



**HAL**  
open science

# Fonction atriale gauche dans les cardiopathies familiales : apport de l'échographie 3D

Julie Yssap

► **To cite this version:**

Julie Yssap. Fonction atriale gauche dans les cardiopathies familiales : apport de l'échographie 3D. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2015. dumas-01208091

**HAL Id: dumas-01208091**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01208091>**

Submitted on 1 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
ET DE LA GUYANE  
2015

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD  
N° 2015AGUY0860

# **FONCTION ATRIALE GAUCHE DANS LES CARDIOPATHIES AMYLOIDES FAMILIALES**

## **APPORT DE L'ECHOGRAPHIE 3D**

### **THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
des Antilles et de la Guyane  
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 29 Juin 2015

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**YSSAP Julie Christelle**

Examineurs de la thèse : M Jean ROUDIE

Professeur  
(Président du jury)

M Philippe CABRE

Professeur

M François ROQUES

Professeur

M Fabrice DEMONIERE

Praticien hospitalier

M Jocelyn INAMO

Maître de conférences des Universités  
(Directeur de thèse)

## REMERCIEMENTS

### **Aux Membres du Jury...**

A Monsieur le Professeur Jean ROUDIE  
Professeur des universités – Praticien hospitalier  
Chirurgie digestive  
CHU de FORT- DE - FRANCE

Merci de m’ avoir fait l’ honneur de présider cette thèse,  
Veuillez trouvez ici l’ expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m’ avoir permis de présenter ce travail.

A Monsieur le Professeur François ROQUES  
Professeur des universités – Praticien hospitalier  
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
CHU de FORT- DE - FRANCE

Votre présence est pour moi un très grand honneur et je voudrais vous exprimer ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe CABRE  
Professeur des universités – Praticien hospitalier  
Neurologie  
CHU de FORT- DE - FRANCE

Je vous suis reconnaissante de l’ honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

**Au Docteur Jocelyn INAMO**

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Cardiologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Je vous remercie pour m'avoir confié ce travail et pour m'avoir encadrée tout au long de la rédaction de cette thèse.

Vous m'avez appris la persévérance même dans les nombreux moments de doute face à la complexité de la tâche. Je vous remercie pour la pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections. Merci également pour l'initiation à Excel qui était pour moi il y a encore seulement quelques mois un outil complexe et abstrait....

Vous avez été le témoin de la naissance du cardiologue que je serais demain. Merci pour votre enseignement. J'ai apprécié développer à vos côtés un esprit critique et une ouverture d'esprit. J'ai appris à pousser plus loin la réflexion.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

**Au Docteur Fabrice DEMONIERE**

Cardiologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Je suis heureuse que tu aies accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Je te remercie des conseils avisés et des qualités pédagogiques en rythmologie dont tu as su nous faire profiter.

Que ce travail soit pour moi l'occasion de te remercier et de te témoigner l'expression de mon profond respect.

## **A ma famille...**

A ma mère,

Je remercie pour ton soutien sans faille au cours de ces longues années d'études. Merci pour ta patience à écouter mes plaintes. Tu as su m'encourager et m'accompagner sans me pousser ni me forcer à continuer. Tu as toujours été de bons conseils même si ces « études de fous » t'étaient étrangères.

Merci maman pour avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui.

A mon fiancé, Freddy,

Pour ton amour au quotidien. Je te remercie de m'avoir supportée ces dernières semaines. Merci pour ton optimisme à toute épreuve. Merci d'être celui que tu es.

A mon père et mon frère,

Merci pour votre amour et vos encouragements.

A tous les membres de ma famille...

Pour tous les moments passés en votre compagnie. Pour votre soutien. Une pensée pour mes grands parents qui nous ont laissés, pour tout l'amour qu'ils m'ont donnée.

## **A mes amis....**

Anaïs ; Laurence et Cédric ; Daniella ; Cynthia ; le convoi des « sexy doctresses » : Phinotte, Mailys, Jess, Régina ; Mes sœurs de combat lors ce fameux 1<sup>er</sup> semestre de cardio : Béa et Clarisse ; Zhara de la team cardiopédiatrique. Pour votre amitié sans limite, vous comptez beaucoup pour moi.

## RESUME

### Introduction

L'amylose reste une maladie systémique rare, caractérisée par le dépôt de protéines de conformation anormale dans les organes. L'atteinte cardiaque conduit vers une altération de la fonction diastolique jusqu'à une véritable cardiopathie restrictive. Cette atteinte cardiaque, quand elle survient, est extrêmement importante à considérer car elle détermine dès lors le pronostic du patient. Le diagnostic et la prise en charge des cardiopathies amyloïdes se heurtent à plusieurs obstacles : l'aspect clinique variable, l'aspect échographique peu spécifique qui peut être retrouvé dans d'autres pathologies (valvulaire, HTA) ainsi que la nécessité d'une preuve histologique pour porter le diagnostic. Dans ces conditions, il est important d'évaluer systématiquement les nouvelles techniques d'imagerie disponibles afin de déterminer leur apport dans le dépistage de la maladie, l'étude de ses mécanismes et de son pronostic.

*Objectif* : Dépister la présence et l'importance de dysfonction de l'oreillette gauche dans l'amylose cardiaque grâce notamment à l'échocardiographie 3D en temps réel et à l'analyse tissulaire par 3D *speckle tracking*.

### Méthodes

Parmi les patients ayant bénéficié d'une échocardiographie dans notre centre de Novembre 2014 à Mars 2015, nous avons systématiquement analysé tous les sujets chez qui un diagnostic de cardiopathie amyloïde prouvée par biopsie avait été retenu. Une analyse complète en imagerie cardiaque a été réalisée, incluant en plus des paramètres usuels, une analyse de leur oreillette gauche (OG) par échographie 3D en temps réel et par 3D *speckle tracking*. Ces derniers paramètres, ont été analysés sur une station de travail TOMTEC dédiée, permettant d'obtenir : le volume 3D de l'OG sur un cycle, la fraction de vidange atriale (reflet de la contractilité atriale), et le pic positif du *strain* longitudinal global (reflet de la distensibilité atriale).

### Résultats

15 patients atteints d'une cardiopathie amyloïde familiale (CAF) confirmée par biopsie ont été inclus. Leurs données échocardiographiques ont été comparées à ceux d'un groupe « contrôle » de 20 sujets à priori indemnes de pathologie cardiovasculaire. Le groupe porteur d'une CAF présentait les caractéristiques des cardiopathies amyloïdes à savoir: une oreillette gauche dilatée, une hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique ventriculaire.

De plus, on retrouve chez les patients porteurs d'une CAF : un volume 3D atrial gauche supérieur (88,39 ml vs 63,84ml;  $p=0,04$ ), une fraction de vidange atriale totale franchement diminuée (27,12% vs 58,76% ;  $p < 0,01$ ) et un pic positif du *strain* global longitudinal effondré (7,35% vs 24,38% ;  $p < 0,001$ ) de façon significative par rapport au groupe contrôle.

### Conclusion

Cette étude réalisée sur une population homogène présentant une CAF, met en évidence pour la première fois des anomalies de la distensibilité et de la contractilité atriale gauche, évaluées par échographie 3D. Elle doit être suivie par des travaux supplémentaires permettant de déterminer l'impact pronostic de ces anomalies (FA, AVC, insuffisance cardiaque) et évaluer leur intérêt dans le dépistage précoce.

Cependant, en pratique clinique quotidienne, la diffusion de ces nouvelles techniques reste néanmoins pour le moment limitée par leur complexité. Ce frein pourrait être levé par l'amélioration des machines existantes et la simplification des algorithmes.

## LEFT ATRIAL FUNCTION IN HEREDITARY AMILOIDOSIS: CONTRIBUTION OF 3D ECHOCARDIOGRAPHY

### ABSTRACT

#### **Background**

Amyloidosis is a rare systemic disease caused by the deposition of misfolded proteins through different organs. The accumulation of amyloid compound in the extracellular matrix results in a restrictive diastolic dysfunction with left atrial (LA) enlargement and ultimately leads to severe heart failure.

#### **Objectives**

To detect the presence and extent of left atrium dysfunction in cardiac amyloidosis using real-time 3D echocardiography and tissue analysis by 3D *speckle tracking imaging*.

#### **Methods**

A full analysis in cardiac imaging was performed, including in addition to the usual parameters , an analysis of their LA with 3D ultrasound in real time and 3D *speckle tracking*. We studied LA emptying fraction, a marker of atrial contractility, the positive peak of *strain longitudinal*(indicator of distensibility). Their echocardiographic data were compared to subjects free of cardiovascular disease.

#### **Results**

From November 2014 to March 2015, 15 consecutive patients with hereditary, biopsy-proven cardiac amyloidosis were enrolled in this study. Compared to 20 control subjects, they had increased LV mass ( 81,61 vs 208,07g/m<sup>2</sup>), increased LA volume (29,55 vs 46,3 ml/m<sup>2</sup>), reduced left ventricular ejection fraction (70,5 vs 55%), all p <0.001. In three – dimensional evaluation, LA volume was higher (88,39 ml vs 63,84 ml; p=0,04). LA emptying fraction and the positive peak of *strain longitudinal*were altered (27,12% vs 58,76% and 7,35% vs 24,38% respectively, all p<0,001).

#### **Conclusions**

Patients with cardiac amyloidosis exhibit marked atrial dysfunction best seen in 3D echocardiography with both reduced atrial contractility and distensibility. The use of these parameters remains still limited in routine daily practice.

**Keywords:** Cardiac amyloidosis, Left atrial function, 3D speckle tracking, RT3DE

# SOMMAIRE

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES INTRODUCTION A L'ETUDE**

1. L'amylose: une maladie systémique
2. L'atteinte cardiaque
3. Fonction atriale gauche et fonction diastolique ventriculaire
4. Evaluation par échocardiographie

## **DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE :**

### **Fonction atriale gauche dans les cardiopathies amyloïdes familiales.**

#### **INTRODUCTION**

#### **MATERIELS ET METHODES**

1. Conception de l'étude
2. Critères d'inclusion et d'exclusion
3. Mesures échocardiographiques
4. Comparaison des paramètres usuels et expérimentaux
5. Analyses statistiques

#### **RESULTATS**

1. Population de l'étude
2. Les paramètres usuels d'évaluation de la fonction mécanique de l'oreillette gauche
3. Paramètres expérimentaux d'évaluation de la fonction mécanique de l'OG
4. Comparaison des paramètres usuels et expérimentaux



## **DISCUSSION**

1. Station de travail de TOMTEC : de l'analyse du VG à l'analyse de l'OG
2. Analyse volumétrique de l'oreillette gauche
3. Le *strain* : un autre paramètre de la dysfonction atriale
4. Limites de l'étude
5. Perspectives futures

## **CONCLUSION**

## **REFERENCES**

## ABREVIATIONS

CAF : Cardiopathie amyloïde familiale

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echocardiographie transthoracique

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

OG : oreillette gauche

PRVG : Pressions de remplissage ventriculaires gauches

RT3DE : real time 3-dimensionnal echocardiography (échographie 3D en temps réel)

TTR : Transthyrétine

VG : Ventricule gauche

2D STE : 2-dimensionnal speckle tracking echocardiography (échocardiographie 2 par *tracking des speckle*)

3D STE : 3-dimensionnal speckle tracking echocardiography (échocardiographie 3D par *tracking des speckles*)

εpos : pic positif du strain longitudinal global

## **PREMIERE PARTIE :**

### **GENERALITES INTRODUCTION A L'ETUDE**

L'amylose est une pathologie rare et grave, caractérisée par le dépôt de protéines insolubles dans les tissus. De nombreux organes peuvent être touchés par ce dépôt, notamment le cœur. Le diagnostic d'amylose n'est pas toujours aisé et il n'est pas rare qu'il existe un retard diagnostic parfois de plusieurs années. L'atteinte cardiaque est extrêmement importante à considérer. Elle marque un tournant évolutif défavorable de la maladie, puisqu'elle est associée à un pronostic qui reste effroyable malgré les progrès thérapeutiques récents. L'échographie cardiaque est l'examen clef de première ligne permettant la détection de cette atteinte. Si le ventricule gauche est largement étudié en cardiologie, ces dernières années des études récentes se sont intéressées à l'analyse de l'oreillette gauche. Il a été démontré que la taille de l'oreillette gauche a un rôle de marqueur pronostique dans l'évolution naturelle ou sous traitement de nombreuses cardiopathies. Son analyse permet d'en faire un facteur prédictif d'évènements cardiovasculaires. Cette partie du cœur est pourtant encore souvent délaissée dans la pratique échocardiographique quotidienne. Nous nous sommes intéressés à l'étude de la fonction atriale dans la cardiopathie amyloïde.

## **1. L'amylose: Maladie systémique**

### **1.1 Définition et physiopathologie**

L'amylose est caractérisée par le dépôt extracellulaire de protéines fibrillaires dans les tissus. Ces dépôts, appelés « substance amyloïde », sont constitués de protéines

anormales organisées en structure bêta-plissée, qui se caractérisent par une perte de leur structure conformationnelle tridimensionnelle, favorisant leur agrégation sous forme de fibrilles.<sup>1</sup> L'anomalie de structure de ces protéines les rend insolubles et résistants aux protéases. Plus qu'une entité pathologique, l'amylose désigne un terme générique. En effet, il n'existe pas une amylose mais plusieurs amyloses. La classification des amyloses repose sur la nature biochimique de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts. Plus de 27 protéines peuvent former des protéines amyloïdes. Ce qui correspond à autant de type d'amylose différent.<sup>2</sup>

L'envahissement progressif des tissus provoque des anomalies de leur architecture et empêche leur bon fonctionnement. La dysfonction d'organe peut également être en partie liée à une toxicité locale et à l'interaction avec des récepteurs locaux.<sup>3</sup>

Parmi les différents types d'amylose, on en distingue 3 qui peuvent être responsable d'une atteinte cardiaque : l'amylose à chaînes légères (AL), l'amylose familiale ou héréditaire et l'amylose sénile (à transthyrétine non mutée).

**\*L'amylose AL ou « primitive »** résulte de l'accumulation de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines. Elle est liée à une prolifération d'une population de cellules monoclonales plasmocytaires. Elle peut être due à un myélome de stade I ou encore à une hémopathie de la lignée B sécrétrice d'une protéine monoclonale. Il s'agit de la forme la plus fréquemment retrouvée et la plus étudiée. L'atteinte cardiaque est retrouvée dans 90% des amylose AL. Les autres organes atteints sont les reins (74%), le foie (27%), le système nerveux périphérique (22%) et le système nerveux autonome (18%).<sup>4</sup>

**\*L'amylose familiale** est causée le plus souvent par la mutation du gène codant pour Transthyrétine (TTR), responsable du dépôt de dérivés de cette protéine. La TTR, autrefois

appelée pré albumine, est une protéine de transport. Elle est principalement exprimée par le foie. La transmission de l'amylose familiale est autosomique dominante à pénétrance variable. Plus de 100 mutations ont été décrites. Les deux mutations les plus fréquentes sont la *Val30Met*, retrouvée dans certaines régions du Portugal<sup>5</sup>, du Japon et dans le nord de la Suède, et la *Val122Ile*, retrouvée chez 4% des Afro-américains.<sup>6</sup> L'amylose familiale nécessite de rechercher à l'interrogatoire l'existence d'antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque, de pathologie neurologique ou de mort prématurée inexpliquée.

Des mutations des gènes codant pour le fibrinogène, l'apolipoprotéine-AI (apo AI) et l'apolipoprotéine AII (Apo AII) peuvent également entraîner la survenue d'une amylose héréditaire.

**\*L'amylose sénile (ASS)** résulte du dépôt de fibrilles amyloïdes dérivées de la transthyrétine. On parle de transthyrétine dite « sauvage » car non liée à l'existence d'une mutation. Il existe une accumulation de ces dépôts sans que l'on en sache précisément la cause. Elle touche préférentiellement les hommes de plus de 65 ans. Son incidence est probablement largement sous-estimée en raison de l'absence d'investigation étiologique très poussée dans cette population souvent très âgée. Cornwell et al retrouvaient 25 % d'amylose cardiaque lors de l'autopsie de 85 patients consécutifs de plus de 80 ans.<sup>7</sup> Néanmoins deux tiers d'entre eux étaient le siège d'infiltrats ventriculaires gauches, décrits comme « minimes et très disséminés ».

L'amylose AA dite « secondaire » est la plus fréquente dans le monde. A l'inverse des trois précédentes, elle ne donne que rarement une atteinte cardiaque. Elle est due à l'accumulation d'un fragment de la protéine SAA dont la concentration est augmentée dans les inflammations chroniques. L'atteinte principale d'organe est le rein.

**Tableau 1** : Principales protéines responsables d'amylose.<sup>8</sup>

Amyloid protein	Precursor	Distribution	Syndrome
AL	Immunoglobulin light chain	Systemic/localised	Primary/myeloma associated
AH	Immunoglobulin heavy chain	Systemic/localised	Primary/myeloma associated
AA	Serum amyloid A	Systemic	Secondary
A $\beta$ <sub>2</sub> Microglobulin	$\beta$ <sub>2</sub> Microglobulin	Systemic	Secondary
ATTR	Transthyretin	Systemic	Senile systemic/familial
AANF	Atrial natriuretic factor	Localised	Atrial isolated
AApoA-I	Apolipoprotein A-I	Localised/systemic	Aortic/familial
AApoA-II	Apolipoprotein A-II	Systemic	Familial
Amed	Lactadherin	Localised	Aortic
Agel	Gelsolin	Systemic	Familial
Alys	Lysozyme	Systemic	Familial
Afib	Fibrinogen $\alpha$ chain	Systemic	Familial
Acys	Cystatin C	Systemic	Familial
A $\beta$	A $\beta$ Protein precursor	Localised	Alzheimer's disease, aging
AprP	Prion protein	Localised	Spongiform encephalopathies
Abri	ABri protein precursor	Localised	Familial dementia
Acal	(Pro)calcitonin	Localised	Thyroid tumours derived from C cells
AIAAPP	Islet amyloid polypeptide	Localised	Langerhans islets, insulinomas
Apro	Prolactin	Localised	Prolactinomas, pituitary in elderly
Ains	Insulin	Localised	Idiopathic
Aker	Kerato-epithelin	Localised	Familial, cornea
Alac	Lactoferrin	Localised	Familial, cornea

Proteins involved in the cardiovascular system are in bold.

