

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1612

THÈSE

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

FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MORTALITE DANS LES 6
MOIS SUIVANT LE DIAGNOSTIC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
D'UNE AMYLOSE CARDIAQUE AL

Présentée et soutenue publiquement

par

Laurence BARDE

Le 10 septembre 2021

Directeur de thèse : Dr Eve CARIOU

Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ

Madame le Docteur Eve CARIOU

Madame le Docteur Pauline FOURNIER

Monsieur Docteur Antoine HUART

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
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. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	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. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
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. ROQUE-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. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

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

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

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

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	P.U. Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme MALAUAUD Sandra	
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

REMERCIEMENTS AU JURY

Professeur Galinier, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre investissement pour vos patients et vos internes ainsi que votre sens clinique pointu sont une source de respect. Vos visites énergiques du mardi avec quelques notes de « catalanité » font partie des moments forts de mon internat.

Olivier, j'ai eu la chance de te connaître dès le premier semestre de mon internat. Tu m'as « parrainée » et tes conseils sont toujours très précieux pour moi ! En dehors de tes qualités médicales pures et de ton investissement pour les internes, ta vision humaniste de la médecine m'a beaucoup inspirée. Je te souhaite tout le meilleur dans ta nouvelle aventure.

Eve, tu as été dès le début de mon internat un modèle de savoir, de rigueur et de travail. J'apprécie particulièrement que tu places toujours l'intérêt du patient au premier plan. Même si tu ne m'as pas épargné avec ton humour piquant et quelques mauvais coups au foot j'ai énormément apprécié travailler pendant ces 4 ans et pour cette thèse. Un très grand merci !

Pauline, la pépite de découverte tardive. C'était un réel plaisir d'apprendre à tes côtés pendant ces 6 mois à la 13 qui resteront les meilleurs de mon internat. Merci pour ta bienveillance, ta simplicité et ton humour. Tu es une femme et un médecin d'exception.

Antoine, tu m'as permis d'avoir un regard extra cardiologique sur ce travail. Merci pour ta grande disponibilité et l'aide précieuse que tu m'as apporté.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

Elisabeth, ma première chef de clinique qui restera inégalée, c'était une chance de commencer mon internat à tes côtés.

Marine, véritable « pilier » du début de mon internat. Tu as été une chef géniale et je n'oublierai pas ces visites sous les airs de maître Gims, ces appels loufoques et ces foots violents.

Clémence, alias Marie Jeanne, tu as fait régner la douceur, la confiance et les fous rires sur nos 7 mois à l'USIC. Comment oublier ces furieux coups de clapets de téléphone qui ont rythmé notre semestre ?

Merci également à **Caroline**, la force tranquille & **Clément**, le passionné pour ce semestre riche en apprentissage qui restera parmi les meilleurs de mon internat.

Romain, alias le cardiologue parfait. Merci pour ces 3 mois (bien trop courts) riches en apprentissage mais aussi en attaques moqueuses : Happy Barde toujours à ton service.

Philippe, à la passion rythmologique inspirante, tu as apporté de la fantaisie et de l'humour à toutes mes journées d'HDJ.

Aux imageurs : **Virginie**, alias el Gato Negro, merci pour ces quelques gardes certes sportives mais toujours dans la bonne humeur. **Yoan**, malgré le fait que j'ai failli un jour te couper (malencontreusement) la langue, je te remercie pour ton talent fou de pédagogue.

A **Isabelle, Simon, Vincent, Jean Phi & Mathieu**, la dream team, merci pour ces 6 mois à Saint Gaudens qui m'ont fait découvrir une autre vision de la cardiologie.

A **Youssef, Michel, Denis, Pierre et Medhi** qui m'ont si bien accueillie & protégée à Carcassonne, merci pour ces 6 mois magnifiques.

Laure, presque coloc aux talents multiples : cardiologue brillante, grande sportive, orchestre à elle seule et fin palais (c'est du safran). Tu m'as fait rire pendant ces 4 ans avec ton humour décalé & nos aventures loufoques. Je suis ravie que tu aies trouvé ta voie et tu peux compter sur moi pour venir te renverser un verre de Bailey jusqu'à Thonon les Bains.

Henri, ton esprit taquin et ton sens aiguisé (et suranné) de la formule auront agrémenté avec bonheur ces 4 années d'internat. Même si ton tempérament de flibustier m'aura souvent donné du fil à retordre je ne me lasserai jamais de tes saillies lumineuses. N'oublions pas toujours plus, jamais assez et... j'oublie toujours le dernier.

Laetitia, co-interne dans la difficulté avec qui j'ai partagé les regards noirs, le décompte de fin de stage et l'apprentissage par cœur du Maître.

Clarisse, avec qui j'ai fait plus de foot que de la cardio et dont je salue le statut de meilleure footballeuse de l'histoire de la cardiologie toulousaine.

Maxime, notre futur PU à l'excellent second degré avec qui j'ai apprécié ces quelques jours de travail acharné (ou de bières) à Montpellier.

Arthur, avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler mais chez qui j'apprécie le sourire malicieux et la sérénité.

Kim, LE coup de coeur dès le premier jour de mon internat, mon indissociable et indispensable complice depuis. Qu'auraient été ces 4 ans sans ton sens de l'exagération légendaire, tes expressions déformées (voire inventées), ce démon contagieux et l'unique traductrice de mon marmonnement infernal ? Tu es, comme tout le monde s'accorde à le dire d'ailleurs, comme ma soeur.

Thibaut, alias La (petite) Guitte, la crème de la crème de la cardiologie toulousaine. C'était un vrai plaisir de travailler avec toi pendant 1 an. Longue vie aux pauses thé / débrief.

Emma, alias Biquet Biquet Miaouh (hurlé du fond du couloir à l'USIC), avec son terrible regard malicieux qui a la caractéristique d'être à la fois cardiologue, réanimatrice et guide de haute montagne. Tu resteras pour moi la référence en drainage péricardique.

Alex, alias Scripi, dont le talent pour les imitations égale presque celui en rythmologie. Tes fous rires & ta bonne humeur ont contribué à faire de nos 7 mois à l'USIC un semestre exceptionnel.

Antoine, tu es probablement mon seul concurrent pour la médaille d'or du plus grand râleur. Merci pour ces 6 mois à la 13 plein de bienveillance, de cafés au RelaiH et d'éducation au rap français.

Slimane, l'homme toujours de bonne humeur, toujours un régal de râler en ta compagnie..

Kevin, meilleur cointerne (et poseur de SEES) de cette grande époque des gardes à deux.

Ghali, alias radi, ramil ou encore djallil, premier co-interne qui restera intouchable, je n'oublierai jamais ces fous rires du premier jour. Indissociable de ce bon Florent, la bonté incarnée, merci à vous deux pour ces moments toujours agréables.

Marion, alias Babar, qui, telle une grande soeur, a fait mon éducation autant pour mes premiers pas d'interne que pour le vin gaillacois. Qui sait ce que j'aurai pu devenir sans tes brimades...

Clara, pépite amatrice de bon vin découverte en périph & précieusement gardée depuis. Merci également à toutes mes cointernes de Saint Gaudens, **Alice, Marie, Lucien, Marie Jo, Guillemette et Cassandre** pour ces 6 premiers mois de périph.

Adeline, « Frayssinet », la douceur incarnée, parmi les plus belles rencontres de ces 4 ans. On ira en enfer ensemble c'est sûr !

Un grand merci à **Mathilde** mon endoc préférée ; **Céline** et ce fameux rire communicatif ; **Laulau**, coloc à la bonne humeur permanente, vous avez rendu exceptionnel ce semestre à Carca.

Louise alias Louise Castex, ma chir-infectio-cardio-neuro-gériatre préférée. Tu seras une grande gériatre.

Montse, vent de fraîcheur venu à la fois d'Espagne & du Québec, la preuve qu'on peut être brillant, humble & sympathique.

Romane, alias Fufu ou Fuf la Rage, mon terrible double rencontré il y a presque 10 ans qui fait partie des piliers de mes années médecine.

Arnaud, ma valeur sûre depuis l'externat, frère d'adoption, j'ai rarement connu une aussi belle personne. J'ai hâte qu'on aille enrichir notre liste de souvenirs loufoques si possible sans grêle, vent ou pluie ...

Ariane, alias le Petit Riri, l'amie fidèle au caractère de feu et aux exploits inoubliables en soirée. Je te remercie encore pour ce panneau stop qui est resté de nombreux mois de mon appart. Tu es pour beaucoup dans ma réussite.

Clémence, amie depuis le premier jour de ma première année de médecine et membre de la fameuse sous colle du lundi en D4.

Charlotte, alias le Bern, membre de la famille de Clermont que j'aurai beaucoup aimé amener avec moi à Toulouse. Tu as contribué à faire de ma D4 une année presque agréable « quel calvaire ».

Martin, mon premier fidèle ami Clermontois devenu dentiste que j'ai toujours plaisir à retrouver.

Lima, que j'ai eu le plaisir de retrouver à Clermont après ce mois inoubliable New yorkais. Sans tes rires et tes loufoqueries je n'aurai pas eu ma P1 c'est sûr.

Claudia, la plus marseillaise des clermontoises, star du Trolley.

Alexis, vieux frère qui m'a supporté (merci !!) pendant toutes ces longues études et que j'adore embêter aux 4 coins du monde. Bon quand est-ce qu'on habite sur le même continent ?!

Marie, Tix, avec qui j'ai partagé des années folles. Tu es un petit bijou.

Sébastien, alias Sir B, modèle de résilience et fidèle ami. Nos rendez-vous sont toujours de si bons moments.

Coralie, le petit rayon de soleil toujours souriant et de bonne humeur.

Carla, ma plus vieille amie (20 ans quand même), qui reste un de mes rocs malgré la distance. Très fière de continuer à perpétuer la coopération cardio-néphrologique Vela Barde (à défaut d'avoir continué notre brillante carrière en Latin).

Ludo et Do, merci pour ce mois exceptionnel à Montréal & ces nombreuses repas par la suite. Vous formez, avec les deux terreurs, une famille magnifique.

A mes parents, si différents et complémentaires, qui m'ont porté et supporté pendant ces 10 longues années. Rien n'aurait été possible sans vous. Merci de m'avoir donné le « goût des autres ».

A mon frère, le second degré incarné, à l'intelligence et l'humilité naturelles. J'espère que tu ne deviendras pas le « Chat de Bercy ».

A mes grands-parents, grâce à qui j'ai probablement mes plus beaux souvenirs d'enfance et qui ont tous à leur façon partagé un bout de mes études. Merci pour tout.

A Réjane, Michel & Pierre, parrain & marraine de cœur, merci pour votre soutien et ces moments précieux depuis 27 ans.

1. Résumé	12
2. Abréviations	13
3. Introduction.....	14
4. Méthodes	15-17
5. Résultats	17-19
6. Discussion	19-22
7. Conclusion	22
8. Références	23-27
9. Annexes	28-72

Facteurs pronostiques liés à la mortalité dans les 6 mois suivant le diagnostic chez les patients atteints d'amylose cardiaque AL

Contexte : En l'absence de traitement, l'amylose cardiaque à chaînes légères est associée à un taux de mortalité élevé dans les 6 mois suivant le diagnostic.

Objectifs : Identifier les paramètres échocardiographiques et biologiques associés à la mortalité à 6 mois du diagnostic d'une amylose cardiaque à chaînes légères.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 133 patients référés au Centre Hospitalo-Universitaire de Rangueil, Toulouse, France pour la prise en charge d'une amylose à chaînes légères avec atteinte cardiaque entre février 2012 et août 2020. Afin de déterminer le caractère répondeur ou non à la chimiothérapie, les paramètres biologiques étaient récoltés au moment du diagnostic puis au 4^{ème} mois de traitement. En l'absence de données au 4^{ème} mois, les données dans les premiers 6 mois étaient recueillies. En parallèle, les paramètres cliniques, d'échocardiographies transthoraciques (ETT) et la posologie de diurétiques ont été collectés. L'évolution des différents paramètres au cours de l'année suivant le diagnostic a été collectée pour évaluer l'impact sur la mortalité.

Résultats : Le suivi médian était de 16 mois [4-32]. Au moment du diagnostic, la médiane de strain longitudinal global (SLG) était de 11±5% parmi les patients décédés et 13 ±4% parmi les patients vivants (p=0.011). Au cours du suivi, il y avait une amélioration du SLG dans la population totale (p=0,038). Cette évolution n'a pas été retrouvée dans l'analyse en sous-groupe en fonction du statut de réponse au traitement. L'analyse multivariée montrait qu'une ascension du taux de NT-proBNP dans les 6 premiers mois de suivi (HR 1 (95% CI 1 to 1) ; p<0.001) était prédictive de la mortalité de façon indépendante des autres variables étudiées.

Conclusion : La variation du taux de NT-proBNP dans les 6 mois suivant le diagnostic d'une amylose cardiaque AL est un facteur prédictif de mortalité.

