

# Les conséquences sur le diagnostic clinique et l'imagerie

Pr Loic BIERE

CHU ANGERS

Centre de Compétence Cardiomyopathies



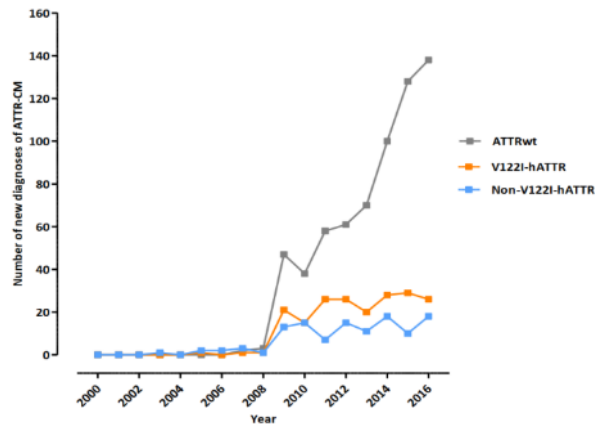


# Conflits d'intérêt

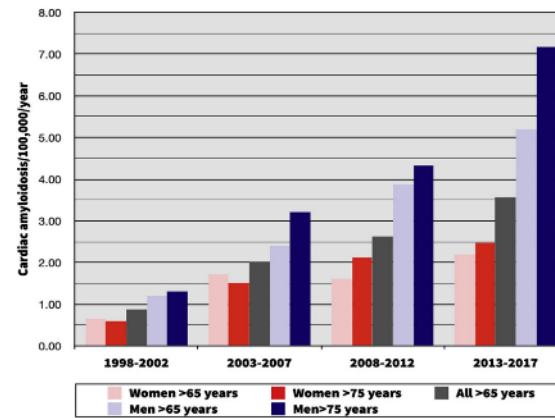
- Invitations congrès : BMS, Pfizer, MSD, Novartis
- Réunions scientifiques : Astrazeneca, Novartis, BMS



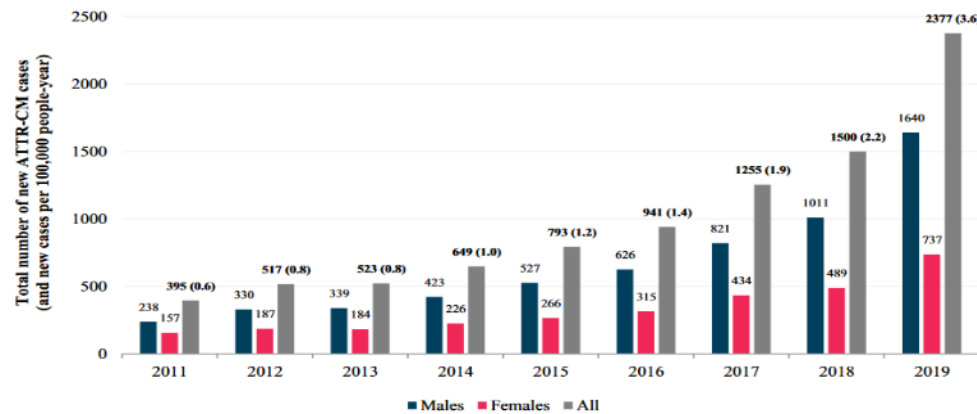
# De plus en plus de diagnostics...



Lane 2019 UK



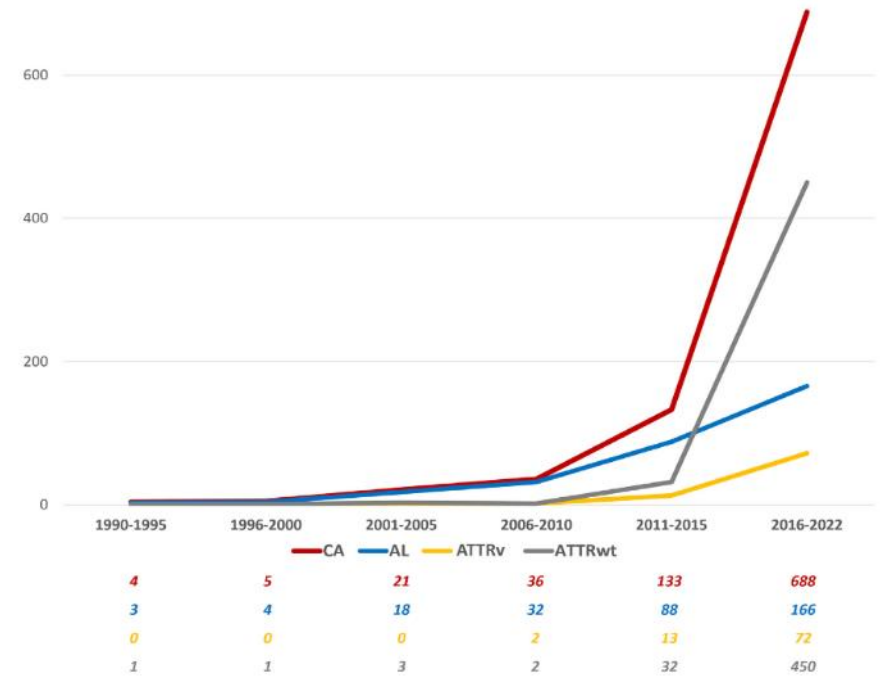
Westin 2021 DAN



ATTR-CM incidence overall and by gender between 2011 and 2019

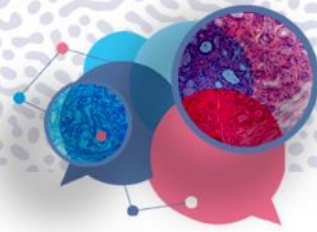
Damy 2023 FR

FIGURE 1 Number of CA Diagnoses Over Time, in the Overall Cohort and for Each CA Subtype



