

**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2016

Thèse N° 3154

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 10 octobre 2016
par

Elie MARTINS

né le 26 octobre 1987, à Tulle (19)

**Relation entre la réponse hématologique et les paramètres
échographiques dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque.**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Dania Mohty
M^r le Professeur Victor Aboyans
M^r le Professeur Arnaud Jaccard
M^r le Professeur Raymond Roudaut
M^{me} le Docteur Emmanuelle Begot

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE

MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<u>P.R.A.G.</u>	
GAUTIER Sylvie	P.R.A.G. ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE

COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE

PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
--------------------------	---

CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)
--------------------	---

Remerciements

Au Professeur Mohty, de m'avoir proposé la réalisation de ce travail et de m'avoir guidé dans son élaboration.

Au Professeur Aboyans, pour votre présence durant mon internat et la confiance que vous m'accordez pour la suite.

Au Professeur Jaccard, pour votre contribution dans la réalisation de ce travail, pour l'excellente collaboration avec le centre de référence de l'Amylose et pour votre présence au sein de ce jury.

Au Professeur Roudaut, de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci également pour votre pédagogie, votre grande gentillesse et de m'avoir accueilli au sein de votre équipe durant ce semestre très enrichissant.

A Emmanuelle, de me faire le plaisir de participer à ce jury mais également pour ta compétence, ton implication et ta grande disponibilité. En te souhaitant le meilleur pour la suite.

A Julien, pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail, tes conseils avisés, ta disponibilité et ta sympathie.

A David, pour ton apport indispensable à l'élaboration de ce travail.

A Virginie, pour ta disponibilité et ton implication au sein du service.

A Nizar, pour ton aide, tes conseils et ton soutien lors du début de mon internat.

A Bruno, pour ce semestre passé à travailler avec vous et l'apport qu'il a constitué dans ma pratique médicale.

A Cécile, pour ton dynamisme, ta motivation et ton envie de partager tes connaissances.

A l'ensemble de mes co-internes de cardiologie, de réanimation et de CTCV de Limoges et de Bordeaux, pour les moments passés tout au long de ces 4 années, votre aide, votre gentillesse, votre solidarité, votre humour et en espérant continuer à travailler ensemble de nombreuses années.

A Arnaud, Nico, Micky, Thibault, Vince, Benoit, Goutade, Marton, Lolo, Claire, Berry, Seb, François, Chawal, Batou, Sylvain, Anaïs, Vava, Clacla, Xavier, Mathilde, Paul, Louis, Mr Jacquet, Pierre, Jean-To, Marie, Aude, Shoshana, Néné, Pompom, Franck et Serge pour votre présence durant toutes ces années.

A ma famille, pour vos encouragements et votre soutien tout au long de la réalisation de mes études.

A Sophie, pour ton soutien et ta présence à mes côtés.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

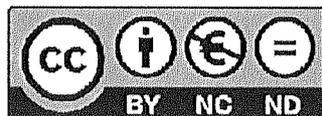


Table des matières

Résumé.....	p 17
Abstract.....	p 19
INTRODUCTION.....	p 21
I. RAPPELS SUR L'AMYLOSE CARDIAQUE	p 21
1) Physiopathologie.....	p 21
a) Amylose AL	p 22
b) Amylose à Transthyrétine	p 23
c) Amylose AA.....	p 25
2) Diagnostic de l'amylose AL.....	p 25
a) Clinique.....	p 25
b) Diagnostic histologique	p 27
c) Evaluation échographique	p 27
d) IRM	p 29
e) Imagerie nucléaire.....	p 30
f) Place des biomarqueurs.....	p 30
3) Critères d'atteinte d'organe	p 32
4) Critères de réponse	p 33
a) Réponse hématologique	p 33
b) Réponse cardiaque	p 33
5) Traitement dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque	p 34
a) Traitements spécifiques	p 34
b) Traitement symptomatiques	p 35
c) Place de la transplantation cardiaque.....	p 36
6) Pronostic.....	p 36
II. RATIONNEL DE L'ETUDE	p 37
III. OBJECTIFS DE L'ETUDES ET HYPOTHESES	p 39

MATERIELS ET METHODES	p 40
RESULTATS	p 44
I. Données démographiques, biologiques et échographiques initiales	p 44
II. Evolution des paramètres en post-chimiothérapie	p 45
III. Corrélation entre l'évolution des paramètres échographiques et paramètres biologiques	p 48
IV. Corrélation entre l'évaluation échographique initiale et critères de réponse d'organe	p 49
V. Corrélation entre l'évolution des paramètres échographiques et la survie	p 50
DISCUSSION	p 51
CONCLUSION	p 62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p 63
TABLES ET FIGURES	p 71

Résumé

Relation entre la réponse hématologique et les paramètres échographiques dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque.

Introduction : Chez les patients présentant une amylose AL, l'atteinte cardiaque représente un facteur pronostic majeur. L'efficacité du traitement est généralement évaluée par la réponse hématologique, couplée à la réponse d'organe. Cependant, la relation entre la réponse hématologique et l'évaluation des paramètres échographiques post-traitement a été jusqu'ici peu explorée.

Objectif : Analyser l'évolution des paramètres échographiques sur le plan morphologique, fonctionnel et hémodynamique chez les patients présentant une amylose AL avec atteinte cardiaque confirmée, en fonction de leur réponse hématologique post-chimiothérapie.

Méthodes et résultats : 63 patients ayant bénéficié d'une évaluation échocardiographique initialement (naïf de tout traitement) et après chimiothérapie ont été inclus dans notre étude. La réponse hématologique était définie selon 4 groupes : réponse complète (normalisation du ratio des chaînes légères libres (FLC) et négativation de l'immunofixation sérique et urinaire), très bonne réponse partielle (différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale (dFLC) <40mg/dL), réponse partielle (diminution de la dFLC >50%) et absence de réponse (diminution de la dFLC <50%). Les patients avec une réponse complète ou une très bonne réponse partielle étaient classés répondeurs tandis que les autres étaient considérés non-répondeurs.

Parmi les 63 patients inclus (âge moyen = $62,3 \pm 11,2$ ans, 51% d'hommes), 38 (60%) étaient répondeurs et 25 (40%) considérés comme non-répondeurs. A l'exception d'une proportion de tabagiques plus importante chez les non répondeurs ($p=0,021$), il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes initialement sur les critères démographiques, cliniques ou échographiques. Au suivi après chimiothérapie ($16,5 \pm 17,7$ mois), les répondeurs diminuaient significativement leurs pressions artérielles pulmonaires systoliques en comparaison aux non répondeurs ($p=0,04$). Chez les répondeurs, l'épaisseur de la paroi postérieure diminuait ($p=0,01$), les diamètres ventriculaires gauches télédiastoliques et

télé-systoliques se majoraient ($p=0,012$ et $p=0,006$ respectivement) et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était plus basse ($p=0,005$). A l'opposé, les non-répondeurs dégradèrent significativement leur 2D-strain longitudinal global (2D-GLS) ($p=0,023$) et leur fonction systolique longitudinale du ventricule droit (S'VD) ($p=0,008$). Par ailleurs, il existait une corrélation significative entre la FEVG, le 2D-GLS et certains paramètres de fonction diastolique mesurés initialement et le taux de NT-proBNP post-chimiothérapie. L'évolution du rapport E/E' était un facteur pronostic pour la survie globale.

Conclusion : L'évolution des paramètres échographiques morphologiques, fonctionnels et hémodynamiques est associée à la réponse hématologique dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque. L'évaluation pré-chimiothérapie de la FEVG, du 2D-GLS et des paramètres de fonction diastolique pourrait représenter un élément pronostic intéressant de réponse d'organe.

Mots-clés : Amylose AL, réponse hématologique, réponse échographique, réponse d'organe.

Abstract

Relationship between hematological response and echocardiographic features in patients with light chains systemic amyloidosis.

Introduction: in patients with systemic light chains amyloidosis, cardiac involvement has major impact on prognosis. The efficacy of treatment is usually assessed by the hematological response, in addition to organ response. However, the relationship between hematological response and post-treatment echocardiographic features remains poorly investigated.

Aim: We aimed to analyze the morphological, functional and hemodynamic echocardiographic parameters changes in confirmed AL patients according to their hematological response at the end of chemotherapy.

Methods and results: 63 patients with both baseline and post-treatment (i.e. end of the chemotherapy) TTE were included in our study. The hematological response was defined as 4 levels: an amyloid complete response (normal free light chain (FLC) ratio and negative serum and urine immunofixation), very good partial response (difference between involved and uninvolved FLCs [dFLC]<40mg/dL), partial response (dFLC decrease>50%), and no response(dFLC decrease<50%). Patients with complete response or very good partial response were pooled and analyzed as responders and were compared to the non-responders/partial responders.

Among the 63 included patients (age= 62.3±11.2 years, 51% of males), 38 patients (60%) were responders and 25 (40%) were considered as non-responders. Except rate of smokers which was higher among non-responders, there was no other statistical difference between the 2 groups regarding baseline clinical, demographic and TTE parameters.

At follow up and after hematological treatment (16.5±17.7months), responders showed significantly lower systolic pulmonary arterial pressure (p=0.04) as compared to non-responders. Responders had thinner posterior wall (p=0.01), higher end-diastolic and end-systolic left ventricular diameter (p=0.012 and p=0.006) and slightly lower left ventricular ejection fraction (LVEF) (p=0.005) between baseline and FU. However, non-responders significantly impaired left ventricular global longitudinal strain (2D-GLS) (p=0.023) and right

ventricular longitudinal systolic function (S'VD) ($p=0.008$) from baseline when compared to the follow-up echography. Moreover, there was a significant correlation between LVEF, 2D-GLS and diastolic function at baseline and NT-proBNP level at FU. Change of E/E' was significantly associated with survival.

Conclusion: In patients with AL and cardiac involvement, morphological, functional and hemodynamic echocardiographic parameters changes are associated with hematological response. LVEF, 2D-GLS and diastolic function may be a promising prognostic reflector of organ response.

Keywords: AL amyloidosis, hematologic response, echographic response, organ response.

Introduction

I. RAPPELS SUR L'AMYLOSE CARDIAQUE :

L'amylose est une pathologie résultant de la formation de dépôts de fibrilles insolubles au sein de la substance extracellulaire de divers tissus et organes. Ces fibrilles sont formées par des protéines sériques acquérant en se polymérisant une structure tertiaire. L'atteinte peut être localisée à un organe ou être systémique.

On distingue différents types d'amylose selon le précurseur protéique impliqué dans la formation des dépôts (cf infra). Parmi eux, l'amylose à chaînes légères (AL) est le type le plus fréquent, représentant 2/3 des amyloses diagnostiquées en France avec une incidence de 500 nouveaux cas par an(1) (2). La prévalence en France est difficilement estimée tandis qu'elle est évaluée à 6 à 10 cas /1 million d'habitants au Royaume-Uni et aux Etats-Unis(3). La pathologie touche principalement les hommes (2/3 des cas) et l'âge moyen au diagnostic est de 67 ans(4). Parmi les principaux organes atteints dans l'amylose AL, on note le rein (50 à 60% des patients selon les études)(1,5), le cœur (40 à 60%)(1,3), le foie (30%), le système nerveux (20%) et le tube digestif (jusqu'à 80% des cas selon les séries)(1,5).

1) Physiopathologie :

Les dépôts amyloïdes sont formés par l'association de protéines - spécifiques du type d'amylose - dont on dénombre actuellement plus de 30 types capables de structurer des fibrilles in vivo(6), et de composants mineurs n'étant pas à l'origine de la formation de ces fibrilles et que l'on retrouve dans tous les types d'amylose tels que le SAP (serum amyloid component, protéine plasmatique synthétisée principalement par le foie), l'apolipoprotéine E, des composants du tissu conjonctif (collagène)et de la lame basale (laminine et fibronectine)(7).

Il convient alors de distinguer l'amylose AL à laquelle nous nous intéressons spécifiquement dans cette étude dont le dépôt protéique est issu d'une chaîne légère monoclonale, des autres types d'amylose tels que l'amylose AA, héréditaire, sénile ou à apolipoprotéine A1.

a) Amylose AL :

L'amylose AL est secondaire à la formation de dépôts extracellulaires de fibrilles composées de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales, pouvant être associées ou non à ces mêmes immunoglobulines complètes. Ces immunoglobulines sont formées par un tétramère composé de 2 hétéro-dimères au sein duquel on trouve une chaîne lourde et une chaîne légère (κ ou λ) reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures. Bien que la sécrétion soit causée par une prolifération de cellules B monoclonales à type de plasmocytes dans la majorité des cas, les myélogrammes réalisés chez la plupart des patients porteurs d'une amylose AL révèlent une infiltration plasmocytaire médullaires faibles, de l'ordre de 5 à 7% en moyenne et dans seulement 40% des cas une infiltration supérieure à 10% est retrouvée, synonyme de diagnostic de myélome(1).

D'un point de vue génétique et caryotypique, l'hyperdiploïdie est moins fréquente dans l'amylose AL isolée (11%) que dans la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (30%) ainsi que dans le myélome (46%) où elle est associée à une prolifération plasmocytaire plus importante(8). En revanche, la translocation (t11 ;14) est plus fréquemment retrouvée dans l'amylose AL où elle est corrélée à une sécrétion monoclonale de chaînes légères supérieure(9).

Les autres hémopathies imputables sont de façon moins fréquente la maladie de Waldenström et le lymphome B non Hodgkinien.

Concernant les protéines précurseurs, les chaînes légères λ sont plus fréquemment impliquées (80% des amyloses AL) que les chaînes κ à la différence du myélome, probablement expliqué par une plus grande capacité à se conformer en fibrilles(4). Une modification de la structure secondaire ou tertiaire de la chaîne légère est à l'origine de la formation de dépôts riches en feuillet β plissés. Ces feuillets β sont constitués de peptides reliés entre eux par des liaisons hydrogènes et permettent aux protéines de s'agréger en proto filaments de 2 à 5nm de diamètre, eux-mêmes à l'origine de la fibrille amyloïde en s'associant par groupe de 2 à 6 proto filaments (10,11).

Les mécanismes précis à l'origine de la toxicité des dépôts amyloïdes ne sont pas encore clairement déterminés. Durant de nombreuses années, l'hypothèse principale était que cette toxicité résultait directement des dépôts amyloïdes qui de façon mécanique engendrait une barrière autour des cellules, empêchant alors la réalisation des échanges nutritionnels

nécessaires et favorisait la phagocytose par les macrophages, provoquant finalement les dégâts tissulaires(12,13). Cependant, des études plus récentes ont démontré que les précurseurs solubles sont plus cytotoxiques que les dépôts amyloïdes, ceci étant expliqué par plusieurs mécanismes. Les phénomènes d'oxydoréductions semblent être l'un d'eux via l'internalisation des chaînes légères d'immunoglobulines dans les cardiomyocytes, provoquant alors un déséquilibre à l'origine d'un stress oxydatif pour la cellule et impactant le stockage intracellulaire calcique(14). Il en résulte alors pour le cardiomyocyte une altération des phénomènes de contraction et relaxation et ce de façon indépendante de l'existence des dépôts fibrillaires. L'apoptose semble également être impliquée dans ces phénomènes cytotoxiques, également par l'internalisation des chaînes légères et via l'activation de la protéine p 38, une MAP-Kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase) pro-apoptotique(15). Enfin, de façon plus spécifique à l'atteinte cardiaque, les dépôts amyloïdes joueraient cependant jouer un rôle au niveau de la microcirculation. S'il a été démontré que les dépôts n'engendrent pas d'obstruction intraluminale de la circulation coronaire épicaudique, la microcirculation coronaire notamment intramurale serait suffisamment impactée pour être à l'origine de phénomènes ischémiques(16).

b) Amylose à transthyréline:

La transthyréline est une protéine sérique produite à 98% par le foie dont un des principaux rôles est de transporter la thyroxine et le rétinol. Elle est le second précurseur le plus fréquemment responsable d'amylose cardiaque. On distingue 2 grands types d'amylose à transthyréline: l'amylose héréditaire (ATTR) (également appelée polyneuropathie amyloïde familiale, FAP) et l'amylose sénile (WTTR pour Wild-Type Tranthyretin-Related).

Amylose héréditaire (ATTR) :

Des mutations concernant plusieurs protéines (fibrinogène, apolipoprotéine A1 et A2) peuvent être à l'origine d'amylose héréditaire mais la mutation la plus fréquemment impliquée est celle concernant la transthyréline puisqu'on estime qu'elle représente 5% de l'ensemble des amyloses(4).

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante avec plus de 100 mutations identifiées à ce jour, toutes concernant le chromosome 18 porteur du gène TTR(17) et liée à un pronostic

différent selon la mutation concernée (18). La prévalence de ces mutations varient selon l'ethnie et la localisation géographique, cependant la mutation Val30Met est la plus fréquente à travers le monde et Val122Ile et Thr60Ala prédominent dans l'amylose TTR avec atteinte cardiaque(19,20). D'un point de vue phénotypique, les symptômes apparaissent généralement après la cinquième décennie. L'atteinte du système nerveux périphérique et ses manifestations à type de dysesthésie, troubles moteurs et dysautonomie sont les plus fréquentes. L'atteinte cardiaque, elle, varie donc selon la mutation concernée, apparaissant généralement plus tardivement et étant probablement sous-diagnostiquée chez le sujet âgé où elle peut parfois être imputée à tort à une hypertrophie ventriculaire liée à l'hypertension artérielle. Les autres atteintes d'organe sont de manière plus rare, rénale et oculaire (glaucome ou dépôts vitréens).

Amylose sénile (WTTR) :

L'amylose TTR sénile a une prévalence plus importante que l'amylose héréditaire puisqu'elle a été estimée à 8,5% de l'ensemble des amyloses dans une cohorte de la Mayo Clinic (Minnesota, USA)(4). De plus, des dépôts amyloïdes sont retrouvés en autopsie dans 25% des cas chez les patients de plus de 80 ans(21), avec une significativité clinique variable. La transthyrétine deviendrait de façon progressive structurellement instable chez le sujet âgé, permettant alors sa modification conformationnelle à l'origine des dépôts amyloïdes(22). La principale atteinte d'organe est cardiaque, avec à l'instar de l'amylose héréditaire, de fréquents diagnostics de cardiopathie hypertensive posés en excès compte tenu du terrain sur lequel elle survient (âge médian de 75 ans au diagnostic et nette prédominance masculine (91% des cas) dans une récente série(23)). Le syndrome du canal carpien représente la deuxième atteinte d'organe, précédant généralement dans le temps l'atteinte cardiaque. L'expression clinique est globalement moindre que dans l'amylose AL ou héréditaire, expliquant le fait qu'elle soit probablement sous-estimée.

c) Amylose AA :

L'amylose AA survient chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique avec en premier lieu les arthrites chroniques (la polyarthrite rhumatoïde, responsable de 23 à 51% des cas selon les séries(24), la spondylarthrite ankylosante ou encore l'arthrite juvénile), pour lesquelles les récents progrès des traitements anti-inflammatoires ont permis indirectement la diminution de l'incidence de l'amylose AA(24,25). Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn), les infections chroniques (tuberculose), les néoplasies, les vascularites peuvent également se compliquer d'amylose AA(26). La protéine amyloïde sérique A, protéine de la phase aiguë de la réaction inflammatoire sécrétée par le foie, est le précurseur responsable de l'amylose AA. Elle est régulée par l'action des interleukines (IL-1 et IL-6) et dans un contexte de maladies inflammatoires chroniques, sa concentration sérique atteint un seuil critique favorisant son agrégation en amas riches en feuilletts β plissés à l'origine des dépôts amyloïdes, de façon similaire aux autres précurseurs protéiques(27). Le rein, le foie et la rate sont les principaux organes cibles. L'atteinte cardiaque est plus anecdotique, estimée à 2% des cas d'amylose AA(4).

2) Diagnostic de l'amylose AL:

a) Clinique:

Tous les organes à l'exception du système nerveux central peuvent être atteints.

Atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque est variable : elle se présente classiquement dans 50% des cas sous la forme de dysfonction diastolique au moment du diagnostic(11). L'infiltration amyloïde est responsable du développement progressif, en l'absence de traitement efficace, d'une cardiopathie restrictive se manifestant par l'apparition d'une asthénie, de dyspnée d'aggravation progressive et d'œdèmes des membres inférieurs, symptômes aspécifiques pouvant expliquer le retard au diagnostic. La survenue de syncope n'est pas rare (14% des cas) et représente un facteur de mauvais pronostic(28). Elle est plurifactorielle, pouvant survenir à l'effort ou en postprandial dans ce contexte de cardiopathie restrictive, liée à une

hypovolémie efficace sur une déplétion hydrosodée trop importante secondaire à l'utilisation de diurétiques d'autant plus lorsqu'elle couplée à une dysautonomie, en rapport avec une atteinte des tissus de conduction (bloc auriculo-ventriculaire ou dysfonction sinusale) ou enfin avec l'existence de troubles du rythme ventriculaire(3). Sur le plan électrocardiographique, un microvoltage avec un QRS<5mm dans les dérivations frontales et un aspect de pseudo-infarctus avec un rabaillage des ondes r dans les dérivations précordiales sont les signes les plus fréquemment retrouvés avec une fréquence respectivement de 46 et 47% sur une série de 127 cas d'amylose AL(29). Cette même série recensait les autres signes ECG existants avec notamment les troubles de conduction à type de BAV de 1^{er} degré (21% des cas), BAV 2 ou 3 (3%), bloc de branche droit (9%) et gauche (BBG) (5,5%) ainsi que les troubles du rythme tels que la fibrillation atriale ou le flutter (10%), les extrasystoles ventriculaires(13%) et la tachycardie ventriculaire (1%). A noter que la présence de BBG semble nettement plus fréquente dans l'amylose sénile que l'amylose AL (respectivement 40% et 4% des cas dans une autre série(30)).

