des glandes salivaires accessoires ou de la peau en zone pathologique. Ces biopsies ont une bonne sensibilité (81% pour les glandes salivaires accessoires) et sont peu invasives (19)(20). Si nécessaire, lorsque les biopsies précédentes reviennent négatives, il convient de biopsier un organe atteint (rein, cœur, foie, muqueuse rectale). L'analyse en microscopie électronique montre typiquement après coloration au rouge Congo de la substance extracellulaire, une biréfringence dichroïque jaune-vert à la lumière polarisée.

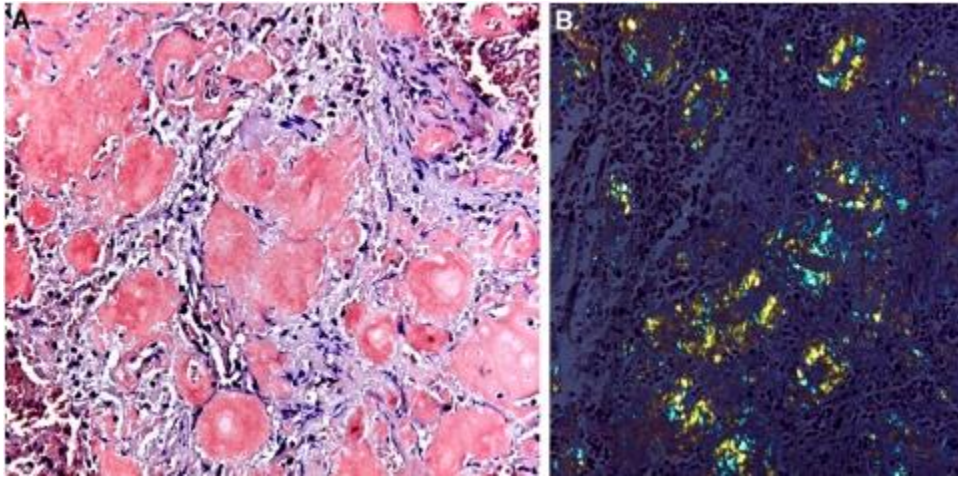


Figure 1 : aspect typique en microscopie électronique d'une coloration rouge congo de la substance amyloïde AL (A) et d'une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée (B). *Source : Cardiac amyloidosis : update in diagnosis and management, Archives of cardiovascular diseases*

❖ **Diagnostic positif d'amylose AL :**

- Présence d'une protéine monoclonale, mais cela ne suffit pas car les patients âgés peuvent avoir une protéine monoclonale isolée (21).
- Analyse par immunohistochimie (paraffine) ou immunofluorescence (tissus congelés) de préférence à l'aide d'anticorps spécifiques (anti-kappa et anti-lambda).

- ❖ **Recherche d'une atteinte cardiaque :** dosage sanguin du N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP), et de la troponine T ou Ultrasensible. Ces deux marqueurs biologiques sont utilisés depuis 2004 pour évaluer la sévérité et le pronostic de l'atteinte cardiaque (22)(23)(24)(25)(26)(classification Mayo Clinic (MC) détaillée dans les méthodes).

❖ **Recherche des différentes atteintes d'organes associées :**

- Rein : créatininémie, urée sérique, protidémie, clairance de la créatinine, protéinurie des 24heures avec présence majoritaire d'albumine, bandelette urinaire
- Foie : dosage sanguin des phosphatases alcalines, transaminases
- Puis orientés selon la symptomatologie clinique

❖ **Recherche d'une hémopathie B associée :**

- Electrophorèse et immunofixation des protéines sériques
- Protéinurie des 24h et recherche d'une protéinurie de Bence Jones
- Dosage pondéral par néphélométrie des chaînes légères libres (méthode Freelite)
- Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires
- Myélogramme

I.4.3. Electrocardiogramme (ECG)

Les anomalies sur l'ECG sont présentes dans 90% des cas lors d'une atteinte cardiaque. Une étude (27) a démontré que les deux anomalies les plus fréquentes étaient le microvoltage défini par une amplitude du QRS < 5mm dans les dérivations périphériques, et les ondes q de pseudonécrose dans les dérivations précordiales. Les blocs de branche droit et gauche sont peu fréquents. De même l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) électrique est peu fréquente dans l'amylose AL.

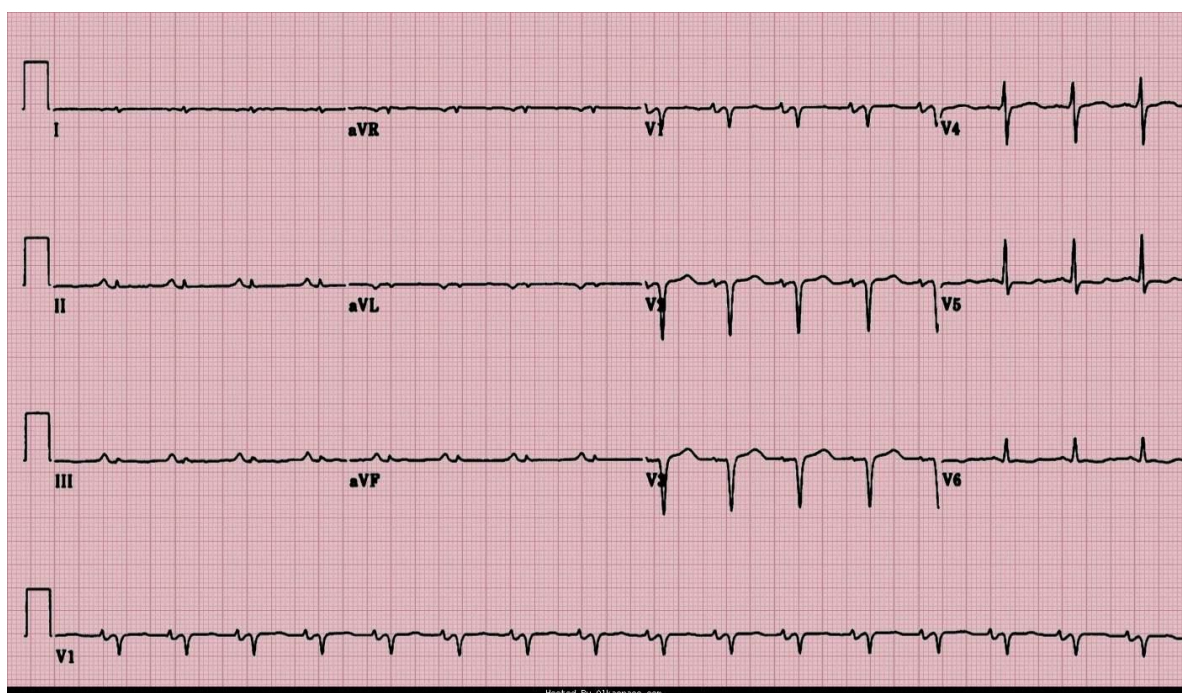


Figure 2 : ECG typique d'amylose AL avec un microvoltage et d'ondes q de pseudonécrose dans l'amylose AL cardiaque

I.4.4 Holter- ECG

L'atteinte cardiaque donne fréquemment des troubles du rythme supraventriculaires (environ 15% des cas) (28). Plus rarement on retrouve des troubles du rythme ventriculaires de type tachycardie ventriculaire (5-20% des cas). Par ailleurs, une réduction de variabilité du rythme cardiaque peut traduire une dysautonomie et prédit la mortalité à court terme (29).

I.4.5. Echocardiographie trans-thoracique (ETT)

L'ETT est l'examen d'imagerie réalisé en première intention lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée, elle montre typiquement une cardiopathie hypertrophique restrictive avec fraction d'éjection préservée du ventricule gauche (FEVG) (30)(31). Cependant l'ETT ne peut pas confirmer dans certains cas le diagnostic isolément, il est nécessaire de la confronter à la clinique et aux autres résultats. En effet les différentes anomalies retrouvées en ETT ont une faible spécificité si elles sont découvertes isolément par contre une ETT retrouvant un épaissement du myocarde associé à une dilatation biauriculaire, un épaissement valvulaire, une dysfonction diastolique avec un aspect restrictif et un minime épanchement péricardique est fortement évocatrice d'une atteinte cardiaque amyloïde d'autant plus si elle est associée à un microvoltage (32).

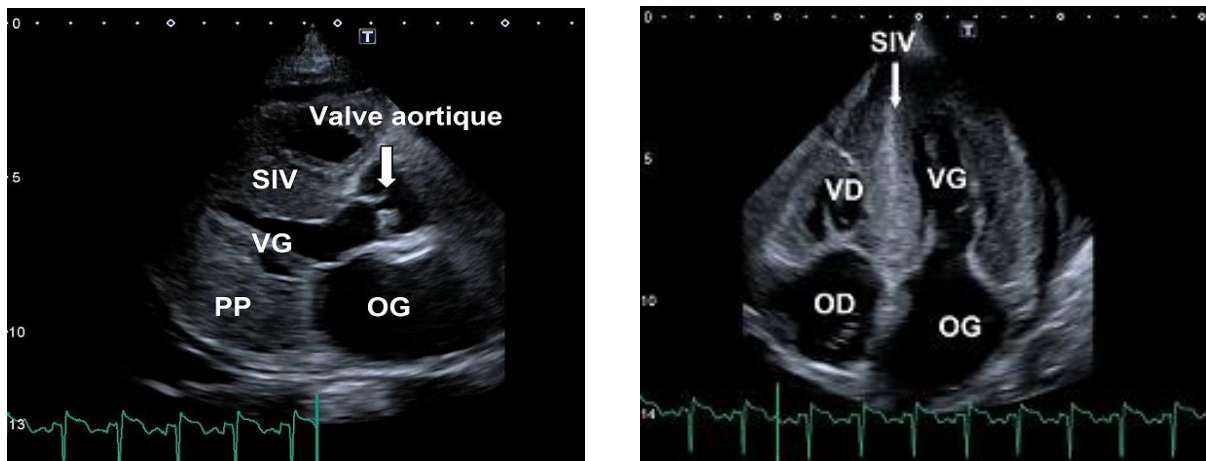


Figure 3 : exemples d'aspect échocardiographique dans l'amylose AL.

A gauche : vue parasternale grand axe, à droite vue apicale des 4 cavités

Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba

I.4.6. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM cardiaque est un examen d'imagerie en coupes de plus en plus réalisé chez les patients pour lesquels le diagnostic de cardiomyopathies infiltratives est suspecté. Il a une excellente

résolution spatiale pour l'analyse du tissu myocardique et une bonne sensibilité pour détecter la présence d'une cardiomyopathie infiltrative même en l'absence d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Il a un double intérêt, en effet il permet d'une part une analyse fiable des volumes ventriculaires et auriculaires, de la FEVG, de l'épaisseur des parois du VG, du VD, du septum inter-auriculaire (souvent difficile à mesurer en ETT), et détecte également la présence d'un épanchement péricardique associé. D'autre part, l'IRM cardiaque est utilisée pour la caractérisation tissulaire du myocarde (33) en montrant après injection d'un produit de contraste spécifique, le Gadolinium, un rehaussement tardif sous endocardique en séquence T1 avec annulation du signal du myocarde sain. Ce rehaussement peut être localisé ou diffus, transmural mais généralement il est annulaire et sous-endocardique, il peut se voir sur l'ensemble des parois myocardiques selon le degré d'infiltration. L'aspect typique est le rehaussement sous endocardique annulaire (69 % des cas) (34). De façon moins fréquente, on peut observer un rehaussement hétérogène appelé « patchy » ou « moucheté ». De plus, dans cette pathologie, l'IRM cardiaque pourrait avoir une signification pronostique. L'étude de Mekinian et al. en 2010 (35) montre que la présence d'un rehaussement tardif après injection de gadolinium est un facteur pronostique de survie dans l'amylose cardiaque AL ; par ailleurs, l'étude Maceira et al. (34), suggère que l'utilisation du T1 mapping (nouvelle technique de séquençage et de mesure du T1 natif de chaque voxel, sans injection de gadolinium. La résultante est due à une interaction entre la fibrose, l'œdème et la mort cellulaire. Le T1 mapping paraît allongé dans les amyloses AL résultant d'une infiltration par les chaînes légères et de la mort cellulaire par toxicité (36), et semble prédire le pronostic de façon supérieure au rehaussement tardif.

Au total ; l'IRM cardiaque a un intérêt double dans le diagnostic et le pronostic de l'amylose cardiaque.

I.4.7. Scintigraphie myocardique au diphosphonate

Les traceurs radioactifs employés en imagerie nucléaire pour les scintigraphies osseuses peuvent être utilisés pour la recherche d'une atteinte cardiaque amyloïde. Il existerait une affinité importante de ces traceurs radioactifs pour le calcium présent en quantité importante dans les dépôts amyloïdes. Parmi ces traceurs, le diphosphonate (⁹⁹Tc-DPD) permet de différencier une atteinte cardiaque liée à l'amylose à transthyrétine mutée et AL puisque dans l'amylose AL il n'y a pas ou très peu de fixation cardiaque alors que l'on note une fixation intense dans l'amylose à transthyrétine mutée ou sénile (37).

I.5. TRAITEMENT

Le principe du traitement dans l'amylose AL est de supprimer ou diminuer la production de la protéine monoclonale, par conséquent cela va favoriser l'élimination des dépôts (38). Le traitement de l'amylose AL est donc identique à celui de l'hémopathie B responsable de la production de chaînes légères. L'objectif du traitement est d'obtenir une réponse hématologique tel que décrit dans le consensus international (17). Il y a 15 ans le pronostic des amyloses AL était mauvais puisque le traitement par chimiothérapie associant melphalan-prednisone n'améliorait que peu la survie en comparaison à l'absence de traitement ou la colchicine. Puis le traitement intensif avec autogreffe de cellules souches suivi de fortes doses de melphalan (39) a montré plus de 60% de réponse hématologique. Cependant la toxicité de ce type de traitement a été notée entraînant plus de 10% de mortalité dans de nombreuses études. Actuellement ce traitement est réservé aux patients sélectionnés (moins de 65 ans, 2 organes atteints au maximum, atteinte cardiaque minime).

En 2007 une étude française multicentrique (40) a comparé le traitement intensif au traitement conventionnel associant melphalan et dexaméthasone (M-Dex) et a retrouvé une efficacité similaire du traitement conventionnel par rapport au traitement intensif avec cependant moins de toxicité. Ce dernier est actuellement le traitement de référence et délivré en première intention en France. De nouveaux agents, thalidomide, lenalinomide, bortezomib sont utilisés dans les cas réfractaires au traitement de première intention avec d'excellents résultats.

Pour chaque organe, un traitement symptomatique spécifique est associé au traitement étiologique.

Actuellement, dans l'amylose AL la survie dépend du nombre d'organes atteints, notamment d'une atteinte cardiaque, ainsi que la présence ou non d'une atteinte hématologique. Les nouvelles stratégies thérapeutiques ont permis d'obtenir une médiane de survie de plus de 5 ans (10).

II. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE

II.1. GÉNÉRALITÉS

L'ETT bidimensionnelle est la technique d'imagerie non invasive utilisée en première intention lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée dans l'amylose AL. Elle utilise les ultrasons permettant l'analyse des structures cardiaques ainsi que la quantification des flux intracardiaques. Les sondes d'échographie sont composées de cristaux piézoélectriques qui produisent des vibrations mécaniques (ultrasons) dont la fréquence est de quelques mégahertz (MHz) (Source : Echocardiographie clinique de l'adulte, 2003). La résolution augmente avec la fréquence de la sonde, chez l'adulte des fréquences entre 2,5 et 3,5 sont le plus souvent utilisées. Classiquement, l'échocardiographie est utilisée selon deux modalités complémentaires : l'imagerie et le doppler. Actuellement c'est le mode bidimensionnel qui est le plus utilisé en pratique courante.



Figure 4 : coupe échocardiographique para-sternale grand axe en mode bidimensionnel. *Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba*

II.2. EVALUATION DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE EN ETT

L'étude de la fonction systolique du ventricule gauche (VG) est une étape incontournable de l'ETT en établissant le diagnostic initial de myocardopathie, le pronostic, le suivi et l'évaluation thérapeutique.

II.2.1. Fonction systolique globale

❖ Mode TM(41)

Coupe parasternale grand axe, mode TM, le plan de coupe perpendiculaire au VG passant à l'extrémité des feuillets mitraux. Mesure du diamètre télédiastringique (DTD) au pied du QRS et diamètre télésystolique (DTS) au maximum du mouvement antérieur de la paroi postérieure du VG.

- **Fraction de raccourcissement (%) = $\frac{DTD-DTS}{DTD} = 37\% (\pm 8\%)$**

- **Fraction d'éjection (%) = $\frac{VTD-VTS}{VTD} = 70\% (\pm 10\%)$**

Il s'agit de la méthode Teicholtz où les volumes ventriculaires (V) sont calculés en utilisant les valeurs de diamètres (D) du VG selon la formule : $V(\text{ml}) = 7D^3/2,4 + D(\text{cm})$

Dans ce cas le VG est assimilé à une sphère, cette formule est inadaptée en cas de trouble de cinétique segmentaire, notamment en post infarctus.

Limites : - qualité de la fenêtre

- désaxation du ventricule gauche
- extrapolation mathématique
- anomalie de cinétique segmentaire

- **Masse Ventriculaire Gauche (MVG)**(42)

$$MVG = 0,8[1,04 X (DTD + ED_{SIV} + ED_{pp})^3 - DTD^3] + 0,6$$

❖ Mode bidimensionnel (2D)(41)

- **FEVG par méthode Simpson Biplan**

Coupe apicale 4 cavités, planimétrie manuelle de l'endocarde en excluant les piliers.

$$FE (\%) = \frac{VTD-VTS}{VTD} = 70\% (\pm 10\%)$$

Limites : - mauvais contourage de l'endocarde
- coupe apicale tronquée

- qualité de l'image

❖ **DTI pulsé à l'anneau mitral latéral**

Mesure du déplacement longitudinal de l'anneau mitral en systole vers l'apex par un pic de vélocité Sa. Norme = $10,3 \pm 1,4$ cm/s (*Source Techniques d'échographie cardiaque Klimczak*)

Limites : - dépendance des mesures vélocimétriques de l'angle de tir doppler

- position fixe de la porte doppler par rapport aux mouvements du myocarde
- variabilité en fonction de l'âge et inotropisme
- pas de confrontation possible avec les parois limitrophes

❖ **Analyse dP/dt**

Doppler continu sur le flux d'insuffisance mitrale en coupe apicale des 4 cavités, on obtient l'ITV de l'insuffisance mitrale puis on place des points à 1 et 3 m/sec. $dp=32$ mmHg, $dp/dt=32/dt$. Norme >1200 mmHg/sec

II.2.2. Fonction segmentaire du VG

Intérêt dans la recherche de troubles de cinétique segmentaire, notamment dans la cardiomyopathie ischémique.

II.3. ANOMALIES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES DANS L'AMYLOSE

Les anomalies retrouvées en ETT bidimensionnelle dans l'amylose sont celles d'une cardiomyopathie typiquement restrictive de forme infiltrative :

II.3.1. Bidimensionnel :

- « Hypertrophie » concentrique du VG avec épaissement du septum interventriculaire (SIV) supérieur à 12mm et de la paroi postérieure (PP) du VG
- Cavité VG normale ou taille réduite
- FEVG préservée ou légèrement diminuée dans les stades précoces mais devenant très altérée dans les stades tardifs
- Dilatation biauriculaire

- Hyperéchogénicité du myocarde avec aspect « granité » ou « brillant »
- Infiltration et épaissement du septum inter auriculaire
- Remaniement valvulaire avec fuite valvulaire généralement très modérée et exceptionnellement hémodynamiquement significative.
- Épaississement de la paroi libre du ventricule droit (VD) supérieur à 7mm
- Veine cave inférieure dilatée (VCI) avec une faible compliance
- Épanchement péricardique de très faible abondance (<3mm), circonférentiel le plus souvent

II.3.1. Doppler :

On retrouve des signes de dysfonction diastolique :

- Flux transmitral : profil de remplissage typiquement de type restrictif ($E/A > 2$), temps de décélération inférieur à 150 ms, temps de relaxation iso volumique diminué en doppler pulsé mais pouvant aussi montrer un profil mitral de type 1 ou parfois 2 pseudo normalisé
- DTI pulsé à l'anneau mitral septal et latéral montrant une baisse de l'onde e' avec augmentation du rapport $E/e' > 15$ témoins d'une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche

Des signes indirects d'altération de la performance et contractilité intrinsèque du VG:

- Flux aortique : bas débit plus ou moins prononcé par mesure de l'intégrale temps-vitesse sous aortique
- Diminution des vitesses de l'onde S en DTI pulsé à l'anneau mitral
- 2D Strain global longitudinal du VG abaissé

Un tableau d'adiastolie peut être présent au niveau des cavités droites et comprend :

- Flux tricuspide : profil de remplissage restrictif
- Flux d'insuffisance tricuspide : estimation des pressions pulmonaires systoliques montrant une hypertension artérielle pulmonaire
- Flux d'insuffisance pulmonaire : aspect en trident, éjection pulmonaire diastolique, annulation de la courbe mésotélédiastolique et aspect de dip-plateau témoignant de l'égalisation pressions entre VD et VG
- Flux veine cave inférieure : inversion du flux systolique, pic protodiastolique, inversion flux mésodiastolique

III. NOUVELLES TECHNIQUES D'IMAGERIE EN ETT ET LEUR UTILISATION DANS L'AMYLOSE

Dans l'amylose, la fonction systolique du VG représentée par la FEVG est longtemps conservée, mais certains paramètres peuvent déterminer précocement une altération de la contractilité intrinsèque alors même que la FEVG est préservée. L'analyse de la fonction systolique en mode bidimensionnel requiert de l'expérience pour une estimation précise et expose à une variabilité inter et intra-observateur, de plus la contractilité myocardique est un phénomène complexe nécessitant de nouvelles techniques pour une évaluation plus fiable. De nouvelles techniques sont apparues ces dernières années, le speckle tracking (STI), aussi appelé « strain » et l'échographie tridimensionnelle (3D).