## 1.2 Manifestations cliniques

La grande majorité des amyloses sont des maladies multisystémiques. Elles touchent plusieurs organes par dépôt de substance amyloïde au sein des tissus. Les principaux organes atteints sont le rein, le cœur, le tube digestif, le foie, la peau, les nerfs périphériques et l'œil. En définitif, la quasi-totalité des organes peut être concernée. Ce qui explique le polymorphisme clinique et la difficulté diagnostique. L'évolution est le plus souvent sévère avec destruction des organes atteints. Ce pendant il existe aussi quelques formes localisées.

Certains symptômes sont caractéristiques, tel que la présence d'une ecchymose périorbitaire « Panda eyes », une macroglossie, un syndrome du canal carpien, une dystrophie unguéale.

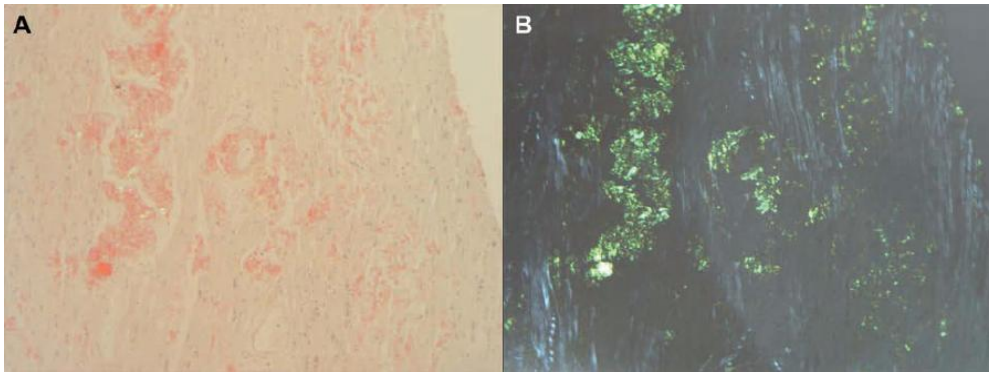
Les signes cliniques d'atteinte cardiaque sont eux aussi peu spécifiques. Les symptômes présentés peuvent être ceux de l'insuffisance cardiaque congestive, une asthénie marquée, troubles du rythme ou de la conduction... On note une prédominance des signes d'insuffisance cardiaque droite. Cependant à des stades précoces de l'atteinte cardiaque, l'examen clinique peut s'avérer tout à fait normal. L'amylose cardiaque sera développé par la suite dans un chapitre dédié.

### **1.3 Diagnostic**

Le diagnostic d'amylose repose sur l'identification histologique des dépôts amyloïdes. Le rouge Congo les colore en rose saumoné en microscopie optique, alors qu'en lumière polarisée ils présentent une biréfringence vert pomme caractéristique. **(Figure 1)**

La preuve histologique est obtenue à partir d'une biopsie, soit d'un organe atteint (cœur, rein, foie...), soit d'une biopsie moins invasive (glande salivaire, graisse abdominale). On privilégie les biopsies les plus facilement accessibles et sans risque. Néanmoins en cas de biopsie périphérique négative et de forte suspicion d'atteinte amyloïde, il est nécessaire de réaliser la biopsie de l'organe atteint.

Une fois le diagnostic d'amylose effectué, le praticien aura besoin d'établir à quel type appartient l'amylose. La détermination du type a à la fois une importance thérapeutique et pronostique. On effectue un immunomarquage par le biais de multiples anticorps spécifique des pré-protéines. Les amyloses héréditaires nécessitent la recherche d'une mutation pathogène du gène de la transthyrétine par PCR ou séquençage du gène.



**Figure 1** :Coloration au rouge Congo du tissu myocardique d'un patient atteint d'une cardiomyopathie amyloïde. **A**, aspect en microscopieoptique ; **B**, aspect en microscopie en lumière polarisée, grossissement  $\times 400$ .<sup>9</sup>

#### **1.4 Traitement spécifique:**

Le traitement va dépendre du type d'amylose. D'où la nécessité d'obtenir un diagnostic précis. La prise en charge spécifique des amyloses AL depuis ces dernières années a permis l'amélioration de la survie des patients. Elle repose sur l'administration de chimiothérapies contre la lignée lymphoplasmocytaire productrice de chaînes légères, associée à l'autogreffe de moelle. L'objectif actuel est d'obtenir la réduction rapide de la production de chaînes légères amyloïdogènes en supprimant la prolifération monoclonale sous-jacente.

La synthèse de la transthyréine étant principalement de localisation hépatique, le traitement des amyloses à transthyréine reposait auparavant uniquement sur la greffe hépatique, plus ou moins associée à une greffe cardiaque. La prise en charge de ces amyloses est actuellement en pleine évolution et on peut espérer de nouvelles avancées significatives dans ce domaine au cours des prochaines années. Le Tafamidis meglumine, stabilisateur du tétramère de la transthyréine, a d'ores et déjà reçu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'amylose à transthyréine chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour ralentir la progression de la neuropathie.

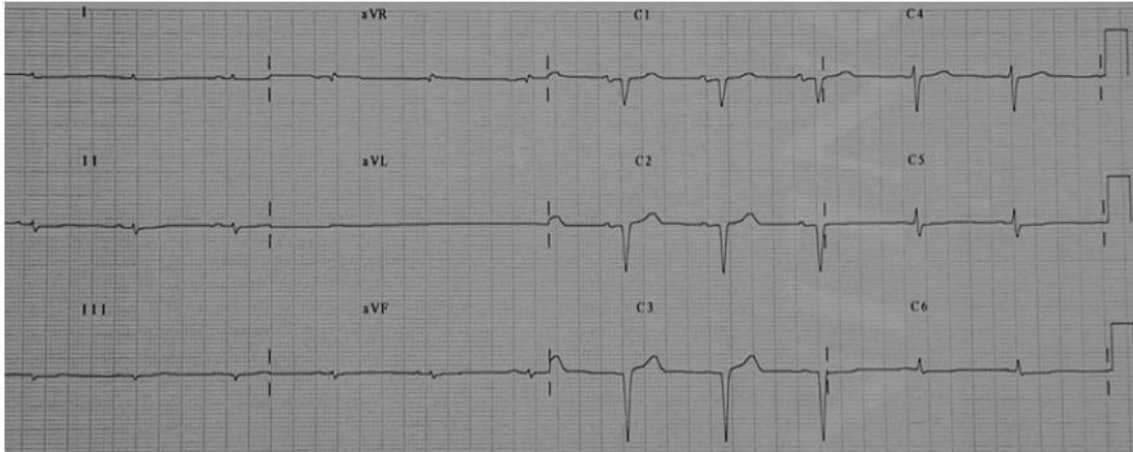


## **2. L'atteinte cardiaque :**

L'atteinte cardiaque à un véritable impact sur le pronostic des patients. Il est donc nécessaire et primordiale de la détecter précocement. L'amylose cardiaque est cependant probablement une pathologie sous diagnostiquée. Nous verrons dans ce chapitre les éléments dont dispose le cardiologue devant lui faire évoquer une amylose, ainsi que les différents examens permettant d'avancer et de confirmer le diagnostic.

### **2.1 Electrocardiogramme :**

L'électrocardiogramme (ECG) est anormal dans 90% des cas. Un microvoltage à l'ECG est fréquemment décrit (46%). On note que paradoxalement à l'atteinte échographique, il n'existe une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) à l'ECG que dans 16% des cas. La présence d'un microvoltage ou au moins l'absence d'HVG électrique sont des arguments devant faire rechercher une amylose lors de la découverte d'une HVG échographique.<sup>10</sup> On peut observer également un aspect de pseudonécrose en antéro septale avec un rabotage des ondes R voir des ondes Q (47%).<sup>11</sup> On recherchera des complications tel que des troubles conductifs ou à l'inverse des troubles du rythme supraventriculaire, et rarement ventriculaire.



**Figure 2:** ECG typique d'une amylose cardiaque avec un microvoltage des QRS et un rabotage des ondes R en antéro septale.

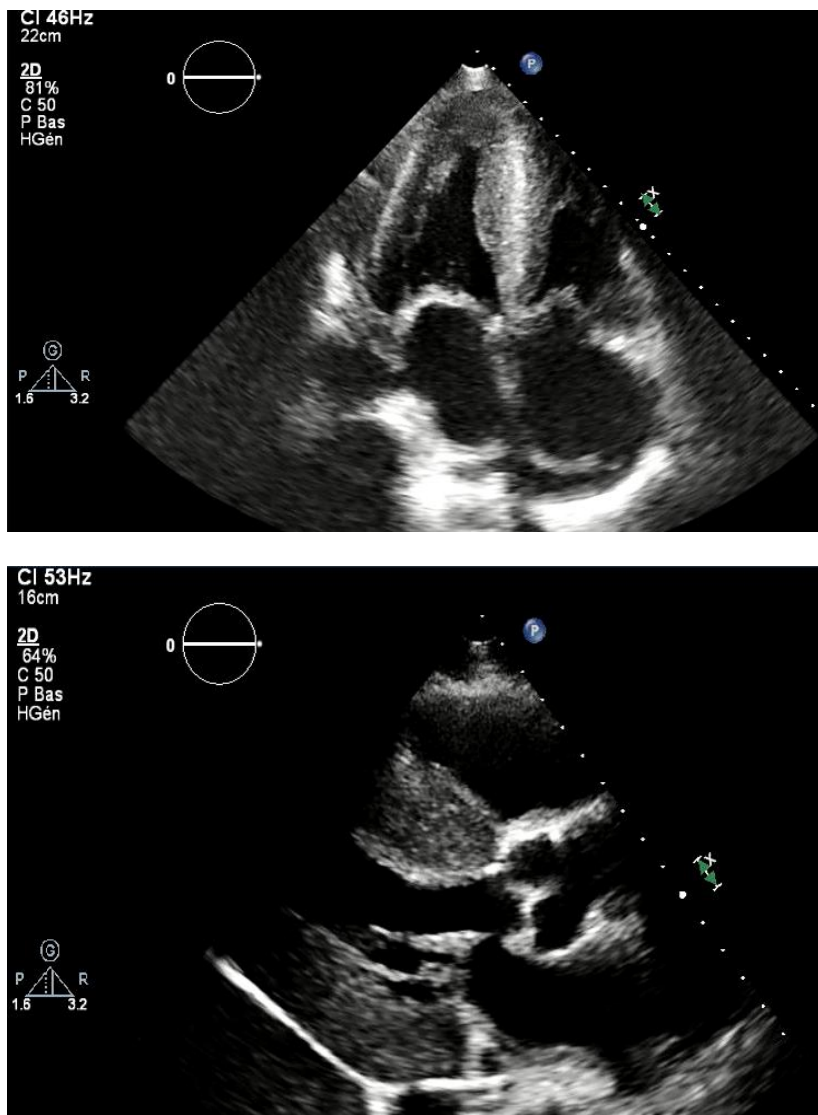
## 2.2 Echocardiographie

Il s'agit de l'examen clef : outil à la fois à visée diagnostique et pronostique. Le diagnostic d'amylose cardiaque est souvent fait tardivement à un stade avancé de l'atteinte cardiaque. Le challenge pour le cardiologue est de pouvoir détecter l'atteinte cardiaque à un stade précoce. Ceci à la fois devant un patient porteur d'une amylose systémique chez qui on recherche spécifiquement une atteinte cardiaque, mais aussi dans sa pratique échographique quotidienne devant la découverte d'une hypertrophie ventriculaire gauche. La découverte échographique d'une suspicion d'amylose cardiaque peut amener à faire le diagnostic d'une amylose systémique associée à d'autres atteintes d'organes. Cependant, il n'est pas aisé de différencier une amylose cardiaque débutante d'une hypertrophie d'origine post hypertensive ou d'une cardiomyopathie hypertrophique. Le cardiologue manque d'outils diagnostiques fiables, en particulier pour la détection des stades précoces.

Dans les cas caractéristiques, l'échocardiographie retrouvera: une hypertrophie pariétale, une dilatation atriale, un épaississement valvulaire, un profil de remplissage ventriculaire de type restrictif. L'épaississement pariétale touche le ventricule gauche mais peut également

être observé au niveau du ventricule droit et des oreillettes. On parle d'aspect pixélisé, brillant ou encorescintillant du myocarde, « granular sparkling », caractéristique de l'amylose cardiaque, avec une sensibilité de 87% et une sensibilité de 81%.<sup>12</sup> On retrouve souvent également un épanchement péricardique.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche est longtemps préservée, tandis que l'altération de la fonction diastolique apparaît précocement.



**Figure 3** : Images échocardiographiques d'une amylose cardiaque : Coupe 4 cavités et parasternale grand axe.

### **2.3 Histologie**

D'après le consensus international du 10<sup>ème</sup> congrès de l'amylose de Tours, l'atteinte cardiaque peut être définie par l'association d'une augmentation de l'épaisseur du myocarde (septum interventriculaire > 12mm) et de la présence d'une biopsie extra cardiaque en faveur d'une amylose, en l'absence d'HTA ou autre cause susceptible d'engendrer une HVG.<sup>13</sup> Une biopsie myocardique positive n'est donc pas obligatoire pour porter le diagnostic d'amylose cardiaque.

### **2.4 Biologie :**

Les immunoélectrophorèses plasmatique et urinaire sont réalisées avant même la confirmation diagnostique par l'examen histologique, à la recherche d'un pic monoclonal d'immunoglobuline à chaînes légères, présent dans les amyloses AL.

Les biomarqueurs cardiaques tel que la troponine, le BNP, ainsi que le NT-proBNP sont élevés dans l'amylose cardiaque. L'équipe de la *Mayo clinica* a proposé une stratification des patients porteurs d'une atteinte cardiaque de l'amylose AL en 3 groupes de sévérité, en fonction des dosages du NT proBNP et de la troponine.<sup>14</sup> Sur une cohorte de 142 patients classés en stade I, II et III en fonction de l'élévation de leur NT proBNP et de la troponine T, la médiane de survie était de 26,4 ; 10,5 et 3,5 mois respectivement.

### **2.5 IRM cardiaque**

Les dépôts d'amylose sont visualisés par un rehaussement tardif après injection de gadolinium en séquence T1 avec annulation du signal du myocarde sain (technique

d'inversion récupération).<sup>15</sup>Ce rehaussement est lié à une rétention intramyocardique du produit de contraste, ce qui n'est pas le cas pour le myocarde normal. Généralement l'atteinte est diffuse, avec une prépondérance dans la région sous-endocardique. Cependant le rehaussement tardif n'est pas spécifique de l'atteinte amyloïde. Il est également visualisé en cas de fibrose myocardique. L'IRM permet également la quantification des volumes et de la masse ventriculaire gauche.

Malgré tout en pratique clinique, l'IRM cardiaque reste plus onéreuse et moins largement accessible que l'échocardiographie. De plus, encore actuellement l'IRM n'est pas réalisable chez certains patients porteurs de pace maker ou de défibrillateur, même si des progrès ont été faits dans ce domaine.

## **2.6 Scintigraphie**

Les traceurs diphosphonates (DPD, HMDP) utilisés pour les scintigraphies osseuses marquent les dépôts amyloïdes intramyocardiques. La cause de leur fixation cardiaque n'est pas connue. Ce marquage aux diphosphonates semble plus spécifique des dépôts amyloïdes composés de transthyrétine que de ceux composés de chaînes légères. La fixation cardiaque est précoce et peut être présente avant même que n'apparaisse des symptômes cliniques ou des anomalies échocardiographiques ce qui rend la scintigraphie particulièrement intéressante dans le dépistage de l'atteinte cardiaque.<sup>16</sup>

## **2.7 Traitement cardiologique**

Le traitement à visée cardiaque est limité. Les digitaliques et les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués. Ces médicaments se fixent sur les fibrilles amyloïdes, d'où une potentialisation de leurs effets toxiques.<sup>17</sup> Les bêtabloquants sont déconseillés en raison du risque de troubles conductifs et d'hypotension orthostatique. Il n'existe par ailleurs aucune preuve de leur efficacité dans l'amylose cardiaque. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utilisés mais sont souvent mal tolérés à cause de l'hypotension orthostatique. En cas d'introduction de ce traitement, on préférera le Captopril qui a une faible durée d'action. Il sera introduit sous surveillance avec une grande précaution. Une anticoagulation efficace sera introduite en cas de fibrillation auriculaire. Dans les amylose cardiaque sévère, avec atteinte atriale, même en rythme sinusale, l'oreillette peut être le siège de thrombus.<sup>18</sup> L'Amiodarone est autorisée en cas de troubles du rythme.

Le traitement symptomatique de l'atteinte cardiaque repose essentiellement sur les diurétiques. De fortes doses sont souvent nécessaires. Il s'agit néanmoins d'un traitement uniquement symptomatique afin de diminuer les signes d'insuffisance cardiaque congestive. Le pronostic du patient va dépendre du type d'amylose, de l'âge du patient, de la mutation en cause dans les amyloses héréditaires ainsi que du stade de la maladie au moment de la découverte.

### 3. Fonction atriale gauche et fonction diastolique ventriculaire

#### 3.1 Fonction mécanique et hémodynamique atriale gauche

La fonction mécanique auriculaire gauche est décrite selon trois fonctions successives durant le cycle hémodynamique:

- La fonction « réservoir » : Durant la systole ventriculaire, l'oreillette gauche reçoit et stocke le sang du retour veineux pulmonaire. Cette phase est dépendante de la relaxation ainsi que de la compliance de la paroi auriculaire gauche. Elle est également influencée par la téléstole ventriculaire gauche avec la descente de la base du cœur, qui agit comme un phénomène de « piston ».
- La fonction « conduit » : A partir de l'ouverture de la valve mitrale, l'oreillette gauche sert de « conduit » en connectant les veines pulmonaires au ventricule gauche (VG). Il s'agit de la première phase de la diastole ventriculaire, dite passive, durant laquelle le sang s'écoule selon un gradient de pression de l'oreillette vers le ventricule. Elle se termine à l'équilibre des pressions entre les deux cavités. Elle dépend à la fois des pressions atriales mais surtout de la relaxation et de la compliance VG.
- La fonction « pompe » : Il s'agit de la phase active du remplissage ventriculaire gauche où l'OG agit comme une pompe, permettant de compléter la vidange auriculaire gauche et le remplissage ventriculaire. Elle est influencée par la pré-charge (retour veineux pulmonaire) et la post-charge auriculaire gauche (pression diastolique ventriculaire gauche). La systole auriculaire participe normalement à 20% du volume d'éjection du ventricule gauche.<sup>19</sup>

La courbe de pression atriale gauche décrit 3 ondes de pression positives durant le cycle cardiaque. L'onde « a » traduit l'augmentation des pressions lors de la contraction atriale. Elle apparaît juste après l'onde p du tracé de l'électrocardiogramme. L'onde « c » reflète l'élévation des pressions lors de la contraction isovolumétrique du VG. L'onde « v » représente l'augmentation des pressions intra atriales au cours de la phase « réservoir ».

