

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1569

**THÈSE**

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

Présentée et soutenue publiquement

par

**Emmanuelle Lointier**

le 15 septembre 2023

**Prévalence, signification clinique et valeur pronostique des  
anomalies de l'élasticité hépatique dans l'amylose cardiaque à  
transthyrétine**

Directeur de thèse : Dr Eve CARIOU

**JURY**

Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Président

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ

Assesseur

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Assesseur

Madame le Docteur Eve CARIOU

Assesseur

Monsieur le Docteur Yoan LAVIE-BADIE

Suppléant



**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**  
**Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine**  
 2022-2023

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	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 Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
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. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Emérites**

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**



**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Généraliste
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEK Bertrand	Chirurgie maxillo-faciale
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEM Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARENTE Jérôme	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carlo (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PÉYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurora	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Moya	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elio (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GARDETTE Virginia	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Marie-Eugénie	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Marie (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

**P.U. Médecine générale**  
Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maieutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

**Professeurs Associés**

M. ABBO Olivier  
Mme BONGARD Vanina  
M. BOUNES Vincent  
Mme BOURNET Barbara  
Mme CASPER Charlotte  
M. CAVAINAC Etienne  
M. CHAPUT Benoit  
M. COGNARD Christophe  
Mme CORRE Jill  
Mme DALENG Florence  
M. DE BONNECAZE Guillaume  
M. DECRAMER Stéphane  
Mme DUPRET-BORIES Agnès  
M. EDOUARD Thomas  
M. FAGUER Stanislas  
Mme FARUCH BILFELD Marie  
M. FRANCHITTO Nicolas  
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio  
Mme GASCOIN Géraldine  
M. GUBERT Nicolas  
M. GULLEMINAULT Laurent  
M. HERIN Fabrice  
M. LAIREZ Olivier  
M. LEANDRI Roger  
M. LOPEZ Raphaël  
M. MARTIN-BONDEL Guillaume  
Mme MARTINEZ Alejandra  
M. MARX Mathieu  
M. MEYER Nicolas  
Mme MOKRANE Fatima  
Mme PASQUET Marlène  
M. PAU Antoine  
M. PORTIER Guillaume  
M. PUGNET Grégory  
M. REINA Nicolas  
M. REAUDINEAU Yves  
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline  
Mme SAVAGNER Frédérique  
M. SAVALL Frédéric  
M. SILVA SIFONTES Stein  
Mme SOMMET Agnès  
M. TACK Ivan  
Mme VAYSSE Charlotte  
Mme VEZZOSI Delphine  
M. YRONDI Antoine  
M. YSEBAERT Loïc

Chirurgie infantile  
Epidémiologie, Santé publique  
Médecine d'urgence  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Chirurgie orthopédique et traumatologie  
Chirurgie plastique  
Radiologie  
Hématologie  
Cancérologie  
Anatomie  
Pédiatrie  
Oto-rhino-laryngologie  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Radiologie et imagerie médicale  
Addictologie  
Chirurgie Plastique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Pneumologie  
Médecine et santé au travail  
Biophysique et médecine nucléaire  
Biologie du dével. et de la reproduction  
Anatomie  
Maladies infectieuses, maladies tropicales  
Gynécologie  
Oto-rhino-laryngologie  
Dermatologie  
Radiologie et imagerie médicale  
Pédiatrie  
Médecine interne  
Chirurgie Digestive  
Médecine interne  
Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Immunologie  
Rhumatologie  
Biochimie et biologie moléculaire  
Médecine légale  
Réanimation  
Pharmacologie  
Physiologie  
Cancérologie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Hématologie

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. BIREBENT Jordan  
M. BOYER Pierre  
Mme FREYENS Anne  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André



**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maternité et Paramédical**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol André	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julia	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Généraliste	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Carolina	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoît	Pharmacologie
Mme GARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Généraliste	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julia	Généraliste
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurora	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALNIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VUA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOUJAA Bruno  
M. ESCOURROU Emilie

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme DURRIEU Florence  
M. GACHES Hervé  
Mme LATROUS Laïla  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Mariella

## REMERCIEMENTS AU JURY

### **Monsieur le Professeur Michel GALINIER,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre investissement auprès des patients comme des internes forcent au respect. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

### **Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ,**

Je te remercie d'avoir accepté de travailler avec moi dans le cadre de ce projet. Tu m'as permis d'approfondir mes connaissances sur l'amylose et de confirmer mon intérêt pour la recherche. Je suis heureuse de pouvoir continuer de travailler avec toi et bénéficier de ta pédagogie et tes conseils avisés. Je te prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et ma sincère estime.

### **Monsieur le Professeur Christophe BUREAU,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Travailler sur ce sujet a été l'occasion de m'intéresser aux interactions hépatocardiaques et découvrir un domaine fascinant. Merci pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de ce projet. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

### **Madame le Docteur Eve CARIOU,**

Je te remercie d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet de thèse. C'est un plaisir de travailler à tes côtés, j'ai énormément appris au cours de mon semestre en imagerie. J'espère avoir l'occasion de poursuivre avec d'autres projets ! Sois assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Yoan LAVIE-BADIE,**

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. C'est un plaisir d'avoir pu continuer de me former en imagerie à tes côtés ce semestre. Ta pédagogie rend les sujets les plus complexes limpides. Sois assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

## REMERCIEMENTS PERSONNELS

**A ma famille,**

**A Alexis,** j'ai la chance de partager ta vie depuis plus de sept ans, et je n'en reviens pas de notre évolution. Je suis fière d'être la femme d'un futur pilote de chasse, je te remercie de ton soutien inconditionnel. J'ai hâte de poursuivre notre vie ensemble, bientôt dans notre propre chez nous !

**A mes parents,** sans qui je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Papa, merci pour tes conseils toujours pleins de sagesse, ta capacité à relativiser, ton calme dans la tempête. Je suis très fière d'être ta fille. Maman, merci pour ton écoute et ta patience (surtout dans la période récente ou je t'ai appelé au moins une fois par jour !!). Tu es un modèle de détermination et de résilience, je suis fière de tout ce que tu as accompli et j'espère que tu ressens la même chose.

**A Sara et Ophélie,** mes petites sœurs qui m'ont aidée plus que jamais dans les dernières semaines. Je suis honorée d'être votre grande sœur et je vous aime fort. Je suis si fière de vous, des femmes que vous êtes devenues, de vos parcours. Sasou, je te souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle étape de ta vie avec Flavio, merci pour tes partages qui me donnent toujours le sourire. Fefe, je ne compte plus les fois nous nous sommes appelés ces dernières semaines (beaucoup de fois pour m'aider sur Zelda, avouons-le) ! Merci pour nos conversations si intéressantes, pour ton humour, c'est un plaisir de te voir t'épanouir dans tes études.

**A ma mamielou,** une vraie force de la nature, pleine d'énergie et d'entrain. Être à Toulouse me donne l'opportunité de te voir plus souvent, merci de partager cette belle étape avec moi.

**A mes oncles, tantes, cousins et cousines,** que je ne vois pas autant que je le voudrais, je pense fort à vous

**A Amandine, Clémence et Léa**, mes copines de lycée. Plus de dix ans que l'on se connaît, j'ai l'impression d'être une petite vieille à chaque fois que je dis ça mais... que le temps passe vite ! Merci pour votre soutien lors des épreuves les plus difficiles, vous êtes toujours là pour moi et j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

**A Marie et Adrien**, merci pour les repas toujours sympathiques que nous partageons. Antoine est très chanceux de vous avoir comme parents. Je garde d'excellents souvenirs de notre dernière année d'externat Marie, avec ton sourire et ta bonne humeur permanente.

**A Flavien**, *the* coexterne, les parties de loup garou et ton humour me manquent !

**A François et Pauline**, un plaisir de pouvoir se retrouver de temps en temps, même si c'est toujours trop court et trop peu souvent. Plein de courage pour tes sélections François. Pauline, j'ai hâte de voir l'évolution de tes projets.

**A Julien Déborah et Oscar**- aka Bro, Sis et mini bro-, merci pour votre soutien. C'est une réelle chance d'avoir rencontré des gens aussi bienveillants (et drôles !) que vous. Plein de courage pour la rentrée de mini bro, je me souviens encore de ses premiers pas, penché à 45°.

**A Pierre et Marina**, anciens Bordelais que nous retrouvons désormais à Toulouse !

**A Alice**, que je suis heureuse d'avoir fait ce stage de master 1 avec toi. Mon envie de poursuivre un master 2 est clairement lié à cette expérience, et il faut croire que les modèles de dysfonctions diastoliques me passionnent .. !



**A mes cointernes et collègues d'Auch,** avec qui j'ai fait mes premiers pas en tant qu'interne. Azadeh (pas encore thésée alors !) nos sessions de sport à l'internat me manquent ! Max et Seb, les tontons, toujours le mot pour rire. Mathilde, Louise, Lola, Margaux, Théophile, Claire

**A l'équipe de cardiologie d'Auch,** Romina qui m'a donné le goût de l'imagerie cardiaque, German qui m'a laissé prendre mes premières décisions de « grande », Maryse toujours pleine d'énergie, Camélia la force calme, Claire la médecin généraliste as de la cardiologie, Jean le rythmologue toujours à la recherche d'une syncope à explorer. A l'ensemble de l'équipe paramédicale qui m'a grandement aidé dans mes débuts.

**A la grande famille de la cardiologie du CHU Rangueil,**

**A mes collègues de promo,**

**Marie,** notre imageuse solaire, toujours le sourire

**Matthieu,** coronarographe de qualité en devenir

**Flavie,** Tahitienne actuelle

**Déborah,** la passionnée de rythmologie

**Miloud,** autre passionné de rythmologie et de cardiologie au sens large

**Lison,** toujours calme y compris par temps de crise, les postes non pourvus n'ont qu'à bien se tenir

**Gabriel,** fan d'aéronautique

**Quentin,** notre politicien au service de la cardiologie

**A mes super cointernes de rythmo,**

**Kévin,** le K, puit de savoir et toujours calme (même quand je te harcèle de questions), très heureuse d'avoir partagé ton dernier semestre d'internat, au plaisir de te retrouver comme chef de clinique.

**Mika,** le SCA, toujours plein de bons conseils (malgré tous les points de vie que tu t'acharnes à perdre chaque semaine !). J'ai appris il y a plus d'un an qu'il valait mieux suivre tes sages paroles, de fait je compte bien continuer à t'embêter le prochain semestre !

### **A l'équipe de rythmologie,**

**Frank**, je suis contente d'avoir pu passer ces quelques mois en rythmo à tes côtés. Ravie de te recroiser à Castres !

**Anne**, tu es un médecin et une femme inspirante. Je suis admirative de ton énergie, de tout ce que tu arrives à mener de front, de ta bonne humeur à toute épreuve ! Merci pour ton soutien.

**A Alex**, merci pour tes explications toujours si claires, pour le modèle de relation médecin patient moderne que tu incarnes.

**A Pierre**, ta capacité à anticiper les complications, à peser le pour ou contre des implantations m'a beaucoup fait évoluer dans mon raisonnement.

**A Maxime**, je n'ai pas eu la chance de te côtoyer directement en rythmologie, mais je suis ravie d'avoir pu travailler avec toi à l'USIC. Merci pour toute ton aide au cours de ce projet de thèse, pour ta patience et tes explications sur ces statistiques que j'essaye d'appréhender. Plein de bonheur à toi et ta petite famille. Des bisous à Anna et Esther.

### **A l'équipe USIC,**

**Caroline**, merci pour ta bienveillance et ta patience, c'est un honneur d'avoir été formée aux côtés d'une cardiologue telle que toi

**Kim**, fan inconditionnelle d'ETO, je ne manquerais pas de t'envoyer les images des plus belles endocardites que je croise

**Emma**, notre DJ en or, merci pour ce semestre à tes côtés

**Clément**, que je n'ai pas encore côtoyé directement à l'USIC, mon gout de la recherche vient notamment du DIU USIC qui a été l'occasion de débiter dans ce domaine à l'occasion du mémoire.

**Noémie**, cointerne d'exception, ça fait plaisir de se croiser en garde !

**Raphaël**, en inter CHU mais finalement retour aux sources pour toi lors de ce semestre

**Aux chefs** avec qui j'ai l'honneur ou eu l'honneur de travailler, Pauline, Romain, Stéphan C., Antoine, Montse, Grégoire, Hugo (notre « vieil interne » de la 61), Clément, Clémence, Thibaut, Fred, Fran, Steph B., Damien, Valérie, Jérémy, Jérôme, Aénora, Robin, Guillaume, Hubert, Virginie, Slimane, Laetitia, Henri, Arthur, Laurence, Clarisse, Nathan.

**Aux professeurs** Lhermusier, Elbaz, Roncalli et Carrie, qui portez nos services de cardiologie et poursuivez la recherche d'excellence au CHU Rangueil.

**A Hélène**, notre très prochainement CCA d'imagerie, j'ai hâte de travailler avec toi ! Je me souviendrais longtemps de cette garde où je t'ai abandonnée pour me faire opérer de cette fichue appendicite....

**A François**, tu auras enfin pu passer ce semestre à Tahiti ! Profite bien des vagues pour les semaines restantes.

**Aux internes de la promo supérieure**, Antho, plein de bonheur à ta petite famille, Paul, Laurine, Marine, JB (plus jamais le trio JB/Fran/Emma), Maxime,

**Aux internes de la promotion 2021**, la douce Sonia, Nicolas (cardiologue et interniste), Guillaume, Joaquim, Paolo, Antoine, Théo, Elena, un plaisir de travailler avec vous !

**Aux internes de la promotion 2022**, que j'apprends encore à connaître, Chloe, Laurent, Hugo, Mehdi, Paul, Angèle et Lydia. Vous avez assuré cette première année d'internat avec brio.

**A l'ensemble des équipes paramédicales** des unités de cardiologie, vous êtes les piliers de nos services ! Merci pour les bons moments, les fous rires, le soutien.

# TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>MÉTHODES</b> .....	<b>16</b>
POPULATION DE L'ÉTUDE.....	16
MESURE DE L'ÉLASTICITE HEPATIQUE .....	17
BIOPSIES HEPATIQUES ET HISTOLOGIE .....	18
SUIVI ET PRONOSTIC .....	18
ANALYSE STATISTIQUE .....	19
<b>RESULTATS</b> .....	<b>20</b>
POPULATION TOTALE .....	20
SOUS-GROUPES ATTRWT SELON LA LSM .....	21
ÉLASTICITE HEPATIQUE ET PARAMETRES PRONOSTIQUES CHEZ LES PATIENTS ASYMPTOMATIQUES.....	22
HISTOLOGIE.....	22
ÉLASTICITE HEPATIQUE ET VISCOSITE SELON LES SYSTEMES DE STADIFICATION .....	22
IMPACT PRONOSTIQUE DE L'ÉLASTICITE HEPATIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTRWT .....	23
INTEGRATION DE L'ÉVALUATION DE L'ÉLASTICITE HEPATIQUE DANS LE SYSTEME DE STADIFICATION ACTUEL.....	23
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>24</b>
LIMITATIONS .....	25
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>26</b>
<b>TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	<b>27</b>
<b>FIGURES</b> .....	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>32</b>
<b>ARTICLE ISSU DU TRAVAIL DE THESE</b> .....	<b>35</b>
AUTHORS AND AFFILIATIONS: .....	35
CORRESPONDING AUTHOR:.....	35
HEART FAILURE; LIVER STIFFNESS MEASUREMENT; PROGNOSIS; TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS .....	36
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>45</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>53</b>



## RESUME

**Contexte-** L'amylose est une maladie systémique résultant du dépôt de fibrilles amyloïdes dans les tissus et organes, entraînant leur dysfonctionnement. L'amylose à transthyrétine (ATTR) affecte principalement le cœur et les nerfs. Dans le cadre de l'atteinte cardiaque, des anomalies du bilan hépatiques sont fréquentes, dont la signification est jusqu'à présent inconnue. L'objectif de cette étude était d'investiguer la prévalence, la signification clinique en lien avec l'atteinte cardiaque et la valeur pronostique des anomalies d'élasticité hépatique dans l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CA).

**Méthodes et résultats-** Deux cent quatre-vingt-quatre patients atteints d'ATTR-CA—26 ATTR mutée, 258 (91%) ATTR sauvage—et ayant bénéficié d'une mesure d'élasticité hépatique (LSM) par élastographie ont été inclus de manière rétrospective. La médiane de la LSM était de 6,4 kPa [5,1- 8,1] et 7,9 kPa [5,7- 13,9] chez les patients atteints de variante ATTR et d'ATTR de type sauvage, respectivement. Une LSM supérieure à un seuil de 10 kPa était considérée comme pathologique et a été observée chez 15% et 38% des patients atteints d'ATTR mutée (ATTRv) et d'ATTR sauvage (ATTRwt), respectivement. Les biopsies hépatiques ont montré des stades de fibrose moins avancés que ne le prévoyait l'élastographie. Chez les patients atteints d'ATTRwt, une LSM élevée était plus fréquente au sein des stades avancés d'ATTR-CA et était associée à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque après analyse multivariée, avec un hazard ratio (HR) de 2,41 [1,05- 5,55] ( $p = 0,04$ ). Chez les patients de stade 1 de la NYHA, 28% présentaient une LSM élevée, associée à des taux élevés de NT-proBNP. L'intégration d'un LSM élevée au NT-proBNP et au débit de filtration glomérulaire, avec un seuil de 3000 pg/ml et 45 ml/min respectivement, fournissait une meilleure estimation de la survie des patients.

**Conclusion** – Une mesure d'élastographie hépatique supérieure à 10 kPa est retrouvée chez 36% des patients atteints d'ATTR-CA et est associée à des stades avancés de la pathologie et à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients ATTRwt. Une LSM élevée pourrait être un marqueur de congestion subclinique, y compris chez les patients asymptomatiques.

## LISTE DES ABREVIATIONS

99mTc-DPD	99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid
ATTR-CA	Amylose cardiaque à transthyrétine
ATTRv	Amylose cardiaque mutée
ATTRwt	Amylose cardiaque sauvage
CAP	Controlled attenuation parameter
HLSM	High liver stiffness measurement
LLSM	Low liver stiffness measurement

## INTRODUCTION

L'amyloïdose se caractérise par l'accumulation de protéines précurseurs mal repliées, formant des fibrilles amyloïdes en feuillet  $\beta$  plissés dans le compartiment extracellulaire des organes, entraînant leur dysfonctionnement. Parmi les divers organes impliqués, l'amylose cardiaque est une pathologie invalidante qui se manifeste par une insuffisance cardiaque potentiellement mortelle. Les deux principales formes d'amyloïdose cardiaque sont l'amyloïdose à chaînes légères d'immunoglobulines et l'amyloïdose à transthyrétine (ATTR). Cette dernière est la plus courante, présente chez 25 % de la population de plus de 85 ans et responsable de 15 % des cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée dans les séries autopsiques<sup>1</sup>. L'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CA) est de plus en plus diagnostiquée, notamment depuis le développement de la scintigraphie osseuse comme outil diagnostique non invasif<sup>2</sup>. La maladie est classée en fonction de la séquence du gène de la transthyrétine, soit de type sauvage (ATTRwt) en l'absence de mutation, soit mutée (ATTRv) en cas de mise en évidence d'un variant. L'ATTRv entraîne généralement une cardiopathie et une polyneuropathie concomitante, la présentation clinique dépendant de la mutation<sup>3</sup>. Une polyneuropathie prédominante correspond classiquement à la mutation Val30Met, tandis que la mutation la plus courante associée à l'ATTR-CA est Val122Ile<sup>4</sup>. L'ATTR demeure néanmoins une maladie systémique et peut impacter d'autres organes<sup>5</sup>. Des perturbations du bilan biologique hépatique ont été observées chez des patients atteints d'ATTR-CA, en dépit de l'absence d'antécédents de maladie hépatique. Dans de tels cas, une élastographie hépatique est recommandée pour explorer l'élasticité hépatique et exclure une cirrhose. Cependant, chez les patients atteints d'ATTR-CA, l'état actuel des connaissances ne nous permet pas de conclure si ces résultats peuvent être la conséquence d'une congestion secondaire à une insuffisance cardiaque ou liés à une infiltration hépatique de protéines amyloïdes. En outre, l'impact pronostique des anomalies de l'élastographie hépatique en présence d'ATTR-CA est inconnu.

L'objectif de cette étude était d'étudier la prévalence, la signification clinique et la valeur pronostique des anomalies d'élasticité hépatique explorées par élastographie chez les patients atteints d'ATTR-CA.

# MÉTHODES

## Population de l'étude

Tous les patients diagnostiqués ATTR-CA et ayant bénéficié d'une évaluation de l'élasticité hépatique entre mars 2019 et avril 2023 à l'Hôpital Rangueil, Toulouse, France, ont été inclus rétrospectivement.

Les dossiers médicaux ont été examinés pour confirmer le diagnostic d'ATTR-CA, qu'elle soit mutée ou sauvage, établi par une scintigraphie positive au <sup>99m</sup>Tc-HMPD avec un grade de Perugini de 2 ou 3 en l'absence de gammopathie monoclonale, ou par une biopsie extracardiaque ou myocardique confirmant des dépôts amyloïdes, en présence de gammopathie monoclonale ou en cas de scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-HMPD positive avec un grade de Perugini de 1<sup>6</sup>. Tous les patients ont bénéficié d'une analyse génétique du gène de la transthyrétine. Les patients présentant une ATTR sans atteinte cardiaque, une amylose non liée à la transthyrétine ou une hépatopathie préalable connue ont été exclus.

Les données collectées comprenaient les paramètres démographiques, les données cliniques, électrocardiographiques et échocardiographiques ainsi que les analyses d'élasticité hépatique.

Cette étude est conforme aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki. Conformément à la loi française sur l'éthique, tous les patients ont été informés que leurs données codifiées seraient utilisées pour cette étude. Conformément au code français de la santé publique, les études rétrospectives basées sur l'exploitation des données de soins habituels n'ont pas à être soumises à un comité d'éthique, mais elles doivent être déclarées et couvertes par la méthodologie de référence de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). La collecte et le traitement informatique de données personnelles et médicales ont été mis en place pour analyser les résultats de l'étude. 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, est enregistrée dans le registre des études rétrospectives du Centre hospitalier universitaire de Toulouse et est couverte par le MR-004 (numéro de la CNIL : 2206723 v 0). Cette étude a été approuvée par le Centre hospitalier universitaire de Toulouse et confirme que les exigences éthiques ont été respectées dans le rapport ci-dessous.



## Mesure de l'élasticité hépatique

La LSM a été obtenue soit par élastographie transitoire, soit par Supersonic shear imaging, fournissant une mesure en kilopascals (kPa).

L'élastographie transitoire a été réalisée par Fibroscan®.<sup>7</sup> La technique repose sur le couplage d'un vibreur à une sonde d'échographie. Ceci permet la génération d'ondes de vibration – ondes de cisaillement – transmises au tissu hépatique, tandis que la sonde d'échographie mesure la vitesse de propagation des ondes ainsi créées. En présence de tissu fibreux, lequel est plus rigide que le foie normal, il existe une variation de la vitesse de l'onde de cisaillement par rapport à la normale, ce qui permet de quantifier la fibrose hépatique.

Le Controlled Attenuation Parameter (CAP), en dB/m, a été développé, combiné à la technologie Fibroscan®, en tant que paramètre complémentaire permettant le diagnostic de la stéatose hépatique en estimant l'atténuation ultrasonore lors de la propagation dans les tissus hépatiques. Les valeurs de seuil CAP de 238 dB/m, 259 dB/m et 293 dB/m ont été retenues pour les stéatoses S1, S2 et S3, respectivement.<sup>8,9</sup>

La technique de Supersonic shear imaging utilise la force de radiation acoustique afin de générer des ondes de cisaillement se déplaçant à travers le tissu à une vitesse supersonique. L'élasticité du tissu est calculée à partir de la vitesse de déplacement des ondes de cisaillement. Une carte de vitesse locale est ensuite obtenue grâce à l'analyse des paramètres de déformation—« speckle tracking ». Cette technique permet également de décrire d'autres propriétés mécaniques du tissu, telles que la viscosité.<sup>10</sup>

Le score FIB-4, un test non invasif pour évaluer la fibrose hépatique, a été calculé conformément aux directives actuelles.<sup>11,12</sup>

La cohorte a été divisée en deux sous-groupes en fonction d'un seuil d'élasticité hépatique de 10 kPa, correspondant généralement avec une fibrose hépatique avancée, soit les stades F3 – fibroses portale avec nombreux septa – et F4 – cirrhose- de la classification METAVIR.<sup>7,13</sup>

## Biopsies hépatiques et histologie

Des biopsies hépatiques ont été réalisées par voie transjugulaire chez certains patients. Après cathétérisation de la veine hépatique moyenne ou droite sous guidage radioscopique, une veinographie par injection de produit de contraste a été réalisée afin de préciser l'anatomie et déterminer la position optimale pour la biopsie. Un échantillon de tissu a été obtenu avec une aiguille de ponction et les échantillons ont ensuite été fixés dans du formol.

Le Score METAVIR a été utilisé pour décrire les biopsies hépatiques. Ce score est composé de deux lettres et deux chiffres, A faisant référence à l'inflammation et allant de A0 (aucune activité) à A3 (activité sévère) et F décrivant la fibrose du parenchyme hépatique, de F0 (aucune fibrose) à F4 (cirrhose).

La présence de dépôts amyloïdes—coloration rouge à la coloration rouge Congo et montrant une biréfringence jaune verte en lumière polarisée—a été recherchée, et la congestion a été rapportée dans le rapport anatomopathologique en cas de dilatation sinusoïdale visuelle, selon l'appréciation de l'examineur.

## Suivi et pronostic

La cohorte de patients a été divisée en sous-groupes pronostiques en utilisant un seuil de débit de filtration glomérulaire de 45 ml/min et un seuil de NT-proBNP de 3000 pg/ml, applicable au groupe muté ainsi qu'au groupe sauvage, selon le système de stadification de Gillmore.<sup>14</sup> Afin d'intégrer l'impact pronostique de la troponine, le système de stadification de Grogan—combinaison des seuils de 3000 pg/ml pour le NT-proBNP et de 0,05 ng/ml pour la troponine T—a été appliqué à la cohorte ATTRwt.<sup>15</sup>

Les données de suivi ont été collectées jusqu'en juillet 2023 pour la survenue d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le décès toute cause.

## Analyse statistique

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type lorsque leur distribution est normale, en médiane [intervalle interquartile] et les variables catégorielles en nombre (pourcentage). Les variables continues ont été étudiées avec les tests T de student lorsque la distribution était normale, avec les tests de rang de Wilcoxon le cas contraire. Les variables catégorielles ont été étudiées avec les tests exacts de Fisher.

Les courbes de survie ont été tracées en utilisant l'estimateur d'Aalen-Johansen méthode de Kaplan-Meier et l'analyse de survie a consisté en des modèles multi-états prenant en compte les risques concurrents représentés par deux états : l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le décès toute cause. Un seuil d'élasticité hépatique de 10 kPa a été utilisé comme variable explicative pour le décès et l'insuffisance cardiaque. Un test du log-rank a été utilisé pour évaluer l'impact des variables discrètes sur la survenue de l'événement d'intérêt. Des modèles de risques proportionnels de Cox étendus ont été réalisés pour les variables continues ; l'applicabilité a été vérifiée au moyen des test de Schoenfeld.

Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs de  $p < 0,05$  étaient considérées comme statistiquement significatives. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec R version 4.3.0 (Fondation pour l'informatique statistique, Vienne, Autriche). L'analyse de survie reposait sur le package « survival ».