III.1. 2D SPECKLE TRACKING OU « 2D STRAIN »

III.1.1. Concept de Strain

L'imagerie de déformation est un outil permettant une quantification précise de la contractilité myocardique. Cette technique est apparue dans les années 2000 (43).

La contraction du VG entraîne un raccourcissement, un épaissement et une rotation des fibres myocardiques. Elle est par conséquent assimilée à une déformation du myocarde. Le strain est un paramètre sans unité correspondant à la déformation du myocarde par rapport à sa forme originelle pendant le cycle cardiaque.

Le Strain est exprimé en pourcentage de changement de longueur L1 d'un segment myocardique L0 dans une direction donnée. (Source Lafitte, Echocardiographie nov. 2012)

$$\text{Strain (\%)} = \frac{L1 - L0}{L1}$$



Figure 5 : concept de strain. A gauche :Source : Norwegian University of Science and Technology; A droite Source : Gorscan JACC 2011

Le Strain Rate est exprimé en l/s et correspond à la vitesse de déformation myocardique.

Il existe 3 couches myocardiques avec 3 composantes distinctes :

- la couche sous endocardique : fibres myocardiques d'orientation longitudinale responsables de la contraction longitudinale
- la couche médiane : fibres d'orientation circonférentielle responsables de la contraction radiale ou transversale du ventricule gauche (de l'extérieur vers l'intérieur de la cavité VG)
- la couche sous épocardique : fibres longitudinale et obliques responsables de la contraction circonférentielle

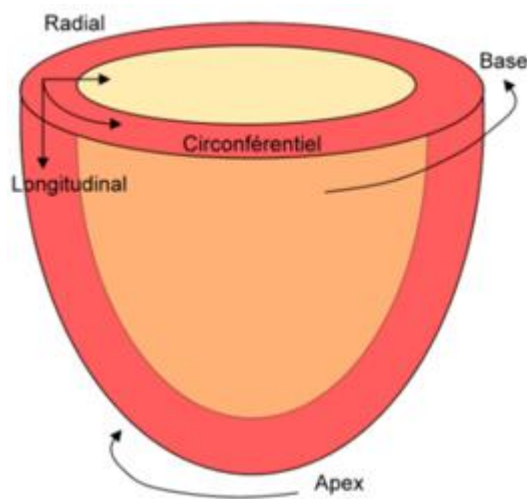


Figure 6 : représentation des différentes composantes de la contraction du VG *Source : Leung et al, Circulation 2010*

Ces trois composantes du strain peuvent être représentées sous forme de courbes :

- Strain longitudinal : négatif en systole correspond au rapprochement base-apex du VG (norme= $-21,5 \pm 2\%$) *Source Techniques d'échographie cardiaque, Klimczack ; Lafitte, Echocardiographie nov 2012*
- Strain circonférentiel : négatif en systole traduit le raccourcissement circonférentiel du VG (norme= $- 20,3 \pm 3,6\%$) *Source Techniques d'échographie cardiaque, Klimczack ; Lafitte, Echocardiographie nov 2012*
- Strain radial : positif en systole correspond à la contraction radiale du VG (norme= $+ 36 \pm 17,2\%$) *Source Techniques d'échographie cardiaque, Klimczack ; Lafitte, Echocardiographie nov 2012*

Il existe un gradient base-apex des vitesses myocardiques du VG et par conséquent les déformations longitudinales et circonférentielles s'accroissent de la base vers l'apex du VG (hétérogénéité baso-apicale).

Le VG a également des mouvements de rotation dans le petit axe, en systole cette rotation s'effectue dans le sens horaire à la base et antihoraire à l'apex et inversement en diastole. La différence entre la rotation de la base et de l'apex permet de calculer le « twist » (exprimé en °) (44). La « torsion » est le twist ramené à la distance entre la base et l'apex du ventricule gauche (exprimé en °/cm).

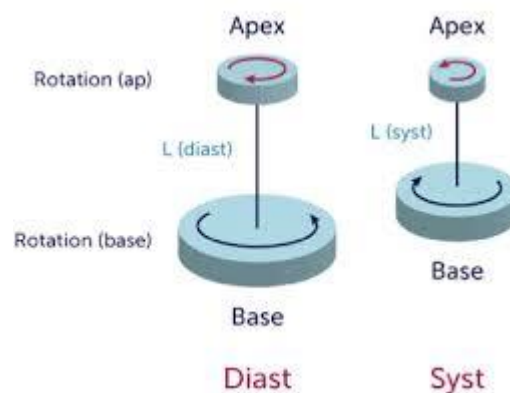


Figure 7 : schématisation de la rotation cardiaque. *Source : Sonography.com*

III.1.2. Strain par la technique Doppler tissulaire (DTI)

La technique de DTI a été la première approche pour évaluer la déformation myocardique. Le principe étant l'analyse de paramètres de mouvements en enregistrant les vitesses de déplacement d'un même segment myocardique entre deux cibles et ainsi de calculer les variations de distance, donc de déformation. L'intégration des valeurs de strain rate permet le calcul du strain.

Cependant cette technique n'a pu dépasser le cap de la recherche clinique en raison de nombreuses limites (*Source Techniques d'échographie cardiaque, Klimczack*) :

- analyse unidimensionnelle
- étude uniquement de la déformation longitudinale
- dépendance de l'angle du faisceau ultrasonore
- faible reproductibilité

III.1.3. Strain par la technique STI

La technique STI est fondée sur le principe que le muscle cardiaque est hétérogène et génère des échos d'intensité différente, les « speckles » ou « moucheté » qui sont relativement stables durant le cycle cardiaque. Ces « speckles » sont des marqueurs acoustiques naturels et sont réflecteurs d'ultrasons. Ils sont suivis « tracking » au cours du temps dans l'espace. Le déplacement géométrique de chaque speckle représente le mouvement tissulaire local. Un logiciel approprié permet le traitement spatial et temporel de l'image obtenue.

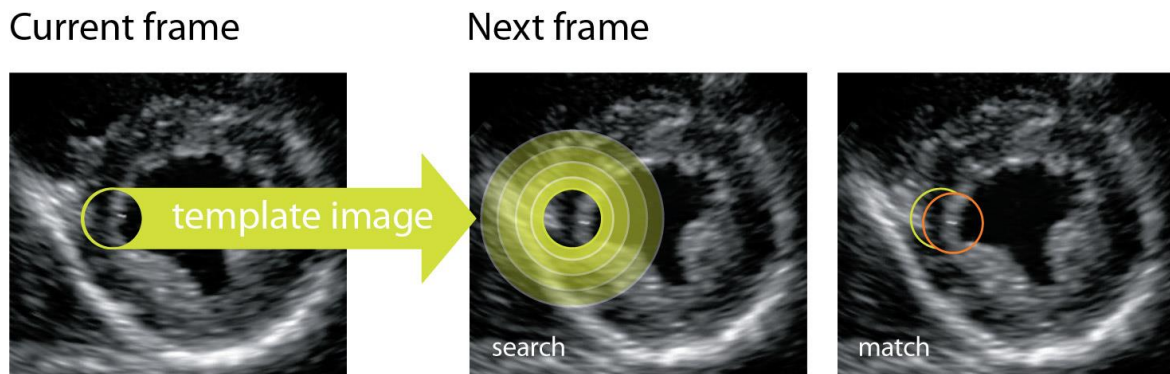


Figure 8 : Représentation des marqueurs acoustiques naturels réflecteurs d'ultrasons (speckles) au sein du myocarde *Source Toshiba*

Contrairement au doppler tissulaire le 2D-STI présente un certain nombre d'avantages (*Source Techniques d'échographie cardiaque, Klimczack*) :

- analyse bidimensionnelle de la déformation myocardique
- mesure des 3 composantes de la déformation myocardique
- indépendance vis-à-vis de l'angle du faisceau ultrasonore
- meilleure résolution spatiale
- meilleure reproductibilité

Dans l'amylose cardiaque cette technique permet de détecter une diminution du strain global longitudinal (SGL) malgré une bonne fonction systolique apparente. (45). Cette dysfonction est plus marquée au niveau des segments basaux et médians du VG et semble corrélée à une augmentation de l'épaisseur myocardique.

A l'heure actuelle, l'analyse de la littérature n'évoque que le 2D-SGL comme mesure fiable pouvant être utilisé en pratique clinique courante car les autres composantes radiales et circonférentielles sont limitées par un certain manque de robustesse qui provient de la perte des speckles en incidence petit axe notamment.

Les principales limites du 2D-STI sont (*Source Techniques d'échographie cardiaque, Klimczack*) :

- analyse bidimensionnelle et non tridimensionnelle
- tracking impossible si mauvaise qualité d'image
- nécessité d'acquérir plusieurs coupes pour obtenir un strain global

Ces limites ont conduit au développement de l'imagerie 3D en temps réel et par la suite au 3D-STI qui sont détaillés dans les chapitres suivants.

III.2. L'IMAGERIE TRIDIMENSIONNELLE EN TEMPS RÉEL

Anciennement, l'échographie 3D consistait en la reconstruction rétrospective d'images bidimensionnelles à l'aide de logiciels complexes. Ce procédé étant extrêmement long et complexe n'est resté qu'à la phase expérimentale.

Les progrès technologiques ont permis de développer une imagerie 3D « temps réel » grâce notamment au développement de sondes matricielles 3D. Ces sondes sont composées de 4000 éléments piézoélectriques (contre 300 pour les sondes 2D conventionnelles) donnant une pyramide élémentaire composée de 16 lignes. C'est la juxtaposition de pyramides élémentaires lors d'émissions ultrasonores successives qui permet l'acquisition d'un volume pyramidal « partiel » ($30^{\circ} \times 60^{\circ}$) en temps réel. La synchronisation à l'ECG permet l'acquisition de plusieurs sous volumes et de reconstruire un volume cardiaque plus important « full volume ». La reconstitution d'un grand volume dit total ($90^{\circ} \times 90^{\circ}$) est réalisée au cours d'une apnée de quelques secondes à partir de quatre cycles cardiaques consécutifs. Ce type d'imagerie est appelé échographie 4D où la quatrième dimension est le temps.

La principale limite de cette technique est la faible résolution spatiale et temporelle du 3D ne permettant pas la reconstitution du volume cardiaque complet.

Quelques études (46)(47) ont évalué l'ETT 3D temps réel en comparaison à la méthode de référence qui est l'IRM cardiaque retrouvant une bonne corrélation par rapport à celle-ci ainsi qu'une bonne reproductibilité de cette nouvelle technique.

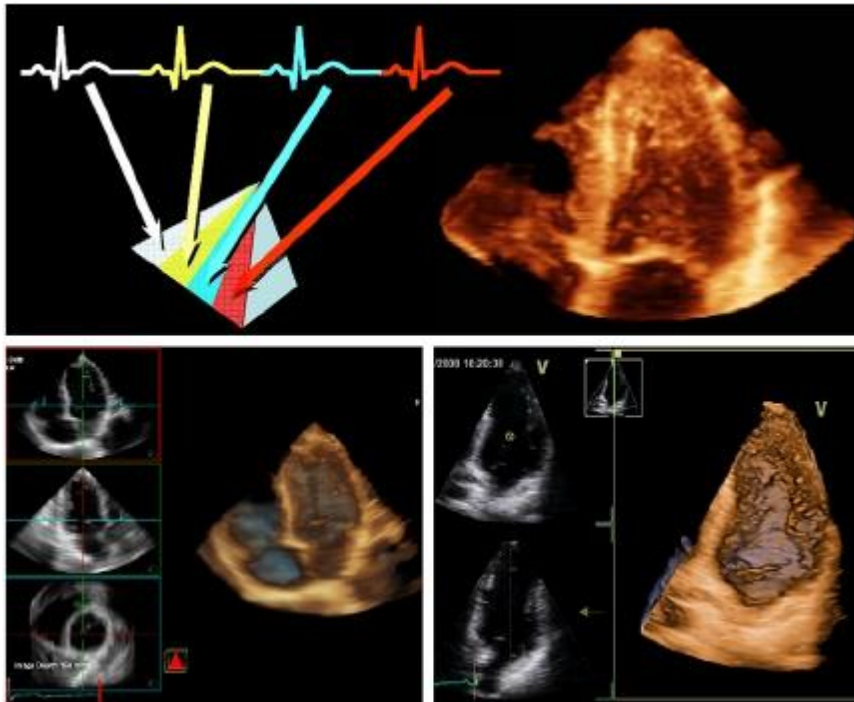


Figure 9 : Exemple d'acquisition 3D couplé à l'ECG avec reconstruction en « full volume » en 4 cycles cardiaque en fenêtre apicale (en haut). Images obtenues en 3D temps réel de l'ensemble du cœur (en bas à gauche) et du VG seul (en bas à droite) *Source Lang et al Echocardiography 2012*

III.3. LE 3D SPECKLE TRACKING

La technologie 3D « Wall Motion Tracking » ou 3D-STI permet une analyse en continu dans toute l'épaisseur du volume à l'aide d'une sonde volumique en suivant le mouvement 3D des fibres myocardiques. Les « speckles » sont suivis en trois dimensions volume par volume.

Le 3D-STI permet ainsi en une seule acquisition d'obtenir l'ensemble des speckles et donc d'analyser la contractilité myocardique, notamment celle du VG en trois dimensions.

En effet cette technique permet d'évaluer la déformation des différents types de fibres myocardiques: selon leur différentes orientations : longitudinale, radiale, et circonférentielle.

Le strain surfacique également appelé «Area Tracking» (AT) est un nouveau paramètre d'analyse de déformation qui permet d'étudier le raccourcissement d'une surface de

l'endocarde au lieu d'une longueur ; il est significativement corrélé à la FEVG, au débit cardiaque (48)(49) et à la fibrose tel qu'analysé en IRM.

D'autres paramètres sont également disponibles : le 3D strain ou déformation 3D : il s'agit de la déformation myocardique qui tient compte non seulement de l'épaississement des fibres myocardiques mais également du déplacement de celles-ci dans l'espace.

L'analyse des torsions et rotations myocardiques sont également disponibles chez la plupart des constructeurs. Leur obtention en échographie 3D est plus pertinente qu'en 2D puis que le mouvement de rotation et torsion appelé « Twist » est un mouvement qui ne se fait pas sur un seul plan.

Cependant sa validité et son impact pronostique pour la prédiction des évènements cardiaques et/ou de la mortalité reste à démontrer (50)(51)(52)(53).

Les différents paramètres pouvant être obtenus avec le 3D-STI sont énumérés ci-dessous (54):

- Strain Global Longitudinal (SGL) : Strain (%) dans la direction tangentielle de l'endocarde, valeur négative pour le VG
- Strain Global Radial (SGR) : Strain (%) dans la même direction que l'épaississement de l'endocarde, valeur positive pour le VG
- Strain Global Circonférentiel (SGC) : Strain (%) ou déformation des fibres circonférentielles de l'endocarde, valeur négative pour le VG
- Area Tracking (AT) ou Strain surfacique : (%) combinaison du strain longitudinal et circonférentiel, négatif pour le VG
- 3D Strain Global : Strain (%) dans l'épaisseur du myocarde, valeur positive
- Twist : (°) différence entre l'angle de rotation basale et apicale ainsi qu'un plan de coupe passant par l'anneau mitral (valeur positive pour le VG).

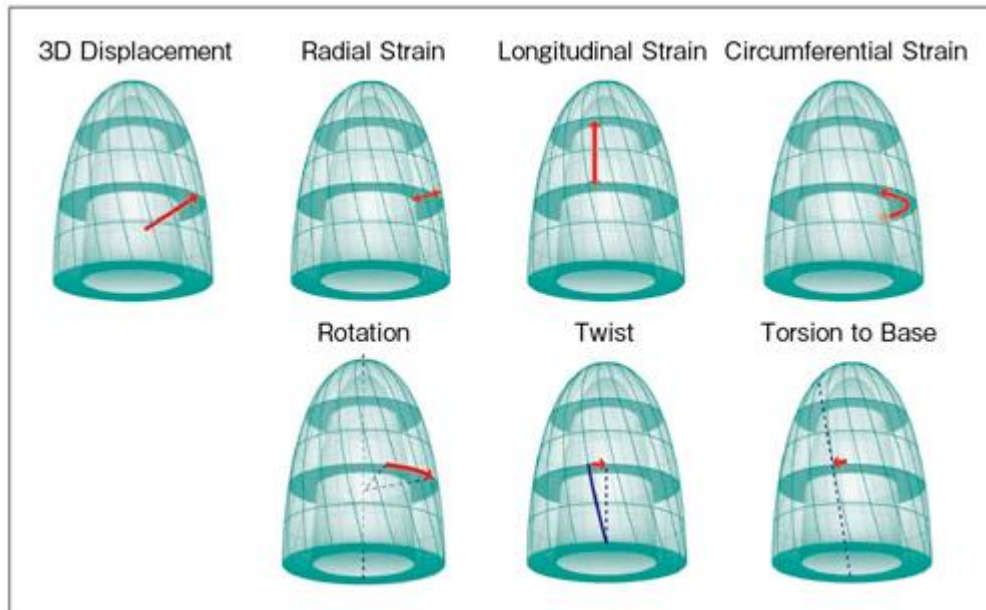


Figure 10 : représentation des différentes composantes des déformations du VG. Source Toshiba

Les principaux avantages de l'analyse des déformations 3D sont : (Source : techniques d'échographie cardiaque, Klimczak)

- zone myocardique d'intérêt étudiée dans sa globalité en trois dimensions
- volume myocardique inclus dans sa globalité
- gain de temps d'acquisition par rapport au 2D strain

Les limites inhérentes à cette nouvelle méthode sont :

- faible résolution spatiale et temporelle
- inutilisable en cas de fréquence cardiaque rapide ou rythme très irrégulier
- patient non coopérant
- patient peu échogène
- mauvaise qualité de l'image de l'apex du ventricule gauche car à proximité de la sonde

Potentielles applications cliniques :

Les applications cliniques de cette technique sont potentiellement vastes avec notamment l'étude des cardiomyopathies hypertrophiques ou infiltratives où la FEVG reste préservée alors qu'une dysfonction systolique précoce intrinsèque est déjà installée. La cardiopathie amyloïde en est un exemple.

La technique du 3D-STI permet d'obtenir au cours d'une même acquisition, les volumes ventriculaires, la FEVG et les différents paramètres de déformation permettant d'évaluer la

fonction systolique du VG de façon plus globale, plus précise et plus rapide. Des études ont déjà démontré la reproductibilité de cette technique (48)(55)(56). De plus cette technique pourrait s'appliquer à d'autres pathologies cardiaques comme la détection de la dysfonction myocardique infra-clinique du VG dans les cardiopathies à FEVG préservée : le rétrécissement aortique (57) où la FEVG reste longtemps conservée par un mécanisme d'hypertrophie VG pour lutter contre l'augmentation de la post-charge ; dans l'insuffisance mitrale, le VG se dilate afin de maintenir un débit cardiaque correct mais la FEVG reste conservée jusqu'à un stade avancé de la pathologie pour compenser la perte de volume dans l'oreillette gauche (OG), cette technique pourrait être intéressante dans ce cas dans le but de détecter plus précocement une altération de la fonction systolique et d'orienter certains patients plus rapidement vers la chirurgie. Une autre application serait dans la recherche d'une toxicité myocardique infra-clinique de certaines chimiothérapies avec toxicité cardiaque(58) comme les anthracyclines.

CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE

L'amylose systémique à chaînes légères est une pathologie rare, sa gravité est liée au degré d'atteinte cardiaque conditionnant le pronostic. L'amylose AL est diagnostiquée trop souvent tardivement car les symptômes les plus fréquents sont peu spécifiques de la pathologie (asthénie, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs)(16). Des études ont cherché à définir des facteurs prédictifs d'atteinte cardiaque et de mortalité (24)(25), depuis 2004, une classification pronostique selon la sévérité de l'atteinte cardiaque a été établie par la Mayo Clinic (22)(26) à l'aide de deux marqueurs biologiques : NT-pro-BNP et les troponines ce qui permet de classer les patients atteints d'amylose AL en trois stades de gravité croissante. Néanmoins, cette classification est imparfaite, notamment lorsque les patients ont une insuffisance rénale chronique qui entraîne l'augmentation des taux sériques de ces deux marqueurs biologiques, dans ce contexte d'autres paramètres sont nécessaires afin de stratifier la gravité de l'atteinte cardiaque.

L'ETT est l'examen d'imagerie réalisé en première intention lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée. L'amylose AL appartient au groupe des cardiomyopathies restrictives de forme infiltrative montrant typiquement une hypertrophie homogène du VG avec une dysfonction diastolique précoce et une dysfonction systolique tardive. Des études se sont intéressées à la présence de paramètres discriminants liés à la présence d'une atteinte cardiaque. D'après le consensus international de Rome en 2010 relatif aux critères diagnostiques d'atteinte d'organes dans l'amylose AL, l'atteinte cardiaque est définie par une épaisseur des parois du VG ≥ 12 mm en ETT sans autre cause cardiaque évidente associé à une augmentation du NT-pro-BNP > 332 ng/L en l'absence d'insuffisance rénale.

Dans l'amylose AL, la fonction systolique du VG représentée par la FEVG reste longtemps préservée alors que la fonction intrinsèque commence déjà à s'altérer. Ces dernières années, des études ont recherché des paramètres ETT prédictifs d'une dysfonction systolique précoce comme l'onde S longitudinale à l'anneau mitral latéral(59) qui s'avère significativement plus altérée chez des patients avec atteinte cardiaque sévère en insuffisance cardiaque. Cependant ce paramètre présente de nombreuses limites, car il s'agit d'un marqueur de la fonction longitudinale en évaluant la vitesse de raccourcissement des fibres et ne prend pas en compte la dimension 3D. C'est pourquoi des études se sont intéressées à la recherche d'une dysfonction systolique du VG par la méthode 2D-STI (44)(59)(60). En effet ces différentes études montrent que le 2D-SGL est significativement plus abaissé chez les patients avec atteinte cardiaque et notamment ceux avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. De

plus l'étude de Buss et al. (61) retrouve que le 2D-SGL est non seulement altéré dans les stades de la Mayo Clinic les plus élevés, qui est actuellement la classification consensuelle pour définir l'atteinte cardiaque, mais est également un facteur indépendant de mortalité. Cependant l'imagerie 2D présente certaines limites, notamment la nécessité d'acquérir plusieurs coupes pour obtenir les différents paramètres de déformation. Récemment de nouvelles techniques d'échocardiographie se sont développées et parmi elles le 3D-STI.