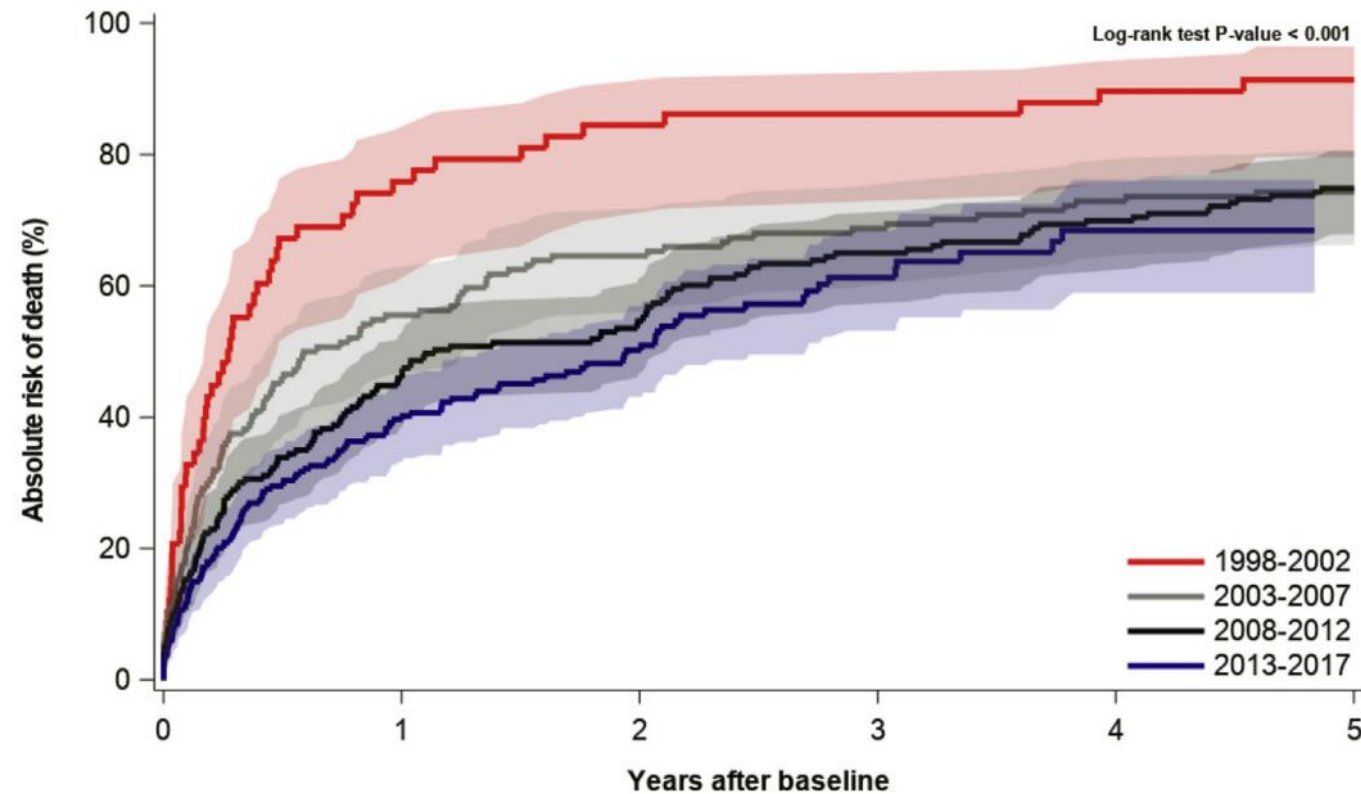
AL = light-chain; ATTRv = variant transthyretin-related CA; ATTRwt = wild-type transthyretin-related CA; CA = cardiac amyloidosis.

Tini 2024 ITA



# Et cet intérêt porte ses fruits

**FIGURE 3** 5-Year Mortality in Patients With Cardiac Amyloidosis by Time Period





# Quand est-ce que je le suspecte ?



**Bone scintigraphy**  
for non-cardiac reasons:  
≥81 years: ~1.3% M, ~0.4% W



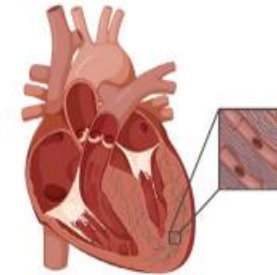
**Autopsy in unselected elderly individuals: 21%**  
(95% CI 7-39%)



**HFpEF: 12%**  
(95% CI 6-20%)  
**M 73% (39-100%)**  
77 years (66-86)  
**AL-CA 10% (0-40%)**



**Aortic stenosis: 8%**  
(95% CI 5-13%)  
**M 67% (50-89%)**  
84 years (75-88)  
**AL-CA 2% (0-6%)**



**HFrEF/HFmrEF: 10%**  
(95% CI 6-15%)  
**M 100%**  
81 years (76-85)  
**AL-CA 0%**



**HCM: 7%**  
(95% CI 5-9%)  
**M 80% (73-87%)**  
74 years  
**AL-CA 0-9%**

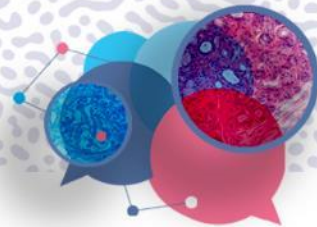
## Prevalence of cardiac amyloidosis in screening studies