## RESULTATS

### Population totale

Notre population d'étude se composait de 284 patients atteints de l'ATTR-CA chez qui une mesure de la rigidité hépatique (LSM) a été réalisée. Deux cent cinquante-huit (91 %) étaient atteints d'ATTRwt et 26 (9 %) d'ATTRv. L'âge moyen était de  $83 \pm 6$  ans et 235 (83 %) des patients étaient des hommes. Cent soixante-huit (59 %) patients présentaient une hypertension artérielle, 38 (13 %) un diabète sucré, 91 (32 %) avaient des antécédents de maladie coronarienne et 157 (55 %) avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min. Cent quatre-vingt-quinze (69 %) patients présentaient une arythmie supraventriculaire, principalement de la fibrillation atriale (91 %), et 90 (31 %) avaient subi une implantation de stimulateur cardiaque en raison de troubles conductifs. Cent seize (41 %) patients présentaient une polyneuropathie liée à la maladie, cliniquement ou diagnostiquée par électromyogramme. Parmi les patients atteints d'ATTRv, la mutation Val122Ile était la plus courante, retrouvée chez 13 (50 %) patients, suivie de Val30Met chez 7 (27 %) patients. Les autres mutations étaient Ala120Ser, Glu62Lys, His56Arg, Ile107Val, Ser77Phe et The69Ile. Globalement, les patients atteints d'ATTRv avaient un âge moyen de  $77 \pm 7$  ans, un débit de filtration glomérulaire médian de 80 ml/min [63- 87], un taux de NT-proBNP de 1002 ng/l [277 – 1657] et une déformation longitudinale globale moyenne de  $-13.6 \pm 4.7$  %. Le système de classification de Gillmore a montré un stade 1, 2 et 3 pour 20 (78 %), 5 (19 %) et 1 (3 %) patient respectivement.

La LSM a été obtenue par élastographie transitoire pour 90 (32 %) patients et par Supersonic shear imaging pour 194 (68 %) patients respectivement. La médiane de l'élasticité hépatique était de 7,7 kPa [5,6 – 13,4], sans différence significative entre les médianes de la LSM obtenues par l'une ou l'autre technique chez les patients ATTRwt (7,5 vs 8,4 kPa,  $p = 0,07$ ) et ATTRv (5,5 vs 6,7 kPa,  $p = 0,17$ ). La médiane de la viscosité était de 2,2 Pa/s [1,8 – 2,6] pour les patients évalués par imagerie de cisaillement supersonique et le CAP de 238 dB/m [202 – 283] pour ceux évalués par élastographie transitoire. Le score FIB-4 médian était de 2,29 [1,77 – 2,99].

En utilisant un seuil de 10 kPa, la prévalence d'une LSM élevée (HLSM) était de 36 %. Elle était retrouvée chez 4 (15 %) patients atteints d'ATTRv et 99 (38 %) patients atteints d'ATTRwt ( $p = 0,03$ ). La LSM était significativement plus basse chez les patients atteints d'ATTRv par



rapport à ceux atteints d'ATTRwt (6,3 et 8,0 kPa respectivement,  $p = 0,009$ ), ce qui était également le cas pour le score FIB-4 (1,80 et 2,29,  $p = 0,002$ ). Une tendance similaire a été observée pour la viscosité de façon non significative (2,0 et 2,3 Pa/s,  $p = 0,08$ ). Enfin, le CAP montrait des valeurs plus élevées non significatives chez les patients ATTRv par rapport à ceux atteints d'ATTRwt (248 et 238 dB/m respectivement,  $p = 0,07$ ).

### Sous-groupes ATTRwt selon la LSM

Un HLSM a été retrouvé chez 98 (38 %) des patients ATTRwt. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 2. Les patients HLSM étaient plus souvent des hommes, avec un indice de masse corporelle plus bas et une prévalence d'arythmie supraventriculaire plus importante. Les taux de NT-proBNP et de troponine étaient élevés chez les patients HLSM par rapport aux patients LLSM. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la fonction rénale. Les données hépatiques ont montré des divergences entre les groupes : le groupe HLSM présentait des taux plus élevés de transaminases, de phosphatase alcaline, de gamma glutamyl transférase et de bilirubine par rapport au groupe LLSM. En ce qui concerne l'échocardiographie transthoracique, les patients du groupe HLSM présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus basse, une déformation longitudinale globale plus élevée et un grade plus élevé de régurgitation tricuspide. Concernant les traitements, les patients du groupe HLSM étaient plus souvent traités par des antagonistes des minéralocorticoïdes et du furosémide. Chez les patients traités par furosémide, les doses étaient plus élevées chez les patients du groupe HLSM ( $p = 0,001$ ).

L'élasticité hépatique était de 6,1 kPa [4,9- 7,6] et 16,4 kPa [13,2- 21,5] respectivement pour les groupes LLSM et HLSM. la viscosité hépatique était de 1,9 Pa/s [1,7- 2,2] et 2,6 Pa/s [2,4- 2,9], respectivement ( $p < 0,0001$ ), les valeurs de CAP étaient de 250 dB/m [204- 286] et 217 dB/m [189- 247], respectivement ( $p = 0,04$ ) et le score FIB-4 était de 2,13 [1,73- 2,77] et 2,58 [1,92- 3,45], respectivement ( $p = 0,005$ ).

Bien que le statut NYHA ne différait pas significativement en fonction de la valeur d'élasticité hépatique, le test de marche de six minutes était plus faible dans le groupe HLSM par rapport au groupe LLSM, avec 300 [200 – 375] vs 370 m [255 – 429] respectivement ( $p = 0,001$ ). La consommation maximale d'oxygène ne différait pas entre les groupes, mais avait tendance à être plus faible dans le groupe HLSM (13,7 vs 15,8 ml/min/kg,  $p = 0,054$ ).

## **Élasticité hépatique et paramètres pronostiques chez les patients asymptomatiques**

Parmi les 47 patients ATTRwt en stade NYHA 1, la HSLM a été retrouvée chez 13 (28 %) patients. Dans ce sous-groupe, les taux médians de NT-proBNP étaient de 859 pg/mL [477 – 2115], le débit de filtration glomérulaire médian était de 70 ml/min [52 – 80] et les taux de troponine étaient de 33 ng/L [22 – 48].

### **Histologie**

Des biopsies hépatiques ont été réalisées chez 7 patients qui présentaient une HSLM après discussion entre un cardiologue et un hépatologue. Tous avaient un ATTRwt, la LSM médiane était de 20,3 kPa (intervalle : 12,8- 38,3). Les taux médians de NT-proBNP, de troponine et de débit de filtration glomérulaire étaient de 2223 pg/mL [2054 – 2822], 51 ng/L [34 – 99] et 61 ml/min [50 – 70], respectivement. Tous les patients ont été classés en stade I ou II selon les systèmes de stadification de Gillmore et de Grogan. Toutes les biopsies ont montré une fibrose hépatique, avec 4 (57 %) classées F1 et 3 (43 %) classées F2. Quatre (57 %) biopsies ont montré de la congestion, et une (14 %) a été rendue positive aux dépôts amyloïdes. Aucun des échantillons n'a montré de signes d'inflammation.

### **Élasticité hépatique et viscosité selon les systèmes de stadification**

La classification des patients selon les systèmes de stadification de Gillmore et de Grogan est présentée dans le Tableau 2, ainsi que l'élasticité hépatique, la viscosité, le CAP et le score FIB-4. Lors de l'application du système de stadification de Gillmore au sein de la cohorte ATTRwt, 134 (52 %) patients ont été classés en stade I, 84 (33 %) en stade II et 40 (15 %) en stade III. La prévalence d'un HSLM était de 33 %, 42 % et 48 % pour les stades I, II et III, respectivement. En ce qui concerne le système de stadification de Grogan, 117 (45 %) patients étaient en stade I, 108 (42 %) en stade II et 33 (13 %) en stade III, avec une prévalence de la HSLM de 28 %, 42 % et 61 %, respectivement.

L'élasticité hépatique était significativement plus élevée dans les stades plus avancés dans les deux cas. La viscosité et le score FIB-4 différaient entre les stades seulement selon le système de Grogan. Les valeurs du CAP montraient une tendance à des valeurs plus basses sans être statistiquement significatives.

## Impact pronostique de l'élasticité hépatique chez les patients ATTRwt

La médiane de suivi parmi les patients ATTRwt était de 26 mois [15 – 36]. Trente-trois (13 %) patients ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque : 13 (8 %) dans le groupe LLSM et 20 (20 %) dans le groupe HLSM. Trente-huit (15 %) patients sont décédés au cours du suivi, 16 (10 %) dans le groupe LLSM et 22 (22 %) dans le groupe HLSM. Les résultats de la survie sans événement pour l'hospitalisation et la mortalité toutes causes confondues sont présentés dans la Figure 1.

Un HLSM était associée à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque : HR de 3,00 [1,41- 6,41] ( $p = 0,004$ ), et de décès : HR de 2,50 [1,30- 4,79] ( $p = 0,006$ ). Les autres variables associées à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient l'âge, la viscosité hépatique, le score FIB-4, NT-proBNP > 3000 pg/mL, troponine > 50 ng/L, DFG < 45 mL/min, le traitement anticoagulant et la dose de furosémide (Tableau 3). Les mêmes variables étaient associées à la mortalité toutes causes, à l'exception de la viscosité hépatique, et à celles-ci s'ajoutaient le stade NYHA, l'arythmie supraventriculaire, une valeur de phosphatase alcaline > 129 UI/L et la fraction d'éjection du ventricule gauche. (Tableau 4). Après ajustement pour l'âge, le NT-proBNP, le DFG et la troponine, une HLSM était toujours associée à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, avec un HR de 2,41 [1,05- 5,55] ( $p = 0,04$ ), mais plus pour le décès, avec un HR de 1,67 [0,83 – 3,35], ( $p = 0,15$ ).

## Intégration de l'évaluation de l'élasticité hépatique dans le système de stadification actuel

Les courbes de survie intégrant la HLSM aux seuils de NT-proBNP > 3000 pg/mL et de DFG < 45 ml/min, définissant un système de stadification à quatre strates en fonction du nombre de critères péjoratifs présents, sont présentées dans la Figure 2. Le modèle de survie de ce système de stadification avec ajustement en fonction de l'âge s'est révélé globalement significatif à la fois pour l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le décès toute cause.

En ce qui concerne l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et en prenant le stade 1 comme référence, le stade 2, 3 et 4 ont fourni un HR de 3,58 [1,03 – 12,44], ( $p = 0,04$ ) ; 4,18 [1,16 – 15,00], ( $p = 0,03$ ) et 6,14 [1,48 – 25,56], ( $p = 0,01$ ), respectivement. En ce qui concerne le décès, et en prenant le stade 1 comme référence, le stade 2, 3 et 4 ont fourni un HR de 2,13 [0,73 – 6,15], ( $p = 0,16$ ) ; 4,58 [1,65 – 12,68], ( $p = 0,003$ ) et 3,79 [1,12 – 12,83], ( $p = 0,03$ ), respectivement.

## DISCUSSION

Cette étude retrouve une prévalence d'élasticité hépatique supérieure à 10 kPa de 36 % dans une population de 284 patients atteints d'ATTR-CA, avec une prévalence plus élevée parmi les patients ATTRwt par rapport aux patients ATTRv (38 % contre 15 %,  $p = 0,02$ ). Les patients ATTRv présentent de meilleurs paramètres pronostic, et 78 % d'entre eux sont classés en stade I selon le système de stadification de Gillmore. Les patients ATTRwt présentant un HLSM présentent un strain longitudinal global ainsi que des taux de NT-pro BNP et de troponine plus élevés. Un LSM élevé est associé à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès. Après ajustement pour l'âge, le DFG, la troponine et les seuils de NT-proBNP, seule l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque reste associée à HLSM.

Dans cette étude, les rares biopsies hépatiques réalisées dans le cadre des soins courant ont systématiquement montré de la fibrose. La fibrose histologique était plus basse qu'attendu par la mesure d'élasticité hépatique. Cette discordance suggère que d'autres facteurs que la fibrose contribuent à augmenter les résultats du LSM. La congestion est fréquemment décrite, ce qui suggère que ces valeurs élevées de LSM pourraient être liés à une insuffisance cardiaque. Cette hypothèse est concordante avec la prévalence plus élevée d'insuffisance tricuspide au moins modérée et les taux plus élevés de NT-proBNP dans le groupe HLSM. Cela est cohérent à des études antérieures montrant que la LSM est augmentée en cas de surcharge de volume liée à une insuffisance cardiaque,<sup>16-18</sup> sans corrélation avec la fibrose hépatique histologique. La LSM est également révélatrice d'une pression veineuse centrale élevée et de la congestion hépatique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque.<sup>18</sup> Une pression veineuse élevée chronique pourrait entraîner une congestion intestinale et, par conséquent, une malabsorption et une dénutrition. Bien qu'il n'y ait pas de différence en termes d'albuminémie, les patients du groupe HLSM présentaient un indice de masse corporelle significativement plus bas, ce qui pourrait être lié à une dénutrition dans cette population. Les interactions entre fonctions hépatique et cardiaque sont nombreuses,<sup>17</sup> et des études soutiennent cette hypothèse, l'origine de la cachexie dans l'insuffisance cardiaque pouvant être liée à une congestion intestinale.<sup>19</sup> Dans notre étude, parmi les patients stade 1 de la NYHA, 28 % présentaient une HLSM, ce qui est cohérent avec les taux plus élevés de NT-proBNP suggérant

une congestion malgré l'absence de symptômes d'insuffisance cardiaque. Enfin, chez les patients atteints d'ATTR-CA, le LSM pourrait être un outil utile afin de mieux évaluer la volémie des patients ; le NT-proBNP étant en effet un biomarqueur imparfait, élevé non seulement en relation avec les pressions de remplissage élevées, mais aussi en raison de lésions myocardiques liées aux dépôts extracellulaires de fibrilles d'amyloïde.<sup>20</sup>

En plus d'une congestion accrue, les patients avec des valeurs pathologiques de LSM semblent présenter des cardiopathies plus avancées et un pronostic moins favorable. Ils sont plus fréquemment hospitalisés pour insuffisance cardiaque, le taux de décès est plus élevé et ils présentent des stades plus avancés de la maladie avec des marqueurs pronostic plus défavorables selon les systèmes de stadification Gillmore et Grogan. Des études antérieures ont exploré la valeur pronostique du LSM chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, montrant une augmentation de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ainsi que de la mortalité toutes causes confondues.<sup>18,21-24</sup>

## **Limitations**

Cette étude présente toutes les limites associées aux études rétrospectives et monocentriques. Deux techniques différentes ont été utilisées pour l'évaluation d'élasticité hépatique, ce qui peut entraîner un biais des résultats. Le nombre modeste de patients inclus entraîne un manque de puissance, et nous n'avons pas pu effectuer d'ajustement avec plus que quelques variables compte-tenu du faible nombre d'hospitalisations et de décès parmi la population. Enfin, la population ATTRv n'a pas pu être étudiée en ce qui concerne le pronostic en raison du faible nombre de patients. Des études dédiées seraient intéressantes en vue d'explorer la valeur pronostique d'un LSM élevée dans cette population. Le LSM pourrait être une valeur utile à intégrer dans un score de pronostic plus global, permettant un suivi personnalisé et une estimation du risque individuel.