Atteintes extracardiaques :

De façon abrégée, l'atteinte rénale est retrouvée dans 2/3 des cas d'amylose AL avec une insuffisance rénale au diagnostic pour 20 à 45% des patients(1,31). L'atteinte est principalement glomérulaire, conduisant à la survenue d'une protéinurie pouvant évoluer vers un syndrome néphrotique. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la dialyse dans un délai médian de 13,8 mois(32). L'atteinte neurologique se caractérise par un tableau de polyneuropathie sensorimotrice, un syndrome dysautonomique (gastroparésie) ou un syndrome du canal carpien (atteinte bilatérale fréquente). L'atteinte digestive est étroitement liée à la dysautonomie, générant ainsi diarrhées, vomissements et malabsorption. On note au niveau cutanéomuqueux 2 signes classiquement décrits : l'hématome périorbitaire pouvant être bilatéral ainsi que la macroglossie. Les manifestations hémorragiques ne sont pas rares, affectant divers appareils avec une gravité variable. Elles sont plurifactorielles, principalement expliquée par un déficit en facteur de coagulation (F. X notamment) mais également par une majoration de la fibrinolyse ou une dysfonction plaquettaire.

b) Diagnostic histologique de l'amylose AL :

Le diagnostic de certitude de l'amylose AL repose sur l'analyse histologique réalisée sur des échantillons prélevés par biopsies de natures diverses. Des biopsies de tissus périphériques sont réalisées en première intention, notamment sur les glandes salivaires accessoires ou de graisses abdominales. Si l'examen est non contributif, un prélèvement d'un des organes profonds atteints sera effectué (rein, foie, cœur), en prenant en compte le risque accru de ces prélèvements (insuffisance tricuspide par prolapsus dans l'exemple des biopsies endomyocardiques(33)). L'analyse au microscope optique permet de visualiser des dépôts colorés par le rouge Congo et présentant un dichroïsme et une biréfringence jaune/vert en lumière polarisée. L'analyse en microscopie électronique peut-être utile lorsque celle au rouge Congo est insuffisante, en permettant de visualiser les fibrilles amyloïdes (1,3).

Il est ensuite nécessaire de préciser la nature des dépôts amyloïdes. L'immunofixation des protéines sériques et/ou urinaires et le dosage néphélométrique peuvent être pris en défaut, notamment chez le sujet âgé où l'existence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée peut coexister de façon fortuite avec la présence d'une amylose sénile par exemple(4,34). Des techniques protéomiques de spectroscopie de masse se développent actuellement, permettant l'analyse des dépôts amyloïdes avec une excellente sensibilité et spécificité(35).

c) Evaluation échographique :

L'atteinte cardiaque de l'amylose se caractérise sur le plan morphologique en échographie 2D et en Mode TM en premier lieu par un épaississement de la paroi myocardique secondaire à l'infiltration amyloïde. Le myocarde présente par ailleurs un aspect granité et brillant très évocateur (sensibilité de 87% et spécificité de 81% dans une série de 1987(36)) cependant non spécifique car également retrouvé en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire, de cardiomyopathie hypertrophique primitive ou chez l'insuffisant rénal. Toujours d'un point de vue morphologique, il est classiquement retrouvé des cavités ventriculaires gauches de taille normale voire réduite associées à une dilatation biatriale. Cette dilatation est liée à l'élévation chronique des pressions de remplissage des oreillettes secondaire à la dysfonction diastolique survenant dans cette cardiopathie mais aussi à l'atteinte atriale par les chaînes légères (37) (cf

infra). Par ailleurs, un épaississement des feuillets valvulaires et des muscles papillaires a depuis longtemps été mis en évidence (38). On note également la possibilité d'une hypertrophie de la paroi ventriculaire droite ($>7\text{mm}$)(39) qui représente un facteur de mauvais pronostic. Un épanchement péricardique de faible abondance est présent de façon relativement fréquente(40), évoluant rarement vers la tamponnade. La présence de thrombus intracardiaque n'est pas rare (27 à 33% des cas d'amylose cardiaque selon les séries) et plus fréquemment retrouvée dans l'amylose AL avec un risque accru lorsqu'il y a association avec une dysfonction diastolique, justifiant pour certains auteurs d'une prévention par anticoagulation efficace précoce dans ces cas de figure(41,42).

La fonction diastolique est précocément altérée avec un profil transmitral à type de trouble de la relaxation ($E/A < 1$) et un temps de relaxation isovolumique (TRIV) allongé dans les formes peu avancées ($SIV = 12$ à 15mm), évoluant ensuite vers un profil restrictif (E/A) associé à un raccourcissement du temps de décélération de l'onde E dans les formes plus sévères ($SIV \geq 15\text{mm}$)(43). De plus, une altération de l'onde e' en doppler tissulaire à l'anneau mitral est un indice précoce de dysfonction diastolique(44).

Concernant la fonction systolique, la fraction d'éjection ventriculaire gauche reste globalement préservée(45). Cependant d'autres indices permettent de mettre en évidence une dysfonction myocardique intrinsèque de façon précoce notamment en utilisant le strain et strain rate en doppler tissulaire (TDI) dont la détérioration signe l'atteinte de la fonction systolique longitudinale avant même l'apparition d'anomalie échographique en 2D ou la dégradation de la fonction systolique en doppler tissulaire seule (onde S' à l'anneau mitral)(46,47). L'atteinte amyloïde altère sévèrement la déformation myocardique sur l'ensemble des paramètres (longitudinal, radial et circonférentiel). Cette altération des indices de déformation dans l'amylose est plus marquée que dans les autres étiologies d'HVG et semble pouvoir les différencier sur ces paramètres(48). Par ailleurs, il existe une bonne corrélation entre le strain-TDI et 2D strain (2D speckle tracking)(49) qui met classiquement en évidence une altération de la contractilité des segments basaux et médians et par opposition, un respect de l'apex (apical sparing)(50). Cette atteinte, inverse à l'évolution de la contraction myocardique physiologique (décroissance progressive de la base vers l'apex), pourrait s'expliquer par une infiltration préférentielle des régions basales par les dépôts amyloïdes(48). L'utilisation de cartographie myocardique (strain polar-map) permet de prédire de façon reproductible le type d'atteinte en cas d'hypertrophie ventriculaire (amylose

cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique ou HVG hypertensive)(51). D'un point de vue pronostic, l'altération du strain longitudinal global 2D (seuil à -11,78%) est un facteur indépendant péjoratif sur la mortalité dans l'amylose AL(52). De façon similaire, l'altération du strain obtenu en 3D semble également être corrélée à l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL et représente un outil prometteur(53).

Concernant les divers types d'amylose, bien que leurs pronostics respectifs soient différents, aucune variation significative n'existe sur les paramètres échographiques standards (épaisseur myocardique, dimensions ventriculaires, fonction diastolique) pour l'amylose AL et l'amylose héréditaire(54). Une étude un peu plus récente confirme les résultats précédents mais a cependant permis de mettre en évidence une altération de la fonction systolique ventriculaire sur le strain longitudinal plus importante dans l'amylose AL que dans l'amylose héréditaire(55).

d) IRM :

L'IRM cardiaque permet une mesure précise de la taille du septum interventriculaire, des cavités ou encore de la paroi libre du ventricule droit. Son principal atout réside cependant dans sa capacité à caractériser les tissus notamment le milieu extracellulaire de la paroi myocardique, notamment en cas de dépôt amyloïde. En effet, le réhaussement tardif après réinjection de gadolinium est très évocateur (sensibilité de 97%), le plus fréquemment sous endocardique mais pouvant également être transmural ou bien avec un aspect en mosaïque (« patchy »)(56). Ce réhaussement tardif permet un diagnostic précoce, pouvant précéder l'atteinte échocardiographique, et permet également de différencier une cardiopathie amyloïde d'une autre cardiopathie avec HVG. Par ailleurs, elle est également corrélée aux facteurs pronostics que sont la classe fonctionnelle NYHA, l'index de masse ventriculaire gauche, les biomarqueurs (troponine T et BNP, cf infra) et ce d'autant plus que réhaussement est important (transmural dans les formes les plus évoluées).

e) Imagerie nucléaire :

Les dérivés phosphatés au technétium 99 marqué (99mTc) se fixent sur la transthyrétine dans le myocarde mais pas sur les chaînes légères d'immunoglobulines(57). Par conséquent, la scintigraphie au 99mTc permet de distinguer les dépôts amyloïdes à transthyrétine (amylose sénile ou mutée) des autres types tels que les dépôts amyloïdes (amylose AL) qui ne fixent pas(58).

f) Place des biomarqueurs :

L'atteinte cardiaque dans l'amylose étant un des facteurs les plus péjoratifs en termes de survie dans l'amylose, les biomarqueurs avec notamment le BNP, NT-proBNP et la troponine T, ont désormais une place primordiale pour évaluer le pronostic et la réponse thérapeutique dans l'amylose AL. Leur intérêt dans l'amylose cardiaque réside dans la dysfonction diastolique et l'élévation des pressions de remplissage, caractéristiques propres à la pathologie. Une élévation du NT-proBNP (seuil>152pmol/L) est associée à une surmortalité importante dans l'amylose AL (72% vs 7,6% à 1an)(59). De plus, une élévation du NT-proBNP (seuil>39pmol/L) chez les patients porteurs d'une amylose AL sans atteinte cardiaque serait prédictive de la survenue d'une atteinte cardiaque ultérieure (47% vs 10% sur un suivi médian de 60 mois)(60).

De même, une élévation de la troponine est un marqueur de mauvais pronostic dans l'amylose AL(61). L'utilisation combinée du NT-proBNP (ou BNP) et de la troponine (T ou us) a permis d'établir la classification pronostic de la Mayo Clinic en 2004 définie par 3 stades selon qu'aucun, 1 ou les 2 biomarqueurs soient élevés (**Tableau 1**)(62). Une réactualisation de ce score, prenant en compte des marqueurs biologiques de la prolifération monoclonale notamment les chaînes légères libres circulantes (avec un seuil fixé à 18 mg/dL concernant la différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale (dFLC)) a été mise au point en 2012 (**tableau 1bis**), avec une survie médiane respective de 94,1; 40,3; 14 et 5,8 mois selon qu'aucun, 1, 2 ou les 3 marqueurs soient élevés(63). Une étude de 2013(64) s'intéressant de façon spécifique aux patients en stade III de la Mayo Clinic (classification de 2004), a mis en évidence qu'une pression artérielle systolique <100mmHg et qu'une élévation du NT-proBNP >8500ng/L représentaient des

facteurs indépendants de mauvais pronostic sur la survie et permettait d'établir au sein de ce stade des sous-groupes selon que le patient ne présentait aucun, 1 ou 2 de ces critères avec une survie médiane respective de 26, 6 et 3 mois.

L'utilisation de ces scores présente un intérêt thérapeutique, notamment pour évaluer le risque avant une éventuelle greffe de cellules souches autologues (cf infra).

Tableau 1 : Score pronostic d'atteinte cardiaque de la Mayo Clinic (2004)

Stade	NT-proBNP et Troponine T*
I	Troponine T < 0,035 µg et NT-proBNP < 332 ng/L
II	Troponine T < 0,035 µg ou NT-proBNP < 332 ng/L
III	Troponine T > 0,035 µg et NT-proBNP > 332 ng/L

*Valeurs pour BNP à 100 ng/L et Troponine ultra-sensible à 0,07 µg/L

Tableau 1bis : Score pronostic révisé d'atteinte cardiaque de la Mayo Clinic (2012)

Stade	Nombre de marqueur(s) supérieur(s) au seuil défini*
I	0
II	1
III	2
IV	3

*NT-proBNP ≥ 1800 ng/L ; Troponine T ≥ 0,025 µg/L ; dFLC ≥ 18 mg/dL

dFLC : différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale.

3) Critères d'atteinte d'organe :

Les critères de consensus d'atteinte d'organe dans l'amylose AL ont été défini par le congrès de la Société Internationale d'Amylose de Tours en 2004(65) puis réactualisé au congrès de Rome en 2010(11,66) (Tableau 2). L'atteinte cardiaque est définie par une biopsie positive associée à des signes cliniques ou biologiques évocateurs. Le diagnostic peut être posé par une biopsie d'un site périphérique (glandes salivaires accessoires, graisse sous-cutanée, rectale) associée à une élévation du NT-proBNP (en l'absence d'insuffisance rénale ou de fibrillation atriale) ou une hypertrophie septale à l'échocardiographie (SIV>12mm), en l'absence d'autre cause cardiaque évidente. Si aucune biopsie périphérique n'est contributive alors on a recours à une biopsie myocardique si la suspicion clinique est forte.

Tableau 2. Définition actualisée de l'atteinte d'organe dans l'amylose AL (Congrès de Rome 2010).

Atteinte d'organe ou de tissu	Critères
Rein	Protéinurie/24h≥0,5g/ jour, avec prédominance sur l'albumine
Cœur	NT-proBNP>332ng/L (en l'absence d'insuffisance rénale ou de fibrillation atriale) ou épaisseur septale en diastole> 12mm en échographie, sans autre cause cardiaque
Foie	Flèche hépatique>15cm sans insuffisance cardiaque ou phosphatase alcaline >1,5N
Système nerveux	Périphérique : déficit sensitivomoteur bilatéral des membres inférieurs Autonome : gastroparésie, troubles mictionnels en l'absence d'atteinte directe d'organe
Tube digestif	Biopsie associée aux symptômes digestifs
Poumons	Biopsie associée aux symptômes pulmonaires
Tissus mous	Macroglossie, arthropathie, claudication des membres inférieurs (imputable à une atteinte vasculaire amyloïde), lésions cutanées, myopathie (biopsie ou pseudohypertrophie), ganglions, syndrome du canal carpien.

4) Critères de réponse :

On distingue la réponse hématologique et la réponse d'organe.

a) Réponse hématologique :

Les critères de réponse hématologique sont basés sur l'analyse des chaînes légères permettant de classer les patients en 4 groupes (Répondeurs, très bon répondeurs, répondeurs partiels ou non répondeurs) (Tableau 3)(67).

Tableau 3. Critères de réponse hématologique.

Réponse hématologique	Critères
Réponse complète (RC)	Ratio des chaînes légères libres normal, immunofixation sérique et urinaires normales
Très bonne réponse partielle (TBRP ou VGPR)	dFLC < 40mg/L
Réponse partielle (RP)	Baisse de la dFLC > 50%
Non-réponse	Baisse de la dFLC < 50%

dFLC : différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale.

b) Réponse cardiaque :

La réponse d'organe sur le plan cardiaque est également fortement corrélée à la survie (cf infra). Dans cette même étude, des critères pronostics basés sur l'évolution des biomarqueurs (NT-proBNP et Troponine) et de la classe NYHA ont été validés pour définir la réponse ou la progression sur le plan cardiaque (Tableau 4). L'impact de l'amélioration échographique de la fraction d'éjection semblait intéressant mais n'a pu être validée par manque de puissance dans la cohorte de validation. Par ailleurs, aucune corrélation n'était mise en évidence concernant l'évolution de la mesure du SIV. L'hypothèse d'un temps de suivi trop court était évoquée.

Tableau 4. Critères de réponse cardiaque

Critères de réponse d'organe (cœur)	Valeurs-seuils
Amélioration de la classe NYHA	≥ 2 classes si NYHA 3 ou 4 initialement
Réponse du NT-proBNP	Diminution > 30% et > 300ng/L si ≥ 650ng/L en initial
Progression du NT-proBNP	Majoration > 30% et > 300ng/L
Progression de la troponine	Majoration ≥ 33%

5) Traitement dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque:

On distingue les traitements ciblant spécifiquement les précurseurs protéiques de l'amylose des traitements symptomatiques spécifiques de l'organe atteint.

a) Traitements spécifiques :

Ces molécules pour la plupart cytotoxiques, visent une diminution des clones à l'origine de la sécrétion des précurseurs protéiques des dépôts amyloïdes, qu'ils soient plasmocytaires, lymphoplasmocytaires ou lymphocytaires(1), afin d'obtenir une réponse hématologique, important facteur pronostique sur la survie.

Dans l'amylose AL, l'association de Dexaméthasone et de Melphalan (agent alkylant) (protocole M-Dex), est la plus utilisée permettant 60% de réponse hématologique (dont 25% de réponse complète) et 50% de réponse clinique(1,68). L'utilisation de la Dexaméthasone, de par son risque important de surcharge hydrosodée, impose une adaptation des traitements diurétiques pour optimiser la volémie et justifie donc une étroite collaboration entre hématologues cardiologues.

L'utilisation plus récente de molécules telles que le Bortezomib (inhibiteur du protéasome), se développe en pratique courante.

Ainsi, en France, les protocoles thérapeutiques sont basés sur la sévérité de l'atteinte cardiaque (selon le score de la Mayo Clinic) puis adaptés à la réponse hématologique au fil du traitement et des cures, le Bortezomib étant utilisé chez les patients non répondeurs et ce d'autant plus précocément que l'atteinte cardiaque est sévère (1).

Aux Etats-Unis, le recours à un traitement à haute dose de Melphalan associée à une autogreffe de cellules souches est pratiqué chez des patients rigoureusement sélectionnés (patients jeunes, absence de cardiopathie amyloïde sévère, d'hypotension artérielle majeure, de syncope...). Cependant, devant les résultats d'une étude multicentrique issue de notre centre et objectivant une efficacité comparable du protocole M-Dex en comparaison au traitement intensif avec greffe autologue, mais avec une toxicité moindre permettant une survie accrue (56,9 vs 22,2mois, $p=0,04$)(68), ce schéma est peu utilisé en France(1,3). Le traitement étant basé sur la réponse hématologique et la réponse d'organe clinique, celles-ci doivent être évaluées de façon rapprochée afin d'adapter au mieux et le plus précocement possible la thérapeutique proposée.

b) Traitements symptomatiques :

L'utilisation d'une grande partie des traitements habituels de l'insuffisance cardiaque peut se révéler inefficace voire délétère dans l'amylose cardiaque, de par ses spécificités physiopathologiques.

Ainsi, le recours aux β -bloquants peut engendrer une diminution du débit cardiaque qui chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie restrictive est fréquence-dépendant. De même, les digitaliques et surtout les inhibiteurs calciques peuvent s'accumuler dans les tissus amyloïdes et exposer à un risque de surdosage.

De plus, l'atteinte du système nerveux autonome et les fréquentes hypotensions artérielles qui y sont liées, potentialisent le risque d'utilisation de ces médicaments et notamment des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes du système rénine-angiotensine(3). Les diurétiques de l'anse sont toutefois primordiaux dans le maintien d'une volémie efficace et de pressions de remplissage correctes chez ces patients porteurs de cardiomyopathie restrictive.

L'amiodarone est quant à elle le traitement de choix des troubles du rythme qu'ils soient ventriculaires ou supraventriculaires.

La midodrine (α -agoniste) peut-être proposée pour lutter contre l'hypotension orthostatique générée par la dysautonomie.

c) Place de la transplantation cardiaque :

La transplantation cardiaque semble pouvoir apporter un bénéfice en terme de survie chez une catégorie de patients bien sélectionnés avec notamment l'absence d'atteinte d'organe autre que le cœur ainsi qu'une réponse hématologique complète afin d'éviter les récurrences sur le greffon. La stratégie classiquement adoptée implique la transplantation cardiaque suivie d'une chimiothérapie puis d'une greffe de cellules souches autologues. Celle-ci permettrait d'améliorer la survie chez les patients présentant ce profil(69). Concernant les résultats de la transplantation cardiaque chez les patients porteurs d'une cardiopathie amyloïde en comparaison aux patients transplantés pour une autre indication, les résultats divergent selon les études, certaines mettant en évidence des résultats comparables en terme de survie(70) tandis que d'autres font état d'une survie moins importante dans l'atteinte amyloïde(71,72). Une série de la Mayo Clinic portant sur des patients atteints d'amylose AL hautement sélectionnés et ayant pu bénéficier d'une transplantation cardiaque, rapporte une survie de 77% à un an, de 43% à 5 ans, une survie médiane de 6,3 ans chez les patients pouvant bénéficier de la greffe autologue de cellules souches et de 10,8 ans chez ceux pour lesquels la rémission complète était atteinte(73).

6) Pronostic :

L'amylose AL est une pathologie pour laquelle l'existence d'une atteinte cardiaque et sa sévérité représentent le principal facteur pronostic. Ainsi, le recours aux nouvelles lignes de traitement permet d'obtenir une survie globale médiane aux alentours de 5 ans (68,74). Cependant pour les patients avec une atteinte cardiaque sévère (stade 3 de la Mayo Clinic), la survie médiane est bien moindre, puisqu'estimée à 8,4 mois(62). La précocité de la prise en charge est par conséquent un élément clé du pronostic.

A titre de comparaison, la survie médiane des patients atteints d'amylose héréditaires (ATTR) est de près de 5 ans (56,8 mois)(75), tandis qu'elle est de 6 à 8 ans dans l'amylose sénile selon les séries (3,76).

II. RATIONNEL DE L'ETUDE :

Evolution des paramètres échocardiographiques après traitement:

L'évolution des paramètres échographiques après traitement chez les patients présentant une amylose AL avec atteinte cardiaque reste incertaine malgré l'existence de quelques données limitées.

Sur le plan structurel du myocarde, en dehors de quelques case-report (77,78) un certain nombre d'essais cliniques ont permis en parallèle de leurs objectifs principaux de décrire l'évolution de l'épaisseur septale, paramètre échographique majeur dans l'amylose cardiaque. Ainsi, ceux-ci semblaient mettre en évidence une diminution de l'épaisseur septale après traitement chez certains patients sans que ces variations ne paraissent significatives, venant principalement du fait que les échantillons concernés étaient peu importants (74,79). Par ailleurs, lorsqu'elle était constatée, cette diminution septale ne semblait pas corrélée à la réponse hématologique(80,81). Cependant, une étude rétrospective de 2011 visant à évaluer l'évolution de l'épaisseur septale selon la réponse hématologique après chimiothérapie par fortes doses de Melphalan puis greffe autologue de cellules souches a mis en évidence une diminution de celle-ci chez les répondeurs ($12,1 \pm 2,5$ mm initialement versus $11,1 \pm 2,3$ mm post-traitement, $p=0,0016$), absente chez les non répondeurs ($12,7 \pm 2,5$ mm vs $13,0 \pm 3,5$ mm, $p=0,21$) avec une différence significative en post-traitement entre les 2 groupes ($p=0,0018$) (82).

