

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1540

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Aénora ROGER-ROLLÉ

le 28 avril 2020

PLACE DES PARAMÈTRES DE TRAVAIL MYOCARDIQUE DANS
L'EXPLORATION DE L'AMYLOSE CARDIAQUE

Directeur de thèse : Pr Olivier LAIREZ

JURY

Monsieur le Professeur Michel GALINIER	Président
Monsieur le Professeur Jérôme RONCALLI	Assesseur
Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ	Assesseur
Madame le Docteur Pauline FOURNIER	Assesseur
Madame le Docteur Eve CARIOU	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURETH Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétiq
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugènia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	P.U. Médecine générale	
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. BOYER Pierre	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. STILLMUNKES André	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Manielle.

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

A mon président du jury

Monsieur le Professeur Michel GALINIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Votre dynamisme et votre enseignement passionné sont admirables. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci pour votre implication et votre soutien tout au long de mon cursus. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Jérôme RONCALLI
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Mon passage dans l'unité d'insuffisance cardiaque a été un moment fort de mon internat au cours duquel j'ai appris énormément à vos côtés. Veuillez trouver ici mon estime et tout mon respect.

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et pour ton aide dans sa réalisation. J'ai eu la chance d'avoir participé à l'ouverture de ton unité de cardiologie au tout début de mon internat et c'est ici que tu as su me transmettre ta passion pour l'imagerie cardiaque car ton savoir est communicatif. Je te remercie pour ton implication sans faille dans notre formation. Sois assuré de mon plus grand respect et de toute mon admiration.

Madame le Docteur Pauline FOURNIER
Praticien Hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

C'est un véritable honneur de t'avoir dans mon jury. Grâce à ta bonne humeur, ton dynamisme et ta disponibilité, les mois passés à l'échographie et dans l'unité d'insuffisance cardiaque font partie des meilleurs moments de mon internat. J'ai hâte de pouvoir continuer à travailler avec toi. Sois assurée de ma profonde gratitude et de toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Eve CARIOU
Praticien Hospitalier
Cardiologie et maladies vasculaires

T'avoir dans mon jury de thèse est un grand honneur. Ta passion pour la cardiologie et ta rigueur sont des exemples à suivre. Tu es une personne et un médecin admirable, toujours disponible et impliquée. Ça a été un grand plaisir d'apprendre à tes côtés à l'échographie et en insuffisance cardiaque et c'est une joie de pouvoir continuer de travailler avec toi. Trouve ici le témoignage de ma profonde estime et toute ma reconnaissance.

A mes parents, beaux-parents et grands-parents

Maman, il semblerait que je suive tes pas...

Je suis si fière de toi ! Si j'en suis là c'est grâce à toi...

Merci pour tout, pour nous !

Papa, et non, ce n'est toujours pas pour un diplôme de dermato que je prête serment ce soir!! Tu es un puits de savoir, merci de m'en avoir transmis une partie! Maintenant, reste à exploiter les compétences culinaires... !

Jean-Philippe, merci d'être arrivé dans nos vies! Ma passion des voyages et des caïpi... tu n'y es pas pour rien !

Valérie, merci d'avoir été là lors des moments difficiles et d'être toujours présente pour nous !

Mamoune et Jack, j'aurai tellement voulu vivre ce moment avec vous ce soir mais un écran nous sépare... peu importe, quel bonheur et quelle fierté de vous savoir présents! Ma petite Mamoune, tu m'impressionnes par tant d'énergie (bien plus que moi !!), garde-la pendant encore longtemps ! Merci à vous, et merci pour tous ces moments que nous allons partager encore et encore entre Limoges et Vierzon!

Je vous aime.

A mes sœurs, mes fiertés

A mes neveux d'amour

A mes beaux-frères préférés

Anaël, cuistot-aubergiste d'exception (possibilité de livrer un fondu-frites jusqu'à Toulouse pour l'occasion ?) ! Souvenir d'une idée de diner presque parfait thème Jojo ... et maintenant, l'Alzire ! Qui l'eut cru ! A toutes nos parties de Tomb raider et Crash, aux morsures, aux bêtises, aux spectacles sur Lou Bega, au Leprechaun, aux Halloween, à Muse (eh oui) !! **Seb**, mon beau-frère numéro 1 (ou 2 peut-être...) trop fière de vous et de tous vos beaux projets en cours !

Audorisca... Avez-vous déjà vu une morue piloter un avion ? Maintenant oui ! (enfin... un jour peut-être !) ! Après toutes ces péripéties, te voilà en visioconférence, non pas de Marrakech, mais de Limoges city (of stars) pour suivre cet événement, la chance !! Petite vinty, on s'en ai fait baver mais maintenant j'ai trop hâte que tu me rejoignes pour enchaîner les soirées quiz/blind test/karaoké Céline ! **Reynald** aka Renato, mon beau-frère numéro 1 (ah il y a déjà un numéro 1 ?), un esprit sain dans un corps sain (oui, après tout, qui se souvient vraiment de la soirée ti' punch à St palais ?...) ! Un couple digne de Ryan et Emma (enfin seulement dans les 10 dernières minutes hein !). NB : « elle est potable l'eau ici ? »

Eliora, la petite dernière, si douée ! Pâtissière ? Pianiste ? Game master pour escape game ? Dessinatrice pour pictionnary (euhhhh) ? Je suis fière de ce que tu es et de ce que tu vas devenir Elio !

Mes deux crapauds d'amour, **Tom et Lou**(caca) ! Vous me manquez tellement mes petites bêtes sauvages !

Je vous aime (« comme la ville de tata nono » !).

A Sébastien

Une soirée sur les toits de Toulouse, un renard empaillé, un salon du chaton, un dégât des eaux chambre 204, il n'en fallait pas plus !

Mêmes envies, mêmes projets, ~~même nez~~ ! Et surtout des voyages, des voyages, des voyages et quels voyages !

A tous nos grands rêves d'aventures ...

Fais moi rire encore, encore et encore ! Tu es *tout* (troutrou) pour moi.

Je t'aime.

A mes belles belles-familles

Alain, Adeline, Maxime ainsi que **Nadine et Jean-Marc** merci à vous de m'accueillir comme une princesse (citadine) à chaque séjour charentais à base de chevreuil et de terrine maison!

Serge, Christiane, Mathieu, Valentina, merci pour votre bonne humeur, c'est toujours un plaisir de vous voir et de partager tous ces repas de fête avec vous !

Pierre, globe-trotter/kiné, quel parcours ! Ca fait rêver, bravo !

A la ménagerie Rollé

Tagada, Coco, Smoothie, Sloppy, Maouss... Miaou !

A ceux qui sont là depuis très, très longtemps...

Hélène, ma 8^{ème} Merveille of « the center of the world », toi de toi. Depuis si longtemps mais toujours là pour moi comme au premier jour ! Je suis fière de toi, tu fais une belle pédiatre au grand cœur, toutes ces petites crevettes n'imaginent pas la chance qu'elles ont de passer entre tes mains ! Mon âme sœur de voyage, du road-trip en veux-tu en voilà : la piste noire au ski et les démons de minuits (qui ça qui ça), la Genève (vent frais, vent du matin), le Vietnam (bun chaaaa, môc, la brigade du style qui n'a clairement pas assez sévi), le Sri Lanka (team cafard forever), et puis le Chili : Valparaiso, le premier Pisco Sour, Copiapo ville lumière, la vallée de la Luna, le canyon à vélo et en chalecos amarillos, le séjour à San Pedro de Atacama (gra-gra-gratitude)... vieeeeeens on repars !

Aux Uns et aux + Uns: **Nao, Clémence, Alice, Fanny, Miléna, Paul, Jérem, Mauroux, Margot!** Merci pour cette adolescence de babos, parce que la place d'Aine et le Zinc resteront à jamais gravés dans nos cœurs ! A tous ces cakes et taboulés par la fenêtre, aux dents dans la baignoire (oups !), aux fruits de la bonne année, à Gilou, à papy (merci papyyy), à Marcel et son orchestre, à Renée croooooq, à la salle des fêtes de Magnac Bourg, aux dreads de Paul, à la cafet, aux skis pliables, à la patinoire en été, à l'éternelle blague du 1^{er} avril (RIP Roselyne)... Si fière de ce que l'on est tous devenus, des parcours bien différents où tout le monde a fini par trouver son bonheur !

Joanna et Lucyle, mes franckynettes adorées ! Un puis deux weekend d'intégration, dont on se souviendra (ou pas), et quelques (plusieurs ?) soirées du chancre mou plus tard, nous voilà réunies dans la ville rose ! Un jour on l'aura notre photo avec Francky ! Merci **Lucyle** de m'avoir convaincu de venir parce qu'il ne fait pas -8000 ici ! Et **Manu** qui ne cesse de m'impressionner par tant de savoir et de curiosité, puisse-cela ne jamais s'épuiser au cours de tes futures 40 années de vie étudiante eheh !

Jo (encore toi !) **et Maud**, compagnes de voyage, les meilleures actrices pour des acteurs studio tous plus incroyables les uns que les autres (« allo la team J », « avec la sprout water je me sens bien ») !

Anne-Laure et Pierre, mes limougeauds d'amour, souvenirs de nos soirées faluches ! Quand vous êtes la c'est comme si on ne s'était jamais quitté !

Popo et Pouné, les survivors de Gaylu, des chemins différents, mais quels chemins ! Fières de vous !! On se revoit vite, très vite j'espère !

L'exceptionnelle team J : Judith, Caro, Jo, Helene, Hugo, Alex, Bastien, PF, inoubliable voyage au Vietnam qui restera je dois le dire, le meilleur ! Ouioui, même avec la cagade !

A mes anciens colocs mais néanmoins AMIS (of course)

Marion et Jules Jules, le duo d'artistes ! A cette heure-ci vous auriez dû être de l'autre côté de la méditerranée mais un virus en a décidé autrement... du coup vous êtes toujours de l'autre côté de la rue (aaaaaarr michooooouuu) et ca fait chaud au cœur de vous savoir là ! Je vous souhaite un jour de vivre votre Aventure et que les fontaines coulent vers de nouveaux horizons (mais pas trop loin du notre quand même hein) !

Clem et Michou, la fine équipe de psychiatres ! Vous faites partie de mes plus belles rencontres de l'internat ! J'ai hâte de pouvoir à nouveau écouter tes anecdotes de neurchi Michou ! et Clémence, est-ce que la fin de ce confinement ne vaudrait pas un petit karaoké ??? En tout cas, vous me manquez, ne changez rien les gars !

Nico, ton cœur appartient désormais à l'Aveyron et au vu de l'aligot et des saucisses je ne peux que comprendre ton choix !

Aux découvertes toulousaines

Les consanguins : Paul (à jamais pitipauldu87) et **Rémy**, tant de bonheur à venir et une petite Dalida un jour j'espère ! Préparez-vous, à la fin du confinement, je débarque pour une dégustation de ramen ! Jurassic **Amélie, Renaud** (va rentrer les salades !), **Camille, Marion, Lise, Tom** (*finger crossed*), **Pauline, Clément, Mouty, Mous, Gus** avec qui j'ai fait mes premiers pas dans la ville rose... Du Jagger au Pery en passant par le Lyme, à base de quiz (et

d'excellents quiz de confinement !) et de soirées vins-fromage.... Soirée de thèse au P3 ?
Vous me faites tellement rire, qu'auraient été toutes ces années sans vous !!!

Mathilde, mon petit chat de la 42, tu es un rayon de soleil à chaque fois que je te vois !
David, faut qu'on s'organise un escape game !

MJouille, LA découverte de la dispo, mon *coup de cœur* ! Quel séjour magnifique avec **Julie BigFeet et M-K Panama**. La recherche du quetzal resplendissant avec Feliciano, l'escapade de pecorinos en bateau pour voir El Peresozo, le brunch chez l'homme parfait, les blagues « Fais comme Paul » suivies d'un fou rire gênant dans le dortoir, sans oublier « David Douillet comme un oreiller » (hum j'aimerais l'oublier pourtant)... Puisse la coloc' éphémère perdurer éternellement dans nos cœurs !

A tous les anciens, plus ou moins locataires, de la coloc' du midi qui ont su m'accueillir parmi eux et à leur bonne humeur: **Quentin, Hélène et Jean, Morgane, Tiphaine et Greg, Cyril, Camille et Vincent, Philippine et Clément et vos mini-vous !**

Marie, Pauline, Thomas, les belles rencontres angoumoises/rochelaises et nos petits weekend aux quatre coins de la France et Outre-manche à bruncher comme des bobos. A quand le prochain voyage ?