## CONCLUSION

Les anomalies de l'élasticité hépatique sont fréquentes chez les patients atteints d'amylose cardiaque ATTR. Les valeurs supérieures à 10 kPa sont associées à des stades avancés d'ATTR-CA et augmentent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès chez les patients ATTRwt. L'évaluation de l'élastographie hépatique chez les patients atteints d'ATTR-CA pourrait être un outil intéressant pour mieux évaluer la volémie et distinguer les patients de pronostic plus défavorable nécessitant une surveillance accrue. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier l'origine de ces anomalies d'élasticité hépatique, confirmer son implication pronostique et explorer les conséquences physiologiques de telles anomalies.

## TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 – Description de la population ATTRwt

	ATTRwt	LLSM	HLSM	p value
Population	n = 258	n = 160	n = 98	
Age, a	84 ± 6	84 ± 7	85 ± 6	0.14
Homme, n (%)	214 (83)	126 (79)	88 (90)	<b>0.03</b>
Indice de masse corporelle, kg/m <sup>2</sup>	25.3 ± 3.6	25.7 ± 3.8	24.6 ± 3.2	<b>0.046</b>
Tests hépatique non invasifs				
Elasticité hépatique, kPa	8.0 [5.7 - 13.9]	6.1 [4.9 - 7.6]	16.4 [13.2 - 21.5]	
Viscosité hépatique, Pa/s	2.3 [1.8 - 2.6]	1.9 [1.7 - 2.2]	2.6 [2.4 - 2.9]	<b>&lt; 0.0001</b>
CAP, dB/s	238 [201 - 283]	250 [204 - 286]	217 [189 - 247]	0.07
FIB-4	2.29 [1.77 - 2.99]	2.13 [1.73 - 2.77]	2.58 [1.92 - 3.45]	<b>0.005</b>
Evaluation fonctionnelle				
Stade NYHA, n (%)				0.16
I, n(%)	47 (18)	34 (21)	13 (13)	
II, n(%)	162 (63)	100 (63)	62 (64)	
III, n(%)	49 (19)	26 (16)	23 (23)	
Antécédents				
Hypertension artérielle, n (%)	157 (61)	102 (64)	55 (56)	0.24
Diabète, n (%)	38 (15)	27 (17)	11 (11)	0.39
Coronaropathie, n (%)	88 (34)	59 (37)	29 (30)	0.28
AVC, n (%)	31 (12)	18 (11)	13 (13)	0.69
Neuropathie, n (%)	101 (39)	61 (38)	40 (41)	0.69
Arythmie supraventriculaire, n (%)	182 (71)	98 (62)	84 (86)	<b>0.0001</b>
Pacemaker, n (%)	83 (32)	51 (32)	32 (33)	0.93
Données biologiques				
DFG (CKD-EPI), ml/min	53 [41 - 70]	56 [41 - 72]	53 [41 - 67]	0.35
NT-proBNP, pg/ml	2039 [1027 - 3610]	1549 [769 - 3039]	2822 [1872 - 4646]	<b>&lt; 0.0001</b>
Troponine, ng/l	47 [33 - 74]	44 [29 - 64]	62 [39 - 84]	<b>0.0001</b>
ASAT, UI/L	26 [22 - 32]	25 [20 - 30]	28 [24 - 36]	<b>0.0001</b>
ALAT, UI/L	23 [17 - 29]	22 [17 - 27]	25 [18 - 31]	<b>0.02</b>
GGT, UI/L	52 [28 - 108]	37 [23 - 59]	93 [57 - 189]	<b>&lt; 0.0001</b>
PAL, UI/L	81 [62 - 106]	75 [58 - 93]	95 [73 - 135]	<b>&lt; 0.0001</b>
Bilirubine, mmol/L	9.3 [7 - 13.3]	8.8 [6.5 - 11.5]	11.9 [8.5 - 16.2]	<b>&lt; 0.0001</b>
Albumine, g/L	41 [38 - 42]	41 [39 - 43]	40 [38 - 42]	0.53

Paramètres échocardiographiques				
FEVG, %	55 [46 - 62]	57 [50 - 63]	52 [43 - 60]	<b>0.008</b>
SLG, %, n = 250	-12.1 ± 3.9	-12.8 ± 3.9	-10.9 ± 3.6	<b>0.0001</b>
IT > 1/5, n (%)	10 (3)	3 (2)	7 (7)	<b>0.045</b>
SIV, mm	15 [14 - 17]	15 [14 - 17]	16 [14 - 18]	0.10
E/e' ratio, n = 255	12.9 [10.0 - 16.7]	12.2 [9.1 - 16.3]	14.3 [10.8 - 18]	<b>0.01</b>
Treatments				
Tafamidis, n (%)	254 (98)	159 (99)	95 (97)	0.16
Anticoagulant, n (%)	184 (72)	101 (64)	83 (85)	<b>0.0006</b>
Antiarythmique, n (%)	62 (24)	41 (26)	21 (21)	0.55
IEC, n (%)	108 (42)	71 (45)	37 (38)	0.19
ARM, n (%)	76 (29)	36 (22)	40 (40)	<b>0.002</b>
Furosemide, n (%)	207 (80)	119 (75)	88 (90)	<b>0.003</b>
Dose furosemide, mg	80 [40 - 125]	40 [40 - 120]	80 [40 - 250]	<b>&lt; 0.0001</b>

Tableau 1 – ALAT : alanine aminotransférase, ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, ASAT : aspartate aminotransférase, AVC : accident vasculaire cérébral, CAP : Controlled attenuation parameter, DFG : débit de filtration glomérulaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, GGT : gamma glutamyl transférase, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, IT : insuffisance tricuspидienne, PAL : phosphatase alcaline, SIV : septum interventriculaire, SLG : strain longitudinal global

Tableau 2 – Évaluation non invasive hépatique en fonction des stades pronostiques des patients ATTRwt

Population	Stage I	Stage II	Stage III	p value
Gillmore staging	n = 134	n = 84	n = 40	
Elasticité hépatique, kPa	6.9 [5.3 - 11.9]	9.0 [5.8 - 16.6]	9.4 [6.7 - 16.9]	<b>0.006</b>
Viscosité hépatique, Pa/s	2.1 [1.8 - 2.5]	2.4 [1.8 - 2.7]	2.3 [2.1 - 2.6]	0.17
CAP, dB/m	253 [202 - 307]	238 [205 - 255]	225 [153 - 253]	0.18
FIB-4 score	2.27 [1.75 - 2.73]	2.17 [1.74 - 3.15]	2.5 [1.86 - 4.04]	0.07
Grogan staging	n = 117	n = 108	n = 33	
Elasticité hépatique, kPa	6.6 [5.2 - 10.6]	9.1 [6.1 - 16.2]	12.1 [7.4 - 21.4]	<b>&lt; 0.0001</b>
Viscosité hépatique, Pa/s	2.0 [1.7 - 2.4]	2.4 [2.0 - 2.6]	2.6 [2.3 - 3.0]	<b>&lt; 0.0001</b>
CAP, dB/m	253 [212 - 305]	228 [195 - 274]	225 [205 - 247]	0.18
FIB-4 score	2.15 [1.62 - 2.69]	2.45 [1.81 - 3.15]	2.47 [1.83 - 3.57]	<b>0.03</b>

Tableau 2 - CAP : Controlled attenuation parameter



Tableau 3 – Facteurs prédictifs d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Hospitalisation pour IC	Analyse univariée		Analyse multivariée	
Caractéristiques patients	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Age	1.21 [1.11 - 1.32]	<b>&lt; 0.0001</b>	1.18 [1.08 - 1.30]	<b>0.0003</b>
Sexe	0.73 [0.29 - 1.81]	0.49		
Indice de masse corporelle	0.91 [0.79 - 1.06]	0.25		
<b>Tests hépatiques non invasifs</b>				
Elasticité hépatique > 10 kPa	3.00 [1.41 - 6.41]	<b>0.004</b>	2.41 [1.05 - 5.55]	<b>0.04</b>
Viscosité hépatique	2.11 [1.01 - 4.40]	<b>0.047</b>		
CAP	0.99 [0.99 - 1.01]	0.88		
FIB-4	1.61 [1.27 - 2.03]	<b>&lt; 0.0001</b>		
<b>Evaluation fonctionnelle</b>				
stade NYHA	6.13 [0.95 - 39.50]	0.056		
test de marche 6 minutes	0.99 [0.99 - 0.99]	<b>0.0008</b>		
VO2	0.85 [0.75 - 0.96]	<b>0.01</b>		
<b>Antécédents</b>				
Arythmie supraventriculaire	2.51 [0.87 - 7.27]	0.09		
<b>Données biologiques</b>				
DFG < 45 mL/min	2.20 [1.02 - 4.72]	<b>0.04</b>	1.30 [0.62 - 2.74]	0.49
NT-proBNP > 3000 pg/mL	2.67 [1.27 - 5.60]	<b>0.009</b>	1.06 [0.46 - 2.44]	0.90
Troponine > 50 ng/L	3.95 [1.58 - 9.91]	<b>0.003</b>	2.01 [0.73 - 5.52]	0.18
GGT > 59 UI/L	1.25 [0.59 - 2.65]	0.57		
PAL > 129 UI/L	2.20 [0.74 - 6.54]	0.16		
Bilirubine totale > 20 mmol/L	2.40 [0.49 - 11.81]	0.28		
<b>Paramètres échocardiographiques</b>				
FEVG	0.96 [0.92 - 1.00]	0.06		
SLG	0.99 [0.90 - 1.11]	0.96		
IT au moins modérée	0.74 [0.11 - 5.00]	0.76		
<b>Traitements</b>				
Anticoagulant	2.52 [1.41 - 4.50]	<b>0.002</b>		
ARM	1.46 [0.68 - 3.15]	0.33		
Furosemide	2.35 [0.84 - 6.59]	0.10		
Dose furosemide	1.11 [1.06 - 1.16]	<b>&lt; 0.0001</b>		

Tableau 3 – ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, CAP : Controlled attenuation parameter, DFG : débit de filtration glomérulaire, FEVG : fraction d’éjection ventriculaire gauche, GGT : gamma glutamyl transférase, IEC : inhibiteur de l’enzyme de conversion, IT : insuffisance tricuspidiennne, PAL : phosphatase alcaline, SLG : strain longitudinal global, VO2 : volume d’oxygène maximal consommé

Tableau 4 – Facteurs prédictifs de mortalité toute cause

Mortalité toute cause	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
<b>Caractéristiques patients</b>				
Age	1.17 [1.09 - 1.25]	<b>&lt; 0.0001</b>	1.13 [0.83 - 3.35]	<b>0.002</b>
Sexe	0.91 [0.40 – 2.07]	0.82		
Indice de masse corporelle	0.91 [0.82 - 1.01]	0.07		
<b>Tests hépatiques non invasifs</b>				
Elasticité hépatique > 10 kPa	2.50 [1.30 - 4.79]	<b>0.006</b>	1.67 [0.83 - 3.35]	0.15
Viscosité hépatique	1.36 [0.57 - 3.21]	0.49		
CAP	0.99 [0.99 - 1.00]	0.23		
FIB-4	1.66 [1.37 - 2.01]	<b>&lt; 0.0001</b>		
<b>Evaluation fonctionnelle</b>				
stade NYHA	8.12 [1.72 - 38.31]	<b>0.008</b>		
test de marche 6 minutes	0.99 [0.98 - 0.99]	<b>&lt; 0.0001</b>		
VO2	0.88 [0.77 - 0.99]	<b>0.048</b>		
<b>Antécédents</b>				
Arythmie supraventriculaire	2.67 [1.04 - 6.87]	<b>0.04</b>		
<b>Données biologiques</b>				
DFG < 45 mL/min	1.98 [1.03 - 3.81]	<b>0.04</b>	1.06 [0.53 - 2.11]	0.87
NT-proBNP > 3000 pg/mL	3.43 [1.78 - 6.62]	<b>0.0002</b>	1.57 [0.75 - 3.28]	0.23
Troponine > 50 ng/L	4.62 [2.03 - 10.53]	<b>0.0003</b>	2.44 [1.00 - 5.91]	<b>0.049</b>
GGT > 59 UI/L	1.55 [0.81 - 2.96]	0.18		
PAL > 129 UI/L	2.62 [1.18 - 5.82]	<b>0.02</b>		
Bilirubine totale > 20 mmol/L	2.14 [0.66 - 7.01]	0.21		
<b>Paramètres échocardiographiques</b>				
FEVG	0.96 [0.94 - 0.99]	<b>0.01</b>		
SLG	0.95 [0.87 - 1.04]	0.31		
IT au moins modérée	1.70 [0.52 - 5.55]	0.38		
<b>Traitements</b>				
Anticoagulant	2.45 [1.39 - 4.31]	<b>0.002</b>		
ARM	1.58 [0.82 - 3.05]	0.17		
Furosemide	2.14 [0.79 - 5.83]	0.14		
Dose furosemide	1.12 [1.08 - 1.16]	<b>&lt; 0.0001</b>		