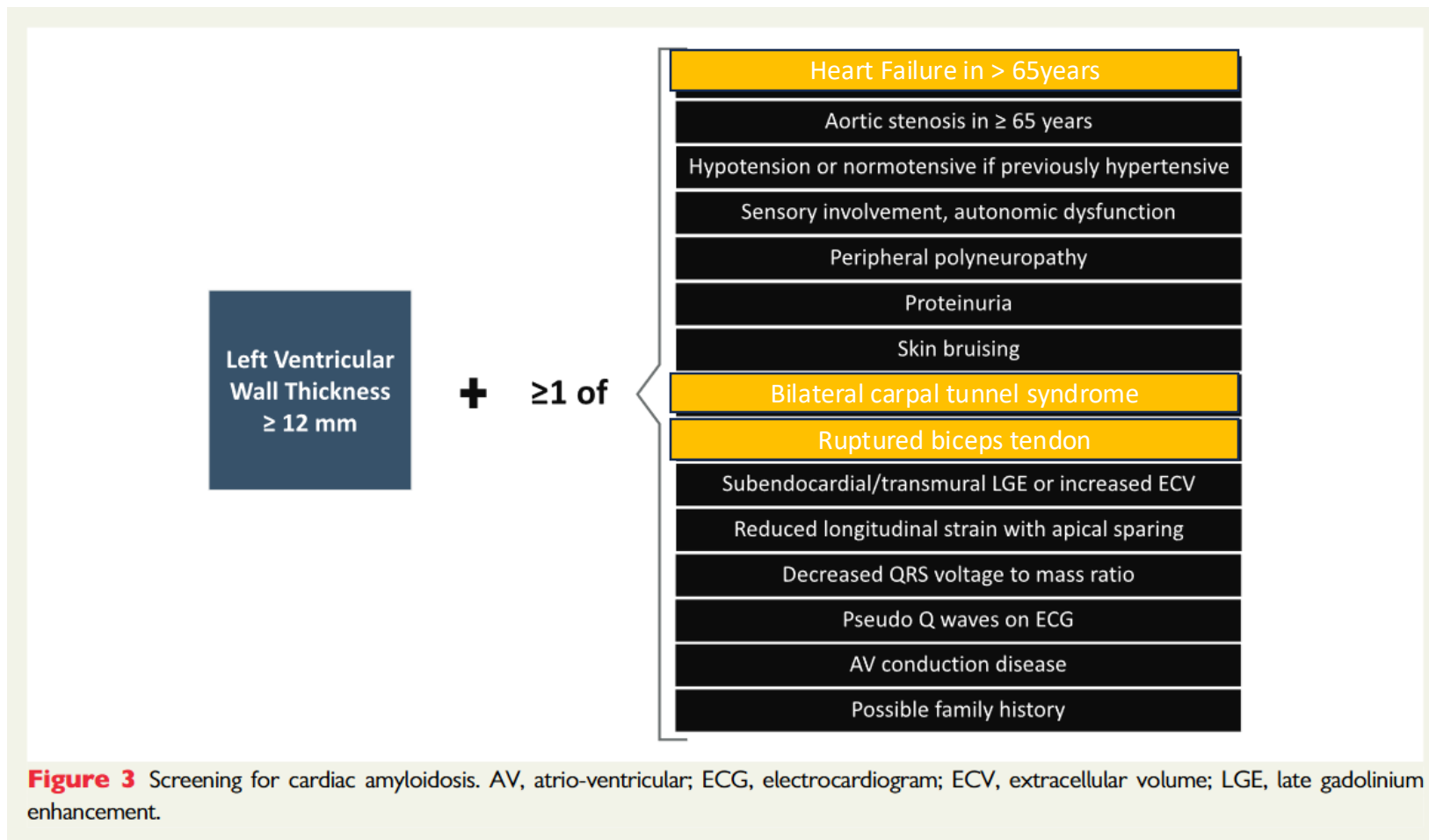
**Surgery for carpal tunnel syndrome: 7%**  
(95% CI 5-10%)  
**M 64% (33-100%)**  
76 years (73-79)  
**AL-CA 18% (0-33%)**

**Conduction disorders: 2%**  
(95% CI 0-4%)  
**M 50%**  
90 years  
**AL-CA 0%**





# Quand est-ce que je suspecte les « red flags » ?



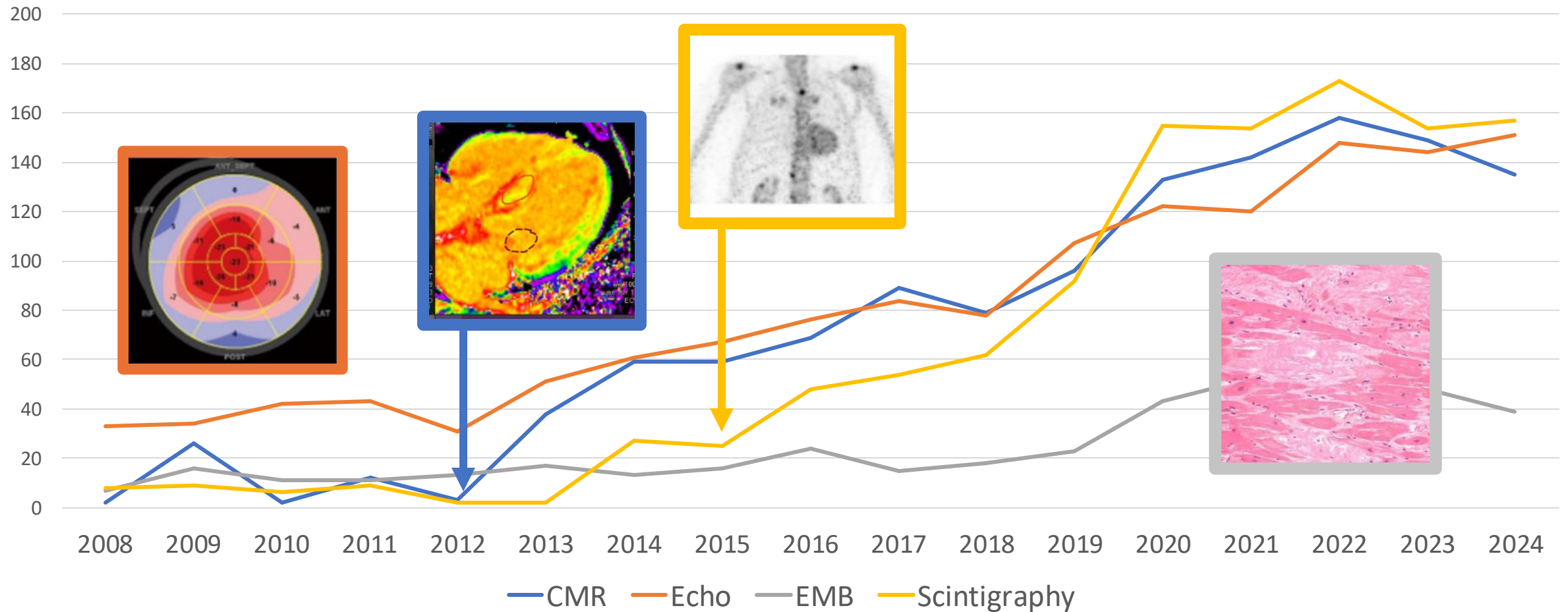
Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. EHJ 2021



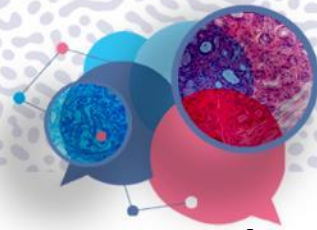
# Quels sont les moyens diagnostics ?