Aux ruthénois

Alice, Lucia, Manon, Pauline, Blandoo, Martin, Ju', Clément, Pierre, Mathilde et tous les autres bien sûr ! Rodez on fireeeeeeee tututututu !

A la fine fleur de la cardiologie toulousaine et montalbanaise

A ma belle team de co-internes : **Guigui** et notre découverte de la 42 à ses début! **Gaétan, Slimouche** (Bravo ! trop hâte de commencer cette nouvelle vie à tes côtés !), **Danny the Dang** (des bancs de Gay Lu' jusqu'à ceux de la salle JMF, qui l'eut cru?) merci pour tous tes précieux conseils dans ces derniers mois pré-thèse, **Nico** et notre semestre de warrior à la 13 et à cette coupe du monde inoubliable!, **Vivi, Maëva** future co-assistante !, **Jéjé, Lucas** !

Aux prochains : **Nourredine, Pr Larrache, Khailène**, (merci encore pour ton aide !) : j'ai hâte de continuer à découvrir la gastronomie montalbanaise avec vous !! **Fourat**, j'aurai aimé que tu restes !!

Aux plus vieux : **Kévin**, premier co-interne, merci pour ta patience à m'enseigner les bases de l'échographie au 2^{ème} étage (argh), **Steph C** une vraie femme Sézane, le quatuor de l'atrium **Valérie, Thomas, Adrien et Franck, Sophie** (merci pour ton soutien au cours de nos vacs d'écho de stress ! je te souhaite tout le bonheur du monde !) et **Sylvain** : c'est une joie de travailler avec vous tous !!

Aux chefs : **Yoan** (le style incarné, trop contente de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés à l'écho), **Romain I** (et ta gentillesse puissance 1000), **Clémence D** (et ton énergie débordante), **Steph B, Thomas C, Clément K** (merci de m'avoir accueillie pour ces quelques après-midi en cardioped !), **Quentin** : changez-rien, vous êtes au top ! **Fred, Fran, Thibault, Nathalie, Alex, Pierre, Anne, Caroline et Clément D** : j'ai beaucoup appris grâce à vous tous, merci pour votre disponibilité!

A ceux qui sont partis : **Romain A, Marine, Guillaume, Elisabeth, Gurbuz, Lucie** pour votre gentillesse ! Vous nous manquez !

Aux jeunes : **Maya, Damien, Grégoire, Hugo, Jérémy, Hubert, Antoine, Henri, Kim, Laure, Laurence, Arthur G, Fabien, Robin, Arthur P, Clarisse, Laetitia, Maxime, Alex**. A **Romi**, notre argentine, tu vas nous manquer ! Et aux plus jeunes que je connais moins !

A toutes les équipes du CHU de Toulouse, et des CH de Rodez et Montauban avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler :

A l'équipe de Médecine vasculaire : **FX**, de Limoges à Toulouse, c'était un plaisir de profiter de tout ton savoir en ce début d'internat, **Arthur** mon 1^{er} co-cointerne (plein de bonheur à ta petite famille !), **Wassim, Julie, Ania, Alexis, Iheb** et ton village de rêve en Tunisie, **Meriem, Krishna, Nadine, David, Zaza, Steph** (souvenir de ta soirée de départ très ... blonde !!) **Lucie, Siham, Cédric, Laeti, Aicha, Yasmine, Naïma, Hélène, Caro, Audrey, Amandine**, vous m'avez fait tellement rire ! Sans oublier **Estelle, Valérie et Thérèse** !

La folle équipe de la 42 : **Véro, Chrystèle, Pierrick** (« le palais du couscous bonsouaaaar »), **Enora, Nelly, Alex, Claudine, Ghis** (merci pour tes petits mots entre 2 couloirs qui m'ont fait du bien !) **Pauline, Patricia, Pauline, Christine et Véronique** !

A l'USIC : **Marion, Fanny, JD, Bruno, Claire, Cindy, Sandrine, Kiki, Patricia, Gaëlle** et tous les autres!

A la 13, mention spéciale à **Marion, Karine, Domi, Cannelle, Oriane, Alex, Laura, Mag, Valérie, Alexandra, Claire** (merciiii pour les multiples commandes de dossiers!) et ma **Bribri** adorée bien sûr!! On s'est vraiment bien marré !

A l'équipe girly de l'écho (le QG) : **Françoise**, ma presque maman au cours de ce dernier semestre ; tu vas me manquer !!, le duo des **Cathy, Marion** l'échographe en herbe (non Marion, on ne choisit pas ses patients !!), **Elo** et tes anecdotes surnaturelles (« évacue les mauvaises ondes avec un bain au gros sel »), **Fati, Fabienne, Martine, Marine** : merci pour votre gentillesse !! Sans oublier l'équipe de Purpanie, et ses drôles de dames : **Maryse, Mireille et Oksana** !

A l'équipe de la scinti : **Pierre, Delphine, Véro, Marie-Laure, Steph, Nathalie, Audrey, Marylise** (et tous les autres !), merci, merci, merci pour votre soutien au cours de ces derniers mois!

Aux filles de la consult', au duo de l'épreuve d'effort et à toute l'équipe de l'HDJ !

Merci à toute la cardio de Montauban que j'ai hâte de retrouver ; **Naaataaacha, Montsé, Steph** (« moi je veux mourrir sur scène »), **Karine, Annaïs, Aymonette, Marie-Christine, Sandrine, Maga, Laurence, Isa, Coco, Nathalie, Véro, Valérie, Baptiste, Raph**, et tous les autres !

Difficile de citer tout le monde et j'en oublie des tas, mais ce fut, et ce sera un plaisir de continuer à vos côtés. Merci à tous, vous m'avez été essentiels !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	20
RESUME	21
INTRODUCTION	23
MATERIEL ET METHODES	25
Population étudiée	25
Biologie	26
Analyse fonctionnelle	26
Echocardiographie transthoracique	27
Quantification du travail myocardique	28
Suivi	29
Analyse statistique	29
RESULTATS	31
Population étudiée	31
Biologie	33
Analyse fonctionnelle	35
Echocardiographie	35
Mortalité toutes causes	37
Variabilité intra- et inter-observateur	38
DISCUSSION	40
L'apport du MW	40
Statut fonctionnel, biomarqueurs et devenir	41
Limites	41
Perspectives	42
CONCLUSION	43
REFERENCES	44
ANNEXES	47
Annexe 1 – Article soumis pour publication	47
Annexe 2 – Serment d'Hippocrate	76

LISTE DES ABREVIATIONS

AC – Amylose cardiaque

AL – Amylose à chaînes légères

ATTR – Amylose à transthyrétine

eGFR – Taux de filtration glomérulaire estimé

ETT – Echocardiographie transthoracique

FEVG – Fraction d'éjection du ventricule gauche

GWE – Efficacité globale du travail myocardique

GWI – Indice global du travail myocardique

MCF – Fraction de contraction myocardique

MW – Travail myocardique

NT-proBNP – *N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide*

ROC – *Receiver operator characteristic*

SLG – *Strain* longitudinal global

VG – Ventricule gauche

RESUME

Contexte : Identifier les facteurs de mauvais pronostic est essentiel pour garantir des soins appropriés aux patients atteints d'amylose cardiaque (AC). La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) peut être préservée même à un stade avancé. La fraction de contraction myocardique (MCF) et le *strain* longitudinal global (SLG) se sont révélés supérieurs à la FEVG pour prédire la survie. Le travail myocardique (MW) non invasif apparaît comme un nouvel outil intégrant la déformation et la post-charge.

Objectifs : Explorer la relation entre les paramètres de MW et des marqueurs cliniques et biochimiques ; et comparer leur impact pronostique avec la FEVG, le SLG et la MCF dans une population de patients atteints d'AC.

Méthodes et résultats : Les paramètres biologiques, échocardiographiques et l'exploration cardio-pulmonaire ont été analysés rétrospectivement chez 118 patients atteints d'AC. L'indice global du travail myocardique (GWI) était calculé comme étant la surface de la boucle pression-*strain* du ventricule gauche (produit de la pression artérielle systolique par le *strain*). L'efficacité globale du travail myocardique (GWE) était définie comme le ratio en pourcentage du travail constructif par rapport à la somme des travaux constructif et perdu. Le GWI et la GWE étaient corrélés au *N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide* ($R=-,477$ et $R=-,383$, respectivement, $P<,001$). Le GWI était corrélé avec le pic de consommation en oxygène ($R=,359$, $P<,05$). La GWE était meilleure que la MCF et la FEVG, et le GWI était meilleur que la MCF pour prédire la mortalité. En revanche, les indices de MW n'avaient pas de valeur ajoutée par rapport au SLG.

Conclusion : Dans l'AC, les indices de MW sont bien corrélés avec les marqueurs pronostiques connus et sont meilleurs que la FEVG et la MCF pour prédire la mortalité.

Mots clés : amylose cardiaque ; *strain* longitudinal global ; travail myocardique ; pronostic

INTRODUCTION

L'amylose cardiaque (AC) est une cardiopathie infiltrative restrictive caractérisée par le dépôt dans le myocarde de protéines insolubles repliées anormalement. Il s'agit le plus souvent d'amylose à chaîne légère d'immunoglobuline (AL) ou à transthyrétine (ATTR) et ses sous-formes ; sauvage ou héréditaire. Le dépôt de ces protéines perturbe la structure et le fonctionnement du cœur avec un épaissement des parois ventriculaires, une augmentation de la masse myocardique et une réduction du volume en télédiastole, entraînant un dysfonctionnement diastolique, une altération de la contraction myocardique, une insuffisance cardiaque progressive puis le décès [1–3]. Si l'AC n'est pas traitée, la survie des patients porteurs d'une AL est de quelques mois à quelques années pour l'ATTR [4–6]. Il est donc primordial d'identifier les patients ayant un mauvais pronostic pour garantir un traitement adéquat et une orientation rapide vers des centres spécialisés.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est le premier examen d'imagerie utilisé pour l'évaluation initiale de l'atteinte cardiaque, mais la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) peut rester conservée jusqu'à un stade avancé de la maladie [7]. De plus, comme le décrivent Park et coll. [8], la FEVG n'est pas un facteur indépendant prédictif de mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, que la FEVG soit préservée, modérément altérée ou altérée. Au contraire, selon deux récentes études [2,3], la fraction de contraction myocardique (MCF) semble supérieure à la FEVG pour prédire la survie dans l'AL et dans l'ATTR sauvage ou héréditaire. De plus, le *strain* longitudinal global (SLG) du ventricule gauche (VG) est apparu comme un indice robuste et reproductible pour estimer la fonction ventriculaire globale et segmentaire, pour détecter un dysfonctionnement myocardique infra clinique et prédire le pronostic [8–11]. Cependant, l'une des principales

limites du SLG calculé à l'aide du *speckle tracking* est la dépendance à la charge, qui peut conduire à une mauvaise interprétation de la fonction contractile du myocarde [12–14]. Ainsi, le travail myocardique (MW) apparaît comme un outil alternatif pour étudier la fonction systolique du VG en incorporant la déformation et la charge dans son analyse [15]. Le MW non invasif a été développé par Russell et coll. [13] sur la base d'une boucle pression-*strain* qui explore la fonction VG, équilibrée par la post-charge avec une estimation de la pression intraventriculaire pendant le cycle cardiaque. Ce principe a été testé sur un modèle canin dans un large éventail de conditions hémodynamiques et validé chez 18 patients atteints d'insuffisance cardiaque [13]. Des études récentes évaluant le MW dans l'ischémie myocardique et dans l'identification des patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque sont encourageantes [16–18].

L'objectif de cette étude était de comparer les indices de MW avec les paramètres échocardiographiques classiques dans la prévision de la mortalité chez les patients atteints d'AC et d'étudier leur relation avec les marqueurs pronostiques cliniques et biologiques connus.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Cent dix-huit patients suivis au centre hospitalier universitaire de Rangueil (Toulouse, France) ont été inclus rétrospectivement à partir de notre base de données d'AC. Tous les dossiers médicaux ont été examinés pour confirmer le diagnostic d'AC. Les critères d'inclusion étaient les suivants : ≥ 18 ans et présence d'une ATTR sauvage ou héréditaire, ou d'une AL déterminée soit par : une biopsie endomyocardique confirmant le diagnostic d'AC, soit par une biopsie extracardiaque positive pour une amylose avec des paramètres caractéristiques échocardiographiques et des antécédents cliniques en faveur d'une AC, soit par des critères diagnostiques d'AC précédemment établis non liés à une biopsie [19–22]. Les critères d'exclusion étaient: une cardiopathie valvulaire modérée à sévère concomitante, une mauvaise fenêtre acoustique apicale et un *tracking* inadéquat dans plus de trois segments du VG. Les paramètres démographiques, les facteurs de risque cardiovasculaire et les comorbidités ont été recueillis. Chaque patient a fait l'objet d'une évaluation complète comprenant une évaluation clinique, une analyse biochimique, un électrocardiogramme et une ETT. Soixante et un patients ont effectué un test d'effort cardio-pulmonaire avec évaluation du pic de consommation en oxygène. Tous les examens ont été effectués le même jour.