Mots clefs : strain longitudinal global ; cardiopathie amyloïde ; biomarqueurs ; amylose AL cardiaque ; pronostic

Abréviations :

A : vitesse au pic tardif du flux diastolique mitral

AL : chaînes légères

AL-CA : amylose cardiaque AL

CL : chaînes légères

Δ NT-PROBNP : variation de NT-proBNP

Δ TAPSE : variation de TAPSE

E : vitesse au pic précoce du flux diastolique mitral

E' : vitesse diastolique à l'anneau mitral latéral

ECG : électrocardiogramme

eGFR : taux de filtration glomérulaire estimé

EQR : écart interquartile

ETT : échographie cardiaque transthoracique

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HR : Hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IRM : imagerie par résonance magnétique

NT-proBNP : N-terminal prohormone brain natriurétique

PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques

S' : vitesse systolique au pic à l'anneau tricuspide

SIVd : septum interventriculaire en diastole

SLG : Strain Longitudinal Global

TAPSE : excursion de l'anneau tricuspide

TTR : transthyrétine

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

Introduction

La prévalence de l'amylose à chaînes légères (AL) est estimée à 30 000 à 45 000 cas dans l'Union Européenne et aux USA (1 ; 2). Cette maladie est due à un dépôt extracellulaire d'immunoglobulines à chaînes légères anormales. Dans plus de 70% des cas il existe une atteinte cardiaque qui est associée à un pronostic péjoratif avec un taux de mortalité sans traitement de plus de 25% dans les 6 mois suivants le diagnostic (2 ; 3). Du fait de la sévérité du pronostic de ces patients, si une cardiopathie amyloïde AL est suspectée, une évaluation basée sur l'électrocardiogramme et l'ETT est recommandée (4-6) ; une preuve histologique est nécessaire pour le diagnostic final.

Au cours du traitement, la réponse hématologique est déterminée par les dosages sériques et urinaires du taux de chaînes légères (CL). Il existe quatre catégories de réponse au traitement : la réponse complète déterminée par une immunofixation sérique et urinaire négative avec normalisation du taux de chaînes légères ; la très bonne réponse partielle définie par une diminution du taux de chaînes légères de plus de 90% ou un taux de chaînes légères < 40 mg/l ; la réponse partielle définie par une diminution du taux de chaînes légères de plus de 50% et l'absence de réponse (7).

Les biomarqueurs cardiaques sont connus pour être corrélés au pronostic dans l'amylose cardiaque AL raison pour laquelle ils sont inclus dans la classification de la Mayo Clinic de l'amylose AL. Le stade de la Mayo Clinic au diagnostic détermine le choix du traitement ; l'adaptation thérapeutique est ensuite déterminée par les réponses hématologique et cardiaque. Classiquement, la réponse cardiaque est évaluée par la clinique avec notamment le stade de la New York Heart Association (NYHA), le taux des biomarqueurs et des paramètres échographiques tels que l'évolution de l'épaisseur des parois myocardiques, la fonction diastolique et le SLG.

L'objectif de notre étude est d'étudier l'évolution des paramètres biologiques et ETT au cours du suivi et d'identifier ceux associés à un haut risque de mortalité afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'une amylose cardiaque AL.

Méthodes

Patients

Cent quarante-sept patients référés pour une cardiopathie amyloïde AL au Centre Hospitalo- Universitaire de Rangueil (Toulouse, France) ont été rétrospectivement inclus entre février 2012 et août 2020. Le Flow chart est représenté par la Figure 1.

Le diagnostic d'AL-CA était retenu devant la présence d'arguments ETT incluant une épaisseur myocardique > à 12 mm (8-10) associés à une preuve histologique (réalisée sur des biopsies périphériques ou myocardique). Tous les dossiers médicaux ont été relus pour confirmer le diagnostic d'AL-CA. Tous les patients avec une amylose cardiaque AL ont été inclus.

Neuf patients sans données échographiques ou avec une mauvaise fenêtre apicale ou avec un mauvais tracking sur plus de 3 segments du ventricule gauche ont été exclus. 5 patients sont décédés avant la première réévaluation et ont donc été exclus. Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe basée sur la réponse ou non à la chimiothérapie ; dans cette analyse, trente et un patients sans paramètres biologiques au cours des six premiers mois permettant de définir le statut répondeur ou non, ont été exclus.

Lors du diagnostic, chaque patient bénéficiait d'une évaluation exhaustive incluant un examen clinique, biologique et une ETT. La même évaluation était réalisée après la 3^{ème} cure de chimiothérapie (correspondant au 4^{ème} mois de traitement) pour déterminer le statut de réponse à la chimiothérapie puis à 1 an du diagnostic.

Si nous n'avions pas de données au 4^{ème} mois, la première évaluation disponible, correspondant au 6^{ème} mois, était recueillie. Nous avons considéré comme répondeurs les patients avec une réponse hématologique totale ou avec une très bonne réponse partielle.

Nous avons également recueilli les différents types de chimiothérapies suivies, l'atteintes d'autres organes, les facteurs de risque cardiovasculaires, les comorbidités ainsi que les thérapeutiques à visée cardiologique.

Biologie

Les paramètres biologiques comprenant la créatinine, le taux de chaînes légères, le taux de troponine et le taux de NT-proBNP étaient mesurées par des automates standardisés. La fonction rénale était exprimée via l'estimation du taux de filtration glomérulaire (eGFR).

Echocardiographie transthoracique

Tous les patients ont bénéficié d'une ETT standard avec un échographe Vivid V.E95 System (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norvège) équipé d'un transducteur de 2,5 MHz. Les images étaient obtenues via des coupes standards : parasternale longue axe et court axe, apicale et sous costale via des fréquences d'images élevées (>60 images/s). Les données en deux dimensions, en doppler couleur, pulsé et continu étaient enregistrés sur un module de travail dédié, EchoPAC V.202 (Advanced Analysis Technologies ; GE Medical Systems) pour réaliser les analyses en différé. Les mesures suivantes étaient réalisées en aveugle par un seul examinateur selon les recommandations de l'American Society of Echography (11-13) : la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en utilisant la méthode du Simpson biplan à partir de la coupe apicale en quatre et deux cavités, le volume de l'oreillette gauche, la fonction diastolique incluant la vitesse au pic précoce (E) et tardif (A) du flux diastolique mitral et son ratio, la vitesse diastolique à l'anneau mitral latéral (E') et le ratio E/E'. Les paramètres du ventricule droit (VD) comme la vitesse systolique au pic à l'anneau tricuspide (S'), l'excursion en mode Temps mouvement de l'anneau tricuspide (TAPSE), les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) étaient également recueillis. Le SLG était mesuré dans un second temps par speckle tracking (GE Vivid 7 echo system, GE EchoPAC analysis tool) à la partie basale, moyenne et apicale du ventricule à partir des coupes apicales. La valeur de strain pour les 6 segments basaux, moyens et les 4 segments apicaux du ventricule gauche étaient moyennés pour obtenir trois valeurs régionales de strain. Dans cette étude, le strain était décrit en valeur absolue. Pour le VD, nous avons utilisé la moyenne des trois segments de la paroi libre du VD.

Analyses statistiques

Les variables continues étaient exprimées en moyenne associée à leurs avec des écarts types. Les variables à distribution non normales étaient exprimées par des moyennes avec des écarts interquartiles. Les variables nominales étaient représentées par des nombres et des pourcentages. Les principales variables continues était évaluées par le test de la somme des rangs de Mann-Whitney. Les variables nominales étaient explorées par un test du χ^2 test ou par un test de Fisher exact quand celui-ci était approprié. L'association entre les variables était évaluée par un test non paramétrique de Wilcoxon. L'analyse en fonction de l'efficacité du récepteur (ROC) a été réalisée par un test de DeLong. La meilleure valeur seuil des courbes ROC était définie par le point avec la meilleure sensibilité et spécificité. Une analyse univariée de régression aléatoire proportionnelle de Cox était réalisé pour analyser les variables associées à la mortalité, les résultats étaient exprimés via des hazard ratio (HR) avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. En cas d'association significative en analyse univariée, une analyse multivariée de Cox était réalisée. Les différences étaient retenues comme significatives pour un $p < 0,05$. Toutes les analyses étaient réalisées en utilisant un programme de statistique standard, SPSS V.20 et MedCalc V.15 (MedCalc, Mariakerke, Belgique).

Résultats

Population totale

Centre trente-trois patients avec un diagnostic confirmé d'AL-CA ont été inclus. Il y avait soixante-dix-huit hommes (59%) et l'âge moyen était de 69 ± 10 ans. Les données épidémiologiques au diagnostic sont résumées au tableau 1.

81 (61%) patients étaient au stade 3 de la Mayo Clinic.

Les deux chimiothérapies les plus utilisées étaient le Bortezomib avec 98 (74%) patients et le Cyclophosphamide avec 89 (67%) patients.

L'atteinte extra-cardiaque la plus fréquente était l'atteinte rénale avec 102 (77%) patients.

Le myélome et la gammopathie monoclonale représentaient respectivement 54 (41%) et 68 (51%) patients.

La FEVG moyenne était de $56 \pm 11\%$ et le SLG moyenne était de $12 \pm 5\%$. Concernant le VD, le strain moyen était de $17 \pm 6\%$, le TAPSE moyen de 18 ± 5 mm et l'onde S moyenne de 11 ± 3 cm/s.

69 (52%) patients sont décédés au cours du suivi. La médiane de suivi était de 16 mois [4-32].

L'évolution des paramètres cliniques, biologiques et échographiques dans l'année suivant le diagnostic pour chaque patient a été étudié selon une analyse non paramétrique et est représentée au tableau 2.

Patients décédés versus vivants – Caractéristiques au diagnostic.

La médiane de NT-proBNP était de 2731 [1067-5055] pg/ml parmi les patients vivants et de 6848 [1891-14904] pg/ml parmi les patients décédés ($p=0,04$). La médiane de SLG était de $11 \pm 5\%$ parmi les patients décédés et $13 \pm 4\%$ parmi les patients vivants ($p=0,011$). Le strain moyen du ventricule droit était de $15 \pm 6\%$ parmi les patients décédés et $18 \pm 6\%$ parmi les patients vivants ($p=0,005$). Le TAPSE moyen était de 16 ± 5 mm parmi les patients décédés et 19 ± 5 mm parmi les patients vivants ($p=0,002$). L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 1.

Répondeurs versus non répondeurs au traitement.

La médiane de NT-proBNP était de 5550 [3719-11377] pg/ml parmi les patients répondeurs au traitement et 2806 [1085-8259] pg/ml parmi les patients non répondeurs au traitement ($p=0,018$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les paramètres ETT. Les caractéristiques initiales des patients en fonction de leur statut répondeur ou non sont résumées dans le tableau 3.

Les posologies de Furosémide étaient plus élevées à la fin du traitement parmi les patients répondeurs au traitement ($p=0,028$) et non répondeurs au traitement ($p<0,001$).

L'évolution des paramètres clinique, biologique et échographique via une analyse non paramétrique en fonction du statut répondeur ou non à la chimiothérapie est résumée dans le tableau 4.

Analyse de Cox

Les analyses de régression univariée de Cox ont identifié une relation entre la mortalité et la variation de NT-proBNP (Δ NT-proBNP) entre le diagnostic et sa progression dans les 6 premiers mois ($p=0,009$) ; la même relation a été retrouvée de façon significative pour la variation de TAPSE (Δ TAPSE), mm ($p=0,036$).

L'analyse multivariée a identifié que le Δ NT-proBNP entre le diagnostic et sa progression dans les 6 premiers mois était prédictive (HR 1 (95% CI 1 to 1) ; $p<0,001$) de la mortalité de façon indépendante des autres variables étudiées.

Les analyses de Cox sont représentées dans le tableau 5. La courbe de survie selon analyse de Kaplan Meier est représentée Figure 2.

L'analyse de la courbe ROC identifiait que pour une augmentation de 1,5% des chiffres de NT-proBNP nous avons une sensibilité de 74% et une spécificité de 56% avec un $p=0,089$ (Tableau 6).

Discussion

Cette étude montre que le Δ NT-proBNP dans les 6 mois suivant le diagnostic est prédictif de la mortalité de façon indépendante des autres variables étudiées chez les patients atteints d'une amylose cardiaque AL. Notre étude retrouve que le taux médian de NT-proBNP est significativement plus élevé dans le groupe de patients répondeurs à la chimiothérapie.

Nous avons mis en évidence une amélioration du SLG dans la population totale au cours du suivi. Cependant, cette amélioration n'a pas été retrouvée lors de l'étude en sous-groupe en fonction du statut répondeur ou non au traitement. Les posologies de furosémide et le taux de créatinine étaient plus élevés à la fin du traitement dans les deux groupes répondeurs au traitement et non répondeurs au traitement. Le Δ TAPSE dans les 6 mois suivant le diagnostic est prédictif de la mortalité en analyse univariée ; ce résultat n'a cependant pas

été retrouvé après analyse multivariée. Concernant les autres paramètres ETT, notamment l'épaisseur myocardique, il n'y avait pas de variation significative au cours du traitement.

Le NT-proBNP est libéré par les cellules myocardiques en réponse à une tension pariétale ; l'élévation du taux de NT-proBNP dans la dysfonction VG symptomatique ou asymptomatique en fait un outil diagnostique important et un facteur pronostic puissant d'insuffisance cardiaque (14). Compte-tenu de l'impact pronostic majeur de l'atteinte cardiaque sur l'évolution de la maladie dans l'amylose cardiaque AL, les classifications diagnostiques et pronostiques incluent la Troponine T et le NT-proBNP (15). *Palladini et al* (7 ; 16) ont montré que le NT-proBNP était à la fois un indice sensible de dysfonction cardiaque, un facteur pronostic puissant mais aussi que la variation de NT-proBNP pouvait être utilisée comme un critère de réponse au traitement chez les patients atteints d'une amylose cardiaque AL.

Notre étude montre que le taux médian de NT-proBNP est élevé dans la population totale et qu'il est plus élevé dans le groupe de patients décédés versus les patients vivants. *Gillmore et al* (17) ont retrouvé le même rôle central au NT-proBNP avec une classification pronostique basée sur le NT-proBNP et l'eGFR. Cette évaluation biologique a l'avantage d'être plus reproductible que l'évaluation clinique ou ETT. En effet, l'examen clinique est subjectif et l'ETT a la limite de la variabilité inter opérateur.