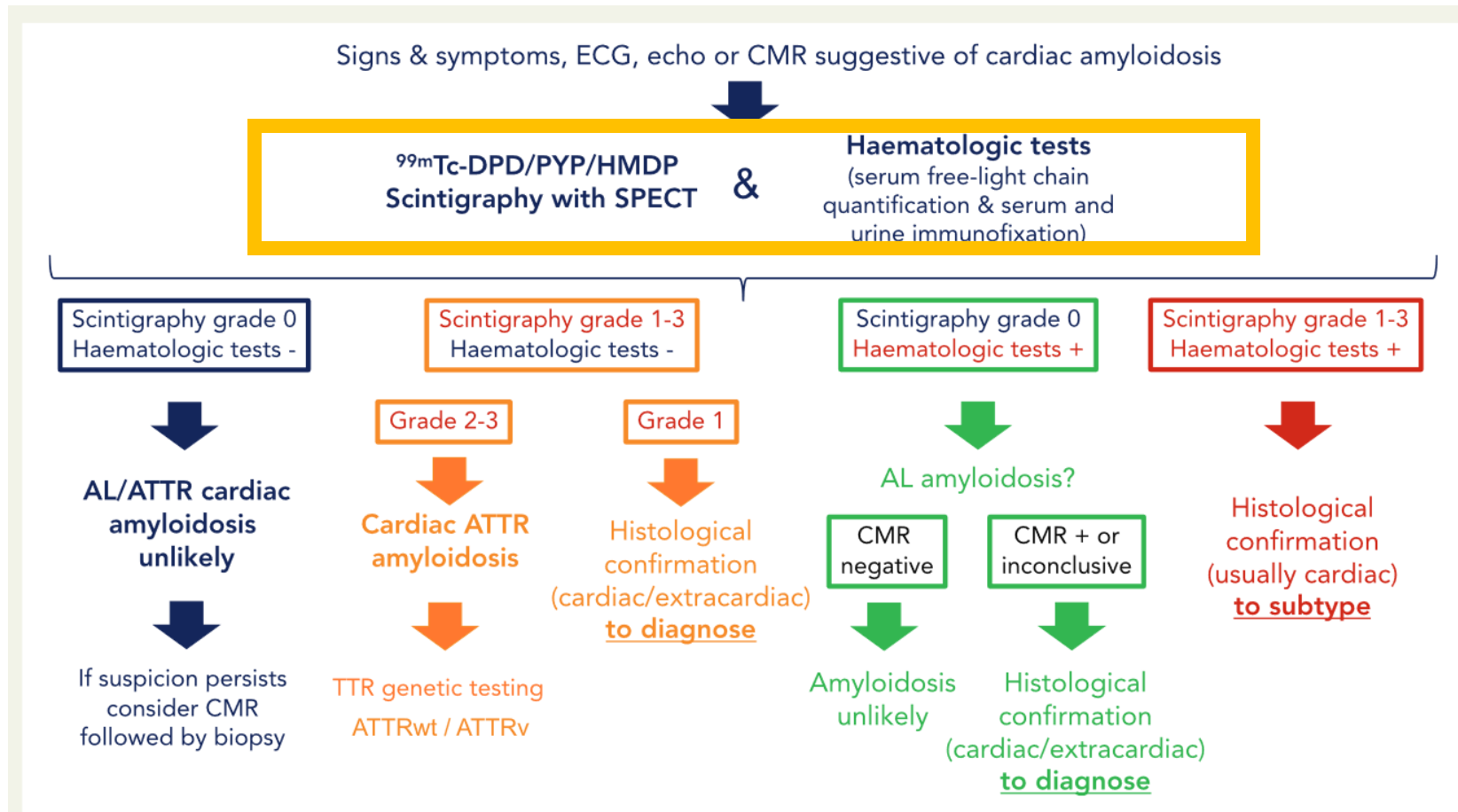
Référencements d'études sur Pubmed "cardiac amyloidosis + [ ]"







# Algorithme diagnostique



**Figure 4** Diagnostic algorithm for cardiac amyloidosis. AL, light-chain amyloidosis; ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiogram; SPECT, single photon emission computed tomography; TTR, transthyretin.

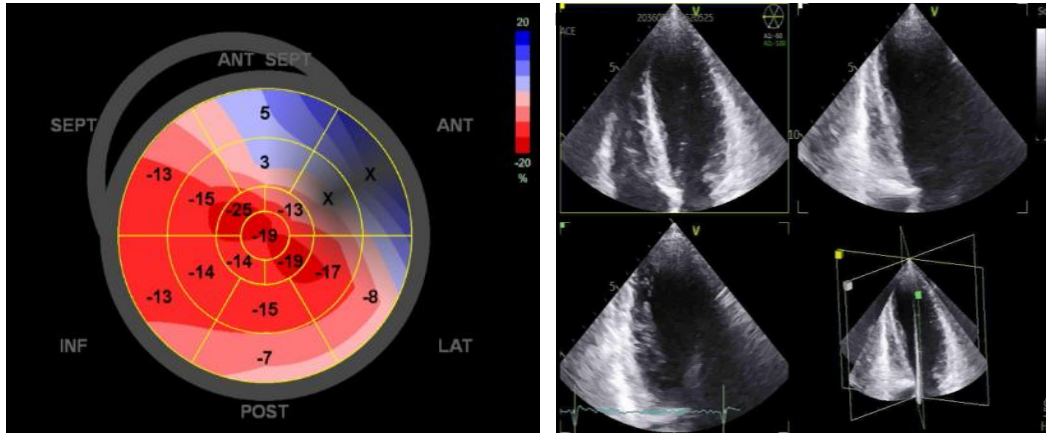


- Femme 62 ans
- Dysfonction sinusale
- NT-proBNP à 1473 ng/L,  
et troponines à 132 ng/L  
en plateau