Cette étude est conforme aux principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki. Conformément à la loi française sur l'éthique, les patients ont été informés que leurs données codifiées seraient utilisées pour l'étude. Selon la loi française de bioéthique et la législation réglementaire (Code de la santé publique), les études rétrospectives basées sur l'exploitation de données de soins habituels ne doivent pas être soumises à un comité

d'éthique mais doivent être déclarées ou couvertes par la méthodologie de référence de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Une collecte et un traitement informatique des données personnelles et médicales ont été mis en place pour analyser les résultats de la recherche. Le centre hospitalier universitaire de Toulouse a signé un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-004 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Après évaluation et validation par le délégué à la protection des données et conformément au règlement général sur la protection des données, cette étude remplissant tous les critères, elle a été inscrite au registre des études rétrospectives du centre hospitalier universitaire de Toulouse (numéro de registre : RnIPH 2020-22) et couverte par le MR-004 (numéro de la Commission nationale de l'informatique et des libertés : 2206723v0). Cette étude a été approuvée par le centre hospitalier universitaire de Toulouse et confirme que les exigences déontologiques ont été totalement respectées dans ce rapport.

Biologie

Des échantillons sanguins ont été prélevés et les paramètres biochimiques, notamment la créatinine, la troponine, le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) et le *N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) ont été mesurés par les techniques commerciales automatisées standard. L'eGFR a été calculé en fonction de la modification du régime alimentaire dans la formule des maladies rénales.

Analyse fonctionnelle

L'exploration cardio-pulmonaire à l'effort a été effectuée sur une bicyclette ergométrique. La charge de travail initiale était de 20 watts et a été augmentée de 10 watts toutes les minutes. La consommation en oxygène a été mesurée en analysant le gaz expiré à

chaque respiration au repos, à chaque palier d'exercice et pendant la récupération. Le test était interrompu si les patients présentaient des signes d'épuisement ou si la capacité physique maximale était atteinte.

Echocardiographie transthoracique

Tous les patients ont bénéficié d'une ETT standard utilisant le système Vivid E95 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norvège) équipé d'une sonde bidimensionnelle de 2,5 MHz. Les images ont été obtenues à partir des vues standards parasternales long axe et court axe, apicales et sous-costales en utilisant une haute cadence image (> 60 images/s). Les données 2D, Doppler couleur, Doppler pulsé et continu ont été stockées sur une station de travail dédiée, EchoPAC V.202 (Advanced Analysis Technologies ; GE Medical Systems) pour l'analyse hors ligne. Les mesures suivantes ont été effectuées par un observateur en simple aveugle selon les directives de *l'American Society of Echocardiography* [23–25]: FEVG en utilisant la méthode de Simpson biplan à partir des coupes apicales quatre-cavités et deux-cavités, volume de l'oreillette gauche, volume VG télédiastolique et télésystolique, épaisseur télédiastolique du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du VG, fonction diastolique du VG incluant les vitesses maximales protodiastolique (E) et télédiastolique (A) sur le profil mitral et leur rapport (E/A), ainsi que les vitesses maximales protodiastoliques de déplacement de l'anneau mitral latéral en doppler tissulaire (e') avec calcul du rapport E/e' . À l'aide de ces mesures, le volume d'éjection a été calculé comme la différence entre le volume télédiastolique et le volume télésystolique. La masse du VG a été déterminée en utilisant la formule du cube décrite par *l'American Society of Echocardiography* et a été indexée à la surface corporelle. Le volume myocardique a été défini comme la masse du VG divisée par la densité moyenne myocardique (1,05 g/mL). Ensuite, la MCF a été calculée

comme étant le volume d'éjection divisé par le volume myocardique [26]. Pour calculer le SLG, des images bidimensionnelles ont été acquises dans les vues apicales standard en 4, 3 et 2-cavités selon l'Association Européenne d'Imagerie Cardiovasculaire et l'*American Society of Echocardiography* [25]. Une représentation en "œil de bœuf" illustrant le *strain* longitudinal segmentaire était automatiquement générée. Les valeurs du *strain* pour les six segments basaux, six segments moyens et les cinq segments apicaux du VG ont été moyennées pour obtenir trois valeurs de *strain* longitudinal régional. L'ensemble des valeurs moyennées permettait d'obtenir le SLG. Le gradient apex-base du *strain* longitudinal a été examiné en utilisant le *strain* longitudinal relatif apical calculé selon la formule décrite par Phelan et coll. [27]. Dans ce rapport, le *strain* est indiqué en valeur absolue.

Quantification du travail myocardique

Selon la Société Européenne de Cardiologie [28] et comme décrit par Russell et coll. [13], le MW a été calculé en utilisant une combinaison du SLG et une courbe de pression VG estimée de manière non invasive. Ainsi, après avoir calculé le SLG, indiqué l'heure des événements aortiques et mitraux et inséré les valeurs de pression artérielle, le logiciel générait une boucle pression-*strain*. La pression systolique maximale du VG était supposée égale à la pression artérielle systolique enregistrée au brassard huméral. Les données de pression et de *strain* étaient synchronisées en utilisant l'onde R de l'électrocardiogramme comme référence temporelle commune. Le MW était évalué de la fermeture à l'ouverture de la valve mitrale. La surface de la boucle pression-*strain* représentait l'indice du MW. Un « œil de bœuf » avec l'indice du MW segmentaire et global (GWI) était généré ainsi que des paramètres supplémentaires tels que: le travail constructif (somme du travail effectué pendant le raccourcissement en systole et pendant l'allongement en phase de relaxation

isovolumique), le travail perdu (somme du travail effectué pendant l'allongement en systole et effectué pendant le raccourcissement en phase de relaxation isovolumique), et l'efficacité segmentaire et globale du MW (GWE, travail constructif divisé par la somme des travaux constructif et perdu). Un exemple de ces paramètres est présenté dans la figure 1.

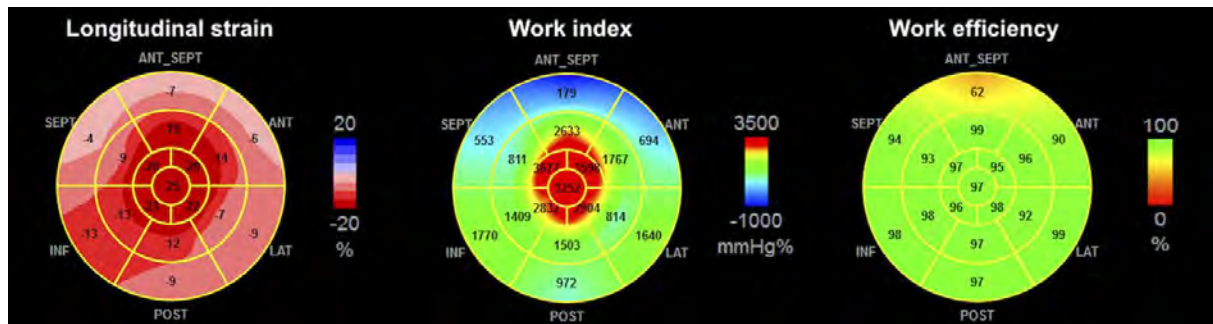


Figure 1 – Représentation sous forme « d’œil de bœuf » du *strain* longitudinal, de l’indice du travail myocardique et de l’efficacité du travail myocardique.

Suivi

Le suivi a été réalisé en mars 2020 par examen du dossier électronique ou par entretien téléphonique avec le médecin généraliste/cardiologue du patient, le patient ou sa famille. La mortalité, toutes causes confondues, était le principal critère d'évaluation. Il a été défini en utilisant le délai avant la mort pour les sujets décédés et le délai avant le dernier suivi connu pour les patients connus en vie.

Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées sous forme de moyenne \pm écart type. Les valeurs ne suivant pas la loi normale ont été présentées sous forme de médianes avec leur intervalle interquartile. Les valeurs nominales ont été exprimées en nombres et en pourcentages. Les comparaisons de groupes ont été effectuées en utilisant le test non

paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables continues et le test du Chi² de Pearson pour les variables catégorielles, en utilisant respectivement le test de Mann-Whitney et le test exact de Fisher pour les comparaisons multiples. La recherche de corrélation a été réalisée par le test de Spearman et exprimée par le coefficient de corrélation R. La comparaison entre les courbes *receiver operator characteristic* (ROC) a été effectuée à l'aide du test de DeLong. Deux observateurs ont calculé, en aveugle, le GWI, la GWE, la FEVG, le SLG et la MCF. La variabilité intra-observateur a été évaluée par des mesures effectuées à différents moments et la répétition des mesures à partir des mêmes images a permis d'évaluer la variabilité inter-observateur. La variabilité intra- et inter-observateur des mesures a été analysée en utilisant le coefficient de corrélation intra-classe. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives pour des valeurs P <0,05. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de logiciels statistiques standards, SPSS V.20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) et MedCalc 15 (MedCalcTM, Mariakerke, Belgique).

RESULTATS

Population étudiée

La population finale de l'étude était composée de 118 patients dont le diagnostic d'AC était confirmé. Il y avait 80 (68%) ATTR sauvages, 12 (10%) héréditaires et 26 (22%) AL. Les caractéristiques de base sont résumées dans le tableau 1. Il y avait 95 (81%) hommes et l'âge moyen était de 78 ± 10 ans. Les patients atteints d'ATTR sauvage étaient significativement plus âgés. La pression artérielle systolique et diastolique moyenne était de 132 ± 21 mmHg et 77 ± 11 mmHg et était plus élevée chez les patients atteints d'ATTR. Il n'y avait pas de différence de comorbidité entre les groupes, sauf pour les cardiopathies ischémiques, qui étaient plus fréquentes dans le groupe ATTR de type sauvage. Une majorité (60%) des patients était symptomatique au stade 2 de la New York Heart Association. Soixante-seize patients (64 %) avaient des diurétiques et 28 (24 %) étaient sous Tafamidis au moment de l'évaluation.

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques, biologiques et électrocardiographiques de la population

	Population totale (n = 118)	AL (1) (n = 26)	ATTR sauvage (2) (n = 80)	ATTR héréditaire (3) (n = 12)	P - value	Analyse post-hoc		
						1 vs. 2	2 vs. 3	3 vs. 1
Caractéristiques démographiques								
Age – années	78±10	68±12	82±7	71±6	<,001	<,001	<,001	,722
Sexe masculin, n (%)	95 (81)	18 (69)	68 (85)	9 (75)	,188			.
Indice de masse corporelle – kg/m ²	25±3	24±3	26±3	26±2	,116			.
Pression artérielle systolique – mmHg	131±20	120±19	134±20	139±17	,010	,010	,260	,007
Pression artérielle diastolique – mmHg	76±11	72±10	76±11	82±14	,044	,072	,121	,033
Fréquence cardiaque - bpm	77±16	82±10	77±18	70±7	,009	,033	,171	<,001
Comorbidités, n (%)								
Tabagisme actif	1 (1)	1 (4)	0	0	,170			
Hypertension	58 (49)	8 (31)	45 (56)	5 (42)	,069			
Dyslipidémie	35 (30)	6 (23)	26 (33)	3 (25)	,617			
Diabète	13 (11)	2 (8)	11 (14)	0	,306			
Cardiopathie ischémique	25 (21)	3 (12)	22 (28)	0	,038	,097	,038	,226
Stades NYHA n (%)								
NYHA 1	25 (21)	5 (19)	17 (21)	3 (25)	,922			
NYHA 2	70 (59)	15 (58)	48 (60)	7 (58)	,976			
NYHA 3	20 (17)	5 (19)	13 (16)	2 (17)	,940			
NYHA 4	3 (3)	1 (4)	2 (3)	0	,784			
Traitements , n (%)								
Diurétiques	76 (64)	12 (46)	60 (75)	4 (33)	,002	,006	,004	,463
Tafamidis	28 (24)	-	20 (25)	8 (67)	<,001		,004	
Biologie								
NT-proBNP – ng/L	2423 [1105-4380]	2108 [691-4645]	2607 [1408-4675]	1096 [221-3036]	,062			
Troponine – ng/L	71±46	76±54	74±44	41±32	,007	,903	,002	,008
eGFR - mL/min/1.73m ²	56±21	61±26	52±19	73±16	,002	,084	,001	,209
Electrocardiogramme, n (%)								
Fibrillation atriale	31 (26)	2 (8)	28 (35)	1 (8)	,008	,008	,065	,946
Microvoltage	13 (11)	8 (31)	4 (5)	1 (8)	,001	<,001	,637	,136
Aspect infarctoïde	14 (12)	4 (15)	7 (9)	3 (25)	,475			
Analyse fonctionnelle								
Pic de consommation en oxygène – mL/min/kg	15±5	16±5	14±5	17±6	,087			

eGFR: taux de filtration glomérulaire estimé; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide; NYHA: New York heart association.