D'un point de vue structurel et hémodynamique, une étude rétrospective australienne de 2013, s'est intéressée à la réponse échographique de 30 patients porteurs d'une amylose cardiaque AL tous en rémission hématologique après chimiothérapie par Melphalan puis greffe de moelle osseuse(83). Les paramètres évalués étaient l'épaisseur septale et de la paroi postérieure, la surface de l'oreillette gauche (OG) et la fonction diastolique. Après un suivi moyen post-traitement de 25mois et 21,5 mois post-obtention de la rémission hématologique, une amélioration de certains paramètres échographiques a été mise en évidence chez 50% des patients avec dans ce groupe une diminution de l'épaisseur septale ($15,0 \pm 2,5$ mm vs $10,7 \pm 1,3$ mm, $p<0,0001$), de la paroi postérieure ($14,0 \pm 3,4$ mm vs $9,8 \pm 1,08$ mm, $p<0,0001$), de la taille de l'OG ($25,7 \pm 7,6$ cm² vs $20,3 \pm 4,8$ cm², $p=0,003$) et une

amélioration de la fonction diastolique passant d'une dysfonction diastolique de grade 2 à une dysfonction de grade 1 voire à une fonction diastolique normale ($p=0,001$). Aucune évolution n'était cependant constatée dans ce groupe concernant la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($p=0,139$). Ces résultats soulignent donc le fait qu'après une période de suivi suffisante, les paramètres échographiques peuvent évoluer chez certains patients répondeurs sur le plan hématologique. De façon plus intéressante, la réponse échographique était hautement prédictive d'une meilleure survie que chez les patients non répondeurs ($p<0,001$). Il n'existe pas à notre connaissance d'étude visant spécifiquement à analyser une éventuelle corrélation entre la réponse hématologique et la réponse échocardiographique sur des critères structurels et hémodynamiques, à l'exception d'un abstract de 2010 dont les résultats exposés semblent en faveur d'une diminution de l'épaisseur du SIV et d'une stabilisation de la dysfonction diastolique chez les patients répondeurs sur le plan hématologique(84).

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE ET HYPOTHESES :

L'objectif principal de notre étude est donc : 1) d'analyser l'évolution des paramètres échographiques structurels, fonctionnels et hémodynamiques après traitement par chimiothérapie chez les patients présentant une amylose AL avec atteinte cardiaque et 2) d'évaluer s'il existe une corrélation entre la réponse hématologique et l'évolution des paramètres échocardiographiques.

Nous émettons l'hypothèse que le traitement par chimiothérapie permettrait une amélioration des paramètres échographiques et notamment morphologiques et hémodynamiques chez les patients répondeurs sur le plan hématologique.

Les 2 objectifs secondaires sont :

1) de déterminer s'il existe une corrélation entre les paramètres échographiques et les biomarqueurs, à l'évaluation initiale puis au suivi, mais également s'il existe une corrélation entre l'évolution de chacun d'eux.

Nous faisons ainsi l'hypothèse que l'évolution des paramètres échographiques est corrélée à celle des biomarqueurs et donc potentiellement à la réponse d'organe. Nous supposons également que l'évaluation échographique initiale pourrait être prédictive de l'évolution des biomarqueurs post-traitement et par extension de cette même réponse d'organe.

2) de mettre en évidence un facteur pronostic sur la survie concernant l'évolution post-chimiothérapie de chacun des paramètres échographiques évalués.

Matériels et méthodes

Notre travail a consisté en une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, effectuée à partir de la base de données du centre national de référence maladies rare, amyloses AL et autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales localisé dans le service d'hématologie du CHU de Limoges et de néphrologie du CHU de Poitiers. Cet observatoire de données regroupait non seulement les patients suivis sur les CHU de Limoges et de Poitiers mais également des patients provenant d'autres centres français et adressés au CHU de Limoges pour lesquels le centre national de référence disposait de données.

Les patients sélectionnés à partir de cette base de données devaient remplir les critères d'inclusion suivants :

- 1) patients porteurs d'une amylose AL confirmée par méthode histologique et immunohistochimique,
- 2) présentation d'une atteinte cardiaque selon le dernier consensus d'atteinte des organes(65),
- 3) bénéficier d'une ligne de traitement avec au moins un cycle de chimiothérapie,
- 4) évaluation de la réponse hématologique au suivi : disponible,
- 5) évaluation échocardiographique réalisée initialement puis en suivi post-traitement réalisée avec un délai minimal d' 1 mois.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- 1) patients pour lesquels la réponse hématologique n'était pas évaluée ou évaluable en suivi,
- 2) Tous patients transplantés cardiaques que ce soit avant l'évaluation ou lors du suivi.

La réponse hématologique était évaluée selon les critères de consensus basés sur le dosage des chaînes légères classant les patients en 4 groupes selon la réponse(67) :

- réponse complète (RC : Ratio des chaînes légères libres normal, immunofixation sérique et urinaires normales),
- très bonne réponse (Very Good Partial Responder (VGPR) : dFLC < 40mg/L),
- réponse partielle (PR : baisse de la dFLC > 50%)
- absence de réponse (NR : baisse de la dFLC < 50%).

Pour réaliser notre analyse, nous avons groupé les répondeurs complets et très bons répondeurs en une catégorie (Répondeurs) et les répondeurs partiels et les non répondeurs en une autre (Non répondeurs). Le dosage des chaînes légères ainsi que les autres paramètres biologiques étaient réalisés lors de l'évaluation initiale et en post-traitement. Le statut de réponse était basé sur les dosages réalisés lors de l'évaluation échographique post-traitement ou s'il n'y en avait pas le même jour, sur les dosages effectués le plus proche possible dans le temps.

Lorsque plusieurs échographies cardiaques étaient disponibles durant le suivi, nous avons choisi la plus complète et/ou celle avec le délai post-évaluation initial le plus long. Afin de minimiser le nombre de données manquantes, les comptes-rendus d'échographie des patients sélectionnés ainsi que les images associées ont tous été relus afin de compléter la base concernant les valeurs ayant pu être omises initialement.

Concernant la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'estimation donnée correspondait à une évaluation globale par la méthode de Simpson en Biplan mais également combinant l'estimation visuelle ou la méthode selon la formule de Teicholz. De plus, lorsque la FEVG était notée « normale » ou « préservée » dans les comptes-rendus nous considérons qu'elle était estimée à 60%. De même pour les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS), la mention « normales » était considérée à 25mmHg. Pour l'analyse du 2D-strain longitudinal global (2D-GLS), les valeurs étaient données en négatif comme d'usage, y compris pour l'utilisation des delta (cf plus bas) (un delta négatif signifiant donc une amélioration du strain).

Analyse statistique :

La comparaison des populations sur les variables qualitatives a été faite au moyen d'un test du Chi carré. Chaque variable a été analysée afin de déterminer leur caractère paramétrique ou non. Les variables paramétriques ont été étudiées en utilisant un test t de Student et les variables non paramétriques un test de Kolmogorov-Smirnov.

Evolution des paramètres échographiques :

Dans un premier temps nous avons comparé les données mesurées initialement (paramètres échographiques et biologiques) à celles mesurées en post-traitement au sein de chacun des 2 groupes de réponses (évaluation initiale versus évaluation post-traitement). Nous avons également comparé les 2 groupes de réponse entre eux concernant les paramètres initiaux (évaluation initiale des répondeurs versus celle des non répondeurs) ainsi que pour les paramètres au suivi (évaluation au suivi des répondeurs versus celle des non répondeurs).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution même de ces paramètres au sein des 2 groupes de réponse. Il était ainsi calculé dans les 2 groupes la différence entre l'évaluation au suivi et celle initiale pour ces paramètres (delta : soustraction valeur au suivi – valeur initiale) chez les patients pour lesquels la variable était disponible lors de l'évaluation initiale et lors du suivi de chacun des patients (delta du groupe répondeur versus groupe non répondeur). Par la suite via ce delta au moyen d'un test t de Student, il était analysé s'il existait des différences significatives entre les répondeurs et les non répondeurs quant à l'évolution de chacun des paramètres échographiques et biologique avant et après traitement.

Corrélation paramètres échographiques et biomarqueurs :

Nous avons investigué l'existence d'une corrélation entre les paramètres échographiques et les biomarqueurs évalués aux 2 temps (initial et suivi post-chimiothérapie). Les coefficients de corrélation ont été calculés au moyen d'un test de Spearman. Nous avons effectué cette analyse en prenant les valeurs des biomarqueurs de façon linéaire mais également, afin de sensibiliser l'analyse, en utilisant des valeurs-seuils déjà décrites dans la littérature concernant la réponse d'organe (67) :

- Réponse du NT-proBNP (diminution de > 30% et > 300ng/L si \geq 650ng/L en initial)
- Progression du NT-proBNP (> 30% et > 300ng/L)
- Progression de la troponine T (majoration \geq 33%) du NT-proBNP
- Amélioration de la classe NYHA (\geq 2 classes si NYHA 3 ou 4 initialement)
- Amélioration de la FEVG (\geq 10%).

Les analyses sur la survie concernant l'évolution de chacun des paramètres échographiques ont été effectuées au moyen d'un modèle de Cox et d'une estimation de Kaplan-Meyer. Le seuil de significativité était fixé à 5% ($p < 0,05$).

Résultats

I. Données démographiques, biologiques et échographiques initiales :

Population générale :

63 patients répertoriés dans la base de données du centre de référence national de l'amylose et ayant bénéficié d'une évaluation échographique initiale (alors naïfs de tout traitement) sur une période s'étendant de janvier 2000 à décembre 2015 ont été inclus dans l'analyse. L'âge moyen au diagnostic était de $62,3 \pm 11,2$ ans et 51% des patients étaient des hommes. Concernant la réponse hématologique, 38 patients (60%) étaient classés dans le groupe « répondeurs » dont 19 répondeurs complets et 19 très bons répondeurs partiels et 25 patients (40%) étaient dans le groupe « non répondeurs ». Le délai moyen de suivi était de $16,48 \pm 17,71$ mois (délais médian de 11,95 mois) avec des délais minimal et maximal respectivement à 0,62 et 76,71 mois (**Tableau 1**).

Sur la population générale, la pathologie hématologique à l'origine de l'amylose était un myélome chez 27 patients (43%), une gammopathie monoclonale à signification indéterminée (MGUS) chez 32 patients (51%) et une maladie de Waldenström chez 2 patients (3%).

Sur le plan fonctionnel, 41 patients (77,4%) se déclaraient dyspnéiques avec une classe de la NYHA ≥ 2 au diagnostic. Concernant le traitement administré, 43 patients (68,3%) ont reçu de la Dexaméthasone, 42 (67%) du Melphalan et 39 (62%) de la Dexaméthasone associée à du Melphalan.

Sur les paramètres échographiques initiaux, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était normale ($61 \pm 11\%$), le 2D-GLS était altéré ($-12,3 \pm 4,1\%$), la fonction diastolique était anormale avec un rapport E/A à $1,6 \pm 1,1$ (dysfonction diastolique de grade 2), un E/E' latéral élevé à 18 ± 8 et des pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) discrètement augmentées (36 ± 13 mmHg). Sur le plan biologique le NT-proBNP était franchement élevé à 5008 ± 5081 .

Groupes de réponse :

A l'exception d'une proportion de tabagiques plus importants chez les non répondeurs (37% versus 12%, $p=0,021$) et d'une ITV sous aortique plus importante chez les répondeurs ($18,6\pm 4,6$ versus $14,8\pm 4,6$ cm, $p=0,020$), il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes lors de l'évaluation initiale concernant les paramètres démographiques, cliniques, échographiques ou biologiques (**tableau 1**).

II. Evolution des paramètres en post-chimiothérapie :

Population générale :

Dans toute la population, on notait globalement et en comparaison aux paramètres de base, qu'après la fin des cycles de chimiothérapie, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (VG) était significativement plus important (42 ± 6 vs 44 ± 6 mm, $p=0,003$), la paroi postérieure semblait moins épaissie (14 ± 3 vs 13 ± 3 mm, $p=0,048$), la FEVG plus basse (61 ± 11 vs $56\pm 15\%$, $p=0,002$) et la fonction systolique du ventricule droit (VD) représentée par l'onde S en doppler tissulaire à l'anneau tricuspide plus basse (10 ± 2 vs 9 ± 2 cm/s, $p=0,04$). La comparaison des autres paramètres échographiques, ne mettait pas en évidence de différence significative dans la population générale entre l'évaluation initiale et post-chimiothérapie (**Tableau 2**).

Comparaison des 2 groupes : répondeurs et non répondeurs :

La comparaison entre le groupe de répondeurs et celui de non répondeurs, en prenant en compte l'ensemble des paramètres échographiques disponibles lors du suivi post-chimiothérapie, révèle que les pressions de remplissage étaient significativement plus élevées dans le groupe non répondeurs en utilisant le rapport E/E' à l'anneau mitral latéral en doppler tissulaire (E/E' latéral) (21 ± 11 vs 15 ± 6 , $p=0,047$), une onde A' latérale en doppler tissulaire (A' latérale) plus petite chez les non-répondeurs (6 ± 3 vs 9 ± 4 cm/s, $p=0,045$), des PAPS plus élevées dans ce même groupe (42 ± 18 vs 31 ± 9 mmHg, $p=0,019$) ainsi qu'une fonction systolique longitudinale du ventricule droit meilleure chez les répondeurs aussi bien sur l'onde S tricuspide en doppler tissulaire (8 ± 3 vs 11 ± 2 cm/s, $p=0,016$) que sur le TAPSE en mode TM (13 ± 4 vs 18 ± 5 mm, $p=0,021$). La veine cave inférieure mesurée en expiration semblait également moins dilatée chez les répondeurs ($21,4\pm 3,2$ vs $17,9\pm 3,9$ mm, $p=0,038$). On notait pour d'autres paramètres diastoliques des tendances en défaveur du groupe de non

répondeurs, avec une onde A mitrale (53 ± 30 vs 68 ± 27 cm/s, $p=0,064$), un profil transmitral E/A ($2,3\pm 1,5$ vs $1,6\pm 1,5$, $p=0,068$) et un temps de décélération de l'onde E (176 ± 53 vs 215 ± 67 , $p=0,053$) plus bas sans toutefois atteindre le seuil de significativité. **(Tableau 3)**

Groupe répondeurs :

Dans le groupe répondeurs, les diamètres télédiastolique et télésystolique du VG augmentaient significativement après chimiothérapie (43 ± 7 vs 46 ± 5 mm, $p=0,012$) et (30 ± 6 vs 33 ± 6 mm, $p=0,006$) respectivement. La paroi postérieure était plus fine après traitement (14 ± 3 vs 13 ± 2 mm, $p=0,010$). On notait cependant que la FEVG se dégradait (62 ± 9 vs $55\pm 12\%$, $p=0,005$). On ne mettait pas en évidence de différence significative concernant les autres paramètres notamment diastolique **(Tableau 4)**.

Groupe non-répondeurs :

La comparaison des paramètres évalués à l'état de base et en post-chimiothérapie dans le groupe des non répondeurs montre une altération significative du 2D-GLS ($-12,5\pm 5,2$ vs $-9,8\pm 5,4\%$, $p=0,023$) (sous-groupe de 5 non-répondeurs disposant de données de 2D-strain initiales et en suivi). Il existait une altération significative de la fonction systolique longitudinale du VD sur l'onde S tricuspide (10 ± 2 vs 8 ± 2 cm/s, $p=0,008$). La veine cave inférieure semblait plus dilatée (mesure en expiration) ($20,4\pm 2,1$ vs $22,4\pm 1,9$ mm, $p=0,038$). Les PAPS étaient plus élevées (43 ± 19 vs 38 ± 15 mmHg) avec une tendance sans atteindre la significativité ($p=0,089$) **(Tableau 4)**.

Comparaison de l'évolution moyenne entre les 2 groupes (delta) :

La comparaison des 2 groupes concernant la moyenne des différences observées pour chacun des paramètres entre l'évaluation initiale et après chimiothérapie (delta) chez les patients disposant de données aux 2 temps permettait de constater que l'évolution était significativement différente après traitement concernant les pressions pulmonaires, avec des PAPS meilleures au suivi chez les répondeurs et plus élevées dans le groupe des non répondeurs (delta PAPS : $-2,7\pm 10,6$ vs $+4,9\pm 11,9$ mmHg, $p=0,040$) **(graphique 1)**. De même, on notait une tendance à une amélioration des pressions de remplissage du ventricule gauche chez les répondeurs et à une dégradation de celles-ci chez les non répondeurs (delta E/E' latéral: $-3,0\pm 9,3$ vs $+2,2\pm 6,4$, $p=0,085$) **(graphique 2)**, à une meilleure évolution du 2D-GLS chez

les répondeurs ($-0,7 \pm 3,9$ vs $+2,7 \pm 1,7\%$, $p=0,090$) (**graphique 3**), de la fonction systolique longitudinale du VD ($-0,8 \pm 1,7$ vs $-2,1 \pm 1,9$ cm/s, $p=0,093$) (**graphique 4**), de la surface de l'oreillette gauche ($-4,9 \pm 9,2$ vs $+0,5 \pm 4,5$ cm², $p=0,068$) (**graphique 5**) et de la paroi postérieure du VG ($-2,2 \pm 4,3$ vs $-0,1 \pm 3,0$ mm, $p=0,057$) (**graphique 6**) sans atteindre toutefois les seuils de significativité pour ces derniers paramètres (**Tableau 5**). Concernant les paramètres biologiques, on ne notait pas de différence significative dans l'évolution après traitement entre les 2 groupes même si les répondeurs amélioraient leurs taux de NT-proBNP (**graphique 7**) et de troponine T (**graphique 8**) à l'inverse des non-répondeurs qui eux l'aggravaient. De même pour la classe fonctionnelle NYHA, aucune différence significative n'était mise en évidence avant et après chimiothérapie dans le groupe des répondeurs et celui des non répondeurs.

Analyse en sous-groupe selon le délai de suivi :

32 patients avaient un délai de suivi < 12mois (suivi court) et 31 un délai > 12 mois (suivi long). Aucune différence significative n'était constatée entre le groupe avec un suivi < 12mois et celui > 12 mois en terme de proportion de patients décédés (50% vs 45,2%, $p=0,701$). Les répondeurs hématologiques étaient plus nombreux dans le groupe avec un suivi > 12mois (56,3% vs 88,2%, $p=0,039$). Concernant la comparaison de l'évolution moyenne des paramètres échographiques aux 2 temps (delta), il existait une différence significative pour la variation de l'épaisseur septale qui régressait dans le groupe « suivi long » à l'inverse du groupe « suivi court » ($-2,7 \pm 2,4$ mm vs $+0,3 \pm 1,9$, $p=0,001$) et pour l'onde A mitrale qui diminuait dans le groupe « suivi long » ($-12,9 \pm 32,3$ vs $13,4 \pm 20,6$ cm/s, $p=0,037$). Aucune différence significative n'existait sur les autres paramètres échographiques testés.

III. Corrélation entre l'évolution des paramètres échographiques et celle des paramètres biologiques :

Le taux de NT-proBNP initial était significativement corrélé à certains paramètres échographiques mesurés au même temps avec une corrélation positive concernant l'épaisseur septale ($r=0,351$, $p=0,015$), le 2D-GLS ($r=0,611$, $p=0,012$) et certains paramètres diastoliques tels que le rapport E/A ($r=0,435$, $p=0,005$), E/E' latéral ($r=0,424$, $p=0,011$) et une corrélation inverse à la fraction d'éjection du ventricule gauche ($r=-0,476$, $p=0,001$), et à d'autres paramètres diastoliques (temps de décélération de l'onde E, A' et E' latéral). Ce même taux de NT-proBNP initial était positivement corrélé à l'évolution en post-traitement du SIV ($r=0,418$, $p=0,003$), du 2D-GLS ($r=0,531$, $p=0,028$) et des paramètres de fonction diastolique tels que l'onde E' latérale ($r=-0,551$, $p=0,001$) et le rapport E/E' latéral ($r=0,607$, $p < 0,001$).

Le taux de NT-proBNP mesuré en post chimiothérapie était également corrélé aux données échographiques en suivi du SIV ($r=0,357$, $p=0,014$), de la fonction diastolique (E' latérale) ($r=-0,515$, $p=0,002$) et des pressions de remplissage (Rapport E/E'latéral) ($r=0,373$, $p=0,025$).

Il existait une corrélation entre l'évolution du taux de NT-proBNP et celle de la FEVG ($r=-0,403$, $p=0,009$), des pressions de remplissage du VG (E/E' latéral) ($r=0,478$, $p=0,008$) et de la fonction systolique du VD (Onde S' à l'anneau tricuspide) ($r=-0,484$, $p=0,030$) (**Tableau 6**).

Par ailleurs, on notait que l'évaluation initiale de la FEVG ($r=-0,353$, $p=0,015$), du 2D-GLS ($r=-0,507$, $p=0,027$) et de la fonction diastolique avec le profil transmitral (E/A) ($r=0,387$, $p=0,012$), le temps de décélération de l'onde E ($r=-0,370$, $p=0,022$) et l'onde A' à l'anneau mitral latéral ($r=-0,449$, $p=0,031$) étaient significativement corrélés au NT-proBNP évalué en post-traitement (**graphique 9**).

Concernant le taux de troponine T initial, il semble significativement corrélé au 2D-GLS mesuré en pré-traitement ($r=0,756$, $p=0,011$) ainsi qu'en post-traitement ($r=0,580$, $p=0,048$). L'épaisseur septale initiale est corrélée au taux de troponine au suivi ($r=0,517$, $p=0,014$) (**graphique 9**). Le taux mesuré après chimiothérapie est lui corrélé à l'épaisseur septal ($r=0,489$, $p=0,021$), la FEVG ($r=-0,568$, $p=0,007$) et à l'onde A mitrale ($r=-0,517$, $p=0,020$) évalués en post-traitement. (**Tableau 7**).

IV. Corrélation entre évaluation échographique initiale et critères de réponse d'organe:

27 patients (43%) présentaient au moins un critère de réponse d'organe lors de l'évaluation de suivi parmi les 4 existants prédéfinis dans la méthodologie (amélioration du NT-proBNP et/ou de la Troponine T et/ou de la FEVG et/ou de la classe NYHA : classification binaire) (diagramme 1).

