

Progression sous traitement : comprendre et agir

Interpréter la progression malgré les traitements

Dr Silvia OGHINA

G.H.U. Henri Mondor

Journée organisée par :



R'EPOF



www.masterclass-amylose.com





Liens d'intérêts

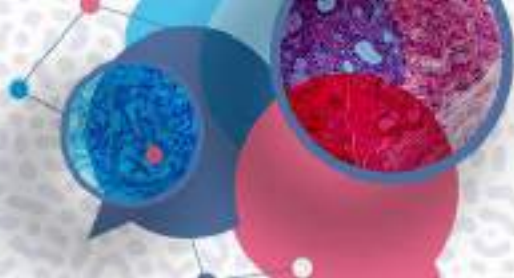
- Pfizer Maladies Rares
- Bayer
- Alnylam
- Astra Zeneca



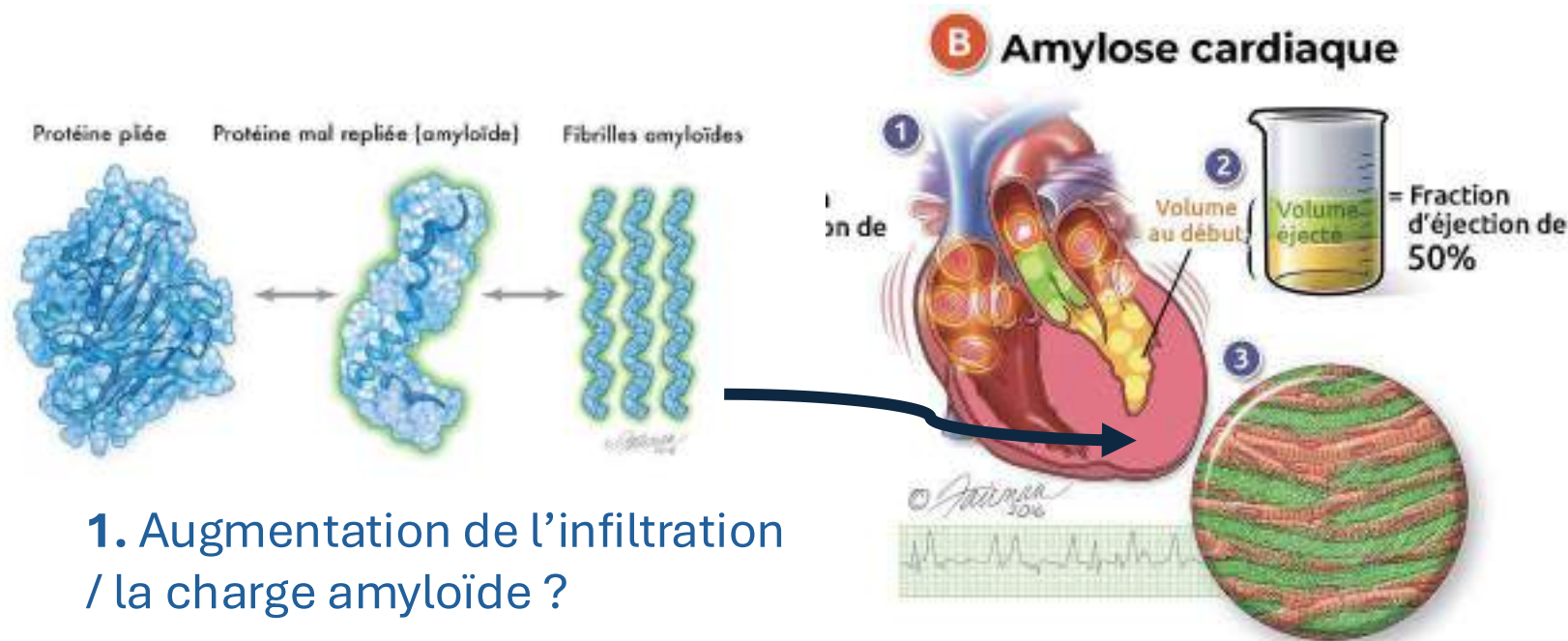
R'EPOF

EPOF

EPON



Progression ou progressions ?



3. Augmentation du retentissement clinique et paraclinique ?

2. Augmentation du dommage myocardique (ischémie myocytaire) ?

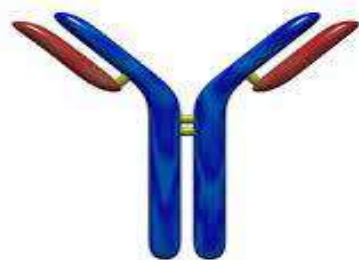
« Sensibilisation à l'amylose », Amyloidosis support groups, https://www.amyloidosisupport.org/booklet/amybooklet22_french.pdf



R'EPOF

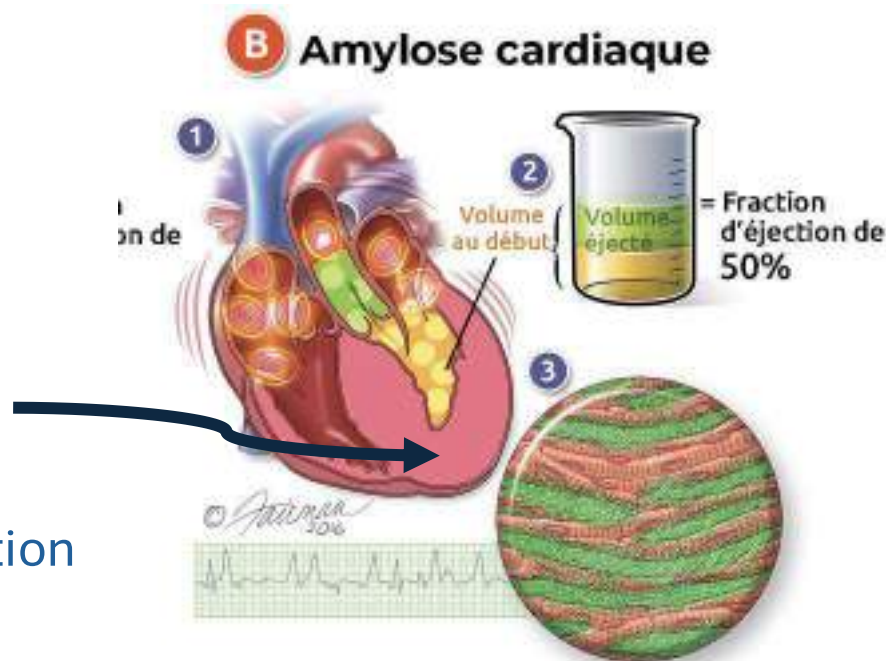


Dans l'amylose AL



1. Augmentation de l'infiltration
/ la charge amyloïde ?

Quantification possible des CLL
RC = Plus de CLL → A priori, plus de
progression de l'infiltration



3. Augmentation du
retentissement clinique
et paraclinique ?

2. Augmentation du dommage
myocardique (ischémie myocytaire) ?

https://www.amyloidosisupport.org/booklet/amybooklet22_french.pdf

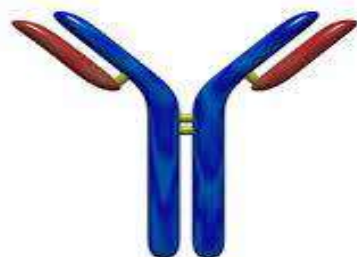


R'EPOF





Dans l'amylose AL



Quantification possible des CLL
RC = Plus de CLL → A priori, plus de
progression de l'infiltration

Qu'en est-il de la « réponse d'organe »

The Process of Organ Recovery Is Slow With Standard of Care Anti-Plasma Cell Therapeutics¹

Organ Response in 414 Patients Who Achieved Organ Response with first-line Therapy²

Type of Response	Median time to Organ Response From Treatment Initiation	Median time to Best Organ Function from Treatment Initiation
Cardiac	9.6 months (IQR 4.7–15.1)	24.1 months (IQR 15.6–40.5)
Renal	6.0 months (IQR 3.2–12.1)	21.3 months (IQR 15.3–47.5)
Hepatic	4.1 months (IQR 2.6–18.5)	35.1 months (IQR 13.4–51.7)

Organ response is delayed compared with hematological response with standard-of-care therapies that target the plasma cell, requiring a median of ~2 years before achievement of best cardiac function from treatment initiation^{1–3}

TABLE 10 Criteria for Hematologic and Organ Response to Treatment in AL Amyloidosis

Hematologic response

CR—complete response	Both criteria must be met: ■ Absence of amyloidogenic light chains (either free and/or as part of a complete immunoglobulin), defined by negative SIFE and UIFE and ■ Either a FLC ratio within the reference range or an uninvolved FLC concentration greater than the involved FLC concentration, with or without an abnormal FLC ratio
VGPR—very good partial response	dFLC <40 mg/L
PR—partial response	dFLC decrease ≥50%
NR—no response	dFLC decrease <50%

Organ response

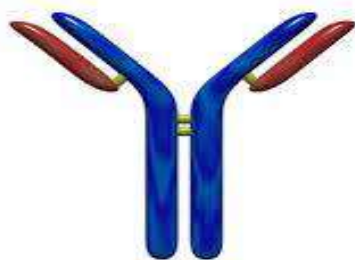
Cardiac response	Decrease in NT-proBNP by >30% and <300 ng/L (if baseline NT-proBNP >650 ng/L)
Renal response	At least 30% decrease in proteinuria or drop below 0.5 g/24 h, in the absence of kidney progression, defined as a >25% decrease in eGFR
Hepatic response	50% decrease in abnormal alkaline phosphatase value or decrease in radiographic liver size by ≥2 cm

dFLC = difference between involved and uninvolved FLC; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FLC = free light chain; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SIFE = serum immunofixation electrophoresis; UIFE = urine immunofixation electrophoresis.