Concernant la variation du taux de NT-proBNP, *Law et al* (18) ont montré que le Δ NT-proBNP à un an du diagnostic était prédictif de la mortalité de façon indépendante des autres variables étudiées dans l'amylose à TTR. A la lumière de ces résultats, nous nous sommes intéressés à l'évolution du taux de NT-proBNP dans notre population et avons constaté une forte association entre le Δ NT-proBNP et la mortalité dans les 6 mois suivant le diagnostic chez les patients atteints d'une amylose cardiaque AL. Aucun autre facteur pronostic n'a été retrouvé après analyse multivariée.

Le Δ NT-proBNP pourrait nous permettre d'identifier deux situations : les patients sans réponse cardiaque et hématologique au traitement et les patients avec une réponse hématologique satisfaisante (totale ou très bonne réponse partielle) mais sans réponse cardiaque. Dans le premier cas, la prise en charge classique consiste à changer de classe de chimiothérapie mais dans le second cas la conduite à tenir est plus difficile.

Chez les patients atteints d'une amylose cardiaque AL, la transplantation cardiaque est rare mais pourrait être une bonne stratégie (19) pour les patients avec une insuffisance cardiaque sévère, une réponse hématologique satisfaisante et un mauvais pronostic basé sur le Δ NT-proBNP.

Cependant, l'évolution de la maladie de l'amylose cardiaque AL est différente de l'amylose à TTR avec une mortalité à 6 mois sans traitement de plus de 25%. En conséquence, le Δ NTproBNP à 6 mois du diagnostic semble survenir tardivement pour changer le cours de la maladie. Observer la même tendance dans les premiers mois, où le risque de mort subite est le plus élevé (20), pourrait significativement diminuer la mortalité précoce. Des études avec de plus grandes cohortes sont souhaitables pour confirmer nos résultats.

Concernant le taux plus élevé de NT-proBNP dans le groupe de patients répondeurs à la chimiothérapie nous avons supposé qu'il était en rapport avec l'œdème myocardique à la phase aiguë de la maladie qui pouvait régresser sous traitement. En effet, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut apporter des preuves de régression précoce de l'atteinte amyloïde via la réduction de l'œdème myocardique, de la masse et du T1 via la diminution du rehaussement tardif au gadolinium (21).

L'échographie est un des outils diagnostique les plus utilisés chez les patients suspects d'une amylose cardiaque AL et certains paramètres ETT, comme la majoration de l'épaisseur myocardique, sont des facteurs prédictifs connus de la mortalité dans l'amylose cardiaque AL (22). Le SLG est une méthode non invasive permettant d'évaluer la fonction myocardique longitudinale et régionale. Le SLG a été rapporté comme un facteur prédictif indépendant d'insuffisance cardiaque et de mortalité dans des populations de patients atteints d'AL-CA (23-25). *Binder et al* (26) ont également montré que le SLG était prédictif de la survenue d'évènement (mort subite, transplantation cardiaque, assistance cardiaque ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) chez les patients avec AL-CA alors que le strain VD était prédictif d'évènement chez les patients avec amylose à TTR suggérant que les mécanismes à l'origine de l'insuffisance cardiaque sont différents.

De plus, en observant les courbes de survie de l'étude, nous avons observé que nos patients, avec un SLG médian de -12%, sont parmi les plus sévères. Le taux de mortalité était de 50% à un an ce qui correspond au résultat retrouvé dans notre population.

Etant donné que le SLG est un reflet des pressions de remplissage, nous avons supposé que son amélioration au cours du suivi était en rapport avec la majoration des diurétiques en rapport avec les signes d'insuffisance cardiaque. En effet, les diurétiques représentent la première ligne de traitement dans l'amylose cardiaque AL mais l'adaptation des posologies est difficile chez ces patients avec des taux de NT-proBNP indépendants des pressions de remplissages et avec des profils restrictifs à l'échographie avec un E/E' élevé. Ces difficultés peuvent expliquer la dégradation de la fonction rénale au cours du suivi.

De la même façon, le Δ TAPSE identifié en analyse univariée comme un facteur prédictif de mortalité probablement en rapport avec la diminution de la congestion pulmonaire via la majoration des diurétiques.

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, elle partage les limites et les biais associés avec les études rétrospectives et monocentriques.

De plus notre cohorte est de petite taille, avec uniquement cent trente-trois patients inclus entre février 2012 et aout 2020 ce qui réduit la puissance statistique. Nous avons attribué l'absence de différence de signification de Δ SLG au cours du suivi en fonction du statut répondeur au traitement à notre faible cohorte.

Enfin, nous avons de nombreuses données ETT manquantes, particulièrement chez les patients en rapport avec la modification du suivi cardiologique des patients atteints d'une AL-CA.

Conclusion

La variation du taux de NT-proBNP dans les six mois suivant le diagnostic d'une amylose cardiaque AL est un facteur prédictif de mortalité.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

31/08/2021 E. SERRANO

Professeur Michel GALNIER
Chef de Service
Fédération des Services de Cardiologie
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil
Tél. 05 61 32 26 61

Références

1. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):79-89. doi: 10.1001/jama.2020.5493. PMID: 32633805.
2. Adam, R. D., Coriu, D., Jercan, A., Bădeliță, S., Popescu, B. A., Damy, T., and Jurcuț, R. (2021) Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Failure*, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13443>
3. Saith SE, Maurer MS, Patel AR. Systemic Amyloidosis due to Monoclonal Immunoglobulins: Cardiac Involvement. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020 Dec;34(6):1055-1068. doi: 10.1016/j.hoc.2020.07.006. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33099423.
4. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A, Shapira Y, Monakier D, Iakobishvili Z, Schwartzberg S, Abelow A, Ofek H, Kazum S, Ben-Avraham B, Hamdan A, Bental T, Sagie A, Kornowski R, Vaturi M. Natural History and Disease Progression of Early Cardiac Amyloidosis Evaluated by Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2020 Oct 15;133:126-133. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.050. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32811652.
5. Mavrogeni SI, Vartela V, Ntalianis A, Vretou R, Ikonomidis I, Tselegkidou M, Paraskevaidis I, Markousis-Mavrogenis G, Noutsias M, Rigopoulos A, Kolovou G, Kastritis E. Cardiac amyloidosis: in search of the ideal diagnostic tool. *Herz*. 2021 Apr;46(Suppl 1):9-14.English. doi: 10.1007/s00059-019-04871-5. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31796976.
6. Khanna S, Wen I, Bhat A, Chen HHL, Gan GCH, Pathan F, Tan TC. The Role of Multi-modality Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: A Focused Update. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Oct 30;7:590557. doi: 10.3389/fcvm.2020.590557. PMID: 33195479; PMCID: PMC7661689.

7. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastiris E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23091105.
8. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, Lairez O, Lavergne D, Jaccard A, Attias D, Macron L, Gayat E, Cohen-Solal A, Arnulf B, Logeart D. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 May 1;21(5):542-548. doi: 10.1093/ehjci/jez180. PMID: 31292624.
9. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Solomon A, Gateau G. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28. doi: 10.1002/ajh.20381. PMID: 16044444.
10. Mekinian A, Lions C, Leleu X, Duhamel A, Lamblin N, Coiteux V, De Groote P, Hatron P-Y, Facon T, Beregi J-P, Hachulla E, Launay D. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am J Med United States* 2010; 123: 864–868.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):412. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17(9):969. PMID: 25712077.

12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422899.
13. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliaas TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25525063.
14. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2168-74. doi: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE. Epub 2004 Sep 27. PMID: 15451800.
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029. PMID: 15365071.
16. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Ascari E, d'Eril GM, Moratti R, Merlini G. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2440-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2. Epub 2003 Apr 28. PMID: 12719281.

17. 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. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2799-2806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589. PMID: 29048471.
18. Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, Rowczenio D, Wechalekar AD, Martinez-Naharro A, Lachmann HJ, Whelan CJ, Hutt DF, Hawkins PN, Fontana M, Gillmore JD. Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart*. 2021 May 14:heartjnl-2021-319063. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319063. Epub ahead of print. PMID: 33990410.
19. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, Wheeler MT, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Weisshaar D, Witteles RM. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. *JACC Heart Fail*. 2020 Jun;8(6):461-468. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.013. Epub 2020 May 6. PMID: 32387068.
20. D'Errico S, Mazzanti A, Baldari B, Maiese A, Frati P, Fineschi V. Sudden death in lambda light chain AL cardiac amyloidosis: a review of literature and update for clinicians and pathologists. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020 Jul 1;13(7):1474-1482. PMID: 32782665; PMCID: PMC7414507.
21. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, Lane T, Mahmood S, Sachchithanatham S, Whelan CJ, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Kellman P, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;11(1):152-154. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.02.012. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412427.
22. Kristen, A.V., Perz, J.B., Schonland, S.O., Hegenbart, U., Schnabel, P.A., Kristen, J.H., Goldschmidt, H., Katus, H.A. and Dengler, T.J. (2007), Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *European Journal of Heart Failure*, 9: 617-624. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.01.012>

23. Pun SC, Landau HJ, Riedel ER, Jordan J, Yu AF, Hassoun H, Chen CL, Steingart RM, Liu JE. Prognostic and Added Value of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain for Prediction of Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Jan;31(1):64-70. doi: 10.1016/j.echo.2017.08.017. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111123; PMCID: PMC5985664.
24. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, Schellberg D, Zugck C, Galuschky C, Giannitsis E, Hegenbart U, Ho AD, Katus HA, Schonland SO, Hardt SE. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 18;60(12):1067-76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.043. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22883634.
25. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, Pandey S, Sanchorawala V, Berk JL, Seldin DC, Ruberg FL. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Sep 1;18(9):1057-1064. doi: 10.1093/ehjci/jew298. PMID: 27965280.
26. Binder C, Duca F, Stelzer PD, Nitsche C, Rettl R, Aschauer S, Kammerlander AA, Binder T, Agis H, Kain R, Hengstenberg C, Mascherbauer J, Bonderman D. Mechanisms of heart failure in transthyretin vs. light chain amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 May 1;20(5):512-524. doi: 10.1093/ehjci/jey225. PMID: 30649240.

		Population totale n = 133	Vivants n = 69	Décédés n = 64	p-value
Age au diagnostic, année,		69±10	69±11	70±10	0,605
Homme, n (%)		78 (59)	39 (57)	39 (61)	0,950
Indice masse corporelle, kg/m²		24±5	24±5	25±4	0,848
Hypertension, n (%)		54 (41)	29 (42)	25 (39)	0,843
Diabète, n (%)		13 (10)	5 (7)	8 (13)	0,280
Dialyse, n (%)		16 (12)	6 (9)	10 (16)	0,243
Myélome, n (%)		54 (41)	23 (33)	31 (48)	0,064
Gammopathie monoclonale, n (%)		68 (51)	41 (59)	27 (42)	0,057
Réhaussement (tardif en IRM) au gadolinium, n (%)		41 (31)	21 (30)	20 (31)	0,282
Atteinte rénale, n (%)		102 (77)	49 (71)	53 (83)	0,108
Atteinte neurologique, n (%)		30 (23)	17 (25)	13 (20)	0,551
Atteinte digestive, n (%)		34 (26)	16 (23)	18 (28)	0,514
Atteinte hépatique, n (%)		18 (14)	6 (9)	12 (19)	0,090
Fibrillation auriculaire, n (%)		40 (30)	20 (29)	20 (31)	0,043
Stade NYHA, n (%)					
	I	65 (49)	35 (51)	30 (47)	0,721
	II	36 (27)	23 (33)	13 (20)	0,102
	III	26 (20)	9 (13)	17 (27)	0,044
	IV	6 (5)	2 (3)	4 (6)	0,342
Stade Mayo Clinic, n (%)					
	I	7 (5)	5 (7)	2 (3)	0,380
	II	22 (17)	18 (26)	4 (6)	0,005
	III	81 (61)	38 (55)	43 (67)	0,003

Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients. PAPS, Pression artérielles pulmonaires systolique ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groups en utilisant un test de χ^2 test ou Mann–Whitney U test.

		Population totale n = 133	Vivants n = 69	Décédés n = 64	p-value
Traitements					
	Daratumumab, n (%)	30 (23)	22 (32)	8 (13)	0,013
	Bortezomib, n (%)	98 (74)	55 (80)	43 (67)	0,274
	Cyclophosphamide, n (%)	89 (67)	52 (75)	37 (58)	0,083
	Lenalidomide, n (%)	26 (20)	11 (16)	15 (23)	0,188
	Melphalan, n (%)	43 (32)	23 (33)	20 (31)	0,970
	Rituximab, n (%)	8 (6)	4 (6)	4 (6)	0,827
	Bendamustine, n (%)	10 (8)	3 (4)	7 (11)	0,116
	Thalidomide, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0,283
Biologie					
	Créatinine, µmol/l	139±117	95 [70-148]	117 [89-174]	0,028
	Taux de filtration glomérulaire, ml/min	57±27	61±28	52±26	0,063
	NT pro-BNP, ng/ml	3671 [1223- 9717]	2731 [1067- 5055]	6846 [1891- 14904]	0,004
	Troponine, ng/ml	75 [37-134]	50 [25-91]	110 [68-208]	<0,001

Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients. PAPS, Pression artérielle pulmonaire systolique ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groupes en utilisant un test de χ^2 test ou Mann–Whitney U test.