Tableau 4 – ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, CAP : Controlled attenuation parameter, DFG : débit de filtration glomérulaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, GGT : gamma glutamyl transférase, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, IT : insuffisance tricuspидienne, PAL : phosphatase alcaline, SLG : strain longitudinal global, VO2 : volume d'oxygène maximal consommé

## FIGURES

Figure 1 – Analyse de survie des patients ATTRwt en fonction du LSM

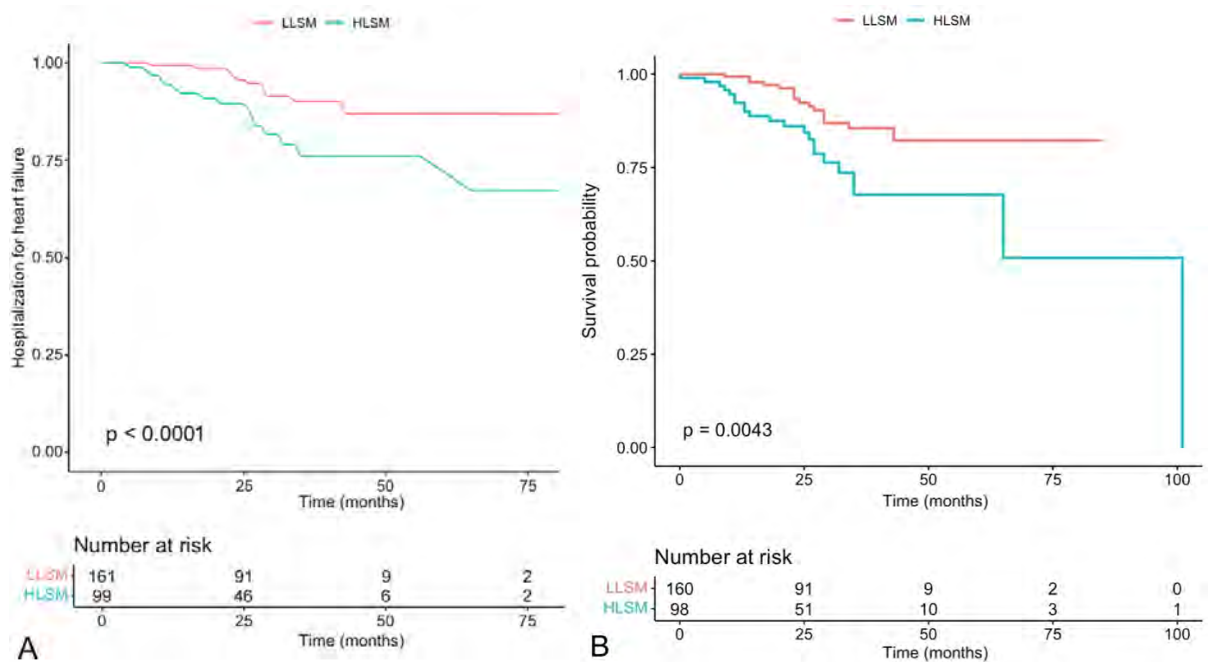


Figure 1 – A: courbes de survie de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, B: courbes de survie pour le décès toute cause, LLSM: low liver stiffness measurement, HLSM: high liver stiffness measurement

Figure 2 – Analyse de survie des patients ATTRwt après stratification en fonction du NT-proBNP, du DFG et du LSM

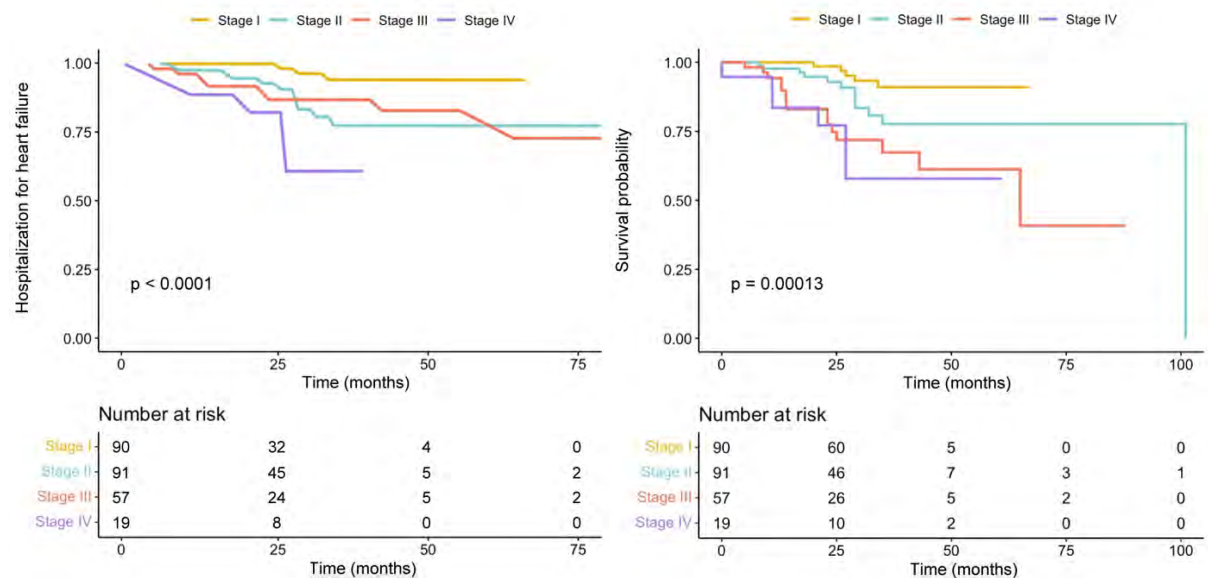


Figure 2 – A: courbes de survie de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, B: courbes de survie pour le décès toute cause, LLSM: low liver stiffness measurement, HLSM: high liver stiffness measurement

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, Roger VL, Gertz MA, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Redfield MM. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(2):113–122.
2. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi-Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(6):1076–1084.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2872–2891.
4. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, Judge DP, Lenihan DJ, Gottlieb SS, Shah SJ, Steidley DE, Ventura H, Murali S, Silver MA, Jacoby D, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(2):161–172.
5. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10038):2641–2654.
6. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–2412.
7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(12):1705–1713.
8. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2010;36(11):1825–1835.
9. de Lédighen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(6):911–918.

10. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2004;51(4):396–409.
11. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S. Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–1325.
12. Anon. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *EASL-The Home of Hepatology*.
13. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–293.
14. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezk T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins PN. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*. 2018;39(30):2799–2806.
15. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, Miller WL, Maleszewski JJ, Dispenzieri A. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1014–1020.
16. Soloveva A, Kobalava Z, Fudim M, Ambrosy AP, Villevalde S, Bayarsaikhan M, Garmash I, Naumenko M. Relationship of Liver Stiffness With Congestion in Patients Presenting With Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(3):176–187.
17. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC. Heart failure*. 2019;7(2):87–97.
18. Dhillon JK, Fong MW, Fong T-L. Use of liver stiffness measurements in acute decompensated heart failure: new applications of a non-invasive technique. *ESC heart failure*. 2022;9(5):2800–2807.
19. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, Elsner S, Sliziuk V, Scherbakov N, Murin J, Anker SD, Sandek A. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(21):1684–1691.

20. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Itoh H, Saito Y, Koshiji M, Ando F, Fujiwara T, Nakao K, Fujiwara H. Expression of Atrial and Brain Natriuretic Peptides and Their Genes in Hearts of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(4):754–765.
21. Saito Y, Kato M, Nagashima K, Monno K, Aizawa Y, Okumura Y, Matsumoto N, Moriyama M, Hirayama A. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(7):1822–1829.
22. Soloveva AE, Kobalava ZD, Villevalde SV, Bayarsaikhan M, Garmash IV, Fudim M. [Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study]. *Kardiologija*. 2018;(S10):20–32.
23. Panchani N, Schulz P, Van Zyl J, Felius J, Baxter R, Yoon ET, Baldawi H, Bindra A, Asrani SK. Liver stiffness and prediction of cardiac outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *Clinical Transplantation*. 2022;36(3):e14545.
24. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, Tsukamoto Y, Onishi T, Nakamoto K, Katsimichas T, Sengoku K, Chimura M, Hashimoto H, Yamaguchi O, Sawa Y, Sakata Y. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2019;12(6):955–964.

## Prevalence, clinical significance and prognosis value of liver stiffness measurement anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis

### Authors and affiliations:

Emmanuelle Lointier, MD <sup>1</sup>; Eve Cariou, MD <sup>1,2</sup>; Maxime Beneyto, MD <sup>1</sup>; Pauline Fournier, MD <sup>1,2</sup>; Yoan Lavie-Badie<sup>1,2</sup>; Damien Eyharts<sup>1,2</sup>; Christophe Bureau, MD, PhD <sup>3,4</sup> and Olivier Lairez, MD, PhD <sup>1,2,4</sup>

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

2 – Cardiac Imaging Center, Rangueil University Hospital, France

3 – Hepatology department, Rangueil 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 <sup>a</sup>; Christophe Bureau, MD, PhD <sup>b</sup>; Dominique Chauveau, MD, PhD <sup>c</sup>; Pascal Cintas, MD, PhD <sup>d</sup>; Audrey Delas, MD <sup>e</sup>; Delphine Dupin-Deguine, MD <sup>f</sup>; Stanislas Faguer, MD, PhD <sup>c</sup>; Antoine Huart, MD <sup>c</sup>; Bénédicte Puissant, MD <sup>g</sup>; Grégory Pugno <sup>a</sup>; Grégoire Prévot, MD <sup>h</sup>; David Ribes, MD <sup>c</sup>; Laurent Sailler, MD, PhD <sup>i</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Disclosure statements, competing interest:** None of the authors has competing interests in this study.

**Data sharing statement:** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, [author initials], upon reasonable request.

**Funding:** This research did not receive funding

### 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.o@chu-toulouse.fr

Tel: + 33 05 61 77 72 37

## ABSTRACT

**Background** – Amyloidosis is a systemic disease resulting from the deposition of amyloid fibrils in tissues and organs, leading to their dysfunction. Transthyretin amyloidosis (ATTR) mainly affects the heart and nerves. In the case of cardiac involvement, laboratory liver anomalies are common, however their significance is unknown hitherto. The aim of this study was to investigate the prevalence, clinical significance in relation to cardiac involvement and prognostic value of liver stiffness measurement (LSM) anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA).

**Methods and Results** – Two hundred and eighty-four patients with ATTR-CA—26 (9%) hereditary variant ATTR, 258 (91%) wild-type ATTR—and systematic LSM were retrospectively included. Median LSM was 6.3 kPa [5.1 – 7.2] and 8.0 kPa [5.7- 13.9] among patients with ATTRv and ATTRwt respectively ( $p = 0.009$ ). A LSM over a 10 kPa threshold was considered as pathological and was found in 4 (15%) and 98 (38%) patients with ATTRv and ATTRwt respectively ( $p = 0.02$ ). Liver biopsies showed less advanced stages of fibrosis than expected by LSM. Among patients with ATTRwt, high LSM was more frequent in advanced stages of ATTR-CA and was associated with increased risk of hospitalization for heart failure after multivariate analysis with a hazard ratio of 2.41 [1.05- 5.55] ( $p = 0.04$ ). Among patients with NYHA stage 1, 28% presented high LSM associated with high NT-proBNP levels. Integration of high LSM with NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate with threshold of 3000 pg/ml and 45 ml/min, respectively, provided a better estimate of patient survival.

**Conclusion**- LSM over 10 kPa is found in up to 36% of patients with ATTR-CA and is associated with advanced stages of the disease and increased risk for hospitalization for heart failure in ATTRwt patients. High LSM could be a marker of subclinical congestion, even in asymptomatic patients.

## KEY WORDS

Heart failure; Liver stiffness measurement; Prognosis; Transthyretin cardiac amyloidosis.



## INTRODUCTION

Amyloidosis is characterized by the accumulation of misfolded precursor protein, forming cross  $\beta$  sheet amyloid fibrils in the extracellular compartment of organs, leading to their dysfunction. Among the various organs involved, cardiac amyloidosis is a debilitating pathology that manifests in life-threatening heart failure. The two main forms of cardiac amyloidosis are immunoglobulin light chain and transthyretin amyloidosis (ATTR), the latter being the most common, found in 25% of the population over the age of 85, and responsible for 15% of heart failure with preserved ejection fraction in autopsy series.<sup>1</sup> Transthyretin amyloidosis cardiomyopathy (ATTR-CA) is being increasingly diagnosed, especially since the development of bone scintigraphy as a noninvasive diagnostic tool.<sup>2</sup> The disease is classified depending on the sequence of the transthyretin gene, either ATTRwt when no mutation is found or ATTRv if a variant is discovered. ATTRv commonly results in concomitant cardiomyopathy and polyneuropathy impairment, the clinical presentation being conditioned by the mutation.<sup>3</sup> Predominant polyneuropathy presentation typically arises from Val30Met mutation, while Val122Ile is the most common mutation associated with ATTR-CA.<sup>4</sup> ATTR remains nonetheless a systemic disease and can impact other organs.<sup>5</sup> In patients with ATTR-CA, liver function test disturbances have been observed, despite absence of history of liver disease. In such cases, liver elastography is recommended to explore liver stiffness and rule out cirrhosis. However, in patients with ATTR-CA, the current state of knowledge does not allow us to conclude whether these results could be the consequence of congestion secondary to heart failure or linked to amyloid protein infiltration in the liver. Furthermore, the prognostic impact of liver elastography anomalies is unknown in the presence of ATTR-CA.

The aim of this study was to investigate the prevalence, clinical significance and prognostic value of liver stiffness anomalies explored by elastography in patients with ATTR-CA.

## METHODS

### Study population

All patients diagnosed with ATTR-CA who underwent liver stiffness assessment between March 2019 and April 2023 at Rangueil Hospital, Toulouse, France, were retrospectively included.