L'évolution du volume atriale au cours du temps est marqué par une augmentation progressive du volume durant la phase « réservoir » jusqu'au volume maximal. Puis survient l'ouverture de la valve mitrale marquant le début de la phase « conduit » avec une première décroissance du volume suivit d'une phase de plateau au cours de la diastasis atrial lorsque l'on approche d'une équilibration des pressions entre les deux cavités. Puis le volume recommence à décroître au moment de la contraction atriale, jusqu'à son volume minimal.



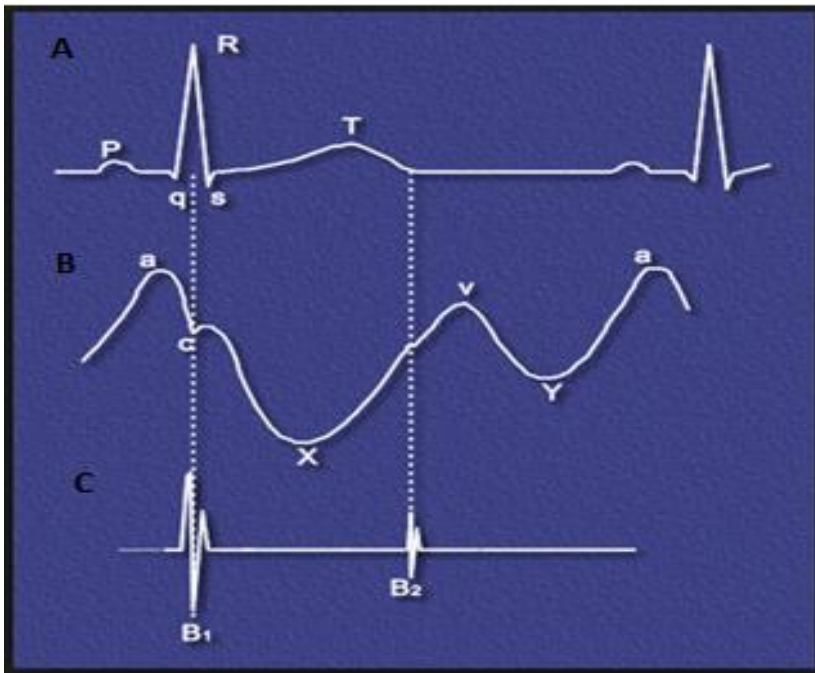


Figure 4 : Courbe de pression atriale.<sup>20</sup>

A : Tracé de l'électrocardiogramme. B : Courbe de la pression auriculaire. C : Phonocardiogramme.

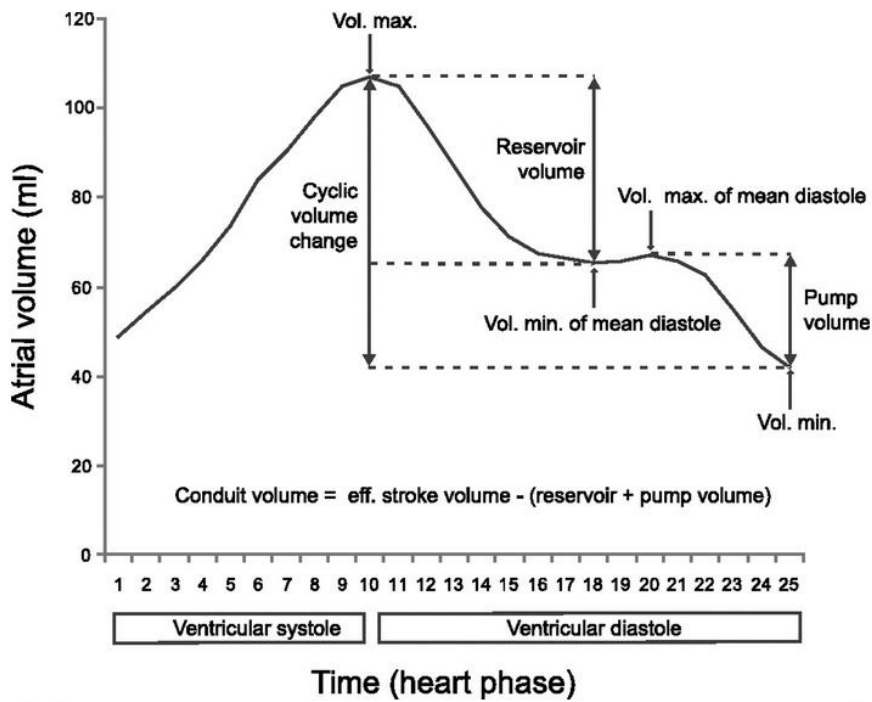
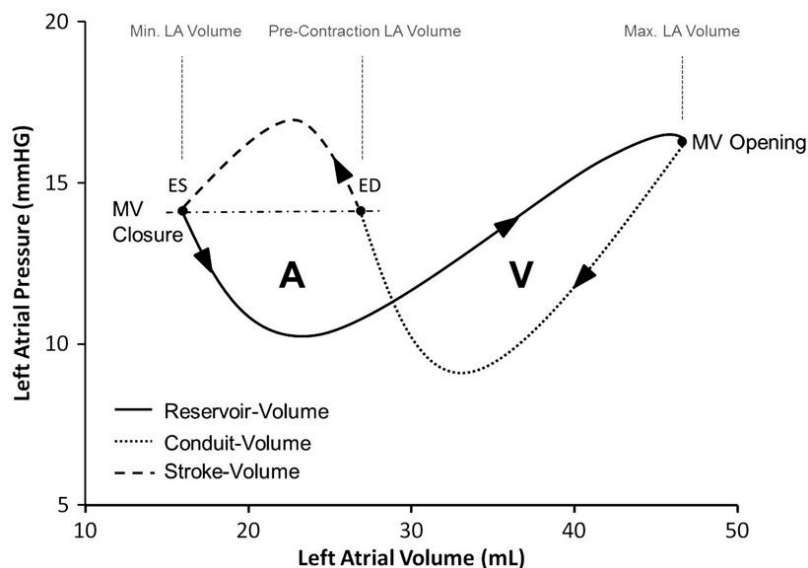


Figure 5 : Courbe du volume atriale en fonction du temps

La courbe représentant l'évolution de la pression intra auriculaire en fonction de son volume décrit une double boucle en forme de huit. Une première boucle la A-loop correspond à la phase active avec la contraction auriculaire et la 2eme la V-loop à la phase passive. Durant la phase réservoir, la pression initialement diminue sous l'effet de la systole ventriculaire avec la descente de la base du cœur. Puis la pression et le volume augmentent progressivement au fur et à mesure que l'oreillette se remplit, jusqu'à l'ouverture de la valve mitrale quand la pression intra auriculaire devient supérieur à la pression intra ventriculaire. Durant la 1<sup>ère</sup> partie de la phase conduit, la pression diminue rapidement du fait du remplissage rapide du VG. Puis vient la phase de remplissage lent, durant laquelle le volume varie moins. La dernière partie de la A-Loop correspond à la contraction auriculaire où la pression augmente rapidement et le volume diminue jusqu'à son minimum.



**Figure 6:** Diagramme pression-volume de l'oreillette gauche.<sup>21</sup> Evolution instantanée du volume et de la pression atriale gauche au cours du temps. La courbe est composée de 2 boucles : La A-loop correspond à la phase active avec la contraction auriculaire et la V-loop à la phase passive.

### **3.2 Fonction diastolique ventriculaire gauche**

Les caractéristiques diastoliques du ventricule gauche jouent un rôle clairement démontré dans la performance cardiaque. Dans la cardiopathie amyloïde, la dysfonction diastolique est d'apparition précoce.

La diastole ventriculaire est classiquement décrite selon quatre phases :

- la relaxation isovolumétrique: de la fermeture de la valve aortique au moment de l'ouverture de la valve mitrale. La pression intraventriculaire diminue tandis que le volume lui, reste inchangé. Elle détermine le moment de l'ouverture de la valve mitrale et influence la phase suivante de remplissage.
- la phase de remplissage rapide (première partie de la diastole). Elle débute à l'ouverture de la valve mitrale. Elle survient lorsque la pression intraventriculaire est inférieure à la pression intra-auriculaire. La cinétique du remplissage dépend des paramètres que la première partie de la phase conduit : l'évolution du gradient de pression entre l'OG et le VG, déterminé par la pression dans l'OG, la vitesse de relaxation ventriculaire, les forces de rappel ventriculaire et la compliance du VG et de l'OG. Dans les conditions normales, plus des 2/3 du remplissage VG se fait pendant cette phase.
- la phase de remplissage lent (ou diastase) : lorsque les pressions auriculaire et ventriculaire sont presque à l'équilibre. Persistance d'un faible flux de remplissage ventriculaire.
- la phase de contraction auriculaire : elle termine le remplissage ventriculaire. La force de contraction de l'OG est le déterminant majeur du remplissage ventriculaire pendant la fin de la diastole, surtout lorsque le remplissage précoce est faible.

### **3.3 Rôle de l'oreillette gauche dans l'hémodynamique cardiaque :**

L'oreillette gauche a un rôle fondamental dans l'hémodynamique cardiaque. Elle module les pressions de remplissage ventriculaires gauches et les performances cardiovasculaires.

L'oreillette gauche est le reflet des degrés de gravité et de chronicité de toute dysfonction myocardique, en particulier diastolique.<sup>38</sup> En effet, durant la diastole ventriculaire l'OG est exposée aux pressions intraventriculaires. Une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche entraîne une augmentation de la postcharge auriculaire gauche, conduisant à l'augmentation de la pression intra auriculaire et ainsi à l'augmentation de la tension pariétale auriculaire gauche. Le tout menant à une dilatation de l'OG. Ce mécanisme vise à tenter de préserver autant que possible de bonnes performances cardiaques sans une augmentation trop importante des pressions de remplissage ventriculaires gauches. Puis l'évolution se fait vers l'apparition d'une fibrose pariétale, d'une altération de la fonction mécanique atriale gauche et vers l'aggravation de la dilatation de l'OG et de la dysfonction diastolique VG.

L'oreillette gauche agit également comme un volorécepteur sensible à l'étirement pariétal. En cas de tension pariétal auriculaire élevée, il y a un relargage dans la circulation de facteur natriurétique auriculaire qui favorise la natriurèse, la vasodilatation et l'inhibition du système nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone.

## 4. Evaluation par échocardiographie

L'oreillette gauche peut être appréciée en échocardiographie, au scanner et en IRM.

Tandis que ces deux derniers examens ont des indications spécifiques plus limités, l'échocardiographie reste un examen de meilleure accessibilité, de faible coût, sans risque pour le patient.

### 4.1 Paramètres échocardiographiques usuels

#### **\*Taille de l'OG :**

La taille de l'oreillette gauche est corrélée à la fois à la fonction atriale et à la fonction ventriculaire. Il s'agit d'un facteur prédictif fort de la morbidité et mortalité cardiovasculaire.

La quantification de la taille de l'oreillette gauche est difficile de part sa forme géométrique complexe. Auparavant sa taille était appréciée par son diamètre en mode TM en coupe longitudinale grand axe. Mais celui-ci ne représente qu'une dimension de l'oreillette gauche et ne reflète donc pas avec précision sa taille réelle. Puis l'estimation a été réalisée par la mesure de la surface de l'OG en 2D en coupe 4 cavités. Cette méthode présente également des limites et présume du caractère symétrique de l'oreillette.

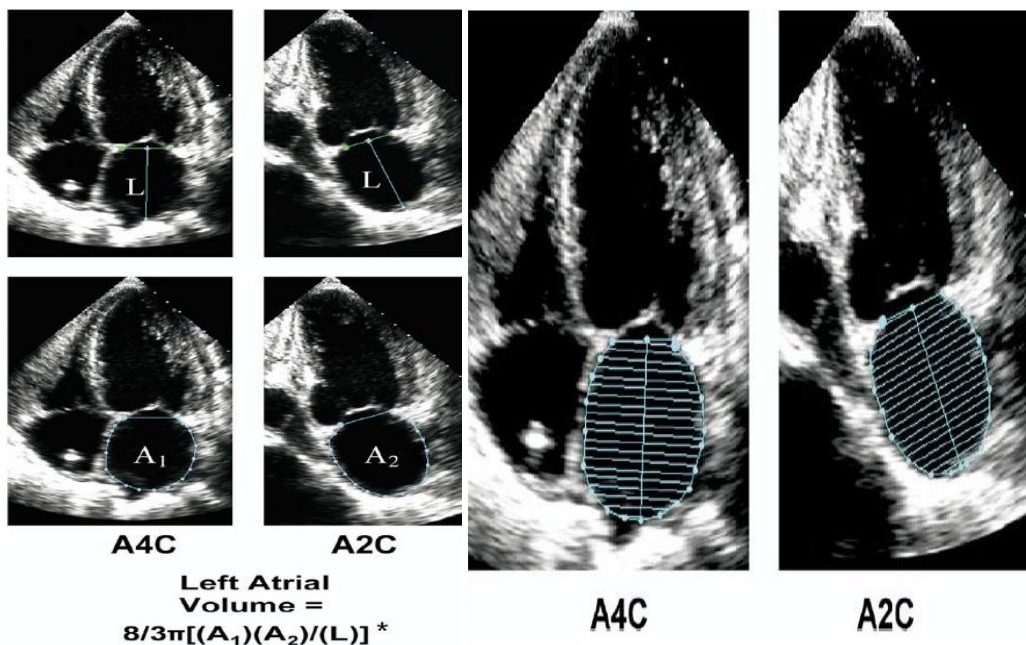
Actuellement, les sociétés européenne et américaine recommandent l'estimation de la taille de l'OG par la mesure du volume maximal indexé à la surface corporelle.<sup>22</sup> Il a été démontré que le volume constitue un meilleur outil d'appréciation de l'oreillette gauche que les méthodes précédentes. Il est associé plus fortement à la présence de maladies cardiovasculaires et permet de façon plus sensible de prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires (FA, AVC, IDM, insuffisance cardiaque, décès d'origine cardiovasculaire), comparé au diamètre et surface auriculaire gauche.<sup>23</sup> Le volume atriale gauche constitue un outil de stratification du risque cardiovasculaire.<sup>24</sup>

La taille de l'OG doit être mesurée à la fin de la systole ventriculaire quand ses dimensions sont maximales. Il faut prendre soins d'exclure l'auricule gauche et les confluent des veines pulmonaires. La méthode de mesure du volume auriculaire gauche recommandée est la méthode de Simpson. L'algorithme de Simpson divise l'OG en une série de disques ovales empilés dont la hauteur est h et les axes orthogonaux mineur et majeur son D1 et D2 (méthode des disques). Le volume de l'OG peut être dérivé de la somme des volumes de chacun de disques.

$$\text{Volume} = \pi/4(h) \Sigma (D1)(D2)$$

La formule est intégrée avec l'aide d'un ordinateur et le volume calculé par un logiciel.

On peut utiliser également le modèle ellipsoïde qui suppose que l'OG peut être convenablement représentée par un sphéroïde allongé, en utilisant la formule dite *aire-longueur*.



**Figure 7:** Mesures du volume de l'oreillette gauche par méthode Aire-longueur et méthode Simpson biplan.

Les dernières recommandations de la société américaine d'échocardiographie conjointement à la société européenne d'imagerie cardiaque définissent la dilatation de l'oreillette gauche pour des volumes supérieurs à **34ml/m<sup>2</sup>**.<sup>22</sup>

Les différentes phases de la fonction auriculaire gauche peuvent être appréhendées par l'analyse des différents volumes auriculaires au cours du cycle. Mais la réalisation est difficile en pratique.

**Tableau 2:** Analyse des volumes auriculaires et corrélation avec les différentes fonctions

LA Function	LA Volume Fraction	Calculation
Global function; reservoir	LA EF (or total EF)	$[(LA_{max} - LA_{min})/LA_{max}]$
Reservoir function	Expansion index	$[(LA_{max} - LA_{min})/LA_{min}]$
Conduit*	Passive EF	$[(LA_{max} - LA_{pre-A})/LA_{max}]$
Booster pump	Active EF	$[(LA_{pre-A} - LA_{min})/LA_{pre-A}]$

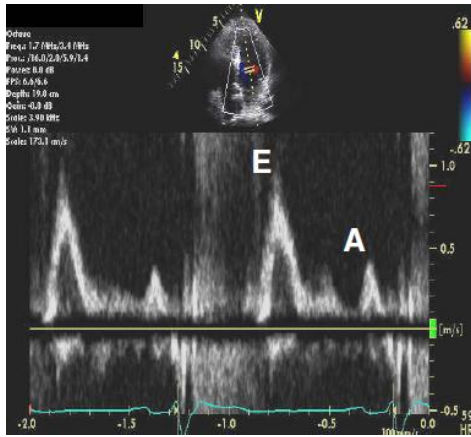
\*Conduit volume is actually the volume of blood that passes through the left atrium that cannot be accounted for by reservoir or booster pump function:  $[LV \text{ stroke volume} - (LA_{max} - LA_{min})]$ .

EF = emptying fraction; LA = left atrial;  $LA_{max}$  = maximal left atrial volume;  $LA_{min}$  = minimal left atrial volume;  $LA_{pre-A}$  = left atrial volume immediately before atrial contraction.