	Population totale n = 133	Vivants n = 69	Décédés n = 64	P-value
Echocardiographie				
Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	56±11	57±10	55±11	0,366
Strain longitudinal global %	12±4	13±4	11±5	0,011
Epaisseur myocardique, mm	15±3	14±3	15±3	0,073
Volume de l'oreillette gauche indexée, ml/m ²	50±22	48±22	52±22	0,422
Temps de décélération, ms	188±97	205±117	171±66	0,116
E/E'	16±7	16±7	15±6	0,965
Ea latéral, cm/s	6±2	6±2	6±2	0,724
PAPS, mmHg	38±13	37±12	40±14	0,363
Epanchement péricardique n (%)	50 (38)	12 (17)	38 (59)	0,090
TAPSE, mm	17±6	19±5	16±5	0,002
Onde S ventricule droit, cm/s	11±3	11±3	10±3	0,115
Strain ventricule droit, %	16±6	18±6	15±6	0,005
Traitements				
Doses lasilix, mg	0 [0-40]	0 [0-40]	0 [0-80]	0,215
Beta-bloquant, n (%)	36 (27)	20 (29)	16 (25)	0,644
Amiodarone, n (%)	16 (12)	9 (13)	7 (11)	0,760
Anticoagulant, n (%)	38 (29)	17 (25)	21 (32)	0,270

Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients. PAPS, Pression artérielle pulmonaire systolique ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groupes en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test.

	Avant traitement	Suivi	Population totale p-value	Avant traitement	Suivi	Vivants p-value	Avant traitement	Suivi	Décédés p-value
Stade NYHA, n (%)	1,7±0,8	1,7±0,8	0,542	1,6±0,8	1,6±0,6	0,642	1,8±0,9	1,8±0,9	0,683
Biologie,									
Créatinine, µmol/l	139±117	158±120	<0,001	122±87	130±84	<0,001	157±140	199±151	0,005
NT pro-BNP, ng/ml	3671 [1223-9717]	3681 [1536-11179]	0,625	2731 [1067-5055]	2457 [1252-6205]	0,307	6846 [1891-14904]	7309 [1723-19271]	0,071
Troponine, ng/ml	75 [37-134]	73 [44-147]	0,863	50 [25-91]	56 [24-103]	0,414	110 [68-208]	120 [73-206]	0,59
Echocardiographie									
Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	56±11	53±12	0,007	57±10	54±11	0,088	55±11	52±13	0,052
Strain longitudinal global, %	12±4	12±5	0,666	13±4	13±5	0,818	11±5	11±4	0,347
Epaisseur myocardique, mm	15±3	15±3	0,227	14±3	15±3	0,62	15±3	16±4	0,206
TAPSE, mm	17±6	17±5	0,072	19±5	18±5	0,643	16±5	15±4	0,031
Onde S ventricule droit, cm/s	11±3	11±4	0,497	11±3	12±4	0,62	10±3	10±3	0,131
Strain ventricule droit, %	16±6	17±6	0,238	18±6	18±6	0,821	15±6	16±5	0,072
Traitements									
Doses de Furosémide, n	0 [0-40]	120 [40-250]	<0,001	0 [0-40]	125 [40-250]	<0,001	0 [0-80]	80 [40-375]	<0,001

Tableau 2 : évolution des paramètres clinique, biologique et échographique dans l'année suivant le diagnostic selon un test non paramétrique. NYHA, New Yeark Heart Association ; NT-proBNP N-terminal prohormone brain natriuretique ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groupes en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test.

	Population totale n=102	Répondeurs au traitement n=22	Non répondeurs au traitement n=80	P-value
Age au diagnostic, année,	69±11	72±9	68±11	0,266
Homme, n (%)	57 (56)	11 (50)	46 (58)	0,530
Indice masse corporelle, kg/m ²	24±4	25±6	24±3	0,252
Hypertension, n (%)	43(42)	15 (68)	28 (35)	0,005
Diabète, n (%)	10 (10)	3 (14)	7 (9)	0,495
Dialyse, n (%)	12 (12)	1 (5)	11 (14)	0,211
Myélome, n (%)	45 (44)	11 (50)	34 (43)	0,530
Gammapathie monoclonale, n (%)	51 (50)	10 (45)	41 (51)	0,630
Réhaussement au gadolinium, n (%)	32 (31)	8 (36)	24 (30)	0,779
Atteinte rénale, n (%)	78 (76)	19 (86)	59 (74)	0,217
Atteinte neurologique, n (%)	24 (23)	3 (14)	21 (26)	0,217
Atteinte digestive, n (%)	28 (27)	5 (23)	23 (29)	0,575
Atteinte hépatique, n (%)	16 (16)	4 (18)	12 (15)	0,716
Fibrillation auriculaire n (%)	24 (24)	7 (32)	27 (34)	0,524
Stade NYHA, n (%)				
I	46 (45)	10 (45)	36 (45)	0,970
II	33 (32)	7 (32)	26 (33)	0,952
III	19 (19)	5 (23)	14 (18)	0,577
IV	5 (5)	1 (5)	4 (5)	0,930
Stade Mayo Clinic, n (%)				
I	6 (6)	1 (5)	5 (6)	0,782
II	19 (19)	4 (18)	15 (19)	0,994
III	65 (64)	14 (64)	51 (64)	0,873

Tableau 3 : Caractéristiques initiales en fonction du statut répondeur ou non à la chimiothérapie. NYHA, New Yeark Heart Association ; NT-proBNP, N -terminal prohormone brain natriuretique ; PAPS, pressions artérielles pulmonaires systoliques ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspidé. P-value correspond à la comparaison des groupes en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test.

		Population totale n=102	Répondeurs au traitement n=22	Non répondeurs au traitement n=100	P value
Traitements					
	Daratumumab, n (%)	27 (26)	7 (32)	20 (25)	0,542
	Bortezomib, n (%)	83 (81)	20 (91)	63 (79)	0,226
	Cyclophosphamide, n (%)	76 (75)	20 (91)	56 (70)	0,054
	Lenalidomide, n (%)	25 (25)	3 (14)	22 (28)	0,172
	Melphalan, n (%)	37 (36)	2 (9)	35 (44)	0,002
	Rituximab, n (%)	6 (6)	1 (5)	5 (6)	0,754
	Bendamustine, n (%)	9 (9)	0 (0)	9 (11)	0,097
	Thalidomide, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0,594
Biologie					
	Creatinine, µmol/l	100 [74-150]	115 [72-178]	98 [75-149]	0,466
	Glomerular filtration rate, ml/min	58±28	54±27	60±28	0,447
	NT pro-BNP, ng/ml	3729 [1221-9766]	5550 [3719-11377]	2806 [1085-8259]	0,018
	Troponin, ng/ml	81 [38-133]	110 [41-136]	69 [37-125]	0,244

Tableau 3 : Caractéristiques initiales en fonction du statut répondeur ou non à la chimiothérapie. NYHA, New Yeark Heart Association ; NT-proBNP, N -terminal prohormone brain natriuretique ; PAPS, pressions artérielles pulmonaires systoliques ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groups en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test.

	Population totale n=102	Répondeurs au traitement n = 22	Non répondeurs au traitement n=100	p-value
Echocardiographie				
Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	56±11	56±10	56±11	0,980
Strain longitudinal global, %	12±5	12±5	12±4	0,844
Epaisseur myocardiques, mm	15±3	16±3	15±3	0,142
Volume de l'oreillette gauche indexé ml/m2	47±19	49±17	46±20	0,406
Temps de décélération, ms	185±103	177±60	187±113	0,885
E/E'	16±7	16±8	16±7	0,695
Ea latéral, cm/s	6±2	6±2	6±2	0,477
PAPS, mmHg	39±13	39±13	39±13	0,891
Epanchement péricardique, n (%)	24 (24)	5 (23)	19 (24)	0,761
TAPSE, mm	18±5	17±5	18±5	0,651
onde S ventricule droit, cm/s	11±3	12±4	11±3	0,555
strain ventricule droit, %	17±6	15±7	17±6	0,280
Traitements				
Doses Furosémide, mg	0 [0-1]	30 [0-50]	0 [0-40]	0,457
Doses Anti-aldostérone, mg	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0,642
Beta-bloquants, n (%)	28 (27)	7 (32)	21 (26)	0,604
Amiodarone, n (%)	14 (14)	3 (14)	11 (14)	0,989
Anticoagulants, n (%)	29 (28)	6 (27)	23 (29)	0,892
Morts, n (%)	41 (40)	7 (32)	34 (42)	0,365

Tableau 3 : Caractéristiques initiales en fonction du statut répondeur ou non à la chimiothérapie. NYHA, New York Heart Association ; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic ; PAPS, pressions artérielles pulmonaires systoliques ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groups en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test

	Avant traitement	Fin de traitement	Population totale p value	Avant traitement	Fin de traitement	Répondeurs au traitement p value	Avant traitement	Fin de traitement	Non répondeurs au traitement p value
Stade NYHA, n (%)	1,7±0,8	1,2±0,5	0,039	1,7±0,8	1,1±0,4	0,083	1,7±0,8	1,3±0,5	0,130
Biologie									
Créatinine, µmol/l	100 [74-150]	132 [91-214]	0,001	115 [72-178]	133 [85-162]	0,027	98 [75-149]	131 [91-243]	0,008
NT pro-BNP, ng/ml	3729 [1221-9766]	2330 [668-3065]	0,394	5550 [3719-11377]	3029 [2548-3866]	0,345	2806 [1085-8259]	1079 [567-2942]	0,820
Troponine, ng/ml	81 (38-133)	58 [26-91]	0,627	110 [41-136]	93 [54-261]	0,893	69 [37-125]	49 [16-71]	0,820

Tableau 4 : Evolution des paramètres clinique, biologique et échographique via un test non paramétrique selon le statut répondeur ou non à la chimiothérapie. NYHA, New York Heart association ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groupes en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test.

	Avant traitement	Fin de traitement	Population totale p-value	Avant traitement	Fin de traitement	Répondeurs au traitement p-value	Avant traitement	Fin de traitement	Non répondeurs au traitement p-value
Echocardiographie									
Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	56±11	57±10	0,596	56±10	54±12	0,553	56±11	57±9	0,731
Strain longitudinal global, %	12±5	14±4	0,038	12±5	12±5	0,084	12±4	14±4	0,157
Epaisseur myocardique, mm	15±3	15±4	0,546	16±3	16±3	1,000	15±3	14±4	0,466
TAPSE, mm	18±5	19±5	0,915	17±5	14±4	0,715	18±5	20±4	0,840
Onde S ventricule droit, cm/s	11±3	12±3	0,100	12±4	10±3	0,705	11±3	12±3	0,102
Strain right ventricule droit, %	17±6	20±7	0,170	15±7	18±5	0,715	17±6	21±7	0,198
Traitements									
Doses de Furosémide, n	0 [0-1]	80 [0-250]	0,002	30 [0-50]	120 [40-250]	0,028	0 [0-40]	40 [0-238]	<0,001

Tableau 4 : Evolution des paramètres clinique, biologique et échographique via un test non paramétrique selon le statut répondeur ou non à la chimiothérapie. NYHA, New York Heart association ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond à la comparaison des groups en utilisant un test de χ^2 test ou Mann-Whitney U test.

Variable	Variation médiane (EQR)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Biologie							
Δ Créatinine, μmol/l	15 (-4 ; 36)	1,004	1- 1,008	0,065			
Δ NT pro-BNP, ng/ml	206 (-1690 ; 2195)	1	1 - 1	0,009	1	1 - 1	<0,001
Δ Troponine, ng/ml	6 (-11 ; 36)	1,001	1 - 1,002	0,078			
Echocardiographie							
Δ Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	-2 (-9 ; 5)	0,995	0,976 - 1,015	0,612			
Δ Strain longitudinal global, %	0 (-3 ; 2)	1,048	0,985 - 1,116	0,139			
Δ Epaisseur myocardique, mm	1 (-1 ; 2)	0,96	0,893 - 1,032	0,271			
Δ TAPSE, mm	0 (-4 ; 2)	0,94	0,888 - 0,996	0,036	0,942	0,875 - 1,015	0,116
Δ Onde S ventricule droit, cm/s	0,5 (-2 ; 4)	0,949	0,887 - 1,016	0,135			
Δ Strain ventricule droit, %	-2 (-12 ; 2)	0,998	0,960 - 1,038	0,929			

Tableau 5 : Analyse de régression de Cox pour étudier la mortalité toutes causes dans l'amylose AL. EQR, écart interquartile ; CI, intervalle de confiance ; HR, hazard ratio ; Δ variation ; NT-proBNP N-terminal prohormone brain natriuretique ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide. P-value correspond aux résultats du test de Wald. Les variables avec une P-value <0.05 en analyse univariée ont été explorée par une analyse en régression multivariée de Cox.

Variable		AUC	p-value	Meilleure valeur seuil (%)	Sensibilité	Spécificité
Biologie						
	%Δ Créatinine, μmol/l	0,540	0,508	18	46	75
	%Δ NT pro-BNP, ng/ml	0,613	0,089	1,5	74	56
	%Δ Troponine, ng/ml	0,482	0,789	-37	91	16
Echocardiographie						
	%Δ Fraction d'éjection du ventricule gauche, %	0,469	0,616	17	20	89
	%Δ Strain longitudinal global, %	0,468	0,610	49	14	91
	%Δ Epaisseur myocardique, mm	0,480	0,749	9	41	67
	%Δ TAPSE, mm	0,364	0,048	-27	73	25
	%Δ Onde S ventricule droit, cm/s	0,403	0,165	-23	73	26
	%Δ Strain ventricule droit, %	0,580	0,248	12	66	58

Tableau 6 : Variables continues associées avec la mortalité chez les patients avec une amylose AL. Δ, variation ; TAPSE, excursion systolique à l'anneau tricuspide.