Objectif :

Notre étude propose d'étudier la fonction systolique du VG chez des patients atteints d'amylose systémique AL par des techniques d'échocardiographie 2D conventionnelle puis par la méthode 3D-STI et de vérifier si les différents paramètres recueillis sont associés au degré de sévérité de l'atteinte cardiaque selon la classification pronostique de la Mayo Clinic.

Hypothèse

Notre hypothèse principale [1] est que la fonction systolique du VG est progressivement altérée dans l'amylose AL et qu'elle est associée directement à la classification pronostique de la Mayo Clinic. Le projet permettra également de décrire la faisabilité et la validité de ces nouvelles techniques échocardiographiques à travers l'exploration du VG. Nous testerons [2] l'impact de l'altération des paramètres de déformation sur la survie.

METHODES

I. SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective mono centrique observationnelle de cohorte réalisée au CHU de Limoges. Cette étude a été menée de Mars 2011 à Juin 2014 conjointement entre le service de Cardiologie, le service d'Hématologie abritant le centre d'Amylose AL qui est le centre national de référence dans cette pathologie coordonné par le Professeur JACCARD. Les patients étaient vus en consultation par le Professeur JACCARD soit lors du diagnostic initial de l'amylose AL, soit lors du suivi. Ils bénéficiaient le même jour d'une ETT réalisée par le Professeur MOHTY et d'un bilan sanguin. Si les critères d'inclusion étaient remplis, les acquisitions de boucles 3D étaient réalisées, analysées et stockées à la fin de l'ETT.

II. POPULATION

II.1. CRITÈRES D'INCLUSION

Tous les patients diagnostiqués et/ou suivis dans le service d'Hématologie clinique du CHU de Limoges atteints d'une Amylose systémique AL prouvée biologiquement et histologiquement avec ou sans atteinte cardiaque ayant bénéficiés d'une ETT au diagnostic initial de la pathologie ou lors du suivi. Les patients devaient avoir eu également un bilan sanguin avec dosage des biomarqueurs cardiaques.

II.2. CRITÈRES D'EXCLUSION

Tous les patients atteints d'un autre type d'Amylose (transthyrétine mutée, sénile), les patients avec une amylose localisée.

Lorsqu'il existait des données échographiques 3D et biologiques manquantes, car dans de rares fois le patient avait été vu en échocardiographie mais n'avait pas eu de bilan biologique, ou bien les données 3D n'ont pu être récupérées alors qu'elles avaient été effectuées.

Les patients avec une mauvaise échogénicité (notamment les obèses), ou non coopérants (apnée impossible) rendant complexes les acquisitions en 3D.

La présence d'une valvulopathie aortique ou mitrale significative estimée selon les recommandations (62)(63).

II.3. DONNEES RECUEILLIES

II.3.1. Données démographique et cliniques : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), surface corporelle (SC), la présence de facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle (HTA), défini par une tension artérielle supérieure à 140/90 ou un patient ayant un traitement anti-HTA au long cours, le diabète, une dyslipidémie, et le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie définie par une coronarographie pathologique (présence d'une ou plusieurs sténoses > 50%, ou antécédent d'angioplasties), la présence d'une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine < 40ml/min/1,73m² selon la formule MDRD ou une créatininémie > 170µmol/L, la classe fonctionnelle New York Heart Association (NYHA), les symptômes ayant conduit au diagnostic, la présence d'un traitement antérieur à la date d'inclusion, d'un myélome associé à l'Amylose AL, la présence ou non d'une atteinte cardiaque, le nombre d'organes atteints par l'amylose AL, le site de biopsie.

II.3.2. Données biologiques : ont été systématiquement obtenus le NT-pro-BNP, la troponine Ultrasensible ou T, la créatininémie, la clairance de la créatinine par la formule MDRD, la protéinurie des 24h, le dosage pondéral des chaînes légères libres kappa et lambda, le différentiel chaînes légères libres, et le pourcentage de plasmocytes.

II.3.3. Données électrocardiographiques : rythme sinusal ou fibrillation atriale, microvoltage

II.3.4. Données échocardiographiques :

a) ETT bidimensionnelle

Les différents paramètres bidimensionnels ont été mesurés selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE) et le European Cardiovascular Imaging Association (EACVI) (64). L'échocardiographie était réalisée lors de l'inclusion des patients par l'opérateur principal le Professeur MOHTY à l'aide de l'échographe Toshiba Artida Medical System, Tokyo, Japon ; les paramètres 2D étaient recueillis grâce à la sonde matricielle 2D (PST-30BT).

- ❖ **Données générales** : la date d'échographie cardiaque, l'opérateur, la fréquence cardiaque

- ❖ **Dimensions et fonction systolique VG** : l'épaisseur du septum interventriculaire (SIV) et de la paroi postérieure (PP), le diamètre télésystolique (DTS) et télédiastolique (DTD), la fraction d'éjection (FEVG) par la méthode Simpson biplan, la masse (MVG), la fraction de raccourcissement (FR), les volumes télésystolique (VTS), et télédiastolique (VTD), le volume d'éjection systolique (VES), l'intégrale temps vitesse sous aortique, le débit cardiaque, l'onde S' à l'anneau mitral latéral

- ❖ **Fonction diastolique VG** : onde E et A, rapport E/A, temps de décélération de l'onde E, onde E', A', à l'anneau mitral latéral, le rapport E/E'. Le diamètre antéro-postérieur de l'OG, le volume (ml) et le volume indexé (ml/m²) de l'OG

- ❖ **Ventricule droit** : onde S à l'anneau tricuspide latéral, excursion systolique antérieure d' l'anneau tricuspide (TAPSE)

- ❖ **Mesure des pressions pulmonaires systoliques**

- ❖ **Présence d'un épanchement péricardique**

- ❖ **Remaniement valvulaire mitral et :ou aortique** : évalué visuellement et rapporté de façon binaire comme étant présent ou absent

b) 3D-STI

Lorsque les acquisitions 2D étaient terminées, toujours à l'aide du même échographe, l'opérateur effectuait différentes étapes :

- positionnement la sonde volumique 3D (PST-25SX, 2.5MHz) en voie apicale. Les acquisitions 3D ont été faites selon les recommandations (65).
- obtention d'une image représentant une coupe apicale des 4 cavités.
- ajustement des paramètres échographiques (gain global, gain latéral, focale ajustée au niveau de l'anneau mitral, profondeur) et du tracé ECG (dérivation optimale, gain, repositionnement d'électrode éventuellement).
- centrage de l'image sur le VG.
- début des acquisitions 3D en demandant au patient de maintenir une apnée pendant 4 cycles cardiaques consécutifs (environ 7 à 8 secondes) permettant l'obtention d'un « full volume ».
- à partir de la même acquisition 3D plusieurs plans sont obtenus sur un même écran : la coupe apicale 4 cavités (plan A) et la coupe apicale 2 cavités (plan B) ainsi que 3 coupes transversales du VG (basale, médiane et apicale).



Figure 11 : Exemple d'acquisition du VG obtenue en échocardiographie 3D. Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba

- ajustement des lignes perpendiculairement au plan de l'anneau mitral et parallèlement aux parois du VG sur 1 cycle cardiaque.
- lancement automatique de l'analyse 3D à l'aide d'un bouton dédié sur l'échographe.
- obtention d'une image sur laquelle sont représentées les coupes apicales 4 et 2 cavités et de traçage manuel de l'endocarde en 4 cavités puis en 2 cavités dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et ajustement à l'épaisseur du myocarde.
- Lancement automatique de l'analyse du 3D STI.
- Obtention sur un même acquisition de la FEVG 3D, la MVG 3D, les volumes télésystolique et télédiastolique en 3D du VG ainsi que tous les paramètres de déformation myocardique en 3D : le 3D-SGL (%), le 3D strain global circonférentiel (3D-SGC) (%), le 3D strain global radial (3D-SGR) (%), le 3D-AT (%), le 3D strain (%), le 3D twist (°).

Il faut préciser que les boucles sont enregistrées dans l'échographe ce qui permet une seconde analyse « offline » des données 3D.

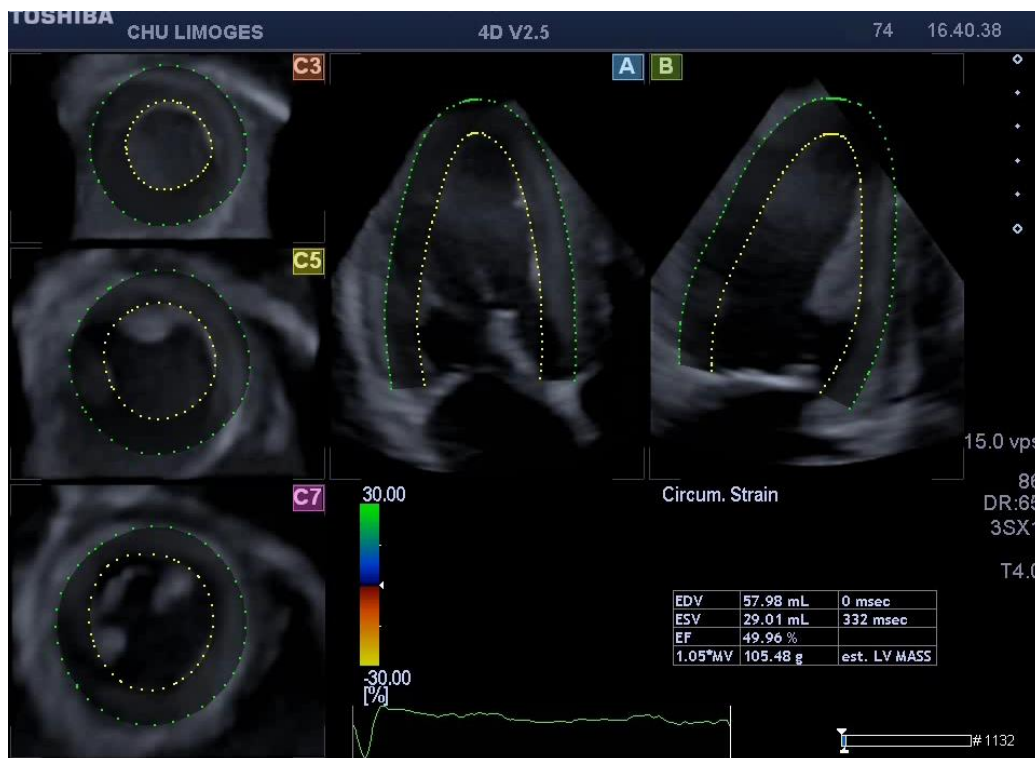


Figure 12 : Exemple d'image obtenue après le traçage manuel de l'endocarde et ajustement à l'épaisseur du myocarde. *Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba*

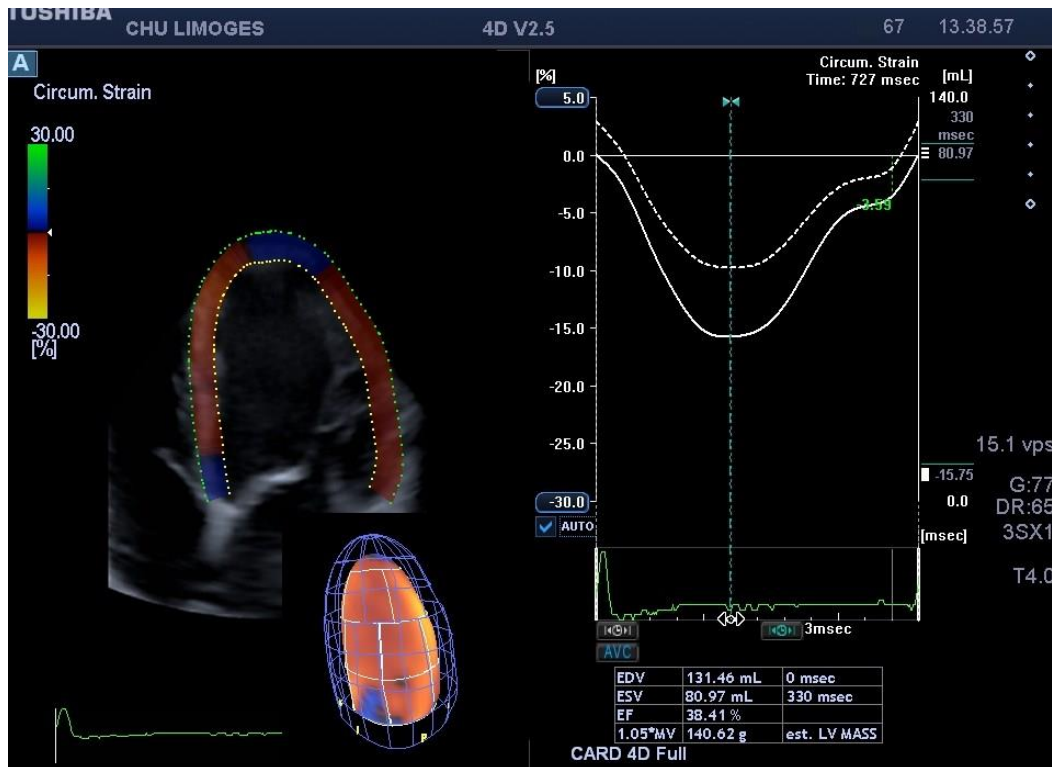


Figure 13 : Exemple de 3D-SGC chez un patient atteint d'amylose systémique AL. Notez la courbe de volume et de déformation myocardique obtenus de façon simultanée. *Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba*

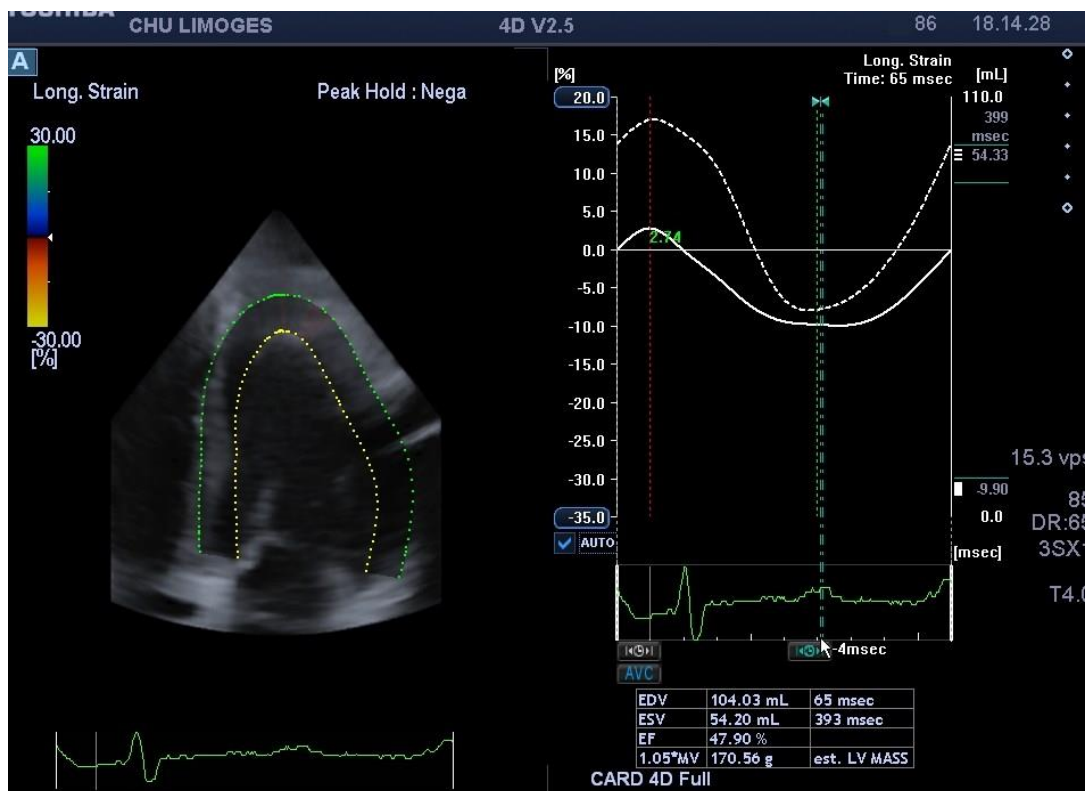


Figure 14 : Exemple de 3D-SGL du VG. *Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba*

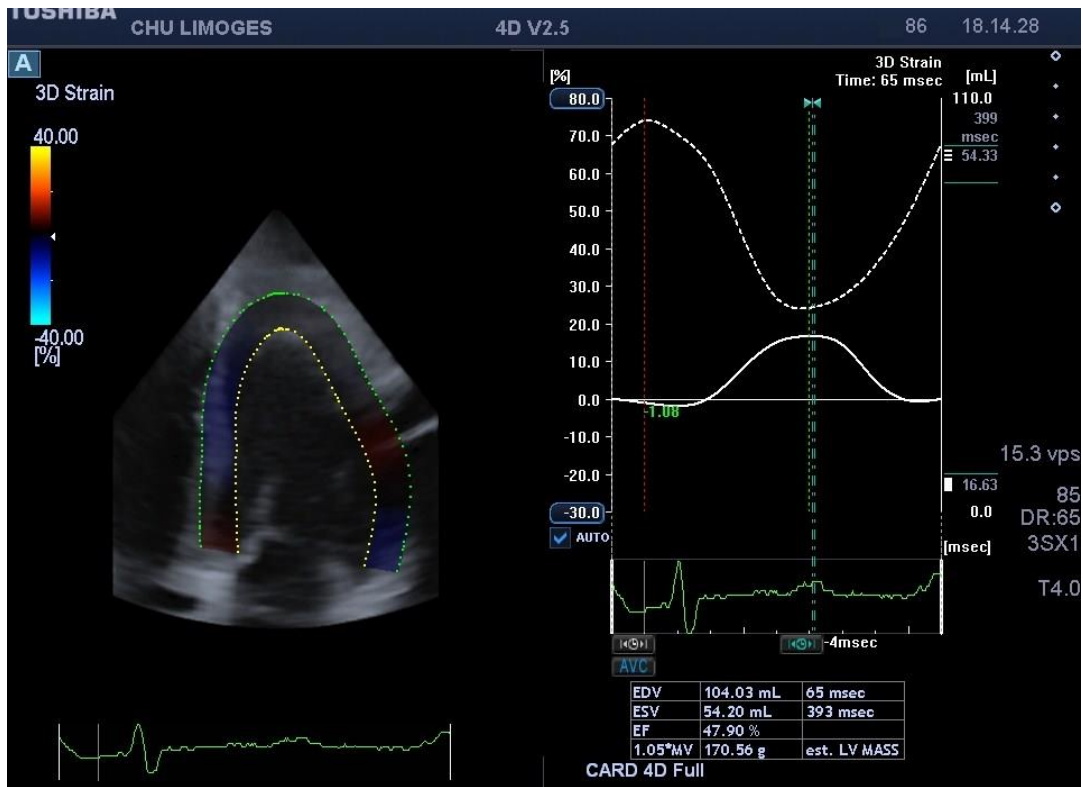


Figure 15 : Exemple de 3D strain global du VG. Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba

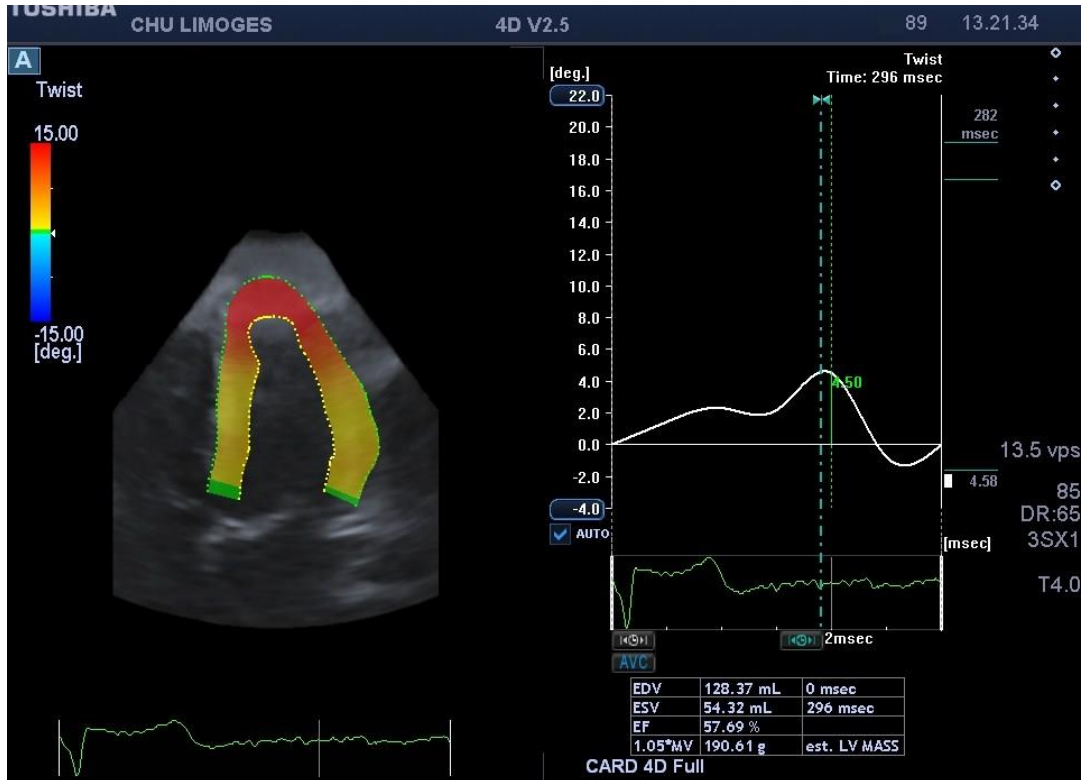


Figure 16 : Exemple de 3D Twist du VG. Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba

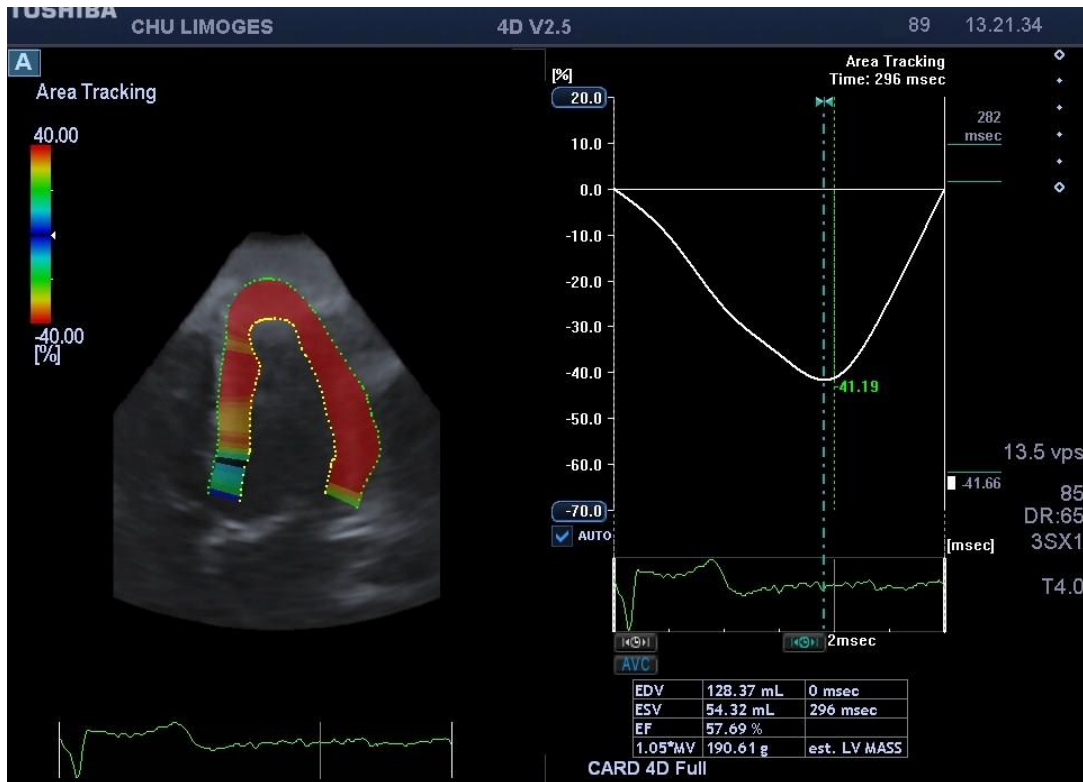


Figure 17 : Exemple de 3D Area Tracking du VG. Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba

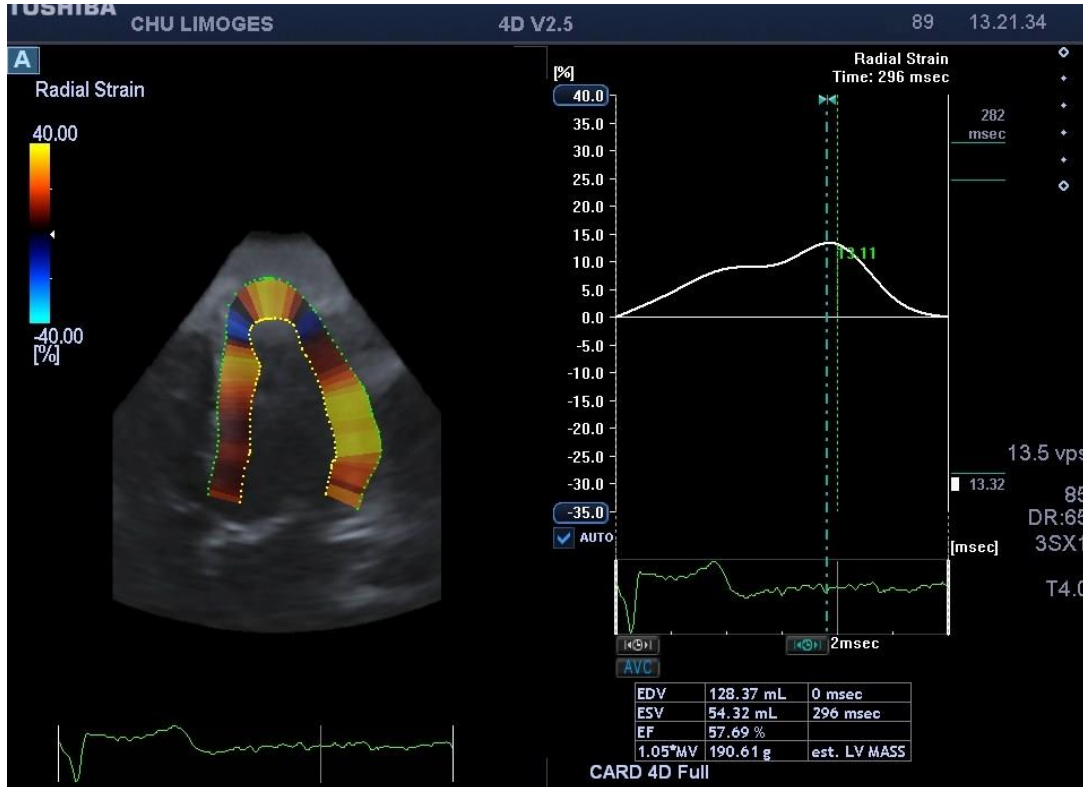


Figure 18 : Exemple de 3D-SGR du VG. Source : images extraites d'un examen réalisé dans notre service au CHU de Limoges et recueillies sur l'échographe Toshiba

II.4. CONSENTEMENT

Tous les patients ont donné leur consentement aux études s'intéressant à l'Amylose AL, base de données autorisée par la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL) après avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS).

II.5. GROUPE CONTRÔLE

Le groupe contrôle est composé de sujets sains sans facteurs de risques cardiovasculaires ni de pathologie cardiaque connue. Ces sujets étaient du personnel du service (médecins, infirmiers, aides soignants, secrétaires), des patients ayant une amylose AL localisée, ou des patients ayant eu une ETT indiquée et réalisée pour une autre cause s'étant révélée normale. Ils ont bénéficié d'une ETT classique dans les mêmes conditions que les sujets atteints puis d'une acquisition en 3D.

III. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE MAYO CLINIC

Avant 2004, l'évaluation de l'atteinte cardiaque des patients atteints d'Amylose systémique AL était basée sur l'histoire clinique, l'ECG (microvoltage), une ETT évocatrice avec notamment un épaississement du SIV en absence d'autres causes d'hypertrophie du VG, la dysfonction diastolique, la dilatation de l'OG, hypertrophie de la paroi libre du ventricule droit (VD) et la présence d'un épanchement péricardique. En 2003 des études (24)(25) ont démontré que les biomarqueurs cardiaques (NT-pro-BNP et Troponines) pouvaient fournir des informations sur le pronostic dans l'Amylose AL. Depuis 2004 il existe donc une classification pronostique en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque définie après l'étude de Dispenzieri et al. (22) appelé « staging » Mayo Clinic. Dans cette classification les patients sont classés en trois groupes selon deux paramètres biologiques que sont le NT-pro-BNP (norme < 332ng/L) et les troponines T (norme < 0,035µg/L) ou ultrasensible (Us) (norme <0,05µg/L) Concernant la troponine Us actuellement un nouveau seuil (<0,07µg/L) est utilisé d'après les résultats de l'étude Palladini et al. en 2010 (26) sans qu'il n'y ait de consensus international à l'heure actuelle. Dans le groupe 1 les deux marqueurs biologiques sont inférieurs aux valeurs seuils et l'atteinte cardiaque est considérée comme minime ou absente, dans le stade 3, qui correspond au groupe de patients avec atteinte cardiaque sévère, les deux marqueurs sont supérieurs ou égaux aux valeurs seuils. Enfin dans le stade 2, un seul

des deux marqueurs est supérieur ou égal à la valeur seuil, l'atteinte cardiaque est considérée comme modérée ou intermédiaire. Dans notre présente étude, les patients atteints d'amylose systémique AL ont été classés en trois groupes selon cette classification.

IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE

IV.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les différents composants de la fonction systolique du VG au moyen des nouvelles techniques ETT 3D temps réel et 3D-STI et leur relation avec la classification pronostique de la Mayo Clinic.

IV.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

IV.2.1. Analyse en ETT 2D du VG avec l'échographe Toshiba Artida dans l'amylose AL

IV.2.2. Impact pronostique des paramètres de déformation VG évalué par le 3D STI dans l'amylose AL

IV.2.3. Validité et reproductivité de la nouvelle technique 3D STI

IV.3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Paramètres de la fonction systolique du VG obtenus par la méthode 3D-STI (SGL, SGC, AT, SGR, strain, twist) et l'association avec la classification pronostique de la Mayo Clinic

IV.4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

IV.4.1 paramètres ETT 2D du VG recueillis avec l'échographe Toshiba Artida

IV.4.2 mortalité dans la population de l'étude selon les paramètres de la fonction systolique VG recueillies par la méthode 3D-STI

IV.4.3 paramètres de la fonction systolique VG selon la méthode 3D-STI recueillis par deux observateurs différents

V. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, et comparées en utilisant un test Anova à 1 voie ou test de Student.

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage et comparées grâce au test du Chi-carré, soit le test de Fisher selon les cas.

Pour l'ensemble de ces tests, un $p \leq 0,05$ est considéré comme significatif.

La survie globale est calculée à partir de la date de l'ETT jusqu'à la date du décès, ou bien de la fin du suivi de l'étude pour les survivants (1er juillet 2014).

Pour l'analyse de la survie selon le paramètre 3D strain global longitudinal, nous avons choisi la valeur -10% qui correspond à la médiane de notre population. La courbe de survie est représentée selon une figure Kaplan-Meier et le test du log-rank.

Les analyses univariées et multivariées 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 reproductibilité interobservateur a été déterminée par la moyenne de la différence, le pourcentage de la moyenne, la corrélation r et le coefficient de corrélation interclasse.

Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel JMP® 10.0.0 (2012 SAS Institute Inc., Cary, NYC, USA).

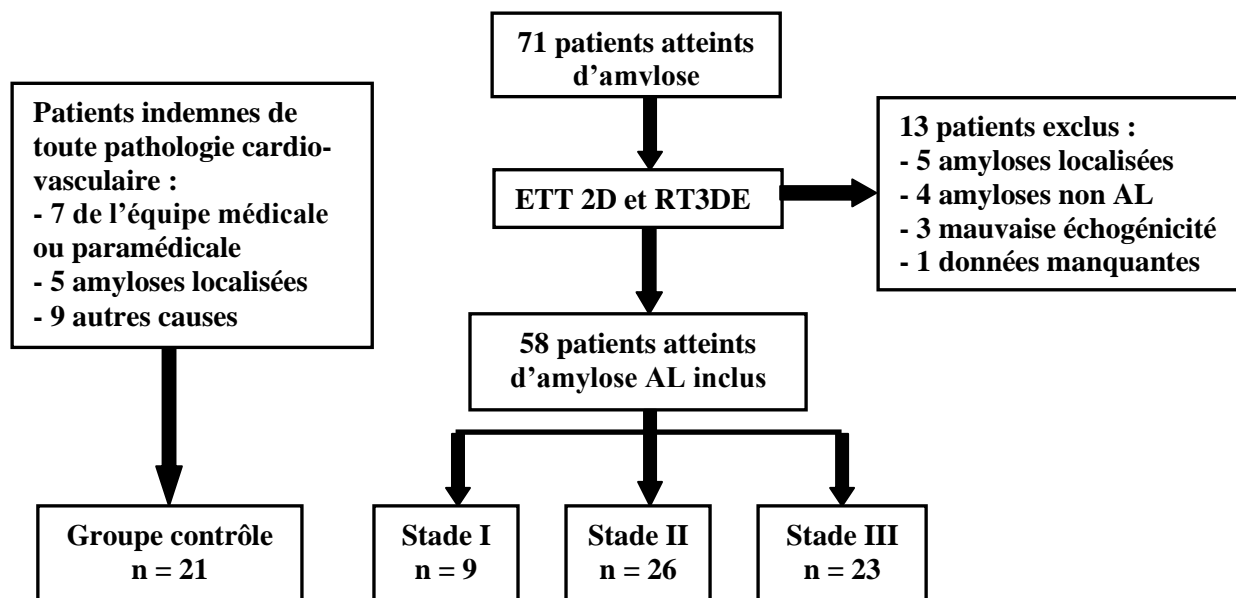
RESULTATS

I. POPULATION DE L'ETUDE

I.1. GENERALITES

Entre mars 2011 et juin 2014, 71 patients présentant une amylose systémique AL ou avec forte suspicion ont bénéficié d'une ETT réalisée par le Professeur Dania MOHTY (figure 1)

Figure 19 : Description de la population de l'étude



13 sujets n'ont pas été inclus dans l'analyse car ils présentaient des critères d'exclusion :

- 5 se sont révélés être des amyloses localisées sans aucune pathologie cardiaque et de ce fait utilisés comme des sujets contrôles.

- 4 se sont révélés être des amyloses systémiques mais non AL (1 amylose à transthyrétine héréditaire mutée, 3 amyloses à transthyrétine non mutée dites également amylose sénile)

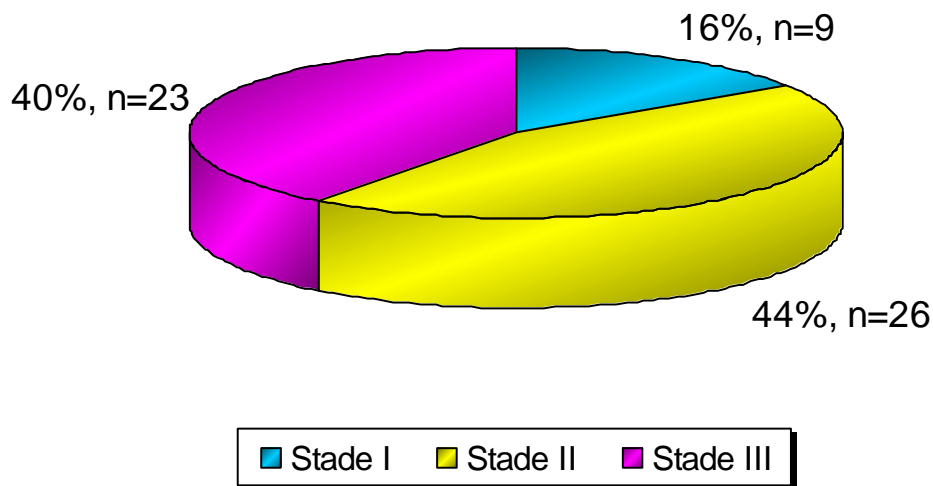
- 3 en raison d'une mauvaise échogénéicité rendant l'analyse 3D impossible

- 1 en raison de données échographiques 3D manquantes

Le groupe final concerne ainsi 58 patients atteints d'amylose systémique AL répartis en 3 groupes selon la classification Mayo Clinic (établie au moment de la réalisation de l'ETT):

- 9 patients dans le groupe « stade I », ne présentant pas d'atteinte cardiaque ou une atteinte cardiaque minime (16%)
- 26 patients en « stade II », présentant une atteinte cardiaque intermédiaire (44%)
- 23 patients en « stade III », présentant une atteinte cardiaque sévère (40%)

Figure 20: Répartition de la population selon la classification pronostique de la Mayo Clinic



Répartition des patients selon le stade Mayo Clinic

I.2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et électrocardiographiques sont présentées dans le tableau I.

L'âge moyen est de 66 ± 10 ans [40-85], avec une légère prédominance masculine (60% sont des hommes).

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaires, 24% des patients sont hypertendus (traités), 7% ont un diabète de type 2, 16% ont un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, et enfin une dyslipidémie est présente chez 25% des patients.

Par ailleurs, on constate que seulement 4 patients ont un antécédent de coronaropathie (7%). 41% des patients présentaient une insuffisance rénale modérée à sévère au moment de l'inclusion. La fréquence cardiaque moyenne était de 81bpm, 8 patients étaient en fibrillation atriale lors de l'ETT. Le microvoltage était retrouvé dans 48% des cas.

La pathologie à l'origine de l'amylose AL était une MGUS dans 81% des cas (47 patients), un myélome dans 16% des cas (9 patients), et un lymphome dans 3% des cas (2 patients).

Les patients qui avaient déjà bénéficiés d'un traitement curatif de l'amylose représentaient 62% de la population.

Les patients présentant une atteinte d'au moins trois organes sont au nombre de 20 (soit 35% de la population), 34 patients avaient une atteinte rénale (59%).

L'amylose à chaînes légères lambda est prédominante par rapport aux chaînes légères kappa puisqu'elle est retrouvée chez 41 patients (71%).

Le diagnostic histologique a été obtenu par biopsie des glandes salivaires accessoires chez 18 patients (32%), une biopsie de graisse sous cutanée chez 3 patients (6%), une biopsie rénale chez 18 patients (32%), une biopsie du duodénum chez 5 patients (9%), ou autre dans 13 cas (20%) (dont 2 biopsies ostéo médullaires, 1 biopsie cardiaque, 1 biopsie bronchique, 1 biopsie pleurale, 1 biopsie vertébrale, 3 biopsies nerveuses, 1 biopsie cutanée, 1 biopsie splénique, 1 biopsie de péricarde et 1 biopsie hépatique).

La majorité des ETT étaient réalisées chez un patient stable sur le plan cardiaque, 24 patients étaient en stade NYHA I (41%), 21 en stade II (36%), 12 en stade III (21%) et 1 en stade IV (2%).

Les principaux symptômes ayant permis de révéler la pathologie sont la dyspnée isolée ou associée à d'autres symptômes chez 18 patients (35%), les œdèmes des membres inférieurs isolés ou associées à d'autres symptômes pour 11 patients (19%), et l'asthénie pour 5 patients (9%).

L'ETT est réalisée en moyenne 23 mois [0-124] après le diagnostic d'amylose AL, seulement 3 patients ont eu l'ETT le jour du diagnostic (5%).

Le suivi moyen des patients à partir de la réalisation de l'ETT est de 10 mois [0-35].

Tableau I : Caractéristiques démographiques de la population

Variables	Patients Amylose AL (n=58)	Groupe contrôle (n=21)	Stade I MC (n=9) 16%	Stade II MC (n=26) 44%	Stade III MC (n=23) 40%	Valeur de p
Données Démographiques et Cliniques						
Age, années	66 ± 10	64 ± 7	61 ± 5	67 ± 11	66 ± 11	0,24
Sexe masculin, %	60	48	67	50	70	0,34
IMC, kg/m ²	24 ± 4	25 ± 3	25 ± 4	23 ± 3	24 ± 4	0,43
HTA, %	24	/	0	23 [†]	35 [†]	0,04
Diabète, %	7	/	0	0	17 [‡]	0,02
Tabagisme, %	16	/	11	15	17	0,90
Dyslipidémie, %	25	/	22	27	26	0,96
CMI, %	7	/	0	15	0 [‡]	0,03
AVC, %	3	/	0	4	4	0,70
NYHA ≥ III, %	22	/	0	15	39 [†]	0,01
IRC, %	41	/	22	35	57	0,13
Hypotension orthostatique, %	16	/	11	19	13	0,77
NYHA ≥ III, %	22	/	0	15	39 [†]	0,01
Myélome associé, %	16	/	0	23	13	0,13
Traitement antérieur, %	62	/	56	65	61	0,86
Temps diagnostic/ETT, mois	23 ± 29	/	17 ± 23	30 ± 34	17 ± 26	0,28
Temps suivi après ETT, mois	10 ± 10	/	13 ± 10	12 ± 11	9 ± 8	0,54
Atteinte rénale, %	59	/	56	58	61	0,96
Nb d'organes atteints ≥ 3, %	35	/	33	35	35	0,1
Données électrocardiographiques						
Microvoltage, %	48	/	11	58	52 [†]	0,03
Fréquence cardiaque, bpm	81 ± 15	/	78 ± 12	80 ± 12	83 ± 19	0,63
Fibrillation atriale, %	14	/	0	8	26 [†]	0,049
Données biologiques						
Créatininémie, µmol/L	175 ± 202	/	176 ± 269	156 ± 207	199 ± 165	0,77
Clairance créat., ml/min/1,73m ²	57 ± 32	/	71 ± 35	62 ± 33	45 ± 29	0,08
Δ FLC, mg/L	186 ± 286	/	197 ± 213	112 ± 150	268 ± 408	0,18
Chaîne légère Lambda, %	71	/	44	73	79	0,42

[†] différence significative (p<0,05) avec le stade I

[‡] différence significative (p<0,05) avec le stade II

IMC : indice de masse corporelle ; ETT : échocardiographie trans-thoracique HTA : hypertension artérielle ; CMI : cardiomyopathie ischémique ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IRC : insuffisance rénale chronique ; NYHA : New York Heart Association ; Δ FLC : delta free light chain ;

I.3. COMPARAISON DES 3 GROUPES

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

Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes concernant l'âge, le sexe, le tabagisme, ainsi que la présence d'une dyslipidémie ou d'une insuffisance rénale. En revanche, on observe un pourcentage plus élevé de patients diabétiques dans le stade III de la Mayo Clinic (17% contre 0% dans les stades I et II, $p=0,02$) de même pour l'hypertension artérielle (35% dans le stade III et 23% dans le stade II contre 0% dans le stade I, $p=0,04$) et l'antécédent de coronaropathie qui est plus important dans le stade II (15%) contre 0% dans les stades I et III, $p=0,03$.

On constate la présence plus importante du microvoltage dans les stades II (58%) et III (52%) contre 11% dans le stade I, $p=0,03$.

Les patients en stade III sont plus dyspnéiques avec un score NYHA \geq III plus fréquent (39% en stade III, contre 15% et 0% dans les stades II et I respectivement, $p=0,01$).

La fréquence cardiaque, la présence d'un myélome associé à l'amylose et le traitement antérieur ne sont pas significativement différents entre les 3 groupes.