#### \*Doppler transmitral :

On utilise le doppler pulsé à l'anneau mitral pour enregistrer le flux sanguin antérograde qui traverse l'anneau mitral au cours de la diastole. Facile de réalisation et d'interprétation, il est communément utilisé en pratique courante. La première onde, « E », correspond au remplissage du ventricule gauche, soit la *phase réservoir*. La 2eme onde nommée « A » correspond au remplissage ventriculaire gauche actif au cours de la contraction auriculaire gauche. On utilise l'amplitude des pics de vitesse, le temps de décélération de l'onde E, la durée de l'onde A, le ration E/A qui permettent d'évaluer la relaxation ainsi que les

pressions de remplissage du ventriculaire gauche. Ce dernier point sera détaillé au sein du chapitre dédié.



**Figure 8 :** Flux doppler pulsé mitral. Onde E et onde A.

#### **\*Doppler veineux pulmonaire :**

Le flux veineux pulmonaire est étudié à l'aide d'un enregistrement en doppler pulsé avec l'échantillonnage placé à 0,5 cm au niveau des veines pulmonaires (VP). Les résultats obtenus sont étroitement dépendant des conditions de charge de l'oreillette, de son état contractile et de la fonction ventriculaire gauche. La courbe est composée de l'onde A pulmonaire (Ap), négative, liée au reflux rétrograde de sang vers les VP au moment de la contraction atrial. Suivi de deux ondes positives. La première onde positive appelée onde S correspond à l'afflue de sang des veines pulmonaires vers l'OG. Elle est l'indice de la *fonction réservoir*. Le flux pulmonaire protodiastolique, appelé onde D, débute immédiate après l'ouverture de la valve mitrale. Elle est le reflet de la *fonction conduit*. L'onde D pulmonaire est corrélée à l'onde E du doppler transmitrale.

L'une des limites de ce paramètre est la difficulté pour obtenir un flux correct permettant une interprétation, principalement en ce qui concerne l'onde A p.

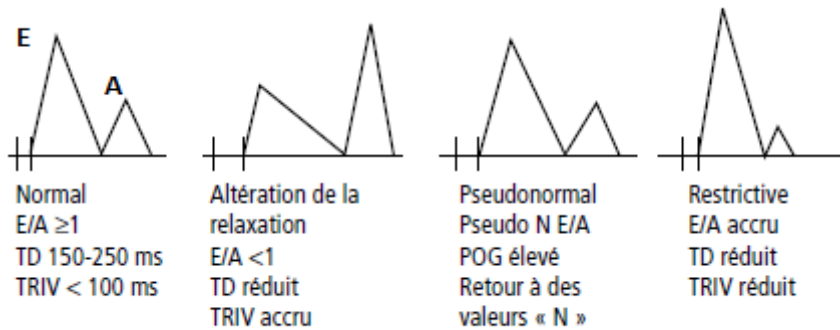


### **\*Fonction diastolique ventriculaire gauche**

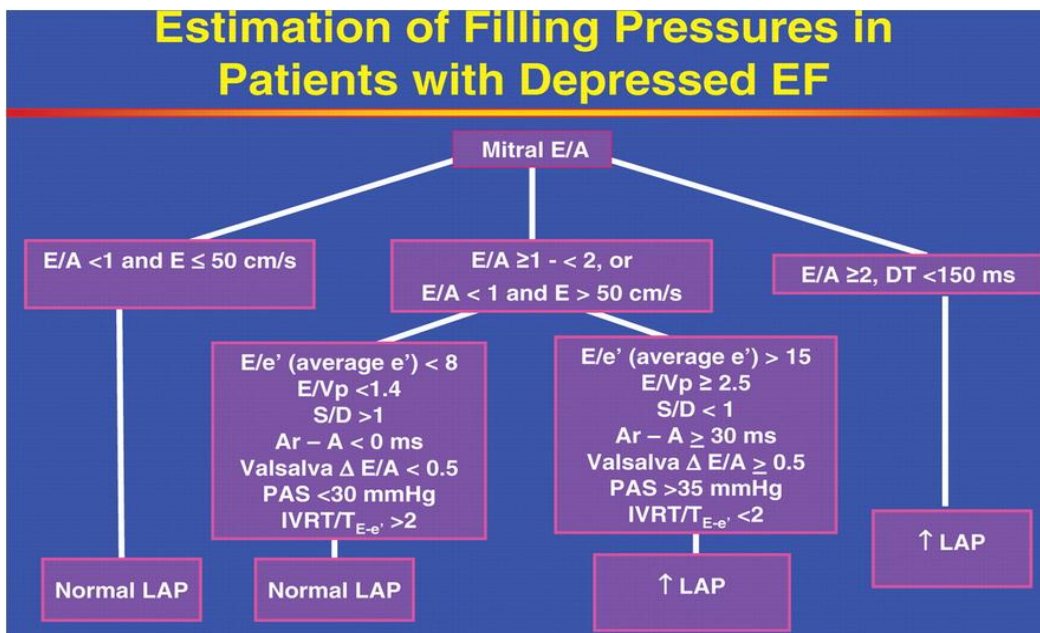
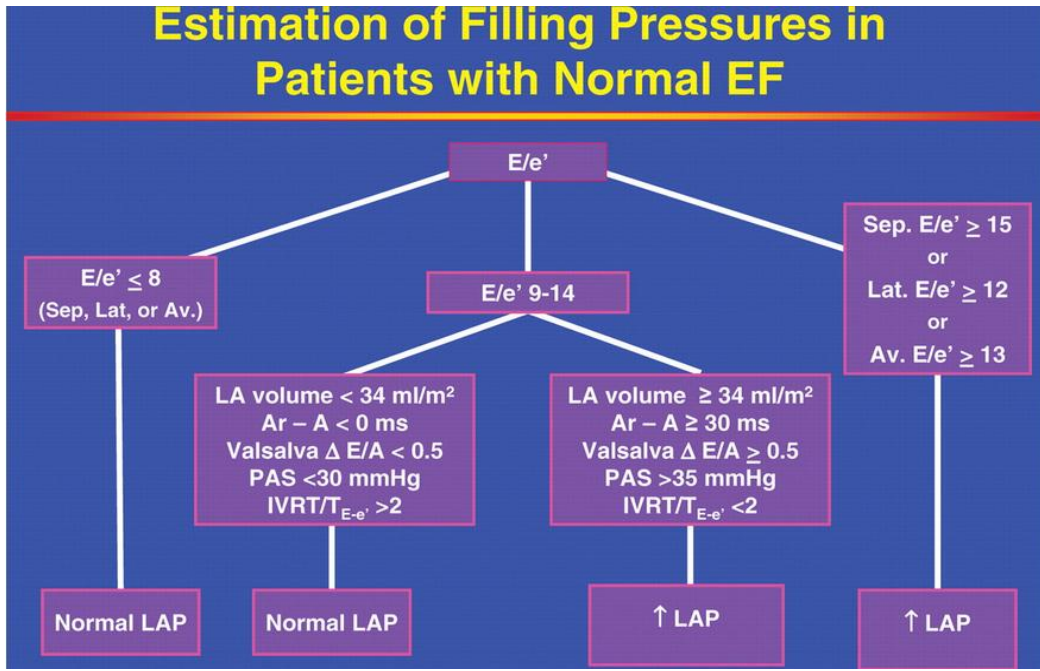
Les deux principaux facteurs déterminant le remplissage du VG sont la relaxation ventriculaire et la compliance du ventricule. L'avènement et le perfectionnement de l'échographie cardiaque, en particulier depuis l'utilisation du mode doppler, a permis l'évaluation de la fonction diastolique de manière non invasive. Cette évaluation se fait par le biais de l'estimation des pressions de remplissage ventriculaire. En effet, l'élévation des pressions de remplissage est la principale conséquence physiologique de la dysfonction diastolique.

L'altération de la relaxation se manifeste par un allongement du temps de relaxation isovolumétrique ( $> 100$  ms), du temps de décélération ( $> 220$  ms) et une inversion du rapport E/A ( $< 1$ ). L'altération de la compliance se traduit par une augmentation du remplissage rapide précoce et une diminution du remplissage en fin de diastole en raison de l'élévation importante de la pression intra-ventriculaire à ce moment. Le rapport E/A est typiquement  $> 2$ , et les temps de décélération et de relaxation isovolumétrique sont réduits. C'est ce qui est constaté dans la description de la dysfonction diastolique évoluées en cas d'amylose cardiaque. On parle de profil restrictif. **(Figure 09)**

En plus du doppler pulsé mitral, les recommandations de la société américaine d'échocardiographie proposent une stratégie multiparamétrique afin d'évaluer les pressions de remplissage et donc la dysfonction diastolique par échographie cardiaque. La démarche est différente que l'on soit en présence d'une fraction d'éjection préservées ou non. **(Figure 10 )**



**Figure 9:** Diagramme schématique représentant les schémas de vitesse du remplissage diastolique dans un ventricule normal (premier), dans un ventricule présentant une altération de la relaxation (deuxième), dans un ventricule présentant une dysfonction diastolique modérée avec un remplissage pseudonormal (troisième) et dans un ventricule présentant une physiologie restrictive (quatrième).



**Figure 10:** Estimation des pressions de remplissage ventriculaires gauches selon la FEVG. Recommandations ASE de 2009<sup>25</sup>

#### **4.2 Nouveaux paramètres d'évaluation**

La fonction mécanique de l'OG est complexe. De nouvelles techniques échocardiographiques permettent de mieux appréhender cette partie du cœur. Grâce à des outils initialement développés pour l'analyse du ventricule gauche, on commence désormais à évaluer avec plus de précision la fonction mécanique de l'OG notamment par analyse des déformations myocardiques (*Strain*) de la paroi atriale.

##### **\*Volumétrie 3D de l'OG :**

A la différence de l'échocardiographie 2D, l'utilisation des techniques d'échographie 3Dimensions en temps réel (RT3DE) permettent de s'affranchir des estimations des volumes basées sur des hypothèses géométriques moins précises. A partir d'acquisition « full volume », on peut obtenir le volume de la structure incluse dans la pyramide enregistrée. L'échographie 3D permet une mesure du volume atrial plus reproductible qu'en 2D, plus objective et moins opérateur dépendant.<sup>26</sup> Néanmoins, cela nécessite la coopération du patient car les acquisitions bien que rapides, doivent être réalisées pendant que le patient est en apnée.

##### **\*Principes du *strain* :**

Le *strain* et le *strain rate* représentent des outils de quantification de la fonction et de la contractilité myocardique. Ils permettent l'analyse de la déformation tissulaire. Le *strain* est

un paramètre sans unité physique et exprimé en pourcentage. Il représente le pourcentage de modification par rapport à la dimension originelle.

$$S = \frac{L - L_0}{L_0}$$

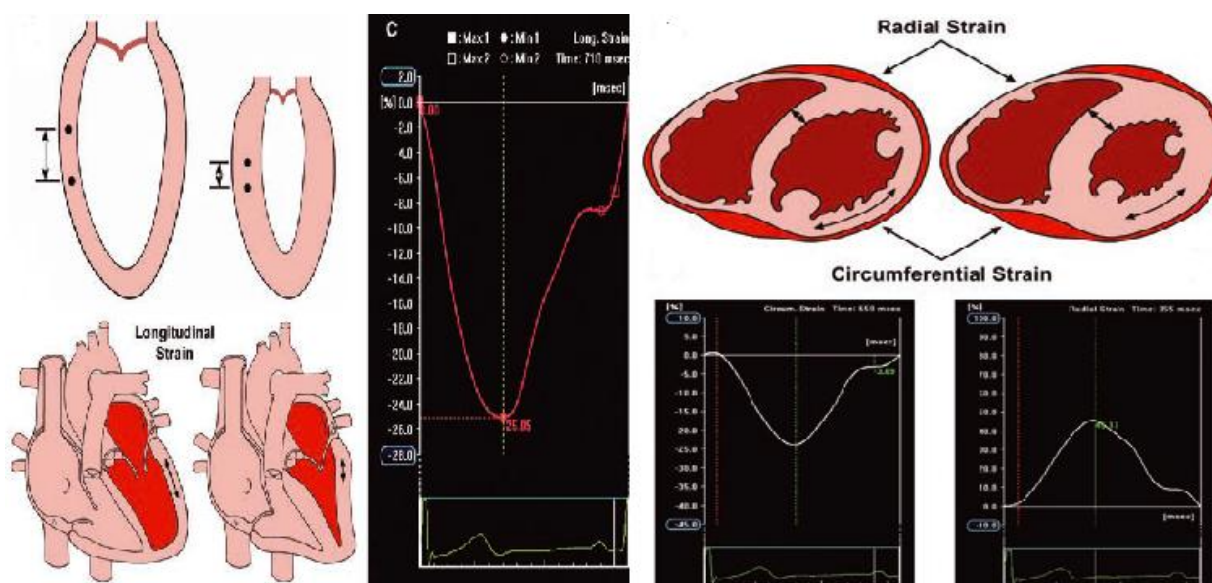
$S$  : strain       $L$  : longueur après déformation       $L_0$  : longueur à l'origine

Le VG est composé de 3 couches myocardiques différentes qui lui permettent une contraction à la fois longitudinale, radiale et circonférentielle. On peut donc parler au niveau ventriculaire d'une déformation longitudinale (ascension de l'anneau mitral), d'une déformation radiale (épaississement myocardique), ainsi qu'une déformation circonférentielle (mouvement de torsion). **(Figure 11)**

Le *strain* est défini comme une valeur positive lorsque la distance entre les points mesurés augmente (allongement), alors que le raccourcissement est défini par un *strain* négatif.

Le *strain rate* (SR) est la première dérivée du strain, ou encore la vitesse à laquelle l'objet se déforme. Le SR correspond à un taux local de déformation par unité de temps.

$$SR = \frac{S}{\Delta t}$$



**Figure 11:** Illustration des différents *strains* : Strain longitudinal, strain radial, strain circonférentiel.<sup>27</sup>

Plusieurs techniques permettent d'analyser la déformation myocardique :

Le doppler tissulaire (DTI) : Historiquement, il s'agit de la 1<sup>ère</sup> technique ayant permis d'obtenir les paramètres de *strain* et *strain rate*. De part l'utilisation du doppler, son principal inconvénient reste la dépendance à l'angle du faisceau des ultrasons. Sa reproductibilité est également réduite.

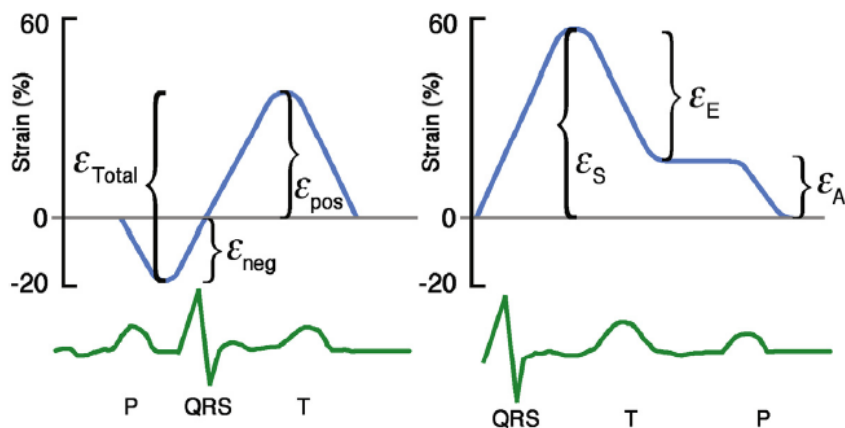
Le 2D strain : est une technique qui permet le *tracking des speckle* au sein de l'image ultrasonique 2D. Le speckle est un marqueur acoustique naturel de 20 à 40 pixels qui peut être identifié et suivi (traqué) au cours du temps. Des logiciels de post traitement ont été élaborés et permettent le traitement spatial et temporel de l'image. Le mouvement de chaque *speckle* est suivi sur l'image bidimensionnelle. On obtient ainsi les vitesses tissulaires, le *strain* et le *strain rate*. Cette technique a l'avantage de ne pas être dépendante du tir doppler.

Le 3D speckle tracking : Les mouvements cardiaques sont complexes. Le mouvement d'un *speckle* peut ne pas être limité à un mouvement dans un plan de l'espace. Le 3D ST a été développé pour pallier à cette limite. Les *speckles* sont pistés (« traqués ») dans les trois dimensions, volume par volume. Ainsi les trajectoires réelles sont analysables. Le 3D strain combine la mesure des 3 *strains* (longitudinale, radiale, circonférentielle). Il permet une meilleure précision et une plus grande rapidité d'acquisition. On obtient les acquisitions du volume 3D, du 3D Strain, du 3D déplacement et la torsion ventriculaire.

### \*Le strain de l'OG :

Initialement, on s'est d'abord intéressé à l'analyse de la déformation du myocarde ventriculaire. Les logiciels ont été élaborés pour étudier le *strain* ventriculaire gauche. Néanmoins à l'aide de ces mêmes outils plusieurs équipes ont étudié la fonction mécanique atriale gauche. Dans les différentes études sur le sujet, les paramètres relevés et analysés ainsi que la manière de les obtenir sont parfois différents.

Parmi ces différences il est important de reconnaître les différences de nomenclature pour l'analyse du strain atrial selon le point dit de référence. Si le point de référence est au début du QRS, on mesure le pic positif du strain longitudinal atrial qui correspond à un paramètre de la fonction réservoir. Si le point de référence est pris juste avant l'onde P, le premier pic négatif correspond à la fonction pompe, contraction active de l'oreillette et le second pic positif correspond à la fonction conduit. (**Figure 12**)



**Figure 12** :Strain auriculaire gauche en fonction du choix du point zero.

**DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE :**

**FONCTION ATRIALE GAUCHE DANS LES  
CARDIOPATHIES AMYLOIDES FAMILIALES**

**APPORT DE L'ECHOGRAPHIE 3D**



## Introduction

Le rôle principal de l'oreillette gauche est de réguler les pressions de remplissage ventriculaires gauches (PRVG). Elle contribue ainsi au maintien de bonnes performances hémodynamiques cardiaques. Alors que l'analyse des dopplers transmitral et à l'anneau mitral permettent une évaluation des pressions de remplissage au moment de l'examen échographique. L'analyse de l'oreillette gauche, notamment par évaluation de son volume, permet d'appréhender l'importance ainsi que le degré de chronicité d'une élévation des pressions de remplissage.