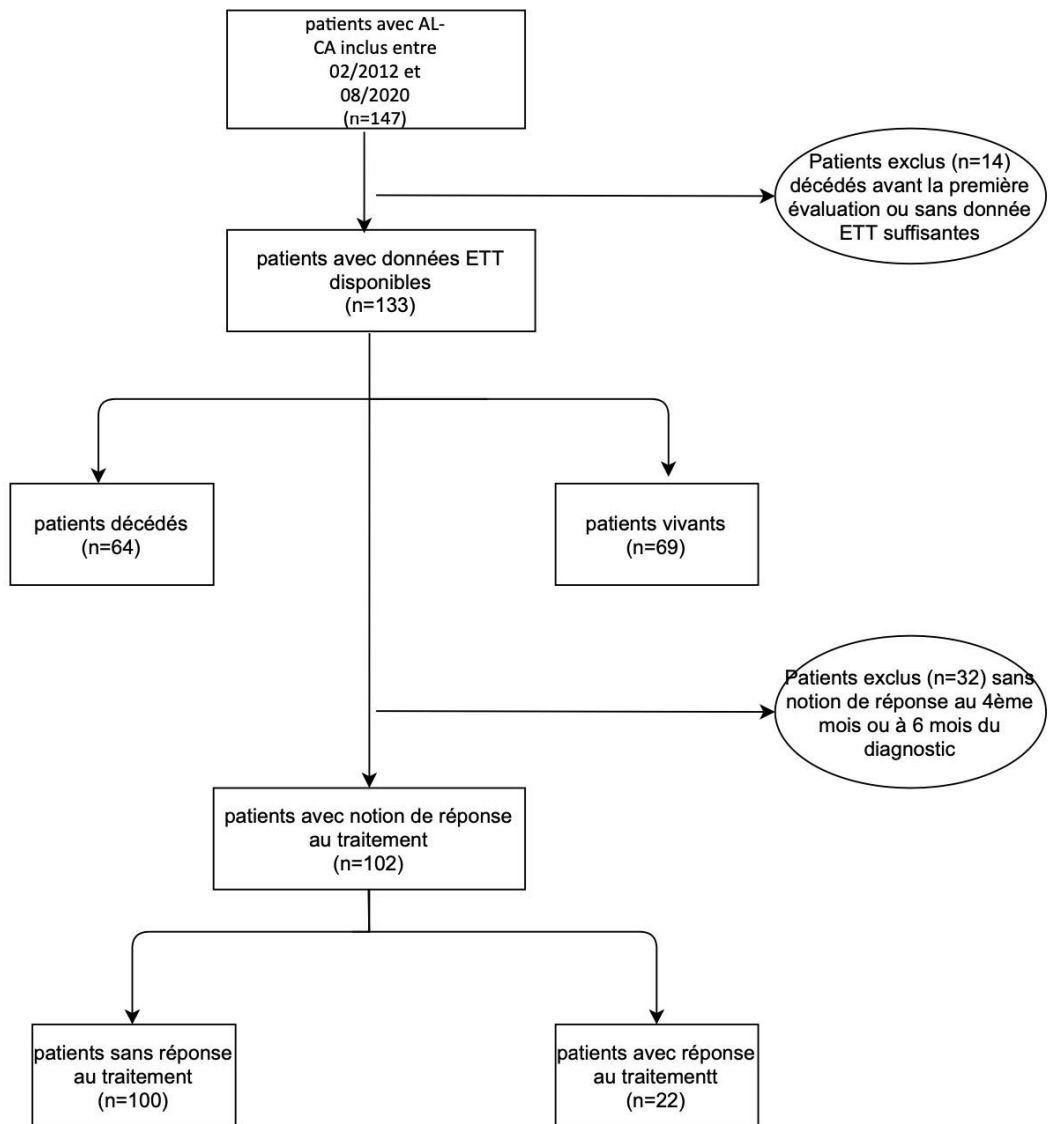


Figure 1 : Flow chart de l'étude. AL-CA cardiopathie amyloïde à chaînes légères ; ETT, échographie cardiaque transthoracique.

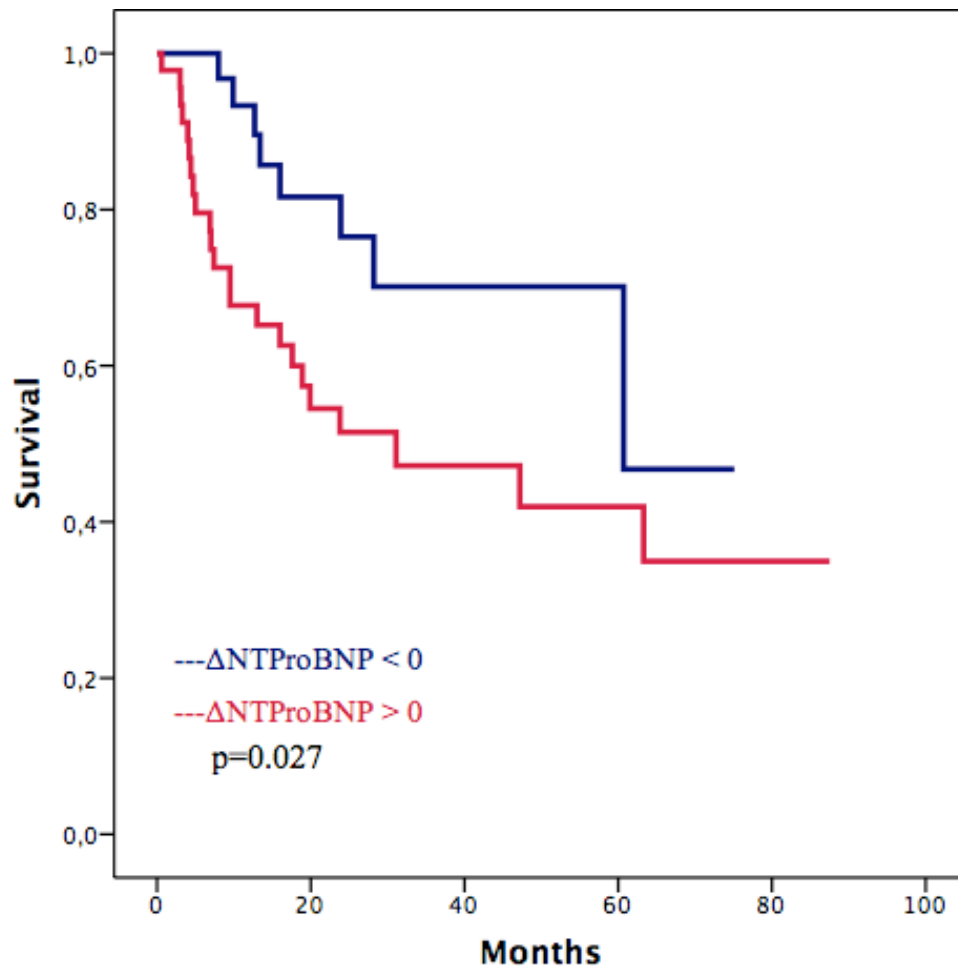


Figure 2 : Courbes de Kaplan–Meier de la mortalité toute cause en fonction de la $\Delta\text{NT-proBNP}$. P-value = log-rank test; $\Delta\text{NT-proBNP}$, variation de NT-proBNP

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

1. Abstract	43
2. Abbreviation lists	44
3. Introduction.....	45
4. Methods	46-48
5. Results	48-50
6. Discussion	50-53
7. Conclusion	53
8. References	54-58
9. Annexes	59-72

Prognostics factors related to mortality between diagnosis and 6-month follow up in light chain cardiac amyloidosis.

Abstract

Backgrounds: In the absence of treatment, light chain amyloidosis (AL-CA) is associated with severe rate of mortality at 6th month from diagnosis.

Purpose: To investigate transthoracic echocardiography and biological parameters associated with mortality in the first six months after diagnosis in AL-CA.

Methods: This is a retrospective observational study of 133 referred for AL-CA between February 2012 and August 2020 at Rangueil University Hospital, Toulouse, France. The median time of follow-up was 16 months [4-32]. Biological parameters were recorded at diagnosis then at the 4th month of treatment to determinate status response to treatment. If we didn't have data at 4th month, datas in the first 6 months were used. We recorded at the same time TTE, clinical parameters and furosemid doses. The evolution of various clinical, biological and ultrasonographic variables in the year following the diagnosis was studied looking for their impact on mortality using Cox regression.

Results: At diagnosis, median global longitudinal strain (GLS) was 11±5% among deceased patients versus 13 ±4% among living patients (p=0.011). There was an improvement of the GLS during the follow up in the whole population (p=0.038). This improvement was not found in subgroup analyses according to status response to treatment. There was no evolution in TTE parameters during follow up. Multivariable analysis showed that the change increase in NT-proBNP (HR 1 (95% CI 1 to 1); p<0.001) was predictive of mortality between diagnosis and 6-month follow-up independent of changes in other disease-related variables.

Conclusion: We establish that Δ NT-proBNP in the first six months following diagnosis is a strongest predictor of mortality.

KEY WORDS: cardiac amyloidosis; global longitudinal strain; biomarkers; light chain amyloidosis; prognostic

LIST OF ABBREVIATIONS

aCR: amyloid complete response

AL-CA: light chain cardiac amyloidosis

CMR: cardiac magnetic resonance

Δ NT-proBNP: change in NT-proBNP

Δ TAPSE: change in TAPSE

E: peak early diastolic mitral inflow velocity

E': lateral mitral annular diastolic velocities

ECG: electrocardiogram

eGFR: estimated glomerular filtration rate

FLC: free light chain

GLS: global longitudinal strain

IVSd: interventricular septal thickness at end diastole

LV: left ventricle

LVEF: left ventricular ejection fraction

NT-proBNP: N-terminal prohormone brain natriuretic peptide

NYHA: New York Heart Association

PASP: Pulmonary artery systolic pressure

PR: partial response

RV: right ventricle

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

TTE: transthoracic echocardiography

VGPR: very good partial response

wtATTRcm: Wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy

Introduction

Light chain amyloidosis is a type of amyloidosis, with an estimated prevalence of 30 000 to 45 000 cases both in the European Union and in the USA (1, 2). The disease is caused by extracellular deposition of misfolded immunoglobulin light chains and in more than 70% of cases, heart is affected which accounts for an important mortality rate up to 25% within 6 months of diagnosis (2,3). Due to significant mortality of those patients, if cardiac amyloidosis is suspected, a rapid diagnostic assessment based on electrocardiogram (ECG) and transthoracic echocardiography (TTE) is required (4-6); histological evidence is necessary for the final diagnosis.

Following the treatment, hematologic responses is determined by serial assessments of serum and urine free light chain (FLC). Amyloid complete response (aCR) was defined as negative serum and urine immunofixation, and normalized free light chain (FLC) ratio and other response categories were very good partial response (VGPR) defined as the difference between involved and uninvolved FLCs [dFLC] < 40 mg/L or dFLC decrease > 90%; partial response (PR) defined as decrease dFLC > 50% and no response (7).

Patients are assessed routinely by clinical evaluation using New York Heart Association (NYHA) stage, echocardiography and cardiac-specific biomarkers. The prognosis of AL-CA has been shown to correlate with levels of cardiac biomarkers, which have been included in the Mayo classification system for AL-CA. Mayo Clinic class at diagnosis determines the choose of chemotherapy; treatment is then guided by the hematologic and cardiac responses.

Usually, cardiac response is evaluated by the clinical response, biomarkers levels and TTE evolution of wall thickness, diastolic function and GLS.

The aim of our study is to study the evolution of biological parameters and TTE in these patients and to identify the parameters associated with mortality in order to optimize their management.

Methods

Patients

One hundred and forty-seven patients with AL-CA followed at the University Hospital of Rangueil (Toulouse, France) were retrospectively included between February 2012 and August 2020. Flow chart is represented in Figure 1.

AL-CA was determined by a positive non-cardiac biopsy, characteristic TTE parameters including wall thickness > 12 mm and a consistent clinical history of AL-CA (8-10) which was the more frequent situation or by endomyocardial biopsy-proven AL-CA. All medical records were reviewed to confirm the diagnosis of AL-CA. All patients with proven AL-CA were included.

9 patients without echographic data, with poor apical acoustic window or inadequate tracking in more than three left ventricle (LV) segments were excluded. 5 patients died before the first evaluation and were excluded. We realized subgroup analysis in terms of response or no to chemotherapy; in this analyze, thirty-one patients without biological parameters during the 6 first months permitting to determinate hematological response were excluded.

At diagnosis, each patient underwent a comprehensive assessment including clinical evaluation, biochemistry and TTE. The same evaluation was realized after the third chemotherapy cure (corresponding at 4th month of treatment) to determine status response to treatment then at one year from diagnosis. If we didn't have data at the 4th month, we took the first evaluation available in the first six months. We consider patients with aCR or VGPR to be responders to treatment. We have also collected the type of chemotherapy, involvement of other organs and cardiovascular factors, comorbidities and, cardiological treatments.

Biochemistry

Blood chemistry parameters including creatinine, light chains, troponin and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured by standard automated commercial techniques. Renal function was expressed as an estimated glomerular filtration rate (eGFR), calculated according to the diet modification formula for renal disease.