Réponse hématologique
≠
Réponse d'organe



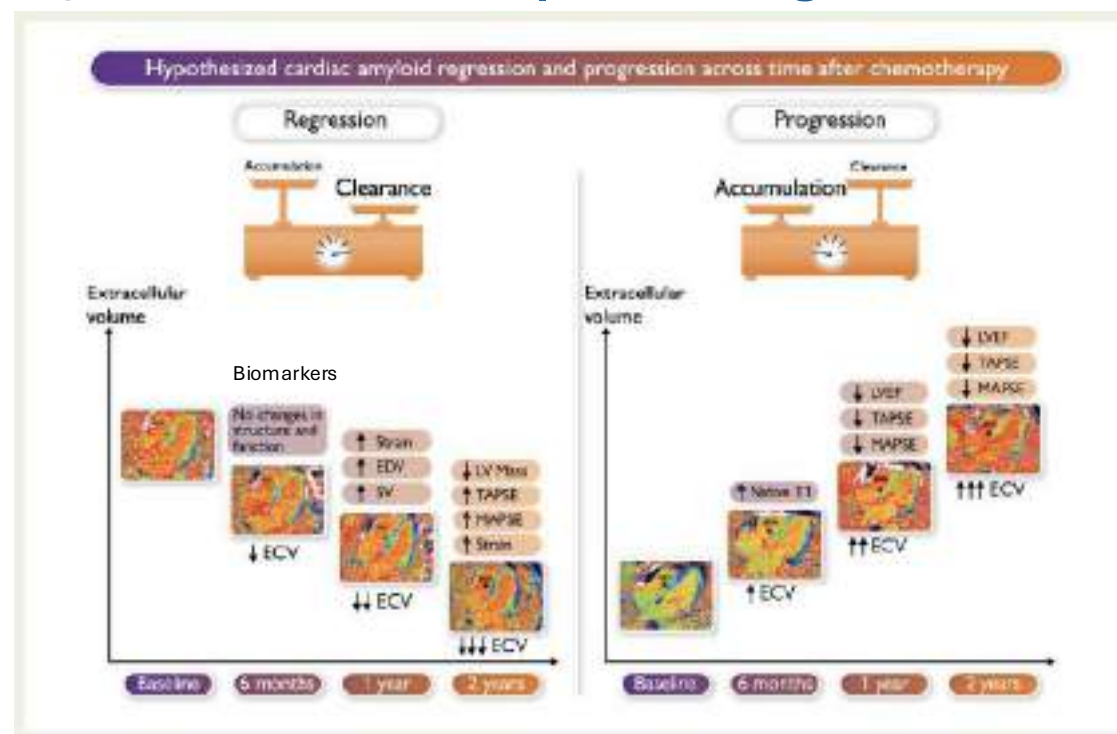
Dans l'amylose AL



Quantification possible des CLL
RC = Plus de CLL → A priori, plus de
progression de l'infiltration

Réponse hématologique
≠
Réponse d'organe

Qu'en est-il de la « réponse d'organe »



176 AL

À 2 ans :

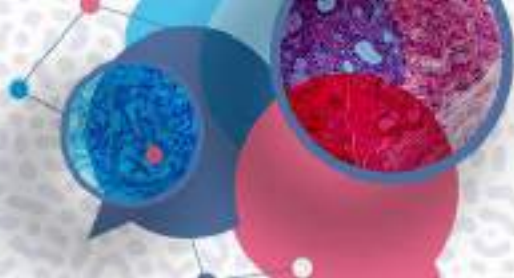
- . **38 %** présentaient une **régression** tous en **RC/VGPR**
- . **14 %** une **progression** (80 % en RP/NR ; **20 %** en **RC/VGPR**).

25 % décédés au cours du suivi (**40 ± 15 mois**).

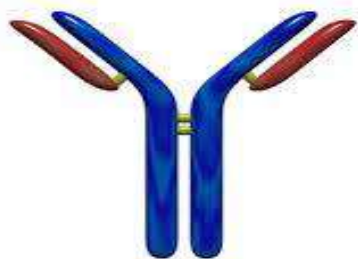


R'EPOF

Martinez-Naharro et al. European Heart Journal (2022) 43, 4722–4735



Dans l'amylose AL



Quantification possible des CLL
RC = Plus de CLL → A priori, plus de
progression de l'infiltration

Réponse hématologique
≠
Réponse d'organe

Facteur de progression de l'infiltration : dosable

Evolution après RC : lente et incertaine

Evènements cardiologiques possible même si RC :
décompensation cardiaque, arythmie, troubles
conductifs

Si dégradation : penser à la rechute hématologique (mais
parfois dégradation sans rechute = évolution des
dommages myocardiques)



R¹EPOF

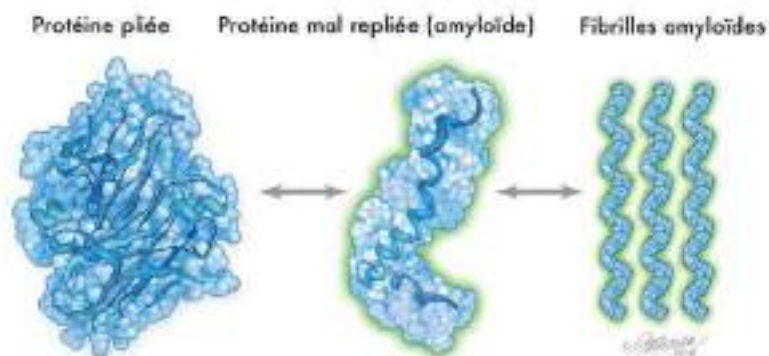


Dans l'amylose TTR

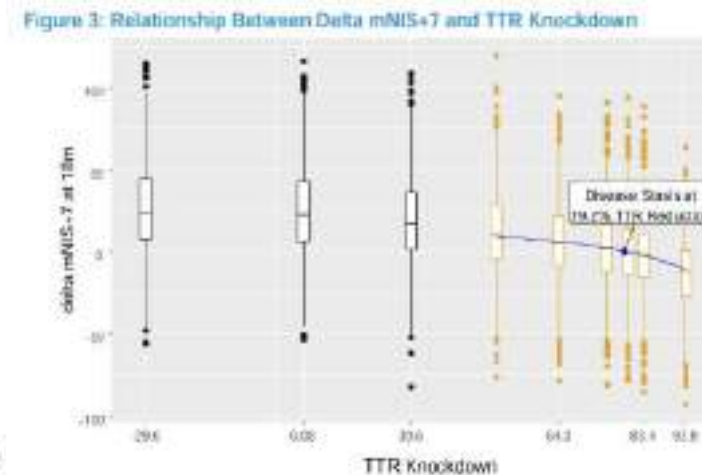
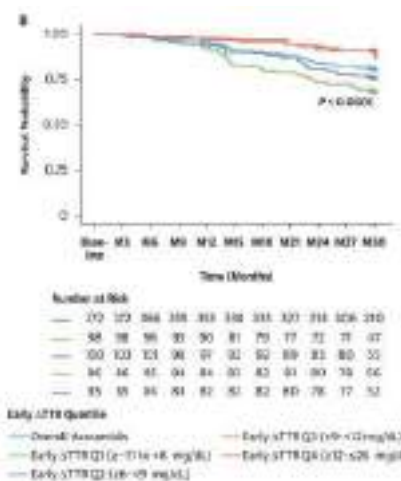
Paramètres indirects :

- Dosage de l'homotétramère TTR (préalbumine) ?

- Indosables ou presque sous « silenciers »
- Augmentés sous stabilisateurs
- Variable : inflammation, état nutritionnel, atteinte hépatique, syndrome néphrotique, etc.