Plusieurs études ont d'ores et déjà démontré la valeur pronostique de la taille de l'oreillette gauche dans de nombreuses cardiopathies (IDM, FA, insuffisance cardiaque, AVC).<sup>24,28, 29, 30,</sup>

<sup>31</sup>L'atteinte cardiaque dans l'amylose conduit en premier lieu à une dysfonction diastolique. L'évolution progressive se fait vers une véritable cardiopathie restrictive, alors même que la fonction systolique est encore préservée. Dans l'amylose, l'analyse de l'OG paraît donc avoir d'autant plus un intérêt particulier dans ce contexte de dysfonction diastolique majeure.

L'étude de MOHTY et al. en 2011 a montré que la dilatation de l'OG, estimée par son diamètre antéropostérieur  $>23\text{mm/m}^2$ , était un marqueur indépendant de mortalité à long terme chez les patients présentant une amylose AL primitive.<sup>32</sup>

La fonction de l'OG est complexe et il est réducteur de limiter son évaluation par la seule estimation de sa taille. De plus en plus de nouvelles techniques échographiques sont désormais disponibles permettant une analyse plus fine de la fonction cardiaque. D'abord développées pour l'analyse du VG, elles semblent pouvoir améliorer également l'évaluation fonctionnelle de l'oreillette gauche. Il est important de définir l'apport que peuvent avoir ces nouvelles techniques dans le dépistage, l'évaluation et la connaissance que nous avons de la cardiopathie amyloïde. La station de travail TOMTECet l'utilisation du logiciel 4D LV-

Analysis® est un outil nous permettant la quantification du volume, de la déformation, de la fonction et de l'asynchronisme du ventricule gauche par le biais des acquisitions en échographie 3D. Nous avons cherché à adapter cet outil à l'analyse de la fonction mécanique atriale gauche.

L'objectif de notre étude a été de dépister la présence et l'importance de dysfonction de l'oreillette gauche dans l'amylose cardiaque familiale grâce notamment à des techniques relativement récentes que sont l'échocardiographie 3D en temps réel et à l'analyse tissulaire par 3D *speckle tracking*, à partir de la station de travail TOMTEC.

## MATERIELS ET METHODES

### 1. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et monocentrique. Elle a été menée dans le laboratoire d'échocardiographie du service de Cardiologie du CHU de la Martinique de Novembre 2014 à Avril 2015. Les sujets ont été recrutés parmi les patients ayant bénéficié d'une échocardiographie transthoracique (ETT) dans ce même laboratoire durant la période de l'étude. Il s'agissait d'échocardiographies déjà programmées pour les soins courants de ces patients (Bilan diagnostique, suivi médical).

### 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

#### Groupe cardiopathies amyloïdes :

Nous avons inclus tous les patients qui avaient un diagnostic d'amylose familiale à transthyrétine confirmé par histologie. On a exclu ceux qui présentaient une valvulopathie sévère ou une prothèse valvulaire et ceux qui étaient en rythme électroentrainé.

#### Groupe contrôle :

Les témoins étaient tous asymptomatiques et à priori indemnes de pathologie cardiovasculaire (absence d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de chirurgie cardiaque, de stimulateur cardiaque). Leur échographie cardiaque ne mettait pas en évidence d'élément en faveur d'une cardiomyopathie ou d'une valvulopathie. Les patients qui avaient une mauvaise échogénicité et dont la participation était jugée insuffisante (maintient en apnée) ont été exclus.

### 3. Mesures échocardiographiques

Toutes les échographies cardiaques ont eu lieu au laboratoire d'explorations cardiovasculaires du CHU de la Meynard. Elles ont été réalisées à l'aide de deux échographes iE33 (Philips Medical Systems). L'ensemble des échocardiographies a été réalisé par un des deux échographistes participant à l'étude. Les patients étaient installés en décubitus latéral gauche, avec monitoring ECG relié à l'échographe. Les images ont été enregistrées pour chacun des paramètres mesurés. Tous les enregistrements et les mesures ont été réalisés en prenant préalablement soin d'optimiser la résolution spatiale et temporelle (Gain, compressions, vitesse de défilement à 100mm/s, alignement optimal du faisceau doppler, réglage des vitesses). Les mesures 2D concernant l'oreillette gauche ont été réalisées sur des images centrées sur celle-ci avec une résolution spatiale la plus fine possible. Les boucles 3D ont été enregistrées en coupe 4 cavités, en mode « full volume », sur 2 à 3 cycles, avec patient maintenu en apnée. Plusieurs acquisitions ont été réalisées afin d'augmenter les chances d'obtenir des boucles correctement exploitables. Une attention particulière a été prise afin de veiller à inclure la totalité de l'oreillette au sein du volume pyramidal acquis.

#### **2.1 Paramètres échocardiographiques usuels :**

Nous avons recueillis les paramètres suivants :

- Diamètre OG antéropostérieur : par mode TM en coupe parasternale grand axe  
(N< 23mm/m<sup>2</sup>)
- Surface OG en coupe 4 cavités (N<20cm<sup>2</sup>)
- Volume OG maximal par la méthode Simpson biplan indexé à la surface corporelle  
(Volume augmenté si >34 ml/m<sup>2</sup>, sévèrement augmenté si > 40ml/m<sup>2</sup>.)

- TM du VG en coupe parasternale grand axe : Epaisseur diastolique et systolique du septum et de la paroi postérieure, diamètre ventriculaire gauche diastolique et systolique, estimation de la masse VG indexée à la surface corporelle.
- Les volumes télédiastolique et télésystolique VG ont été mesurés en coupe 4 cavités et 2 cavités puis la FEVG a été calculée selon la méthode Simpson biplan.
- Doppler pulsé à l'anneau mitral : Onde Em, onde Am, rapport Em/Am, TDE, durée de Am
- Doppler tissulaire à l'anneau mitrale au niveau septal et latéral: Onde E', A', rapport Em/E'
- Doppler veineux pulmonaire : durée de l'onde Ap, durée de Ap-Am

L'appréciation des pressions de remplissage ventriculaires gauches (PRVG) a été réalisée par l'analyse multiparamétrique des données du doppler transmitral, du doppler tissulaire à l'anneau mitral et du doppler pulmonaire selon les recommandations de l'ASE.<sup>25</sup> Les PRVG étaient classées ainsi élevées et non élevées.

## **2.2 Paramètres échocardiographiques 3D :**

L'analyse du *strain* atrial et du volume 3D a été réalisée à posteriori sur les données stockées en utilisant la station de travail TOMTEC à partir du logiciel 4D LV-Analysis® (Tomtec Imaginig Systems, Germany).

Ce logiciel a initialement été développé pour l'analyse du VG. A partir d'une acquisition 3D « full volume », le logiciel sélectionne 3 coupes 2D du VG sur lesquelles l'utilisateur doit désigner l'aorte, l'apex, et la valve mitrale. On obtient alors les coupes 4 cavités, 3 cavités et 2 cavités du VG. Le logiciel délimite le myocarde ventriculaire et le divise en 16 segments. Pui il analyse la déformation du myocarde ventriculaire depuis la télédiastole (au pied du

QRS) durant toute la durée du cycle. Une étape intermédiaire permet la vérification du bon *tracking* des parois. Il est alors possible de l'ajuster au besoin en redélimitant les segments mal suivis. Après confirmation de l'analyse on obtient le volume VG au cours du temps avec notamment le volume minimale et maximale, la fraction d'éjection, le strain longitudinal globale, le strain longitudinal pour chacun des 16 segments au cours du temps, les paramètres de déplacements, de torsion. L'ensemble des manipulations n'excède pas cinq minutes.

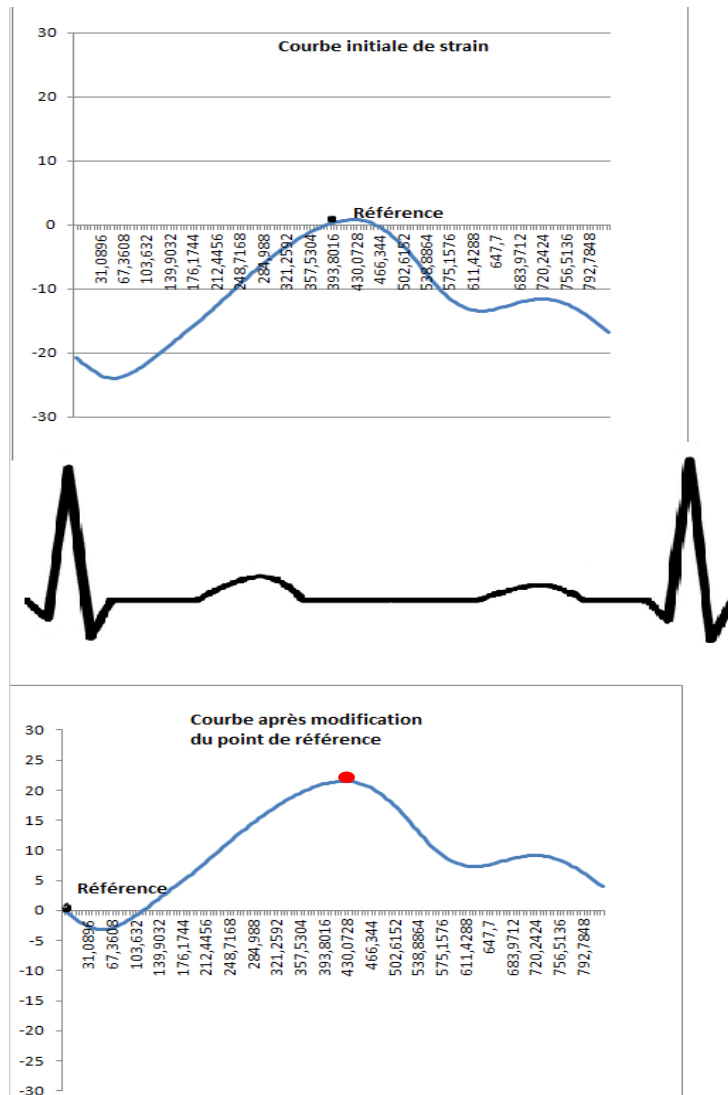
Lors de l'analyse de l'oreillette gauche à partir de ce logiciel, de la même manière que pour le ventricule gauche, le logiciel sélectionnait automatiquement 3 coupes qui après avoir placé l'apex (partie postérieure de l'OG), la valve mitrale et la valve aortique, devenaient les coupes 4 cavités, 2 cavités et 3 cavités de l'OG. Puis le logiciel effectuait de manière automatique un contour de l'oreillette gauche permettant le *tracking* des parois et le suivi de la déformation de l'oreillette gauche dans les 3 dimensions de l'espace. Il était ensuite possible d'ajuster manuellement le contour afin d'améliorer le *tracking*. Nous avons recueilli les volumes maximal et minimal, la *fraction d'éjection* indiquée par le logiciel qui correspondait pour l'oreillette à la fraction de vidange auriculaire total. La paroi atriale était divisée comme pour le VG en 16 segments et on obtenait pour chacun de ces segments une courbe correspondant aux valeurs du strain au cours du temps. Par défaut, la forme initiale de l'OG qui était prise en référence pour l'analyse de la déformation tissulaire (*strain* = 0) correspondait à la fin de la phase réservoir. On obtenait de cette manière des paramètres de strain erronés avec des valeurs uniquement négatives.

Pour palier à cette limite, pour chaque segment, nous avons récupéré les données brutes des différentes valeurs de strain longitudinal obtenues à partir du logiciel. Les données ont été

rentrées dans un fichier Excel® afin de les retravailler. **(Figure 13)** Malgré les informations complémentaires concernant le logiciel obtenues après avoir contacté le fabricant allemand TOMTEC, le traitement complémentaire des données par Excel® nous a paru la méthode la plus adaptée. Nous avons ainsi pu redéfinir le point « zéro » de référence comme étant la forme de l'oreillette en télédiastole ventriculaire, soit quand le temps (t) = 0. Par cette méthode, nous avons obtenu une nouvelle courbe de strain longitudinal global avec une valeur de pic positif pour chacun des segments. Nous avons relevé le pic positif du strain longitudinal global ( $\epsilon_{pos}$ ) qui a été calculé en faisant la moyenne de la valeur du premier pic positif pour l'ensemble des segments. **(Figure 14)**

	A	B	C	D	...	CM	CN	CO	CP	...	FC	FD	FE	FF
1		0	5,1816	10,3632		461,1624	466,344	471,5256	476,7072		813,5112	818,6928	823,8744	829,056
2	Segment 1	-13,805492	-14,15117	-14,500563		-0,010005	0	-0,032517	-0,103336		-9,178756	-9,636127	-10,097433	-10,556607
3	Segment 2	-18,677859	-19,104315	-19,532516		-0,021726	0	-0,053838	-0,175107		-13,265243	-13,555712	-13,848424	-14,139266
4	Segment 3	-13,314941	-13,830086	-14,349264		0,10551	0	-0,098519	-0,190481		-9,085373	-9,315751	-9,54766	-9,777887
5	Segment 4	-17,22857	-17,702378	-18,176364		0,288064	0	-0,315775	-0,656457		-14,29336	-14,512281	-14,732688	-14,953738
6	Segment 5	-11,584168	-11,87335	-12,166943		0,251432	0	-0,241514	-0,475746		-8,459971	-8,666961	-8,875544	-9,08505
7	Segment 6	-1,858212	-1,99757	-2,143554		0,096255	0	-0,029531	0,001469		1,414109	1,186929	0,957354	0,727806
8	Segment 7	-26,448045	-26,758798	-27,071762		0,120174	0	-0,205881	-0,490501		-20,978434	-21,484976	-21,995737	-22,505786
9	Segment 8	-23,640505	-24,07678	-24,515499		0,05253	0	-0,131371	-0,333663		-16,773968	-17,246623	-17,722728	-18,196986
10	Segment 9	-22,153856	-22,675261	-23,202929		0,281708	0	-0,33386	-0,714862		-16,736607	-17,13992	-17,545891	-17,950612
11	Segment 10	-22,677723	-23,153961	-23,630754		0,386631	0	-0,415775	-0,857664		-18,417199	-18,790783	-19,166856	-19,54404
12	Segment 11	-21,637266	-22,031314	-22,429921		0,38717	0	-0,425111	-0,885615		-16,618013	-17,037965	-17,461139	-17,885926
13	Segment 12	-19,950483	-20,20847	-20,472732		0,205268	0	-0,250054	-0,541584		-14,09408	-14,631241	-15,173271	-15,716324
14	Segment 13	-29,923559	-30,353246	-30,786641		0,198676	0	-0,283917	-0,645432		-22,593892	-23,204683	-23,820149	-24,434609
15	Segment 14	-29,371482	-29,941046	-30,515387		0,43516	0	-0,495542	-1,045658		-22,851705	-23,345042	-23,841773	-24,339232
16	Segment 15	-28,601733	-29,113352	-29,629209		0,505062	0	-0,571466	-1,202847		-22,836449	-23,32937	-23,825763	-24,32457
17	Segment 16	-30,741424	-31,138026	-31,542228		0,334271	0	-0,422935	-0,928371		-24,158243	-24,817488	-25,482024	-26,145954

**Figure 13** : Extraits d'un tableau Excel comportant les différentes valeurs de strain pour chaque segment. Ligne 1 correspond au temps en millisecondes au cours du cycle. La colonne CN correspond au point « zéro » où la forme de l'oreillette est prise comme référence par défaut par le logiciel.



**Figure 14 :** Courbes de la moyenne des *strains longitudinaux* des différents segments avant et après modification du point de référence. Le point rouge ● correspond au pic positif du *strain longitudinal*.

#### 4. Comparaison des paramètres usuels et expérimentaux

Nous avons comparé les volumes de l'oreillette gauche obtenus par méthode biplan et par méthode 3D. Nous avons également recherché s'il existait une relation entre la fraction de vidange totale de l'OG et le pic positif du *strain longitudinal* global, qui sont 2 paramètres de la fonction mécanique atriale gauche.



## 5. Analyses statistiques

Pour tous les tests statistiques, une valeur de  $p \leq 0.05$  était considérée comme statistiquement significative. Compte tenu du faible effectif des groupes de notre étude, les données quantitatives ont été décrites par leur médiane et comparées en utilisant un test de Kruskal-Wallis, valable pour les données non paramétriques.

Les variables qualitatives ont été exprimées en tant que pourcentages, et comparées en utilisant un test de Fisher.

# RESULTATS

## 1. Population de l'étude

L'étude s'est déroulée de Novembre 2014 à Avril 2015. 15 patients atteints d'amylose cardiaque familiale confirmée par biopsie et examen histologique ont été inclus. L'ensemble des paramètres échocardiographiques mesurés a été comparé avec ceux d'un groupe contrôle, qui comportait 20 sujets à priori indemnes de pathologie cardiovasculaire.

Dans le groupe amylose, les acquisitions « full volume » pour les paramètres 3D n'ont pas pu être étudiés chez trois patients. Deux de ces patients étaient en arythmie auriculaire au moment de l'examen. Chez un troisième sujet, ces paramètres n'ont pas pu être étudiés en raison d'une impossibilité d'analyse des acquisitions « full volume » par le logiciel dédié.

Malgré des acquisitions a priori de bonne qualité, le message erreur suivant était notifié:

« le nombre de cadres dans le jeu de donnée est trop faible! ».

Au total, l'analyse par la station de travail TOMTEC a pu être réalisée chez 12 patients du groupe amylose et chez les 20 patients du groupe contrôle. La totalité des autres mesures a été opérée chez l'ensemble des sujets.

L'âge médian des patients du groupe amylose était de 72 ans. 11 patients, soit 73,33% étaient de sexe masculin. Les sujets du groupe amylose étaient plus âgés avec une proportion de sexe masculin plus importante que dans le groupe contrôle. **(Tableau 3)**

**Tableau 3** : Variables épidémiologiques de la population étudiée

Variabes	Groupe contrôle	Groupe Amylose	<i>p</i>
Age (année)	54,5 [27-79]	72 [62-81]	0,002
Poids (Kg)	69,5 [40-92]	70 [51- 94]	0,828
Taille (cm)	167 [151-82]	171 [153-182]	0,166
Sexe M / F (%)	30 / 70	73,33/26,67	0,018

Une hypertrophie ventriculaire gauche a été présente à l'échographie cardiaque chez 100% des sujets du groupe « amylose » avec une masse ventriculaire gauche médiane de 208,07 g/m<sup>2</sup>[147,01-414].