Biologie

Les corrélations entre les indices de MW, la FEVG, le SLG, la MCF et les paramètres biochimiques sont présentées dans le tableau 2. Les valeurs de NT-proBNP n'étaient pas différentes entre les groupes. La médiane du NT-proBNP était de 2423 [1105-4380] ng/L et était négativement corrélée avec le GWI et le SLG. Il y avait une corrélation modérée entre la GWE, la FEVG, la MCF et le NT-proBNP (Tableau 2 ; Figure 2).

Chez les patients présentant une ATTR héréditaire, la troponine était plus basse et l'eGFR plus élevé. L'eGFR moyen dans l'ensemble de la population était de 57 ± 21 ml/min/1,73m² et était modérément corrélé avec le GWI, la GWE, le SLG, la FEVG et la MCF. La troponinémie moyenne était de 71 ± 46 ng/l et n'était corrélée qu'avec le GWI, la GWE, le SLG et la MCF.

Tableau 2 – Corrélation entre GWI, GWE, FEVG, SLG et MCF avec les paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques de la population

		GWl	GWE	SLG	FEVG	MCF
Pression artérielle systolique		R = ,543†	R = ,158 P = ,088	R = ,280*	R = ,294*	R = ,164 P = ,077
Analyse fonctionnelle						
	Pic de consommation en oxygène	R = ,359*	R = ,141 P = ,278	R = ,313*	R = ,110 P = ,400	R = ,168 P = ,195
Biologie						
	NT-proBNP	R = -,518†	R = -,383†	R = -,553†	R = -,382†	R = -,336†
	eGFR	R = ,309†	R = ,257*	R = ,345†	R = ,205*	R = ,203*
	Troponine	R = -,477†	R = -,287*	R = -,451†	R = -,185 P = ,051	R = -,253*
Echocardiographie						
	Volume d'éjection VG	R = ,488†	R = ,315*	R = ,511†	R = ,420†	R = ,792†
	Volume de l'oreillette gauche indexé	R = -,061 P = ,515	R = -,009 P = ,927	R = -,053 P = ,572	R = -,096 P = ,309	R = -,158 P = ,091
	E/A	R = -,314*	R = ,033 P = ,768	R = -,289*	R = -,242*	R = -,273*
	E/e'	R = -,167 P = ,071	R = -,123 P = ,186	R = -,237*	R = -,081 P = ,383	R = -,234*
	FEVG	R = ,555†	R = ,384†	R = ,595†	-	R = ,530†
	SLG	R = ,896†	R = ,642†	-	R = ,595†	R = ,567†
	MCF	R = ,493†	R = ,326†	R = ,567†	R = ,530†	-
	GWl	-	R = ,625†	R = ,896†	R = ,555†	R = ,336†
	GWE	R = ,625†	-	R = ,642†	R = ,384†	R = ,493†

* p <,05

† p <,001

eGFR: taux de filtration glomérulaire estimé; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; GWE: efficacité globale du travail myocardique; GWl: indice global du travail myocardique; MCF: fraction de contraction myocardique; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide ; SLG: strain longitudinal global; VG: ventricule gauche.

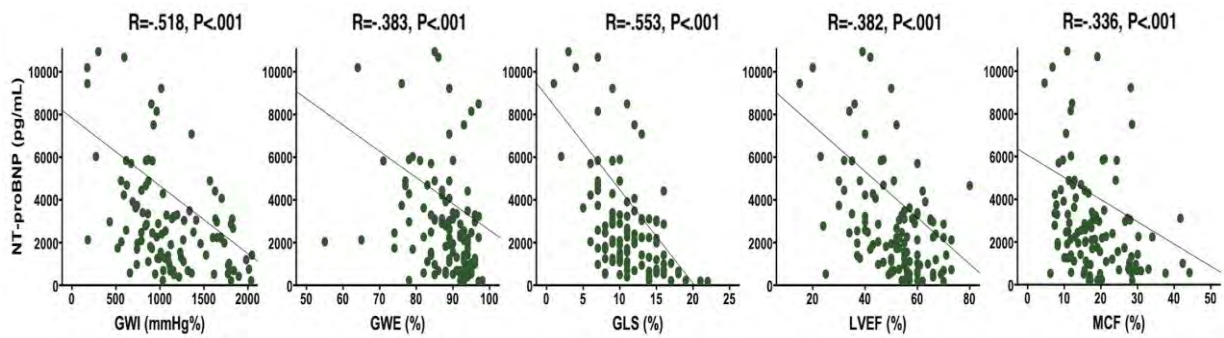


Figure 2 – Corrélation entre GWI, GWE, SLG, FEVG, MCF et NT-proBNP

Analyse fonctionnelle

Le pic de consommation en oxygène moyen était de 15 ± 5 ml/min/kg et était plus corrélé avec le GWI ($R=,359$, $P=,004$) qu'avec le SLG ($R=,313$, $P=,014$). La GWE, la FEVG et la MCF n'étaient pas corrélées avec la consommation maximale en oxygène (Tableau 2 ; Figure 3).

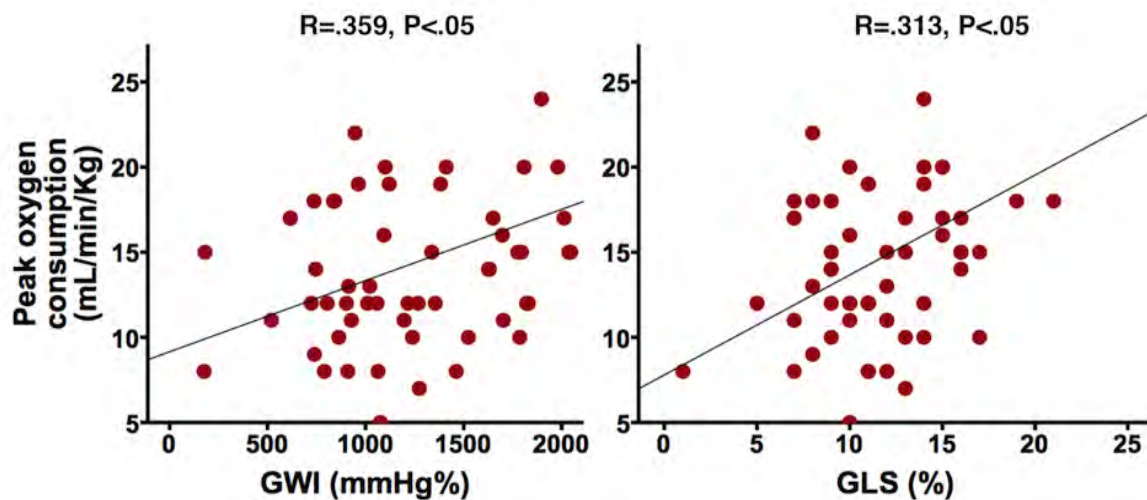


Figure 3 – Corrélation entre GWI, SLG et le pic de consommation en oxygène

Echocardiographie

Les paramètres ETT sont indiqués dans le tableau 3. La FEVG moyenne de l'ensemble de la population était préservée à 51 ± 13 %, tandis que tous les autres paramètres systoliques étaient altérés avec une MCF de 19 ± 10 %, un SLG moyen de 11 ± 4 %, un GWI

moyen de 1169 ± 538 mmHg% et une GWE moyenne de 87 ± 8 %. L'analyse régionale du *strain* montrait un gradient apex-base avec un *strain* longitudinal apical relatif moyen de 1,1 [0,9-1,4]. Les pressions de remplissage étaient augmentées avec un E/A médian de 1,5 [0,8-2,7], un temps de décélération de 206 ± 84 ms et un E/e' de 15 ± 7 .

Il y avait une forte corrélation entre le SLG et les indices de MW avec des coefficients de corrélation de ,896 (P<,001) pour le GWI et ,642 (P<,001) pour la GWE (Tableau 2).

Tableau 3 – Caractéristiques échocardiographiques

	Population totale (n = 118)	AL (1) (n = 26)	ATTR sauvage (2) (n = 80)	ATTR héréditaire (3) (n = 12)	P-value	Analyses Post-hoc		
						1 vs. 2	2 vs. 3	3 vs. 1
Épaisseur du septum interventriculaire – mm	17±3	15±2	18±3	17±4	,007	,002	,310	,170
FEVG - %	51±13	52±13	50±13	56±11	,242			
Volume d'éjection du VG – ml	50±19	50±20	50±19	52±18	,825			
MCF - %	19±9	22±12	17±9	21±9	,094			
Volume de l'oreillette gauche indexé – mL/m ²	43±15	38±13	45±14	43±23	,078			
Onde E – cm/s	82±23	87±27	80±21	84±25	,478			
Onde A – cm/s	59±31	71±38	53±26	63±29	,129			
E/A	1,5 [0,8-2,7]	1,3 [0,7-2]	1,8 [0,9-2,8]	1 [0,9-1,6]	,324			
Onde e' – cm/s	6±2	6±2	6±2	7±2	,283			
E/e'	15±7	16±7	15±7	16±12	,728			
Temps de décélération – ms	206±84	188±63	212±93	208±52	,449			
SLG - %	11±4	11±2	10±4	15±5	,006	,214	,003	,010
Strain longitudinal apical relatif	1,1 [0,9-1,4]	1 [0,9-1,2]	1,2 [0,9-1,5]	0,9 [0,9-1]	,043	,048	,068	,456
GWI – mmHg%	1169±538	1094±422	1091±502	1755±730	,012	,840	,004	,010
GWE - %	87±8	89±8	86±8	91±5	,049	,053	,066	,741
Travail constructif global – mmHg%	1344±562	1225±406	1290±506	1965±822	,013	,654	,005	,008
Travail perdu global – mmHg%	120±100	101±95	128±106	107±68	,241	,090	,772	,442

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; GWE: efficacité globale du travail myocardique; GWI: indice global du travail myocardique; MCF: fraction de contraction myocardique; SLG: strain longitudinal global; VG: ventricule gauche.

Mortalité toutes causes

La durée médiane de suivi était de 11 [4-19] mois. Sur l'ensemble de la population, 28 (24%) patients sont décédés dont 8 (31%) AL, 18 (23%) ATTR sauvages et 2 (17%) ATTR héréditaires. Les données étaient manquantes pour un patient (0,8 %).

En analysant les courbes ROC pour prédire la mortalité, l'aire sous la courbe ROC de la GWE était la plus grande avec une valeur de 0,689 [95 CI : 0,597-0,771], suivie du SLG avec une valeur de 0,631 [95 CI : 0,054-0,718] puis du GWI avec une valeur de 0,626 [95 CI : 0,532-0,713]. Il y avait une différence statistique des aires sous les courbes ROC entre la GWE et la MCF (P=,009), la GWE et la FEVG (P=,015), et le GWI et la MCF (P=,020). La comparaison des aires sous les courbes ROC entre les indices de MW et SLG ne montrait pas de différence (P=,867 pour le GWI et P=,252 pour la GWE - Figure 4).