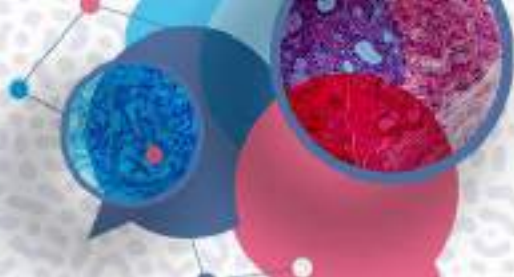


Pas de dosage possible (à ce jour) des monomères TTR infiltrants

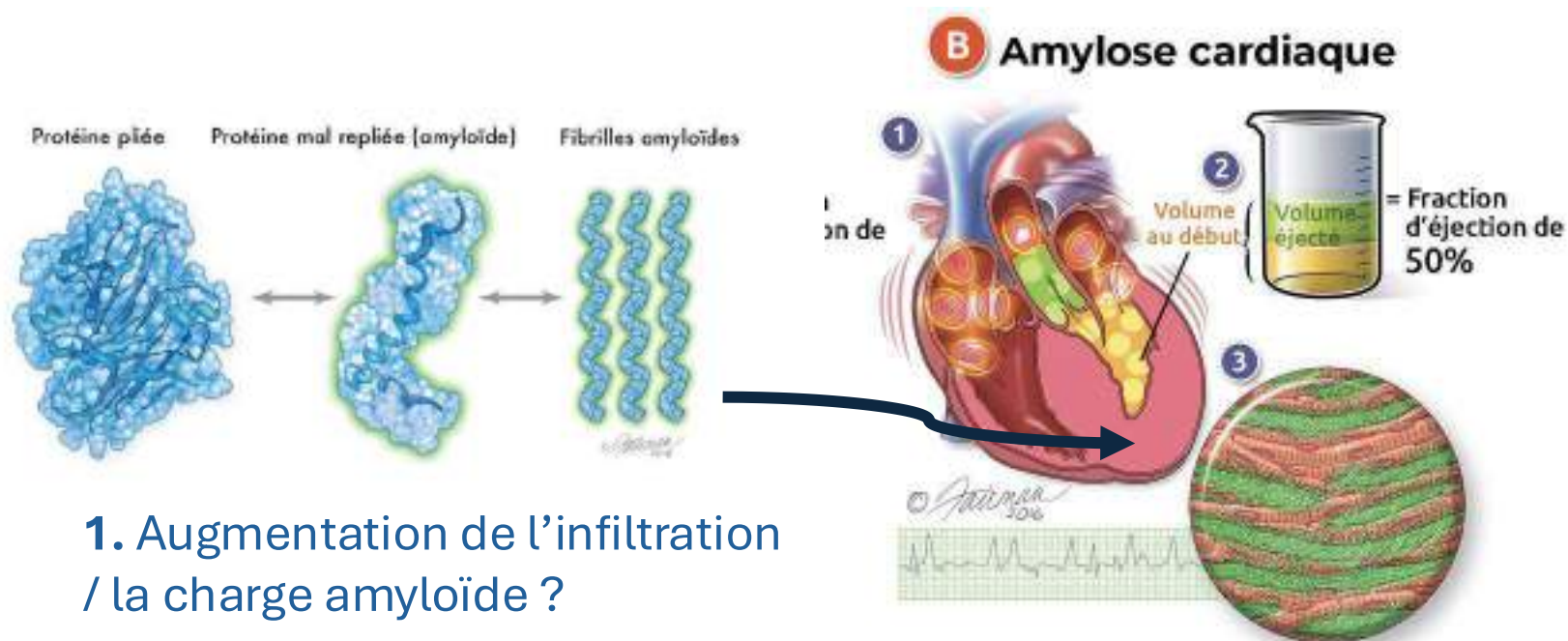


LEPOF

Maurer et al. JACC 2025 May 27;85(20):1911-1923 ; poster « Relationship Between Transthyretin Knockdown and Change in mNIS+7: Findings from the Patisiran Phase 2 Open-label Extension and Phase 3 APOLLO Studies, Michael Polydefkis ».



Dans l'amylose TTR



1. Augmentation de l'infiltration / la charge amyloïde ?

Pas de dosage possible (à ce jour)
monomères TTR infiltrants
Paramètres indirects ?

www.reseau-amylose.org

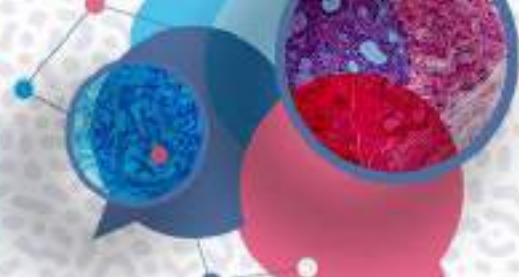
2. Augmentation du dommage myocardique (ischémie myocytaire) ?

3. Augmentation du retentissement clinique et paraclinique ?

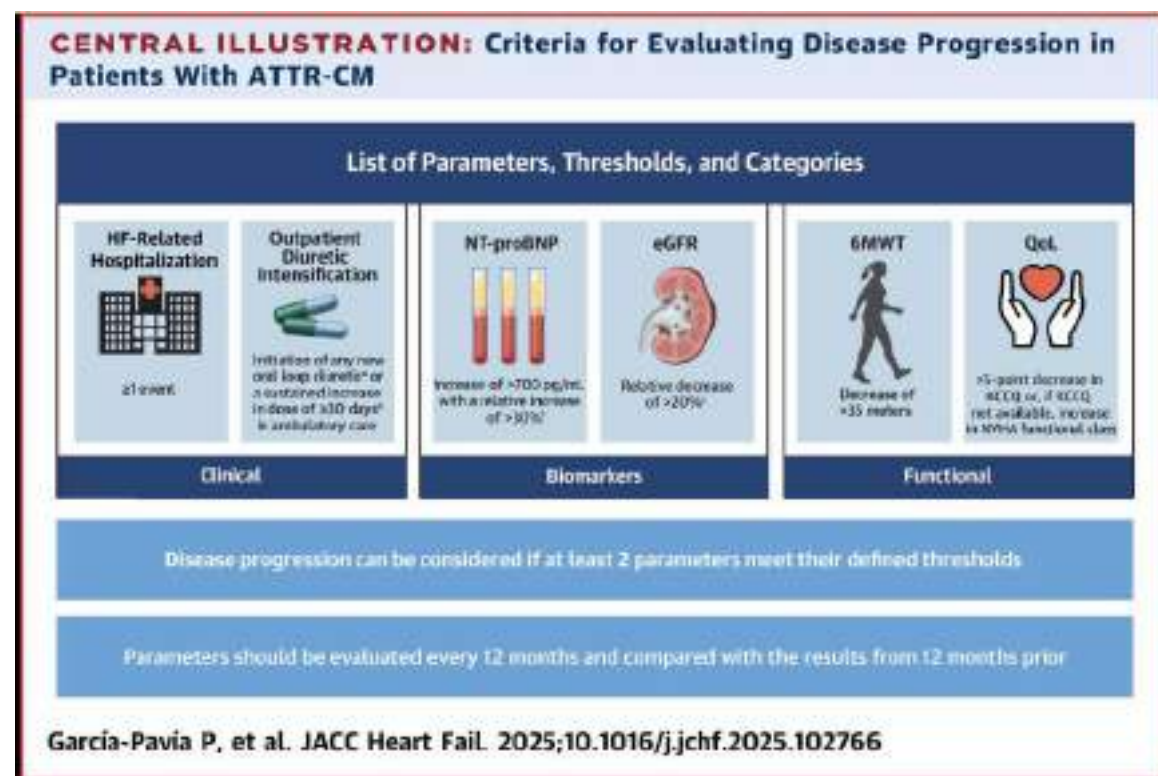
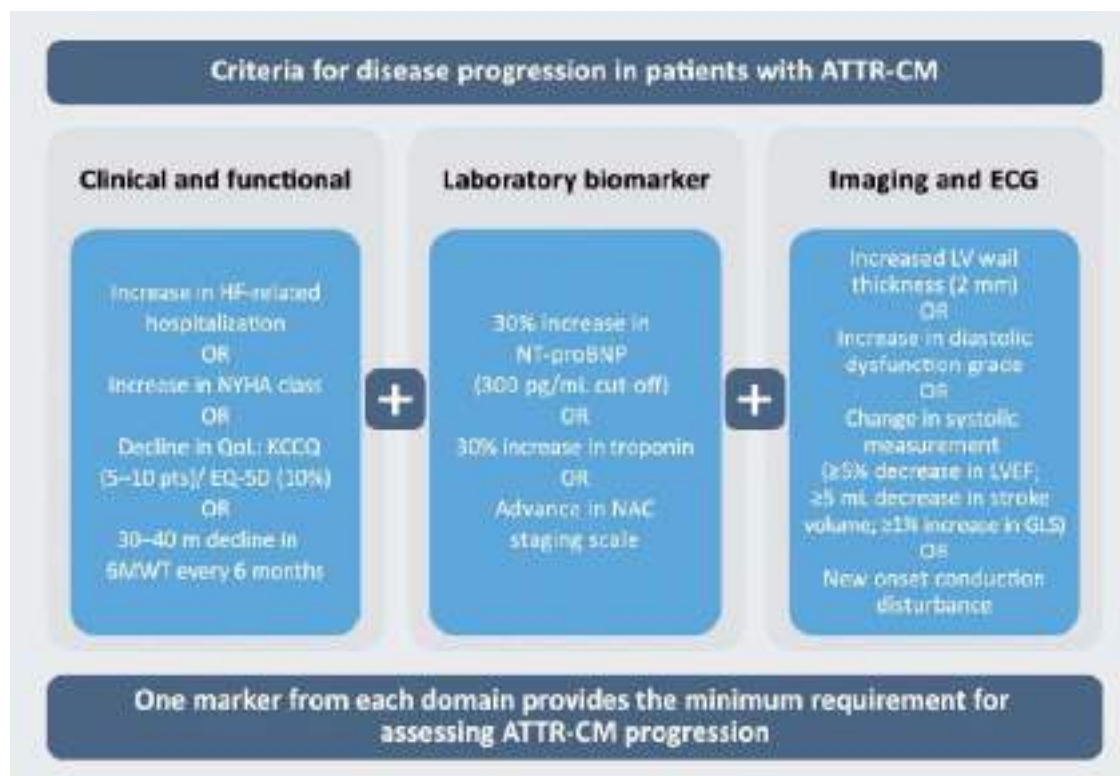