Parmi les sujets atteints d'amylose cardiaque, 14 patients soit 93,3% avaient des pressions de remplissage ventriculaires gauches élevées. 6 patients soit 40 % avaient avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée avec une médiane de 55% [35-78].

Le rapport Em/Ea était significativement plus élevé dans le groupe « amylose » que dans le groupe contrôle, respectivement 18,62 vs 7 ;  $p < 0,001$ .

**Tableau 4** : Paramètres échocardiographiques ventriculaires

Variabes	Groupe contrôle	GROUPE Amylose	<i>p</i>
FEVG (%)	70,5 [46-86]	55 [35-78]	< 0,001
Débit cardiaque (l/min)	5 [3,4-8,4]	4,2 [1,9-6,8]	0,03
SIVd (mm)	10 [7-12]	18 [13-25]	< 0,001
PPd (mm)	9 [6-12]	17 [11-21]	< 0,001
Masse ventriculaire gauche indexé (g/m <sup>2</sup> )	81,61 [52,02-153]	208,07 [147,01-414]	< 0,001
Em/Am	1 [0,56-6,71]	2,25 [0,98-4,1]	0,001
Em/Ea	7 [5,1-21,8]	18,62 [10,72 - 28,02]	<0,001

## 2. Les paramètres usuels d'évaluation de la fonction mécanique de l'oreillette gauche :

La taille de l'oreillette gauche était significativement plus importante dans le groupe amylose. La surface de l'oreillette gauche en échocardiographie 2D en coupe quatre cavités avait une médiane de 18 cm<sup>2</sup> vs 23,8 cm<sup>2</sup> respectivement dans le groupe contrôle et le groupe amylose ( $p > 0,001$ ). Le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle estimé par méthode biplan était lui aussi plus élevé chez les patients avec amylose cardiaque que chez les sujets sains, respectivement 46,3ml/m<sup>2</sup>[24,8 - 71,75] et 29,55 ml/m<sup>2</sup> [16,9 - 45,9] ( $p < 0,001$ ). L'oreillette gauche était dilatée chez 11 patients soit 73,33% du groupe amylose, contre 4 patients soit 20% dans le groupe contrôle. Parmi ces 11 patients du groupe amylose, 100% avaient une oreillette très dilatée (>40ml/m<sup>2</sup>).

### 3. Paramètres expérimentaux d'évaluation de la fonction mécanique de

#### l'OG :

Le volume maximal médian de l'OG par méthode tridimensionnel était de 88,39ml [54 -115] chez les patients atteints d'amylose. Il était significativement supérieur dans le groupe amylose par rapport au groupe contrôle ( $p=0,04$ ). Le volume minimal médian de l'OG par méthode tridimensionnel était significativement plus augmenté dans le groupe amylose comparé au groupe contrôle, 61,24 ml vs 28,91ml respectivement,  $p < 0,001$ .

La fraction de vidange atriale médiane était nettement diminuée dans le groupe amylose par rapport au groupe contrôle, respectivement 27,12% [10,37 - 56,25] et 58,76% [40,25 - 73,93] ( $p < 0,01$ ).

Le pic positif du strain longitudinal global ( $\epsilon_{pos}$ ) était altéré dans le groupe amylose par rapport au groupe contrôle, respectivement 7,35% vs 24,38% ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 5** : Paramètres échocardiographiques d'analyse de l'OG

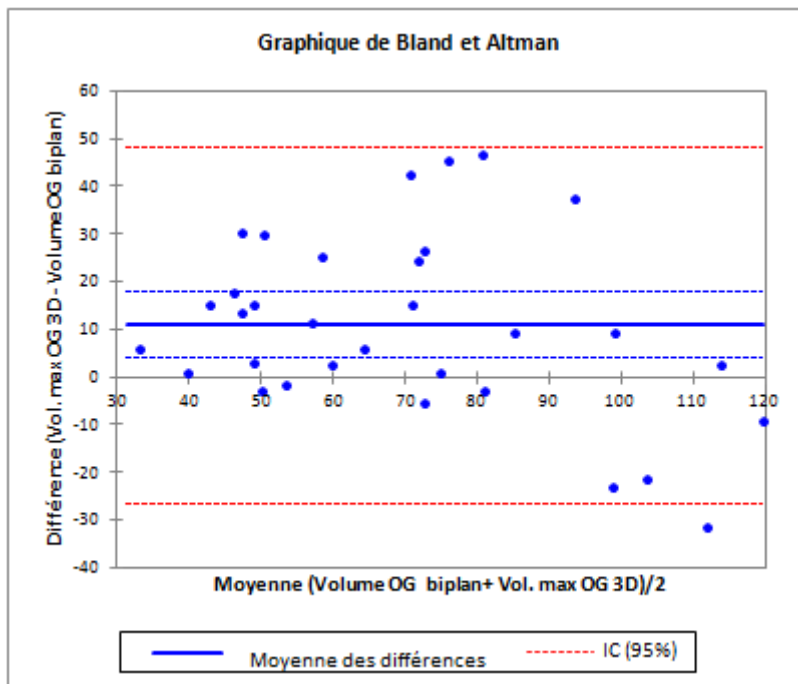
Variabes	Groupe contrôle	GROUPE Amylose	<i>p</i>
Surface OG (cm <sup>2</sup> )	18,075 [12,2-26,4]	23,8 [15,5-32,5]	< 0,001
Volume OG max 2D (ml)	50 [29,68 - 94]	80 [40 - 127 ]	< 0,001
Volume OG max 2D indexé (ml/m <sup>2</sup> )	29,55 [16,9 - 45,9]	46,3 [24,8 - 71,75]	< 0,001
Volume OG max 3D (ml)	63,84 [36,1 - 112]	88,39 [54 -115]	0,04
Volume OG max 3D indexé (ml/m <sup>2</sup> )	35,67 [24,35 - 65,88]	46,65 [33,54 - 63,53]	0,1
Volume OG min 3D (ml)	28,91 [9,64 -50,34]	61,24 [39,2-103]	< 0,001
Volume de vidange OG (ml)	36,43 [21,03-77,39]	22,33 [11,95-50,4]	0,001
Fraction de vidange totale (%)	58,76 [40,25 - 73,93]	27,125 [10,37 - 56,25]	< 0,001
$\epsilon_{pos}$ (%)	24,38 [14,58 – 32,08]	7,35 [2,8 - 23,15]	0,0001

$\epsilon_{pos}$  : pic positif du strain longitudinal global

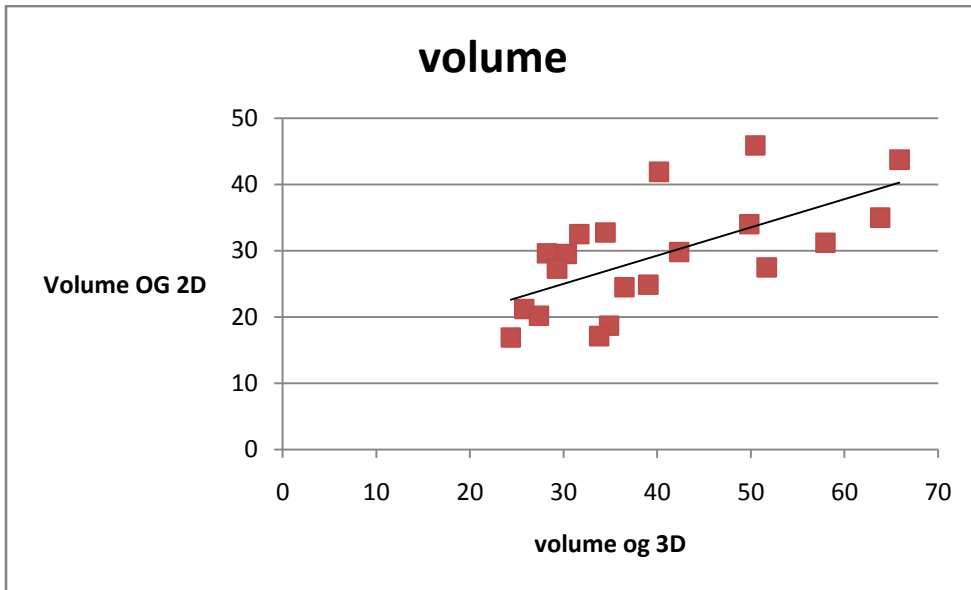
#### 4. Comparaison des paramètres usuels et nouvelles techniques :

Le volume de l'OG mesuré en 2D par méthode biplan était inférieur au volume mesuré par l'imagerie 3D en temps réel. **(Figure 12)** Chez les patients atteints d'amylose le volume médian par méthode 3D était de 88,39 ml [54 -115], pour 80 ml [40 – 127] par méthode 2D biplan. Dans le groupe contrôle, il était de 63,84 ml [36,1 - 112] en 3D pour 50 ml [29,68 - 94] par méthode 2D biplan. Les volumes OG par méthode Biplan et 3D sont liés par un coefficient de corrélation de 0,64 ( $p = 0,002$ ). **(Figure 13)**

Il existe une forte corrélation entre la fraction du vidage atriale et le strain longitudinal global,  $r=0,86$  ( $p<0,01$ ). **(Figure 14)** Le strain longitudinal global est d'autant plus altéré que la fraction de vidage est basse.

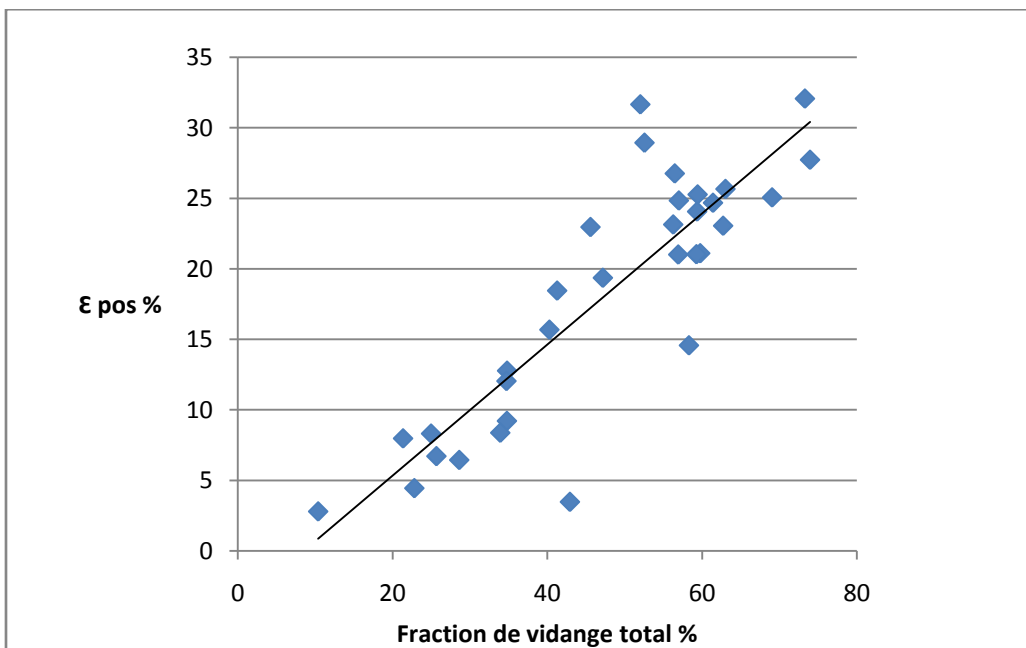


**Figure 12 :** Graphique de Bland et altman. Evaluation de la concordance volume OG par méthode biplan et méthode 3D. Comparaison des moyennes des mesures avec les différences.



**Figure 13** : Corrélation du Volume OG selon les 2 méthodes d'estimation 3D et 2d (biplan).  $r=0,64$

( $p=0,002$ )



**Figure 14** : Corrélation de la fraction de vidange atriale total et le strain longitudinal global.  $r=0,86$

$p<0,01$

## Discussion

Dans notre étude, les patients porteurs d'amylose familiale avec atteinte cardiaque avaient des paramètres échographiques représentatifs et caractéristiques des descriptions habituelles des cardiopathies amyloïdes, à savoir : une hypertrophie ventriculaire gauche importante, des pressions de remplissage ventriculaires gauches élevées, avec un profil restrictif.

Nous avons mis en évidence une dysfonction de l'oreillette gauche chez les patients atteints d'amylose cardiaque. Nous avons tenté d'évaluer la présence de cette dysfonction atriale grâce aux outils échographiques conventionnels mais aussi grâce aux nouveaux outils dont nous disposons.

On a retrouvé chez ces patients une dilatation de l'oreillette gauche, une altération de la fraction de vidange atriale totale ainsi qu'une altération du pic positif du strain longitudinal global.

### **1. Adaptation de la station de travail de TOMTEC à l'analyse de l'OG**

Depuis déjà quelques années, le développement de l'analyse de la déformation tissulaire a permis d'appréhender avec plus de précision la fonction mécanique du ventricule gauche. L'évolution de ces nouvelles techniques ne cessent de s'améliorer, de l'utilisation du doppler tissulaire (DTI) au 2D STE, jusqu'à l'apparition du 3D STE. Chacune des deux premières techniques comportent ses limites. L'une des faiblesses de l'utilisation du DTI est sa dépendance à l'angle du tir doppler. La précision du 2D STE peut quant elle, être affectée car les mouvements cardiaques sont complexes et le mouvement d'un speckle au cours du

temps peut ne pas se limiter à un mouvement sur un plan en 2 dimensions. Pour palier à ces difficultés, le 3D STE a été développé. Le 3D STE est un outil avec une meilleure précision et avec un temps d'acquisition diminué par rapport au 2D STE.<sup>27</sup> A partir d'une seule acquisition « full volume », il permet le *tracking* dans les trois dimensions. Ces techniques initialement développées pour l'évaluation du ventricule gauche sont peu à peu détournées afin d'être adaptées à l'analyse de la fonction mécanique de l'oreillette gauche. Actuellement, la plupart des données existantes sur l'exploration de l'OG par les paramètres de *strain*, ont été acquises essentiellement à partir du DTI et du 2DSTE. Les études utilisant le 3D STE pour l'exploration de l'OG sont encore peu nombreuses et concernent essentiellement uniquement l'obtention du volume 3D.

L'acquisition récente du logiciel 4D LV-Analysis® de Tomtec et la disponibilité de l'échographie 3D en temps réel dans notre centre nous a permis d'accéder à ces techniques de pointes. Ce logiciel a été lui aussi initialement conçu pour étudier la fonction du ventricule gauche. Par l'utilisation du *3D speckle tracking*, on obtient une évaluation complète et précise du VG avec le volume, la fraction d'éjection, l'analyse tissulaire de déformation.

Pour l'utilisation souhaitée, nous avons dû adapter le logiciel 4D LV-Analysis® de Tomtec à l'analyse de la fonction auriculaire gauche. Par défaut, la forme de l'oreillette qui est prise comme forme de référence pour le calcul du strain (point zéro) est le moment où l'oreillette est à son volume maximal, soit au moment de la télédiastole auriculaire, juste avant l'ouverture de la valve mitrale. Ce qui ne correspond pas aux modalités utilisées et admises pour l'analyse du strain atriale.<sup>33, 34</sup> **(Figure 11)**



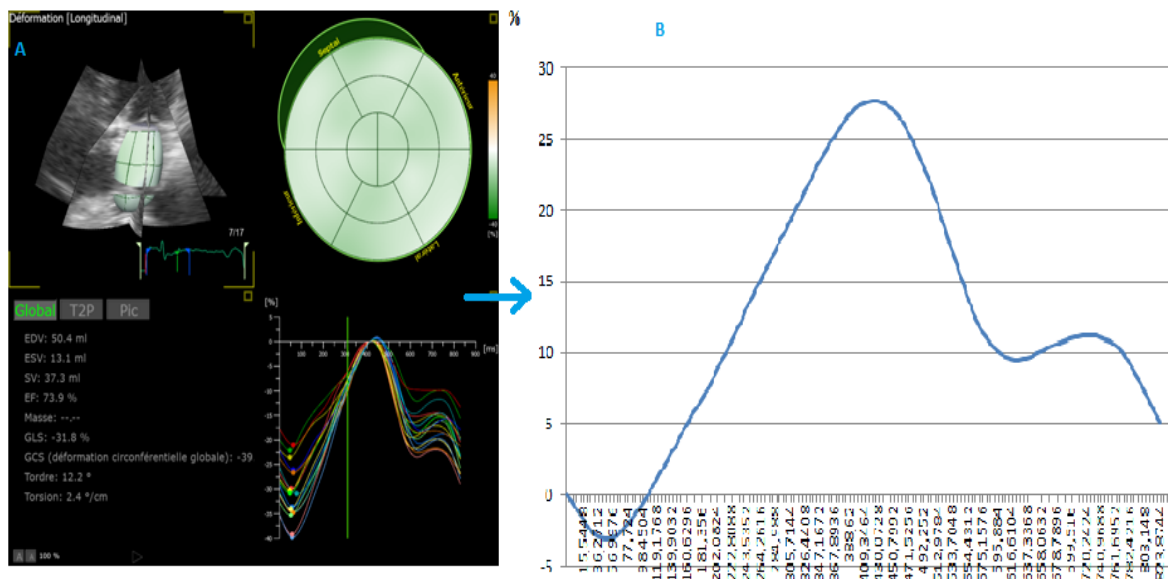
Pour rappel le strain représente la déformation d'un objet par rapport à sa forme originelle. La forme définit comme référence à partir de laquelle on décrit la déformation est donc primordiale. Selon la forme de l'oreillette prise pour référence, on obtient des valeurs de strain différentes.

Or le logiciel ne nous permettait pas de modifier ce paramètre. En effet si le logiciel est assez simple d'utilisation et permet rapidement d'obtenir un certain nombre d'informations rapidement, il reste néanmoins assez hermétique dès lors que l'on tente de comprendre la manière dont sont obtenus les différents résultats et ce même avec l'aide du constructeur allemand comme nous avons tenté de le faire. L'accès aux données brutes est limité. De même, il est impossible de modifier un certain nombre de paramètres. Notamment il est difficile d'obtenir les modifications du début et fin du cycle, du point de référence, de l'échelle. On note également l'impossibilité d'exclure certains segments de l'analyse par le logiciel lorsque ceux-ci sont visiblement mal *traqués* et donc faussent la valeur du strain global.