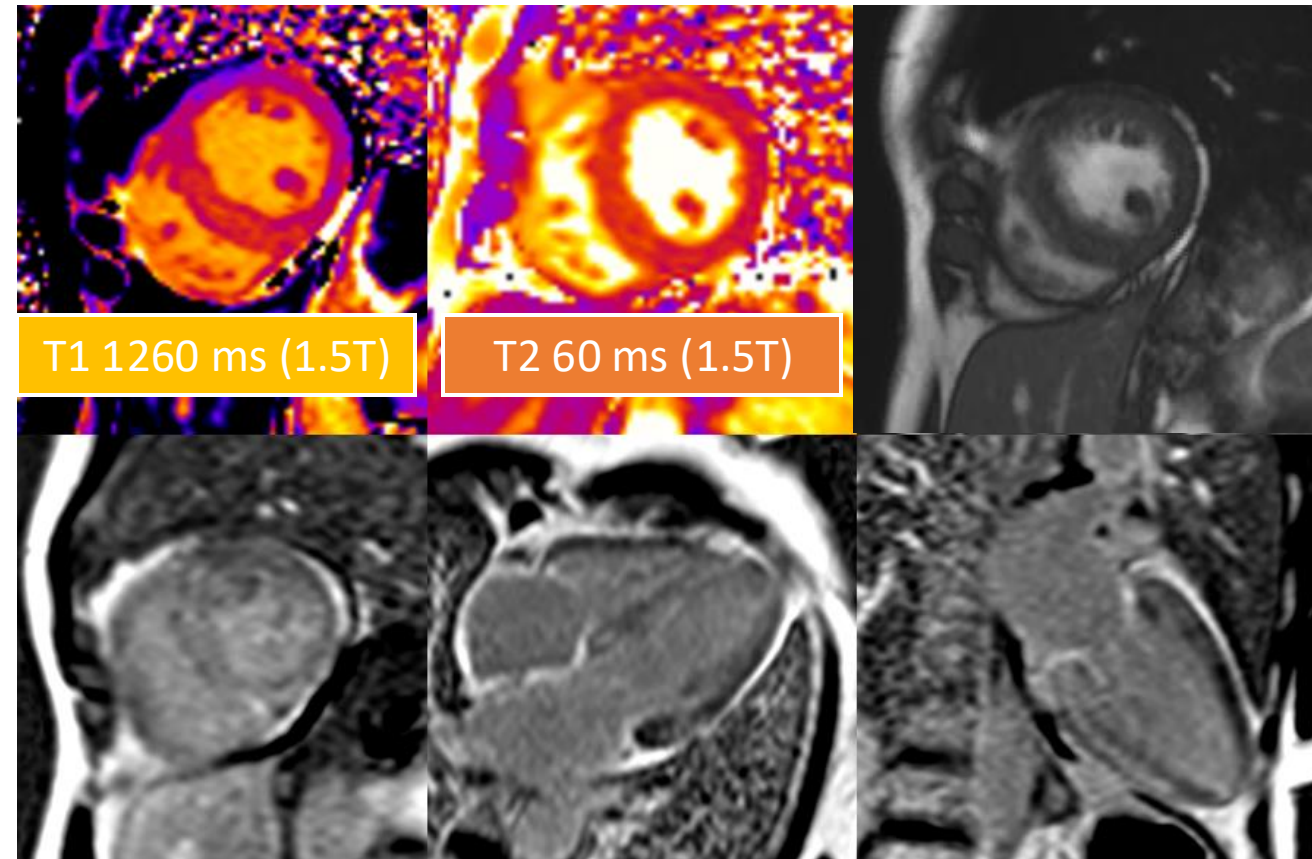
3 critères de l'IRM:

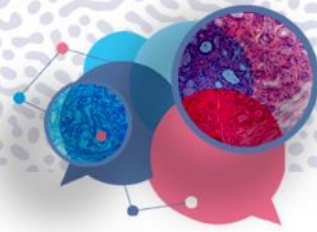
1. Diffuse subendocardial or transmural LGE
2. Abnormal gadolinium kinetics
3. ECV > 0.40% (strongly supportive, but not essential/diagnostic)



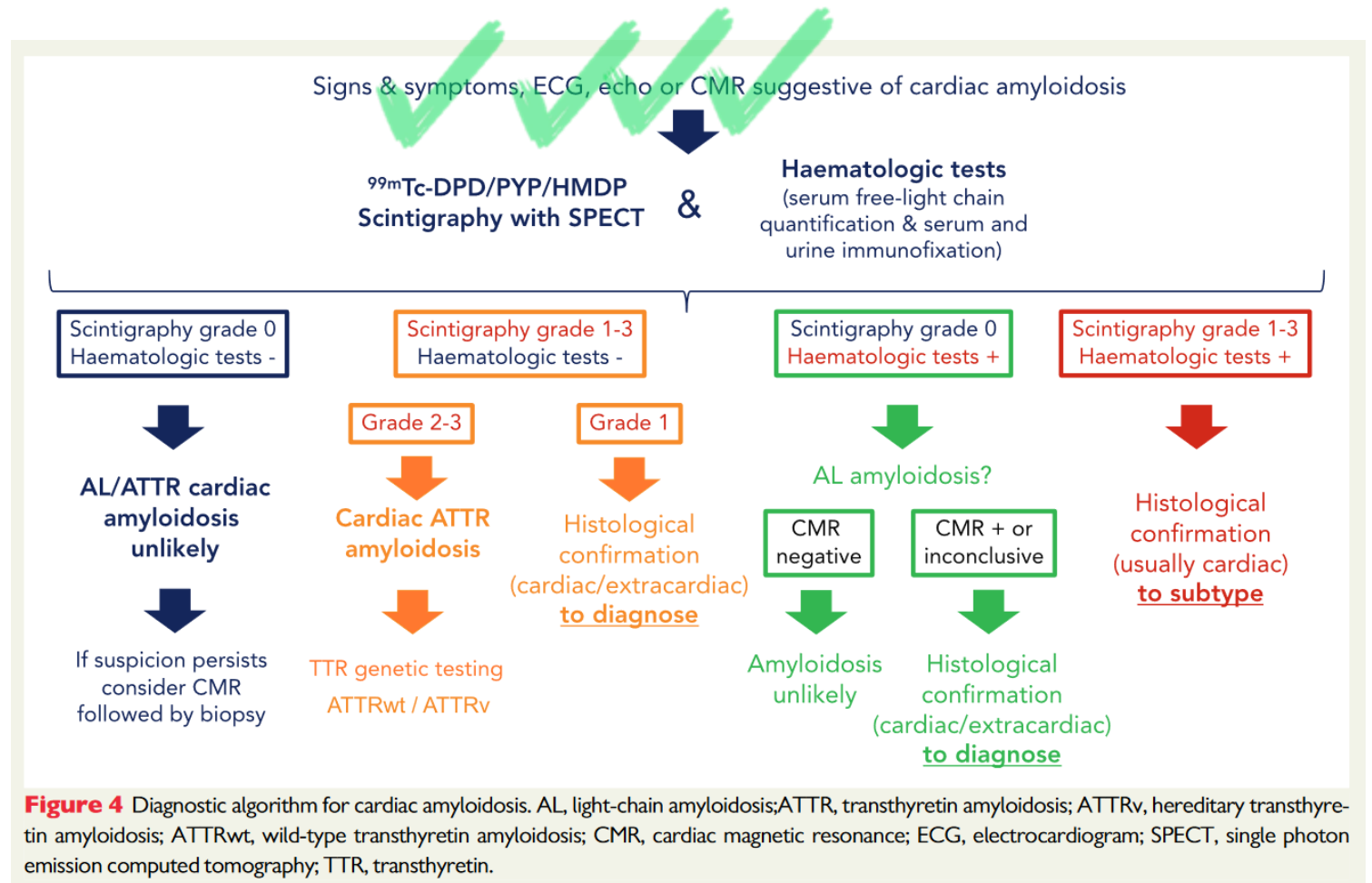
Multiparametric echocardiographic score  $\geq 8$  points