R'EPOF



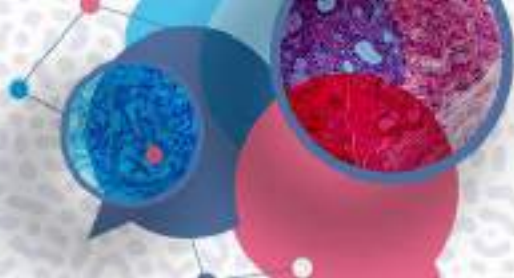


Que nous dit la littérature ?



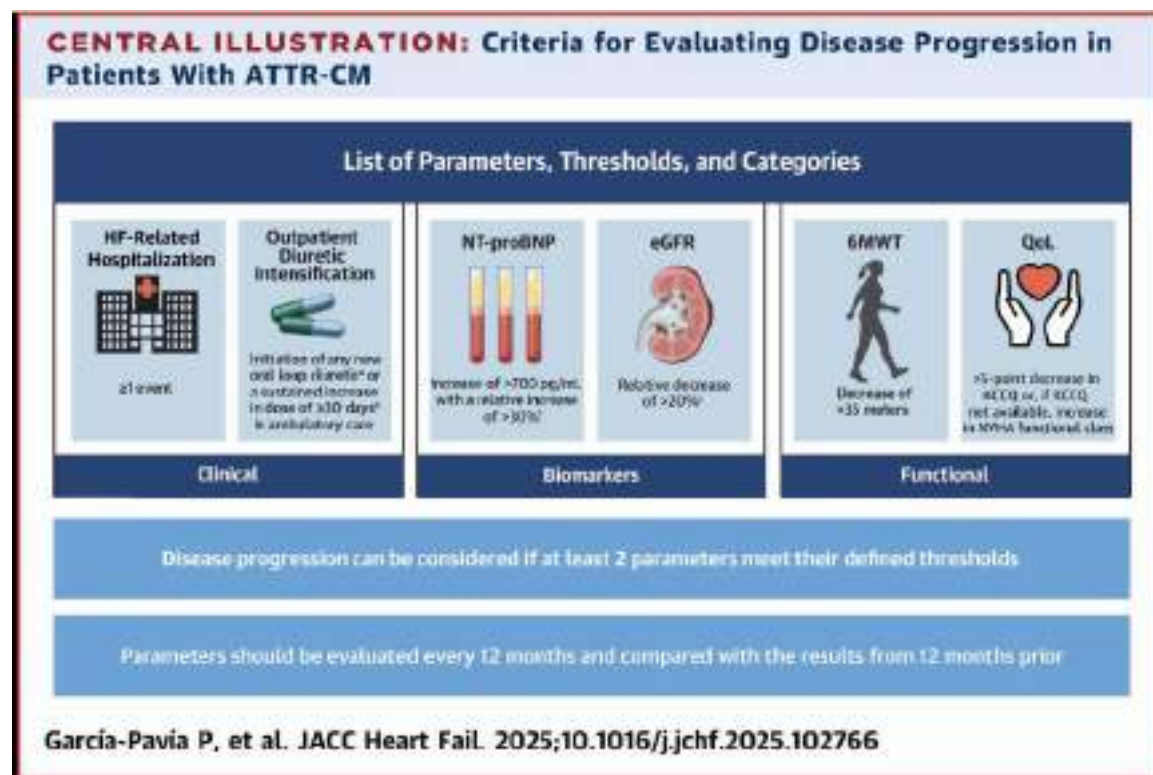
Garcia-Pavia P, et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):895-905 ; Pablo García-Pavía et al. J Am Coll Cardiol HF 2025 Nov 26:102766.

R'EPOF



Que nous dit la littérature ?

« Future studies should investigate whether changes in ATTR-CM disease-modifying treatment improve outcomes in patients demonstrating disease progression »



Pablo García-Pavía et al. J Am Coll Cardiol HF 2025 Nov 26:102766.

R²EPOF



Que nous dit la littérature ?

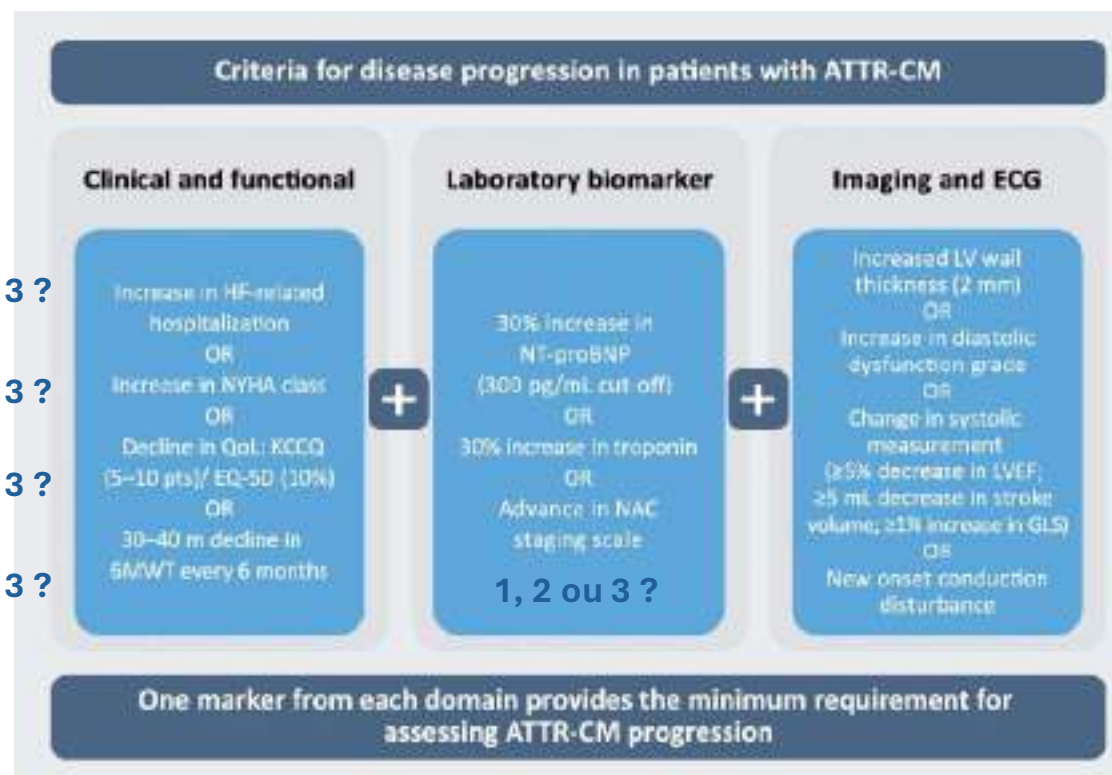
1. Augmentation de l'infiltration / la charge amyloïde ?
2. Augmentation du dommage myocardique (ischémie myocytaire) ?
3. Augmentation du retentissement clinique et paraclinique ?

1, 2 ou 3 ?

1, 2 ou 3 ?

1, 2 ou 3 ?

1, 2 ou 3 ?



1 ?

1 ou 2 ?

1 ou 2 ?



R'EPOF

Garcia-Pavia P, et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):895-905.



Le patient amyloïde n'est-il qu'amylose ?