Tout ceci rend difficile l'adaptation du logiciel à l'étude de l'oreillette gauche. Afin de contourner quelques-unes de ces difficultés, nous avons récupéré les données numériques brutes du strain global au cours du temps en format texte puis adaptées à une lecture et une analyse en format Excel. Ce qui nous a permis de travailler les données pour redéfinir le point de référence afin d'obtenir pour chacun des 16 segments une nouvelle courbe de strain. **(Figure 15)**

D'autres facteurs propres à l'OGrendent difficiles le bon « tracking » des parois et donc l'adaptation des techniques 3D STE, tel que la finesse de ses parois, les défauts liés à la

présence de l'auricule et des veines pulmonaires et l'éloignement de l'OG par rapport à la sonde.



**Figure 15:** Strain longitudinal global (SLG) atrial gauche. **A** :Analyse de l'oreillette gauche par le logiciel 4D LV-Analysis® **B** : Moyenne du strain longitudinal global.Courbe obtenue par Excel après modification du point de référence.

## 2. Analyse volumétrique de l'oreillette gauche

Contrairement à l'analyse de la déformation tissulaire, l'obtention du volume OG à partir du logiciel 4D LV-Analysis® de Tomtec, ne nécessite aucune manipulation spécifique. Après analyse offline de la boucle « full volume » de l'OG, on obtenait automatiquement et sans post traitement par Excel : le suivi du volume 3D au cours du temps, avec les volumes maximal et minimal ainsi que la fraction de vidange totale de l'oreillette. Cela a permis comme pour le ventricule gauche d'obtenir un certain nombre de paramètres volumétriques en un temps assez court. Aune E et al. après analyse de 166 sujets indemnes de pathologie cardiovasculaire, proposait par méthode 3D un volume atriale maximal normal  $<41\text{ml}/\text{m}^2$  et une fraction de vidange normale par méthode 3D  $>45\%$ .<sup>35</sup> Dans notre études, les témoins

respectaient ces normes avec respectivement par méthode 3D un volume OG indexé de 35ml/m<sup>2</sup> et une fraction de vidange de 58,76%.

Nous avons obtenu un volume par méthode 3D STE qui était supérieur à celui obtenu par la méthode usuelle (en 2D), avec une différence de moyenne de 10,93 ml. **(Figure 12)** Ce qui explique que l'on n'ait pas retrouvé de coefficient de corrélation plus important entre le volume OG biplan et 3D. **(Figure 13)**. Plusieurs études qui comparaient ces deux techniques retrouvaient également un volume sous estimé par la méthode biplan en échographie 2D. Mor-Avi et al avaient comparé le volume de l'oreillette gauche estimé par méthode standard en 2D avec celui estimé par la technique 3D et par IRM chez 92 patients. Il en était ressorti que la quantification de l'OG par la technique 3D était plus précise que la technique 2D qui retrouvait des valeurs plus basses et plus proches de la méthode de référence qu'est l'IRM.<sup>26</sup> Le 3D STE était également supérieur à la technique 2D biplan lorsqu'il était comparé au TDM.<sup>36,37</sup>

L'OG a une forme complexe tridimensionnelle, non symétrique. Or en échographie 2D, les méthodes permettant d'estimer le volume de l'OG se basent sur des hypothèses géométriques, d'où une estimation moins précise. D'autant plus que le remodelage de l'oreillette gauche entraîne une plus grande asymétrie. L'un des avantages de l'analyse du volume de l'OG par 3D STE en plus de sa précision, c'est la possibilité en une seule acquisition de pouvoir obtenir une analyse complète du volume OG avec l'obtention de plusieurs paramètres.

Si l'IRM et le scanner restent les gold standards pour la mesure des volumes cardiaques pour les études, dans la pratique clinique l'échocardiographie reste un examen moins coûteux, plus disponible et d'acquisition rapide.

Tout en s'accordant sur l'apport 3D STE pour la quantification du volume de l'OG en termes de précision et de valeur pronostique, les dernières recommandations conjointes des sociétés américaines et européennes d'échocardiographie de 2014 ne préconisent pas son utilisation en pratique clinique devant l'absence de méthode standardisée et du nombre limité de données pour définir les valeurs normales.<sup>38</sup>

L'oreillette gauche des sujets du groupe amylose étaient de taille plus importante que ceux du groupe contrôle et cela était retrouvé aussi bien pour la surface que pour les volumes et également aussi bien en échographie 2D qu'en RT3DE. La dilatation atriale est caractéristique de la cardiopathie amyloïde. De façon très générale, le volume atrial gauche est surtout utilisé comme marqueur de sévérité et de chronicité de la dysfonction diastolique ventriculaire.<sup>39, 40</sup> Alors que la valve mitrale est ouverte, l'OG est directement soumise aux pressions diastoliques ventriculaires gauches. Le volume de l'oreillette gauche est le reflet des pressions de remplissage dans le temps. En ce sens, il est un marqueur d'évaluation de la fonction diastolique. Selon certains auteurs, il doit se concevoir comme un véritable intégrateur du risque cardio-vasculaire, comme la microalbuminurie ou l'épaisseur intima-média, et de la même façon que l'HbA1c chez les patients diabétiques.<sup>41,42</sup>

Fitzgerald et al retrouvaient que la taille de l'oreillette était supérieure chez les patients atteints d'amylose cardiaque comparés aux patients porteurs d'une hypertrophie ventriculaire due à une cardiopathie post hypertensive. La taille de l'oreillette apparaissait donc comme un possible différenciateur de l'origine amyloïde d'une HVG. Ils retrouvaient également une dysfonction diastolique plus importante dans le groupe amylose.<sup>43</sup> Cette différence en termes de degré de dysfonction diastolique permet-elle d'expliquer à elle seule la différence de taille de l'oreillette gauche dans l'amylose cardiaque?

Dans notre étude, il existe une très grande variabilité des volumes atriaux dans le groupe amylose avec, pour le volume maximal, une distance interquartile de 28,9 ml versus 10,5 ml dans le groupe contrôle. Concernant le volume minimal on retrouve une distance interquartile de 32,1 ml contre 17,38 ml respectivement dans le groupe amylose et le groupe contrôle. Une des hypothèses pour expliquer cette plus grande dispersion des volumes dans le groupe amylose serait l'importance de l'hétérogénéité dans le stade de l'atteinte cardiaque de ces patients. En effet, dans notre étude on retrouvait des patients à des stades différents de la maladie. Une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche était présente chez 40% des amyloses cardiaque, ce qui témoigne du stade avancé de l'atteinte cardiaque chez ces patients. La forte dispersion de la masse ventriculaire parmi les différents sujets du groupe amylose montre également une hétérogénéité du groupe avec des stades différents de la maladie.

En pratique clinique, on constate également une disparité dans les symptômes et l'évolution de la maladie selon les patients alors même que leurs paramètres ventriculaires sont similaires.<sup>43</sup> Ces différences sont encore mal expliquées mais l'analyse de l'OG pourrait être un marqueur discriminant et un facteur pronostic. Mohty et al. dans une étude rétrospective portant sur 111 patients avec une amylose AL avec un suivi moyen de 2,8 ans, retrouvaient que la taille de l'OG évaluée par le diamètre antéropostérieur, était un facteur indépendant prédictif de mortalité globale à 5 ans (HR 2,47 ; p=0,02).<sup>32</sup> Malgré l'utilisation d'un paramètre imparfait et désormais non recommandé en pratique clinique, cette étude a permis de mettre en lumière l'importance de l'analyse de l'OG dans la cardiopathie amyloïde.

### 3. Le *strain* : un autre paramètre de la dysfonction atriale

En plus d'une dilatation atriale, on retrouvait une dysfonction mécanique atriale gauche parmi les patients atteints de cardiopathie amyloïde. Nous avons étudié la déformation tissulaire de l'OG. Le pic du *strain* longitudinal global ( $\epsilon_{pos}$ ) de l'OG est le reflet du degré d'expansion pendant la phase réservoir. On retrouvait un  $\epsilon_{pos}$  significativement plus bas dans le groupe amylose par rapport au groupe contrôle. La franche altération du  $\epsilon_{pos}$  dans les cardiopathies amyloïdes témoigne d'une difficulté au remplissage atrial en raison d'une altération de la distensibilité. Elle-même témoin de modifications de la structure de la paroi atriale.

La fraction de vidange atriale totale, obtenue par RT3DE, est un autre paramètre d'évaluation de la dysfonction mécanique atriale qui lui aussi était altéré dans le groupe amylose. Plus particulièrement, c'est le reflet de la contractilité globale de l'oreillette.

Nous avons retrouvé une corrélation forte entre ces deux paramètres de la dysfonction mécanique atriale ( $r=0,86$   $p<0,01$ ). L'atteinte cardiaque par les dépôts amyloïdes entraîne à la fois une altération de la fonction diastolique atriale (altération de la distensibilité) mais également de la fonction de vidange atriale. Ces deux paramètres de la fonction mécanique atriale évoluent vers le même sens. La fraction de vidange atriale totale est d'autant plus altérée que le *strain longitudinale* est altéré.

La présence de dépôt intra pariétale de substance amyloïde au niveau de l'OG<sup>45</sup> serait une des hypothèses pouvant expliquer cette dysfonction mécanique atriale mixte.

Modesto et al. ont comparé la fonction auriculaire gauche de patients atteints d'amylose AL (avec et sans atteinte cardiaque), avec des sujets sains ainsi qu'avec des patients présentant

une dysfonction diastolique avec dilatation atriale. La fonction OG était plus basse dans le groupe des amyloses cardiaques. Ils retrouvaient également qu'à dysfonction diastolique et dilatation atriale identiques, les patients présentant une amylose cardiaque avaient un *strain* et *strain rate* plus altérés.<sup>45</sup> La dysfonction diastolique ventriculaire gauche n'expliquerait donc pas à elle seule l'importance de la dysfonction atriale. Le *strain* apparaît comme un paramètre moins dépendant des conditions de charge que la taille de l'OG. De plus, dans cette même étude on retrouvait un *strain rate* plus abaissé dans le groupe de patients atteints d'amylose AL sans diagnostic échographique d'amylose cardiaque par rapport au groupe de sujets sains. On observait donc une altération de la fonction mécanique atriale même en l'absence des signes échographiques usuels d'amylose cardiaque.

L'infiltration de l'oreillette par les dépôts amyloïdes<sup>46</sup> pourrait en partie expliquer les différences entre la fonction mécanique de l'OG des cardiopathies amyloïdes et celle des cardiopathies post hypertensives. Il en est de même en ce qui concerne les différences clinique et d'évolution parmi les patients atteints de cardiopathie amyloïdes ayant des atteintes ventriculaires similaires. Comme c'est le cas pour le ventricule gauche, l'infiltration pariétale entraînerait une altération du remplissage atriale, avec une dysfonction de la phase réservoir traduite dans notre étude par la baisse du  $\epsilon_{pos}$ . Le dépôt intra atrial serait également responsable de la dysfonction de la vidange atriale par altération de sa contractilité.

#### 4. Limites de l'étude

Nous avons pu inclure un total de 15 patients atteints d'amylose cardiaque familiale sur la période de temps limitée. On peut donc suspecter une prévalence relativement importante de l'amylose familiale dans notre population afrocaribéenne. Actuellement l'étude TEAM amylose qui est en cours, s'attelle à évaluer la prévalence de la cardiopathie amyloïde dans les hypertrophies ventriculaires non hypertensives aux Antilles.

Nous avons retrouvé une prédominance masculine dans le groupe amylose. Ce ratio hommes femmes est identique à ce qui est retrouvé dans la littérature, et témoigne d'une plus forte pénétrance, observée mais non encore expliquée, de la maladie chez les patients de sexe masculin.<sup>17</sup>

Les études décrivant les paramètres échographiques de la cardiopathie amyloïde ont été réalisées chez des sujets atteints d'amylose AL. Ceci implique un manque de données concernant l'amylose à transthyrétine. On ne peut donc actuellement qu'extrapoler par rapport à ce qui est connue pour l'amylose AL. Néanmoins en procédant ainsi on exclue l'éventualité de spécificités propres à la cardiopathie amyloïde familiale.

En ce qui concerne l'échocardiographie 3D en temps réel et le 3D STE, il existe également un manque de données lié au nombre peu important d'études disponibles et des faibles effectifs dans celles existantes. Il n'existe pas à ce jour de normes validées pour le volume 3D ni pour le strain de l'oreillette gauche. Néanmoins nous avons pu étudier les caractéristiques de la cardiopathie amyloïde en les comparant grâce à la constitution d'un groupe contrôle.

Le fait que les investigateurs n'étaient pas en aveugle et avaient donc connaissance de la présence ou non d'amylose cardiaque, à l'inclusion, lors du déroulement de



l'échocardiographie ainsi que lors de l'analyse *off-line*, a pu constituer un biais de mesure. Néanmoins, la majorité des cardiopathies amyloïdes étaient tellement caricaturales qu'il aurait été difficile voir impossible de conserver la procédure en aveugle.

L'analyse de la déformation tissulaire reste encore pour le moment uniquement dans le domaine expérimental. Les limites à son utilisation en pratique usuelle sont multiples. Le temps d'acquisition des boucles et la nécessité d'un post traitement des acquisitions sur une station dédiée en font partis. Concernant le 3D STE, la qualité de l'analyse est dépendante de la qualité des acquisitions « full volume » qui elles-mêmes dépendent d'une bonne fenêtre échographique en 2D et d'un enregistrement optimal (patient en apnée). Les freins à son utilisation sont d'autant plus importants lorsqu'il s'agit d'utiliser ces techniques pour l'oreillette gauche, avec une analyse offline beaucoup plus complexe et longue.

## 5. Perspectives futures

Le diagnostic d'amylose cardiaque est souvent fait tardivement à un stade avancé de l'atteinte cardiaque. Le challenge pour le cardiologue est de pouvoir détecter l'atteinte cardiaque à un stade précoce et de disposer d'éléments lui permettant de stratifier la sévérité de la maladie, afin de guider sa prise en charge. Cependant le cardiologue manque d'outils diagnostiques fiables. En échocardiographie, la découverte d'une HVG et d'une dilatation atriale ne sont pas rares et ne sont pas spécifiques d'une atteinte amyloïde. L'analyse plus approfondie de la fonction mécanique atriale gauche, en particulier par le biais du 3D *speckle tracking* est une piste qui pourrait permettre d'apporter des arguments diagnostiques en faveur d'une cardiopathie amyloïde. Nous avons retrouvé dans cette étude

une altération importante de la fonction mécanique atriale dans la cardiopathie amyloïde. Il serait intéressant de rechercher s'il existe une altération plus importante du  $\epsilon$  dans la cardiopathie amyloïde comparée aux autres causes d'HVG.

Il faudrait également analyser la valeur prédictive des paramètres du *strain* pour le pronostic à long terme dans la cardiopathie amyloïde. Identifier les facteurs prédictifs du risque cardiaque dans l'amylose familiale permettrait d'anticiper l'évolution défavorable de la maladie et d'améliorer la prise en charge des patients.

L'apport du 3D speckle tracking dans l'étude de la fonction mécanique atriale pourrait également être utile dans l'évaluation des cardiopathies infiltratives telles que la maladie de Fabry, l'hémochromatose, la sarcoïdose.

Cependant la généralisation du 3D *speckle tracking* se heurte à la diversité des logiciels existants et la complexité de la technique. Ce frein pourrait être levé par la standardisation des pratiques, l'amélioration des machines existantes et la simplification des algorithmes.

## CONCLUSION

L'amylose est une maladie systémique caractérisée par le dépôt de protéines de conformation anormale au sein des organes. Le dépôt intramyocardique de substance amyloïde a un véritable impact sur le pronostic. L'atteinte cardiaque évolue vers une altération de la fonction diastolique ventriculaire. La dilatation importante de l'oreillette gauche est connue comme étant une caractéristique des cardiopathies amyloïdes. Elle a été décrite comme étant le témoin de la dysfonction diastolique majeure présente dans cette cardiopathie.

En plus de cette modification de taille, notre étude a mise en évidence la présence d'une véritable dysfonction mécanique atriale dans la cardiopathie amyloïde familiale. Nous avons retrouvé des anomalies marquées de la distensibilité et de la contractilité atriale gauche, mise en évidence respectivement par un pic positif du strain longitudinal atrial abaissé et une fraction de vidange altérée.

L'évaluation de la distensibilité atriale par le 3D STE n'avait pas encore été réalisée jusqu'alors dans la cardiopathie amyloïde. Les valeurs abaissées du pic positif du strain longitudinal témoigne d'une altération de la fonction réservoir. L'utilisation du 3D STE permet d'appréhender des paramètres de la fonction mécanique atriale non évalué en pratique. L'échographie 3D en temps réel permet quant à elle l'obtention rapide de la fraction vidange atriale totale alors que son calcul par échographie 2D n'est pas aisé et nécessite plus de temps. Par l'utilisation de l'échocardiographie 3D en temps réel ainsi que du 3D *speckle tracking*, qui sont de nouveaux outils échographiques, l'étude a montré une véritable immobilité de l'oreillette gauche qui est à la fois limitée en termes de remplissage et de vidange dans la cardiopathie amyloïde.

Néanmoins le temps nécessaire aux analyses *offlines* pour l'adaptation du logiciel à l'étude de l'oreillette gauche ainsi que le manque de données disponibles à ce jour pour définir les normes de valeur pour ces différents paramètres, sont autant de freins à son utilisation en pratique quotidienne. Ces freins pourront être levés par l'amélioration et la standardisation des machines existantes et la simplification des algorithmes. Les paramètres de dysfonction mécanique atriale gauche par utilisation des techniques 3D pourraient devenir des éléments importants pour aider à porter un diagnostic en faveur d'une atteinte amyloïde, ainsi qu'avoir une valeur prédictive permettant de stratifier les patients atteints.