Transthoracic echocardiography TTE

All patients underwent standard two-dimensional TTE using Vivid V.E95 System (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) equipped with a 2.5 MHz transducer. Images were obtained from the standard parasternal long axis and short axis, apical and subcostal views using high frame rates (>60 frames/s). Bidimensional, colour Doppler, pulsed-wave and continuous-wave Doppler data were stored on a dedicated workstation, EchoPAC V.202 (Advanced Analysis Technologies; GE Medical Systems) for the offline analysis. The following measurements were performed by a single-blinded observer according to the American Society of Echocardiography Guidelines (11-13): left ventricular ejection fraction (LVEF) using the biplane Simpson's method from apical two-chamber and four-chamber windows, left atrial volume, LV diastolic function including peak early (E) and late (A) diastolic mitral inflow velocity and its ratio, lateral mitral annular diastolic velocities (e') and E/ e' ratio. Right ventricle parameters like Peak systolic tissue velocity at the tricuspid annulus (S'), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), Pulmonary artery systolic pressure (PASP) were also collected. GLS was determined offline by speckle tracking (GE Vivid 7 echo system, GEEchoPAC analysis tool) at the basal, mid, and apical ventricle from apical views. The strain values for the six basal, six mid and five apical segments of the LV were averaged to obtain three regional longitudinal strain values. In this report, strain is reported in absolute terms. For the RV (Right ventricle) we used the average of three segments from the free wall.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean±SD. Results for non-normally values distributed were presented as medians with IQR (interquartile range). Nominal values were expressed as numbers and percentages. The mean values of continuous variables were assessed using the Mann–Whitney rank-sum test. Nominal variables were investigated by χ^2 test or Fisher's exact test where appropriate. Relationships between variables were assessed by the nonparametric Wilcoxon test.

Comparison between receiver operator characteristic (ROC) curves was made using DeLong test. The best cut-off value was defined as the point with the highest sum of sensitivity and specificity.

Univariate Cox proportional hazards regression analysis was performed to analyze variables associated with all-cause mortality, with results reported as hazard ratios with 95% confidence intervals. Differences were considered statistically significant for p values of <0.05. All analyses were performed using standard statistical software, SPSS V.20 and MedCalc V.15 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

Results

Whole population

One hundred and thirty-three patients with a confirmed diagnosis of AL-CA were included. There were seventy-eight (59%) men, and the mean age was 69 ± 10 . Baseline characteristics are summarized in table 1.

Eighty-one patients (61%) were at the third stage of Mayo Clinic stage.

The two most commonly used chemotherapy are Bortezomib with 98 (74%) patients and Cyclophosphamide with 89 (67%) patients.

The most frequent amyloid extra cardiac involvement was kidney injury with 102 (77%) patients.

Myeloma and monoclonal gammopathy represent respectively 54 (41%) and 68 (51%) patients.

Mean LVEF was $56 \pm 11\%$ and mean Global Longitudinal Strain was $12 \pm 5\%$. About the right ventricle, mean strain was $17 \pm 6\%$, TAPSE 18 ± 5 mm and wave S 11 ± 3 cm/s.

During the follow-up 69 (52%) patients died. The median time of follow-up was 16 months [4-32].

Evolution of clinical, biological and TTE parameters during the first year after diagnosis according to a non-parametric analysis are summarized in table 2.

Alive versus dead patients – Baseline characteristics

Median NT-proBNP level was 2731 [1067-5055] pg/ml among living patients versus 6848 [1891-14904] pg/ml among dead patients ($p=0.04$).

Median GLS was $11 \pm 5\%$ among dead patients versus $13 \pm 4\%$ among living patients ($p=0.011$). Right ventricle strain was $15 \pm 6\%$ among dead patients versus $18 \pm 6\%$ among living patients ($p=0.005$). TAPSE was 16 ± 5 mm among dead patients versus 19 ± 5 mm among living patients ($p=0.002$). All results at diagnosis are summarized in table 1.

Response versus no response to treatment

There was no significant difference about NYHA or Mayo Clinic stages between the two groups.

Median NT-proBNP was 5550 [3719-11377] pg/ml among patients who responded to treatment versus 2806 [1085-8259] pg/ml among patients who did not respond to treatment ($p=0.018$). There was no difference about TTE parameters between the two groups.

Baseline characteristics of patients according to responder status or no to chemotherapy are summarized in table 3.

During follow up, there was an improvement of the GLS against diagnosis in the whole population ($p=0.038$). In subgroup analysis according status response to treatment there was no difference in SLG during follow up.

Furosemide doses were higher at the end of treatment in patients who responded to treatment ($p=0.028$) and those who did not respond to treatment ($p<0.001$).

Evolution of clinical, biological and echocardiographic parameters according to a non-parametric analysis of patients according to chemotherapy responder or non-responder status are summarized in table 4.

Cox analysis

Cox univariable regression analyses identified an association between mortality and change in NT-ProBNP (Δ NT-proBNP) from diagnosis to progression within 6 months ($p=0.009$) and change in TAPSE (Δ TAPSE), mm ($p=0.036$). Multivariable analysis showed that Δ NT-proBNP between diagnosis and its progression within 6 months (HR 1 (95% CI 1 to 1); $p<0.001$) is predictive of mortality, independent of change in other disease-related variables. ROC curve analysis identified that for an increase of 1,5% from NT-proBNP beginning we have sensitivity of 74% and specificity of 56% with $p=0.089$.

Results of survival analysis are presented in table 5, 6 and Figure 2.

Discussion

This study shows that Δ NT-proBNP between diagnosis and 6-month follow-up is predictive of mortality independently of changes in other disease-related variables in patients with AL-CA. Our findings show that median NT-proBNP is significantly higher in the group of patients with response to treatment.

Among other results to mention, our study finds an improvement of the GLS in the whole population during the follow up. Same evolution was not found in subgroup analysis according to status response to treatment. Furosemide doses and median creatinine levels are significantly higher at the end of treatment for both groups with and without response to chemotherapy. The Δ TAPSE in the first year 6 months following diagnosis is a predictor of mortality in univariable analysis, but no longer after multivariate analysis. Regarding other TTE parameters, there is no difference according to vital status during follow up.

NT-ProBNP is released from myocardial cells in response to increased wall stress, and levels increase with both asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction, making it a useful tool in the diagnosis of cardiac failure and a strong prognostic factor in congestive heart failure (14). Due to the significant impact of cardiac involvement on outcome, current staging systems or prognostic classification models use Troponin T or NT-proBNP (15). *Palladini et al* (7;16) have shown that NT-proBNP is the most sensitive index of myocardial dysfunction, the most powerful prognostic determinant of mortality in AL-CA and change of NT-proBNP can be used as a criterion for response to treatment. In our study median NT-proBNP level is high in the whole population and it is significantly higher in the group of dead patients compared to the living patients. *Gillmore et al* (17) found the same trend of central role of NT-proBNP with a prognostic staging system based on NT-proBNP and eGFR. This biological evaluation has the advantage of being more reproducible than evaluation including TTE and functional parameters. Indeed, functional parameters were very subjective and the problem with TTE parameters is the variability due to the operator.

Regarding Δ NTproBNP, *Law et al* (18) have established that Δ NT-proBNP at 12 months from diagnosis as a powerful independent predictor of ongoing mortality in patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy (wtATTR-CM). In the light of those results, we were interested in the evolution of NT-proBNP in our population of AL-CA and identified a strong association between increased Δ NT-proBNP in the first 6 months and mortality. We did not identify other prognostic factor after multivariate analysis in our cohort.

Δ NT-proBNP could permit us to identify two different situations: patients without heart and hematological responses to treatment and patients with complete or very good hematological response to treatment but without heart response. In the first case, the usual therapeutic management is to change chemotherapy but in the second case, the right thing to do is more difficult. As we know, severity of cardiac involvement remains the most important prognostic factor in AL amyloidosis (2-3), but we didn't know if cardiac involvement is reversible. Heart transplantation is rare in patients with cardiac amyloidosis, but it may be a good strategy (19) for patients with severe heart failure, hematological response and poor prognosis based on Δ NT-proBNP.

However, disease evolution of AL-CA is different from patients with wtATTR, with a mortality rate up to 25% within 6 months of diagnosis without treatment. Consequently Δ NT-

proBNP at 6 months from diagnosis seems occur tardily to significantly change disease evolution but establish the same trend the first months after diagnosis, corresponding at the higher risk of sudden death (20), could significantly amend early mortality. Further studies with a larger cohort would be needed to confirm our results.

Regarding the higher rate of NT-proBNP level in the group of patients who responded to treatment we assumed that this was a reflection of myocardial edema in the acute stage of the disease that could regress on treatment. Indeed, cardiac magnetic resonance provides strong evidence of regression of amyloid deposits by revealing early improvements such as reduced myocardial edema, left ventricular mass, and T1 with improved late gadolinium enhancement sequences (21).

Echocardiography is one of the main diagnostic tools used in patients with suspected cardiac involvement in AL amyloidosis and echocardiographic parameters, such as increased LV wall thickness, are independent predictors of cardiac mortality in AL amyloidosis (22).

GLS is a non-invasive method for assessing global and regional function. It has been reported as an independent predictor of the development of heart failure and survival in a cohort of patients with AL amyloidosis (23-25). *Binder et al* (26) showed equally that GLS is predictive for outcome (cardiac death, heart transplantation, assist device implantation, or HF hospitalization) in AL-CA while strain right ventricle was predictor for outcome in wtATTR suggesting that mechanisms leading to heart failure differ between AL-CA and wtATTR. Moreover, looking at survival curves in this study we constate that our patients, with a median GLS of – 12%, are among the most severe. Mortality rate in these patients was about 50% which corresponds to our cohort.

Regarding the improvement in GLS, we assumed that this was because SLG is a reflection of left ventricular filling pressures and heart failure symptoms were controlled by increasing furosemide doses. Indeed, diuretics represent the first line of medical treatment in CA, but dose adjustment is often difficult in these patients with NT-proBNP levels independent of filling pressures and restrictive profiles with elevated E/E' on echocardiography. These difficulties may explain the worsening of renal function during follow-up. Similarly, the changes in TAPSE identified as a predictor of mortality in the univariate analysis are probably due to optimization of pulmonary congestion by increasing diuresis

Our study has several limitations. First, this study shares all the limitations and bias associated with a retrospective and single site study. Second, our cohort involves has relatively small numbers, with only one hundred and thirty-three patients between February 2012 and August 2020, which reduced statistical power. We have attributed the lack of significant difference in Δ SLG regarding the status response to treatment to our small cohort. Third, we have a lot of missing TTE data, especially among patients included in 2012.

Conclusion

Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in the 6 months following diagnosis is a strong predictor of mortality in patients with AL-CA.

References

1. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):79-89. doi: 10.1001/jama.2020.5493. PMID: 32633805.
2. Adam, R. D., Coriu, D., Jercan, A., Bădeliță, S., Popescu, B. A., Damy, T., and Jurcuț, R. (2021) Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Failure*, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13443>
3. Saith SE, Maurer MS, Patel AR. Systemic Amyloidosis due to Monoclonal Immunoglobulins: Cardiac Involvement. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020 Dec;34(6):1055-1068. doi: 10.1016/j.hoc.2020.07.006. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33099423.
4. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A, Shapira Y, Monakier D, Iakobishvili Z, Schwartzberg S, Abelow A, Ofek H, Kazum S, Ben-Avraham B, Hamdan A, Bental T, Sagie A, Kornowski R, Vaturi M. Natural History and Disease Progression of Early Cardiac Amyloidosis Evaluated by Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2020 Oct 15;133:126-133. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.050. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32811652.
5. Mavrogeni SI, Vartela V, Ntalianis A, Vretou R, Ikonomidis I, Tselegkidou M, Paraskevaidis I, Markousis-Mavrogenis G, Noutsias M, Rigopoulos A, Kolovou G, Kastritis E. Cardiac amyloidosis: in search of the ideal diagnostic tool. *Herz*. 2021 Apr;46(Suppl 1):9-14.English. doi: 10.1007/s00059-019-04871-5. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31796976.
6. Khanna S, Wen I, Bhat A, Chen HHL, Gan GCH, Pathan F, Tan TC. The Role of Multi-modality Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: A Focused Update. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Oct 30;7:590557. doi: 10.3389/fcvm.2020.590557. PMID: 33195479; PMCID: PMC7661689.

7. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastiris E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23091105.
8. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, Lairez O, Lavergne D, Jaccard A, Attias D, Macron L, Gayat E, Cohen-Solal A, Arnulf B, Logeart D. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 May 1;21(5):542-548. doi: 10.1093/ehjci/jez180. PMID: 31292624.
9. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Solomon A, Gateau G. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28. doi: 10.1002/ajh.20381. PMID: 16044444.
10. Mekinian A, Lions C, Leleu X, Duhamel A, Lamblin N, Coiteux V, De Groote P, Hatron P-Y, Facon T, Beregi J-P, Hachulla E, Launay D. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am J Med United States* 2010; 123: 864–868.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):412. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17(9):969. PMID: 25712077.

12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422899.
13. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolas TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25525063.
14. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2168-74. doi: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE. Epub 2004 Sep 27. PMID: 15451800.
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Rajkumar SV, Fonseca R, Zeldenrust SR, McGregor CG, Jaffe AS. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7. doi: 10.1200/JCO.2004.03.029. PMID: 15365071.
16. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Ascari E, d'Eril GM, Moratti R, Merlini G. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2440-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2. Epub 2003 Apr 28. PMID: 12719281.