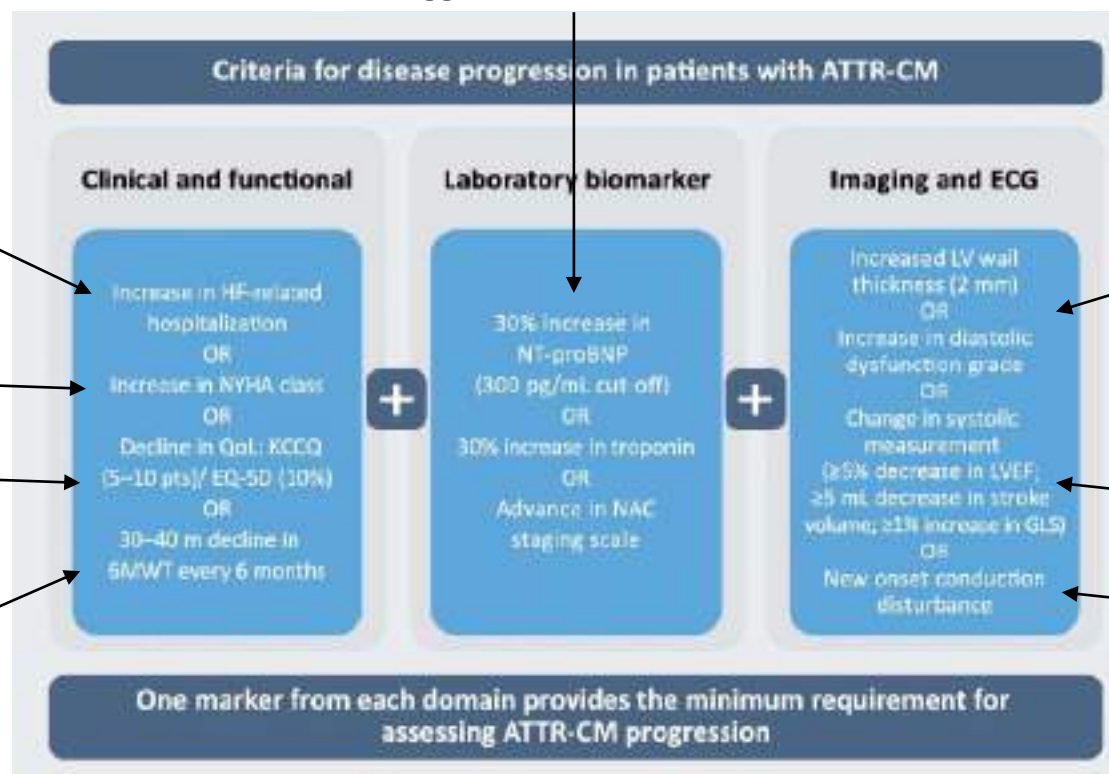
Aggravation d'une IRC ?

Ecart de régime ? Evènement
médical intercurrent (FA, etc.) ?

Déconditionnement ?

Atteinte systémique ?

Atteinte ostéoarticulaire /
neuropathie ?



Impact d'une HTA concomitante ?

Impact d'une cardiopathie
ischémique ?

Evolutivité autonome de l'atteinte
conductive ?

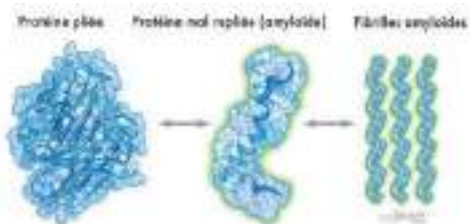


Garcia-Pavia P, et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):895-905.

R'EPOF



Comment évaluer l'infiltration ?



1. Augmentation de l'infiltration / la charge amyloïde ?

2. Augmentation du dommage myocardique (ischémie myocytaire) ?

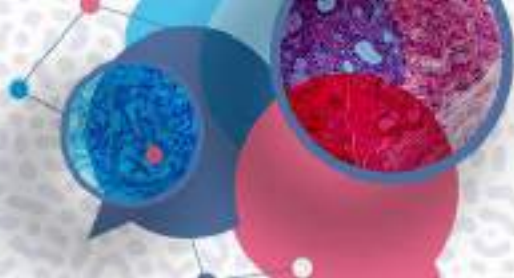
3. Augmentation du retentissement clinique et paraclinique ?

- Paramètres cliniques et fonctionnels (NYHA, décompensation cardiaque, majoration des diurétiques, KCCQ / ED5D, TM6M) ?
→ Dépendants de l'observance, des événements intercurrents (passage en arythmie, etc), des comorbidités (cardiopathie ischémique)
- Paramètres biologiques (NTproBNP, troponine, NAC)
→ Dépendants de l'observance, des événements intercurrents (passage en arythmie, etc), des comorbidités (cardiopathie ischémique, aggravation fct rénale sur néphropathie autre que sd cardio-rénal)
- Paramètres d'imagerie !

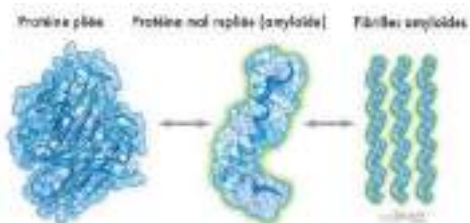


R'EPOF





Comment évaluer l'infiltration ?



1. Augmentation de l'infiltration / la charge amyloïde ?
2. Augmentation du dommage myocardique (ischémie myocytaire) ?
3. Augmentation du retentissement clinique et paraclinique ?

- Paramètres d'imagerie !

- Epaisseurs septales :

Pour : marqueur d'infiltration probable (sauf si facteur confondant : RAC ou HTA, mais facile à éliminer)

Contre : variabilité inter-observateur

- Modification fonction systolique ou diastolique

Pour : marqueur d'infiltration probable (sauf si facteur confondant : hypervolémie, cardiopathie ischémique associée ou dégradation sur stimulo-dépendance ou arythmie mais facile à éliminer)

Contre : variabilité inter-observateur, nécessité d'évaluation à distance de l'épisode aigu

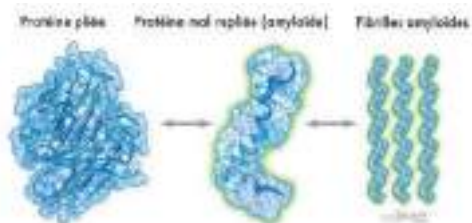
- Troubles conductifs ?



R'EPOF



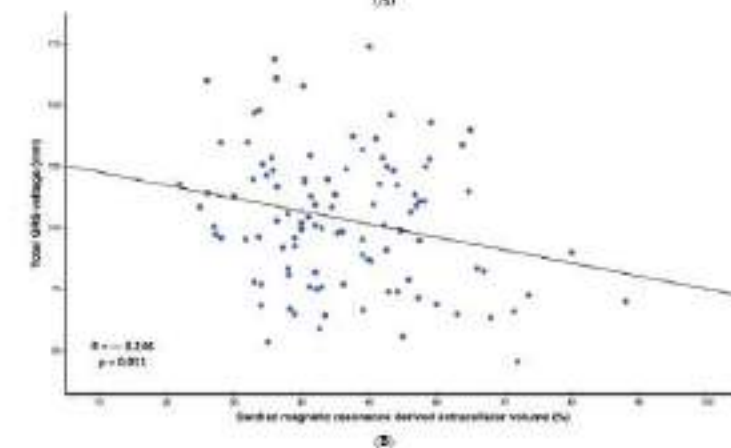
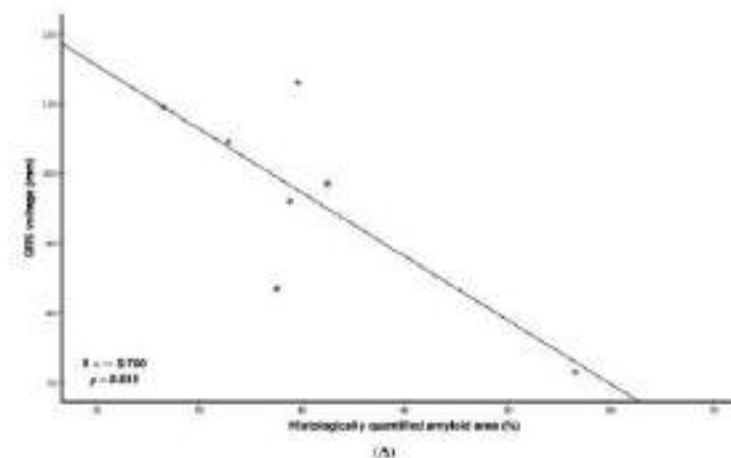
Comment évaluer l'infiltration ?



1. Augmentation de l'infiltration / la charge amyloïde ?

→ Troubles conductifs ?

Microvoltage associé à la charge amyloïde (histologique et ECV)



Duca F. et al. J. Clin. Med. 2024, 13, 368.