15 patients (24%) répondaient sur $\geq 50\%$ des critères (parmi ceux disponibles chez chacun d'eux) (classification selon le taux de réponse).

Pour chacun de ces 4 critères, le pourcentage de patients qui répondaient est représenté dans le diagramme 2.

Classification binaire : concernant les paramètres échographiques à l'évaluation initiale, aucune différence significative n'existait entre les 2 groupes de réponse d'organe. On notait seulement des tendances pour la FEVG ($64 \pm 14\%$ chez les non répondeurs d'organe vs $58 \pm 9\%$ chez les répondeurs, $p=0,091$) et l'onde E ($80 \pm 30 \text{ cm/s}$ vs $93 \pm 28 \text{ cm/s}$, $p=0,087$).

Classification selon le taux de réponse : les patients qui présentaient au moins 50% des critères de réponse d'organe parmi ceux qui étaient évaluables pour chacun d'eux, avaient lors de l'évaluation initiale une onde E significativement plus grande (81 ± 27 vs $101 \pm 31 \text{ cm/s}$, $p=0,025$) et il existait une tendance montrant des PAPS initiales plus élevées (33 ± 11 vs 41 ± 15 , $p=0,053$). Par ailleurs, on ne notait aucune différence significative quant à la réponse d'organe sur chacun de ces 4 critères pris isolément entre les répondeurs et les non répondeurs sur le plan hématologique.

De façon plus spécifique, les patients répondeurs d'organe sur le NT-proBNP était significativement plus nombreux dans le groupe répondeurs hématologiques (29% vs 62%, $p=0,037$), tandis qu'aucune différence n'existait entre les 2 groupes sur les autres critères de réponse d'organe prédéfinis.

Enfin il existait une corrélation significative entre le pourcentage de critères de réponse d'organe atteints pour chaque patient et l'amélioration (delta) de la FEVG ($r=0,521$ et $p<0,001$), celle des PAPS ($r=-0,369$, $p=0,019$) et de la fonction systolique du VD (onde S tricuspide en TDI) ($r=0,629$, $p=0,001$).

V. Corrélation entre l'évolution des paramètres échographiques et la survie:

Les patients qui amélioraient leur rapport E/E' mitral latéral entre les 2 temps d'évaluation (delta) de plus de 0,922 avaient une meilleure survie que les autres (HR=2,64 ; IC95% = [1,02 - 6,85], p=0,046) avec des délais de survie après l'échographie de suivi plus importants (délai moyen : 3,9±0,8 vs 6,5±0,8 mois et médian: 2,6±1,4 vs 5,0±0,7mois, p=0,038) et une survie à 6 ans de 55±13% vs 20±12%. **(Graphique 10)**.

Les autres paramètres échographiques ont été testés sans qu'aucune tendance significative sur la survie n'ait pu être mise en évidence.

Discussion

Notre travail incluant 63 patients porteurs d'une amylose AL avec atteinte cardiaque pour lesquels une évaluation échocardiographique a été réalisée initialement ainsi qu'après au moins un cycle de chimiothérapie a permis de mettre en évidence que la réponse hématologique semble corrélée à l'évolution échographique sur des critères :

- 1) Morphologiques : diminution de l'épaisseur septale et augmentation des diamètres ventriculaires chez les répondeurs.
- 2) Fonctionnels : altération de la FEVG chez les répondeurs, du 2D-GLS et de la fonction systolique longitudinale VD chez les non-répondeurs.
- 3) Hémodynamiques : Evolution divergente des PAPS entre les 2 groupes, élévation des pressions de remplissage du VG chez les non-répondeurs.

L'ensemble de ces résultats et la comparaison à la littérature existante qui suivent sont représentés dans le **tableau 8** afin de permettre une meilleure compréhension.

Paramètres morphologiques :

Concernant les paramètres morphologiques, on constate dans le groupe « répondeurs hématologiques », comparé à l'évaluation initiale, une baisse significative de l'épaisseur de la paroi postérieure après chimiothérapie ($14,2 \pm 3,1$ vs $12,9 \pm 2,4$ mm, $p=0,010$) que l'on ne retrouve pas chez les non répondeurs ($13,6 \pm 3,6$ vs $13,5 \pm 3,9$ mm, $p=0,839$). Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude de 2013 analysant les variations des paramètres échographiques chez les patients en rémission hématologique après chimiothérapie et greffe de cellules souches(83) où chez 50% des patients (15/30) une diminution de l'épaisseur de la paroi postérieure était constatée (14,0 vs 9,8 mm, $p=0,0001$). Dans notre étude, nous constatons une majoration significative des diamètres ventriculaires gauches télédiastoliques et télésystoliques chez les patients répondeurs ($42,7 \pm 6,8$ vs $45,6 \pm 5,3$ mm, $p=0,012$) et ($29,6 \pm 5,8$ vs $32,7 \pm 5,9$ mm, $p=0,006$) respectivement qui était non significative chez les non répondeurs ($p=0,121$ et $0,450$ respectivement). Ces résultats pouvant être surprenant au premier abord peuvent potentiellement être expliqués par les résultats précédents avec un diamètre ventriculaire gauche qui se majore aux dépends de la paroi VG chez ces mêmes

patients répondeurs. Concernant le septum interventriculaire (SIV), aucune différence significative n'existe après traitement et ce quel que soit le groupe de réponse étudié. Nos données sont cohérentes avec un certain nombre de publications dans la littérature existante notamment après chimiothérapie suivie de greffe de cellules autologues(74,79). Toutefois, l'équipe de Fitzgerald et al. (83), qui s'est intéressée aux répondeurs hématologiques décrivait une diminution de l'épaisseur septale dans un sous-groupe de 15 patients (50%) (15.0 vs 10.7 mm, $p=0.0001$) avec un délai moyen de normalisation après la 1^{ère} évaluation à 25mois (4 à 63 mois) et 21,5 (2 à 60mois) après obtention de la rémission. On peut donc poser l'hypothèse qu'un délai de suivi plus important dans notre étude (délai moyen de $16,48\pm 17,71$ mois et médian de 11,95 mois) pourrait permettre de mettre en évidence une évolution significative chez les répondeurs. Un abstract d'un article non publié à ce jour (84) semble également corroborer ces résultats avec un SIV significativement moins épais chez les répondeurs hématologiques ($11,2\pm 1,4$ vs $13,2\pm 1,4$ mm, $p<0,001$) avec un délai moyen de suivi de $3,2\pm 0,5$ ans. Toujours sur les paramètres morphologiques, il existe une tendance à la limite de la significativité concernant la différence d'évolution entre les 2 groupes (delta) de la surface de l'oreillette gauche ($0,5\pm 4,5$ vs $-4,9\pm 9,2$ cm², $p=0,068$) chez respectivement 13 non-répondeurs et 12 répondeurs pour lesquels les données étaient disponibles aux 2 temps. Un effectif plus important pourrait probablement permettre une meilleure puissance pour confirmer de façon significative cette tendance à l'amélioration de la taille de l'OG qui avait déjà été mise en évidence dans un sous-groupe de patient répondeur échographique en rémission hématologique ($25,7$ vs $20,3$ cm², $p=0,003$)(83).

Paramètres fonctionnels :

Sur les paramètres fonctionnels, on note chez les répondeurs une diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($62,1\pm 9$ vs $55,5\pm 12\%$, $p=0,005$). Ces résultats sont discordants avec ceux d'une publication déjà citée plus haut étudiant l'évolution des paramètres chez les patients porteurs d'une amylose cardiaque avec réponse hématologique (83) où l'on ne constate aucune différence sur la FEVG y compris dans le sous-groupe dit répondeur sur le plan cardiaque (sur l'ensemble des paramètres échographiques étudiés) (57 vs 61%, $p=0,139$). Une de nos hypothèses réside dans le fait que l'on constate de façon parallèle une majoration des diamètres ventriculaires gauches probablement aux dépens de l'épaisseur de la paroi postérieure, et donc par extension une probable majoration des

volumes ventriculaires après chimiothérapie. Ainsi cette majoration des volumes ventriculaires pourrait expliquer la dégradation de la FEVG constatée en post-traitement sans que cela soit nécessairement en lien avec une altération de la fonction systolique.

En effet, on note une tendance intéressante concernant le 2D-GLS, avec une altération significative chez les patients non répondeurs hématologiques ($-12,5 \pm 5,2$ vs $-9,8 \pm 5,4\%$, $p=0,023$) qui n'est pas retrouvée chez les répondeurs ($p=0,723$) et une tendance à la limite de la significativité concernant la différence d'évolution moyenne entre les 2 groupes (delta) ($p=0,090$). De façon similaire, la fonction systolique longitudinale du VD évaluée par l'onde S à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire (TDI) s'altère significativement chez les non répondeurs ($9,9 \pm 2,4$ vs $7,8 \pm 2,5$ cm/s, $p=0,008$). On souligne que le nombre de patients évalués aux 2 temps reste faible et on peut légitimement supposer qu'un échantillon d'évaluation plus important permettrait de dégager des résultats significatifs sur un paramètre généralement sensible comme le 2D-GLS. Ces données sont d'autant plus intéressantes qu'il n'existe pas à notre connaissance de publication évaluant la réponse échographique sur ces 2 paramètres systoliques chez les patients selon la réponse hématologique dans l'amylose.

Paramètres hémodynamiques :

L'évaluation des paramètres hémodynamique a mis en évidence une nette différence d'évolution sur les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) entre les 2 groupes (delta) en faveur du groupe répondeurs ($4,9 \pm 11,9$ vs $-2,7 \pm 10,6$ mmHg, $p=0,040$). On précise également qu'il existe une tendance en faveur du groupe répondeur sur les pressions de remplissage du ventricule gauche mesurées par le rapport E/E' latéral ($2,2 \pm 6,4$ vs $-3,0 \pm 9,3$, $p=0,085$). Si l'on s'intéresse aux moyennes globales des 2 groupes sur ces paramètres hémodynamiques en post-chimiothérapie, on constate qu'ils sont significativement en faveur du groupe répondeurs pour le rapport E/E' latéral ($p=0,047$), l'onde A' à l'anneau mitral latéral en TDI ($p=0,045$), et les PAPS ($p=0,019$). Nous n'avons retrouvé aucune donnée sur l'évolution des PAPS post-traitement par chimiothérapie dans l'amylose cardiaque. Concernant les paramètres diastoliques, il n'existe à notre connaissance qu'une seule étude semblant avoir noté une amélioration du profil transmitral (83) dans un sous-groupe de « répondeurs hématologiques » (profil transmitral type 2 en pré-chimiothérapie vs type normal à 1 en post-traitement, $p=0,001$). Les résultats de ces paramètres hémodynamiques sont en faveur d'une baisse des pressions de remplissage aussi bien droites que gauches et d'une amélioration de

la fonction diastolique chez ces patients porteurs d'une cardiomyopathie généralement restrictive et par conséquent sont tout à fait cohérents et permettent d'expliquer l'amélioration sur le plan fonctionnelle qui peut être rencontrée chez les patients présentant une réponse d'organe cardiaque (67).

L'ensemble de ces éléments nous incite donc à penser que dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque la réponse d'organe sur des paramètres échocardiographiques suivrait la réponse hématologique dans le temps.

Implications physiopathologiques :

A notre connaissance très peu d'article de la littérature concerne l'évolution du myocarde sur le plan histologique après traitement par chimiothérapie. Cependant, une étude de cas (85) a permis de souligner la disparition des dépôts amyloïdes chez les patients répondeurs hématologiques sur des biopsies pratiquées 2 ans après l'instauration du traitement, aussi bien sur le ventricule gauche que droit. Ainsi, la régression des dépôts amyloïdes pourrait être corrélée à une diminution de la rigidité de la paroi myocardique qu'elle occasionne initialement, à l'amélioration de la compliance et à celle des paramètres de fonction diastolique constatée dans notre étude chez les patients répondeurs. De plus, la diminution des chaînes légères circulantes est également à l'origine de cette amélioration. En effet, il a été démontré qu'une altération des phénomènes de contraction-relaxation pouvait être provoquée par un stress oxydatif engendrant une anomalie du stockage calcique intracellulaire dont l'origine serait l'internalisation des chaînes légères dans la cellule (14). Ces phénomènes pourraient donc être impliqués à la fois dans l'amélioration des paramètres systoliques du ventricule gauche tel que le strain longitudinal (déformation myocardique) mais également du ventricule droit (S'VD) ainsi que ceux évaluant la fonction diastolique et les pressions de remplissage gauches ou droites (PAPS) chez les patients répondeurs hématologiques (schémas 1 et 2).

Corrélation des biomarqueurs et de la réponse d'organe avec la réponse hématologique :

Concernant un de nos objectifs secondaires relatif à l'évolution des biomarqueurs selon la réponse hématologique, on constate qu'il n'est pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes pour le NT-proBNP ou la troponine T aux 2 temps d'évaluation et que l'évolution (delta) n'est significativement différente entre les 2 groupes ni pour le NT-proBNP

(696,2±3560,2 vs -1393,1±6668,8ng/L, p=0,245) ni pour la Troponine T (0,02±0,6 vs 0,04±0,1µg/L, p=0,833). Il existe cependant une tendance à l'amélioration pour les répondeurs et à la dégradation au suivi chez les non-répondeurs même si la significativité n'est pas démontrée.

De plus, l'utilisation de valeurs seuils pour l'évolution du NT-proBNP déjà validées dans une précédente publication (67), nous a permis de mettre en évidence une réponse d'organe plus fréquente dans le groupe « répondeurs hématologique » (29,4% vs 62,5%, p=0,037). Ces données concordent donc avec celles de Palladini et al. (67) concernant les nouveaux critères de réponse hématologique et d'organe cardiaque et qui mettaient en évidence une amélioration du taux de NT-proBNP après traitement d'autant plus importante que la réponse hématologique était bonne et ce de façon précoce (3 mois après l'initiation du traitement), les délais de suivi relativement court de notre étude n'expliquant donc pas cette différence dans la significativité des résultats.

Enfin, il n'existait de différence significative sur aucun des paramètres échographiques évalués en pré-chimiothérapie entre le groupe de patients répondeurs sur le NT-proBNP et les non-répondeurs.

Corrélation des biomarqueurs et de la réponse d'organe avec les paramètres échographiques :

Notre étude objective une relation significative entre certains paramètres échographiques et les biomarqueurs cardiaques aussi bien lors de l'évaluation initiale que lors du suivi post-traitement.

Paramètres hémodynamiques : on constate qu'une élévation du NT-proBNP semble associée à une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche (E/E') et à une dysfonction diastolique plus importante (E/A, temps de décélération, E' et A' latéral en TDI) lors de l'évaluation initiale, association également retrouvée après traitement pour le rapport E/E' et l'onde E' latérale. De plus l'évolution entre les 2 temps des pressions de remplissage (delta E/E') est liée à celle du NT-proBNP (r=0,478, p=0,008).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de certains travaux sur le BNP dont le taux est corrélé dans l'insuffisance cardiaque (systolique ou diastolique) aux pressions de remplissage du ventricule gauche mesurées par cathétérisme, mais également aux paramètres mesurés échographiquement comme le stress pariétal télésystolique en premier lieu ainsi qu'au

rapport E/A (coefficient de corrélation : $r^2=201$) et au temps de décélération dans une moindre mesure ($r^2=101$) (86).

Toutefois, une autre étude (87) ne met en évidence dans l'insuffisance cardiaque diastolique aucune corrélation entre le taux de BNP et le profil transmitral (E/A) ou le temps de décélération de l'onde E alors qu'il existe une association significative avec les PAPS ($r=0,64$, $p<0,01$), résultats discordants avec les nôtres puisqu'aucune corrélation n'est retrouvée dans notre analyse concernant le NT-proBNP et les PAPS même s'il existe une tendance en faveur d'une association entre le NT-proBNP et les PAPS lors de l'évaluation initiale.

Ces résultats discordants peuvent en partie s'expliquer par le manque de puissance statistique lié à notre population d'étude. De plus, les populations étudiées n'ont pas les mêmes caractéristiques puisque dans l'article cité, chez les patients présentant une dysfonction diastolique, la cardiopathie sous-jacente n'est pas précisée et l'on ne se trouve donc pas dans une population de cardiopathie amyloïde. Enfin le coefficient de corrélation a été établi en prenant en compte des mesures réalisées aussi bien à la phase aiguë que chronique.

Fonction systolique : Concernant la fonction systolique, nous soulignons une association entre NT-proBNP et FEVG ainsi qu'avec le 2D-GLS qui concorde avec les études préexistantes dans l'insuffisance cardiaque chronique(86,88).

Paramètres morphologiques : On souligne l'absence de lien des biomarqueurs avec l'épaisseur septale retrouvée dans la littérature (67), tandis que nous mettons en avant une association entre le taux de NT-proBNP et l'épaisseur septale aussi bien à l'évaluation initiale qu'en post-traitement. De même, la troponine T au suivi semble corrélée à l'épaisseur septale.

Corrélation entre l'évaluation initiale des paramètres échographiques et le taux des biomarqueurs en post-chimiothérapie :

De façon intéressante, nous mettons en évidence une association significative entre l'évaluation initiale de la FEVG, du 2D-GLS et de la fonction diastolique avec l'évolution du NT-proBNP ainsi que de l'épaisseur septale mesurée initialement avec celle de la troponine T en post-chimiothérapie. Ainsi, en prenant en compte le fait que la réponse d'organe est basée sur ces biomarqueurs, une utilisation pronostique de ces paramètres échographiques pourrait être faite puisque l'évolution des biomarqueurs semble d'autant meilleure que ceux-ci sont initialement rassurants.

Utilisation des critères de réponse d'organe :

Afin de sensibiliser l'analyse, de confirmer ces résultats et d'apprécier la relation pouvant exister entre les critères échographiques et la réponse d'organe cardiaque, nous avons donc utilisé les critères de réponse d'organe déjà validés (67) (seuils de réponse ou de progression du NT-proBNP, de la Troponine, de la classe NYHA et de la FEVG, prédéfinis dans la méthodologie). Les résultats de notre analyse mettent en évidence une fonction diastolique (onde E mitrale) moins bonne et des PAPS plus importante lors de l'évaluation initiale dans le groupe répondeur d'organe. Cependant, on peut légitimement supposer que ces données reflètent probablement une plus grande marge de progression après traitement en terme de réponse d'organe notamment pour le NT-proBNP dans ce groupe de patients ayant des pressions de remplissage élevées, plus qu'une réelle valeur pronostique quant à la réponse cardiaque.

Facteurs pronostics sur la survie :

L'amélioration des pressions de remplissage représentées par le rapport E/E' semble dans notre analyse être un facteur pronostic sur la survie (HR=2,64 ; IC95%=[1,02 - 6,85], p=0,046). Cependant nous n'avons pu mettre en évidence aucune corrélation concernant les autres paramètres échographiques. Là encore on peut soumettre l'hypothèse qu'une population d'étude plus importante avec un délai de suivi bien supérieur aurait pu dégager d'autres paramètres corrélés à la survie.

De très nombreuses publications sont présentes dans la littérature quant à l'existence de facteurs pronostics sur la survie sur des critères aussi bien morphologiques avec l'épaisseur septale (89), qu'avec la fonction diastolique (43,90) et systolique gauche(52) ou droite(91). Cependant, nous n'avons retrouvé que très peu de données concernant l'évolution même des paramètres entre l'évaluation initiale et post-traitement qui établissaient des facteurs pronostics. Dans le travail mettant en évidence les nouveaux critères de réponse hémodynamique et d'organe cardiaque (67), la dégradation de la fraction d'éjection (>10%, 6 mois après l'initiation du traitement) semblait corrélée à une moins bonne survie ultérieure (p=0,007) avec cependant un échantillon de patients trop faible dans la cohorte de validation selon les auteurs pour pouvoir aboutir à un facteur pronostic. Par ailleurs dans cette même étude, aucune corrélation sur la survie n'existait selon l'évolution de l'épaisseur septale (seuil

à 2mm). Les résultats d'une publication portant sur les patients répondeurs hématologiques (83) révélaient cependant une survie significativement supérieurs chez les patients dit « répondeurs échocardiographiques » (SIV, paroi postérieure, surface de l'oreillette gauche, et fonction diastolique) avec une survie moyenne de 71 mois (survie du groupe non répondeurs non précisée, $p < 0,0001$) avec cependant un temps moyen de normalisation des paramètres de 21,5 mois après l'initiation du traitement.

Par conséquent, les données de la littérature associées à celles de notre étude nous amène à se demander si l'amélioration des paramètres échographiques est réellement un facteur pronostic ou à l'inverse s'il ne s'agirait pas seulement d'une évolution favorable de ces paramètres qui serait seulement visible chez les patients avec un suivi plus prolongé et donc une meilleure survie.

Limites de l'étude :

Une des principales limites de notre étude est liée au nombre peu important de patients constituant notre échantillon de population. De plus, de par le caractère rétrospectif de l'analyse, un nombre non négligeable de paramètres échographiques ne sont pas disponibles à la fois en évaluation initiale et en post-traitement pour chaque patient comme cela aurait été le cas en appliquant un protocole prospectif. Par conséquent, cela entraîne une puissance statistique moindre pouvant expliquer qu'il se dessine seulement certaines tendances pour quelques paramètres échographiques voire l'absence de différence statistique sur certains autres entre les 2 groupes.

Toujours en rapport avec le caractère rétrospectif de l'étude, nous avons utilisé les données échographiques déjà existantes et contenues dans la base de données du centre national de référence en Amylose. Ainsi, les examens ont été réalisés par des opérateurs différents avec diverses marques d'échographes lors des évaluations successives (Vivid, Philips, Toshiba et Siemens). Ces variations étaient aussi bien interindividuelles mais pouvant également concerner le suivi d'un même patient entre l'évaluation initiale et en post-traitement.