Medical records were reviewed to confirm the diagnosis of ATTR-CA, either variant or wild-type, established by a positive  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) scintigraphy with a Perugini grade 2 or 3 in absence of monoclonal gammopathy or either a positive non-cardiac or endomyocardial biopsy for ATTR in presence of monoclonal gammopathy or a positive  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPD scintigraphy with a Perugini grade 1.<sup>6</sup> All patients underwent transthyretin genetic testing. Patients with ATTR without cardiac involvement, non-transthyretin-related amyloidosis or previously known liver disease were excluded.

We collected demographic, clinical, laboratory, electrocardiogram, transthoracic echocardiography and liver stiffness data.

This study conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Following French law on ethics, all patients were informed that their codified data would be used for this study. After validation by the data protection officer and according to the General Data Protection Regulation, the study is covered by the MR-004 and have been registered at the Toulouse University Hospital (CNIL number: 2206723 v 0).

### Liver stiffness measurement

LSM was obtained through either transient elastography or supersonic shear imaging, providing a LSM in kilopascals (kPa).

Transient elastography was performed by Fibroscan®.<sup>7</sup> The technique consists of an ultrasound transducer coupled to a vibrator axis, allowing for the creation of vibration waves (i.e. shear waves) transmitted to the liver tissues, while a pulse-echo ultrasound measure the velocity of the wave propagation. In the presence of fibrous tissue, which is stiffer than normal liver, there is a variation in shear wave velocity, which makes it possible to quantify hepatic fibrosis. Controlled attenuation parameter (CAP) in dB/m was developed, combined to

Fibroscan technology and assessed simultaneously with LSM, as a complementary parameter allowing for diagnosis of liver steatosis by estimating ultrasonic attenuation upon propagation through liver tissue. CAP cut off values of 238 dB/m, 259 dB/m and 293 dB/m were retained for S1, S2 and S3 steatosis, respectively.<sup>8,9</sup>

Supersonic shear imaging uses acoustic radiation force to generate shear waves moving through the tissue at supersonic speed. Tissue stiffness is computed from speed of shear waves travelling across the tissue. A local velocity map is then obtained through speckle tracking technique. This technique allows for the description of liver stiffness as well as viscosity, a mechanical property of tissue.<sup>10</sup>

The FIB-4 score, a noninvasive test to assess liver fibrosis was calculated according to current guidelines.<sup>11,12</sup>

The cohort was divided in two groups according to a 10 kPa liver stiffness threshold, usually consistent with advanced liver fibrosis (METAVIR score F3 or F4).<sup>7,13</sup>

## **Liver biopsies and histology**

Some of the patients with high liver stiffness measurements underwent transjugular liver biopsies, after discussion between cardiology and hepatology practitioner, considering the values of LSM. After catheterization of the middle or right hepatic vein, contrast-enhanced venography was performed in order to determine anatomy and optimal positioning for biopsy. A core of tissue was obtained with a needle pass and specimens were then suspended in formalin.

METAVIR scoring system was used in order to describe liver biopsies.<sup>13</sup> This score is composed of a two letter and two number, A referring to inflammation and ranging from A0 (no activity) to A3 (severe activity) and F describing fibrosis of liver tissues, from F0 (no fibrosis) to F4 (cirrhosis).

Amyloid deposition– tissue straining bright red with Congo red and showing birefringence upon polarization – was searched for, and congestion was reported in anatomopathological report in case of visually dilated sinusoid, at the examiner's appreciation.

## Follow-up and prognosis

Patient cohort was divided into prognosis subgroups using the National Amyloid Center staging system, using a 45 ml/min glomerular filtration rate threshold and 3000 pg/ml NT-proBNP threshold, applicable to hereditary as well as wild-type group, following the United Kingdom's National Amyloidosis Center (NAC) staging system.<sup>14</sup> In order to integrate the prognosis impact of troponin, the Grogan staging system – combination of 3000 pg/ml NT-proBNP and 0.05 ng/mL T troponin thresholds – was applied to the wild-type cohort.<sup>15</sup>

Follow up data were collected up to July 2023 for the occurrence of hospitalization for heart failure and death.

## Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation when normally distributed, median [interquartile range] and categorical variables as counts (percentage). Continuous variable differences were tested with T test when normally distributed, Wilcoxon signed rank tests in other cases, and categorical variables with Fisher's exact tests.

Survival curves were plotted according to the Kaplan-Meier method and survival analysis consisted of multi-state models considering the competitive risks represented by two absorbing states: hospitalization for heart failure and death. A LSM threshold of 10 kPa was used as the explanatory variable for death and heart failure. A log rank test was used to assess the impact of discrete variables on the occurrence of the event of interest. Cox proportional hazard models were performed for continuous variables; applicability was verified with Schoenfeld tests.

All tests were two-sided and p-values < 0.05 were considered statistically significant. Missing data were systematically reported as they were removed from the statistical analysis.

All statistical analyses were performed with R version 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Survival analysis relied on the survival package.

## RESULTS

### Whole population

Our study population consisted of 284 patients with ATTR-CA in whom LSM was performed. Two hundred and fifty-eight (91%) were ATTRwt and 26 (9%) were ATTRv. The mean age was  $83 \pm 6$  years old and 235 (83%) patients were men. One hundred and sixty-eight (59%) patients had arterial hypertension, 38 (13%) diabetes mellitus, 91 (32%) had history of coronary artery disease and 157 (55%) had a glomerular filtration rate below 60 ml/min. One hundred and ninety-five (69%) patients had supraventricular arrhythmia, mainly atrial fibrillation (91%), and 90 (31%) had a pacemaker implantation due to conduction disease. One hundred and sixteen (41%) patients had polyneuropathy occurring from the disease, either clinical or diagnosed through electromyogram. Among ATTRv, Val122Ile was the most common mutation, found in 13 (50%) patients, followed by Val30Met for 7 (27%) patients. Other mutations were Ala120Ser, Glu62Lys, His56Arg, Ile107Val, Ser77Phe and The69Ile. Globally, patients with ATTRv were  $77 \pm 7$  years old, had a median eGFR 80 ml/min [63 - 87] and NT-proBNP 1002 ng/l [277 – 1657] and a mean global longitudinal strain of  $-13.6 \pm 4.7\%$ . Gillmore staging system showed stage 1, 2 and 3 for 20 (78%), 5 (19%) and 1 (3%) patient, respectively.

LSM was obtained through transient elastography for 90 (32%) patients and supersonic shear imaging for 194 (68%) patients respectively. Median liver stiffness was 7.7 kPa [5.6 – 13.4], without significant discrepancy between LSM medians obtained through either technique in ATTRwt (7.5 vs 8.4 kPa,  $p = 0.07$ ) and ATTRv (5.5 vs 6.7 kPa,  $p = 0.17$ ) patients. Median viscosity was 2.2 Pa/s [1.8 – 2.6] for the patients assessed by supersonic shear imaging and CAP 238 dB/m [202 – 283] for those assessed through transient elastography. Median FIB-4 score was 2.29 [1.77 – 2.99].

Using a 10 kPa threshold, prevalence of a high liver stiffness measurement (HLSM) was 36%. HLSM was found in 4 (15%) patients with ATTRv and 99 (38%) patients in the ATTRwt ( $p = 0.03$ ). Liver stiffness was significantly lower among ATTRv patients in comparison to ATTRwt (6.3 and 8.0 kPa respectively,  $p = 0.009$ ), which was also the case for FIB-4 (1.80 and 2.29,  $p = 0.002$ ). A similar pattern was observed for viscosity without quite reaching statistical significance (2.0 and 2.3 Pa/s,  $p = 0.08$ ). Finally, CAP showed non-significant higher values in ATTRv patients compared to ATTRwt ones (248 and 238 dB/m respectively,  $p = 0.07$ ).

## Wild-type subgroups according to LSM

HLSM was found in 98 (38%) of ATTRwt patients. Patients' characteristics are presented in Table 2. HLSM patients were more often men, with lower body mass index and showed more frequent supraventricular arrhythmia. NT-proBNP and troponin levels were high in patients with HLSM as compared to patients with LLSM. There was no difference for renal function. Liver data showed discrepancies between groups: HLSM group presented higher transaminases levels, alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyl transferase and bilirubin compared to LLSM group. Regarding transthoracic echocardiography, patients from the HLSM group presented lower left ventricular ejection fraction, higher global longitudinal strain and a higher grade of tricuspid regurgitation. Considering treatments, patients from the HLSM group were more often treated with mineralocorticoid antagonists and furosemide. In furosemide users, doses were higher in HLSM patients ( $p = 0.001$ ).

Liver stiffness was 6.1 kPa [4.9- 7.6] and 16.4 kPa [13.2- 21.5], for LLSM and HLSM respectively, liver viscosity was 1.9 Pa/s [1.7- 2.2] and 2.6 Pa/s [2.4- 2.9], respectively ( $p < 0.0001$ ), CAP values were 250 dB/m [204- 286] and 217 dB/m [189- 247], respectively ( $p = 0.04$ ) and FIB-4 score was 2.13 [1.73- 2.77] and 2.58 [1.92- 3.45], respectively ( $p = 0.005$ ).

While NYHA status did not differ according to liver stiffness, six-minutes walking test was lower in the HLSM group compared to the LLSM group, with 300 [200 – 375] vs. 370 m [255 – 429], respectively ( $p = 0.001$ ). Peak oxygen consumption did not differ between groups but tended to be lower in the HLSM group (13.7 vs. 15.8 ml/min/kg,  $p = 0.054$ ).

## Liver stiffness and prognostic characteristics in asymptomatic patients

Among the 47 ATTRwt patients with NYHA stage 1, HLSM was found in 13 (28%) patients. In this subgroup, median NT-proBNP levels were 859 pg/mL [477 – 2115], median eGFR was 70 ml/min [52 – 80] and troponin levels were 33 ng/L [22 – 48].

## Histology

Liver biopsies were performed on 7 patients who presented with HSLM after discussion between cardiologist and hepatologist. All had ATTRwt, median LSM was 20.3 kPa (range: 12.8 - 38.3). NT-proBNP, troponin and eGFR median were 2223 pg/mL [2054 – 2822], 51 ng/L [34 – 99] and 61 ml/min [50 – 70], respectively. All patients were classified stage I or II of Gillmore as well as Grogan staging systems. All biopsies showed liver fibrosis with 4 (57%) scoring F1 and 3 (43%) scoring F2. Four (57%) biopsies showed congestion, and one (14%) was positive for amyloid deposition. None of the sample exhibited signs inflammation.

## Liver stiffness and viscosity among staging systems

Classification of patients according to Gillmore and Grogan staging systems are presented in Table 2, as well as liver stiffness, viscosity, CAP and FIB-4 score. When applying the Gillmore staging system over the wild-type cohort, 134 (52%) patients were classified as stage I, 84 (33%) of them as stage II and 40 (15%) at stage III. Prevalence of HSLM was 33%, 42% and 48% for stage I, II and III. Regarding Grogan staging system, 117 (45%) patients were stage I, 108 (42%) of them stage II and 33 (13%) stage III, with a prevalence of HSLM 28%, 42% and 61%, respectively.

Liver stiffness was significantly higher in more advanced stages in both cases. Viscosity and FIB-4 score differed between stages only according to the Grogan staging system. CAP values showed a trend toward lower values without reaching statistical significance.

## Prognostic impact of liver LSM among ATTRwt patients

Median follow-up time among ATTRwt patients was 26 months [15 – 36]. Thirty-three (13%) patients were hospitalized for heart failure: 13 (8%) among the LLSM group and 20 (20%) among the HSLM group. Thirty-eight (15%) patients died during follow up, 16 (10%) in LLSM and 22 (22%) in HSLM group. Results of event-free survival for hospitalization and all-cause death are presented in Figure 1.

A HSLM was associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: HR of 3.00 [1.41- 6.41] ( $p = 0.004$ ), and death: HR 2.50 [1.30- 4.79] ( $p = 0.006$ ). Other variables associated with hospitalization for heart failure were age, liver viscosity, FIB-4 score, NT-proBNP > 3000

pg/mL, troponin > 50 ng/L, eGFR < 45 ml/min, anticoagulant treatment and furosemide dose (Table 4). Same variables were associated with all-cause mortality, except for liver viscosity, and to which were added NYHA stage, supraventricular arrhythmia, alkaline phosphatase > 129 UI/L and left ventricular ejection fraction. (Table 5). After adjusting for age, NT-proBNP, eGFR and troponin, a HLSM was still associated to an increased risk of hospitalization for heart failure, with a HR of 2.41 [1.05- 5.55] ( $p = 0.04$ ), but no longer for death, with a HR of 1.67 [0.83 – 3.35], ( $p = 0.15$ ).

### **Integration of liver stiffness assessment in current staging system**

The survival curves integrating HLSM to NT-proBNP > 3000 pg/mL and eGFR < 45 ml/min thresholds, defining a four-stratum staging system depending on the number of pejorative criteria met, are presented in Figure 2. The survival model of such staging with adjustment for age was found to be overall significant for both hospitalization and death.

Regarding hospitalization for heart failure, and taking stage 1 as the reference, stage 2, 3 and 4 provided an HR of 3.58 [1.03 – 12.44], ( $p = 0.04$ ); 4.18 [1.16 – 15.00], ( $p = 0.03$ ) and 6.14 [1.48 – 25.56], ( $p = 0.01$ ), respectively. Regarding death, and taking stage 1 as the reference, stage 2, 3 and 4 provided an HR of 2.13 [0.73 – 6.15], ( $p = 0.16$ ); 4.58 [1.65 – 12.68], ( $p = 0.003$ ) and 3.79 [1.12 – 12.83], ( $p = 0.03$ ), respectively.