R'EPOF



Progression dans la littérature

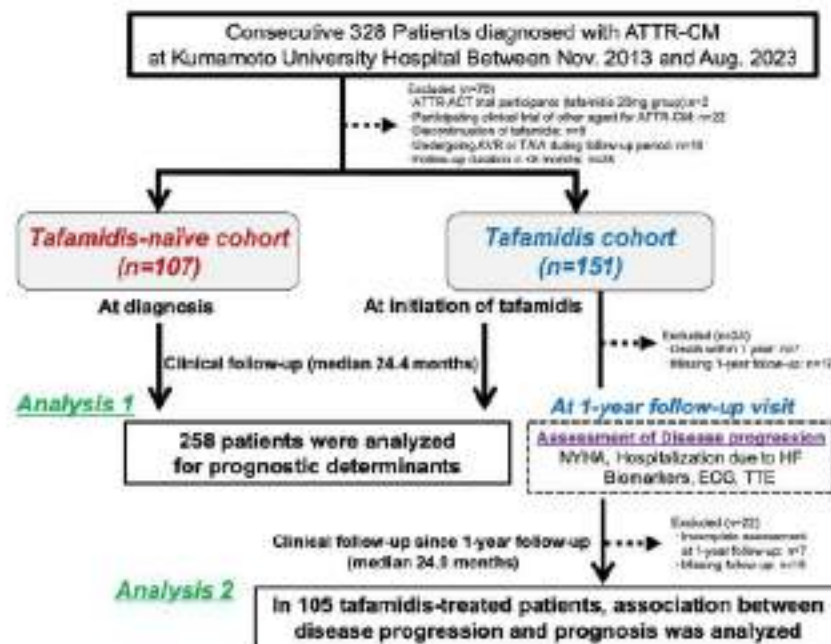


Figure 1. Flowchart for this study. ATTR-CM, Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy; Clinical Trial, ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; AVR, aortic valve replacement; BNP, B-type natriuretic peptide; ECG, electrocardiogram; HF, heart failure; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NYHA, New York Heart Association; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; TTE, transthoracic echocardiography.

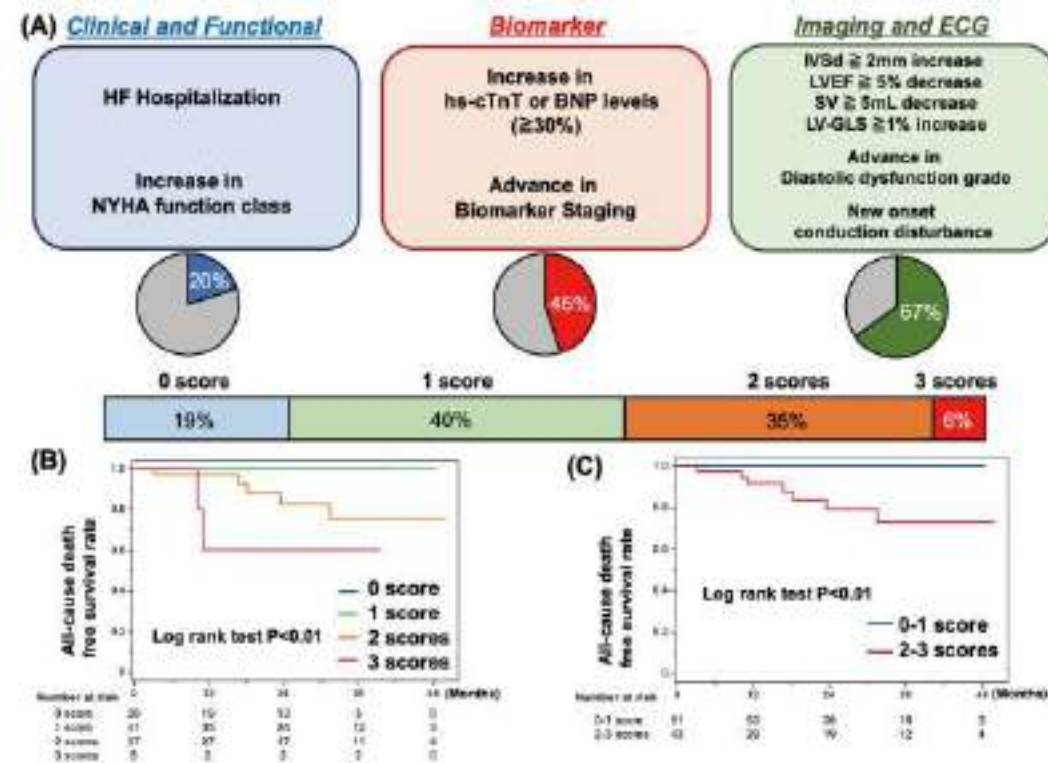
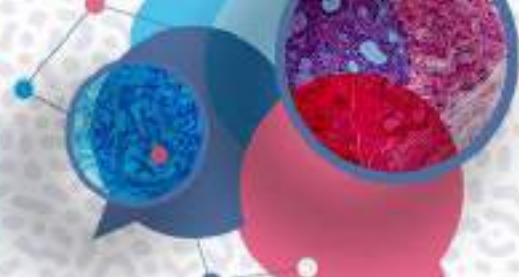


Figure 5. Multiparameter assessment in tafamidis-treated patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM). (A) Multiparametric criteria for determining the disease progression score at the 1-year follow-up in tafamidis-treated patients with ATTR-CM, and the frequency of deterioration in each domain and disease progression score. BNP, B-type natriuretic peptide; ECG, electrocardiogram; HF, heart failure; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; IVSd, interventricular septal thickness in diastole; LVEF, left ventricular ejection fraction; LV-GLS, left ventricular global longitudinal strain; NYHA, New York Heart Association; SV, stroke volume. (B) Kaplan-Meier curve analysis showing differences in all-cause death-free survival according to disease progression score. (C) Kaplan-Meier curve analysis showing differences in all-cause death-free survival rates according to disease progression scores of 0-1 or 2-3.

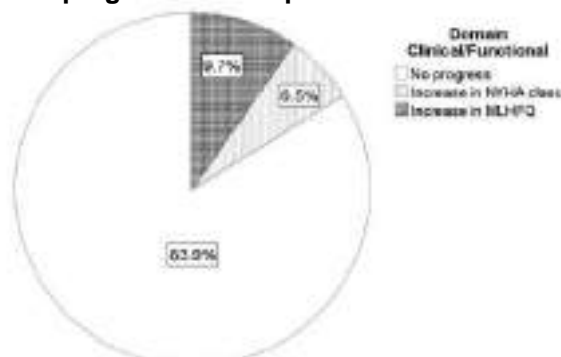
Kuyama et al. *Circ J* 2025; 89: 421 – 431

R'EPOF



Progression dans la littérature

16.1% : progression clinique et fonctionnelle



43.5% : progression sur imagerie

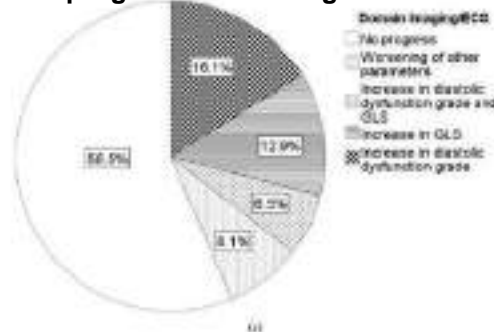


Figure 1. (a-e) Individual markers and types of domains with progression. (a) Domain Clinical/Functional; (b) Domain Laboratory biomarker; and (c) Domain Imaging/ECG.