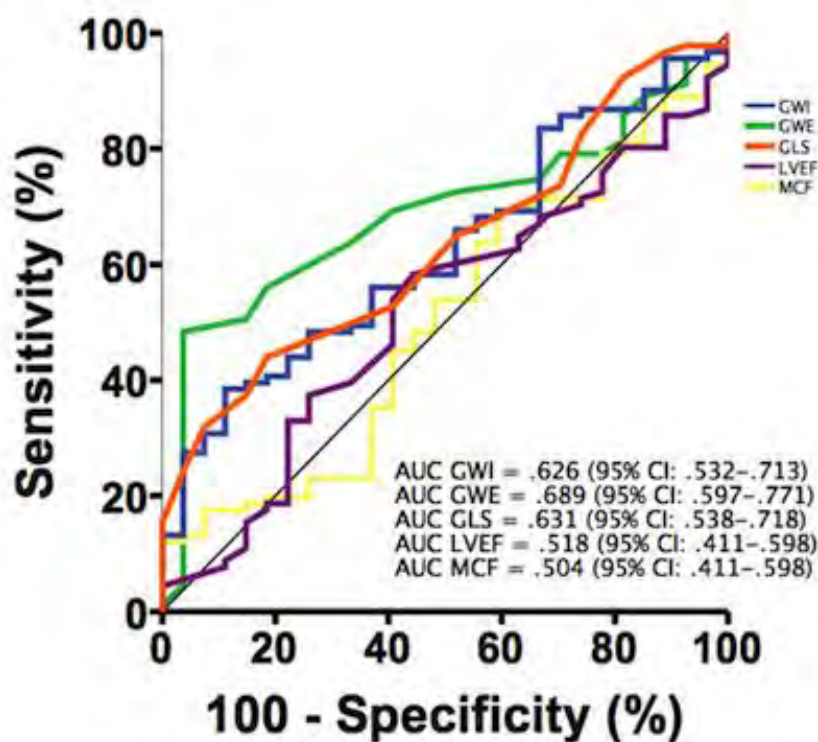


Figure 4 – Courbes ROC du GWI, GWE, FEVG, SLG et MCF pour prédire la mortalité

Variabilité intra- et inter-observateur

L'analyse de la variabilité inter-observateur du GWI et de la GWE a montré une bonne reproductibilité avec un coefficient de corrélation intra-classe de 0,94 [IC 95% : 0,83-0,98] et ,96 [IC 95% : 0,89-0,99] respectivement. La variabilité intra-observateur a également

montré une bonne reproductibilité avec un coefficient de 0,99 [IC 95% : 0,97-1] et 0,97 [IC 95% : 0,93-0,99]. En revanche, la MCF a montré une reproductibilité modérée avec un coefficient de corrélation intra-classe de 0,85 [IC 95% : 0,54-0,95] et 0,98 [IC 95% : 0,94-0,99] pour la variabilité inter- et intra-observateur, respectivement.

DISCUSSION

Cette étude est la première à évaluer les indices de MW pour prédire la mortalité dans la population d'AC et leur relation avec des paramètres pronostiques connus tels que le statut fonctionnel et les marqueurs biologiques. Le GWI et la GWE montrent tous deux une bonne corrélation avec le NT-proBNP, l'eGFR et la troponine, et le GWI est corrélé au pic de consommation en oxygène. En outre, les paramètres de MW semblent meilleurs que la MCF et la FEVG pour prédire la mortalité dans l'AC, avec une meilleure reproductibilité intra- et inter-observateur.

L'apport du MW

Dans un cœur sain, les différences lors de la contraction des différents segments myocardiques sont minimes. Dans l'AC, le dépôt intra myocardique de protéines mal repliées est responsable de contractions désynchronisées et de l'altération progressive des paramètres de déformation du VG, qui précède son dysfonctionnement [8,12,29]. La MCF et le SLG sont des mesures de raccourcissement et de déformation myocardique, qui permettent d'identifier les altérations de la fonction myocardique qui ne sont pas détectées par la FEVG. Des études antérieures ont démontré la valeur pronostique de ces deux paramètres en tant que facteurs indépendants prédictifs de survie [2,3,5,30,31]. Cependant, une méta-analyse de 24 études réalisée par Yingchoncharoen et coll. [15] a montré que le SLG est une variable dépendante de la charge, une augmentation de la post-charge étant associée à une réduction du SLG. Récemment, le MW non invasif a été proposé comme nouvel outil pour étudier les performances du VG, prenant en compte la post-charge et la déformation du myocarde.

Statut fonctionnel, biomarqueurs et devenir

Comme attendu, le GWI, la GWE, le SLG et la MCF étaient altérés malgré la présence d'une FEVG moyenne préservée et leurs valeurs étaient inférieures à celles des sujets sains décrites dans la littérature [28]. Les indices de MW ont montré une corrélation forte et significative avec le NT-proBNP, l'eGFR, la troponine et le pic de consommation en oxygène, qui sont des paramètres pronostiques connus dans l'AC [5,6].

En ce qui concerne leur capacité à prédire la mortalité des patients atteints d'AC, dans notre étude, la GWE, le GWI et le SLG étaient meilleurs que la MCF et la FEVG. Cela pourrait indiquer que le GWI et la GWE sont des marqueurs pronostiques fiables dans cette population. De plus, le GWI est lié à la pression artérielle, ce qui est primordial car l'hypotension artérielle est associée à une plus grande mortalité chez les patients atteints d'AC [32]. En outre, nous avons constaté une très bonne reproductibilité entre les opérateurs expérimentés, indiquant que le GWI et la GWE sont des paramètres robustes pour l'évaluation clinique.

Concernant la MCF et l'AC, peu d'études sont disponibles [2,3] et elles n'ont pas évalué la corrélation avec le pic de consommation en oxygène. Dans notre étude, ces éléments n'étaient pas corrélés de manière significative. Ces résultats peuvent être dus à la petite taille de l'échantillon de notre étude qui limite la puissance statistique. De plus, la variabilité inter-observateur à l'ETT du MCF n'a pas été évaluée dans les études précédentes. Dans notre étude, la MCF n'a pas montré une bonne reproductibilité.

Limites

Notre étude présente toutes les limites associées aux études rétrospectives, monocentriques et à échantillon limité. Près de la moitié des patients n'a pas effectué de

test d'effort cardio-pulmonaire pour différentes raisons (faible capacité fonctionnelle ou incapacité à effectuer le test) et cela a pu altérer nos résultats, notamment en ce qui concerne la corrélation entre le pic de consommation en oxygène et la GWE. Par conséquent, la généralisation de nos résultats à des cohortes plus importantes de sujets atteints d'AC est incertaine.

Perspectives

Comme pour le SLG, l'évaluation du MW par la boucle pression-*strain* est une approche totalement non invasive, facile et rapide pour évaluer les performances du myocarde sur les ETT de routine, ne nécessitant que la mesure de la pression artérielle et les événements d'ouverture et de fermeture des valves aortique et mitrale en plus. A la différence du SLG, le MW a l'avantage de prendre en compte la post-charge dans son analyse.

Les indices de MW sont corrélés à des paramètres pronostiques connus tels que le statut fonctionnel et les biomarqueurs ; ils peuvent donc avoir une valeur clinique pour les patients porteurs d'AC ayant un mauvais pronostic qui pourraient bénéficier d'une surveillance plus étroite et d'une optimisation de leur post-charge afin de prévenir des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cependant, notre étude n'a pas été conçue pour comparer l'AL et l'ATTR, qui ont des trajectoires de maladie, des espérances de vie et des thérapies spécifiques différentes. Il serait donc intéressant que des études prospectives plus importantes évaluent l'impact des paramètres de MW dans chaque groupe.

CONCLUSION

Le MW non invasif évalué par ETT est une méthode facile et reproductible d'exploration de la fonction systolique du VG incorporant la déformation myocardique et la post-charge dans son analyse. Les indices de MW sont corrélés à des paramètres pronostiques fonctionnels et biochimiques connus et semblent être meilleurs que la FEVG et la MCF pour prédire la mortalité chez les patients porteurs d'une AC.

Vu et permis d'imprimer le 21 avril 2020
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse Rangueil

Pr Élie SERRANO



Vu le président du Jury

A handwritten signature in black ink, appearing to be "M Galinier".

Professeur GALINIER Michel
Service de Cardiologie
CHU Toulouse Rangueil-Purpan
31 059 Toulouse Cédex 9
RPPS : 10002862190

REFERENCES

1. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1203–12.
2. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong M-L, Maurer MS. Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography Is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail*. 2018 Aug;24(8):504–11.
3. Tendler A, Helmke S, Teruya S, Alvarez J, Maurer MS. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2015 Jan 2;22(1):61–6.
4. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2007 Jun 7;9(6–7):617–24.
5. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2799–806.
6. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep;68(10):1014–20.
7. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018 Jan;28(1):10–21.
8. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(18):1947–57.
9. Gunasekaran P, Panaich S, Briasoulis A, Cardozo S, Afonso L. Incremental Value of Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Functional Assessment and Characterization of Subclinical Left Ventricular Dysfunction. *Curr Cardiol Rev*. 2016 Nov 25;13(1):32–40.
10. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M, et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019 Jan;36(1):74–82.
11. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 1;20(1):31–9.

12. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Aug;32(8):947–57.
13. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(6):724–33.
14. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec 1;10(8):914–21.
15. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Feb;26(2):185–91.
16. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov;16(11):1247–55.
17. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Feb;31(2):220–30.
18. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep 1;19(9):1010–8.
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2404–12.
20. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2047–60.
21. Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Dec;2(12):1369–77.
22. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep;46(6):1076–84.
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–71.
24. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321–60.
 25. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb;28(2):183–93.
 26. King DL, El-Khoury Coffin L, Maurer MS. Myocardial contraction fraction: a volumetric index of myocardial shortening by freehand three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul;40(2):325–9.
 27. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012 Oct 1;98(19):1442–8.
 28. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1;20(5):582–90.
 29. Di Bella G, Minutoli F, Pingitore A, Zito C, Mazzeo A, Aquaro GD, et al. Endocardial and Epicardial Deformations in Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy: – 2-D Feature Strain Echocardiography – *Circ J*. 2011;75(5):1200–8.
 30. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, et al. Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep;60(12):1067–76.
 31. Milani P, Dispenzieri A, Scott CG, Gertz MA, Perlini S, Mussinelli R, et al. Independent Prognostic Value of Stroke Volume Index in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Feb 15];11(5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.117.006588>
 32. Escher F, Senoner M, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, Mussner-Seeber C, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2020 Jan;109(1):78–88.

ANNEXES

Annexe 1 – Article soumis pour publication

Journal of the American Society of Echocardiography
Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis?
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Investigation
Keywords:	cardiac amyloidosis; global longitudinal strain; myocardial work; prognosis
Corresponding Author:	Olivier Lairez, MD, PhD University Hospital of Rangueil Toulouse, FRANCE
First Author:	Aénora Roger-Rollé, MD
Order of Authors:	Aénora Roger-Rollé, MD Eve Cariou, MD Khailène Rguez, MD Pauline Fournier, MD Yoan Lavie-Badie, MD Virginie Blanchard Jérôme Roncalli, MD, PhD Didier Carrié, MD, PhD Michel Galinier, MD, PhD Olivier Lairez, MD, PhD
Abstract:	<p>Background</p> <p>Identifying poor prognosis is essential to ensure appropriate care among patients with cardiac amyloidosis (CA). Left ventricular ejection fraction (LVEF) may remain preserved even in advanced stages. Myocardial contraction fraction (MCF) and global longitudinal strain (GLS) have been shown to be superior to LVEF in predicting survival. Non-invasive myocardial work (MW) is emerging as a new tool integrating deformation and afterload.</p> <p>Aims</p> <p>To explore relationship between MW indices and clinical and biochemical markers; and to compare their prognostic impact with LVEF, GLS, and MCF in a population of patients with CA.</p> <p>Methods and results</p> <p>Biological parameters, transthoracic echocardiography and cardiopulmonary exercise were retrospectively analyzed in 118 patients with CA. Global work index (GWI) was calculated as the area of left ventricular pressure-strain loop (product of strain x systolic blood pressure). Global work efficiency (GWE) was defined as percentage ratio of constructive work to sum of constructive and wasted works. GWI and GWE were correlated with N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide (R=-.477 and R=-.383, respectively, P<.001). GWI was correlated with peak oxygen consumption (R =.359, P<.05). GWE was better than MCF and LVEF, and GWI was better than MCF to predict mortality. In contrast, MW indices did not add value over GLS.</p> <p>Conclusion</p> <p>In CA population, MW indices are well correlated with known prognosis markers and are better than LVEF and MCF in predicting mortality.</p>

Editor-In-Chief *Journal of the American Society of Echocardiography*

Toulouse, April 8, 2020

Dear Editor-In-Chief,

Enclosed please find for your consideration our manuscript entitled "Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis?" as an original paper.

On behalf of my co-authors, I am submitting the enclosed material for possible publication in *Journal of the American Society of Echocardiography*. I attest that the article is original, does not infringe upon any copyright or other proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, and has not been previously published. I attest to the fact that the manuscript has been seen and approved by all authors listed on the title page. The authors have no conflict of interest related to this work.