Par ailleurs, il nous semble important de souligner les délais moyen et médian de suivi entre l'évaluation initiale et celle réalisée après chimiothérapie, respectivement de 16,48 et 11,95 mois. En effet, les études préalables s'intéressant aux variations des paramètres échographiques après traitement dans l'amylose AL rapporte des modifications échographiques après des délais variables mais globalement supérieurs à ceux de notre étude.

Ainsi concernant le septum interventriculaire, le délai médian est d'environ 37 mois (1131 jours) dans le groupe de patients répondeurs hématologiques chez qui il a été mis en évidence une réduction du SIV dans une étude utilisant de haute dose de Melphalan suivi d'une greffe de cellules souches (82). Concernant les paramètres structurels (SIV, paroi postérieure et surface de l'oreillette gauche) mais également hémodynamiques (fonction diastolique), une étude australienne de 2013 (83) donne des délais respectifs de 25 mois [4 à 63 mois] et 21,5 mois [2 à 60 mois] entre l'évaluation initiale ou l'obtention de la rémission hématologique et la normalisation de paramètres échographiques. Enfin un abstract évaluant l'évolution du SIV et de la fonction diastolique (onde e') constate des différences significatives après $3,2 \pm 0,5$ ans (84). Toutes ces données tendent à nous faire penser qu'avec des délais de suivi plus importants, nous pourrions confirmer certaines tendances et mettre en évidence de façon significative des différences entre les 2 groupes concernant l'évolution de ces paramètres échographiques. De plus, on peut émettre l'hypothèse que chez les patients décédant de façon précoce, la variation échographique ne peut être mise en évidence car survenant après un délai théoriquement plus important. Notre analyse en sous-groupe visant à classer les patients selon que leur délai de suivi soit inférieur ou supérieur à 12 mois n'a pas permis de dégager de différence probante en terme d'évolution des paramètres échographiques à l'exception de l'épaisseur de la paroi postérieure. Cette absence de résultat pourrait s'expliquer là encore par l'effectif peu important de notre population, notamment celle avec un délai de suivi de plus de 12 mois. Un effectif supérieur aurait peut-être permis de choisir une valeur-seuil plus élevée en termes de délai de suivi et se rapprocher de ceux des études citées précédemment, ce qui aurait éventuellement pu contribuer à dégager des différences significatives. De même, cette analyse en sous-groupe est rendue difficile de par l'inhomogénéité du groupe avec un délai > 12 mois en ce qui concerne la proportion de répondeurs hématologiques qui se trouve être logiquement plus importante (88,2% vs 11,8%). Ainsi, une analyse en sous-groupe chez les patients avec un délai > 12 mois similaire à celle réalisée dans la population générale visant à comparer les répondeurs hématologiques aux non répondeurs n'a pas pu être effectuée devant le trop grand déséquilibre en terme de réponse hématologique.

Toujours dans les limites de notre étude, on précise le fait que nous avons pour des raisons pratiques et compte tenu d'un effectif relativement réduit, classés les patients en 2 groupes (répondeurs et non répondeurs) bien que les critères de consensus en compte 4 (Répondeurs,

très bon répondeurs, répondeurs partiels et non répondeurs). Une analyse avec un effectif plus important prenant en compte ces 4 groupes de réponse pourrait éventuellement permettre de mettre en évidence des différences d'évolution échographiques plus importantes notamment entre les 2 classes opposées.

Enfin on souligne le fait que le recueil de données et l'analyse statistique s'est faite de façon ouverte en connaissant d'emblée le statut des patients quant à la réponse hématologique.

Forces de l'étude :

A l'inverse, concernant les avantages que présente notre travail nous mettons tout d'abord en avant qu'il s'agit à notre connaissance de la première étude s'intéressant de façon spécifique dans l'amylose AL à l'évolution en fonction de la réponse hématologique de paramètres échographiques aussi nombreux et variés, tant sur le plan structurel qu'hémodynamique. De plus, malgré l'effectif quelque peu limité, il reste supérieur aux autres études du même type (82–84).

Par ailleurs, un des avantages réside dans le fait que pour la réalisation de ce travail nous avons eu accès à la base de données du centre national de référence en Amylose du CHU de Limoges et de Poitiers regroupant des informations sur des patients pris en charge en charge dans plusieurs centres Français.

Enfin nous soulignons plus haut le fait que l'analyse des données s'est faite par des cardiologues multiples lors des évaluations successives et concernait des paramètres échographiques courant, ce qui peut constituer un point faible en soi, mais également une force puisque cette méthode reflète selon nous la pratique clinique quotidienne réelle dans le suivi de l'amylose cardiaque.

Implications cliniques :

La description des paramètres échographiques en pré et post-traitement qu'apporte notre étude peut permettre une meilleure connaissance de l'évolution attendue des différents paramètres dans l'amylose AL. Ainsi en pratique clinique courante, l'évolution aussi bien que l'absence d'évolution des différents paramètres, seront mieux interpréter par l'opérateur et le clinicien lors du suivi du patient. On peut en effet imaginer que l'absence d'amélioration d'un paramètre échographique désormais connu comme ne s'améliorant pas après

chimiothérapie, ne constituera plus pour le clinicien un signal péjoratif. Notre étude permettra donc de cibler plus spécifiquement les paramètres à analyser lors du suivi échographique.

La corrélation mise en évidence entre l'évaluation initiale de plusieurs paramètres échographiques (FEVG, 2D-GLS et fonction diastolique) et l'évolution du NT-proBNP ainsi que l'épaisseur septale initiale avec la troponine T en post-traitement pourrait permettre une évaluation pronostique de la réponse d'organe post-chimiothérapie dès l'évaluation initiale du patient.

De même, la corrélation retrouvée entre l'évolution des pressions de remplissage du VG (rapport E/E') et la survie, représente un facteur pronostique intéressant lors du suivi des patients.

Toutefois, on souligne le fait que les délais semblant exister avant le constat de modifications échographiques après l'instauration de la chimiothérapie, semblent limiter l'impact thérapeutique notamment en terme d'adaptation de la chimiothérapie, à la différence des biomarqueurs utilisés en pratique courante dont l'évolution post-traitement est très précoce.

Perspectives :

L'ensemble de ces données et réflexions impliquent selon nous qu'une étude ultérieure prospective avec un échantillon de population plus important serait nécessaire avec notamment un suivi clinique, biologique et échographique plus systématique concernant les opérateurs, les paramètres échographiques à analyser, une fréquence d'évaluation prédéfinie et un délai de suivi plus important. Ainsi, l'échantillon de patients s'en trouveraient plus homogène, la proportion de données manquantes plus faibles (notamment sur des paramètres avec des tendances intéressantes comme le 2D-GLS et la fonction systolique du ventricule droit) et la reproductibilité inter et intra-observateur plus grande. Cela pourrait permettre de confirmer certaines tendances, d'en mettre en évidence d'autres quant à l'évolution des paramètres échographiques entre les 2 groupes ainsi qu'à sa corrélation avec les biomarqueurs et la réponse d'organe. Une éventuelle corrélation pronostique entre l'évolution échographique et la survie pourrait également être dégagée de façon plus robuste.

Conclusion

Chez les patients présentant une amylose AL avec atteinte cardiaque, l'évolution échocardiographique après traitement diffère selon la réponse hématologique sur des critères morphologiques (paroi postérieure et diamètres ventriculaires gauches), fonctionnels (fraction d'éjection ventriculaire gauche, strain global longitudinal 2D (2D-GLS), fonction systolique ventriculaire droite) et hémodynamique (pressions de remplissage du ventricule gauche et pressions artérielles pulmonaires systoliques). L'évaluation initiale échographique semble prédictive de la réponse d'organe sur certains paramètres de fonction systolique et diastolique et pourrait constituer un outil pronostic intéressant. La réalisation d'une étude prospective avec un effectif plus important, un protocole d'évaluation prédéfini et un temps de suivi plus long seraient cependant nécessaires afin de confirmer les résultats ainsi que les tendances mises en évidence.

Références bibliographiques

1. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. Rev Médecine Interne. févr 2015;36(2):89-97.
2. 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.
3. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review. J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]. 24 avr 2012 [cité 18 mars 2016];1(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487372/>
4. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. Nat Rev Cardiol. févr 2015;12(2):91-102.
5. Palladini G, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Merlini G, Gertz MA. Multicentre versus single centre approach to rare diseases: the model of systemic light chain amyloidosis. Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. juin 2005;12(2):120-6.
6. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. Amyloid. 1 janv 2007;14(3):179-83.
7. Kisilevsky R. The relation of proteoglycans, serum amyloid P and Apo E to amyloidosis current status, 2000. Amyloid. 1 janv 2000;7(1):23-5.
8. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, Benner A, Moos M, Seckinger A, et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). Blood. 7 avr 2011;117(14):3809-15.
9. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, Heiss C, Benner A, Hose D, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. Blood. 1 mai 2008;111(9):4700-5.
10. Garrett RH, Grisham CM. Biochimie. De Boeck Supérieur; 2000. 1300 p.
11. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:54.
12. Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M. Cytotoxicity of amyloidogenic immunoglobulin light chains in cell culture. Cell Death Dis. 2010;1:e98.
13. Ramirez-Alvarado M. Amyloid formation in light chain amyloidosis. Curr Top Med Chem. 2012;12(22):2523-33.

14. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human Amyloidogenic Light Chains Directly Impair Cardiomyocyte Function Through an Increase in Cellular Oxidant Stress. *Circ Res.* 30 avr 2004;94(8):1008-10.
15. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, del Monte F, Ward JE, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38 α MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 mars 2010;107(9):4188-93.
16. Wittich CM, Neben-Wittich MA, Mueller PS, Gertz MA, Edwards WD. Deposition of amyloid proteins in the epicardial coronary arteries of 58 patients with primary systemic amyloidosis. *Cardiovasc Pathol.* mars 2007;16(2):75-8.
17. João M, Saraiva M. Transthyretin mutations in health and disease. *Hum Mutat.* 1 janv 1995;5(3):191-6.
18. Zeldenrust SR. Genotype--phenotype correlation in FAP. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* juin 2012;19 Suppl 1:22-4.
19. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J.* 1 mai 2012;33(9):1120-7.
20. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med.* 13 févr 1997;336(7):466-73.
21. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* avr 1990;87(7):2843-5.
22. Chung CM, Connors LH, Benson MD, Walsh MT. Biophysical analysis of normal transthyretin: Implications for fibril formation in senile systemic amyloidosis. *Amyloid.* 1 janv 2001;8(2):75-83.
23. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 6 sept 2016;68(10):1014-20.
24. Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: a single center experience. *Amyloid.* 1 juin 2011;18(sup1):226-8.
25. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from nationwide registries in Finland. *Amyloid.* 1 mars 2011;18(1):25-8.
26. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly [Internet].* 31 mai 2012 [cité 24 avr 2016]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2012.13580>

27. Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. *Curr Opin Struct Biol.* déc 2008;18(6):771-9.
28. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1 nov 1997;80(9):1242-5.
29. 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.
30. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 29 sept 2009;120(13):1203-12.
31. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta.* 10 nov 2005;1753(1):11-22.
32. Gertz MA, Kyle RA, O'Fallon WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med.* nov 1992;152(11):2245-50.
33. Sloan KP, Bruce CJ, Oh JK, Rihal CS. Complications of echocardiography-guided endomyocardial biopsy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* mars 2009;22(3):324.e1-4.
34. Chee CE, Lacy MQ, Dogan A, Zeldenrust SR, Gertz MA. Pitfalls in the diagnosis of primary amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juin 2010;10(3):177-80.
35. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 3 déc 2009;114(24):4957-9.
36. 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.
37. Cacciapuoti F. The role of echocardiography in the non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Echocardiogr.* sept 2015;13(3):84-9.
38. Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation.* janv 1981;63(1):188-96.
39. Child JS, Krivokapich J, Abbasi AS. Increased right ventricular wall thickness on echocardiography in amyloid infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* déc 1979;44(7):1391-5.
40. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM. The functional defect in amyloid heart disease. The « stiff heart » syndrome. *Am J Cardiol.* 6 oct 1975;36(4):438-44.

41. 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.
42. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 12 mai 2009;119(18):2490-7.
43. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. avr 1989;13(5):1017-26.
44. Palka P, Lange A, Donnelly JE, Scalia G, Burstow DJ, Nihoyannopoulos P. Doppler tissue echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. nov 2002;15(11):1353-60.
45. Borer JS, Henry WL, Epstein SE. Echocardiographic observations in patients with systemic infiltrative disease involving the heart. *Am J Cardiol*. févr 1977;39(2):184-8.
46. 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.
47. 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.
48. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 1 févr 2009;103(3):411-5.
49. Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, Khandheria B, Belohlavek M, Lysyansky P, et al. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. août 2006;7(4):315-21.
50. Belkin RN, Kupersmith AC, Khalique O, Aronow WS, Chilappa K, Palaniswamy C, et al. A novel two-dimensional echocardiographic finding in cardiac amyloidosis. *Echocardiogr Mt Kisco N*. nov 2010;27(10):1171-6.
51. Phelan D, Thavendiranathan P, Popovic Z, Collier P, Griffin B, Thomas JD, et al. Application of a parametric display of two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain to improve the etiologic diagnosis of mild to moderate left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. août 2014;27(8):888-95.
52. 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.

53. Urbano-Moral JA, Gangadharamurthy D, Comenzo RL, Pandian NG, Patel AR. Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Light Chain Cardiac Amyloidosis: Examination of Left and Right Ventricular Myocardial Mechanics Parameters. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* août 2015;68(8):657-64.
54. Dubrey SW, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk RH. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart Br Card Soc.* juill 1997;78(1):74-82.
55. Ogiwara F, Koyama J, Ikeda S-I, Kinoshita O, Falk RH. Comparison of the strain Doppler echocardiographic features of familial amyloid polyneuropathy (FAP) and light-chain amyloidosis. *Am J Cardiol.* 15 févr 2005;95(4):538-40.
56. 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.
57. Sachchithanatham S, Wechalekar AD. Imaging in systemic amyloidosis. *Br Med Bull.* 2013;107:41-56.
58. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 20 sept 2005;46(6):1076-84.
59. 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.
60. Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis. *Haematologica.* juill 2011;96(7):1079-80.
61. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *The Lancet.* mai 2003;361(9371):1787-9.
62. 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.
63. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol.* 20 mars 2012;30(9):989-95.

64. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 25 avr 2013;121(17):3420-7.
65. 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.
66. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. In: *AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS*. INFORMA HEALTHCARE TELEPHONE HOUSE, 69-77 PAUL STREET, LONDON EC2A 4LQ, ENGLAND; 2010. p. 48-49.
67. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2012;30(36):4541-9.
68. 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.
69. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, Zheng H, Macgillivray TE, Seldin DC, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation*. 27 oct 2010;90(8):905-11.
70. Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R, Ton V-K, Watts J, Seldin DC, et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. févr 2014;33(2):149-56.
71. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2004;23(10):1142-53.
72. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 2008;27(8):823-9.
73. Rosenbaum AN, Edwards BS. Current indications, strategies, and outcomes with cardiac transplantation for cardiac amyloidosis and sarcoidosis: *Curr Opin Organ Transplant*. oct 2015;20(5):584-92.
74. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*. 15 avr 2004;103(8):2936-8.

75. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 3 avr 2015;22(2):123-31.
76. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: A comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 27 juin 2005;165(12):1425-9.
77. Blair JEA, Zeigler SM, Mehta J, Singhal S, Cotts W. Regression of Cardiac Amyloid After Autologous Stem-cell Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. juill 2009;28(7):746-8.
78. Charaf E, Iskandar SB, Blevins A, Abi-Saleh B, Fahrig S. Cardiac Amyloidosis Responding to Bortezomib: Case Report and Review of Literature. *Curr Cardiol Rev*. août 2009;5(3):228-36.
79. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, Sanchorawala V, Reisinger J, Dubrey S, et al. Dose-Intensive Melphalan With Blood Stem-Cell Support for the Treatment of AL (Amyloid Light-Chain) Amyloidosis: Survival and Responses in 25 Patients. *Blood*. 15 mai 1998;91(10):3662-70.
80. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-Dose Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with AL Amyloidosis: An 8-Year Study. *Ann Intern Med*. 20 janv 2004;140(2):85-93.
81. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, et al. Bortezomib With or Without Dexamethasone in Primary Systemic (Light Chain) Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 20 févr 2010;28(6):1031-7.
82. Meier-Ewert HK, Sanchorawala V, Berk J, Finn KT, Skinner M, Seldin DC, et al. Regression of cardiac wall thickness following chemotherapy and stem cell transplantation for light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. juin 2011;18 Suppl 1:130-1.
83. Fitzgerald BT, Bashford J, Scalia GM. The return of the normal heart: resolution of cardiac amyloidosis after chemotherapy and bone marrow transplantation. *Heart Lung Circ*. août 2013;22(8):655-60.
84. Ruberg FL, Sanchorawala V, Berk J, Finn KT, Skinner M, Seldin DC, et al. Reduction in ventricular wall thickness following high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation for AL cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):A36-E351.
85. Nelson MR, Lanza LA, Reeder CB, Scott RL, McCullough AE, Chandrasekaran K, et al. Histologic remission of cardiac amyloidosis: a case report. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. juin 2012;19(2):106-9.
86. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 21 févr 2006;47(4):742-8.

87. Nakao S, Goda A, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M, Yoshida C, et al. Characterization of left ventricular filling abnormalities and its relation to elevated plasma brain natriuretic peptide level in acute to chronic diastolic heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* sept 2007;71(9):1412-7.
88. Rangel I, Gonçalves A, de Sousa C, Almeida PB, Rodrigues J, Macedo F, et al. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Rev Port Cardiol Orgão Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol.* août 2014;33(7-8):403-9.
89. 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.
90. Migrino RQ, Mareedu RK, Eastwood D, Bowers M, Harmann L, Hari P. Left ventricular ejection time on echocardiography predicts long-term mortality in light chain amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* déc 2009;22(12):1396-402.
91. Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, Scott CG, Al-Zahrani GB, Grogan M, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* août 2012;13(8):680-9.

Tables et figures

Tableau 1 : Comparaison des données démographiques, échographiques et biologiques à l'évaluation initiale.

Variables	Population générale n=63	Répondeurs n=38 (60,3%)	Non-répondeurs n=25 (39,7%)	p
Données démographiques				
Age, années	62,3±11,2	61,1±10,5	63,7±12,7	0,380
Sexe masculin, n (%)	32 (50,8)	18 (47,4)	14 (56)	0,503
Facteurs de risque cardiovasculaire				
Tabagisme, n (%)	13/58 (22,4)	4 (11,8)	9 (37,5)	0,021
HTA, n (%)	18/58 (31)	9 (26,5)	9 (37,5)	0,371
Dyslipidémie, n (%)	4/58 (6,9)	2 (5,9)	2 (8,3)	0,717
Diabète, n (%)	5/58 (8,6)	3 (8,8)	2 (8,3)	0,948
Comorbidités				
FA/Flutter, n (%)	5/58 (8,6)	2 (5,9)	3 (12,5)	0,376
Ins. Rénale, n (%)	0/58 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Coronarien, n (%)	6/58 (10,3)	4 (11,8)	2 (8,3)	0,673
Maladie causale				
Myélome, n (%)	27 (42,8)	14 (36,8)	13 (52)	0,353
MGUS, n (%)	32 (50,8)	20 (52,6)	12 (48)	0,919
M. Waldenström n (%)	2 (3,2)	2 (5,3)	0 (0)	0,514
Classe fonctionnelle				
NYHA 1 (%)	12/53 (22,6)	6 (18,75)	6 (28,6)	0,545
NYHA 2-4 (%)	41/53 (77,4)	27 (84,4)	14 (66,7)	0,545
Traitement administré				
Melphalan (%)	42 (66,7)	25 (65,8)	17 (63)	0,927
Melphalan+Dexaméthasone (%)	39 (61,9)	22 (57,9)	17 (63)	0,587
Données échographiques				
Diamètre télédiastolique VG (mm)	42,4±6,3	43,0±6,6	41,4±5,8	0,373
Diamètre télésystolique VG (mm)	28,7±6,1	29,2±5,8	28,0±6,5	0,515
Septum interventriculaire (mm)	14,8±3,0	15,2±3,1	14,0±2,9	0,157
Paroi postérieure (mm)	14±3,3	14,2±3,0	13,6±3,6	0,556
FEVG (%)	61,5±10,8	61,9±9,2	60,4±13,0	0,820
Onde S mitrale (cm/s) *	5,7±2,2	6,2±2,3	5,3±2,1	0,288
2D-GLS (%)	-12,3±4,1	-12,1±4,4	-12,5±4,7	0,847
OG diamètre antéropostérieur (mm)	41,6±6,8	42,2±6,6	41,0±7,2	0,567
OG surface (cm ²)	20,7±5,6	20,5±5,5	20,5±6,0	0,988
OG volume (mL) *	66,1±25,3	73,1±23,8	50,5±22,1	0,056
Onde E (cm/s) *	86,4±28,6	81,9±29,4	92,5±27,5	0,151
Onde A (cm/s) *	66,71±25,8	70,4±23,4	60,9±29,5	0,255

E/A	1,6±1,1	1,4±0,8	2,0±1,3	0,081
Temps de décélération E (ms)	193±77,1	207,7±84,9	169,6±57,5	0,112
Onde E' latérale (cm/s)	5,6±2,2	5,9±2,4	5,2±1,8	0,346
Onde A' latérale (cm/s)	6,1±3,3	6,4±3,8	5,8±2,5	0,668
E/E' latéral *	17,8±8,3	17,4±9,6	18,6±5,6	0,439
Onde S' tricuspide (cm/s)	11,2±2,8	12,0±3,2	10,3±2,3	0,990
TAPSE (mm)				
PAPS (mmHg)	35,6±12,6	33,6±10,5	37,8±14,9	0,259
Veine cave inférieure (mm)	19,8±3,6	19,7±4,6	20,0±2,8	0,881
ITV sous-aortique * (cm)	17,6±5,1	18,6±4,6	14,8±4,6	0,020
Epanchement péricardique, n (%)	27/54 (50)	16/32 (50)	11/22 (45)	1
Données biologiques				
Troponine T (µg/L)	0,1±0,3	0,1±0,1	0,1±0,3	0,402
Troponine US (µg/L)	0,07±0,06	0,08±0,09	0,08±0,08	0,870
NT-proBNP (ng/L)	5008,4±5081,2	4621,6±4366,8	5690,3±6187,7	0,486
Stade Mayo Clinic 1	4/42 (9,5)	3 (12,5)	1 (5,6)	0,640
Stade Mayo Clinic 2	13/42 (31)	8 (33,3)	5 (27,8)	0,640
Stade Mayo Clinic 3	25/42 (59,5)	13 (54,2)	12 (66,7)	0,640

*Variables non paramétriques

HTA : Hypertension artérielle; FA : Fibrillation atriale ; MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance ; NYHA : New-York Heart Association ; VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; PAPS : Pressions Artérielles Pulmonaires Systoliques ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 2 : Evolution des paramètres échographiques en pré et post-traitement sur la population générale.