33.9% : progression sur les biomarqueurs

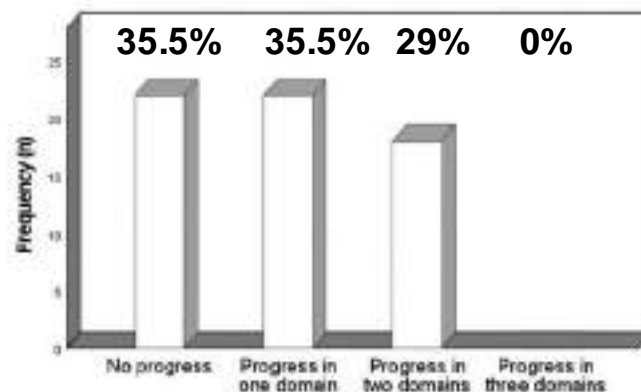
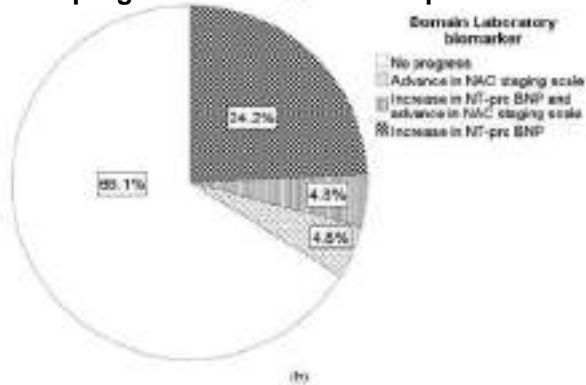
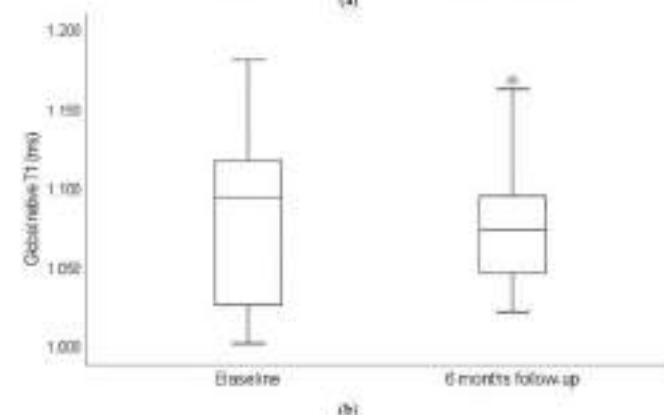
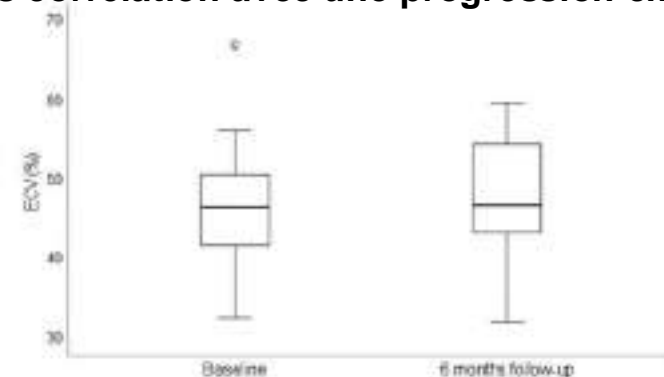


Figure 2. Frequency of domains with progression.

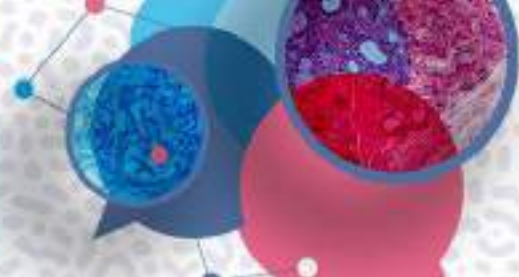
Sous-groupe de 22 patients suivis par IRM
18.2% patients avec > 5% d'augmentation du VEC
sans corrélation avec une progression clinique



Ney et al. J Clin Med 2024 Jan 4;13(1):284.



R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde ?

88 patients ATTRwt dont 61 avec biopsie myocardique
Etude de la corrélation entre charge amyloïde sur BEM et :

- Scintigraphie : Ratio cœur/contralatéral
- IRM T1 natif et VEC
- SGL
- biomarqueurs hs-cTnT, BNP

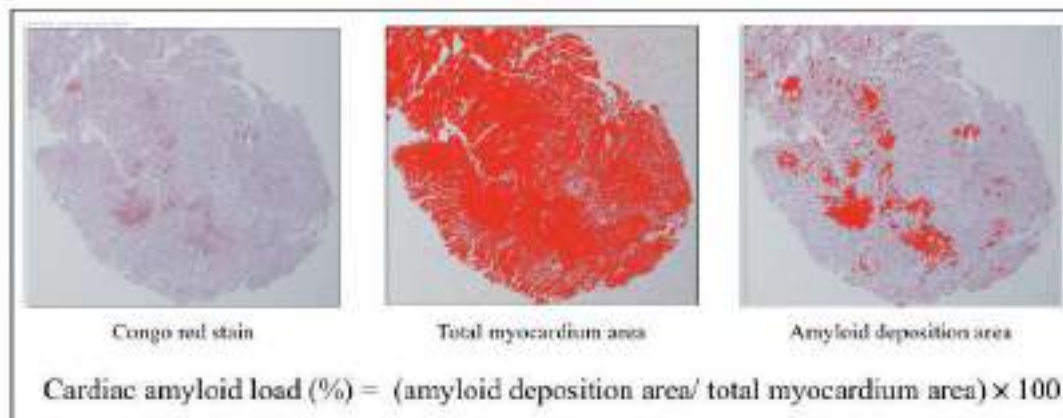


Figure 1. Calculation of cardiac amyloid load.

The cardiac amyloid load in myocardium biopsy specimens was evaluated using ImageJ. The amyloid deposition area was stained with Congo red, and the total myocardium area was evaluated by adjusting the color threshold.

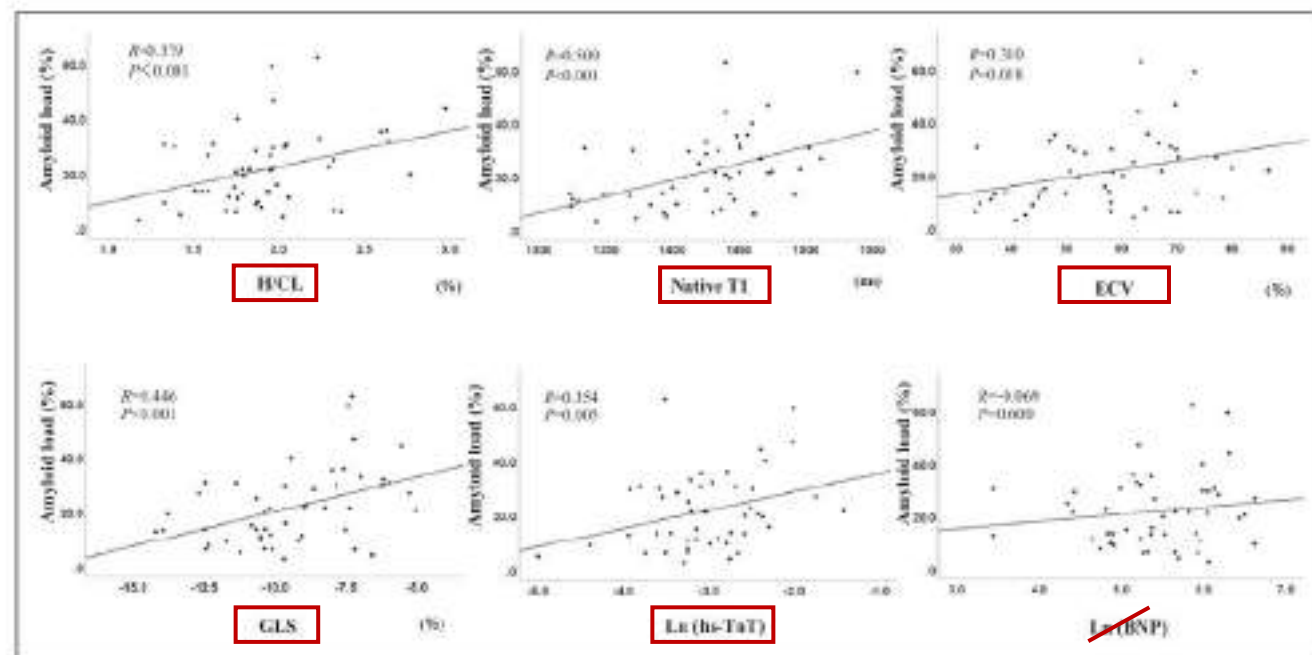


Figure 3. Correlation between cardiac amyloid load and other assessment parameters.

Cardiac amyloid load was positively correlated with H/CL ratio, native T1, ECV, GLS, and hs-cTnT levels. BNP indicates B-type natriuretic peptide; ECV, extracellular volume; GLS, global longitudinal strain; H/CL, heart to contralateral ratio; and hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T.

Morioka et al. J Am Heart Assoc 2022 Jun 21;11(12):e024717.

R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde ?