Imaging is an essential step in the evaluation of patients with cardiac amyloidosis. Many prognostic parameters have been identified, including myocardial contraction fraction and longitudinal strain. These parameters integrate the systolic function of the left ventricle without considering afterload. New indices of myocardial work integrating afterload are under development. In this study, we are studying the correlations of myocardial work indices with the main known biological and functional parameters of cardiac amyloidosis in 118 patients with both light chain and transthyretin amyloidosis. We show that these indices are better than the myocardial contraction fraction but do not seem to bring any added value compared to the longitudinal strain for assessing prognosis.

These new indices probably deserve to be documented when exploring patients with cardiac amyloidosis.

We look forward to your response.

Best regards,

Olivier Lairez, MD, PhD

CAN MYOCARDIAL WORK INDICES CONTRIBUTE TO THE EXPLORATION OF PATIENTS WITH CARDIAC AMYLOIDOSIS?

Running title

Myocardial work in cardiac amyloidosis

Authors and affiliations

Aénora Roger-Rollé, MD^{1,2}; Eve Cariou, MD^{1,2}; Khailène Rguez, MD^{1,2}; Pauline Fournier, MD^{1,2}; Yoan Lavie-Badie, MD^{1,2,3}; Virginie Blanchard, MD^{1,2,3}; Jérôme Roncalli, MD, PhD^{1,2,4}; Didier Carrié, MD, PhD^{1,2,4} Michel Galinier, MD, PhD^{1,2,4} and Olivier Lairez, MD, PhD^{1,2,3,4}

1 – Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

2 – Cardiac Imaging Center, Toulouse University Hospital, France

3 – Department of Nuclear Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

4 – Medical School, Toulouse III Paul Sabatier University, Toulouse, France

On behalf of the Toulouse Amyloidosis Research Network collaborators:

Laurent Alric, MD, PhD ^a; Christophe Bureau, MD, PhD ^c; Dominique Chauveau, MD, PhD ^d; Pascal Cintas, MD, PhD ^e; Magali Colombat, MD ^f; Audrey Delas, MD ^f; Delphine Dupin-Deguine, MD ^g; Stanislas Faguer, MD, PhD ^d; Antoine Huart, MD ^d; Bénédicte Puissant, MD ^h; Grégory Pugnet ^b; Grégoire Prévot, MD ⁱ; David Ribes, MD ^d; Murielle Roussel MD ^j; Laurent Sailler, MD, PhD ^a

a – Department of Internal Medicine and Digestive Diseases, Purpan University Hospital, Toulouse, France

b – Department of Internal Medicine, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

c – Department of Nephrology and Referral Center for Rare Diseases, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

d – Department of Hepatology-Gastroenterology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

e – Department of Neurology, Purpan University Hospital, Toulouse, France

f – Department of Pathology, IUCT Oncopôle, Toulouse, France

g – Department of Genetic, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

h – Immunology Laboratory, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

i – Department of Pneumology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

j – Department of Hematology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Corresponding author:

Olivier Lairez, MD, PhD
 Department of Cardiology
 Rangueil University Hospital
 1, avenue Jean Poulhès, TSA 50032,
 31059 Toulouse Cedex 9
 France
 Email: lairez@gmail.com
 Phone: + 33561322873
 Fax: + 33561322277

Word count: 2704 excluding references, figure and tables legends

ABSTRACT

Background: Identifying poor prognosis is essential to ensure appropriate care among patients with cardiac amyloidosis (CA). Left ventricular ejection fraction (LVEF) may remain preserved even in advanced stages. Myocardial contraction fraction (MCF) and global longitudinal strain (GLS) have been shown to be superior to LVEF in predicting survival. Non-invasive myocardial work (MW) is emerging as a new tool integrating deformation and afterload.

Aims: To explore relationship between MW indices and clinical and biochemical markers; and to compare their prognostic impact with LVEF, GLS, and MCF in a population of patients with CA.

Methods and results: Biological parameters, transthoracic echocardiography and cardiopulmonary exercise were retrospectively analyzed in 118 patients with CA. Global work index (GWI) was calculated as the area of left ventricular pressure-strain loop (product of strain x systolic blood pressure). Global work efficiency (GWE) was defined as percentage ratio of constructive work to sum of constructive and wasted works. GWI and GWE were correlated with N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide ($R=-.477$ and $R=-.383$, respectively, $P<.001$). GWI was correlated with peak oxygen consumption ($R =.359$, $P<.05$). GWE was better than MCF and LVEF, and GWI was better than MCF to predict mortality. In contrast, MW indices did not add value over GLS.

Conclusion: In CA population, MW indices are well correlated with known prognosis markers and are better than LVEF and MCF in predicting mortality.

Key words: cardiac amyloidosis; global longitudinal strain; myocardial work; prognosis

ABBREVIATIONS LIST

AL – Light chain amyloidosis

ATTR – Transthyretin amyloidosis

CA – Cardiac amyloidosis

eGFR – Estimated glomerular filtration rate

GLS – Global longitudinal strain

GWE – Global work efficiency

GWJ – Global work index

LV – Left ventricular

LVEF – Left ventricular ejection fraction

MCF – Myocardial contraction fraction

MW – Myocardial work

NT-proBNP – N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide

ROC – Receiver operator characteristic

TTE – Transthoracic echocardiography

INTRODUCTION

Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative and restrictive cardiomyopathy characterized by deposition in the myocardium of insoluble misfolded proteins, most commonly immunoglobulin light-chain (AL) or transthyretin (ATTR) amyloidosis and its subforms; wild-type and variant-type. The deposit of those proteins disrupts the structure and function of the heart with a thickening of the ventricular wall, an increase of the myocardial mass and a reduction in end-diastolic volume leading to a diastolic dysfunction, an impaired myocardial contraction, a progressive heart failure and sudden death.¹⁻³ If left untreated, CA is life-threatening from few months for AL to few years for ATTR.⁴⁻⁶ Thus, identifying patients with a poor prognosis is fundamental to ensure adequate treatment and a timely referral to specialized centers.

Transthoracic echocardiography (TTE) remains the first imaging exam used for the initial assessment of cardiac involvement but the left ventricular ejection fraction (LVEF) may remain preserved until in advanced stages of the disease.⁷ Moreover, as described by Park et al.⁸, LVEF is not an independent predictor of mortality in patients with heart failure whether preserved, midrange or reduce LVEF. Rather, according to two recent studies^{2,3} myocardial contraction fraction (MCF) appears to be superior to LVEF in predicting survival in AL-CA and both variant and wild-type ATTR-CA. Furthermore, left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS) has emerged as a robust and reproducible index to estimate the global and segmental ventricular function, to detect subclinical myocardial dysfunction and to predict outcomes.⁸⁻¹¹ However, one of the main limitation of the GLS calculated using speckle tracking is load dependency which may lead to a misinterpretation of the contractile function of the myocardium.¹²⁻¹⁴ Thus, myocardial work (MW) is emerging as an alternative

tool for studying LV myocardial systolic function incorporating deformation and load into its analysis.¹⁵ Non-invasive MW has been developed by Russell et al.¹³ based on LV pressure-strain loop which explore LV function, balanced by afterload with an estimation of intraventricular pressure during a cardiac cycle. This principle has been tested in a canine model under a wide range of hemodynamic conditions and validated in 18 patients with heart failure.¹³ Recent studies evaluating MW in myocardial ischemia and in identification of cardiac resynchronization therapy-responders are encouraging.¹⁶⁻¹⁸

The aim of this study was to compare MW indices with classic echocardiographic parameters in predicting mortality among patients with CA and to investigate their relationship with known prognosis clinical and biochemical markers.

METHODS

Study population

One hundred and eighteen patients followed at the University Hospital of Rangueil (Toulouse, France) were retrospectively included among our CA database. All medical records were reviewed to confirm the diagnosis of CA. Inclusion criteria were as follows: \geq 18 years old and presence of variant or wild-type of ATTR or AL-CA determined by either: an endomyocardial biopsy proven CA, a positive non-cardiac biopsy for amyloidosis with characteristic TTE parameters and a consistent clinical history of CA, or previously established non-biopsy diagnostic criteria of CA.^{19–22} Exclusion criteria were: concomitant moderate to severe valvular heart disease, poor apical acoustic window and inadequate tracking in more than three LV segments. Demographic parameters, cardiovascular factors and comorbidities were collected. Each patient underwent a comprehensive assessment including clinical evaluation, biochemistry, electrocardiogram and TTE. Sixty-one performed a cardiopulmonary exercise test with the evaluation of peak oxygen consumption. All exams were performed during the same day.

The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. All patients were informed of the protocol and gave their consent. Our institutional review board approved the study.

Biochemistry

Blood samples were collected and chemistry parameters including creatinin, troponin, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured by standard automated commercial

technique. eGFR was calculated according to the modification of diet in renal disease formula.

Functional analysis

Cardiopulmonary exercise testing was performed on an ergometric bicycle. The initial workload was 20 watts and was increased by 10 watts every minute. Oxygen consumption was analyzed using breath-by-breath analysis at rest, at each step during exercise and during recovery. The test was terminated if patients exhibited signs of exhaustion, or if the maximum physical capacity was reached.

Transthoracic echocardiography

All patients underwent standard two-dimensional TTE using Vivid E95 System (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) equipped with a 2,5 MHz transducer. Images were obtained from the standard parasternal long axis and short axis, apical and subcostal views using high frame rates (> 60 frames/s). 2D, color Doppler, pulsed-wave and continuous-wave Doppler data were stored on a dedicated workstation, EchoPAC V.202 (Advanced Analysis Technologies; GE Medical Systems) for the offline analysis. The following measurements were performed by a single-blinded observer according to the American Society of Echocardiography Guidelines²³⁻²⁵: LVEF using the biplane Simpson's method from apical two- and four-chamber windows, left atrial volume, LV end-diastolic and end-systolic volume, LV internal dimensions, end-diastolic interventricular septal and posterior wall thickness, LV diastolic function including peak early (E) and late (A) diastolic mitral inflow velocity and its ratio, lateral mitral annular diastolic velocities (e') and E/e' ratio. Using these measurements, stroke volume was calculated as end-diastolic volume – end-systolic volume. LV mass was determined using the cube formula described by the American Society

of Echocardiography and was indexed to the body surface area. Myocardial volume was defined as LV mass divided by the mean density of myocardium (1,05 g/mL). Then MCF was calculated as stroke volume divided by myocardial volume.²⁶ To calculate LV GLS, two-dimensional grayscale images were acquired in the standard apical 4-, 3-, and 2-chamber views according to the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography.²⁵ A “bull’s-eye” plot illustrating segmental longitudinal strain was automatically generated. The strain values for the six basal, six mid and five apical segments of the LV were averaged to obtain three regional longitudinal strain values. The apex-to-base gradient in regional LS was examined using a relative apical LS calculated using the formula described by Phelan et al.²⁷ In this report, strain is reported in absolute terms.

Myocardial work quantification

According to the European Society of Cardiology²⁸ and as described by Russell et al.¹³, MW was calculated using a combination of LV GLS and a non-invasively estimated LV pressure curve. After calculating GLS, indicating the time of aortic and mitral events by echocardiography and inserting values of brachial blood pressure, the software derived non-invasive pressure-strain loop. Peak systolic LV pressure was assumed to be equal to the peak systolic blood pressure, which was recorded with a brachial cuff. Strain and pressure data were synchronized using the onset R wave on electrocardiogram as a common time reference. MW was evaluated from mitral valve closure to mitral valve opening. The area of the loop served as an index of regional and global MW. A bull’s eye with segmental and global work index (GWI) was obtained as well as additional indices: constructive work (work which is performed during shortening in systole adding negative work during lengthening in isovolumetric relaxation), wasted work (negative work performed during lengthening in

systole adding work performed during shortening in isovolumetric relaxation), and global work efficiency (GWE, constructive work divided by the sum of constructive and wasted works). By averaging constructive and wasted works for each segment, global constructive and wasted works were estimated for the entire LV. An example of these parameters is presented in Figure 1.