On note la fréquence plus importante de fibrillation atriale dans le stade III de la Mayo Clinic (26% contre 8% et 0% dans les stades II et I respectivement, $p=0,049$).

En ce qui concerne la fonction rénale et la présence d'une chaîne légère lambda, les 3 groupes ne sont pas significativement différents.

I.4. GROUPE CONTROLE

Nous avons réalisé une ETT chez 21 sujets indemnes de toute pathologie cardiaque, ce groupe est constitué par :

- 7 sujets faisant parti de l'équipe médicale ou paramédicale,
- 14 sujets ont bénéficiés d'une ETT médicalement justifiée, qui s'est révélée normale (dont 5 amyloses localisées).

Les caractéristiques du groupes contrôle sont explicitées dans le tableau I.

Par définition, le groupe contrôle est indemne de toute pathologie cardio-vasculaire. En ce qui concerne les principales caractéristiques démographiques, il n'existe pas de différence significative entre le groupe contrôle et les patients atteints d'amylose systémique AL.

I.5. DONNEES ECHOGRAPHIQUES 2D CONVENTIONELLES

Les principales données échocardiographiques 2D sont présentées dans le tableau II.

I.5.1. Dimensions cardiaques

Les diamètres télésystoliques et télédiastoliques du VG ne sont pas significativement différents entre les patients atteints d'amylose AL, quelque soit le stade MC et le groupe contrôle, il en est de même concernant les volumes télésystolique et télédiastolique du VG.

La masse VG (MVG) est significativement plus élevée chez les patients atteints par rapport au groupe contrôle proportionnellement au stade MC $166\pm 43\text{g/m}^2$ vs. $127\pm 38\text{g/m}^2$ vs. $107\pm 37\text{g/m}^2$ dans les stade III, II et I respectivement, et $89\pm 25\text{g/m}^2$ dans le groupe contrôle, $p<0,0001$.

Le SIV est significativement plus épais chez les patients atteints d'amylose AL en comparaison au groupe contrôle ($14\pm 3\text{mm}$ vs. $10\pm 2\text{mm}$, $p<0,0001$), d'autant plus que l'atteinte cardiaque est sévère : $16\pm 2\text{mm}$ en stade III vs. $13\pm 3\text{mm}$ en stade II vs. $11\pm 2\text{mm}$ en stade I. Il en est de même pour la PP avec notamment une épaisseur plus importante dans le stade III comparativement aux stades I et II et le groupe contrôle.

I.5.2. Fonction systolique VG

Les patients atteints ont une FEVG estimée en méthode Simpson biplan non significativement différente au groupe contrôle (59% et 63% respectivement) quelque soit le degré de sévérité de l'atteinte cardiaque.

L'onde S mesurée à l'anneau mitral latéral, est significativement plus abaissée dans le groupe de patients atteints d'amylose AL comparativement au groupe contrôle ($7\pm 3\text{cm/s}$ vs. $9,4\pm 2\text{cm/s}$, $p=0,003$). En revanche il n'y a pas de différence significative entre les différents stades de la Mayo Clinic.

I.5.3. Fonction diastolique VG

L'OG, et ce quelque soit la façon de la mesurer est significativement plus dilatée dans l'amylose AL par rapport au groupe contrôle. Le volume indexé de l'OG est plus dilaté dans les stades II et III de la Mayo Clinic en comparaison au stade I ($35\pm 11\text{mL/m}^2$ et $39\pm 12\text{mL/m}^2$ respectivement vs. $22\pm 8\text{mL/m}$, $p<0,0001$).

Les patients en stade II et III de la Mayo Clinic ont un rapport E/A significativement augmenté par rapport aux contrôles ($1,74\pm 1,4$ en stade II et $1,9\pm 1,2$ en stade III vs. $0,94\pm 0,3$ pour le groupe contrôle, $p=0,01$).

On retrouve également un rapport E/E'latéral plus élevé, témoignant d'une élévation des pressions de remplissage du VG souvent retrouvées dans l'amylose AL comparativement au groupe contrôle ($13,9\pm 8$ vs. $6,7\pm 2$, $p<0,0001$), de plus les patients en stade III ont un rapport E/E'latéral plus élevé comparativement au stade I ($16,7\pm 10$ vs. $7,3\pm 3$ respectivement, $p=0,001$) de même pour le stade II en comparaison au stade I ($13,8\pm 7$ vs. $7,3\pm 3$ respectivement, $p=0,02$).

I.5.4. Pressions artérielles pulmonaires systoliques

Les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) sont significativement plus élevées dans les stades II et III par rapport au groupe contrôle ($35\pm 12\text{mmHg}$ en stade III vs. $26\pm 3\text{mmHg}$ pour le groupe contrôle, $p=0,003$; $35\pm 11\text{mmHg}$ vs. $26\pm 3\text{mmHg}$ pour le stade II et le groupe contrôle respectivement $p=0,001$) mais aussi par rapport au stade I.

I.5.5. Analyse du ventricule droit

La fonction systolique du ventricule droit paraît altérée lorsqu'il existe une atteinte cardiaque sévère dans l'amylose AL, en effet on constate que le TAPSE est significativement plus abaissé dans le groupe amylose AL par rapport au groupe contrôle : $19\pm 5\text{mm}$ vs. $22\pm 4\text{mm}$ respectivement, $p=0,0008$, mais également lorsque l'atteinte cardiaque est plus sévère : $17\pm 5\text{mm}$ en stade III contre $23\pm 5\text{mm}$ en stade I, $p=0,0008$. Un autre paramètre de la fonction systolique du VD, qui est l'onde S à l'anneau tricuspide mesurée en DTI pulsé, est également plus altéré dans le stade III de la MC en comparaison au stade I ($10,7\pm 3\text{cm/s}$ vs. $14,1\pm 2\text{cm/s}$ respectivement, $p=0,003$) et au groupe contrôle ($10,7\pm 3\text{cm/s}$ vs $12,8\pm 2\text{cm/s}$ respectivement, $p=0,01$).

I.5.6. Autres paramètres en échocardiographie bidimensionnelle

On constate une augmentation significative du taux d'épanchement péricardique dans les stades sévères puisque 71% des patients en stade III et 36% des patients en stade II ont un épanchement péricardique alors que sa présence est retrouvée seulement chez 11% des patients en stade I ($p<0,0001$).

On constate également que ces patients avec atteinte cardiaque sévère ont les valves du cœur gauche significativement plus épaissies car on retrouve 50% de valve mitrale épaissie et 41% de valve aortique épaissie sans dysfonction hémodynamiquement significative dans le stade III de la MC, alors que l'on ne le retrouve pas dans le stade I.

TABLEAU II : Données échocardiographiques 2D conventionnelles

Variables	Patients Amylose AL (n=58)	Contrôles (n=21)	Stade I MC(n = 9) 16%	Stade II MC(n = 26) 44%	Stade III MC(n = 23) 40%	Valeur de p
DTDVG, mm	44 ± 6	46 ± 6	46 ± 4	45 ± 7	44 ± 7	0,72
DTSVG, mm	29 ± 5	29 ± 5	29 ± 3	29 ± 5	30 ± 6	0,88
VTDBG, ml	79 ± 23	81 ± 27	70 ± 14	77 ± 26	85 ± 22	0,47
VTSVG, ml	33 ± 13	33 ± 16	29 ± 8	32 ± 12	36 ± 17	0,58
FEVG, %	59 ± 11	63 ± 7	59 ± 6	60 ± 8	57 ± 14	0,24
MVG, g/m ²	140 ± 46*	89 ± 25	107 ± 37	127 ± 38*	166 ± 43* ^{†‡}	<0,0001
SIV, mm	14 ± 3*	10 ± 1	11 ± 2	13 ± 3* [†]	16 ± 3* ^{†‡}	< 0,0001
PP, mm	13 ± 3*	10 ± 2	10 ± 2	12 ± 2*	15 ± 3* ^{†‡}	< 0,0001
OG, mm	41 ± 7*	33 ± 6	39 ± 5	41 ± 9*	43 ± 6*	0,0001
OG, ml/m ²	34 ± 12*	22 ± 7	22 ± 8	35 ± 11* [†]	39 ± 12* [†]	<0,0001
ITV, cm	19 ± 5*	22 ± 3	20 ± 3	20 ± 5	18 ± 5*	0,05
Débit card., l/min	5,6 ± 2	5,6 ± 0,9	6,6 ± 3,2	5,7 ± 2,1	5,2 ± 2,3	0,41
E/A	1,67 ± 1,2*	0,94 ± 0,3	1,04 ± 0,4	1,74 ± 1,4*	1,9 ± 1,2*	0,01
TD, ms	188 ± 56	214 ± 56	218 ± 32	181 ± 48	185 ± 69	0,11
E/E'latéral	13,9 ± 8*	6,7 ± 2	7,3 ± 2,9	13,8 ± 6,7* [†]	16,7 ± 9,6* [†]	<0,0001
S ann. mit. lat, cm/s	7 ± 3*	9,4 ± 2	8,7 ± 2	7,1 ± 2,5*	6,4 ± 3,4*	0,003
PAPS, mmHg	34 ± 11*	26 ± 3	26 ± 8	35 ± 11* [†]	35 ± 12* [†]	0,001
TAPSE, mm	19 ± 5*	22 ± 4	23 ± 5	19 ± 4* [†]	17 ± 5* [†]	0,0008
S ann.tric.lat., cm/s	12 ± 3	12,8 ± 1,6	14,1 ± 1,5	12 ± 3,1	10,7 ± 3,2* [†]	0,01
Ep.	45*	0	11	36*	71* ^{†‡}	<0,0001
Péricardique, %						
VM épaissie, %	26*	0	0	14*	50* ^{†‡}	<0,0001
VA épaissie, %	23*	0	0	14*	41* ^{†‡}	0,0005

* différence significative (p<0,05) avec le groupe contrôle

† différence significative (p<0,05) avec le stade I

‡ différence significative (p<0,05) avec le stade II

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; DTSVG : diamètre télésystolique du ventricule gauche ; VTDBG : volume télédiastolique du ventricule gauche ; VTSVG : volume télésystolique du ventricule gauche ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; MVG: masse ventriculaire gauche; SIV : septum interventriculaire ; PP : paroi postérieure ; OG : oreillette gauche ; ITV : intégrale temps vitesse ; PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion ;VM : valve mitrale ; VA : valve aortique

II. DONNÉES EN ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRIDIMENSIONNELLE DES DÉFORMATIONS DU VENTRICULE GAUCHE

Les différents paramètres échographiques 3D sont énumérés dans le tableau III.

II.1. ANALYSE DES VOLUMES ET DE LA FEVG EN 3D

Contrairement à la FEVG obtenue en 2D, la FEVG obtenue en 3D est significativement plus altérée dans l'amylose AL ($44\pm 11\%$) par rapport au groupe contrôle ($53\pm 8\%$), $p < 0,0001$ et ce d'autant plus lorsque l'atteinte cardiaque est sévère ($39\pm 12\%$ en stade III vs. $45\pm 8\%$ en stade II vs. $51\pm 10\%$ en stade I avec $p=0,04$ et $p=0,004$ respectivement). Il existe une augmentation significative du volume télésystolique du VG des patients en stade III en comparaison aux sujets contrôles ($57\pm 21\text{ml}$ vs. $38\pm 14\text{ml}$, $p=0,0004$).

Par contre on ne retrouve pas de différence significative entre les patients atteints d'amylose et les sujets contrôles concernant la MVG et le volume télédiastolique du VG en 3D.

II.2 PARAMÈTRES DE LA DÉFORMATION DU VG EN 3D

Le 3D-SGL du VG est significativement plus altéré dans les stades II et III de la MC par rapport au stade I et au groupe contrôle ($-8\pm 3\%$ dans le stade III vs $-15\pm 3\%$ pour le groupe contrôle et le stade I, $p < 0,0001$). De plus ce paramètre est significativement plus altéré dans le stade III par rapport au stade II ($-8\pm 3\%$ vs. $-11\pm 4\%$ respectivement, $p=0,004$).

De même, le 3D-SGC est significativement plus altéré dans le stade III en comparaison aux stades II et I ainsi qu'au groupe contrôle : $-17\pm 6\%$ vs. $-21\pm 5\%$ vs. $-22\pm 7\%$ vs. $-24\pm 7\%$ respectivement $p=0,0003$.

Il en est de même pour le 3D-AT qui est significativement plus altéré dans le stade III par rapport aux stades II, I et au groupe contrôle : $-25\pm 8\%$ vs. $-30\pm 7\%$ vs. $-38\pm 7\%$ vs $-36\pm 7\%$, $p < 0,0001$.

D'autre part , le 3D-SGR est significativement plus altéré dans les stades II et III qui témoignent d'une atteinte cardiaque sévère par rapport au stade I et au groupe contrôle ($+10\pm 8\%$ dans le stade III vs. $14\pm 9\%$ pour le stade II vs. $25\pm 10\%$ pour le stade I $p=0,002$. Les

résultats sont similaires pour le 3D strain global avec des paramètres plus altérés pour les stade II et III par rapport aux autres groupes ($p < 0,0001$).

Le Twist est significativement plus bas dans le stade III comparativement au groupe contrôle ($4 \pm 3^\circ$ vs. $6,8 \pm 3^\circ$ respectivement $p = 0,03$).

On ne retrouve pas de différence significative lorsque l'on analyse les différents paramètres de déformations du VG selon la présence ou pas d'HTA, de diabète, ou d'antécédent de coronaropathie.

TABLEAU III : données échocardiographiques 3D du VG

Variables	Patients Amylose AL (n=58)	Contrôles (n=21)	Stade I MC(n = 9) 16%	Stade II MC(n = 26) 44%	Stade III MC(n = 23) 40%	Valeur de p
3D VTD, ml	89 ± 24	79 ± 21	88 ± 16	87 ± 26	92 ± 24	0,29
3D VTS, ml	51 ± 19*	38 ± 14	44 ± 14	47 ± 17	57 ± 21*	0,0004
3D FEVG, %	44 ± 11*	53 ± 8	51 ± 10	45 ± 8*	39 ± 12*†‡	<0,0001
3D MVG, g	128 ± 30	125 ± 30	119 ± 16	131 ± 36	128 ± 27	0,75
3D SG Long., %	-11 ± 4*	-15 ± 3	-15 ± 3	-11 ± 4*†	-8 ± 3*†‡	<0,0001
3D SG Circ., %	-20 ± 6*	-24 ± 7	-22 ± 7	-21 ± 5	-17 ± 6*†‡	0,003
3D Area Trac., %	-29 ± 8*	-36 ± 7	-35 ± 7	-30 ± 7	-25 ± 8*†‡	<0,0001
3D SG Radial, %	14 ± 10*	26 ± 10	25 ± 10	14 ± 9*†	10 ± 8*†	<0,0001
3D STRAIN, %	16 ± 11*	28 ± 9	28 ± 12	16 ± 10*†	12 ± 8*†	<0,0001
3D TWIST, °	5 ± 3*	6,8 ± 3	5,5 ± 3	5,6 ± 3	4,2 ± 3*	0,03

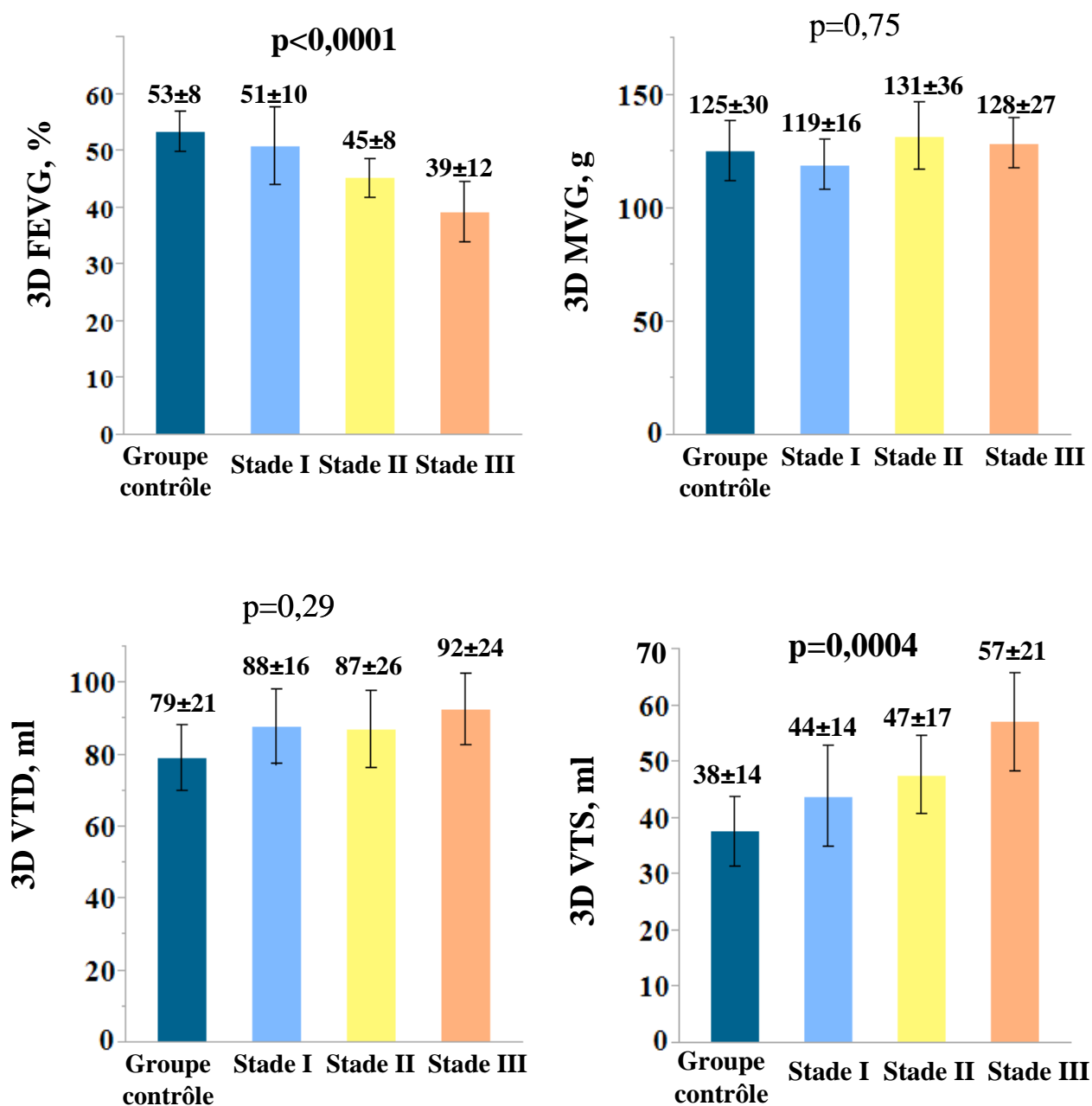
* différence significative ($p < 0,05$) avec le groupe contrôle

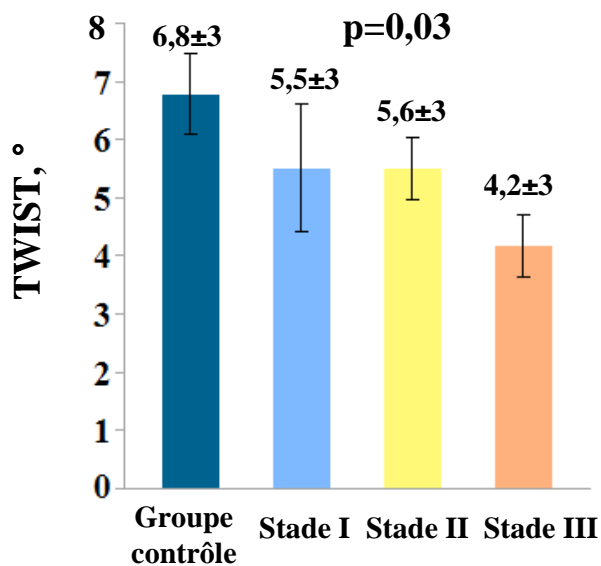
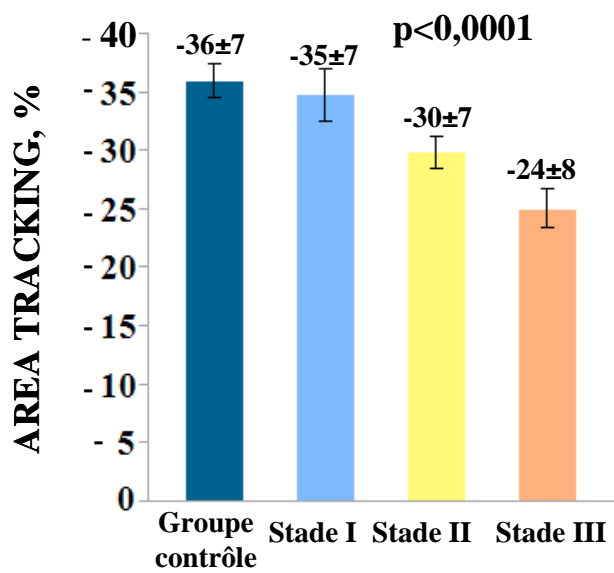
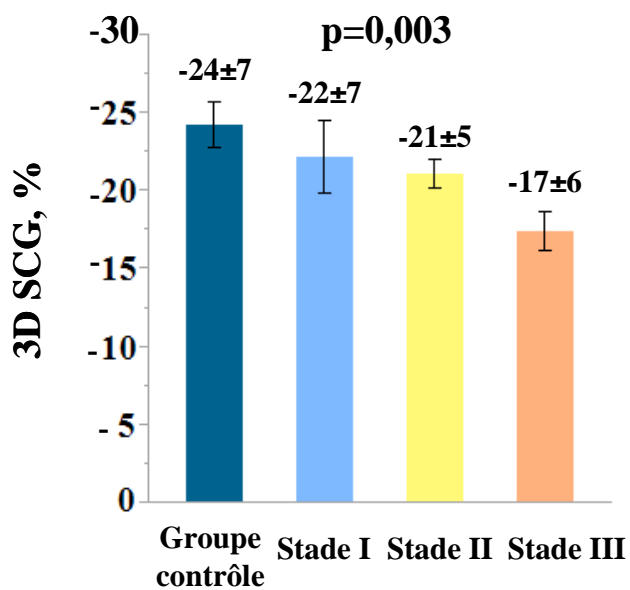
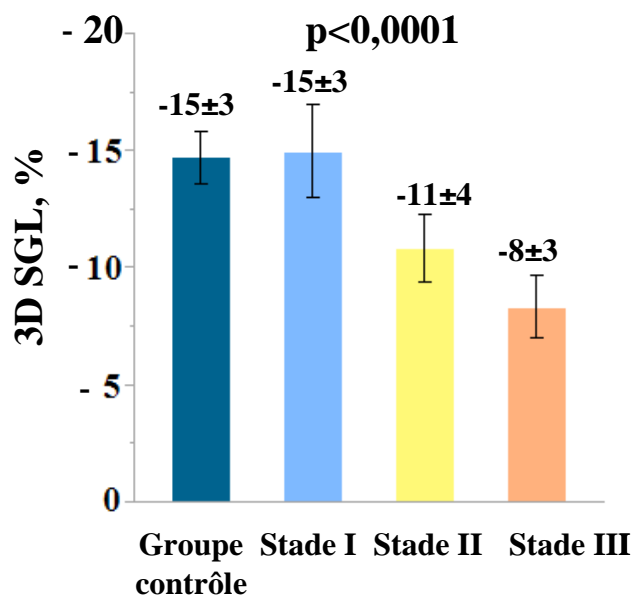
† différence significative ($p < 0,05$) avec le stade I