Relative LV wall thickness $>0,6$	3 points	<b>0,7</b>
Doppler E/E' $>11$	1 point	10,64
TAPSE $\leq 19$ mm	2 points	<b>16</b>
Global longitudinal strain $\leq -13\%$	1 point	<b>-13%</b>
Systolic longitudinal strain apex to base ratio $> 2,9$	3 points	<b>3</b>



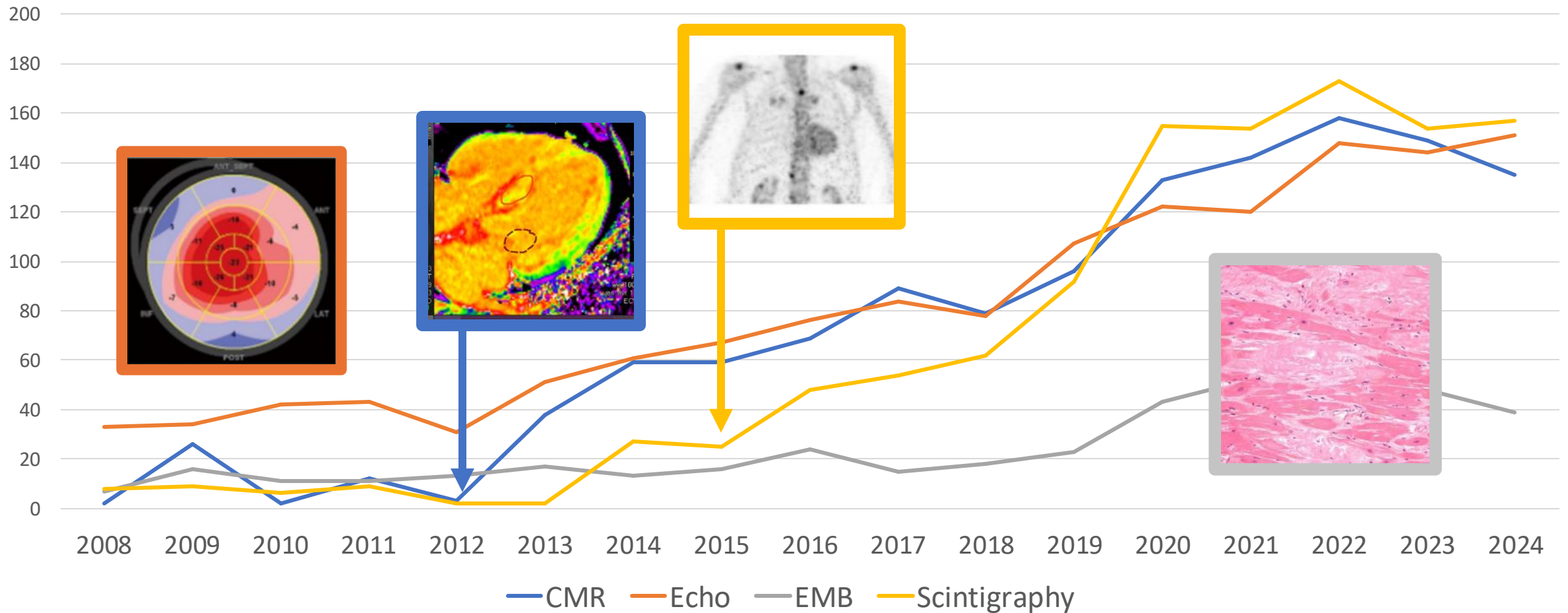


- Femme 62 ans
- Dysfonction sinusale
- NT-proBNP à 1473 ng/L, et troponines à 132 ng/L en plateau
- Pic monoclonal gamma de type Lambda
- Pic des chaînes légères Lambda à 123 mg/L avec un rapport K/L à 0,09
- **Myélogramme** : plasmocytose à 17 %