## DISCUSSION

This study finds a prevalence of HLSM of 36% in a population 284 patients with ATTR-CA patients, with a higher prevalence among patients ATTRwt compared to ATTRv (38% vs 15%,  $p = 0.02$ ). ATTRv patient show better prognosis parameters, and 78% of them are classified as stage I following the Gillmore staging system. ATTRwt patients with HLSM have higher global longitudinal strain, NT-pro BNP and troponin levels. HLSM is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure and death. After adjustment for age, eGFR troponin and NT-proBNP thresholds, only hospitalization for heart failure remains associated with HLSM.

In this study, the few liver biopsies taken as part of routine care systematically showed fibrosis. The histological fibrosis score was lower than expected from the LSM. This discrepancy suggests that other factor than fibrosis contribute to and enhance LSM results. Congestion is frequently described, suggesting that increased levels of LSM could be related to heart failure. This hypothesis is concordant with higher prevalence of moderate or higher tricuspid regurgitation and the higher NT-proBNP levels in the HLSM group. This is consistent with previous studies showing that LSM is increased in case of volume overload linked to heart failure<sup>16,17,18</sup>, with an absence of correlation with histologic liver fibrosis. LSM is also found to reflect increased central venous pressure and liver congestion in patients presenting with heart failure.<sup>18</sup> Chronic high venous pressure could result in intestinal congestion and therefore lead to malabsorption and denutrition. Although there was no difference in terms of albumin levels, patients from the HLSM presented significantly lower body mass index, which might be related to malnutrition in such population. Interactions between liver and cardiac function are numerous<sup>17</sup>, and studies are supportive of this hypothesis, the origin of cachexia in heart failure being possibly related to intestinal congestion.<sup>19</sup> In our study, among the patients with NYHA stage 1, 28% show HLSM consistent with higher NT-proBNP levels suggesting congestion despite the absence of heart failure symptoms. Finally, in patients with ATTR-CA, LSM could be an useful tool to better assess congestive state; NT-proBNP being an imperfect biomarker, and being elevated not only in relation to high ventricular filling pressure but also due to myocyte damage in relation to the extracellular deposits of amyloid fibrils.<sup>20</sup>

In addition to higher congestive state, patients with HLSM appear to present more advanced ATTR-CA and poorer prognosis. They are more frequently hospitalized for heart failure, death rate is higher and they show more advanced stages of the disease with poorer

prognosis markers according to the Gillmore and Grogan staging systems. Previous studies explored the prognosis value of LSM in patient with heart failure, and showed increased of hospitalization for heart failure as well as all-cause mortality.<sup>18,21–24</sup>

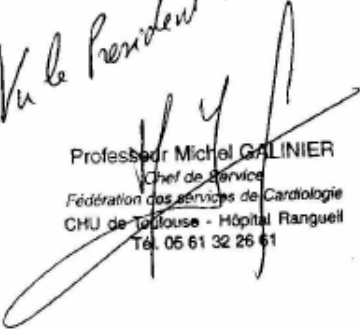
## **Limitations**

This study presents all the limitations associated with retrospective, single-site studies. Two different techniques were used to perform LSM, which could induce biased result. The modest number of patients included lead to a lack of power, and we could not perform adjustment with more than a few variables considering the few numbers of hospitalization and death among population. Finally, the ATTRv population could not be studied for prognosis due to the small number of patients, dedicated studies would be interesting to investigate prognosis in patients with increased LSM in this population. LSM might be a useful value to integrate in a more global prognosis score, allowing for personalized follow-up and estimation of individual risk.

# CONCLUSION

Anomalies of liver stiffness measurements are frequent among patients with ATTR-CA. Values over 10 kPa are associated with advanced stage of ATTR-CA and increase the risk of hospitalization for heart failure and death among patients with ATTRwt. Liver elastography assessment in patients known for ATTR CM could be a useful tool in order to better assess congestion, and distinguishing patients of poorer prognosis and needing increased surveillance. Further studies are needed to explore the origin of such liver stiffness, for confirmation of prognosis significance as well as exploration of physiological consequences of such anomalies.

*le 17/07/2023*  
Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maieutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY  


*Vu le Président du Jay*  
Professeur Michel GALINIER  
Chef de Service  
Fédération des services de Cardiologie  
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil  
Tél. 05 61 32 26 61  


## TABLES

**Table 1- Baseline characteristics of ATTRwt patients**

	ATTRwt	LLSM	HLSM	p value
Population	n = 258	n = 160	n = 98	
Age, y	84 ± 6	84 ± 7	85 ± 6	0.14
Male, n (%)	214 (83)	126 (79)	88 (90)	<b>0.03</b>
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.3 ± 3.6	25.7 ± 3.8	24.6 ± 3.2	<b>0.046</b>
<b>Liver assessment</b>				
Liver stiffness, kPa	8.0 [5.7 - 13.9]	6.1 [4.9 - 7.6]	16.4 [13.2- 21.5]	
Liver viscosity, Pa/s	2.3 [1.8 - 2.6]	1.9 [1.7 - 2.2]	2.6 [2.4 - 2.9]	<b>&lt; 0.0001</b>
CAP, dB/m	238 [201 - 283]	250 [204 - 286]	217 [189 - 247]	0.07
FIB-4	2.29 [1.77 - 2.99]	2.13 [1.73 - 2.77]	2.58 [1.92 - 3.45]	<b>0.005</b>
<b>Functional evaluation</b>				
NYHA status, n (%)				0.16
I, n(%)	47 (18)	34 (21)	13 (13)	
II, n(%)	162 (63)	100 (63)	62 (64)	
III, n(%)	49 (19)	26 (16)	23 (23)	
<b>Past medical history</b>				
Arterial hypertension, n (%)	157 (61)	102 (64)	55 (56)	0.24
Diabetes mellitus, n (%)	38 (15)	27 (17)	11 (11)	0.39
Coronary artery disease, n (%)	88 (34)	59 (37)	29 (30)	0.28
Stroke, n (%)	31 (12)	18 (11)	13 (13)	0.69
Neurological impairment, n (%)	101 (39)	61 (38)	40 (41)	0.69
Supraventricular arrhythmia, n (%)	182 (71)	98 (62)	84 (86)	<b>0.0001</b>
Pacemaker, n (%)	83 (32)	51 (32)	32 (33)	0.93
<b>Laboratory data</b>				
eGFR (CKD-EPI), mL/min	53 [41 - 70]	56 [41 - 72]	53 [41 - 67]	0.35
NT-proBNP, pg/mL	2039 [1027 - 3610]	1549 [769 - 3039]	2822 [1872 - 4646]	<b>&lt; 0.0001</b>
Troponin, ng/L	47 [33 - 74]	44 [29 - 64]	62 [39 - 84]	<b>0.0001</b>
AST, UI/L	26 [22 - 32]	25 [20 - 30]	28 [24 - 36]	<b>0.0001</b>
ALT, UI/L	23 [17 - 29]	22 [17 - 27]	25 [18 - 31]	<b>0.02</b>
GGT, UI/L	52 [28 - 108]	37 [23 - 59]	93 [57 - 189]	<b>&lt; 0.0001</b>
ALP, UI/L	81 [62 - 106]	75 [58 - 93]	95 [73 - 135]	<b>&lt; 0.0001</b>
Bilirubin, mmol/L	9.3 [7 - 13.3]	8.8 [6.5 - 11.5]	11.9 [8.5 - 16.2]	<b>&lt; 0.0001</b>
Albumin, g/L	41 [38 - 42]	41 [39 - 43]	40 [38 - 42]	0.53

Echocardiographic parameters				
LVEF, %	55 [46 - 62]	57 [50 - 63]	52 [43 - 60]	<b>0.008</b>
GLS, %, n = 250	-12.1 ± 3.9	-12.8 ± 3.9	-10.9 ± 3.6	<b>0.0001</b>
TR > 1/5, n (%)	10 (3)	3 (2)	7 (7)	<b>0.045</b>
IVS, mm	15 [14 - 17]	15 [14 - 17]	16 [14 - 18]	0.10
E/e' ratio, n = 255	12.9 [10.0 - 16.7]	12.2 [9.1 - 16.3]	14.3 [10.8 - 18]	<b>0.01</b>
Treatments				
Tafamidis, n (%)	254 (98)	159 (99)	95 (97)	0.16
Anticoagulant, n (%)	184 (72)	101 (64)	83 (85)	<b>0.0006</b>
Antiarrhythmic, n (%)	62 (24)	41 (26)	21 (21)	0.55
ACEI, n (%)	108 (42)	71 (45)	37 (38)	0.19
MRA, n (%)	76 (29)	36 (22)	40 (40)	<b>0.002</b>
Furosemide, n (%)	207 (80)	119 (75)	88 (90)	<b>0.003</b>
Furosemide dose, mg	80 [40 - 125]	40 [40 - 120]	80 [40 - 250]	<b>&lt; 0.0001</b>

Table 1 – ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, CAP: controlled attenuation parameter, eGFR: estimated glomerular filtration rate, GGT: gamma glutamyl transferase, GLS: global longitudinal strain, IVS: interventricular septum, LVEF: left ventricular ejection fraction, MRA: mineralocorticoid antagonist, TR: tricuspid regurgitation

Table 2 – Noninvasive testing of liver tissue properties according to prognostic stages of ATTRwt patients

Population	Stage I	Stage II	Stage III	p value
Gillmore staging	n = 134	n = 84	n = 40	
Liver stiffness, kPa	6.9 [5.3 - 11.9]	9.0 [5.8 - 16.6]	9.4 [6.7 - 16.9]	<b>0.006</b>
Liver viscosity, Pa/s	2.1 [1.8 - 2.5]	2.4 [1.8 - 2.7]	2.3 [2.1 - 2.6]	0.17
CAP, dB/m	253 [202 - 307]	238 [205 - 255]	225 [153 - 253]	0.18
FIB-4 score	2.27 [1.75 - 2.73]	2.17 [1.74 - 3.15]	2.5 [1.86 - 4.04]	0.07
Grogan staging	n = 117	n = 108	n = 33	
Liver stiffness, kPa	6.6 [5.2 - 10.6]	9.1 [6.1 - 16.2]	12.1 [7.4 - 21.4]	<b>&lt; 0.0001</b>
Liver viscosity, Pa/s	2.0 [1.7 - 2.4]	2.4 [2.0 - 2.6]	2.6 [2.3 - 3.0]	<b>&lt; 0.0001</b>
CAP, dB/m	253 [212 - 305]	228 [195 - 274]	225 [205 - 247]	0.18
FIB-4 score	2.15 [1.62 - 2.69]	2.45 [1.81 - 3.15]	2.47 [1.83 - 3.57]	<b>0.03</b>

Table 2 - CAP: controlled attenuation parameter

**Table 3 – Predictors of hospitalization for heart failure**

Hospitalization for heart failure	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
<b>Patients characteristics</b>				
Age	1.21 [1.11 - 1.32]	<b>&lt; 0.0001</b>	1.18 [1.08 - 1.30]	<b>0.0003</b>
Male	0.73 [0.29 - 1.81]	0.49		
Body mass index	0.91 [0.79 - 1.06]	0.25		
<b>Liver assessment</b>				
Liver stiffness > 10 kPa	3.00 [1.41 - 6.41]	<b>0.004</b>	2.41 [1.05 - 5.55]	<b>0.04</b>
Liver viscosity	2.11 [1.01 - 4.40]	<b>0.047</b>		
CAP	0.99 [0.99 - 1.01]	0.88		
FIB-4	1.61 [1.27 - 2.03]	<b>&lt; 0.0001</b>		
<b>Functionnal evaluation</b>				
NYHA stage	6.13 [0.95 - 39.50]	0.056		
6 minutes walk test	0.99 [0.99 - 0.99]	<b>0.0008</b>		
POC	0.85 [0.75 - 0.96]	<b>0.01</b>		
<b>Past medical history</b>				
Supraventricular arrhythmia	2.51 [0.87 - 7.27]	0.09		
<b>Laboratory data</b>				
eGFR < 45 mL/min	2.20 [1.02 - 4.72]	<b>0.04</b>	1.30 [0.62 - 2.74]	0.49
NT-proBNP > 3000 pg/mL	2.67 [1.27 - 5.60]	<b>0.009</b>	1.06 [0.46 - 2.44]	0.90
Troponin > 50 ng/L	3.95 [1.58 - 9.91]	<b>0.003</b>	2.01 [0.73 - 5.52]	0.18
GGT > 59 UI/L	1.25 [0.59 - 2.65]	0.57		
ALP > 129 UI/L	2.20 [0.74 - 6.54]	0.16		
Bilirubin > 20 mmol/L	2.40 [0.49 - 11.81]	0.28		
<b>Echocardiographic parameters</b>				
LVEF	0.96 [0.92 - 1.00]	0.06		
GLS	0.99 [0.90 - 1.11]	0.96		
TR moderate or worse	0.74 [0.11 - 5.00]	0.76		
<b>Treatments</b>				
Anticoagulant	2.52 [1.41 - 4.50]	<b>0.002</b>		
MRA	1.46 [0.68 - 3.15]	0.33		
Furosemide	2.35 [0.84 - 6.59]	0.10		
Furosemide dose	1.11 [1.06 - 1.16]	<b>&lt; 0.0001</b>		

Table 3 - ALP: alkaline phosphatase, CAP: controlled attenuation parameter, eGFR: estimated glomerular filtration rate, GGT: gamma glutamyl transferase, GLS: global longitudinal strain, LVEF: left ventricular ejection fraction, MRA: mineralocorticoid antagonist, TR: tricuspid regurgitation, P value < 0.05 are in bold