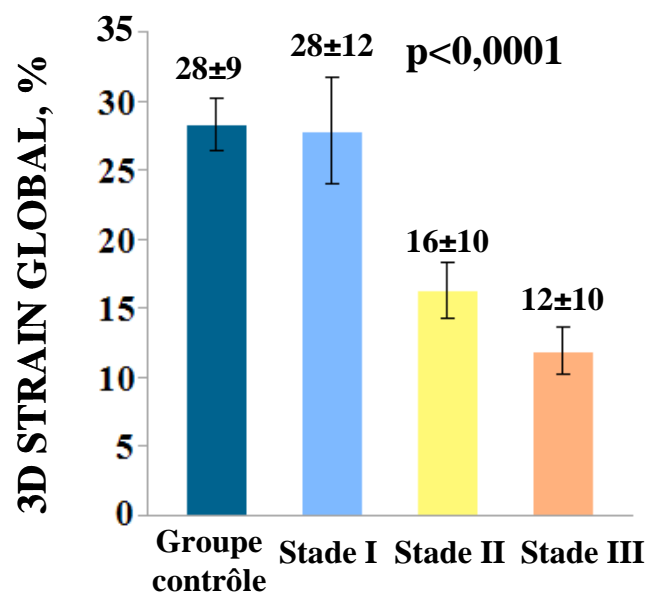
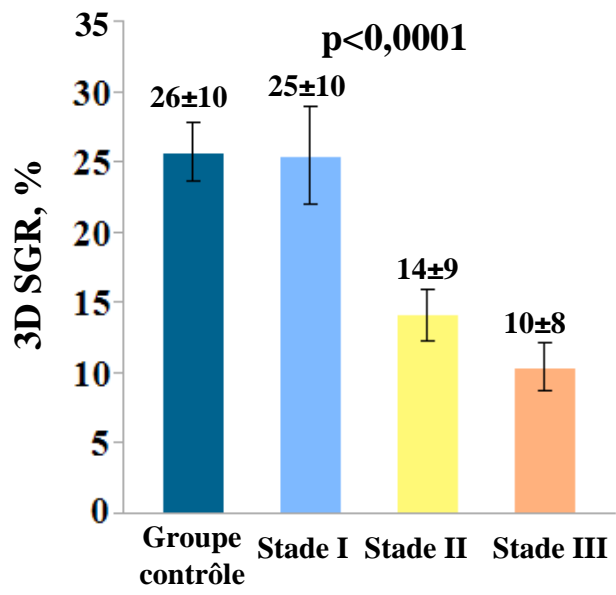
‡ différence significative ($p < 0,05$) avec le stade II

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; MVG : masse ventriculaire gauche ; VTD : volume télédiastolique ; VTS : volume télésystolique ; SGL : strain global longitudinal ; SGC : strain global circonférentiel ; AT : area tracking ; SGR : strain global radial ;

Figure 21 : Principaux paramètres obtenus en ETT 3D selon la classification pronostique Mayo Clinic et le groupe contrôle







III. IMPACT PRONOSTIQUE DE L'ANALYSE DES DÉFORMATIONS DU VG PAR LA MÉTHODE 3D SPECKLE TRACKING

III.1. GENERALITES

Durant le suivi de l'étude, 12 décès sont survenus dans le groupe de patients avec amylose AL (19%) et aucun dans le groupe contrôle :

- 1 patient dans le stade I de la Mayo Clinic (11%)
- 5 patients dans le stade II de la Mayo Clinic (19%)
- 6 patients dans le stade III de la Mayo Clinic (26%)

III.2. ANALYSE DE SURVIE

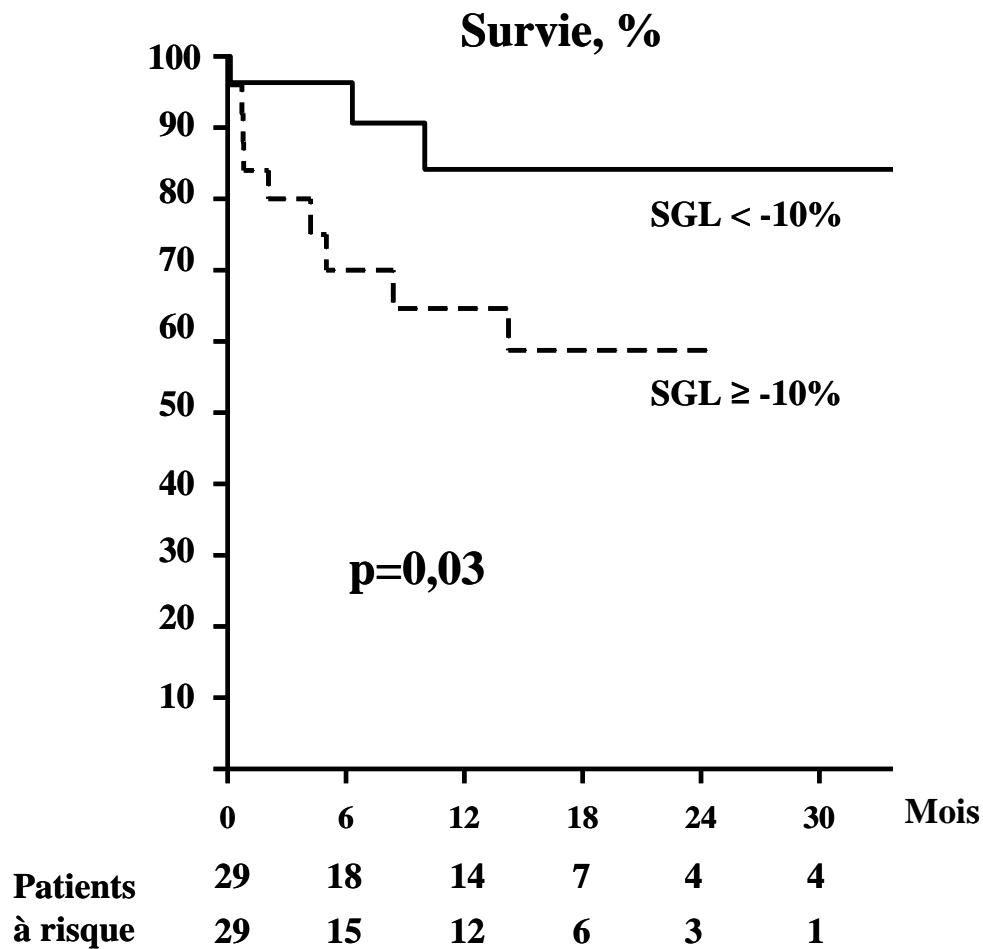
L'objectif secondaire de notre étude était d'estimer la survie de notre population.

A 6 mois, 12 mois et 24 mois, le taux de survie globale était de $83\pm 5\%$, $75\pm 7\%$ et $71\pm 7\%$ respectivement.

Concernant les paramètres prédictifs de survie, un seul paramètre échographique par la méthode 3D-STI permet de prédire une survie plus faible : le $3D-SGL \geq -10\%$. Nous avons choisi le seuil de -10% qui était la médiane dans notre population.

A 12 mois, les survivants représentent $84\pm 9\%$ des patients avec un SGL supérieur à -10% alors qu'ils ne représentent que $65\pm 10\%$ des patients ayant un SGL inférieur ou égal à -10% , $p=0,03$. A 24 mois, les survivants représentent $84\pm 9\%$ des patients avec un SGL supérieur à -10% alors que seulement $59\pm 10\%$ avec un SGL altéré inférieur ou égal à -10% .

Figure 22 : Représentation de la survie en Kaplan-Meier selon que le 3D-SGL est supérieur/égal ou inférieur à -10%



III.3. ANALYSE UNIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ

En analyse univariée, les paramètres associés à la survie sont : l'âge, le microvoltage, le NT-pro-BNP augmenté, une classe fonctionnelle NYHA \geq III, la PP de VG, l'ITV sous aortique, le TAPSE et la présence d'un remaniement valvulaire aortique.

TABLEAU IV : Analyse univariée des paramètres de mortalité

Variables	Analyse univariée		
	HR	95% IC	p
Age, par an	1,06	1,01 – 1,14	0,02
Hommes	1,17	0,35 – 3,67	0,79
HTA, par %	1,60	0,35 – 5,29	0,52
Diabète, par %	1,06	0,06 – 5,51	0,95
CMI, par %	1,77	1,74 – 1,74	0,13
Dyslipidémie, par %	1,74	0,46 – 11,40	0,45
AVC, par %	5,70	0,30 – 35,82	0,19
Insuffisance rénale chronique, par %	2,54	0,80 – 8,64	0,11
Microvoltage, par %	3,39	1,01 – 15,29	0,05
Clairance de la créatinine, par mL/min/1,73m ²	0,99	0,97 – 1,01	0,23
Δ FLC	1,0006	0,99 – 1,00	0,45
Chaîne légère lambda, par %	1,001	0,99 – 1,001	0,09
NYHA \geq III	3,82	1,11 – 12,31	0,04
MVG ASE, par g/m ²	1,01	0,99 – 1,02	0,10
2D FEVG, par %	0,96	0,92 – 1,01	0,06
SIV VG, par mm	1,08	0,90 – 1,29	0,39
PP VG, par mm	1,22	1,01 – 1,49	0,04
Volume OG, par mL/m ²	1,04	0,99 – 1,09	0,09
Fréquence cardiaque, par bpm	1,02	0,98 – 1,07	0,24
ITV sous aortique, par cm	0,82	0,66 – 0,98	0,03
Débit cardiaque, par L/min	0,97	0,71 – 1,22	0,84
E/E' latéral	1,01	0,93 – 1,07	0,79
Onde S à l'anneau mitral latéral, par cm/s	0,90	0,69 – 1,12	0,36
PAPS, par mmHg	1,02	0,97 – 1,06	0,46
Epanchement péricardique, par %	1,74	0,49 – 6,82	0,39
TAPSE, par mm	0,86	0,75 – 0,97	0,01
Onde S à l'anneau tricuspide latéral, par cm/s	0,88	0,71 – 1,06	0,18
Remaniement valvulaire mitral, par %	1,97	0,50 – 6,90	0,31
Remaniement valvulaire aortique, par %	5,15	1,39 – 19,33	0,02
3D FEVG \leq 43%	2,70	0,75 – 12,54	0,13
3D SGL \geq -10%	4,49	1,12 – 29,78	0,03
3D SGC \geq -20%	1,24	0,37 – 4,30	0,73
3D SGR, par %	0,96	0,89 – 1,02	0,21
3D AT, par %	0,96	0,89 – 1,01	0,17
3D Strain, Global, par %	0,97	0,91 – 1,02	0,23
TWIST, par °	0,98	0,79 – 1,20	0,85

HTA : hypertension artérielle ; CMI : cardiomyopathie ischémique ; AVC : accident vasculaire cérébral ; NYHA : New York Heart Association ; Δ FLC : delta free light chain ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; FR : fraction de raccourcissement ; MVG ASE : masse ventriculaire gauche méthode américain society of echocardiography ; SIV : septum interventriculaire ; PP : paroi postérieure ; OG : oreillette gauche ; ITV : intégrale temps vitesse ; PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques ; TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion ; SGL : strain global longitudinal ; SGC : strain global circonférentiel ; AT : area tracking ; SGR : strain global radial ;

III.4. ANALYSE MULTIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ

Nous avons réalisé un modèle multivarié en ajustant le 3D-SGL à l'âge et au sexe, on constate que le 3D-SGL est un marqueur de mortalité : HR=4,2 ; 95% IC 1,03-28,68, p=0,04. Les autres paramètres de déformation du VG ne permettent pas de prédire la mortalité.

IV. VALIDITÉ DE LA MÉTHODE 3D SPECKLE TRACKING DU VG

69 patients choisis au hasard ont bénéficiés en aveugle d'une réinterprétation des données d'échographie 3D par un observateur novice Sarah Pradel, interne dans le service de cardiologie, les ayant été enregistrées en offline.

- 16 sujets contrôles
- 8 patients en stade I
- 22 patients en stade II
- 23 patients en stade III

Les différents paramètres permettant de juger la variabilité interobservateur entre les résultats du Professeur MOHTY et de Sarah Pradel sont représentés par : la moyenne de la différence, le pourcentage de la moyenne, la corrélation r, et le coefficient de corrélation interclasse (ICC). Ces résultats sont représentés dans le tableau VII.

Le paramètre le plus reproductible est le 3D SGL avec un ICC à 0,89. La 3D FEVG a un ICC à 0,83.

TABLEAU V : Variabilité interobservateur des données tridimensionnelles du VG

Variables	Moyenne de la différence	% de la moyenne	r	ICC
3D FEVG, %	0,9 ± 0,8	0,42	0,84	0,83
3D MVG, g	46 ± 6	58	0,29	0,36
3D VTD, mL	3,6 ± 2	3,06	0,72	0,67
3D VTS, mL	2,4 ± 1,6	1,11	0,78	0,7
3D SGL, %	0,36 ± 0,3	0,04	0,87	0,89
3D SGC, %	0,07 ± 0,6	0,02	0,71	0,67
3D SGR, %	1,5 ± 0,9	0,25	0,73	0,7
3D Area Tracking, %	1,6 ± 0,8	0,49	0,73	0,67
3D Strain, %	2,5 ± 0,9	0,47	0,71	0,69
TWIST, °	0,5 ± 0,3	0,03	0,58	0,55

DISCUSSION

L'amylose systémique, dite également primitive AL est une pathologie rare et la présence d'une atteinte cardiaque réduit considérablement le pronostic. Cette pathologie est souvent diagnostiquée tardivement du fait d'une présentation clinique aspécifique. L'ETT permet de détecter la présence d'une atteinte cardiaque en mettant en évidence typiquement un aspect de cardiomyopathie restrictive avec une dysfonction diastolique et une FEVG restant longtemps préservée. Actuellement la sévérité de l'atteinte cardiaque est évaluée par la classification pronostique de la Mayo Clinic.

Cette étude montre [1] que les paramètres échocardiographiques évalués par la méthode 3D-STI sont significativement plus altérés chez les patients avec atteinte cardiaque sévère (stade III) par rapport aux patients présentant une sévérité moindre (stade I) et aux sujets contrôles.

En effet, la FEVG 3D est significativement plus basse dans le stade III : $39 \pm 12\%$ contre $51 \pm 10\%$ et $53 \pm 8\%$ en stade I et pour le groupe contrôle respectivement, $p < 0,0001$. Pour le 3D-SGL, on retrouve $-8 \pm 3\%$ en stade III, $-11 \pm 4\%$ en stade II, $-15 \pm 3\%$ en stade I et pour le groupe contrôle, $p < 0,0001$. De même pour le 3D-SGC, l'AT et le 3D-SGR : $-17 \pm 6\%$ en stade III vs. $-22 \pm 7\%$ en stade I, $p = 0,003$; $-25 \pm 8\%$ en stade III vs. $-35 \pm 7\%$ en stade I, $p < 0,0001$; $10 \pm 8\%$ en stade III vs. $25 \pm 10\%$ en stade I, $p < 0,0001$ respectivement. Ces différents paramètres sont altérés graduellement selon la classification Mayo Clinic démontrant qu'il existe une dysfonction systolique du VG infra-clinique dans l'amylose AL cardiaque et notamment dans les stades avancés alors même que la FEVG obtenue en 2D reste longtemps conservée.

D'autre part, on observe une diminution significative de la survie [2] lorsque le 3D-SGL est supérieur ou égal à -10% . Concernant la reproductibilité inter-observateur [3], la FEVG obtenue en 3D et le 3D-SGL sont les paramètres les plus reproductibles.

I. POPULATION DE L'ETUDE

I.1. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

Les caractéristiques démographiques et cliniques de notre population sont comparables à celles retrouvées dans d'autres études intéressant l'amylose AL (12)(14)(45), à savoir une

prédominance masculine, un âge moyen à 66 ans, une prédominance d'amylose à chaînes légères lambda (71% dans notre étude), une prévalence relativement élevée de fibrillation atriale (environ 10 à 15% dans les études) (28), et la fréquence du microvoltage (48% dans notre étude).

Les patients atteints d'amylose AL ont également peu de facteurs de risque cardiovasculaires. En revanche, on peut constater une différence significative entre les 3 stades de la classification Mayo Clinic concernant l'hypertension artérielle (où les patients en stades II et III de la Mayo Clinic sont significativement plus hypertendus par rapport au stade I), le diabète de type 2 et la présence d'une coronaropathie, ceci peut être lié d'une part à la présence d'un biais de recrutement, car le centre d'amylose AL à Limoges recrute le plus souvent des patients avec une pathologie avancée pour lesquels des difficultés thérapeutiques sont rencontrées dans les centres moins spécialisés ce qui amène à avoir peu de patients en stade I de la Mayo Clinic. D'autre part, les patients en stade I sont également sous diagnostiqués car peu symptomatiques, ayant une ETT 2D dans les limites de la normale, ils seraient par conséquent moins nombreux que les patients en stade II ou III.

Le pourcentage de myélome est également similaire à ce qui est décrit dans la littérature (66). Les patients présentant une atteinte cardiaque sévère sont significativement plus dyspnéiques que les autres groupes ce qui traduit une cardiopathie plus avancée avec une restriction plus importante ayant des conséquences sur la relaxation et le remplissage du VG et à un stade plus sévère sur la fonction systolique du VG.

I.2. GROUPE CONTRÔLE

La population choisie pour représenter le groupe contrôle est comparable à la population étudiée concernant l'âge, le sexe. Les résultats obtenus concernant les paramètres bidimensionnels sont dans les normes définies par l'EACVI (64).

I.3. DONNÉES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES BIDIMENSIONNELLES

Dans notre étude, les principales données ETT bidimensionnelles conventionnelles sont comparables aux valeurs déjà retrouvées dans certaines études chez des patients atteints d'amylose AL et répondent aux critères définissant une atteinte cardiaque dans cette

pathologie (12)(15)(17)(31)(67)(68)(69). De plus de nombreux paramètres sont graduellement altérés selon la classification Mayo Clinic.

Les patients présentent des parois du VG plus épaissies ainsi qu'une MVG augmentée et ce d'autant plus que l'atteinte cardiaque est sévère. En revanche, les volumes, et les diamètres du VG sont semblables quelle que soit la sévérité de la pathologie. Une des explications serait que l'amylose entraîne un épaississement du myocarde du à une infiltration par la substance amyloïde responsable d'une cardiomyopathie restrictive qui engendre une diminution de la compliance du VG, une augmentation de la précharge et donc une dilatation du massif auriculaire puisque celui-ci est habituellement soumis à un régime de basses pressions. Cette baisse de compliance entraîne une élévation de la pression intra-VG pour obtenir le même volume ventriculaire ; la cavité VG est donc de taille normale voire réduite afin de conserver une fonction systolique palliant à cette élévation de la précharge.

On constate dans cette étude que la fonction diastolique est significativement altérée dans l'amylose AL, d'autant plus que l'atteinte cardiaque est sévère, (69)(70) avec une OG plus dilatée ($39 \pm 12 \text{ mL/m}^2$ en stade III vs. $22 \pm 8 \text{ mL/m}^2$ en stade I, $p < 0,0001$), un rapport E/A plus élevé ($1,9 \pm 1,2$ en stade III vs. $1,04 \pm 0,4$ en stade I, $p = 0,01$) et des pressions de remplissage du VG plus augmentées.

La fonction systolique du VG représentée par la fraction d'éjection reste dans des valeurs normales (59% en moyenne) quelle que soit le stade de la pathologie, cela est corrélé avec les données de la littérature qui retrouve le plus souvent une fraction d'éjection conservée dans l'amylose AL (12)(14)(68). En revanche on constate que la fonction longitudinale du VG mesurée par l'onde S à l'anneau mitral latéral est significativement plus abaissée ($6,4 \pm 3,4$ en stade III vs. $8,7 \pm 2$ en stade I, $p = 0,003$) chez les patients avec atteinte cardiaque sévère ce qui a déjà été démontré dans la littérature (59) car les fibres longitudinales sont les plus nombreuses et sont infiltrées plus précocement par les fibrilles amyloïdes témoignant d'une atteinte de la fonction systolique alors que la FEVG est préservée.

Les pressions artérielles pulmonaires systoliques sont augmentées dans l'amylose AL, comme nous le retrouvons dans notre étude car il existe une résistance opposée par le VG rigide à la contraction auriculaire augmentant le reflux dans les veines pulmonaires et secondairement une hyperpression des cavités droites donc une majoration des vitesses du flux d'insuffisance tricuspide ainsi qu'une dilatation de la veine cave inférieure. D'autre part la fonction systolique du VD, estimée par le TAPSE et l'onde S à l'anneau tricuspide latéral, est plus altérée dans cette pathologie (71), car l'infiltration amyloïde est diffuse atteignant également le VD, entraînant une dysfonction systolique du VD graduellement par rapport au degré

d'atteinte cardiaque selon la classification Mayo Clinic. On constate également la présence plus importante d'épanchement péricardique de faible abondance dans l'amylose AL ainsi qu'un épaissement valvulaire de façon comparable à ce qui a déjà été décrit (12). Cet épaissement valvulaire est également du à l'infiltration valvulaire par les fibrilles amyloïdes.