## REFERENCES

1. Kholová, I, and H W M Niessen. "Amyloid in the Cardiovascular System: A Review." *Journal of Clinical Pathology* 58, no. 2 (February 2005): 125–33. doi:10.1136/jcp.2004.017293.
2. Sipe, Jean D., Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Shu-Ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva, and Per Westermark. "Amyloid Fibril Protein Nomenclature: 2010 Recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis." *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 17, no. 3–4 (September 2010): 101–4. doi:10.3109/13506129.2010.526812.
3. Merlini, Giampaolo, and Vittorio Bellotti. "Molecular Mechanisms of Amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 349, no. 6 (August 7, 2003): 583–96. doi:10.1056/NEJMra023144.
4. Dubrey, S. W., P. N. Hawkins, and R. H. Falk. "Amyloid Diseases of the Heart: Assessment, Diagnosis, and Referral." *Heart* 97, no. 1 (January 1, 2011): 75–84. doi:10.1136/hrt.2009.190405.
5. Andrade, C. "A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy; Familiar Atypical Generalized Amyloidosis with Special Involvement of the Peripheral Nerves." *Brain: A Journal of Neurology* 75, no. 3 (September 1952): 408–27.
6. Jacobson, Daniel R., Raymond D. Pastore, Robert Yaghoubian, Immaculata Kane, Gloria Gallo, Francis S. Buck, and Joel N. Buxbaum. "Variant-Sequence Transthyretin (Isoleucine 122) in Late-Onset Cardiac Amyloidosis in Black Americans." *New England Journal of Medicine* 336, no. 7 (February 13, 1997): 466–73. doi:10.1056/NEJM199702133360703.
7. Cornwell, Gibbons G., Wendy L. Murdoch, Robert A. Kyle, Per Westermark, and Peter Pitkänen. "Frequency and Distribution of Senile Cardiovascular Amyloid." *The American Journal of Medicine* 75, no. 4 (October 1, 1983): 618–23. doi:10.1016/0002-9343(83)90443-6.
8. Kholová, I, and H W M Niessen. "Amyloid in the Cardiovascular System: A Review." *Journal of Clinical Pathology* 58, no. 2 (February 2005): 125–33. doi:10.1136/jcp.2004.017293.
9. Ruberg, Frederick L., and John L. Berk. "Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis." *Circulation* 126, no. 10 (September 4, 2012): 1286–1300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
10. Rahman, Joseph E., Emelie F. Helou, Ramona Gelzer-Bell, Richard E. Thompson, Chih Kuo, E. Rene Rodriguez, Joshua M. Hare, Kenneth L. Baughman, and Edward K. Kasper. "Noninvasive

Diagnosis of Biopsy-Proven Cardiac Amyloidosis." *Journal of the American College of Cardiology* 43, no. 3 (February 4, 2004): 410–15. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.043.

11. Murtagh, Blaithead, Stephen C. Hammill, Morie A. Gertz, Robert A. Kyle, A. Jamil Tajik, and Martha Grogan. "Electrocardiographic Findings in Primary Systemic Amyloidosis and Biopsy-Proven Cardiac Involvement." *American Journal of Cardiology* 95, no. 4 (February 15, 2005): 535–37. doi:10.1016/j.amjcard.2004.10.028.
12. Falk, Rodney H., Jonathan F. Plehn, Thomas Deering, Edgar C. Schick Jr., Paul Boinay, Alan Rubinow, Martha Skinner, and Alan S. Cohen. "Sensitivity and Specificity of the Echocardiographic Features of Cardiac Amyloidosis." *The American Journal of Cardiology* 59, no. 5 (February 15, 1987): 418–22. doi:10.1016/0002-9149(87)90948-9.
13. Gertz, Morie A., Ray Comenzo, Rodney H. Falk, Jean Paul Fermand, Bouke P. Hazenberg, Philip N. Hawkins, Giampaolo Merlini, 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." *American Journal of Hematology* 79, no. 4 (August 2005): 319–28. doi:10.1002/ajh.20381.
14. Dispenzieri, Angela, Morie A. Gertz, Robert A. Kyle, Martha Q. Lacy, Mary F. Burritt, Terry M. Therneau, Philip R. Greipp, et al. "Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis." *Journal of Clinical Oncology* 22, no. 18 (September 15, 2004): 3751–57. doi:10.1200/JCO.2004.03.029.
15. Perugini, E., C. Rapezzi, T. Piva, O. Leone, L. Bacchi-Reggiani, L. Riva, F. Salvi, L. Lovato, A. Branzi, and R. Fattori. "Non-Invasive Evaluation of the Myocardial Substrate of Cardiac Amyloidosis by Gadolinium Cardiac Magnetic Resonance." *Heart (British Cardiac Society)* 92, no. 3 (March 2006): 343–49. doi:10.1136/hrt.2005.061911.
16. Rapezzi, Claudio, Candida C. Quarta, Pier Luigi Guidalotti, Cinzia Pettinato, Stefano Fanti, Ornella Leone, Alessandra Ferlini, et al. "Role of (99m)Tc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis." *JACC. Cardiovascular Imaging* 4, no. 6 (June 2011): 659–70. doi:10.1016/j.jcmg.2011.03.016.
17. Ruberg, Frederick L., and John L. Berk. "Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis." *Circulation* 126, no. 10 (September 4, 2012): 1286–1300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
18. Feng, DaLi, William D. Edwards, Jae K. Oh, Krishnaswamy Chandrasekaran, Martha Grogan, Matthew W. Martinez, Imran I. Syed, et al. "Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis." *Circulation* 116, no. 21 (November 20, 2007): 2420–26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763.

19. Mitchell, J. H., D. N. Gupta, and R. M. Payne. "INFLUENCE OF ATRIAL SYSTOLE ON EFFECTIVE VENTRICULAR STROKE VOLUME." *Circulation Research* 17 (July 1965): 11–18.
20. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/CardioCD/cardio/chapitre/103.htm>
21. Weimar, Timo, Yoshiyuki Watanabe, Toshinobu Kazui, Urvi S. Lee, Marc R. Moon, Richard B. Schuessler, and Ralph J. Damiano. "Differential Impact of Short Periods of Rapid Atrial Pacing on Left and Right Atrial Mechanical Function." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 302, no. 12 (June 15, 2012): H2583–91.  
doi:10.1152/ajpheart.01170.2011.
22. Lang, Roberto M., Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, et al. "Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." *Journal of the American Society of Echocardiography* 28, no. 1 (January 1, 2015): 1–39.e14.  
doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
23. Tsang, Teresa S. M., Walter P. Abhayaratna, Marion E. Barnes, Yoko Miyasaka, Bernard J. Gersh, Kent R. Bailey, Stephen S. Cha, and James B. Seward. "Prediction of Cardiovascular Outcomes with Left Atrial Size: Is Volume Superior to Area or Diameter?" *Journal of the American College of Cardiology* 47, no. 5 (March 7, 2006): 1018–23.  
doi:10.1016/j.jacc.2005.08.077.
24. Tsang, Teresa S. M., Marion E Barnes, Bernard J Gersh, Yasuhiko Takemoto, A. Gabriela Rosales, Kent R Bailey, and James B Seward. "Prediction of Risk for First Age-Related Cardiovascular Events in an Elderly Population: The Incremental Value of Echocardiography." *Journal of the American College of Cardiology* 42, no. 7 (October 1, 2003): 1199–1205.  
doi:10.1016/S0735-1097(03)00943-4.
25. Nagueh, Sherif F., Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert, Paolo N. Marino, Jae K. Oh, Otto A. Smiseth, Alan D. Waggoner, Frank A. Flachskampf, Patricia A. Pellikka, and Arturo Evangelista. "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 22, no. 2 (February 2009): 107–33.  
doi:10.1016/j.echo.2008.11.023.
26. Mor-Avi, Victor, Chattanong Yodwut, Carly Jenkins, Harald Kühl, Hans-Joachim Nesser, Thomas H. Marwick, Andreas Franke, et al. "Real-Time 3D Echocardiographic Quantification of Left Atrial Volume: Multicenter Study for Validation With CMR." *JACC: Cardiovascular Imaging* 5, no. 8 (August 2012): 769–77. doi:10.1016/j.jcmg.2012.05.011.

27. Ammar, Khawaja Afzal, Timothy E. Paterick, Bijoy K. Khandheria, M. Fuad Jan, Christopher Kramer, Matt M. Umland, Alix J. Tercius, Lisa Baratta, and A. Jamil Tajik. "Myocardial Mechanics: Understanding and Applying Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice." *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 29, no. 7 (August 2012): 861–72. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01712.x.
28. Tsang, Teresa S. M., Walter P. Abhayaratna, Marion E. Barnes, Yoko Miyasaka, Bernard J. Gersh, Kent R. Bailey, Stephen S. Cha, and James B. Seward. "Prediction of Cardiovascular Outcomes with Left Atrial Size: Is Volume Superior to Area or Diameter?" *Journal of the American College of Cardiology* 47, no. 5 (March 7, 2006): 1018–23. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.077.
29. Tsang, T. S., M. E. Barnes, K. R. Bailey, C. L. Leibson, S. C. Montgomery, Y. Takemoto, P. M. Diamond, et al. "Left Atrial Volume: Important Risk Marker of Incident Atrial Fibrillation in 1655 Older Men and Women." *Mayo Clinic Proceedings* 76, no. 5 (May 2001): 467–75. doi:10.4065/76.5.467.
30. Takemoto, Yasuhiko, Marion E. Barnes, James B. Seward, Steven J. Lester, Christopher A. Appleton, Bernard J. Gersh, Kent R. Bailey, and Teresa S. M. Tsang. "Usefulness of Left Atrial Volume in Predicting First Congestive Heart Failure in Patients > or = 65 Years of Age with Well-Preserved Left Ventricular Systolic Function." *The American Journal of Cardiology* 96, no. 6 (September 15, 2005): 832–36. doi:10.1016/j.amjcard.2005.05.031.
31. Modesto, Karen M., Angela Dispenzieri, Sanderson A. Cauduro, Martha Lacy, Bijoy K. Khandheria, Patricia A. Pellikka, Marek Belohlavek, et al. "Left Atrial Myopathy in Cardiac Amyloidosis: Implications of Novel Echocardiographic Techniques." *European Heart Journal* 26, no. 2 (January 2005): 173–79. doi:10.1093/eurheartj/ehi040.
32. Mohty, Dania, Philippe Pibarot, Jean G. Dumesnil, Nicole Darodes, David Lavergne, Najmeddine Echahidi, Patrice Virot, Dominique Bordessoule, and Arnaud Jaccard. "Left Atrial Size Is an Independent Predictor of Overall Survival in Patients with Primary Systemic Amyloidosis." *Archives of Cardiovascular Diseases* 104, no. 12 (December 2011): 611–18. doi:10.1016/j.acvd.2011.10.004.
33. Prioli, A., P. Marino, L. Lanzoni, and P. Zardini. "Increasing Degrees of Left Ventricular Filling Impairment Modulate Left Atrial Function in Humans." *The American Journal of Cardiology* 82, no. 6 (September 15, 1998): 756–61.
34. Hoit, Brian D. "Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis." *Journal of the American College of Cardiology* 63, no. 6 (February 18, 2014): 493–505. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
35. Aune, Erlend, Morten Baekkevar, Jo Roislien, Olaf Rodevand, and Jan Erik Otterstad. "Normal Reference Ranges for Left and Right Atrial Volume Indexes and Ejection Fractions Obtained with Real-Time Three-Dimensional Echocardiography." *European Journal of*



*Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 10, no. 6 (August 2009): 738–44. doi:10.1093/ejehocard/jep054.

36. Nagaya, Maki, Masanori Kawasaki, Ryuhei Tanaka, Noriyuki Onishi, Noriaki Sato, Koji Ono, Takatomo Watanabe, et al. "Quantitative Validation of Left Atrial Structure and Function by Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: A Comparative Study with Three-Dimensional Computed Tomography." *Journal of Cardiology* 62, no. 3 (September 2013): 188–94. doi:10.1016/j.jcc.2013.03.011.
37. Rohner, Andreas, Miriam Brinkert, Nadine Kawel, Ronny R. Buechel, Gregor Leibundgut, Leticia Grize, Michael Kühne, et al. "Functional Assessment of the Left Atrium by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography Using a Novel Dedicated Analysis Tool: Initial Validation Studies in Comparison with Computed Tomography." *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 12, no. 7 (July 1, 2011): 497–505. doi:10.1093/ejehocard/jer066.
38. Mor-Avi, Victor, Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Marek Belohlavek, Nuno Miguel Cardim, Genevieve Derumeaux, Maurizio Galderisi, et al. "Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography." *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 12, no. 3 (March 2011): 167–205. doi:10.1093/ejehocard/jer021.
39. Appleton, C. P., J. M. Galloway, M. S. Gonzalez, M. Gaballa, and M. A. Basnight. "Estimation of Left Ventricular Filling Pressures Using Two-Dimensional and Doppler Echocardiography in Adult Patients with Cardiac Disease. Additional Value of Analyzing Left Atrial Size, Left Atrial Ejection Fraction and the Difference in Duration of Pulmonary Venous and Mitral Flow Velocity at Atrial Contraction." *Journal of the American College of Cardiology* 22, no. 7 (December 1993): 1972–82.
40. Abhayaratna, Walter P., James B. Seward, Christopher P. Appleton, Pamela S. Douglas, Jae K. Oh, A. Jamil Tajik, and Teresa S. M. Tsang. "Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications." *Journal of the American College of Cardiology* 47, no. 12 (June 20, 2006): 2357–63. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.048.
41. Tsang, Teresa S. M., Marion E. Barnes, Bernard J. Gersh, Kent R. Bailey, and James B. Seward. "Left Atrial Volume as a Morphophysiologic Expression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Relation to Cardiovascular Risk Burden." *The American Journal of Cardiology* 90, no. 12 (December 15, 2002): 1284–89.
42. Douglas, Pamela S. "The Left Atrium: A Biomarker of Chronic Diastolic Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk." *Journal of the American College of Cardiology* 42, no. 7 (October 1, 2003): 1206–7.

43. Fitzgerald, Benjamin T., Gregory M. Scalia, Peter A. Cain, Mario J. Garcia, and James D. Thomas. "Left Atrial size—Another Differentiator for Cardiac Amyloidosis." *Heart, Lung and Circulation* 20, no. 9 (September 2011): 574–78. doi:10.1016/j.hlc.2011.06.002.
44. Bellavia, Diego, Patricia A. Pellikka, Ghormallah B. Al-Zahrani, Theodore P. Abraham, Angela Dispenzieri, Chinami Miyazaki, Martha Lacy, Christopher G. Scott, Jae K. Oh, and Fletcher A. Miller. "Independent Predictors of Survival in Primary Systemic (AL) Amyloidosis, Including Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Strain Imaging: An Observational Cohort Study." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 23, no. 6 (June 2010): 643–52. doi:10.1016/j.echo.2010.03.027.
45. Modesto, Karen M., Angela Dispenzieri, Sanderson A. Cauduro, Martha Lacy, Bijoy K. Khandheria, Patricia A. Pellikka, Marek Belohlavek, et al. "Left Atrial Myopathy in Cardiac Amyloidosis: Implications of Novel Echocardiographic Techniques." *European Heart Journal* 26, no. 2 (January 2005): 173–79. doi:10.1093/eurheartj/ehi040.
46. Plehn, Jonathan F., Jean Southworth, and Gibbons G. Cornwell. "Atrial Systolic Failure in Primary Amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 327, no. 22 (November 26, 1992): 1570–73. doi:10.1056/NEJM199211263272205.

## UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

### SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE  
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(Médecine Spécialisée)

Présentée par : Mlle YSSAP Julie

Né(e) le 30/11/1986.....à...Abymes.....  
Département...Guadeloupe .....Pays.....France.....

Et  
Intitulée...

Fonction atriale gauche dans les cardiopathies amyloïdes familiales : Apport de l'échographie 3D

Jury proposé

Président : M le Professeur Jean ROUDIE  
Juges : M le Professeur Philippe CABRE  
M le Professeur François ROQUES  
M le Professeur Fabrice DEMONIERE  
M le Professeur Jocelyn INAMO (Directeur de la thèse)

<p>Vu Pointe-À-Pitre, le 20/11/15 Le Président de Thèse  Professeur </p>	<p>Pour accord Pointe-À-Pitre, le 02/10/2015 Le Doyen de la Faculté de Médecine  Professeur </p>
<p align="center">AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THESE Pointe-À-Pitre, le  Le président de l'Université des Antilles et de la Guyane  Corinne MENCE-CASTER</p>	

**NOM ET PRENOM :** YSSAP Julie Christelle

**SUJET DE LA THESE :** Fonction atriale gauche dans les cardiopathies amyloïdes familiales : Apport de l'échographie 3D.

**THESE :** MEDECINE

**Qualification : Médecine Générale**

**Médecine Spécialisée**

**ANNEE :** 2015

**NUMERO D'IDENTIFICATION :**

**MOTS CLEFS :** Amylose familiale, amylose cardiaque, 3D speckle tracking, Fonction mécanique de l'oreillette gauche

---

**Objectif :** Dépister la présence et l'importance de dysfonction de l'oreillette gauche (OG) dans l'amylose cardiaque grâce notamment à de nouvelles techniques que sont l'échocardiographie 3D en temps réel et l'analyse tissulaire par 3D *speckle tracking*.

**Méthodes et résultats :** 15 patients porteurs d'une cardiopathie amyloïde familiale prouvée par biopsie ont été inclus de Novembre 2014 à mars 2015. Leurs données échographiques ont été comparées à celles de 20 sujets « contrôle » indemnes de pathologie cardiovasculaire. Dans le « groupe amylose » on retrouvait les caractéristiques habituelles des cardiopathies amyloïdes, à savoir : une hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique. Comparé au groupe « contrôle », dans le groupe de cardiopathie amyloïde : le volume 3D de l'OG était augmenté (88,39 ml vs 63,84 ml;  $p=0,04$ ), la fraction de vidange atriale totale (indicateur de la contractilité) était altérée (27,12% vs 58,76% ;  $p < 0,01$ ) et le pic positif du strain longitudinal global (indicateur de la distensibilité) était nettement effondré (7,35% vs 24,38% ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** L'échographie 3D en temps réel et 3D *speckle tracking* permettent la mise en évidence une véritable dysfonction mécanique atriale gauche dans la cardiopathie amyloïde familiale. En pratique clinique, l'utilisation de ces nouvelles techniques reste limitée pour le moment en raison de la complexité des méthodes.

---

**JURY : Président :** Pr Jean ROUDIE

**Juges** : Pr Philippe CABRE  
: Pr François ROQUES  
: Dr Jocelyn INAMO  
: Dr Fabrice DEMONIERE

---