Follow-up

Follow-up was assessed in March 2020 by electronic chart review or by phone interview of the patient's general practitioner/cardiologist, patient or family. All-cause of mortality was the primary endpoint. It was defined using time to death for deceased subjects and time to last known follow-up for those last known to be alive.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard derivation. Results of values not normally distributed were presented as medians with interquartile range. Nominal values were expressed as numbers and percentages. Group comparisons were made using non-parametric Kruskal-Wallis test for continuous variables and Pearson Chi-squared test for categorical variables, using Mann-Whitney test and Fisher exact test, respectively, for multiple comparisons. Relationships between variables were assessed using Spearman correlation analysis and expressed by R. Comparison between receiver operator characteristic (ROC) curves was made using DeLong test. Two observers blinded to each other's results calculated GWI, GWE, LVEF, GLS and MCF. Intraobserver variability was assessed using offline data at different points in time and repeating measurements from the same images assessed interobserver variability. The intra- and interobserver variability of measurements was analyzed using the intra-class correlation coefficient. Differences were

considered statistically significant for P values of $<0,05$. All analyses were performed using standard statistical software, SPSS V.20 (SPPS Inc., Chicago, Illinois) and MedCalc 15 (MedCalc™, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Study population

The final study population consisted of 118 patients with a confirmed diagnosis of CA. There were 80 (68%) wild-type ATTR-CA, 12 (10%) variant-type and 26 (22%) AL-CA. Baseline characteristics are summarized in Table 1. There were 95 (81%) men and the mean age was 78±10 years old. Wild-type ATTR patients were significantly older. Mean systolic and diastolic blood pressure was 132±21 mmHg and 77±11 mmHg and was higher in ATTR patients. There was no difference in comorbidities between groups except for ischemic heart disease, which was more frequent in wild-type ATTR group. A majority (60%) of patients was symptomatic assessed by stage 2 of the New York Heart Association. Seventy-six patients (64%) had diuretics and 28 (24%) received Tafamidis at the time of the evaluation.

Biochemistry

Correlation between MW indices, LVEF, GLS, MCF and biochemical parameters are shown in Table 2. NT-proBNP levels were not different between groups. Median NT-proBNP was 2423 [1105-4380] pg/mL and was negatively correlated with GWI and GLS. There was a slight correlation between GWE, LVEF, MCF and NT-proBNP (Figure 2).

Among patients with variant-type ATTR, troponin and eGFR were lower and higher, respectively. Mean eGFR in overall population was 57±21 ml/min/1.73m² and was moderately correlated with GWI, GWE, GLS, LVEF and MCF. Mean troponin was 71±46 ng/l and was only correlated with GWI, GWE and GLS.

Functional analysis

Mean peak oxygen consumption of all patients was 15 ± 5 ml/min/kg and was more correlated with GWI ($R=.359$, $P=.004$) than GLS ($R=.313$, $P=.014$). GWE, EF and MCF were not correlated to peak oxygen consumption (Table 2; Figure 3).

Echocardiography

TTE parameters are shown in Table 3. LVEF of the whole population was preserved at 51 ± 13 %, whereas all other systolic parameters were impaired with a MCF of 19 ± 10 %, mean GLS of 11 ± 4 %, mean GWI of 1169 ± 538 mmHg% and mean GWE of 87 ± 8 %. Regional strain analysis showed an apical sparing pattern with mean relative apical longitudinal strain of 1.1 [0.9-1.4]. LV filing pressures were increased with a median E/A of 1.5 [0.8-2.7], a deceleration time of 206 ± 84 ms and an E/e' of 15 ± 7 .

There was a strong correlation between GLS and MW indices with correlation coefficients of .896 ($P<.001$) for GWI and .642 ($P<.001$) for GWE (Table 2).

Predictor of all-cause mortality

The median follow-up duration was 11 [4-19] months. Among the whole population, 28 (24%) died including 8 (31%) with AL-CA, 18 (23%) with wild-type ATTR and 2 (17%) variant-type ATTR. Vital status was unknown for one patient (0.8%).

By analyzing the ROC curves to predict mortality, the area under the ROC curve of GWE was the greatest with a value of .689 [95 CI: .597-.771] followed by GLS with a value of .631 [95 CI: .054-.718] then GWI with a value of .626 [95 CI: .532-.713]. There was statistical difference of areas under the ROC curves between GWE and MCF ($P=.009$), GWE and LVEF ($P=.015$), and GWI and MCF ($P=.020$). Comparison of areas under the ROC curves between MW indices and GLS was not different ($P=.867$ for GWI and $P=.252$ for GWE – Figure 4).

Intra and inter-observer variability

The analysis of the inter-observer variability of GWI and GWE showed a good reproducibility with an intra-class correlation coefficient of .94 [95% CI: .83-.98] and .96 [95% CI: .89-.99] respectively. The intra-observer variability showed also a good reproducibility with a coefficient of .99 [95% CI: .97-1] and .97 [95% CI: .93-.99]. In contrast, MCF showed a moderate reproducibility with an intra-class correlation of .85 [95% CI: .54-.95] and .98 [95% CI: .94-.99] for inter-observer and intra-observer variabilities, respectively.

DISCUSSION

This study is the first to evaluate MW indices for predicting mortality in CA population and their relationship with known prognosis parameters such as functional status and biomarkers. GWI and GWE show both a good correlation with NT-proBNP, eGFR and troponin and GWI is associated with peak oxygen consumption. Furthermore, MW indices seem better than MCF and LVEF for predicting mortality in CA, with a better intra- and inter-observer reproducibility.

The input of non-invasive MW

In a normal heart, there are minimal differences in the timing of contraction on individual myocardial segments but in CA, the deposit of misfolded proteins in the myocardium is responsible of desynchronized contractions and progressive alteration of LV deformation parameters, which precedes LV dysfunction.^{8,12,29} MCF and GLS are measures of myocardial deformation or shortening, which can identify decrements in myocardial function that are not detected by LVEF. Previous studies demonstrated the prognostic value of those two parameters as independent predictors of survival.^{2,3,5,30,31} However, a meta-analysis of 24 studies by Yingchoncharoen et al.¹⁵ showed that GLS is a load-dependent variable influenced by alterations in loading conditions with a reduction in LV GLS associated with an increase in afterload. Recently, non-invasive MW was proposed as a new tool to study LV performance, taking into account afterload and myocardial deformation.

Functional status, biomarkers and outcome

As expected, GWI, GWE, GLS and MCF were impaired despite the presence of a preserved mean LVEF and were lower than healthy subjects as described by Mangano et

al.²⁸ MW indices showed a strong and significant correlation with NT-proBNP, eGFR, troponin and peak oxygen consumption, which are known prognostic parameters.^{5,6}

Regarding their ability to predict mortality of CA patients, in our study GWE, GWI and GLS were better than MCF and LVEF. This may indicate GWI and GWE as being reliable prognostic marker in this population. Also, GWI is highly correlated with blood pressure which is primordial because low blood pressure is known to be associated with greater mortality in patient with CA.³² Furthermore, we found a very good reproducibility between experienced operators indicating GWI and GWE to be robust parameters for clinical assessment.

Regarding MCF and CA, few studies are available^{2,3} and they didn't evaluate the correlation with peak oxygen consumption. In our study, they were not significantly correlated. These results may be due to the small sample size of our study, which limit statistical power. Besides, MCF interobserver echocardiography variability was not evaluated in previous studies. In our study, it appears that MCF didn't show a good reproducibility.

Limitations

Our study has all the limitations associated with retrospective, single-site and limited sample studies. Almost one half of patients did not perform cardiopulmonary exercise testing with different reasons (poor functional capacity or inability to perform the test) and this may have altered our results especially regarding on correlation between peak oxygen consumption and GWE. Thus, generalizability of our findings to larger cohorts of subjects with CA is uncertain.

Clinical perspectives

As GLS, evaluation of MW by pressure-strain loop is a totally non-invasive, easy and quick approach to assess on myocardial performance on routine TTE, requiring only, in addition, blood pressure measurement and aortic and mitral valves events. Rather than GLS, MW has the advantage to take afterload into its analysis.

MW indices are correlated to known prognosis parameters such as functional status and biomarkers thus they may have clinical value to identified CA patients with poor prognosis who could profit from a closer monitoring and optimization of load condition in order to prevent heart failure hospitalization. However, our study was not designed to compare AL-CA and ATTR-CA, which have different disease trajectory, different life expectancy and specific therapies. Thus, it would be interesting that larger prospective studies evaluate the impact of MW indices in each group.

Conclusion

Non-invasive MW assessed by TTE is an easy and reproducible method of exploration of LV systolic function incorporating myocardial deformation and afterload. MW indices are correlated to known prognosis functional and biochemical parameters and they seem to be better than LVEF and MCF in predicting mortality in CA population.

REFERENCES

1. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation*. 2009;120(13):1203–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
2. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong M-L, Maurer MS. Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography Is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504–11. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.07.001>
3. Tendler A, Helmke S, Teruya S, Alvarez J, Maurer MS. The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2015;22(1):61–6. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.994202>
4. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6–7):617–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.01.012>
5. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
6. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
7. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10–21. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>
8. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.064>
9. Gunasekaran P, Panaich S, Briasoulis A, Cardozo S, Afonso L. Incremental Value of Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Functional Assessment and Characterization of Subclinical Left Ventricular Dysfunction. *Curr Cardiol Rev*. 2016;13(1):32–40. <https://doi.org/10.2174/1573403X12666160712095938>
10. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M, et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019;36(1):74–82. <https://doi.org/10.1111/echo.14210>

11. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):31–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev131>
12. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(8):947–57. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.02.014>
13. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs016>
14. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):914–21. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jep095>
15. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185–91. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.008>
16. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2015;16(11):1247–55. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev078>
17. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):220–30. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.009>
18. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1010–8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex191>
19. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187>
20. Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(12):1369–77. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.08.008>

21. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>
22. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
24. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321–60. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev082>
25. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183–93. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003>
26. King DL, El-Khoury Coffin L, Maurer MS. Myocardial contraction fraction: a volumetric index of myocardial shortening by freehand three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):325–9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01944-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01944-7)
27. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442–8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01944-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01944-7)
28. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2019;20(5):582–90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev188>
29. Di Bella G, Minutoli F, Pingitore A, Zito C, Mazzeo A, Aquaro GD, et al. Endocardial and Epicardial Deformations in Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy: –2-D Feature Strain Echocardiography–; *Circ J.* 2011;75(5):1200–8. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0844>

30. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, et al. Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1067–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.043>
31. Milani P, Dispenzieri A, Scott CG, Gertz MA, Perlini S, Mussinelli R, et al. Independent Prognostic Value of Stroke Volume Index in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006588>
32. Escher F, Senoner M, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, Mussner-Seeber C, et al. When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2020;109(1):78–88. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01490-2>

FUNDING

None

CONFLICT OF INTEREST

None

TABLES

Table 1 – Baseline clinical, biological and electrocardiograms characteristics

Baseline characteristic	Overall population (n = 118)	AL (1) (n = 26)	Wild-type ATTR (2) (n = 80)	Variant-type ATTR (3) (n = 12)	P - value	Post-hoc analysis		
						1 vs. 2	2 vs. 3	3 vs. 1
Baseline characteristic								
Age – years	78±10	68±12	82±7	71±6	<.001	<.001	<.001	.722
Male gender, n (%)	95 (81)	18 (69)	68 (85)	9 (75)	.188			
Body mass index – kg/m ²	25±3	24±3	26±3	26±2	.116			
Systolic blood pressure – mmHg	131±20	120±19	134±20	139±17	.010	.010	.260	.007
Diastolic blood pressure – mmHg	76±11	72±10	76±11	82±14	.044	.072	.121	.033
Heart rate - bpm	77±16	82±10	77±18	70±7	.009	.033	.171	<.001
Medical history, n (%)								
Current smoker	1 (1)	1 (4)	0	0	.170			
Hypertension	58 (49)	8 (31)	45 (56)	5 (42)	.069			
Dyslipidemia	35 (30)	6 (23)	26 (33)	3 (25)	.617			
Diabetes	13 (11)	2 (8)	11 (14)	0	.306			
Ischemic heart disease	25 (21)	3 (12)	22 (28)	0	.038	.097	.038	.226
NYHA Class, n (%)								
NYHA 1	25 (21)	5 (19)	17 (21)	3 (25)	.922			
NYHA 2	70 (59)	15 (58)	48 (60)	7 (58)	.976			
NYHA 3	20 (17)	5 (19)	13 (16)	2 (17)	.940			
NYHA 4	3 (3)	1 (4)	2 (3)	0	.784			
Medication, n (%)								
Diuretics	76 (64)	12 (46)	60 (75)	4 (33)	.002	.006	.004	.463
Tafamidis	28 (24)	-	20 (25)	8 (67)	<.001		.004	
Biochemistry								
NT-proBNP – ng/L	2423 [1105-4380]	2108 [691-4645]	2607 [1408-4675]	1096 [221-3036]	.062			
Troponin – ng/L	71±46	76±54	74±44	41±32	.007	.903	.002	.008
eGFR – mL/min/1.73m ²	56±21	61±26	52±19	73±16	.002	.084	.001	.209
Electrocardiogram, n (%)								
Atrial fibrillation	31 (26)	2 (8)	28 (35)	1 (8)	.008	.008	.065	.946
Low voltage	13 (11)	8 (31)	4 (5)	1 (8)	.001	<.001	.637	.136
Pseudo infarct pattern	14 (12)	4 (15)	7 (9)	3 (25)	.475			
Functional analysis								
Peak oxygen consumption – mL/min/kg	15±5	16±5	14±5	17±6	.087			

eGFR: estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide; NYHA: New York heart association.