Variables	n**	Evaluation initiale	Evaluation post-traitement	p
Diamètre télédiastolique VG (mm)	50	42,1±6,3	44,4±6,0	0,003
Diamètre télésystolique VG (mm)	48	28,8±6,2	31,0±7,3	0,17
Septum interventriculaire (mm)	62	14,7±3,1	14,5±3,9	0,568
Paroi postérieure (mm)	53	13,9±3,3	13,2±3,1	0,048
OG diamètre antéropostérieur (mm)	40	41,5±6,8	41,8±6,7	0,790
OG surface (cm ²)	25	22,0±5,4	21,2±6,5	0,538
OG volume (mL)	14	65,3±27,7	68,2±29,7	0,593
FEVG (%)	58	61,5±10,6	55,7±15,2	0,002
Onde S mitrale* (cm/s)	23	5,7±2,2	5,3±1,8	0,370
2D-GLS (%)	14	-12,3±4,4	-11,7±5,7	0,530
Onde E* (cm/s)	48	85,6±27,5	86,9±34,6	0,739
Onde A* (cm/s)	45	66,7±26,5	63,9±27,4	0,480
E/A	45	1,6±1,1	1,9±1,5	0,228
Temps de décélération E (ms)	34	191,2±79,2	199,0±60,4	0,514
Onde E' latérale (cm/s)	35	18,1±8,2	17,0±7,2	0,575
Onde A' latérale (cm/s)	17	7,0±3,6	6,3±3,4	0,091
E/E' latéral*	35	18,1±8,2	17,0±7,2	0,482
Onde S' tricuspide (cm/s)	23	10,5±2,5	9,3±2,5	0,04
TAPSE (mm)	10	15,7±5,8	16,4±6,7	0,726
PAPS (mmHg)	40	35,9±12,9	36,9±15,9	0,621
Veine cave inférieure* (mm)	11	20,1±2,7	21,6±5,7	0,181
ITV sous-aortique (cm)	24	18,0±5,1	18,7±5,7	0,558
Epanchement péricardique (mm)	11	4,4±7,1	3,7±6,3	0,418

*Variables non paramétriques

**Nombre de patients avec données présente en évaluation initiale et en suivi

VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; PAPS : Pressions Artérielles Pulmonaires Systoliques ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 3 : Comparaison des données en post-traitement entre les 2 groupes sur les données globales.

Variables	Population générale n=63	Répondeurs n=38 (60,3%)	Non-répondeurs n=25 (39,7%)	p
Données échographiques				
Diamètre télédiastolique VG (mm)	44,3± 5,9	45,1 ± 5,3	43,3±6,6	0,283
Diamètre télésystolique VG (mm)	30,4± 7,3	31,4± 6,4	29,1± 8,2	0,266
Septum interventriculaire* (mm)	14,6± 3,9	14,7± 4,1	14,1± 3,6	0,703
Paroi postérieure (mm)	13,1± 3,1	12,9±2,6	13,5±3,8	0,475
FEVG (%)	56,3±15,3	55,5± 11,8	56,8± 19,6	0,758
Onde S mitrale (cm/s)	6,4± 2,3	6,9± 2,4	5,9± 2,1	0,207
2D-GLS (%)	-13,0± 5,9	-14,6± 6,1	-10,0± 4,4	0,099
OG diamètre antéropostérieur (mm)	41,1± 6,8	41,6± 7,0	40,6± 6,7	0,617
OG surface (cm ²)	20,4± 6,1	19,4± 6,0	21,7± 6,1	0,278
OG volume (mL)	61,6± 26,3	65,2± 28,8	52,1± 20,3	0,264
Onde E (cm/s)	86,6± 33,5	80,9± 27,3	94,7± 41,0	0,140
Onde A (cm/s)	62,4± 28,9	68,5± 27,1	53,4± 30,4	0,064
E/A*	1,9± 1,5	1,6± 1,5	2,3± 1,5	0,068
Temps de décélération E (ms)	198,6± 62,9	215,1± 66,7	176,2± 52,9	0,053
Onde E' latérale (cm/s)	5,7± 2,2	5,9± 1,5	5,6± 2,9	0,684
Onde A' latérale (cm/s)	7,6± 3,8	8,7±3,8	5,8± 3,1	0,045
E/E' latéral*	17,5± 8,7	14,7±5,8	20,9± 10,6	0,047
Onde S' tricuspide (cm/s)	9,9± 2,9	10,6±2,2	8,4±2,9	0,016
TAPSE (mm)	16,4± 5,5	18,2±5,0	12,6±4,5	0,021
PAPS (mmHg)*	36,2± 15,0	31,1±9,4	41,6±18,4	0,019
Veine cave inférieure (mm)	19,6± 3,9	17,9±3,9	21,4±3,2	0,038
ITV sous-aortique (cm)	18,8± 5,4	18,9±5,1	19,1±6,1	0,927
Epanchement péricardique (mm)	2,6± 4,5	0,6±1,5	5,3±5,9	0,007
Données biologiques				
Troponine T (µg/L)	0,125± 0,283	0,088± 0,140	0,156±0,366	0,588
Troponine US (µg/L)	0,069± 0,064	0,067± 0,051	0,078± 0,097	0,719
NT-proBNP (ng/L)	4117,1± 6489,7	3194,3± 5232,8	5692,8± 8249,2	0,205

*Variables non paramétriques

VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; PAPS : Pressions Artérielles Pulmonaires Systoliques ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 4 : Evolution des paramètres échographiques entre l'évaluation initiale et post-traitement chez les patients non répondeurs et répondeurs.

Variables	Répondeurs				Non-répondeurs			
	n*	Evaluation initiale	Evaluation post-traitement	p	n*	Evaluation initiale	Evaluation post-traitement	p
Diamètre télédiastolique VG (mm)	27	42,7±6,8	45,6±5,3	0,012	23	41,4±5,8	43,0±6,6	0,121
Diamètre télésystolique VG (mm)	26	29,6±5,8	32,7±5,9	0,006	22	27,9±6,6	29,0±8,4	0,450
Septum interventriculaire (mm)	37	15,2±3,2	14,7±4,1	0,418	25	14,0±2,9	14,1±3,6	0,894
Paroi postérieure (mm)	30	14,2±3,1	12,9±2,4	0,010	25	13,6±3,6	13,5±3,9	0,839
OG diamètre antéropostérieur (mm)	23	42,0±6,8	42,7±6,5	0,636	17	40,8±7,0	40,5±6,9	0,814
OG surface (cm ²)	12	22,4±5,2	20,2±7,1	0,368	13	21,6±5,7	22,1±6,1	0,716
OG volume (mL)	8	77,0±25,3	78,5±31,4	0,866	6	49,7±24,1	54,5±22,9	0,440
FEVG (%)	35	62,1±8,7	55,5±11,8	0,005	23	60,4±13,0	55,9±19,6	0,157
Onde S mitrale (cm/s)	11	6,3±2,1	5,4±2,1	0,146	12	5,2±2,2	5,2±1,5	0,881
2D-GLS (%)	9	-12,3±4,2	-12,8±5,9	0,723	5	-12,5±5,2	-9,8±5,4	0,023
Onde E (cm/s)	28	82,7±29,4	82,0±27,5	0,896	20	89,6±24,7	93,6±42,4	0,502
Onde A (cm/s)	27	69,4±24,1	68,0±26,3	0,801	18	62,6±30,1	57,8±28,7	0,373
E/A	27	1,4±0,9	1,6±1,5	0,448	18	2,0±1,4	2,2±1,5	0,319
Temps de décélération E (ms)	20	205,8±88,3	217,3±59,8	0,514	14	170,3±61,0	172,9±53,0	0,868
Onde E' latérale (cm/s)	18	6,0±1,8	5,7±1,5	0,653	12	5,6±1,9	5,4±2,4	0,754
Onde A' latérale (cm/s)	9	7,7±4,5	7,0±3,5	0,213	8	6,2±2,5	5,6±3,4	0,305
E/E' latéral	22	18,2±9,5	15,3±5,8	0,149	13	17,7±5,5	19,9±8,6	0,231
Onde S' tricuspide (cm/s)	13	11,1±2,5	10,4±1,7	0,194	10	9,9±2,4	7,8±2,5	0,008
TAPSE (mm)	6	17,5±5,2	20,0±5,6	0,377	4	13,0±6,3	11,0±4,2	0,518
PAPS (mmHg)	21	34,2±10,8	31,5±9,4	0,264	19	37,8±14,9	42,7±19,5	0,089
Veine cave inférieure (mm)	4	19,6±3,8	20,2±2,8	0,835	7	20,4±2,1	22,4±1,9	0,038
ITV sous-aortique (cm)	15	19,6±4,5	19,6±5,0	0,996	9	15,2±5,0	17,1±6,7	0,404
Epanchement péricardique (mm)	5	1,6±2,2	0,0±0,0	0,178	6	6,7±9,1	6,8±7,4	0,883

*Nombre de patients avec variables évaluées en pré et post-traitement

VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; PAPS : Pressions Artérielles Pulmonaires Systoliques ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 5 : Comparaison entre les 2 groupes de l'évolution des variables (delta) entre pré et post-traitement.

Delta	n*	Population générale	Répondeurs	Non-répondeurs	p
Données échographiques					
Diamètre télédiastolique VG (mm)	50	2,3±5,2	2,8±5,4	1,6±4,9	0,433
Diamètre télésystolique VG (mm)	49	1,7±6,8	3,0±5,1	1,1±6,9	0,283
Septum interventriculaire (mm)	62	-0,2±3,1	-0,4±3,2	0,1±2,9	0,527
Paroi postérieure (mm)	55	-1,3±3,9	-2,2±4,3	-0,1±3,0	0,057
OG diamètre antéropostérieur (mm)	41	-0,5±8,0	-0,9±9,8	-0,3±5,1	0,825
OG surface (cm ²)	28	-2,4±7,7	-4,9±9,2	0,5±4,5	0,068
OG volume (mL)	15	-0,3±20,9	-2,5±25,6	4,8±14,0	0,541
FEVG (%)	60	-6,1±19,6	-9,3±17,5	-1,1±22,5	0,121
Onde S mitrale (cm/s)	26	-0,6±1,8	-1,1±1,7	0,1±1,9	0,100
2D-GLS (%)	16	0,4±3,7	-0,7±3,9	2,7±1,7	0,090
Onde E (cm/s)	48	1,2±26,1	-0,7±26,9	4,0±26,1	0,551
Onde A (cm/s)	45	-2,9±25,9	-1,4±28,7	-4,8±22,4	0,672
E/A	45	0,2±1,3	0,2±1,4	0,3±1,1	0,865
Temps de décélération E (ms)	34	7,8±69,1	11,4±77,0	2,6±58,3	0,721
Onde E' latérale (cm/s)	37	0,1±2,1	0,01±2,2	0,1±2,0	0,849
Onde A' latérale (cm/s)	17	-0,7±1,5	-0,7±1,6	0,6±1,6	0,892
E/E' latéral	50	0,3±14,0	-3,0±9,3	2,2±6,4	0,085
Onde S' tricuspide (cm/s)	24	-1,3±1,9	-0,8±1,7	-2,1±1,9	0,093
TAPSE (mm)	10	0,7±6,1	2,5±6,3	-2,0±5,5	0,280
PAPS (mmHg)	40	0,8±11,6	-2,7±10,6	4,9±11,9	0,040
Veine cave inférieure (mm)	13	-1,4±8,0	-5,5±10,7	2,0±2,0	0,096
ITV sous-aortique (cm)	26	-0,4±8,0	-1,0±6,7	0,6±7,3	0,566
Epanchement péricardique (mm)	13	-0,61±2,3	-1,3±1,9	0,2±2,6	0,273
Données biologiques					
Troponine T (µg/L)	15	0,001±0,0	0,04±0,1	0,02±0,6	0,833
NT-proBNP (ng/L)	42	-547,4±5661,9	-1393,1±6668,8	696,2±3560,2	0,245
Stade Mayo Clinic	25	-0,4±0,8	-0,5±1,0	-0,3±0,6	0,604
Données fonctionnelles					
NYHA	23	-0,2±1,1	-0,2±1,3	-0,2±0,9	0,950

*Nombre de patients avec données présente à l'évaluation initiale et en suivi post-traitement.

VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ;

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 6 : Corrélation NT-proBNP et paramètres échographiques.

Variables	NT-proBNP					
	Evaluation initiale		Evaluation post-traitement		Delta	
	r	p	r	p	r	p
Evaluation initiale						
SIV	0,351	0,015	0,212	0,148	0,085	0,594
FEVG	-0,476	0,001	-0,353	0,015	-0,136	0,398
2D-GLS	0,611	0,012	0,507	0,027	-0,133	0,624
E/A	0,435	0,005	0,387	0,012	0,099	0,566
Temps de décélération E	-0,450	0,004	-0,370	0,022	-0,164	0,353
A' latéral	-0,425	0,038	-0,449	0,031	0,019	0,934
E' latéral	-0,399	0,018	-0,179	0,296	-0,033	0,858
E/E' latéral	0,424	0,011	0,171	0,318	0,266	0,149
PAPS	0,296	0,079	0,229	0,166	0,235	0,188
Evaluation post-traitement						
SIV	0,418	0,003	0,357	0,014	-0,035	0,827
FEVG	-0,227	0,134	-0,225	0,133	0,166	0,306
2D-GLS	0,531	0,028	0,358	0,132	-0,153	0,587
E/A	0,342	0,031	0,269	0,088	0,105	0,546
Temps de décélération E	-0,270	0,129	-0,246	0,168	0,167	0,387
A' latéral	-0,104	0,645	-0,406	0,055	0,098	0,690
E' latéral	-0,551	0,001	-0,515	0,002	0,159	0,409
E/E' latéral	0,607	0,000	0,373	0,025	0,091	0,626
PAPS	0,065	0,697	0,216	0,186	0,113	0,523
Delta						
OG surface	0,072	0,737	-0,032	0,886	0,269	0,252
FEVG	-0,204	0,179	-0,013	0,930	-0,403	0,009
2D-GLS	0,061	0,844	0,096	0,724	0,358	0,230
E/A	0,064	0,711	0,022	0,900	0,074	0,688
Temps de décélération E	-0,233	0,208	-0,097	0,618	-0,301	0,127
E' latéral	-0,031	0,872	0,426	0,019	-0,341	0,088
E/E' latéral	0,188	0,296	-0,174	0,325	0,478	0,008
S' Tricuspide	-0,409	0,074	-0,053	0,810	-0,484	0,030
PAPS	0,114	0,526	-0,169	0,340	0,265	0,156

VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; PAPS : Pressions Artérielles Pulmonaires Systoliques ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 7: Corrélation de la Troponine T aux variables échographiques.

Variables	Troponine T					
	Evaluation initiale		Evaluation post-traitement		Delta	
	r	p	r	p	r	P
Evaluation initiale						
SIV	0,320	0,085	0,517	0,014	0,019	0,946
FEVG	-0,181	0,348	-0,349	0,112	0,265	0,339
2D-GLS	0,756	0,011	0,700	0,188	-0,949	0,051
E/A	0,172	0,402	0,196	0,409	-0,174	0,552
A	-0,156	0,438	-0,230	0,328	0,126	0,668
Temps de décélération E	-0,409	0,038	0,438	0,061	0,260	0,369
E/E' latéral	-0,067	0,762	0,201	0,423	-0,399	0,198
PAPS	0,305	0,130	-0,052	0,837	0,159	0,603
Evaluation post-traitement						
SIV	0,482	0,007	0,489	0,021	-0,106	0,706
FEVG	-0,231	0,227	-0,568	0,007	0,390	0,151
2D-GLS	0,580	0,048	0,228	0,588	0,000	1,000
E/A	0,358	0,079	0,465	0,045	-0,248	0,414
A	-0,325	0,105	-0,517	0,020	0,310	0,281
Temps de décélération E	-0,226	0,299	-0,423	0,063	0,171	0,577
E/E' latéral	0,361	0,091	0,211	0,386	-0,264	0,383
PAPS	0,306	0,121	-0,90	0,713	0,067	0,813
Delta						
OG surface	-0,466	0,052	0,220	0,492	-0,172	0,634
FEVG	0,038	0,849	0,292	0,187	-0,356	0,193
2D-GLS	0,000	1,000	-0,600	0,400	-0,866	0,333
E/A	-0,179	0,391	-0,230	0,344	-0,136	0,644
A	0,348	0,095	0,529	0,024	0,000	1,000
Temps de décélération E	-0,199	0,362	0,108	0,679	0,127	0,680
E/E' latéral	0,170	0,439	-0,116	0,647	0,196	0,522
S' Tricuspid	-0,318	0,289	0,470	0,240	-0,330	0,469
PAPS	-0,068	0,751	0,162	0,549	0,453	0,120

VG : Ventricule Gauche ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SBP : Simpson Biplan ; OG : Oreillette Gauche ; TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; PAPS : Pressions Artérielles Pulmonaires Systoliques ; ITV : Intégrale Temps/Vitesse.

Tableau 8 : Récapitulatif des résultats comparaison avec la littérature existante.

Paramètres échographiques	Données de l'étude	Données de la littérature
Paramètres morphologiques		
Septum interventriculaire (mm)	NS	NS(73,77) Diminution chez les répondeurs hématologiques (sous-groupe répondeurs échographiques) (81,82)
Paroi postérieure (mm)	Diminution chez les répondeurs NS chez les non-répondeurs	Diminution chez les répondeurs hématologiques (sous-groupe répondeur échographique) (81)
Diamètres télédiastolique du ventricule gauche (mm)	Augmentation chez les répondeurs NS chez les non répondeurs	-
Diamètre télésystolique du ventricule gauche (mm)	Augmentation chez les répondeurs NS chez les non-répondeurs	-
Surface de l'oreillette gauche (cm ²)	Tendance à une évolution différente entre les 2 groupes (delta)	Diminution chez les répondeurs hématologiques (sous-groupe répondeurs échographiques) (81)
Paramètres fonctionnels		
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	Diminution de la FEVG chez les répondeurs	NS (83)
2D Global Longitudinal Strain (%)	Altération chez les non-répondeurs NS chez les répondeurs Tendance à une évolution différente entre les 2 groupes	-
Onde S' à l'anneau tricuspide (cm/s) (TDI)	Altération chez les non répondeurs NS chez les répondeurs	-

Paramètres hémodynamiques	
Pressions artérielles pulmonaires systoliques (mmHg)	Evolution divergente entre les 2 groupes (delta) PAPS plus basses en post-chimiothérapie chez les répondeurs
E/E' latéral	Tendance à l'amélioration chez les répondeurs NS chez les non-répondeurs PRVG plus basses chez les répondeurs
Profil transmitral (E/A)	NS
Amélioration du profil transmitral chez les répondeurs hématoLOGIques (sous-groupe répondeurs échogRaphIques) (81)	

Tableau 8 : Récapitulatif des résultats comparaison avec la littérature existante.

NS : Non significatif ; PAPS : Pressions artérielles pulmonaires systoliques ; PRVG : Pressions de remplissage du ventricule gauche.