**Table 4 – Predictors of all-cause mortality**

All-cause mortality	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Patients characteristics				
Age	1.17 [1.09 - 1.25]	<b>&lt; 0.0001</b>	1.13 [0.83 - 3.35]	<b>0.002</b>
Male	0.91 [0.40 – 2.07]	0.82		
Body mass index	0.91 [0.82 - 1.01]	0.07		
Liver assessment				
Liver stiffness > 10 kPa	2.50 [1.30 - 4.79]	<b>0.006</b>	1.67 [0.83 - 3.35]	0.15
Liver viscosity	1.36 [0.57 - 3.21]	0.49		
CAP	0.99 [0.99 - 1.00]	0.23		
FIB-4	1.66 [1.37 - 2.01]	<b>&lt; 0.0001</b>		
Functionnal evaluation				
NYHA stage, n (%)	8.12 [1.72 - 38.31]	<b>0.008</b>		
6 minutes walk test	0.99 [0.98 - 0.99]	<b>&lt; 0.0001</b>		
POC	0.88 [0.77 - 0.99]	<b>0.048</b>		
Past medical history				
Supraventricular arrhythmia	2.67 [1.04 - 6.87]	<b>0.04</b>		
Laboratory data				
eGFR < 45 mL/min	1.98 [1.03 - 3.81]	<b>0.04</b>	1.06 [0.53 - 2.11]	0.87
NT-proBNP > 3000 pg/mL	3.43 [1.78 - 6.62]	<b>0.0002</b>	1.57 [0.75 - 3.28]	0.23
Troponin > 50 ng/L	4.62 [2.03 - 10.53]	<b>0.0003</b>	2.44 [1.00 - 5.91]	<b>0.049</b>
GGT	1.55 [0.81 - 2.96]	0.18		
ALP	2.62 [1.18 - 5.82]	<b>0.02</b>		
Bilirubin	2.14 [0.66 - 7.01]	0.21		
Echocardiographic parameters				
LVEF	0.96 [0.94 - 0.99]	<b>0.01</b>		
GLS	0.95 [0.87 - 1.04]	0.31		
TR moderate or worse	1.70 [0.52 - 5.55]	0.38		
Treatments				
Anticoagulant	2.45 [1.39 - 4.31]	<b>0.002</b>		
MRA	1.58 [0.82 - 3.05]	0.17		
Furosemide	2.14 [0.79 - 5.83]	0.14		
Furosemide dose	1.12 [1.08 - 1.16]	<b>&lt; 0.0001</b>		

Table 4 - ALP: alkaline phosphatase, CAP: controlled attenuation parameter, eGFR: estimated glomerular filtration rate, GGT: gamma glutamyl transferase, GLS: global longitudinal strain, LVEF: left ventricular ejection fraction, MRA: mineralocorticoid antagonist, TR: tricuspid regurgitation, P value < 0.05 are in bold

# FIGURES

Figure 1- Survival analysis of ATTRwt patients according to LSM

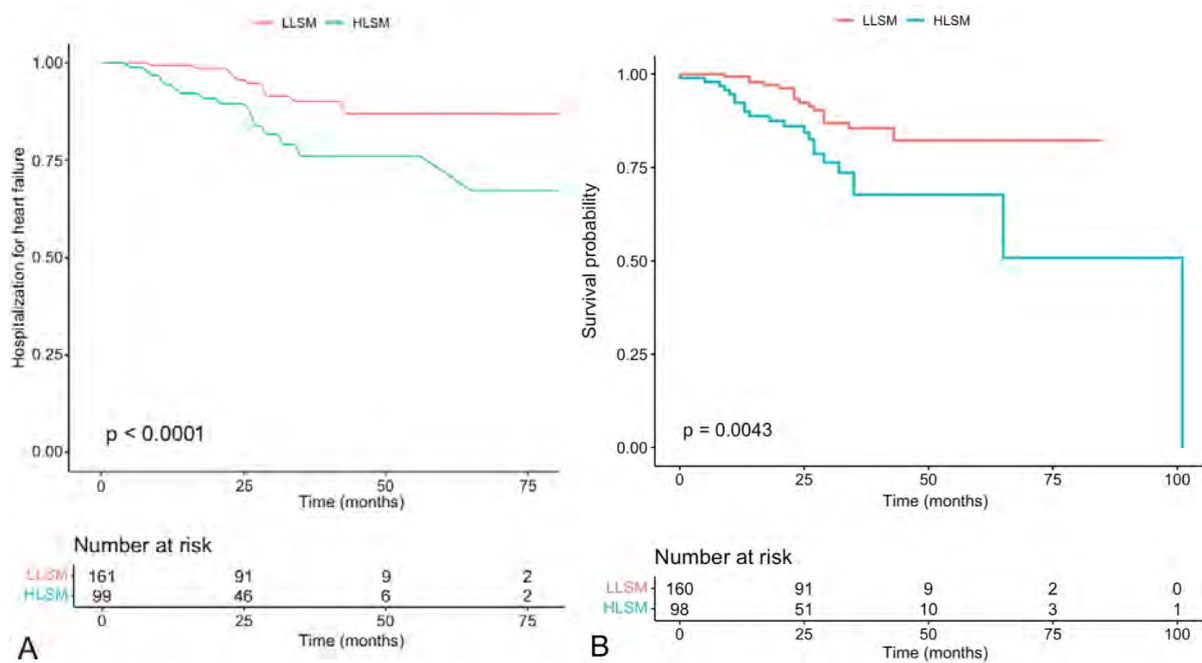
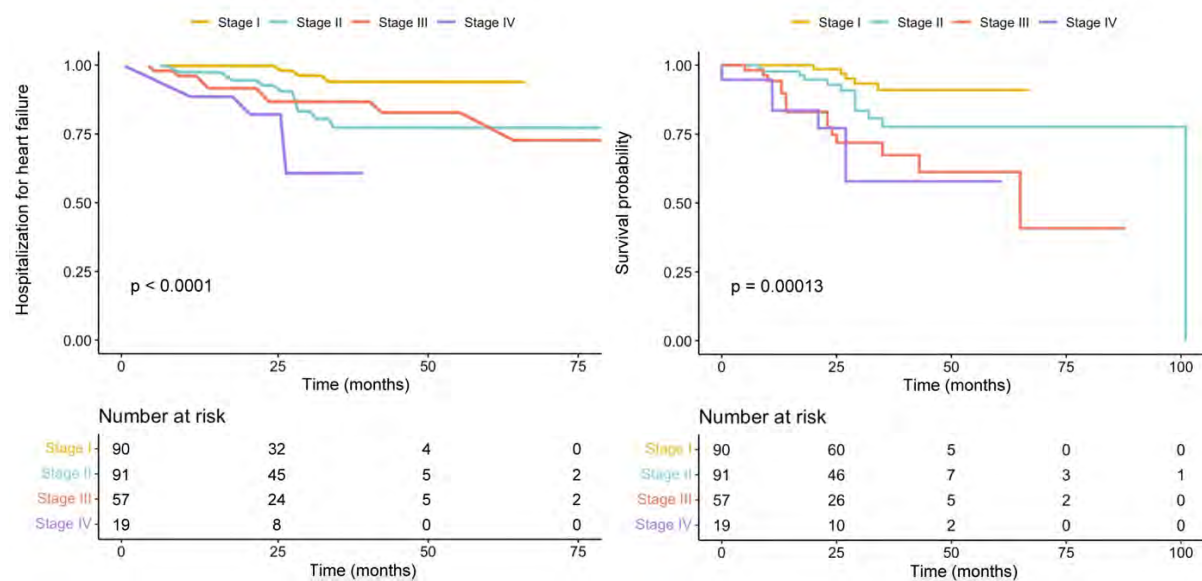


Figure 1 – A: Kaplan Meier curves of hospitalization for heart failure, B: Kaplan Meier curves of all-cause mortality, ATTRwt: wild type transthyretin cardiac amyloidosis, LLSM: low liver stiffness measurement, HLSM: high liver stiffness measurement

Figure 2 – Survival of ATTRwt population upon stratification over NT-proBNP, eGFR and LSM





## ANNEXE

### ESC Heart Failure

#### Prevalence and prognostic value of liver stiffness measurement anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Prevalence and prognostic value of liver stiffness measurement anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Olivier Lairez, MD, PhD University hospital of Toulouse Toulouse, Occitanie FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University hospital of Toulouse
Corresponding Author's Secondary Institution:	
Corresponding Author E-Mail:	lairez@gmail.com
First Author:	Emmanuelle Lointier, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Emmanuelle Lointier, MD Eve Cariou, MD Maxime Beneyto, MD Pauline Fournier, MD Yoan Lavie-Badie, MD Damien Eyharts, MD Christophe Bureau, MD, PhD Olivier Lairez, MD, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Background – Amyloidosis is a systemic disease resulting from the deposition of amyloid fibrils in tissues and organs, leading to their dysfunction. Transthyretin amyloidosis (ATTR) mainly affects the heart and nerves. In the case of cardiac involvement, laboratory liver anomalies are common, however their significance is unknown hitherto. The aim of this study was to investigate the prevalence, clinical significance in relation to cardiac involvement and prognostic value of liver stiffness measurement (LSM) anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA).</p> <p>Methods and Results – Two hundred and eighty-four patients with ATTR-CA — 26 (9%) hereditary variant ATTR, 258 (91%) wild-type ATTR — and systematic LSM were retrospectively included. Median LSM was 6.3 kPa [5.1 – 7.2] and 8.0 kPa [5.7 – 13.9] among patients with ATTRv and ATTRwt respectively (p = 0.009). A LSM over a 10 kPa threshold was considered as pathological and was found in 4 (15%) and 98 (38%) patients with ATTRv and ATTRwt respectively (p = 0.02). Liver biopsies showed less advanced stages of fibrosis than expected by LSM. Among patients with ATTRwt, high LSM was more frequent in advanced stages of ATTR-CA and was associated with increased risk of hospitalization for heart failure after multivariate analysis with a hazard ratio of 2.41 [1.05 - 5.55] (p = 0.04). Among patients with NYHA stage 1, 28% presented high LSM associated with high NT-proBNP levels. Integration of high LSM with NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate with threshold of 3000 pg/ml and 45 ml/min, respectively, provided a better estimate of patient survival.</p> <p>Conclusion - LSM over 10 kPa is found in up to 36% of patients with ATTR-CA and is associated with advanced stages of CM and increased risk for hospitalization for heart</p>

	failure in ATTRwt patients. High LSM could be a marker of subclinical congestion, even in asymptomatic patients.
<b>Suggested Reviewers:</b>	Erwan Donal, MD, PhD University Hospital Centre Rennes erwan.donal@chu-rennes.fr Specialist of cardiac amyloidosis
	Antoine Jobbe Duval, MD Civil Hospices of Lyon antoine.jobbe-duval@chu-lyon.fr Specialist of cardiac amyloidosis
<b>Author Comments:</b>	<p>Dear Editor-In-Chief,</p> <p>Enclosed please find for your consideration our manuscript entitled 'Prevalence, clinical significance and prognosis value of liver stiffness measurement anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis' as an original article.</p> <p>On behalf of my co-authors, I am submitting the enclosed material for possible publication in ESC Heart Failure. 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. None of the authors has any conflict of interest to disclose in relation to this work.</p> <p>In this study, we measured liver stiffness in 284 patients with transthyretin cardiac amyloidosis, including 258 wild-type patients. We found a prevalence of pathological liver stiffness in 38% of wild-type patients. These patients had more severe echocardiographic cardiomyopathy and poorer prognostic indices. The prognosis assessment showed that increased liver stiffness is associated with an increased risk of hospitalization and mortality. We discuss these results in the light of the fact that increased liver stiffness is a sign of congestion and not of liver damage itself, either from amyloidosis or cardiac liver cirrhosis (few patients underwent liver biopsy). This measurement could be used to better assess patients' congestive state and refine prognosis.</p> <p>We look forward to your response.</p> <p>Best regards, Olivier Lairez, MD, PhD</p>



## *Serment d'Hippocrate*

*«Au moment d'être admis(e) 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 leur 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. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»*

---

**PREVALENCE, SIGNIFICATION CLINIQUE ET VALEUR PRONOSTIQUE DES ANOMALIES DE L'ELASTICITE HEPATIQUE DANS L'AMYLOSE CARDIAQUE A TRANSTHYRETINE**

---

L'amylose est une maladie systémique résultant du dépôt de fibrilles amyloïdes entraînant le dysfonctionnement des organes. L'amylose à transthyrétine affecte principalement le cœur et les nerfs. Dans le cadre de l'atteinte cardiaque, des anomalies du bilan hépatiques sont fréquentes, dont la signification est jusqu'à présent inconnue. L'objectif de cette étude était d'investiguer la prévalence, la signification clinique en lien avec l'atteinte cardiaque et la valeur pronostique des anomalies d'élasticité hépatique dans cette population

Deux cent quatre-vingt-quatre patients atteints d'ATTR-CA—26 ATTR mutée, 258 (91%) ATTR sauvage—et ayant bénéficié d'une mesure d'élasticité hépatique par élastographie ont été inclus de manière rétrospective. La médiane de la LSM était de 6,4 kPa [5,1 - 8,1] et 7,9 kPa [5,7 - 13,9] chez les patients atteints de variante ATTR et d'ATTR de type sauvage, respectivement. Une LSM supérieure à un seuil de 10 kPa était considérée comme pathologique et a été observée chez 15% et 38% des patients atteints d'ATTR mutée (ATTRv) et d'ATTR sauvage (ATTRwt), respectivement. Les biopsies hépatiques ont montré des stades de fibrose moins avancés que ne le prévoyait l'élastographie. Chez les patients atteints d'ATTRwt, une LSM élevée était plus fréquente au sein des stades avancés d'ATTR-CA et était associée à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque après analyse multivariée, avec un hazard ratio (HR) de 2,41 [1,05 - 5,55] ( $p = 0,04$ ). Chez les patients de stade 1 de la NYHA, 28% présentaient une LSM élevée, associée à des taux élevés de NT-proBNP. L'intégration d'un LSM élevée au NT-proBNP et au débit de filtration glomérulaire, avec un seuil de 3000 pg/ml et 45 ml/min respectivement, fournissait une meilleure estimation de la survie des patients.

Une mesure d'élastographie hépatique supérieure à 10 kPa est fréquente et est associée à des stades avancés de la pathologie et à un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients ATTRwt.

---

**Prevalence, clinical significance and prognosis value of liver elasticity anomalies in transthyretin cardiac amyloidosis**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : amylose cardiaque à transthyrétine, fibrose hépatique, Fibroscan, pronostique, insuffisance cardiaque

---

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

---

Directeur de thèse : Docteur Eve CARIOU