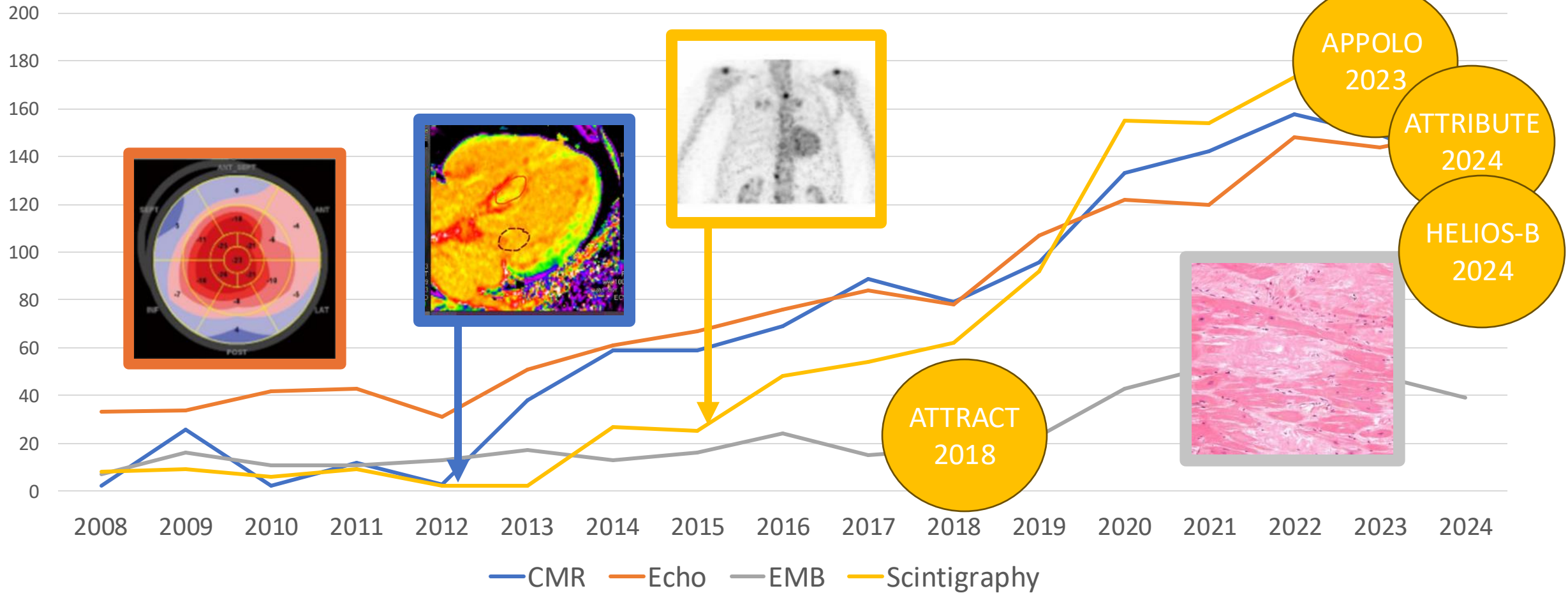


Référencements d'études sur Pubmed "cardiac amyloidosis + [ ]"





Référencements d'études sur Pubmed "cardiac amyloidosis + [ ]"





# Les nouveaux enjeux

- Suivi
- Échappement
- Efficacité

**Table 7** Proposed follow-up scheme in cardiac amyloidosis

	AL	ATTR
<b>Patients with cardiac amyloidosis</b>	<p><i>Every month (during initial haematological treatment):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP, and troponin</li> <li>• Serum free light chain quantification</li> <li>• Clinical evaluation by Haematology</li> <li>• Evaluation by Cardiology if clinically indicated</li> </ul> <p><i>Every 3–4 months (after completing initial haematological treatment):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete blood count, basic biochemistry, NT-proBNP, and troponin</li> <li>• Serum free light chain quantification</li> <li>• Clinical evaluation by Haematology</li> </ul> <p><i>Every 6 months:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Echocardiography/CMR</li> <li>• Evaluation by Cardiology</li> </ul> <p><i>Every 12 months:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-h Holter ECG</li> </ul>	<p><i>Every 6 months:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Blood tests including NT-proBNP and troponin</li> <li>• Neurological evaluation (if ATTRv)</li> <li>• 6MWD (optional)</li> <li>• KCCQ (optional)</li> </ul> <p><i>Every 12 months:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echocardiography/CMR</li> <li>• 24-h Holter ECG</li> <li>• Ophthalmological evaluation (if ATTRv)</li> </ul>



# Critères d'échappement au traitement

EVALUATION DE LA PROGRESSION SOUS TAFAMIDIS 61mg selon le consensus de l'ESC ATTR-CM de 2021		
<i>1 paramètre minimum par domaine doit être coché</i>		
Clinique	Biologique	Imagerie
<input type="checkbox"/> Nouvelle Hospitalisation pour IC en l'absence de facteurs déclenchants modifiables (inobservance, régime hyposodé, inobservance du traitement diurétique, fibrillation atriale paroxystique, infection)	<input type="checkbox"/> Augmentation de NT-proBNP (30% ou 300pg/mL)	<input type="checkbox"/> Augmentation de l'épaisseur myocardique (2mm)
<input type="checkbox"/> Augmentation de Classe NYHA	<input type="checkbox"/> Augmentation de Troponine (30%)	<input type="checkbox"/> Augmentation du grade de fonction diastolique
<input type="checkbox"/> Dégradation de Qualité de vie (déclin de 5-10 pts KCCQ ou 10% EQ-5D)	<input type="checkbox"/> Augmentation du Score NAC	<input type="checkbox"/> Changement de la fonction systolique (≥5% déclin de la FEVG, ≥5mL de déclin du VES, ≥1% augmentation du SLG)
<input type="checkbox"/> Déclin du TDM6 (30-40m)		<input type="checkbox"/> Apparition ou aggravation de troubles conductifs
<input type="checkbox"/> Majoration de la dose de diurétique de plus de 80 mg au cours des 12 mois précédents		





# Critères d'efficacité ?

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

## Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid

Garcia-Pavia P et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2303765

### CLINICAL PROBLEM

Transthyretin amyloid (ATTR) cardiomyopathy is a progressive, fatal disease. Heart transplantation is currently the only option for restoring cardiac function. However, preclinical studies showed that the recombinant human anti-ATTR monoclonal antibody NI006 induced removal of ATTR deposits from tissues, which suggests a potential role for NI006 in reversing cardiac dysfunction.

### CLINICAL TRIAL

**Design:** A phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, ascending-dose trial assessed the safety of intravenous infusions of NI006 in patients with ATTR cardiomyopathy.

**Intervention:** In the initial phase of the trial, 40 patients with ATTR cardiomyopathy and chronic heart failure were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive intravenous infusions of NI006 or placebo every 4 weeks for 4 months; patients were sequentially enrolled in six cohorts that received ascending doses ranging from 0.3 to 60 mg per kilogram of body weight. The placebo-controlled phase was followed by an 8-month open-label extension phase in which all patients received NI006 with stepwise increases in the dose. Cardiac imaging studies were performed.

### RESULTS

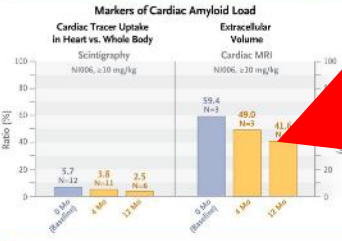
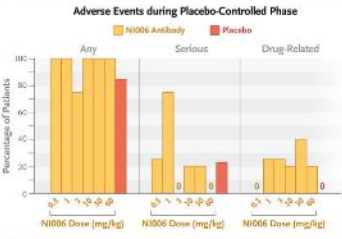
The use of NI006 was associated with no apparent drug-related serious adverse events. During the placebo-controlled phase, 37 patients had a total of 191 adverse events, most of which were mild to moderate in severity; the most frequently observed events were heart failure and arrhythmias.

### LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The patient sample was small, and the trial lacked statistical power to show a clinical benefit of ATTR depletion.
- Missing data at 12 months in the open-label extension phase limit interpretation of the results.
- The median age was 72, and 39 of the 40 patients were men, features that limit the generalizability of the findings.

Links: Full Article | NEJM Quick Take

Copyright © 2023, Massachusetts Medical Society.



**CONCLUSIONS**  
The use of the human anti-ATTR antibody NI006 for the treatment of patients with ATTR cardiomyopathy and heart failure was associated with no apparent drug-related serious adverse events.

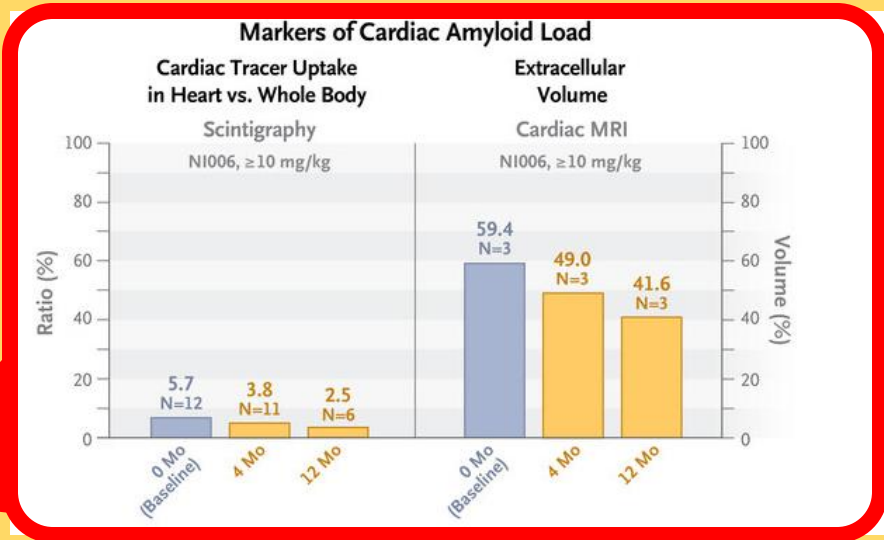
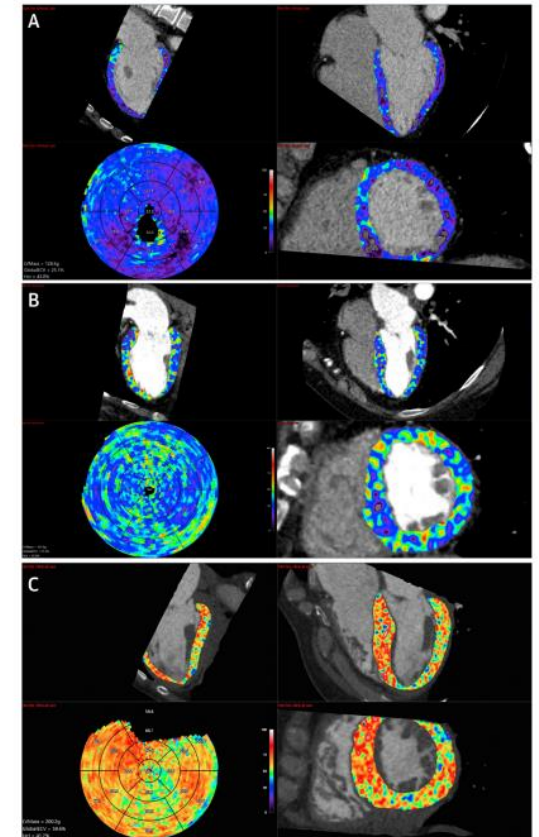


FIGURE 2 Whole Heart 3-Dimensional ECV Analysis Depicts Different Degrees of Cardiac Involvement



Gamma JACC 2022  
ECV CT



# Take home messages

## Les conséquences sur le diagnostic clinique et l'imagerie

- Clinique et imagerie pour la suspicion
- Scintigraphie et tests hématologiques pour l'étiologie
- Clinique, biologie et ETT pour le suivi ... ECV à l'avenir?

Nom :  
Prénom :  
Date de naissance :  
  
Date de prescription :

Merci de réaliser une **IRM cardiaque pour suspicion/suivi d'une amylose cardiaque**

>Protocole standard pour analyse de la fonction ventriculaire gauche et droite, masse ventriculaire gauche, et rehaussement tardif.

>Incluant une analyse par **T1 mapping natif, T2 mapping et ECV mapping** : 3 coupes petit axe et 1 coupe 4 cavités (ces séquences sont devenues essentielles au diagnostic et au suivi thérapeutique des patients).

Une ordonnance de prélèvement sanguin pour contrôle de l'hématocrite a été remise au patient qui la présentera le jour de son examen.

(Créatininémie habituelle : .....)

Signature :

Pour plus d'informations sur l'amylose, rendez-vous sur le site du Réseau Amylose : [www.reseau-amylose.org](http://www.reseau-amylose.org)



Nom :  
Prénom :  
Date de naissance :  
  
Date de prescription :

Réaliser la prise de sang suivante en laboratoire :

**Numération formule sanguine**

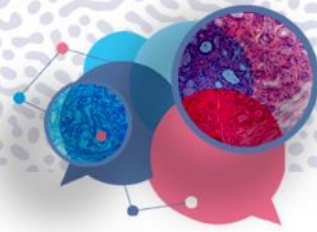
Cette analyse biologique est nécessaire à l'interprétation de l'IRM cardiaque qui vous a été prescrite. Elle doit **impérativement** être réalisée **dans les 4 jours précédents l'examen**.  
Merci d'en apporter le résultat le jour de l'examen.

**Pour rappel : date de votre rendez-vous d'IRM cardiaque : le \_\_/\_\_/----**

Signature :

Pour plus d'informations sur l'amylose, rendez-vous sur le site du Réseau Amylose : [www.reseau-amylose.org](http://www.reseau-amylose.org)

la recherche d'une amylose AL sont négatifs et qu'une biopsie extra-cardiaque retrouve des dépôts d'amyloïdes avec un marquage positif des anticorps à la transthyrétine. L'absence de fixation ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'amylose (AL).



# Merci de votre attention !

**Pr Loïc BIÈRE**

CHU ANGERS

Centre de Compétence Cardiomyopathies