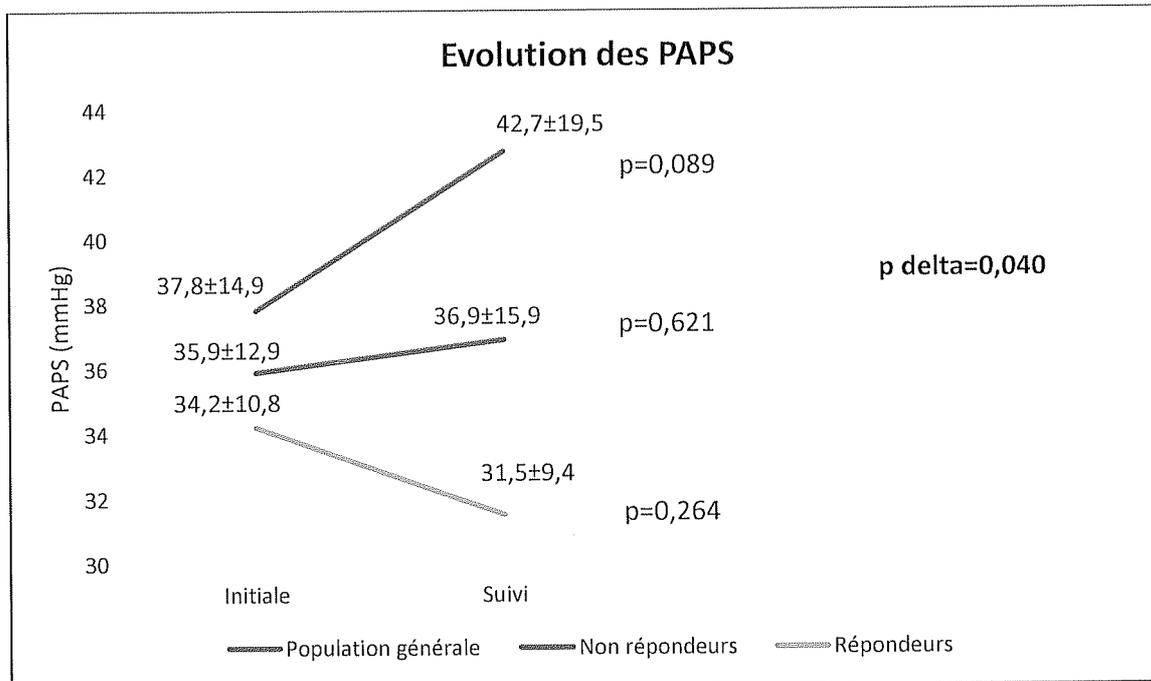
 Résultats cohérents avec la littérature

 Résultats discordants avec la littérature

 Divergence de résultats au sein de la littérature

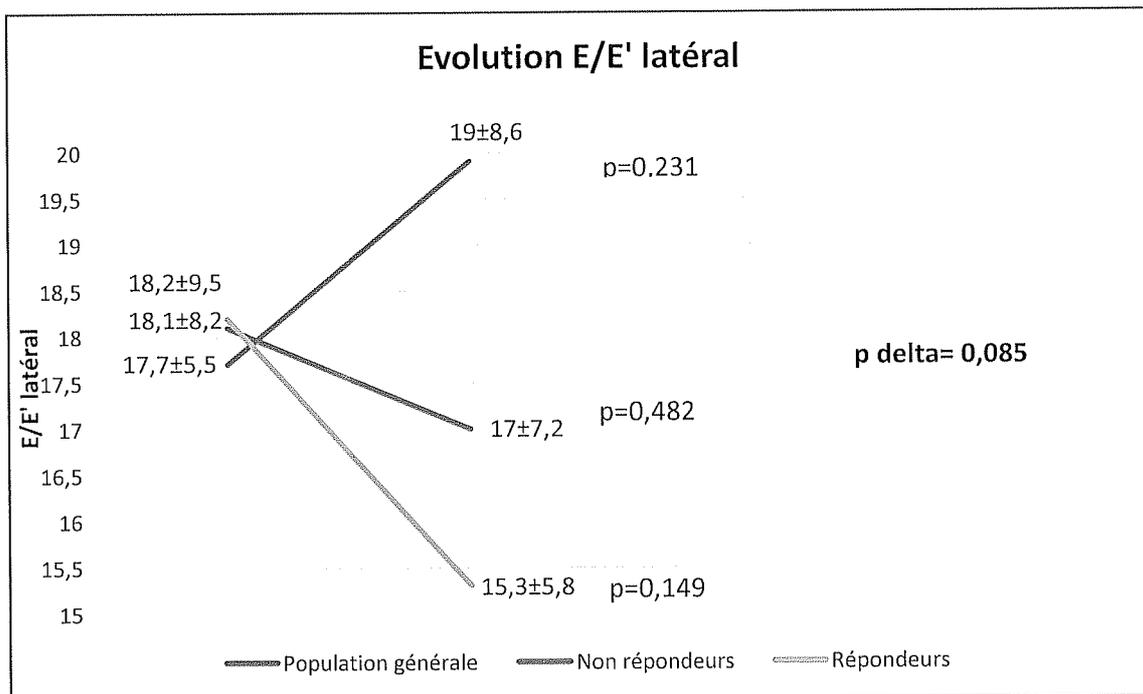
 Pas de donnée retrouvée dans la littérature

Graphique 1 : Evolution des PAPS.

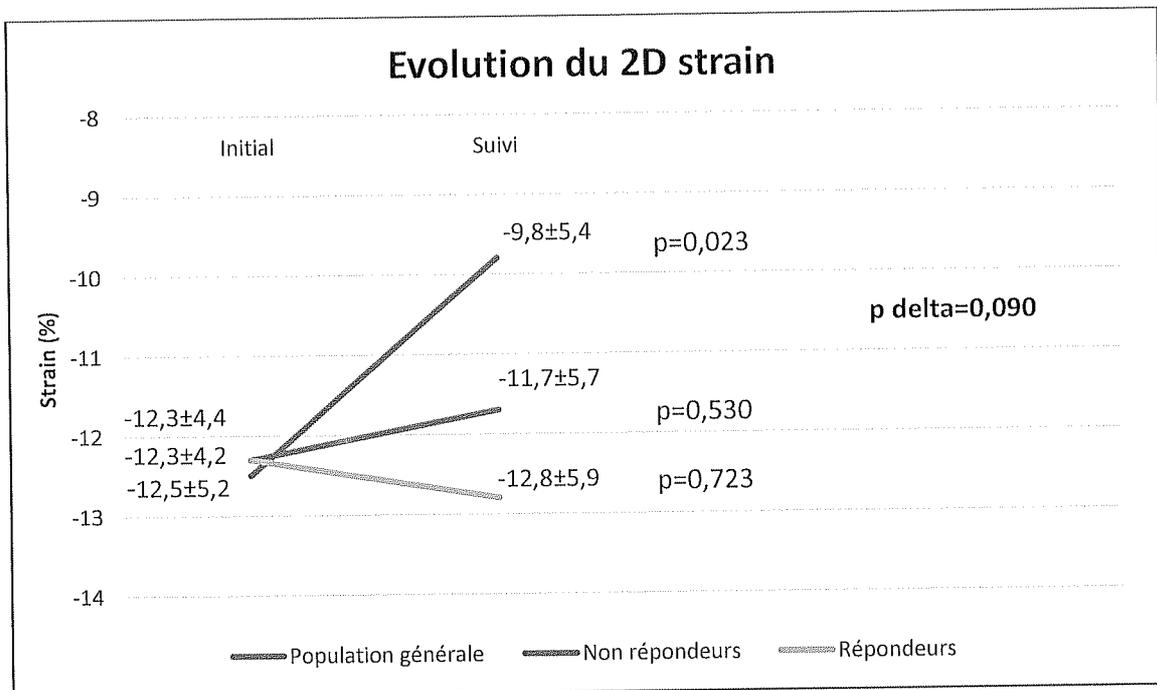


PAPS : Pressions artérielles Pulmonaires Systoliques

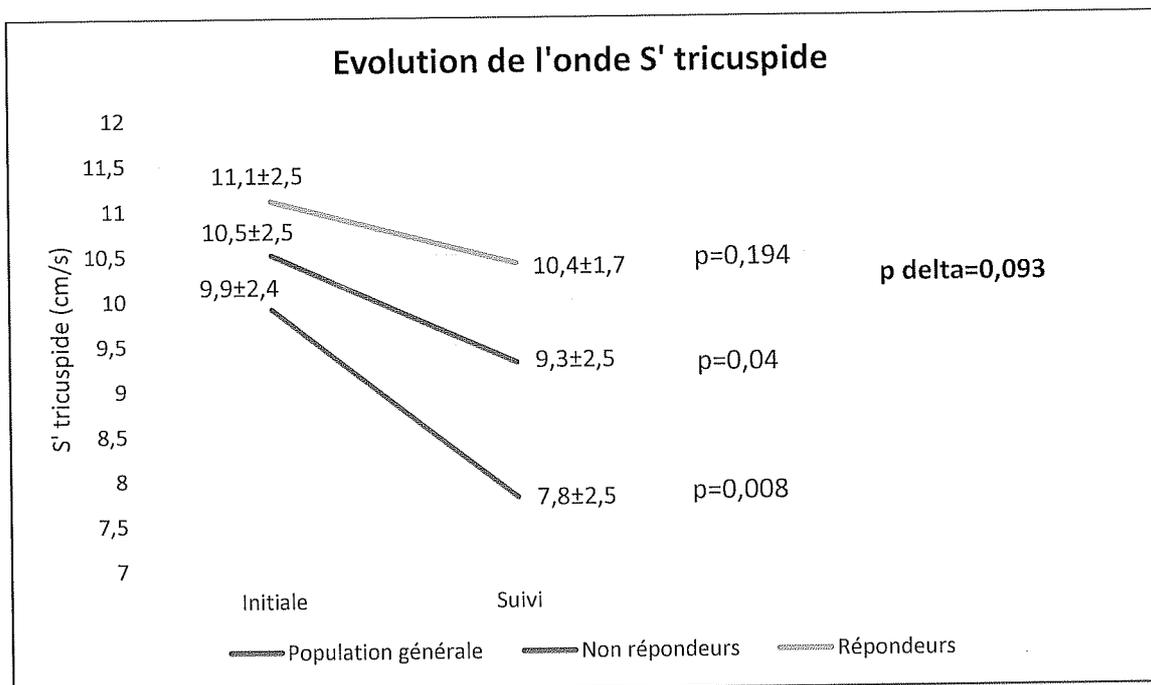
Graphique 2 : Evolution du rapport E/E' latéral.



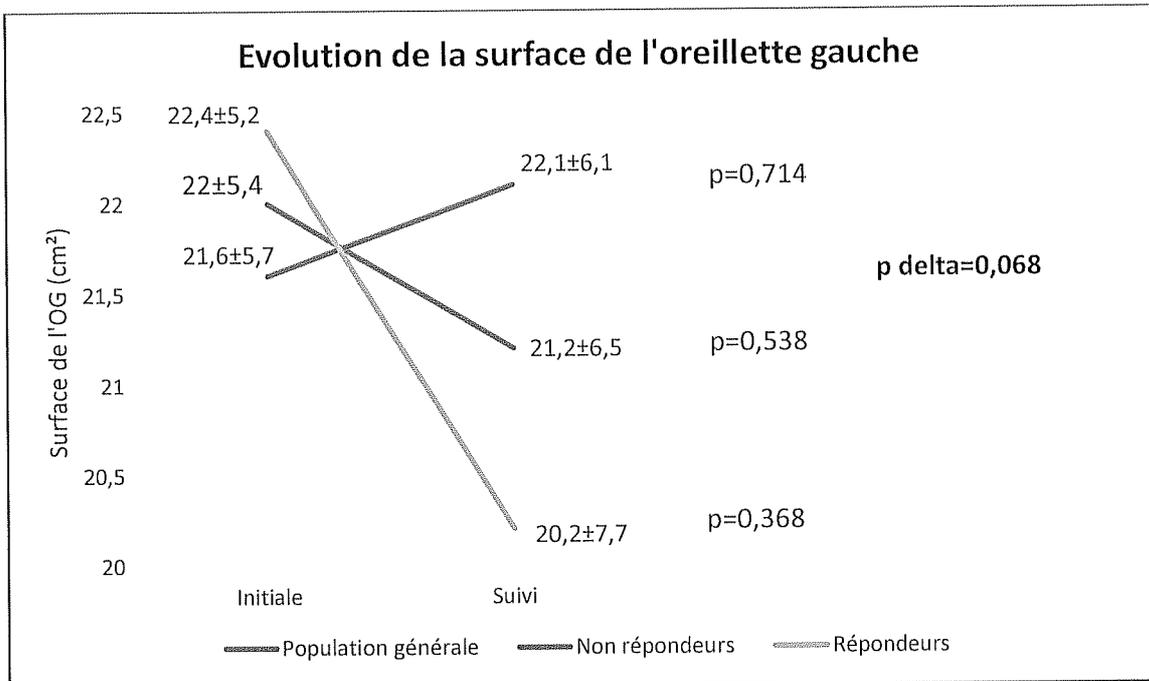
Graphique 3 : Evolution du 2D-GLS.



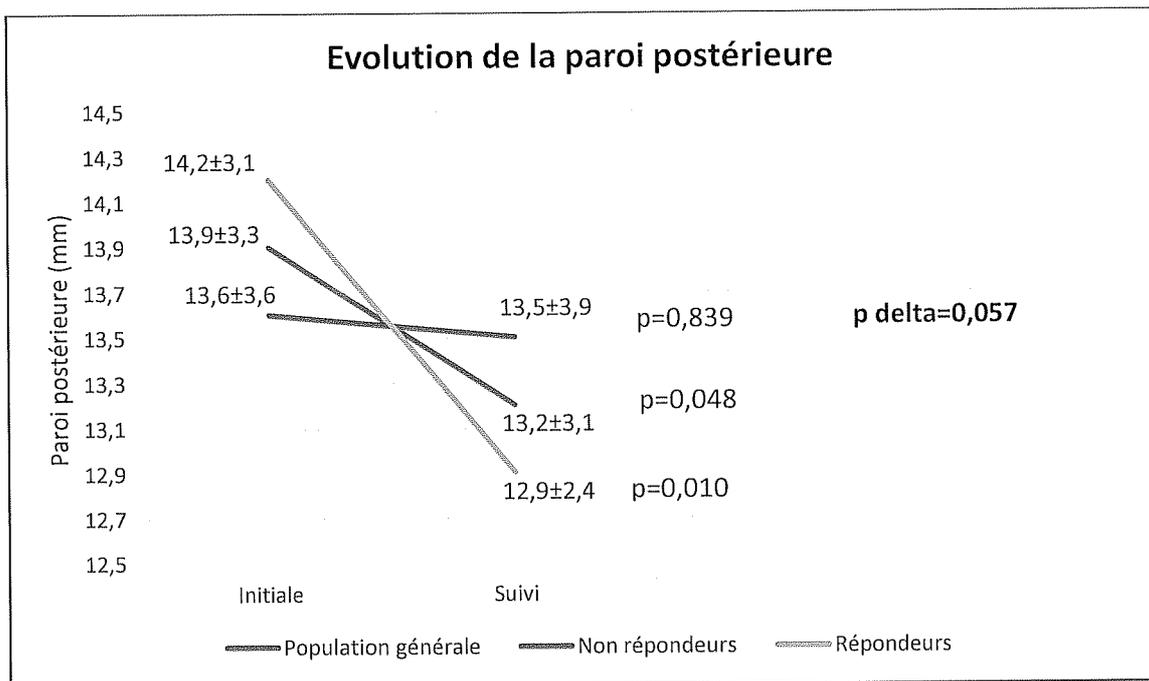
Graphique 4 : Evolution de l'onde S' tricuspide.



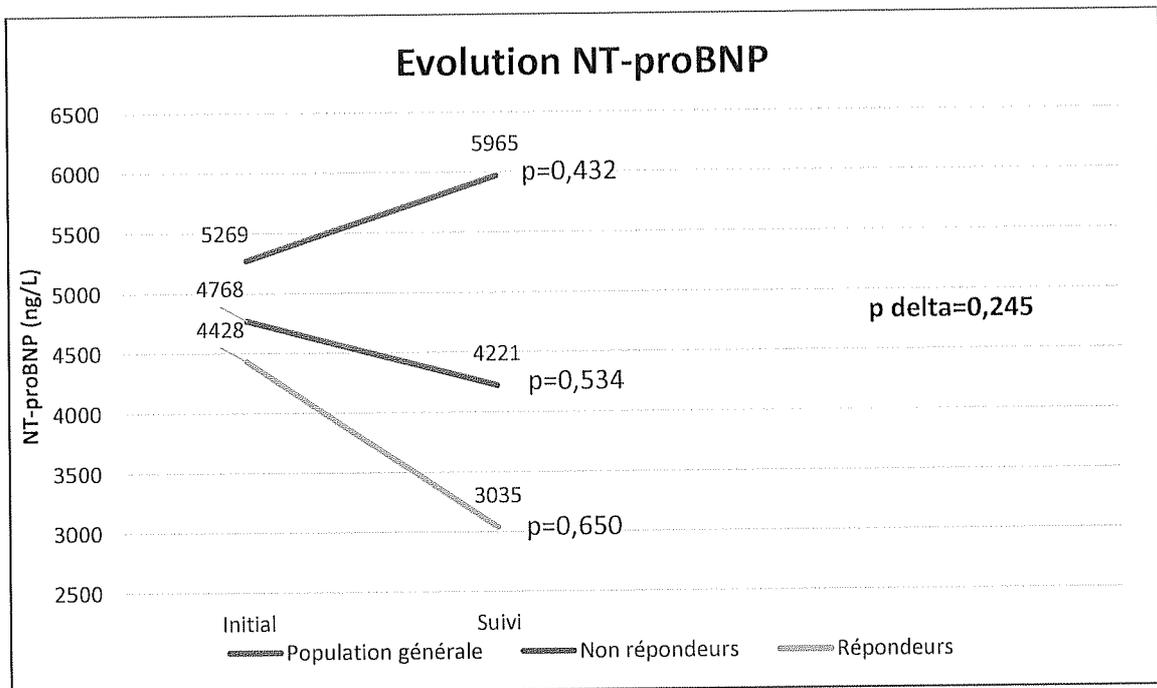
Graphique 5 : Evolution de la surface de l'oreillette gauche.



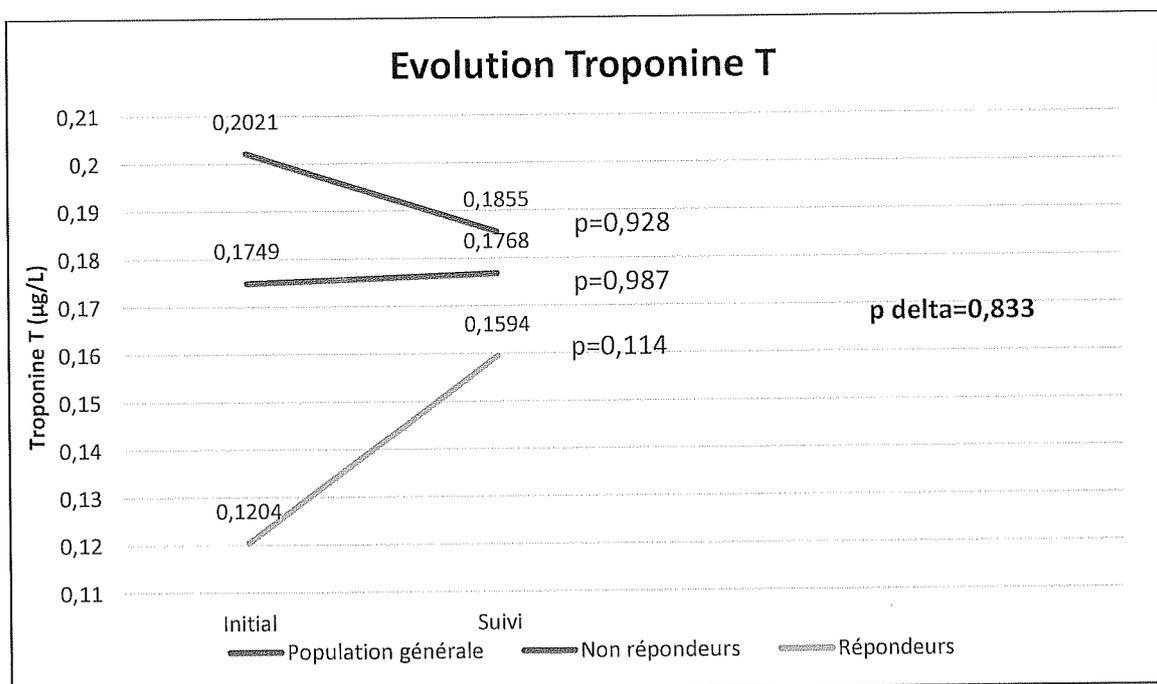
Graphique 6 : Evolution de l'épaisseur de la paroi postérieure.



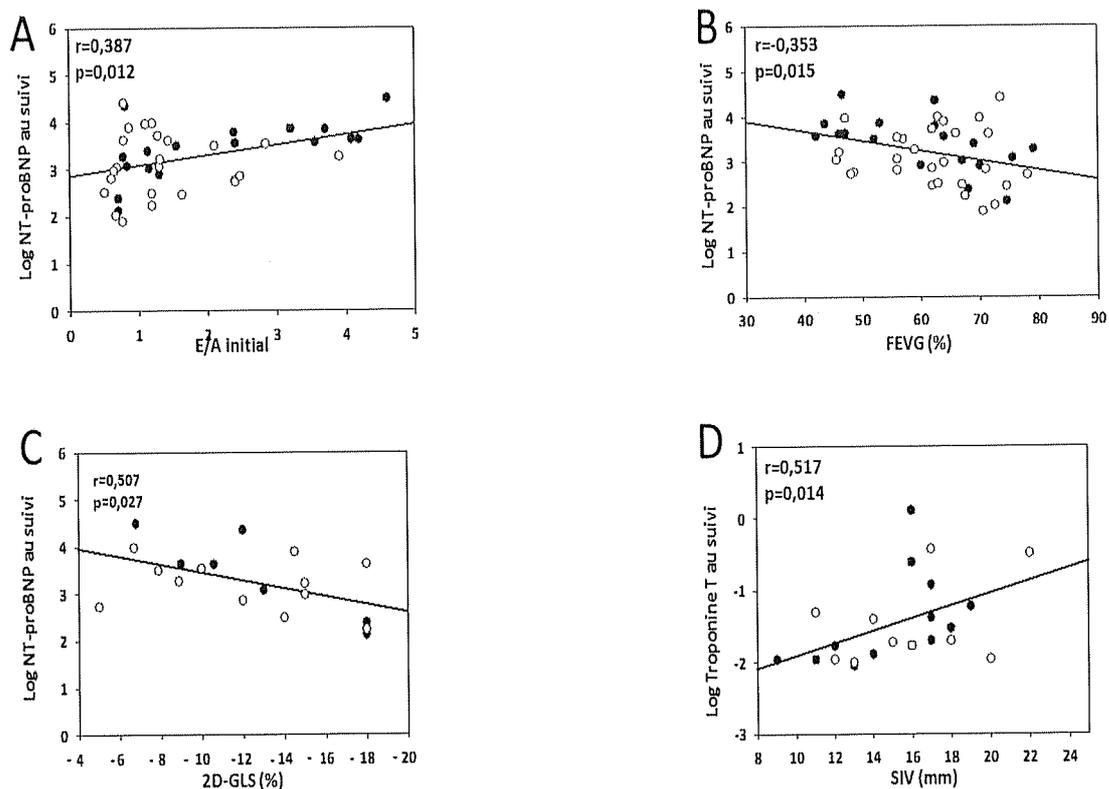
Graphique 7 : Evolution du NT-proBNP.



Graphique 8 : Evolution de la Troponine T.