II. PARAMETRES DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VG ET AMYLOSE AL

Dans notre étude les principaux paramètres permettant d'évaluer la fonction systolique du VG sont altérés.

En bidimensionnel, la FEVG ne permet pas de discriminer la sévérité de l'atteinte cardiaque ni entre les trois stades Mayo Clinic ni par rapport au groupe contrôle, par contre l'onde S mesurée à l'anneau mitral latéral est significativement plus altérée dans les groupes de patients avec atteinte cardiaque sévère. Cela a déjà été décrit dans l'étude de Koyama et al. en 2003 (59), cette étude a notamment analysé la fonction longitudinale du VG par l'onde S mitrale chez des patients atteints d'amylose AL, ce paramètre était significativement plus altéré chez les patients en insuffisance cardiaque. La FEVG reste longtemps préservée dans l'amylose AL (60)(72), ces dernières années, de nouveaux paramètres bidimensionnels ont permis de déceler plus précocement une dysfonction systolique infra-clinique. En effet, le 2D SGL est significativement altéré chez des patients atteints d'amylose AL alors que l'échographie bidimensionnelle ne mettait pas en évidence d'atteinte cardiaque amyloïde (60), de plus ce paramètre serait plus sensible que le doppler tissulaire pour détecter une dysfonction systolique infra-clinique (59)(60).

Notre étude s'est intéressée à une nouvelle technique d'imagerie en échocardiographique, le 3D speckle tracking. On observe que les différents paramètres de déformation du VG (3D-SGL, 3D-SGC, 3D-SGR, 3D Strain Surfaccique, 3D Strain global) sont significativement plus altérés par rapport aux sujets contrôles mais aussi selon le degré de sévérité de l'atteinte cardiaque de la classification pronostique Mayo Clinic. A ce jour, aucune étude n'a investigué si l'ETT 3D permettait de détecter plus précocement une atteinte cardiaque dans l'amylose AL et si cela avait un impact sur la mortalité. Des études ont montré que le 2D strain global longitudinal permettait de prédire la mortalité dans cette pathologie (45)(73). D'autre part le

2D-SGL augmente après traitement spécifique le l'amylose AL comme le montre l'étude de Ballo et al. (74), qui a étudié le cas d'un patient atteint d'amylose cardiaque AL et a retrouvé que le 2D-SGL était à -4% avant traitement contre -8% un an après l'arrêt du traitement. Dans notre centre, nous avons le cas similaire d'un patient qui avait une atteinte cardiaque sévère lors du diagnostic, avec un 2D-SGL à - 5% puis qui après un an de traitement intensif et deux ans de suivi s'est amélioré à -11%.

III. VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES EN ECHOCARDIOGRAPHIE : 3D-STI

Dans notre étude, la meilleure reproductibilité inter-observateur est celle du 3D-SGL avec un ICC de 0,89, une bonne reproductibilité est également retrouvée pour la 3D-FEVG avec un ICC à 0,83. En revanche, contrairement à ce que l'on observe dans d'autres études, nous n'obtenons pas une bonne reproductibilité inter-observateur pour la mesure du strain surfacique. Dans la littérature les études évaluant la reproductibilité inter-observateur de ce paramètre de déformation (48)(75)(76) ont été réalisées soit chez sujets indemnes de pathologie cardiaque ou avec des pathologies cardiaques diverses dont peu avaient une amylose cardiaque. Dans l'amylose cardiaque, l'hypertrophie VG peut être importante et dans ce cas la région d'intérêt pour l'analyse du strain est plus importante avec pour conséquence une perte des « speckles » et donc une diminution de leur suivi, de plus de part l'hypertrophie, le contourage du VG peut être erroné et englober dans certains cas le VD.

Concernant les autres paramètres de déformation du VG, notamment le 3D-SGC et 3D-SGR, nous ne retrouvons pas une bonne reproductibilité inter-observateur ce qui est également retrouvé dans d'autres études (77)(78). De plus les valeurs normales diffèrent selon chaque constructeur, en conséquence, d'autres études sont nécessaires avant que ces paramètres soient utilisables en pratique clinique ou pour confirmer leur relation potentielle avec le pronostic des patients (79).

IV. NOUVELLES TECHNIQUES EN ECHOCARDIOGRAPHIE : 3D ET 3D SPECKLE TRACKING

Ces dernières années, l'échocardiographie tridimensionnelle s'est développée et est une technique fiable et validée pour l'évaluation des volumes et la masse ventriculaire gauche (80)(81)(82), alors que l'échocardiographie 3D de déformation est encore dans le domaine de la recherche clinique et est peu utilisé en pratique courante. De nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer la faisabilité et la reproductibilité de cette technique chez des sujets sains mais aussi dans diverses cardiomyopathies.

L'étude Réant et al. (48) portant sur 100 patients atteints de diverses cardiopathies a démontré qu'il existe une bonne corrélation entre le 2D-SGL et le 3D-SGL ($r=0,91$), que le strain surfacique était le paramètre de déformation 3D le mieux corrélé à la FEVG ($r=0,92$) de plus, le temps pour analyser les volumes et les déformations du VG en 3D-STI était plus court que l'analyse 2D strain ($116,9\pm 16,1s$ en 3D-STI contre $157,6\pm 14s$ en 2D-STI). L'étude Baccouche et al. (83) a analysé des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique et d'amylose cardiaque et a trouvé que le 3D strain radial basal était significativement plus altéré dans l'amylose cardiaque ce qui permet de différencier ces deux pathologies. Par ailleurs l'étude Nesser et al. (55) a démontré que le 3D-STI était la méthode d'étude des volumes du VG la mieux corrélée à l'IRM qui est actuellement l'imagerie de référence pour l'étude de la fonction VG. Une autre étude (49) a démontré que le 3D-SGL et Area tracking permettaient d'évaluer de manière fiable la déformation du VG avec une très bonne corrélation avec l'IRM. Par ailleurs, l'étude Kawamura et al. (84), a évalué la fiabilité de la mesure des volumes VG par le 3D-STI chez 64 patients atteints de diverses cardiomyopathies et a retrouvé qu'elle dépendait de la qualité de l'image et du degré de dilatation VG ; car dans le cadre des acquisitions 3D, lorsqu'un VG est très dilaté, il ne peut être inclus en totalité dans la fenêtre ultrasonore. Il apparaît donc que ces différents paramètres de déformation VG sont très bien corrélés à la FEVG 3D mais aussi à l'IRM, ceci est encourageant quant à l'utilisation de cette nouvelle technique dans les différentes cardiomyopathies, notamment amyloïde.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de valeur de référence concernant les différents paramètres de déformation en tridimensionnel, on se contente d'extrapoler les mesures 2D au 3D, ainsi dans notre étude, la présence d'un groupe contrôle est intéressante puisque le groupe contrôle a des valeurs bidimensionnelles considérées dans les normes selon l'EACVI et l'on peut donc penser que les valeurs obtenues en 3D chez le groupe contrôle se rapprochent de la normalité,

à savoir : $-15\pm 3\%$ pour le 3D-SGL, $-24\pm 7\%$ pour le 3D-SGC, $+26\pm 10\%$ pour le 3D-SGR, $-36\pm 7\%$ pour l'Area tracking. Une étude publiée récemment par Muraru et al. (85) a analysé les différents paramètres de la fonction systolique du VG chez 218 sujets volontaires indemnes de pathologie cardiaque et a retrouvé une valeur moyenne de : -15% pour le 3D-SGL et le 3D-SGC, -28% pour le 3D-AT et 40% le 3D-SGR.

Concernant l'Area tracking, l'étude Kleijn et al., qui incluait 56 sujets contrôles retrouve une valeur moyenne à $-43\pm 2\%$, on constate une valeur similaire dans l'étude Wen et al.(86). De plus l'étude Wen et al. étudiant l'Area tracking chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque a défini une valeur seuil à $-29,23\%$ prédisant une dysfonction VG avec FEVG $<50\%$ toujours à l'aide du même échographe. Ce paramètre est de en plus étudié en recherche clinique notamment dans l'étude de l'asynchronisme interventriculaire (87), dans l'étude de la cinétique segmentaire et globale du VG (88)(76) et dans la prédiction de réponse à une resynchronisation (89) mais dans ce cas la reproductibilité est mauvaise. L'Area tracking semble être un paramètre fiable et précis pour estimer la fonction systolique VG dans tous ses aspects.

L'étude Wen et al. (86) a également évalué les différents paramètres de déformation myocardique du VG chez des sujets sains retrouvant des valeurs proches de celles que nous avons identifiées dans notre étude : $-16,9\pm 2\%$ pour le 3D-SGL, $-30\pm 4\%$ pour le 3D-SGC, et $+28\pm 8\%$ pour le 3D-SGR.

Concernant le paramètre « Twist », l'étude Andrade et al.(90) a comparé l'évaluation du Twist du VG entre la méthode 2D- et 3D-STI chez des sujets indemnes de pathologie cardiaque. Il en ressort que les valeurs du Twist mesurées en 3D-STI sont plus basses que celles mesurées en 2D-STI ($10,2\pm 7,6^\circ$ vs. $13,8\pm 7,9^\circ$ respectivement) et seraient plus proches de la réalité car le 3D-Twist prend en compte l'ensemble du myocarde VG et non seulement la rotation basale et l'apicale comme en 2D, de plus celui-ci est obtenu grâce à un seul cycle cardiaque alors que le 2D-Twist nécessite l'obtention de ces deux paramètres à des temps différents, donc des acquisitions différentes . Les valeurs considérées comme normales pour le 3D-Twist dans la littérature (52)(90) chez des sujets indemnes de pathologie cardiaque serait entre $10\pm 7^\circ$ et $12\pm 4^\circ$ respectivement. D'autre part, l'étude Lilli et al. (91) qui a également comparé la mesure du Twist en 2D et 3D-STI a démontré qu'en 2D l'apex était souvent tronqué et donc mal évalué alors que la méthode 3D inclut complètement l'apex et permet une analyse plus fiable de ce paramètre.

V. VENTRICULE GAUCHE ET PRONOSTIC

Actuellement, dans l'amylose AL la stratification pronostique est évaluée par la classification Mayo Clinic, celle-ci est utilisée depuis 2004. Nous avons voulu vérifier si les différents paramètres de la fonction systolique VG évalués par le 3D-STI étaient graduellement associés au degré de sévérité d'atteinte cardiaque dans cette pathologie. En effet, nous avons démontré que la fraction d'éjection du VG, le 3D-SGL, le 3D-SGC, le 3D-SGR et l'Area tracking étaient significativement plus altérés dans le stade III de la Mayo Clinic par rapport aux stades I et II. Il s'agit de la première étude évaluant la fonction systolique du VG par cette méthode en fonction de la classification Mayo Clinic, ces résultats sont encourageant et confirment que cette technique est fiable et pourrait donc prédire la sévérité dans l'amylose AL, cependant nous ne savons pas si ces paramètres ont une valeur incrémentale dans cette pathologie. Des études plus larges devront être nécessaires afin de confirmer ces résultats.

A ce jour très peu d'études ont analysé la survie par la méthode 3D-STI, l'étude Wen et al.(86) a retrouvé que les différents paramètres de déformation étaient significativement plus altérés chez des patients avec insuffisance cardiaque sévère.

Notre étude comporte peu de patients, 12 patients sont décédés. Un des objectifs secondaires de l'étude était d'analyser la mortalité selon les différents paramètres de déformation. En analyse univariée parmi tous les paramètres de déformation, seul le 3D-SGL serait un marqueur associé à la mortalité, en revanche, concernant les autres paramètres de déformation VG nous ne retrouvons pas d'association avec la mortalité. Nous n'avons testé qu'un seul modèle multivarié où nous avons ajusté pour l'âge et le sexe le 3D-SGL, ce paramètre a un risque relatif à 4,2, 95%IC 1,03-28,68 ; $p=0,04$. Ce résultat est à interpréter avec prudence car cette étude comporte peu de patients, néanmoins elle suggère que ce paramètre pourrait être corrélé à la survie dans l'amylose AL.

VI. LIMITES

Notre étude comporte 58 patients ce qui peut être considéré comme faible et entraîner un manque de puissance statistique de l'étude, donc une erreur de type 2 dans l'analyse des données notamment l'analyse de survie. Toutefois, l'amylose AL est une pathologie rare avec en moyenne 500 cas diagnostiqués par an en France (10), cette limite est donc relative par rapport à la pathologie étudiée.

D'autre part, cette étude comporte un faible nombre de décès, les résultats sur la survie sont par conséquent à interpréter avec précaution.

Une autre limite de l'étude est que notre population n'est pas homogène car tous les patients n'ont pas été inclus au diagnostic initial de leur pathologie, certains avaient déjà reçu un traitement curatif par chimiothérapie et étaient en rémission, d'autres étaient en cours de traitement, certains étaient au diagnostic initial et étaient indemnes de tout traitement. Cette inclusion nous a permis d'augmenter les effectifs de notre population et d'évaluer la fonction systolique VG à divers stades de la pathologie. Afin de limiter ce biais, nous avons obtenu un dosage des biomarqueurs cardiaques (NT-pro-BNP et troponine) soit le jour de l'inclusion, soit dans les 24h précédant ou suivant l'ETT. Il serait intéressant d'envisager une étude au diagnostic initial sur une plus longue durée afin homogénéiser la population.

L'insuffisance rénale entraîne une augmentation des taux de troponine (92)(93) et de NT-pro-BNP (94) par défaut d'élimination, en conséquence les patients atteints d'amylose AL de localisation uniquement rénale présentant une insuffisance rénale chronique sévère peuvent avoir des taux de NT-pro-BNP et troponine supérieurs aux valeurs seuil et donc classer certains patients en stade III de la Mayo Clinic sans que ces patients aient nécessairement une atteinte cardiaque sévère. Il s'agit donc d'une limite de cette classification.

La population de notre étude est principalement composée de patients avec atteinte cardiaque modérée (26 patients) et sévère (23 patients) alors qu'elle comporte seulement 9 patients en stade I. Cela est lié au recrutement du Centre National de Référence d'Amylose AL qui reçoit souvent des patients à un stade avancé de leur pathologie et qui parfois ne répondent pas aux thérapeutiques initialement débutés dans un autre centre. De plus, devant la faible spécificité des symptômes, certains patients arrivent à un stade évolué de la pathologie, les patients ayant une atteinte cardiaque minimale (stade I) sont en conséquence seraient moins nombreux et sous diagnostiqués car étant peu symptomatiques.

Sur le plan échographique, la technique 3D-STI nécessite une certaine durée d'apprentissage, l'étude de Urbano-Moral et al. (54) a montré que la phase d'apprentissage était en moyenne de 5 mois, on peut donc penser que les premières échocardiographies réalisées avaient certainement une qualité d'image moindre, par conséquent une analyse moins fiable de la fonction systolique VG. Néanmoins, on constate qu'il existe une bonne corrélation entre les différents paramètres de la fonction systolique du VG (notamment 3D-GLS et 3D-FEVG) entre un observateur entraîné et un observateur novice.

Par ailleurs, cette étude comporte seulement 2 observateurs pour évaluer la reproductibilité, afin d'augmenter la fiabilité de celle-ci il aurait été intéressant d'avoir un troisième observateur, mais aussi de réaliser une reproductibilité intra-observateur.

Nous avons exclu 3 patients seulement pour manque d'échogénicité ce qui prouve l'amélioration en qualité des échographes et sur l'augmentation en faisabilité de la technique puisque le manque d'échogénicité en 3D est souvent évoqué dans de nombreuses études (54)(75)(83)(55)(48)(95). Nous n'avons pas exclu de patients pour fibrillation atriale alors que 8 patients étaient en fibrillation atriale au moment de l'examen, en fait les acquisitions 3D ont été possibles car le rythme cardiaque était plutôt lent avec un rythme pseudo-régulier.

La dysfonction systolique du VD s'accompagne d'une hypertrophie de la paroi libre du VD, elle permet de distinguer notamment l'amylose cardiaque d'une cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique. Nous n'avons pas données sur l'épaisseur du VD car nous ne disposons pas de l'épaisseur du VD dans nos données, il aurait été intéressant d'avoir ce paramètre afin de vérifier s'il le VD était plus épaissi selon le stade Mayo Clinic.

CONCLUSION

L'amylose systémique AL est une pathologie rare dont l'atteinte cardiaque conditionne le pronostic. Un diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque permet une prise en charge adaptée et améliore la survie. Notre étude a permis de démontrer pour la première fois que l'évaluation de la fonction systolique VG par le 3D-STI était directement associée au degré de sévérité d'atteinte cardiaque défini selon la classification pronostique de la Mayo Clinic. Il existe par ailleurs une bonne reproductibilité inter-observateur pour certains paramètres (3D-FEVG, 3D-SGL). Le 3D-SGL semble être un paramètre intéressant pour l'analyse de la survie dans cette pathologie, cependant une étude plus large serait nécessaire.

Cette étude a permis également d'évaluer les nouvelles méthodes en échocardiographie et d'estimer leur fiabilité. Actuellement ces techniques restent dans le domaine de la recherche clinique et sont peu appliquées en pratique quotidienne, il est possible que dans les années à venir grâce aux progrès technologiques, ces techniques puissent entrer dans la pratique courante.

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I: Caractéristiques démographiques de la population.....	58
TABLEAU II: Données échocardiographiques 2D conventionnelles.....	63
TABLEAU III: Données échocardiographiques 3D du VG.....	65
TABLEAU IV : Analyse univariée des paramètres de mortalité.....	71
TABLEAU V : Variabilité interobservateur des données tridimensionnelles du VG.....	73

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : aspect typique en microcopie électronique d'une coloration rouge congo de la substance amyloïde AL(A) et d'une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée(B).....	24
Figure 2 : ECG typique d'amylose AL avec un microvoltage et d'ondes q de pseudonécrose dans l'amylose AL cardiaque.....	25
Figure 3 : exemples d'aspect échocardiographique dans l'amylose AL.....	26
Figure 4 : coupe échocardiographique para-sternale grand axe en mode bidimensionnel.....	29
Figure 5 : concept de strain.....	33
Figure 6 : représentation des différentes composantes de la contraction du VG.....	34
Figure 7 : schématisation de la rotation cardiaque.....	35
Figure 8 : Représentation des marqueurs acoustiques naturels réflecteurs d'ultrasons (speckles) au sein du myocarde.....	36
Figure 9 : Exemple d'acquisition 3D couplé à l'ECG avec reconstruction en full volume.....	38
Figure 10 : représentation des différentes composantes des déformations du VG.....	40
Figure 11 : Exemple d'acquisition du VG obtenue en échocardiographie 3D.....	47
Figure 12 : Exemple d'image obtenue après le traçage manuel de l'endocarde et ajustement à l'épaisseur du myocarde.....	48
Figure 13 : Exemple de 3D-SGC chez un patient atteint d'amylose systémique AL.....	49
Figure 14 : Exemple de 3D-SGL du VG.....	49
Figure 15 : Exemple de 3D strain global du VG.....	50
Figure 16 : Exemple de 3D Twist du VG.....	50
Figure 17 : Exemple de 3D Area Tracking du VG.....	51
Figure 18 : Exemple de 3D-SGR du VG.....	51
Figure 19 : Description de la population de l'étude.....	55
Figure 20 : Répartition de la population selon la classification pronostique de la Mayo Clinic...	56

Figure 21 : Principaux paramètres obtenus en ETT 3D selon la classification pronostique Mayo Clinic et le groupe contrôle.....66

Figure 22 : Représentation de la survie selon que le 3D-SGL est supérieur/égal ou inférieur à - 10%.....70

BILIOGRAPHIE

1. Nelson R, Sawaya MR, Balbirnie M, Madsen AØ, Riekel C, Grothe R, et al. Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils. *Nature*. 9 juin 2005;435(7043):773-8.
2. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. 16 mai 2002;417(6886):254-9.
3. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 mai 1995;92(10):4299-303.
4. Solomon A, Weiss DT, Pepys MB. Induction in mice of human light-chain-associated amyloidosis. *Am J Pathol*. mars 1992;140(3):629-37.
5. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*. 1 août 2001;98(3):714-20.
6. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 13 sept 2007;357(11):1083-93.
7. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood*. 15 mai 2006;107(10):3854-8.
8. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. juill 2002;8(7):2210-6.
9. 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*. 1 avr 1992;79(7):1817-22.
10. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. oct 2013;106(10):528-40.
11. Cazalets C, Cador B, Mauduit N, Decaux O, Ramée M-P, Le Pogamp P, et al. [Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. juill 2003;24(7):424-30.

12. 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*. févr 1998;91(2):141-57.
13. Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough A, Waldron T, Jagannath S, Siegel D, et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma*. oct 1997;27(3-4):315-9.
14. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 27 sept 2005;112(13):2047-60.
15. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 27 nov 2007;50(22):2101-10.
16. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. [AL amyloidosis.]. *Rev Med Interne Fondée Par Soc Natl Française Med Interne*. 3 sept 2014;
17. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand 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*. août 2005;79(4):319-28.
18. 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*. 1 avr 1992;79(7):1817-22.
19. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. août 1983;143(8):1549-52.
20. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test? *Diagn Cytopathol*. mars 2004;30(3):178-81.
21. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 6 juin 2002;346(23):1786-91.
22. 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*. 15 sept 2004;104(6):1881-7.
23. 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*. juin 2010;23(6):643-52.
24. 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*. 15 sept 2004;22(18):3751-7.
25. 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*. 20 mai 2003;107(19):2440-5.
 26. 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*. 4 nov 2010;116(18):3426-30.
 27. 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*. 15 févr 2005;95(4):535-7.
 28. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 20 nov 2007;116(21):2420-6.
 29. Reyners AKL, Hazenberg BPC, Reitsma WD, Smit AJ. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur Heart J*. janv 2002;23(2):157-61.
 30. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 27 sept 2005;112(13):2047-60.
 31. 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*. oct 1985;6(4):737-43.
 32. Bhandari AK, Nanda NC. Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1 mars 1983;51(5):817-25.
 33. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2010;3(2):155-64.
 34. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 18 janv 2005;111(2):186-93.
 35. Mekinian A, Lions C, Leleu X, Duhamel A, Lamblin N, Coiteux V, et al. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am J Med*. sept 2010;123(9):864-8.
 36. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2014;7(2):157-65.

37. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 20 sept 2005;46(6):1076-84.
38. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 7 août 2003;349(6):583-96.
39. Sanchorawala V, Skinner M, Quillen K, Finn KT, Doros G, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood*. 15 nov 2007;110(10):3561-3.
40. Jaccard A. [Treatment of AL amyloidosis, current data]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. nov 2006;27(11):809-12.
41. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. avr 2013;14(4):303-8.
42. Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. Comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J Am Coll Cardiol*. janv 1984;3(1):82-7.
43. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 5 sept 2000;102(10):1158-64.
44. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. mai 2008;1(3):366-76.
45. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 18 sept 2012;60(12):1067-76.
46. Lee Y, Mori N, Nakamura D, Yoshimura T, Taniike M, Makino N, et al. New approach for rotational dyssynchrony using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiogr*. avr 2014;31(4):492-8.
47. Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, MacEneaney P, Caiani EG, Koch R, et al. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 28 sept 2004;110(13):1814-8.
48. Reant P, Barbot L, Touche C, Dijos M, Arsac F, Pillois X, et al. Evaluation of global left ventricular systolic function using three-dimensional echocardiography speckle-tracking strain parameters. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. janv 2012;25(1):68-79.
49. Hayat D, Kloeckner M, Nahum J, Ecochard-Dugelay E, Dubois-Randé J-L, Jean-François D, et al. Comparison of real-time three-dimensional speckle tracking to magnetic

- resonance imaging in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 15 janv 2012;109(2):180-6.
50. Zhou Z, Ashraf M, Hu D, Dai X, Xu Y, Kenny B, et al. Three-dimensional speckle-tracking imaging for left ventricular rotation measurement: an in vitro validation study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* juin 2010;29(6):903-9.
 51. Evangelista A, Nardinocchi P, Puddu PE, Teresi L, Torromeo C, Varano V. Torsion of the human left ventricle: experimental analysis and computational modeling. *Prog Biophys Mol Biol.* oct 2011;107(1):112-21.
 52. Urbano Moral JA, Arias Godinez JA, Maron MS, Malik R, Eagan JE, Patel AR, et al. Left ventricular twist mechanics in hypertrophic cardiomyopathy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Am J Cardiol.* 15 déc 2011;108(12):1788-95.
 53. Pérez de Isla L, Balcones DV, Fernández-Golfín C, Marcos-Alberca P, Almería C, Rodrigo JL, et al. Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional-wall motion tracking. *JAm Soc Echocardiogr.* avr 2009;22(4):325-30.
 54. Urbano-Moral JA, Patel AR, Maron MS, Arias-Godinez JA, Pandian NG. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: methodological aspects and clinical potential. *Echocardiogr.* sept 2012;29(8):997-1010.
 55. Nesser H-J, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J.* juill 2009;30(13):1565-73.
 56. Kleijn SA, Brouwer WP, Aly MFA, Rüssel IK, de Roest GJ, Beek AM, et al. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* oct 2012;13(10):834-9.
 57. Li C, Li C, Bai W, Zhang X, Tang H, Qing Z, et al. Value of three-dimensional speckle-tracking in detecting left ventricular dysfunction in patients with aortic valvular diseases. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* nov 2013;26(11):1245-52.
 58. Miyoshi T, Tanaka H, Kaneko A, Tatsumi K, Matsumoto K, Minami H, et al. Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline. *Echocardiogr.* août 2014;31(7):848-57.
 59. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 20 mai 2003;107(19):2446-52.
 60. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard

- two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 1 avr 2008;101(7):1039-45.
61. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol.* 18 sept 2012;60(12):1067-76.
 62. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
 63. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mai 2010;11(4):307-32.
 64. 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.* mars 2006;7(2):79-108.
 65. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* janv 2012;13(1):1-46.
 66. 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.* févr 1998;91(2):141-57.
 67. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 15 févr 1987;59(5):418-22.
 68. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 4 févr 2004;43(3):410-5.
 69. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation.* mars 1991;83(3):808-16.
 70. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Taylor CL, Kyle RA, Bailey KR, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* nov 1990;16(5):1135-41.
 71. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Moggi Pignone A, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* mai 2012;13(5):416-22.

72. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Impact of regional left ventricular function on outcome for patients with AL amyloidosis. *PloS One*. 2013;8(3):e56923.
73. 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*. juin 2010;23(6):643-52.
74. Ballo P, Motto A, Corsini F, Orlandini F, Mondillo S. Early improvement in cardiac function detected by tissue Doppler and strain imaging after melphalan-dexamethasone therapy in a 51-year old subject with severe cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 12 nov 2008;130(2):278-82.
75. Luis SA, Yamada A, Khandheria BK, Speranza V, Benjamin A, Ischenko M, et al. Use of three-dimensional speckle-tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mars 2014;27(3):285-91.
76. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Aonuma K. Endocardial surface area tracking for assessment of regional LV wall deformation with 3D speckle tracking imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. avr 2011;4(4):358-65.
77. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, Takigiku K, Yasukochi S, Patel AR, et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. janv 2014;27(1):55-64.
78. Ternacle J, Gallet R, Champagne S, Teiger E, Gellen B, Dubois Randé J-L, et al. Changes in three-dimensional speckle-tracking-derived myocardial strain during percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. déc 2013;26(12):1444-9.
79. Gayat E, Ahmad H, Weinert L, Lang RM, Mor-Avi V. Reproducibility and inter-vendor variability of left ventricular deformation measurements by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. août 2011;24(8):878-85.
80. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mars 2007;20(3):213-33.
81. Monaghan MJ. Role of real time 3D echocardiography in evaluating the left ventricle. *Heart Br Card Soc*. janv 2006;92(1):131-6.
82. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. janv 2009;30(1):98-106.

83. Baccouche H, Maunz M, Beck T, Gaa E, Banzhaf M, Knayer U, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiogr.* juill 2012;29(6):668-77.
84. Kawamura R, Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, et al. Feasibility of left ventricular volume measurements by three-dimensional speckle tracking echocardiography depends on image quality and degree of left ventricular enlargement: validation study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiol.* mars 2014;63(3):230-8.
85. Muraru D, Cucchini U, Mihăilă S, Miglioranza MH, Aruta P, Cavalli G, et al. Left ventricular myocardial strain by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* août 2014;27(8):858-71.e1.
86. Wen H, Liang Z, Zhao Y, Yang K. Feasibility of detecting early left ventricular systolic dysfunction using global area strain: a novel index derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* déc 2011;12(12):910-6.
87. Thebault C, Donal E, Bernard A, Moreau O, Schnell F, Mabo P, et al. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* janv 2011;12(1):26-32.
88. Kleijn SA, Brouwer WP, Aly MFA, Rüssel IK, de Roest GJ, Beek AM, et al. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* oct 2012;13(10):834-9.
89. Tatsumi K, Tanaka H, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, Yamawaki K, et al. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:11.
90. Andrade J, Cortez LD, Campos O, Arruda AL, Pinheiro J, Vulcanis L, et al. Left ventricular twist: comparison between two- and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy volunteers. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* janv 2011;12(1):76-9.
91. Lilli A, Baratto MT, Del Meglio J, Chioccioli M, Magnacca M, Talini E, et al. Left ventricular rotation and twist assessed by four-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy subjects and pathological remodeling: a single center experience. *Echocardiogr.* févr 2013;30(2):171-9.
92. 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.* nov 2005;51(11):2059-66.

93. End C, Seliger SL, deFilippi CR. Interpreting cardiac troponin results from highly sensitive assays in patients with chronic kidney disease: acute coronary syndromes and beyond. *Coron Artery Dis.* déc 2013;24(8):720-3.
94. Rumenjak V, Brajković-Bralić M, Varlaj-Knobloch V, Orsanić-Brcić D, Brajković I, Marinković D, et al. [N-terminal proBNP and high sensitivity cardiac troponin I concentrations in haemodialysis patients]. *Acta Medica Croat Med.* oct 2011;65 Suppl 3:36-40.
95. Thorstensen A, Dalen H, Hala P, Kiss G, D'hooge J, Torp H, et al. Three-dimensional echocardiography in the evaluation of global and regional function in patients with recent myocardial infarction: a comparison with magnetic resonance imaging. *Echocardiogr.* juill 2013;30(6):682-92.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	9
SOMMAIRE	17
ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	20
CHAPITRE 1 : Etat des connaissances actuelles.....	20
I. AMYLOSE SYSTEMIQUE AL AVEC ATTEINTE CARDIAQUE	20
I.1. DEFINITION	20
I.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	21
I.3. EPIDEMIOLOGIE	21
I.4. DIAGNOSTIC	22
I.4.1. Clinique.....	22
I.4.2. Biologique	23
I.4.3. Electrocardiogramme (ECG).....	25
I.4.4. Holter- ECG	26
I.4.5. Echocardiographie trans-thoracique (ETT).....	26
I.4.6. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	26
I.4.7. Scintigraphie myocardique au diphosphonate.....	27
I.5. TRAITEMENT	28
II. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE.....	29
II.1. GÉNÉRALITÉS	29
II.2. EVALUATION DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE EN ETT.....	29
II.2.1.Fonction systolique globale.....	30
II.2.2.Fonction segmentaire du VG.....	31
II.3. ANOMALIES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES DANS L'AMYLOSE	31
II.3.1. Bidimensionnel :	31
II.3.1. Doppler :.....	32
III. NOUVELLES TECHNIQUES D'IMAGERIE EN ETT ET LEUR UTILISATION DANS L'AMYLOSE	33

III.1. 2D SPECKLE TRACKING OU « 2D STRAIN ».....	33
III.1.1. Concept de Strain.....	33
III.1.2. Strain par la technique Doppler tissulaire (DTI).....	35
III.1.3. Strain par la technique STI.....	36
III.2. L'IMAGERIE TRIDIMENSIONNELLE EN TEMPS RÉEL.....	37
III.3. LE 3D SPECKLE TRACKING	38
CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE	42
METHODES.....	44
I. SCHEMA DE L'ETUDE	44
II. POPULATION	44
II.1. CRITÈRES D'INCLUSION.....	44
II.2. CRITÈRES D'EXCLUSION.....	44
II.3. DONNEES RECUEILLIES.....	45
II.3.1. Données démographique et cliniques :	45
II.3.2. Données biologiques :	45
II.3.3. Données électrocardiographiques :	45
II.3.4. Données échocardiographiques :	45
a) ETT bidimensionnelle.....	46
b) 3D-STI.....	47
II.4. CONSENTEMENT	52
II.5. GROUPE CONTRÔLE	52
III. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE MAYO CLINIC.....	52
IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE	53
IV.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	53
IV.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	53
IV.2.1. Analyse en ETT 2D du VG avec l'échographe Toshiba Artida dans l'amylose AL	53
IV.2.2. Impact pronostique des paramètres de déformation VG évalué par le 3D STI dans l'amylose AL	53
IV.2.3. Validité et reproductivité de la nouvelle technique 3D STI	53
IV.3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	53
IV.4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	53
IV.4.1. Paramètres ETT 2D du VG recueillis avec l'échographe Toshiba Artida	53

IV.4.2. Mortalité dans la population de l'étude selon les paramètres de la fonction systolique VG recueillies par la méthode 3D-STI.....	53
IV.4.3. Paramètres de la fonction systolique VG selon la méthode 3D-STI recueillis par deux observateurs différents	53
V. ANALYSE STATISTIQUE.....	54
RESULTATS	55
I. POPULATION DE L'ETUDE	55
I.1. GENERALITES	55
I.2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	56
I.3. COMPARAISON DES 3 GROUPES	58
I.4. GROUPE CONTROLE	60
I.5. DONNEES ECHOGRAPHIQUES 2D CONVENTIONELLES.....	60
I.5.1. Dimensions cardiaques	60
I.5.2. Fonction systolique VG.....	61
I.5.3. Fonction diastolique VG.....	61
I.5.4. Pressions artérielles pulmonaires systoliques.....	61
I.5.5. Analyse du ventricule droit	62
I.5.6. Autres paramètres en échocardiographie bidimensionnelle.....	62
II. DONNÉES EN ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRIDIMENSIONNELLE DES DÉFORMATIONS DU VENTRICULE GAUCHE.....	64
II.1. ANALYSE DES VOLUMES ET DE LA FEVG EN 3D	64
II.2. PARAMÈTRES DE LA DÉFORMATION DU VG EN 3D	64
III. IMPACT PRONOSTIQUE DE L'ANALYSE DES DÉFORMATIONS DU VG PAR LA MÉTHODE 3D SPECKLE TRACKING.....	69
III.1. GENERALITES	69
III.2. ANALYSE DE SURVIE	69
III.3. ANALYSE UNIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ.....	70
III.4. ANALYSE MULTIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ	72
IV. VALIDITÉ DE LA MÉTHODE 3D SPECKLE TRACKING DU VG.....	72
DISCUSSION	74
I. POPULATION DE L'ETUDE	74

I.1. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES	74
I.2. GROUPE CONTRÔLE	75
I.3. DONNÉES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES BIDIMENSIONNELLES	75
II. PARAMETRES DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VG ET AMYLOSE AL	77
III. VALIDITE DES NOUVELLES TECHNIQUES EN ECHOCARDIOGRAPHIE : 3D-STI	78
IV. NOUVELLES TECHNIQUES EN ECHOCARDIOGRAPHIE : 3D ET 3D SPECKLE TRACKING	79
V. VENTRICULE GAUCHE ET PRONOSTIC.....	81
VI. LIMITES.....	82
CONCLUSION	84
TABLE DES TABLEAUX.....	85
TABLE DES FIGURES	86
BILIOGRAPHIE.....	88

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Etude de la fonction systolique du ventricule gauche par échocardiographie 3D speckle tracking dans l'amylose systémique à chaînes légères

RESUME

Rationnel : L'atteinte cardiaque dans l'amylose systémique à chaînes légères (AL), est grave et conditionne le pronostic. L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) est réalisé lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée. Classiquement la fonction systolique du ventricule gauche (VG) reste longtemps préservée.

Objectif: Etudier la fonction systolique du VG chez des patients atteints d'amylose systémique AL en échocardiographie bidimensionnelle (2D) et par la méthode 3D-speckle tracking (3D-STI) selon la classification pronostique Mayo Clinic.

Méthodes et résultats : 58 patients atteints d'amylose systémique AL ont été inclus prospectivement en Mars 2011 et Juillet 2014 au CHU de Limoges. 21 patients composent le groupe contrôle. Une ETT-2D conventionnelle était réalisée suivie de l'ETT tridimensionnelle (3D) et le 3D-STI. Les différents paramètres obtenus en 3D étaient : le 3D strain global : longitudinal, circonférentiel, radial, l'Area tracking, le 3D strain et le twist. L'âge moyen était de 66 ± 10 ans, 60% étaient des hommes, le suivi moyen était de 10 ± 10 mois. En 3D, la fraction d'éjection du VG est plus altérée dans le stade III que dans les stades II et I (39 ± 12 vs. 45 ± 8 vs. $51\pm 10\%$, $p<0,0001$) et le 3D strain global longitudinal plus altéré (-8 ± 3 vs. -11 ± 4 vs. $-15\pm 3\%$, $p<0,0001$). Tous les autres paramètres étudiés sont significativement plus altérés en stade III par rapport aux stades I et II et le groupe contrôle ($p<0,05$).

Conclusion : Les paramètres de déformation obtenus en 3D analysant la fonction systolique du VG sont altérés progressivement dans l'amylose AL et corrélés à la classification pronostique Mayo Clinic.

Mots clés : Amylose systémique AL, atteinte cardiaque, échocardiographie bidimensionnelle et tridimensionnelle, 3D speckle tracking, fonction systolique du VG, classification pronostique Mayo Clinic.

Discipline administrative : Médecine spécialisée clinique.

FACULTE DE MEDECINE LIMOGES

2 rue du Dr Marcland, 87000 LIMOGES

Left ventricular function assessment by 3D-speckle tracking transthoracic echocardiography in patients with systemic light chains amyloidosis

ABSTRACT

Background: Cardiac involvement in systemic light chain amyloidosis (AL) is a serious condition with poor prognosis. The transthoracic echocardiography (TTE) is performed when cardiac involvement is suspected. Typically the systolic function of the left ventricle (LV) remains preserved for long time.

Objective: To analyse LV systolic function in patients with systemic AL amyloidosis in two-dimensional (2D) TTE and with 3D speckle tracking (3D-STI) according to the Mayo Clinic staging.

Methods and Results: 58 patients with systemic AL amyloidosis were included prospectively from March 2011 to July 2014 at the University Hospital of Limoges. 21 patients comprised the control group. Conventional 2D-TTE was performed followed by three-dimensional TTE (3D) and 3D-STI. The various parameters obtained were 3D: 3D global strain: longitudinal, circumferential, radial, the Area tracking, 3D strain and twist. The mean age was 66 ± 10 years, 60% were male, the mean follow-up was 10 ± 10 months. In 3D, the LV ejection fraction is impaired in stage III than in stage II and I (39 ± 12 vs. 45 ± 8 vs. $51 \pm 10\%$, $p < 0.0001$) and 3D global longitudinal strain (-8 ± 3 vs. -11 ± 4 vs. $-15 \pm 3\%$, $p < 0.0001$). All other parameters studied were significantly impaired in stage III compared to stage I and II and the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The 3D settings analyzing the LV systolic function are progressively impaired in AL amyloidosis and correlated with the Mayo Clinic staging.

Mots clés : Amylose systémique AL, atteinte cardiaque, échocardiographie bidimensionnelle et tridimensionnelle, 3D speckle tracking, fonction systolique du VG, classification pronostique Mayo Clinic.

Keywords: Systemic AL amyloidosis, cardiac involvement, 2D and 3D echocardiography, 3D speckle tracking, LV systolic function, Mayo Clinic staging.

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

Etude de la fonction systolique du ventricule gauche par échocardiographie 3D speckle tracking dans l'amylose systémique à chaînes légères

Rationnel : L'atteinte cardiaque dans l'amylose systémique à chaînes légères (AL), est grave et conditionne le pronostic. L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) est réalisée lorsqu'une atteinte cardiaque est suspectée. Classiquement la fonction systolique du ventricule gauche (VG) reste longtemps préservée.

Objectif: Etudier la fonction systolique du VG chez des patients atteints d'amylose systémique AL en échocardiographie bidimensionnelle (2D) et par la méthode 3D-speckle tracking (3D-STI) selon la classification pronostique Mayo Clinic.

Méthodes et résultats : 58 patients atteints d'amylose systémique AL ont été inclus prospectivement en Mars 2011 et Juillet 2014 au CHU de Limoges. 21 patients composent le groupe contrôle. Une ETT-2D conventionnelle était réalisée suivie de l'ETT tridimensionnelle (3D) et le 3D-STI. Les différents paramètres obtenus en 3D étaient : le 3D strain global : longitudinal, circonférentiel, radial, l'Area tracking, le 3D strain et le twist. L'âge moyen était de 66 ± 10 ans, 60% étaient des hommes, le suivi moyen était de 10 ± 10 mois. En 3D, la fraction d'éjection du VG est plus altérée dans le stade III que dans les stades II et I (39 ± 12 vs. 45 ± 8 vs. $51 \pm 10\%$, $p < 0,0001$) et le 3D strain global longitudinal plus altéré (-8 ± 3 vs. -11 ± 4 vs. $-15 \pm 3\%$, $p < 0,0001$). Tous les autres paramètres étudiés sont significativement plus altérés en stade III par rapport aux stades I et II et le groupe contrôle ($p < 0,05$).

Conclusion : Les paramètres de déformation obtenus en 3D analysant la fonction systolique du VG sont altérés progressivement dans l'amylose AL et corrélés à la classification pronostique Mayo Clinic.

Left ventricular function assessment by 3D-speckle tracking transthoracic echocardiography in patients with systemic light chains amyloidosis

Background: Cardiac involvement in systemic light chain amyloidosis (AL) is a serious condition with poor prognosis. The transthoracic echocardiography (TTE) is performed when cardiac involvement is suspected. Typically the systolic function of the left ventricle (LV) remains preserved for long time.

Objective: To analyse LV systolic function in patients with systemic AL amyloidosis in two-dimensional (2D) TTE and with 3D speckle tracking (3D-STI) according to the Mayo Clinic staging.

Methods and Results: 58 patients with systemic AL amyloidosis were included prospectively from March 2011 to July 2014 at the University Hospital of Limoges. 21 patients comprised the control group. Conventional 2D-TTE was performed followed by three-dimensional TTE (3D) and 3D-STI. The various parameters obtained were 3D: 3D global strain: longitudinal, circumferential, radial, the Area tracking, 3D strain and twist. The mean age was 66 ± 10 years, 60% were male, the mean follow-up was 10 ± 10 months. In 3D, the LV ejection fraction is impaired in stage III than in stage II and I (39 ± 12 vs. 45 ± 8 vs. $51 \pm 10\%$, $p < 0.0001$) and 3D global longitudinal strain (-8 ± 3 vs. -11 ± 4 vs. $-15 \pm 3\%$, $p < 0.0001$). All other parameters studied were significantly impaired in stage III compared to stage I and II and the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The 3D settings analyzing the LV systolic function are progressively impaired in AL amyloidosis and correlated with the Mayo Clinic staging.

Mots clés : Amylose systémique AL, atteinte cardiaque, échocardiographie bidimensionnelle et tridimensionnelle, 3D speckle tracking, fonction systolique du VG, classification pronostique Mayo Clinic.

Discipline administrative : Médecine spécialisée clinique.

FACULTE DE MEDECINE LIMOGES

2 rue du Dr Marcland, 87000 LIMOGES