17. 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. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2799-2806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589. PMID: 29048471.
18. Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, Rowczenio D, Wechalekar AD, Martinez-Naharro A, Lachmann HJ, Whelan CJ, Hutt DF, Hawkins PN, Fontana M, Gillmore JD. Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart*. 2021 May 14;heartjnl-2021-319063. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319063. Epub ahead of print. PMID: 33990410.
19. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, Wheeler MT, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Weisshaar D, Witteles RM. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. *JACC Heart Fail*. 2020 Jun;8(6):461-468. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.013. Epub 2020 May 6. PMID: 32387068.
20. D'Errico S, Mazzanti A, Baldari B, Maiese A, Frati P, Fineschi V. Sudden death in lambda light chain AL cardiac amyloidosis: a review of literature and update for clinicians and pathologists. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020 Jul 1;13(7):1474-1482. PMID: 32782665; PMCID: PMC7414507.
21. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Zumbo G, Knight DS, Rosmini S, Lane T, Mahmood S, Sachchithanatham S, Whelan CJ, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Kellman P, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M. CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;11(1):152-154. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.02.012. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412427.
22. Kristen, A.V., Perz, J.B., Schonland, S.O., Hegenbart, U., Schnabel, P.A., Kristen, J.H., Goldschmidt, H., Katus, H.A. and Dengler, T.J. (2007), Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *European Journal of Heart Failure*, 9: 617-624. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.01.012>

23. Pun SC, Landau HJ, Riedel ER, Jordan J, Yu AF, Hassoun H, Chen CL, Steingart RM, Liu JE. Prognostic and Added Value of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain for Prediction of Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Jan;31(1):64-70. doi: 10.1016/j.echo.2017.08.017. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111123; PMCID: PMC5985664.
24. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, Schellberg D, Zugck C, Galuschky C, Giannitsis E, Hegenbart U, Ho AD, Katus HA, Schonland SO, Hardt SE. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60(12):1067-76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.043. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22883634.
25. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, Pandey S, Sanchorawala V, Berk JL, Seldin DC, Ruberg FL. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep 1;18(9):1057-1064. doi: 10.1093/ehjci/jew298. PMID: 27965280.
26. Binder C, Duca F, Stelzer PD, Nitsche C, Rettl R, Aschauer S, Kammerlander AA, Binder T, Agis H, Kain R, Hengstenberg C, Mascherbauer J, Bonderman D. Mechanisms of heart failure in transthyretin vs. light chain amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1;20(5):512-524. doi: 10.1093/ehjci/jey225. PMID: 30649240.

		Whole n=133	Living n=69	Deaths n=64	P-value
Age at diagnosis, years		69±10	69±11	70±10	0.605
Male, n (%)		78 (59)	39 (57)	39 (61)	0.950
Body mass index, kg/m²		24±5	24±5	25±4	0.848
Hypertension, n (%)		54 (41)	29 (42)	25 (39)	0.843
Diabetes, n (%)		13 (10)	5 (7)	8 (13)	0.280
Dialysis, n (%)		16 (12)	6 (9)	10 (16)	0.243
Myeloma, n (%)		54 (41)	23 (33)	31 (48)	0.064
Monoclonal gammopathy, n (%)		68 (51)	41 (59)	27 (42)	0.057
Gadolinium enhancement, n (%)		41 (31)	21 (30)	20 (31)	0.282
Kidney involvement, n (%)		102 (77)	49 (71)	53 (83)	0.108
Neurologic involvement, n (%)		30 (23)	17 (25)	13 (20)	0.551
Digestive involvement, n (%)		34 (26)	16 (23)	18 (28)	0.514
Hepatic impairment, n (%)		18 (14)	6 (9)	12 (19)	0.090
Atrial fibrillation, n (%)		40 (30)	20 (29)	20 (31)	0.043
NYHA stage, n (%)					
	I	65 (49)	35 (51)	30 (47)	0.721
	II	36 (27)	23 (33)	13 (20)	0.102
	III	26 (20)	9 (13)	17 (27)	0.044
	IV	6 (5)	2 (3)	4 (6)	0.342
Mayo clinic stage, n (%)					
	I	7 (5)	5 (7)	2 (3)	0.380
	II	22 (17)	18 (26)	4 (6)	0.005
	III	81 (61)	38 (55)	43 (67)	0.003
Treatments					
	Daratumumab, n (%)	30 (23)	22 (32)	8 (13)	0.013
	Bortezomib, n (%)	98 (74)	55 (80)	43 (67)	0.274
	Cyclophosphamide, n (%)	89 (67)	52 (75)	37 (58)	0.083
	Lenalidomide, n (%)	26 (20)	11 (16)	15 (23)	0.188
	Melphalan, n (%)	43 (32)	23 (33)	20 (31)	0.970
	Rituximab, n (%)	8 (6)	4 (6)	4 (6)	0.827
	Bendamustine, n (%)	10 (8)	3 (4)	7 (11)	0.116
	Thalidomide, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0.283

Table 1 continues on next page

	Whole n=133	Living n=69	Deaths n=64	P value
Biology				
Creatinine, µmol/l	139±117	95 [70-148]	117 [89-174]	0.028
Glomerular filtration rate, ml/min	57±27	61±28	52±26	0.063
NT pro-BNP, ng/ml	3671 [1223- 9717]	2731 [1067- 5055]	6846 [1891- 14904]	0.004
Troponin, ng/ml	75 [37-134]	50 [25-91]	110 [68-208]	<0.001
Echocardiography				
Left ventricular ejection fraction, %	56±11	57±10	55±11	0.366
Global longitudinal strain, %	12±4	13±4	11±5	0.011
Wall thickness, mm	15±3	14±3	15±3	0.073
Left atrial volume index, ml/m ²	50±22	48±22	52±22	0.422
Deceleration time, ms	188±97	205±117	171±66	0.116
E/E'	16±7	16±7	15±6	0.965
Ea lateral, cm/s	6±2	6±2	6±2	0.724
PASP, mmHg	38±13	37±12	40±14	0.363
Pericardial effusion n (%)	50 (38)	12 (17)	38 (59)	0.090
TAPSE, mm	17±6	19±5	16±5	0.002
Strain right ventricle, cm/s	11±3	11±3	10±3	0.115
Strain right ventricle, %	16±6	18±6	15±6	0.005

Table 1 Baseline patient characteristics. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test.

	Whole n=133	Living n=69	Deaths n=64	P- value
Medications				
Furosemid doses, mg	0 [0-40]	0 [0-40]	0 [0-80]	0.215
Beta-blocker, n (%)	36 (27)	20 (29)	16 (25)	0.644
Amiodarone, n (%)	16 (12)	9 (13)	7 (11)	0.760
Anticoagulant, n (%)	38 (29)	17 (25)	21 (32)	0.270

Table 1 Baseline patient characteristics. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test.

	Before treatment	Follow up	Whole p-value	Before treatment	Follow up	Living p-value	Before treatment	Follow up	Deaths p-value
NYHA stage, n (%)	1.7±0.8	1.7±0.8	0.542	1.6±0.8	1.6±0.6	0.642	1.8±0.9	1.8±0.9	0.683
Biology									
Creatinine, µmol/l	139±117	158±120	<0.001	122±87	130±84	<0.001	157±140	199±151	0.005
NT pro-BNP, ng/ml	3671 [1223-9717]	3681 [1536-11179]	0.625	2731 [1067-5055]	2457 [1252-6205]	0.307	6846 [1891-14904]	7309 [1723-19271]	0.071
Troponin, ng/ml	75 [37-134]	73 [44-147]	0.863	50 [25-91]	56 [24-103]	0.414	110 [68-208]	120 [73-206]	0.59
Echocardiography									
Left ventricular ejection fraction, %	56±11	53±12	0.007	57±10	54±11	0.088	55±11	52±13	0.052
Global longitudinal strain, %	12±4	12±5	0.666	13±4	13±5	0.818	11±5	11±4	0.347
Wall thickness, mm	15±3	15±3	0.227	14±3	15±3	0.62	15±3	16±4	0.206
TAPSE, mm	17±6	17±5	0.072	19±5	18±5	0.643	16±5	15±4	0.031
Onde S right ventricle, cm/s	11±3	11±4	0.497	11±3	12±4	0.62	10±3	10±3	0.131
Strain right ventricle, %	16±6	17±6	0.238	18±6	18±6	0.821	15±6	16±5	0.072
Medications									
Furosemid doses, n	0 [0-40]	120 [40-250]	<0.001	0 [0-40]	125 [40-250]	<0.001	0 [0-80]	80 [40-375]	<0.001

Table 2 Evolution of clinical, biological and echographic parameters according to a non-parametric analysis. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann-Whitney U test.

	Whole n=102	Response to treatment n=22	No response to treatment n=80	P- value
Age at diagnosis, years	69±11	72±9	68±11	0.266
Male, n (%)	57 (56)	11 (50)	46 (58)	0.530
Body mass index, kg/m ²	24±4	25±6	24±3	0.252
Hypertension, n (%)	43(42)	15 (68)	28 (35)	0.005
Diabetes, n (%)	10 (10)	3 (14)	7 (9)	0.495
Dialysis, n (%)	12 (12)	1 (5)	11 (14)	0.211
Myeloma, n (%)	45 (44)	11 (50)	34 (43)	0.530
Monoclonal gammopathy, n (%)	51 (50)	10 (45)	41 (51)	0.630
Gadolinium enhancement, n (%)	32 (31)	8 (36)	24 (30)	0.779
Kidney involvement, n (%)	78 (76)	19 (86)	59 (74)	0.217
Neurologic involvement, n (%)	24 (23)	3 (14)	21 (26)	0.217
Digestive involvement, n (%)	28 (27)	5 (23)	23 (29)	0.575
Hepatic impairment, n (%)	16 (16)	4 (18)	12 (15)	0.716
Atrial fibrillation, n (%)	24 (24)	7 (32)	27 (34)	0.524

Table 3 Baseline characteristics of patients according to responder status or not to

chemotherapy. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; PASP, pulmonary artery systolic pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test.

		Whole n=102	Response to treatment n=22	No response to treatment n=100	p- value
NYHA stage, n (%)					
	I	46 (45)	10 (45)	36 (45)	0.970
	II	33 (32)	7 (32)	26 (33)	0.952
	III	19 (19)	5 (23)	14 (18)	0.577
	IV	5 (5)	1 (5)	4 (50)	0.930
Mayo clinic stage, n (%)					
	I	6 (6)	1 (5)	5 (6)	0.782
	II	19 (19)	4 (18)	15 (19)	0.994
	III	65 (64)	14 (64)	51 (64)	0.873
Treatments					
	Daratumumab, n (%)	27 (26)	7 (32)	20 (25)	0.542
	Bortezomib, n (%)	83 (81)	20 (91)	63 (79)	0.226
	Cyclophosphamide, n (%)	76 (75)	20 (91)	56 (70)	0.054
	Lenalidomide, n (%)	25 (25)	3 (14)	22 (28)	0.172
	Melphalan, n (%)	37 (36)	2 (9)	35 (44)	0.002
	Rituximab, n (%)	6 (6)	1 (5)	5 (6)	0.754
	Bendamustine, n (%)	9 (9)	0 (0)	9 (11)	0.097
	Thalidomide, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0.594

Table 3 Baseline characteristics of patients according to responder status or not to chemotherapy. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; PASP, pulmonary artery systolic pressure; TAPSE, tricuspid annular place systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann-Whitney U test.

	Whole n=102	Response to treatment n =22	No response to treatment n=100	p- value
Biology				
Creatinine, µmol/l	100 [74-150]	115 [72-178]	98 [75-149]	0.466
Glomerular filtration rate, ml/min	58±28	54±27	60±28	0.447
NT pro-BNP, ng/ml	3729 [1221- 9766]	5550 [3719-11377]	2806 [1085-8259]	0.018
Troponin, ng/ml	81 [38-133]	110 [41-136]	69 [37-125]	0.244
Echocardiography				
Left ventricular ejection fraction, %	56±11	56±10	56±11	0.980
Global longitudinal strain, %	12±5	12±5	12±4	0.844
Wall thickness, mm	15±3	16±3	15±3	0.142
Left atrial volume index, ml/m ²	47±19	49±17	46±20	0.406
Deceleration time, ms	185±103	177±60	187±113	0.885
E/E'	16±7	16±8	16±7	0.695
Ea lateral, cm/s	6±2	6±2	6±2	0.477
PASP, mmHg	39±13	39±13	39±13	0.891
Pericardial effusion n (%)	24 (24)	5 (23)	19 (24)	0.761
TAPSE, mm	18±5	17±5	18±5	0.651
onde S right ventricle, cm/s	11±3	12±4	11±3	0.555
strain right ventricle, %	17±6	15±7	17±6	0.280

Table 3 Baseline characteristics of patients according to responder status or not to chemotherapy.

NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; PASP, pulmonary artery systolic pressure; TAPSE, tricuspid annular place systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test.

	Whole n=102	Response to treatment n=22	No response to treatment n=100	p- value
Medications				
Furosemid doses, mg	0 [0-1]	30 [0-50]	0 [0-40]	0.457
Anti-aldosterone doses, mg	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.642
Beta-blocker, n (%)	28 (27)	7 (32)	21 (26)	0.604
Amiodarone, n (%)	14 (14)	3 (14)	11 (14)	0.989
Anticoagulant, n (%)	29 (28)	6 (27)	23 (29)	0.892
Deaths, n (%)	41 (40)	7 (32)	34 (42)	0.365

Table 3 Baseline characteristics of patients according to responder status or not to chemotherapy.

NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; PASP, pulmonary artery systolic pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test.

	Before treatment	End of treatment	Whole p-value	Before treatment	End of treatment	Response to treatment p-value	Before treatment	End of treatment	No response to treatment p-value
NYHA stage, n (%)	1.7±0.8	1.2±0.5	0.039	1.7±0.8	1.1±0.4	0.083	1.7±0.8	1.3±0.5	0.130
Biology									
Creatinine, µmol/l	100 [74-150]	132 [91-214]	0.001	115 [72-178]	133 [85-162]	0.027	98 [75-149]	131 [91-243]	0.008
NT pro-BNP, ng/ml	3729 [1221-9766]	2330 [668-3065]	0.394	5550 [3719-11377]	3029 [2548-3866]	0.345	2806 [1085-8259]	1079 [567-2942]	0.820
Troponin, ng/ml	81 (38-133)	58 [26-91]	0.627	110 [41-136]	93 [54-261]	0.893	69 [37-125]	49 [16-71]	0.820
Medications									
Furosemid doses, n	0 [0-1]	80 [0-250]	0.002	30 [0-50]	120 [40-250]	0.028	0 [0-40]	40 [0-238]	<0.001

Table 4 Evolution of clinical, biological and echographic parameters according to a non-parametric analysis of patients according to responder status or not to chemotherapy. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE, tricuspid annular place systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test.