Data are presented as number (percent), mean±SD if normally distributed or median [IQR] if not normally distribute.

Table 2 – Correlation between GWI, GWE, LVEF, GLS, MCF and clinical, biochemical and echocardiographic parameters

	GW	GWE	GLS	LVEF	MCF
Systolic blood pressure	R = .543†	R = .158 P = .088	R = .280*	R = .294*	R = .164 P = .077
Functional status					
Peak oxygen consumption	R = .359*	R = .141 P .278	R = .313*	R = .110 P = .400	R = .168 P = .195
Biochemistry					
NT-proBNP	R = -.518†	R = -.383†	R = -.553†	R = -.382†	R = -.336†
eGFR	R = .309†	R = .257*	R = .345†	R = .205*	R = .203*
Troponin	R = -.477†	R = -.287*	R = -.451†	R = -.185 P = .051	R = -.253*
Echocardiography					
LV stroke volume	R = .488†	R = .315*	R = .511†	R = .420†	R = .792†
Left atrial volume index	R = -.061 P = .515	R = -.009 P = .927	R = -.053 P = .572	R = -.096 P = .309	R = -.158 P = .091
E/A	R = -.314*	R = .033 P = .768	R = -.289*	R = -.242*	R = -.273*
E/e'	R = -.167 P = .071	R = -.123 P = .186	R = -.237*	R = -.081 P = .383	R = -.234*
LVEF	R = .555†	R = .384†	R = .595†	-	R = .530†
GLS	R = .896†	R = .642†	-	R = .595†	R = .567†
MCF	R = .493†	R = .326†	R = .567†	R = .530†	-
GW	-	R = .625†	R = .896†	R = .555†	R = .336†
GWE	R = .625†	-	R = .642†	R = .384†	R = .493†

* $p < .05$

† $p < .001$

eGFR: estimated glomerular filtration rate; GLS: global longitudinal strain; GWE: global work efficiency; GW: global work index; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; MCF: myocardial contraction fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide.

Table 3 – Echocardiographic characteristics

	Overall population (n = 118)	AL (1) (n = 26)	Wild-type ATTR (2) (n = 80)	Variant-type ATTR (3) (n = 12)	P-value	Post-hoc analysis		
						1 vs. 2	2 vs. 3	3 vs. 1
Interventricular wall thickness – mm	17±3	15±2	18±3	17±4	.007	.002	.310	.170
LVEF - %	51±13	52±13	50±13	56±11	.242			
LV stroke volume – ml	50±19	50±20	50±19	52±18	.825			
MCF - %	19±9	22±12	17±9	21±9	.094			
Left atrial volume index – mL/m ²	43±15	38±13	45±14	43±23	.078			
E wave – cm/s	82±23	87±27	80±21	84±25	.478			
A wave – cm/s	59±31	71±38	53±26	63±29	.129			
E/A	1.5 [0.8-2.7]	1.3 [0.7-2]	1.8 [0.9-2.8]	1 [0.9-1.6]	.324			
e' wave – cm/s	6±2	6±2	6±2	7±2	.283			
E/e'	15±7	16±7	15±7	16±12	.728			
Deceleration time – ms	206±84	188±63	212±93	208±52	.449			
GLS - %	11±4	11±2	10±4	15±5	.006	.214	.003	.010
Relative apical LS	1.1 [0.9-1.4]	1 [0.9-1.2]	1.2 [0.9-1.5]	0.9 [0.9-1]	.043	.048	.068	.456
GWl – mmHg%	1169±538	1094±422	1091±502	1755±730	.012	.840	.004	.010
GWE - %	87±8	89±8	86±8	91±5	.049	.053	.066	.741
Global constructive work – mmHg%	1344±562	1225±406	1290±506	1965±822	.013	.654	.005	.008
Global wasted work – mmHg%	120±100	101±95	128±106	107±68	.241	.090	.772	.442

GLS global longitudinal strain; GWE: global work efficiency; GWl: global work index; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; MCF: myocardial contraction fraction.

Data are presented as number (percent), mean±SD if normally distributed or median [IQR] if not normally distributed.

FIGURES' LEGENDS

Figure 1. Seventeen-segment bull's-eye representation of MW indices and GLS

Figure 2. Correlation between GWI, GWE, LVEF, GLS, MCF and NT-proBNP

GLS: global longitudinal strain; GWE: global work efficiency; GWI: global work index; LVEF: left ventricular ejection fraction; MCF: myocardial contraction fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide

Figure 3. Correlation between GWI, GLS and peak oxygen consumption

GLS: global longitudinal strain; GWI: global work index

Figure 4. Receiver operating characteristic curves comparing GWI, GWE, LVEF, GLS and MCF predicting mortality

AUC: area under the curve; GLS: global longitudinal strain; GWE: global work efficiency; GWI: global work index; LVEF: left ventricular ejection fraction; MCF: myocardial contraction fraction

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Figure 1.tiff](#)



Figure 2

[Click here to access/download;Figure;Figure 2.tiff](#)

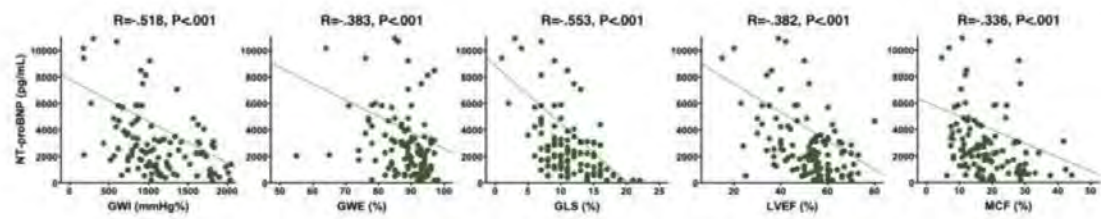


Figure 3

[Click here to access/download;Figure;Figure 3.tiff](#)

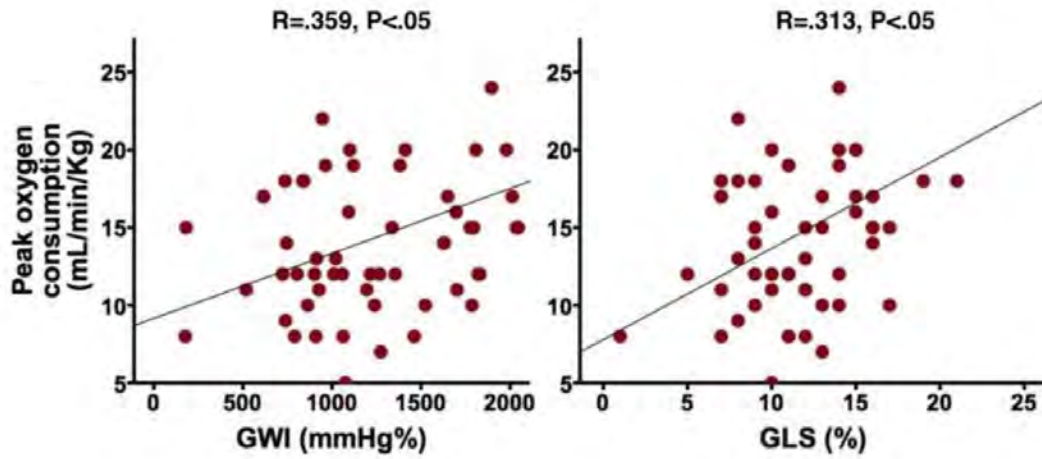
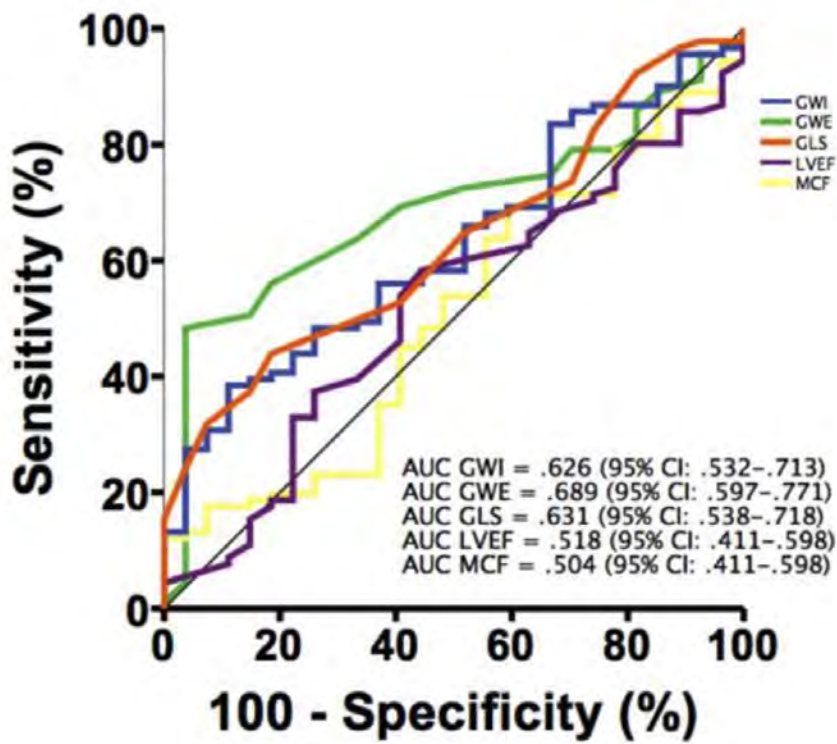


Figure 4

[Click here to access/download;Figure;Figure 4.tiff](#)



Annexe 2 – Serment d’Hippocrate

Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des 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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui 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 déshonorée et méprisée si j’y manque.

PLACE DES PARAMÈTRES DE TRAVAIL MYOCARDIQUE DANS L'EXPLORATION DE L'AMYLOSE CARDIAQUE

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Identifier les facteurs de mauvais pronostic est essentiel pour garantir des soins appropriés aux patients atteints d'amylose cardiaque (AC). La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) peut être préservée même à un stade avancé. La fraction de contraction myocardique (MCF) et le *strain* longitudinal global (SLG) se sont révélés supérieurs à la FEVG pour prédire la survie. Le travail myocardique (MW) non invasif apparaît comme un nouvel outil intégrant la déformation et la post-charge.

Objectifs : Explorer la relation entre les paramètres de MW et des marqueurs cliniques et biochimiques ; et comparer leur impact pronostique avec la FEVG, le SLG et la MCF dans une population de patients atteints d'AC.

Méthodes et résultats : Les paramètres biologiques, échocardiographiques et l'exploration cardio-pulmonaire ont été analysés rétrospectivement chez 118 patients atteints d'AC. L'indice global du travail myocardique (GWI) était calculé comme étant la surface de la boucle pression-*strain* du ventricule gauche (produit de la pression artérielle systolique par le *strain*). L'efficacité globale du travail myocardique (GWE) était définie comme le ratio en pourcentage du travail constructif par rapport à la somme des travaux constructif et perdu. Le GWI et la GWE étaient corrélés au *N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide* ($R=-.477$ et $R=-.383$, respectivement, $P<.001$). Le GWI était corrélé avec le pic de consommation en oxygène ($R=.359$, $P<.05$). La GWE était meilleure que la MCF et la FEVG, et le GWI était meilleur que la MCF pour prédire la mortalité. En revanche, les indices de MW n'avaient pas de valeur ajoutée par rapport au SLG.

Conclusion : Dans l'AC, les indices de MW sont bien corrélés avec les marqueurs pronostiques connus et sont meilleurs que la FEVG et la MCF pour prédire la mortalité.

TITRE EN ANGLAIS : Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis ?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : amylose cardiaque ; *strain* longitudinal global ; travail myocardique ; pronostic

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Olivier LAIREZ