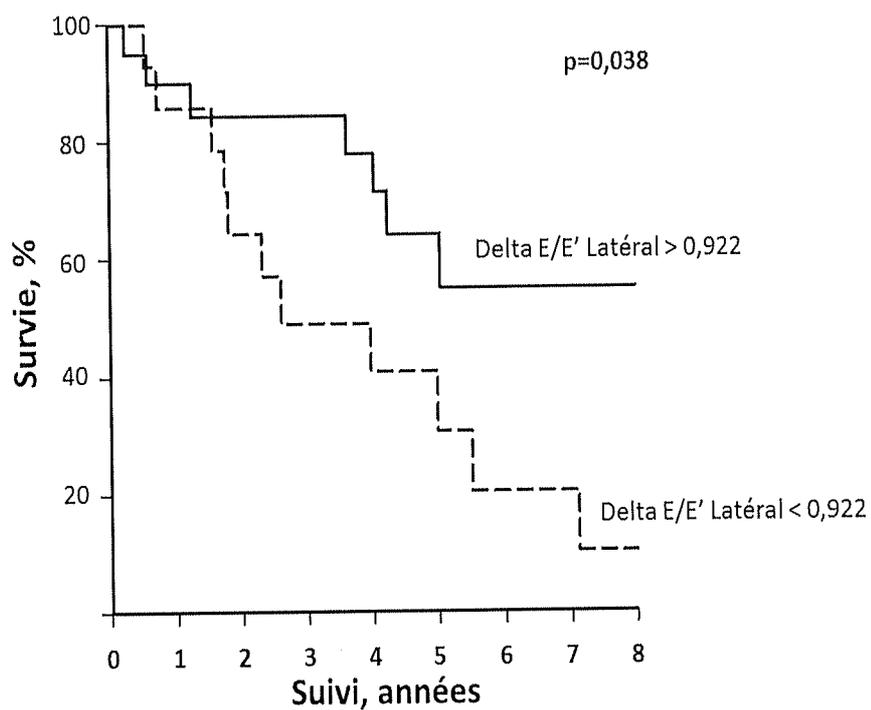
Graphique 9 : Corrélations des paramètres échographiques initiaux aux biomarqueurs en post-chimiothérapie.



FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; 2D-GLS : Strain Longitudinal Global en 2D.
Points blancs : Répondeurs hématologiques. Points noirs : Non répondeurs hématologiques

- A. Corrélation du rapport E/A initial au taux de NT-proBNP post-chimiothérapie.
- B. Corrélation de la FEVG initiale au taux de NT-proBNP post-chimiothérapie.
- C. Corrélation du 2D-GLS initial au taux de NT-proBNP post-chimiothérapie.
- D. Corrélation de l'épaisseur du SIV au taux de Troponine T post-chimiothérapie.

Graphique 10 : Courbe de survie selon l'évolution du rapport E/E'.



Patients	---	15	13	10	7	6	6	2	2
à risque	—	20	16	13	13	10	10	7	7

Diagramme 1 : Distribution des pourcentages de critères de réponse d'organe.

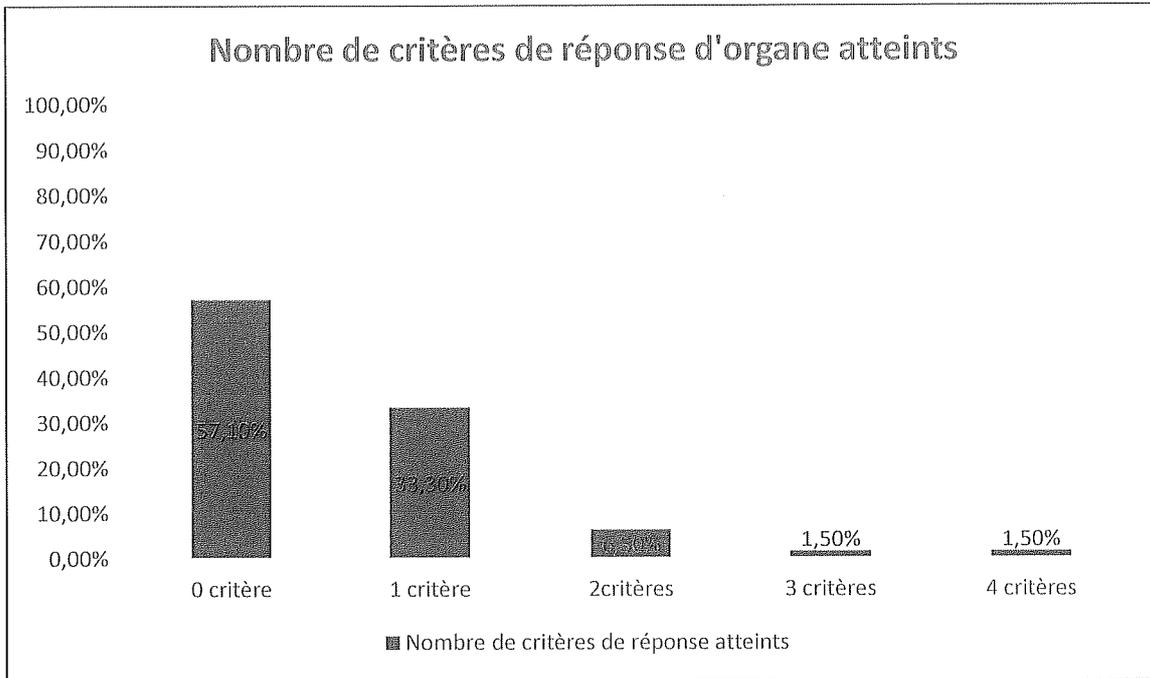


Diagramme 2 : Pourcentage de la population remplissant chacun des critères d'organe.

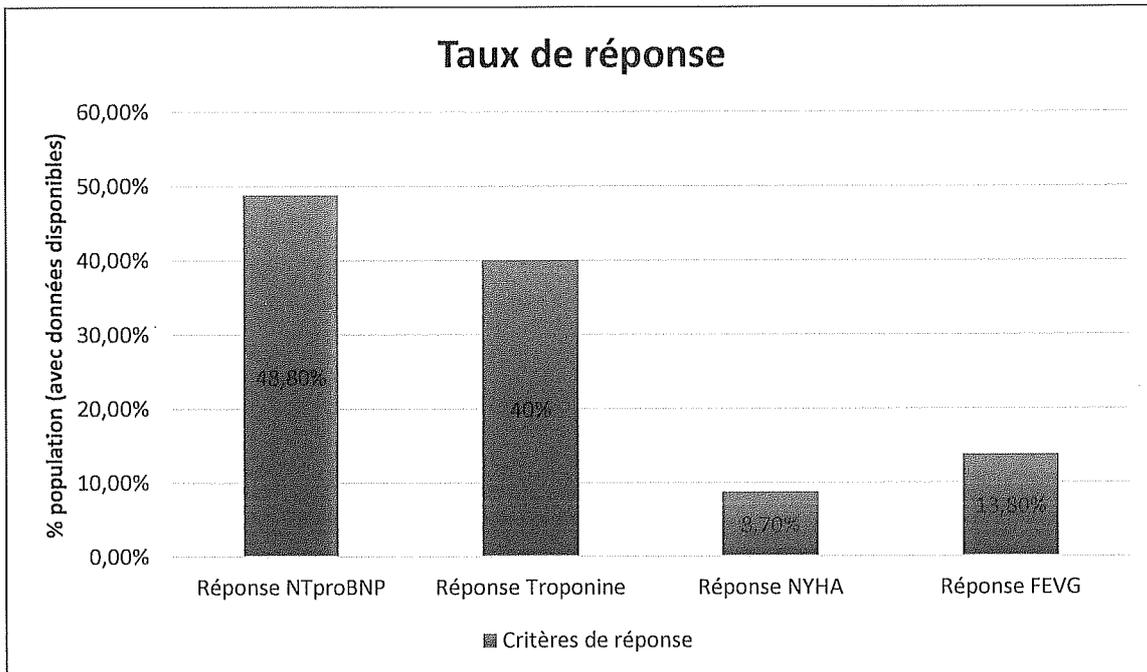


Schéma 1 : Mécanismes physiopathologiques, implications échographiques et cliniques de l'Amylose AL.

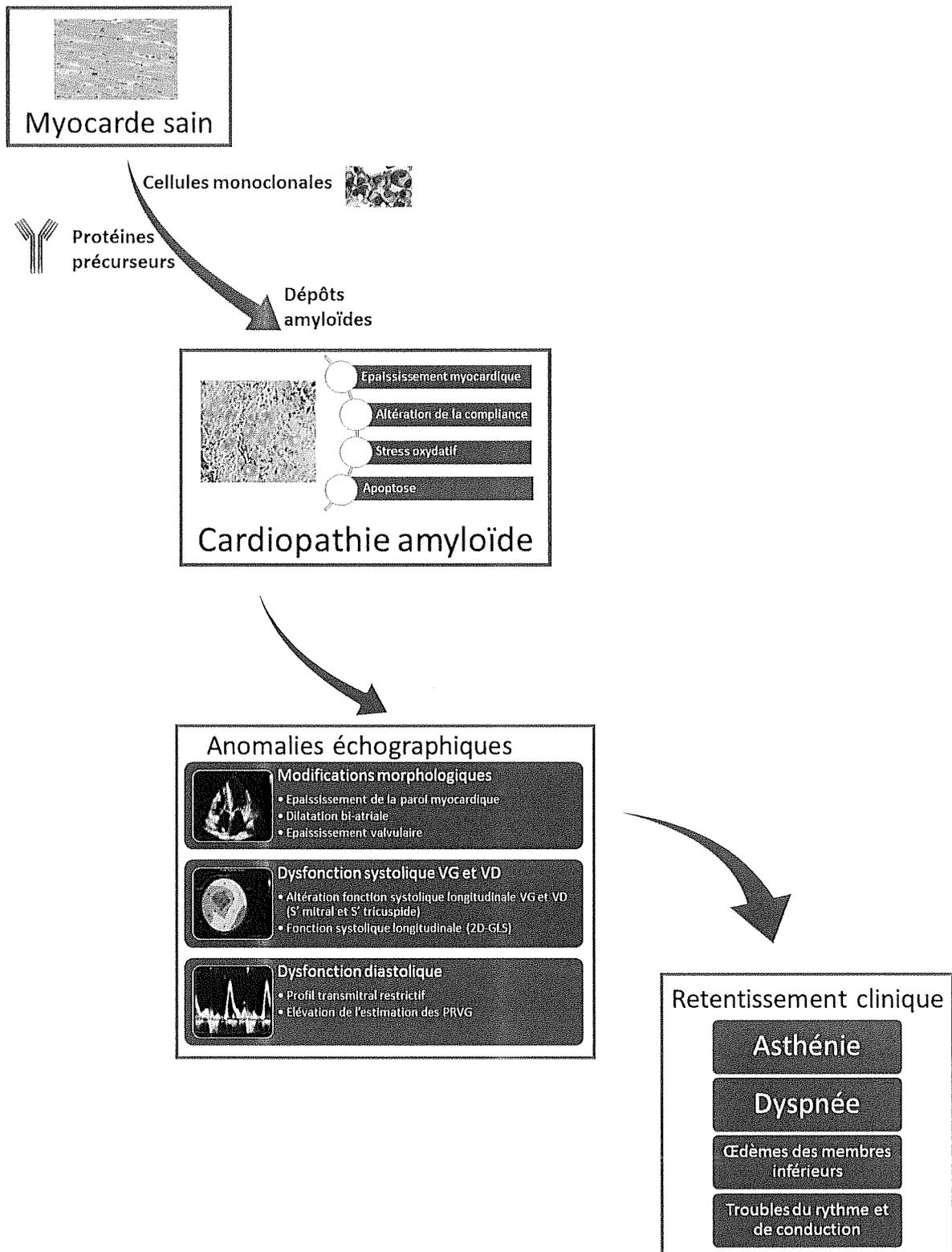
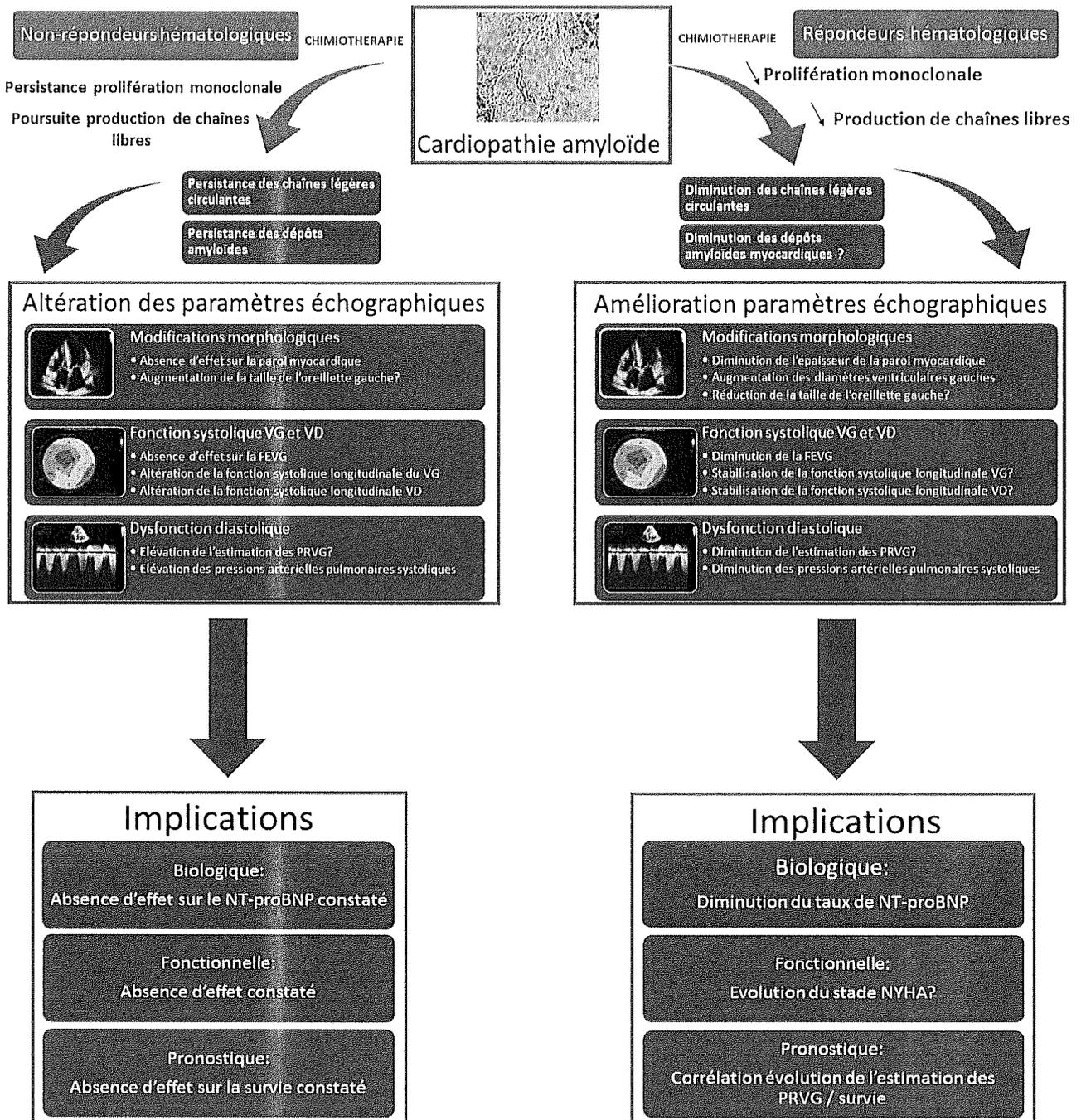


Schéma 2 : Implications physiopathologiques, échographiques, cliniques et biologiques de la réponse hématologique.



Serment d'Hippocrate

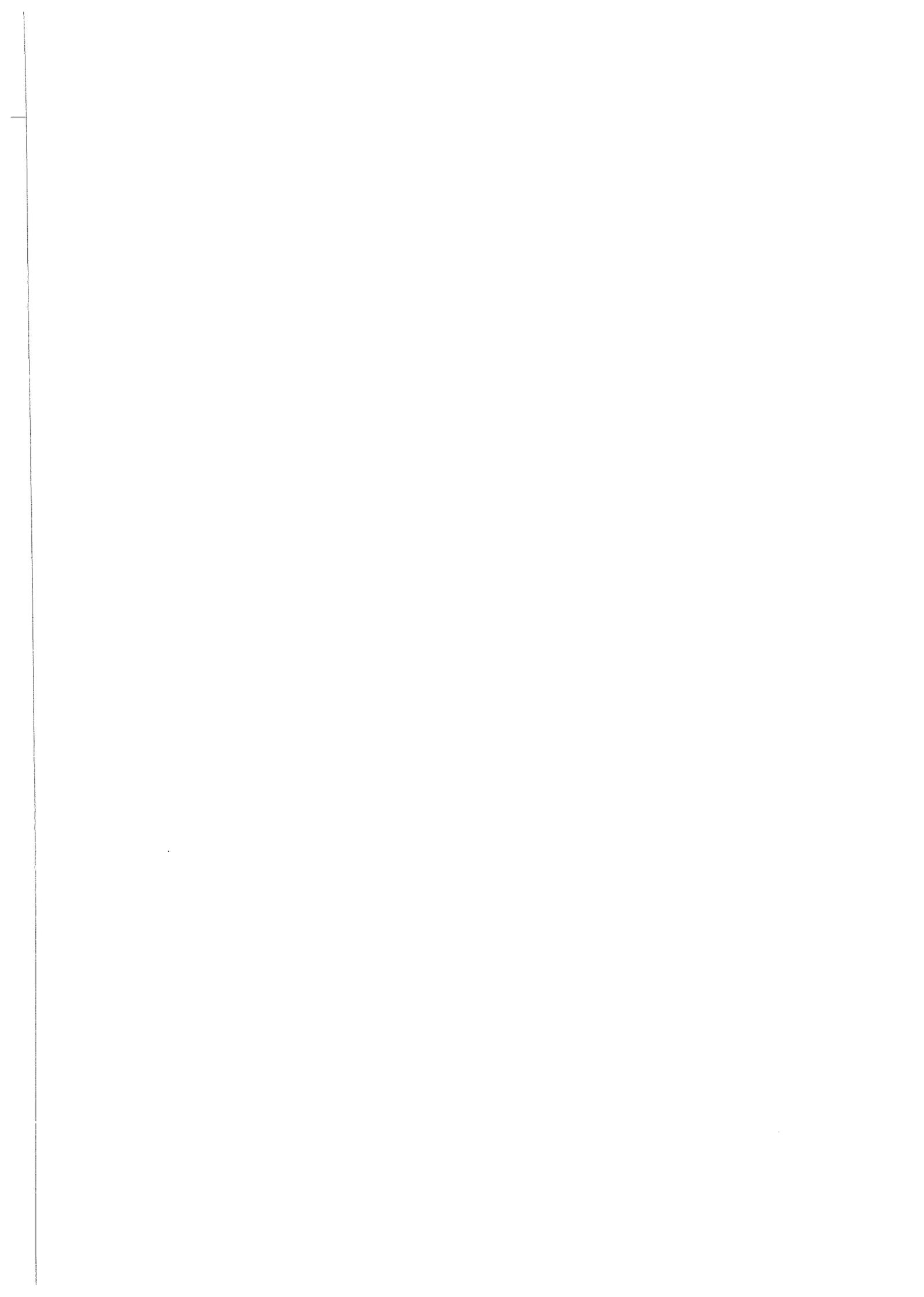
En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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.



Relation entre la réponse hématologique et l'évolution des paramètres échographiques dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque.

Introduction : Chez les patients présentant une amylose AL, l'atteinte cardiaque représente un facteur pronostic majeur. L'efficacité du traitement est généralement évaluée par la réponse hématologique, couplée à la réponse d'organe. Cependant, la relation entre la réponse hématologique et l'évaluation des paramètres échographiques post-traitement a été jusqu'ici peu explorée.

Objectif : Analyser l'évolution des paramètres échographiques sur le plan morphologique, fonctionnel et hémodynamique chez les patients présentant une amylose AL avec atteinte cardiaque confirmée, en fonction de leur réponse hématologique post-chimiothérapie.

Méthodes et résultats : 63 patients ayant bénéficié d'une évaluation échocardiographique initialement (naïf de tout traitement) et après chimiothérapie ont été inclus dans notre étude. La réponse hématologique était définie selon 4 groupes : réponse complète (normalisation du ratio des chaînes légères libres (FLC) et négativation de l'immunofixation sérique et urinaire), très bonne réponse partielle (différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale (dFLC) <40mg/dL), réponse partielle (diminution de la dFLC >50%) et absence de réponse (diminution de la dFLC <50%). Les patients avec une réponse complète ou une très bonne réponse partielle étaient classés répondeurs tandis que les autres étaient considérés non-répondeurs.

Parmi les 63 patients inclus (âge moyen = 62,3±11,2 ans, 51% d'hommes), 38 (60%) étaient répondeurs et 25 (40%) considérés comme non-répondeurs. A l'exception d'une proportion de tabagiques plus importante chez les non répondeurs ($p=0,021$), il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes initialement sur les critères démographiques, cliniques ou échographiques. Au suivi après chimiothérapie (16,5±17,7mois), les répondeurs diminuaient significativement leurs pressions artérielles pulmonaires systoliques en comparaison aux non répondeurs ($p=0,04$). Chez les répondeurs, l'épaisseur de la paroi postérieure diminuait ($p=0,01$), les diamètres ventriculaires gauches télédiastoliques et télésystoliques se majoraient ($p=0,012$ et $p=0,006$ respectivement) et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était plus basse ($p=0,005$). A l'opposé, les non-répondeurs dégradaient significativement leur 2D-strain longitudinal global (2D-GLS) ($p=0,023$) et leur fonction systolique longitudinale du ventricule droit (S'VD) ($p=0,008$). Par ailleurs, il existait une corrélation significative entre la FEVG, le 2D-GLS et certains paramètres de fonction diastolique mesurés initialement et le taux de NT-proBNP post-chimiothérapie. L'évolution du rapport E/E' était un facteur pronostic pour la survie globale.

Conclusion : L'évolution des paramètres échographiques morphologiques, fonctionnels et hémodynamiques est associée à la réponse hématologique dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque. L'évaluation pré-chimiothérapie de la FEVG, du 2D-GLS et des paramètres de fonction diastolique pourrait représenter un élément pronostic intéressant de réponse d'organe.

Mots-clés : Amylose AL, réponse hématologique, réponse échographique, réponse d'organe.