	Before treatment	End of treatment	Whole p-value	Before treatment	End of treatment	Response to treatment p-value	Before treatment	End of treatment	No response to treatment p-value
Echocardiography									
Left ventricular ejection fraction, %	56±11	57±10	0.596	56±10	54±12	0.553	56±11	57±9	0.731
Global longitudinal strain, %	12±5	14±4	0.038	12±5	12±5	0.084	12±4	14±4	0.157
Wall thickness, mm	15±3	15±4	0.546	16±3	16±3	1.000	15±3	14±4	0.466
TAPSE, mm	18±5	19±5	0.915	17±5	14±4	0.715	18±5	20±4	0.840
Onde S right ventricle, cm/s	11±3	12±3	0.100	12±4	10±3	0.705	11±3	12±3	0.102
Strain right ventricle, %	17±6	20±7	0.170	15±7	18±5	0.715	17±6	21±7	0.198

Table 4 Evolution of clinical, biological and echographic parameters according to a non-parametric analysis of patients according to responder status or not to chemotherapy. NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion. P-value corresponds to the results of group comparisons using χ^2 test or Mann–Whitney U test

Variable	Median change (IQR)	Univariable analysis			Multivariable analysis		
		HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Biology							
Δ Creatinine, μmol/l	15 (-4 to 36)	1.004	1 to 1.008	0.065			
Δ NT pro-BNP, ng/ml	206 (-1690 to 2195)	1	1 to 1	0.009	1	1 to 1	<0.001
Δ Troponin, ng/ml	6 (-11 to 36)	1.001	1 to 1.002	0.078			
Echocardiography							
Δ Left ventricular ejection fraction, %	-2 (-9 to 5)	0.995	0.976 to 1.015	0.612			
Δ Global longitudinal strain, %	0 (-3 to 2)	1.048	0.985 to 1.116	0.139			
Δ Wall thickness, mm	1 (-1 to 2)	0.96	0.893 to 1.032	0.271			
Δ TAPSE, mm	0 (-4 to 2)	0.94	0.888 to 0.996	0.036	0.942	0.875 to 1.015	0.116
Δ Onde S right ventricle, cm/s	0,5 (-2 to 4)	0.949	0.887 to 1.016	0.135			
Δ Strain right ventricle, %	-2 (-12 to 2)	0.998	0.960 to 1.038	0.929			

Table 5 Cox regression analysis to predict the occurrence of all-cause mortality in patients with AL amyloidosis. *IQR, interquartile range; HR, hazard ratio; Δ, change; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion. P-value corresponds to the results of the Wald test. Variables with a P-value <0.05 in the univariate analysis were analysed with a multivariate Cox regression model.*

Variable		AUC	p value	Best cutoff value (%)	Sensitivity	Specificity
Biology						
	%Δ Creatinine, μmol/l	0.540	0.508	18	46	75
	%Δ NT pro-BNP, ng/ml	0.613	0.089	1,5	74	56
	%Δ Troponin, ng/ml	0.482	0.789	-37	91	16
Echocardiography						
	%Δ Left ventricular ejection fraction, %	0.469	0.616	17	20	89
	%Δ Global longitudinal strain, %	0.468	0.610	49	14	91
	%Δ Wall thickness, mm	0.480	0.749	9	41	67
	%Δ TAPSE, mm	0.364	0.048	-27	73	25
	%Δ Onde S right ventricle, cm/s	0.403	0.165	-23	73	26
	%Δ Strain right ventricle, %	0.580	0.248	12	66	58

Table 6: Continuous variables associated with the mortality of AL amyloidosis patients.

AUC, area under curve; Δ, change; NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion.

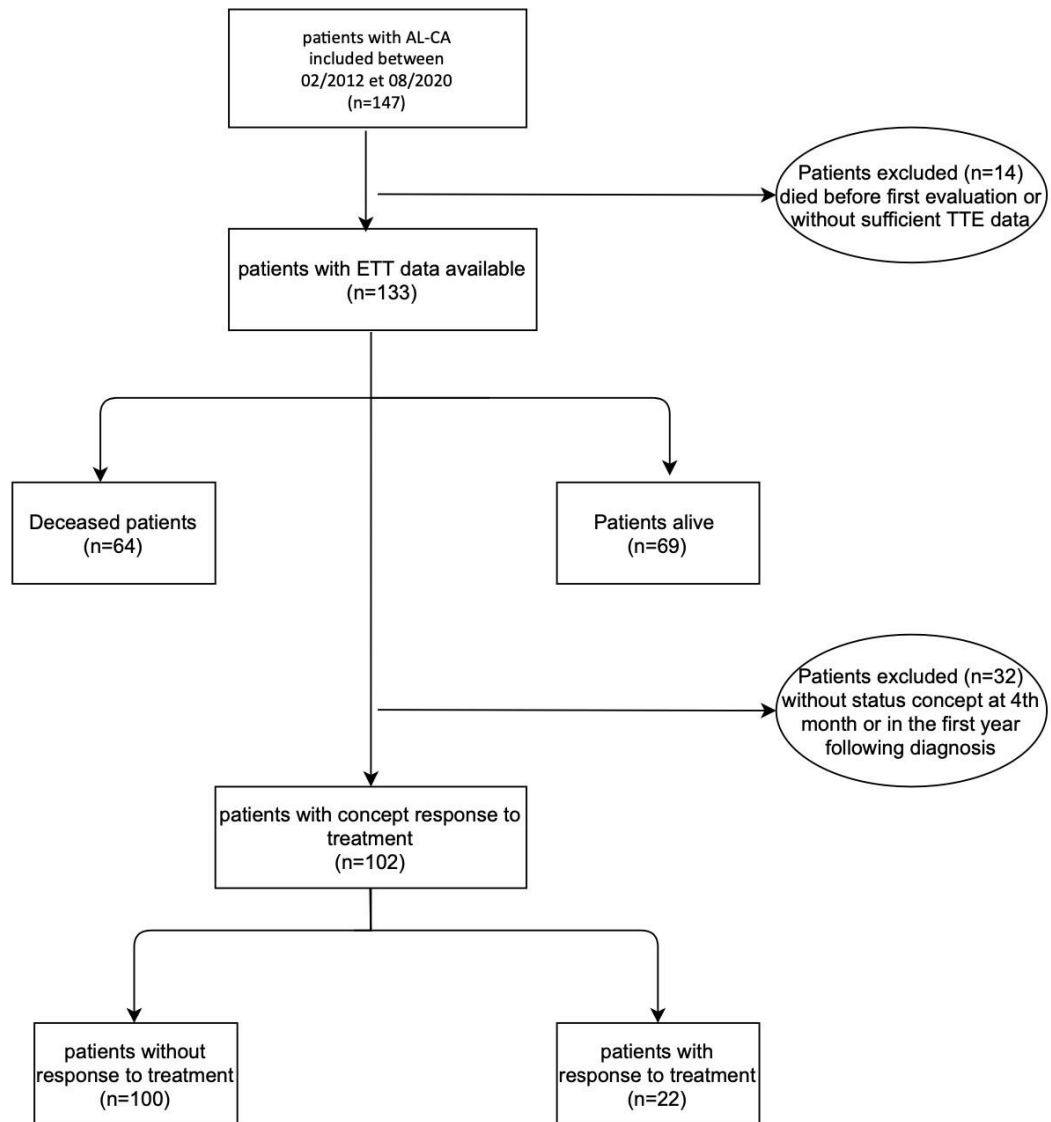


Figure 1: Study flow chart. AL-CA, light chain cardiac amyloidosis. TTE, transthoracic echography

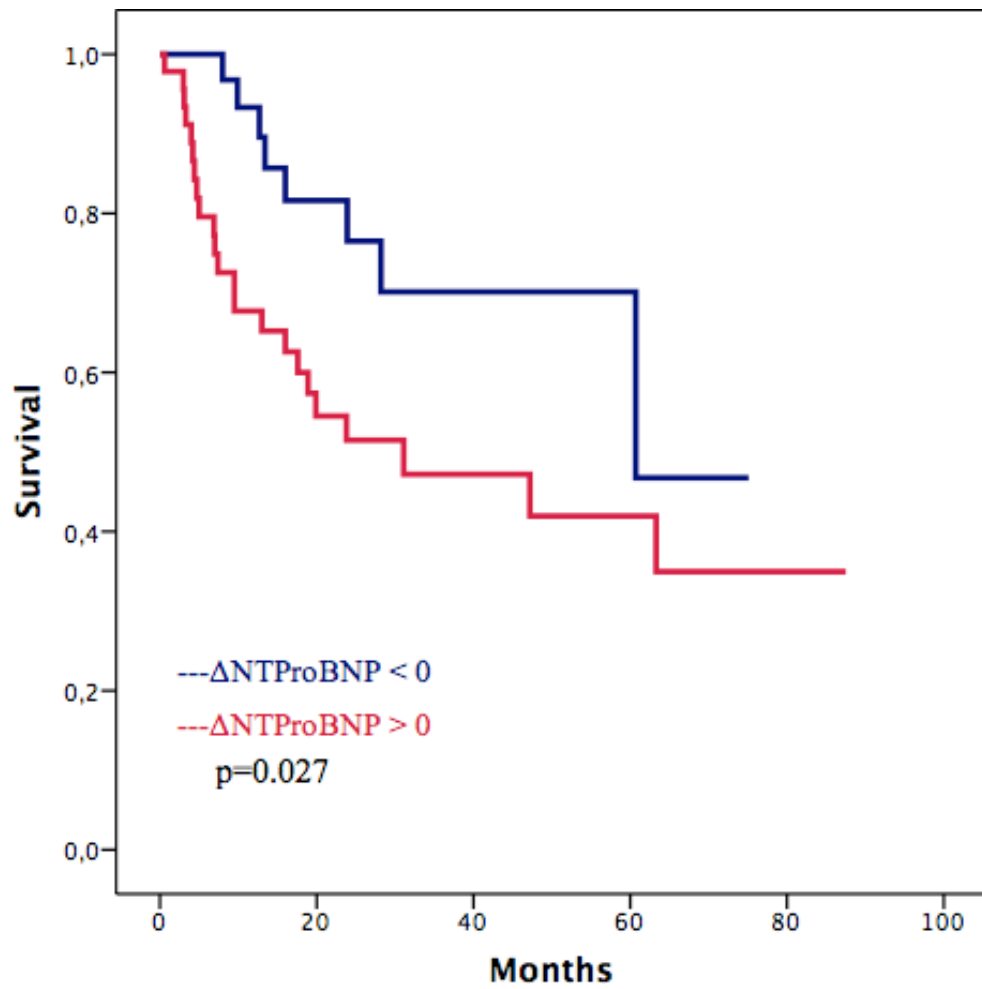


Figure 2: Kaplan–Meier curves of all-cause mortality according to $\Delta\text{NT-proBNP}$. *P*-value = log-rank test. Δ change
 ank test. Δ NT-proBNP variation de NT-proBNP

FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MORTALITE DANS LES 6 MOIS SUIVANT LE DIAGNOSTIC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE AMYLOSE CARDIAQUE AL

Contexte : En l'absence de traitement, l'amylose cardiaque à chaînes légères est associée à un taux de mortalité élevé dans les 6 mois suivant le diagnostic.

Objectifs : Identifier les paramètres échographiques et biologiques associés à la mortalité à 6 mois du diagnostic d'une amylose cardiaque à chaînes légères.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 133 patients référés au Centre Hospitalo-Universitaire de Rangueil, Toulouse, France pour la prise en charge d'une amylose à chaînes légères avec atteinte cardiaque entre février 2012 et août 2020. Afin de déterminer le caractère répondeur ou non à la chimiothérapie, les paramètres biologiques étaient récoltés au moment du diagnostic puis au 4^{ème} mois de traitement. En l'absence de données au 4^{ème} mois, les données dans les premiers 6 mois étaient recueillies. En parallèle, les paramètres cliniques, d'échocardiographies transthoracique (ETT) et la posologie de diurétiques ont été collectés. L'évolution des différents paramètres au cours de l'année suivant le diagnostic a été collectée pour évaluer l'impact sur la mortalité.

Résultats : Le suivi médian était de 16 mois [4-32]. Au moment du diagnostic, la médiane de strain longitudinal global (SLG) était de 11±5% parmi les patients décédés et 13 ±4% parmi les patients vivants (p=0.011). Au cours du suivi, il y avait une amélioration du SLG dans la population totale (p=0,038). Cette évolution n'a pas été retrouvée dans l'analyse en sous-groupe en fonction du statut de réponse au traitement. L'analyse multivariée montrait qu'une ascension du taux de NT-proBNP dans les 6 premiers mois de suivi (HR 1 (95% CI 1 to 1) ; p<0.001) était prédictive de la mortalité de façon indépendante des autres variables étudiées.

Conclusion : La variation du taux de NT-proBNP dans les 6 mois suivant le diagnostic d'une amylose cardiaque AL est un facteur prédictif de mortalité.

TITRE EN ANGLAIS : Prognostics factors related to mortality between diagnosis and 6-month follow up in light chain cardiac amyloidosis.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : strain longitudinal global ; cardiopathie amyloïde ; biomarqueurs ; amylose AL cardiaque ; pronostic

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

Directeur de thèse : Eve CARIOU