AL non traité (au diagnostic et + 6 mois)

AA (au diagnostic et + 6 mois)

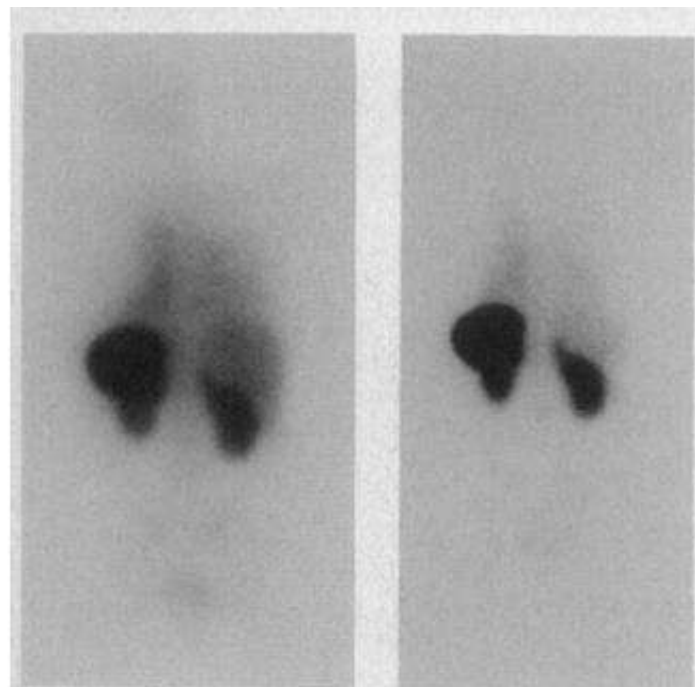
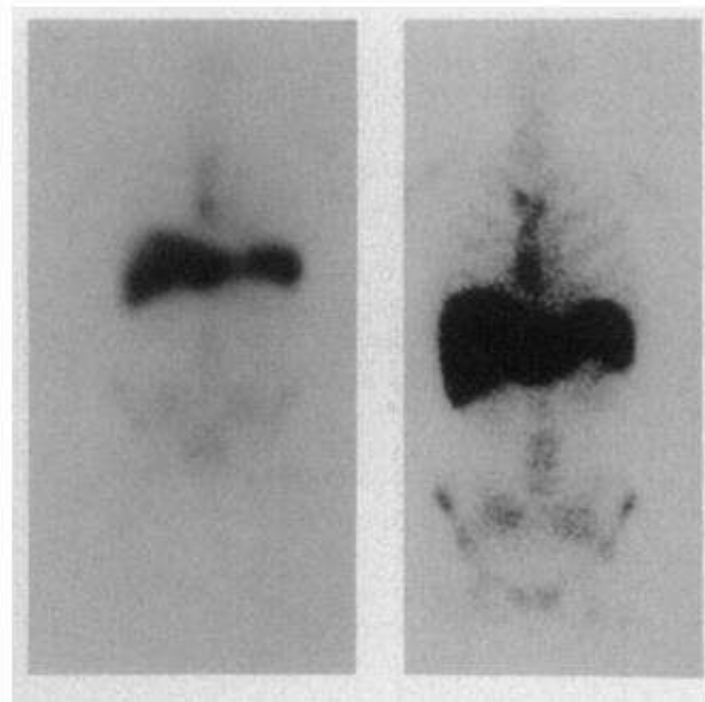


Figure 2. Serial ^{123}I -SAP Scans of Patients with Systemic Amyloidosis.

MAIS ...

Atteinte cardiaque non/mal visualisée.

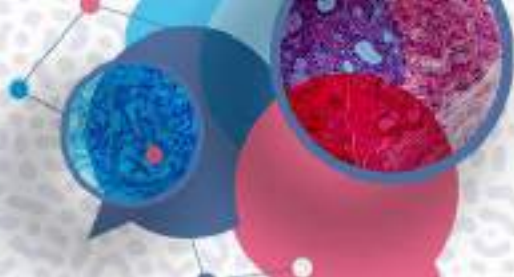
Hypothèses :

- * **contenu sanguin (blood pool)** important dans les cavités et le myocarde perfusé, qui « masque » le signal,
- * **Perméabilité insuffisante de l'endothélium myocardique** pour laisser diffuser le SAP vers l'interstitium,
- * contraintes de **mouvement cardiaque** et de résolution/contraste en gamma-caméra



Hawkins et al. NEJM 1990 Aug 23;323(8):508-13.

R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde ?

Scintigraphie osseuse : données discordantes, petites séries

39 ATTRwt-CM

99mTc-DPD à 6 (n = 6) et 12 mois (n = 13)

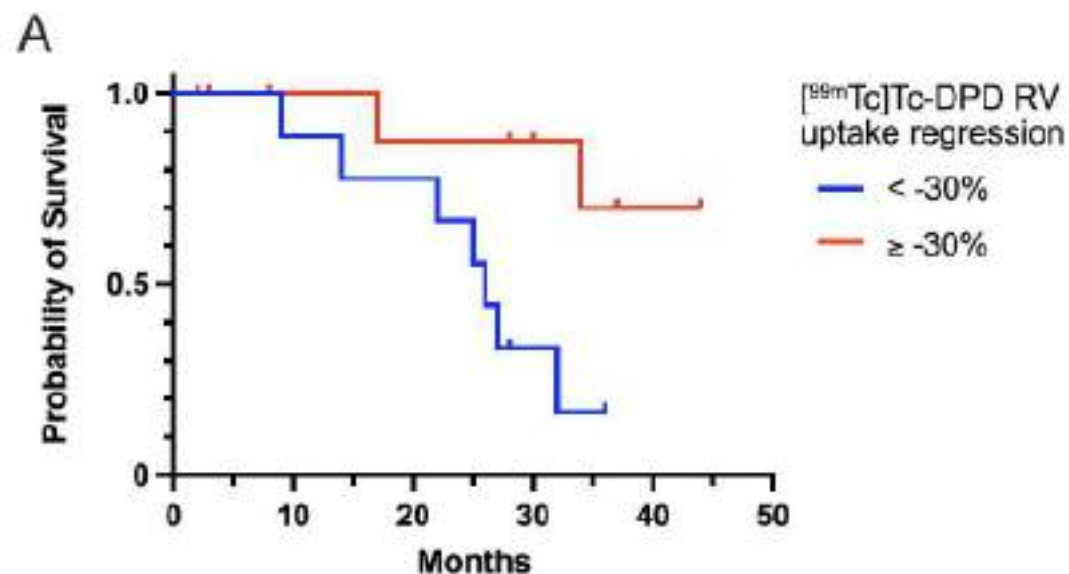
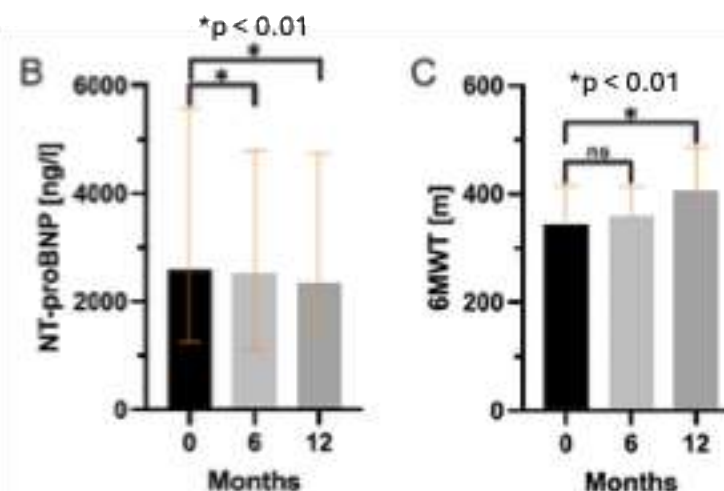


Fig. 4 Kaplan-Meier Survival Curves: (A) Correlation between RV tracer regression ($\geq -30\%$ vs. $< -30\%$) and long-term survival (log-rank $p = 0.021$)

Ungericht, M et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 52, 2529–2537 (2025).

R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde ?

Scintigraphie osseuse

Study Design and Population

Clinical question: Does serial ^{99m}Tc -DPD scintigraphy have utility in tracking treatment response in ATTR-CM?



66 ATTR-CM patients received disease modifying therapeutics

Underwent pre- and post-treatment multimodality assessment including:
Serial ^{99m}Tc -DPD scintigraphy
Echocardiography
Blood biomarkers
Cardiac magnetic resonance

TABLE 2 Comparison of Change in Imaging and Biochemical Variables Between Patients in Group 1 (Lowest Tertile of Reduction in PID) and Patients in Group 2 (Highest Tertile of Reduction in PID) Across Period of DMT

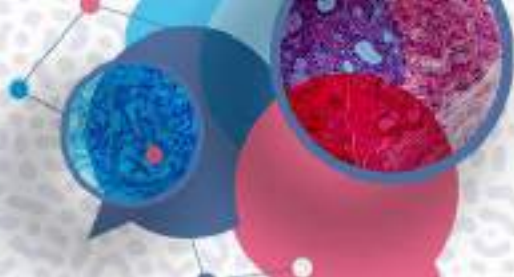
	Group 1		Group 2		P Value
	Available Data, n	Parameter Change	Available Data, n	Parameter Change	
^{99m}Tc -DPD scintigraphy	22		22		
PID, %		-0.2 ± 0.4		-3.1 ± 1.5	<0.001
CMR	11		10		
ECV, %		-6.1 ± 11.2		-8.0 ± 12.9	0.729
Biomarker	22		21		
NT-proBNP, ng/L		$-78.0 (-1,012 \text{ to } 856)$		$-236.0 (-615 \text{ to } 215)$	0.355
eGFR, mL/min/1.73 m ²		10.1 ± 8.8		7.6 ± 10.9	0.433
Echocardiography	22		22		
IVSd, mm		0.8 ± 1.4		0.2 ± 2.0	0.248
GLS, %		-4.3 ± 7.0		-1.3 ± 3.5	0.132
LVEF, %		-10.0 ± 26.5		-4.1 ± 12.7	0.351
MAPSE, mm		0.05 ± 2.0		0.62 ± 2.6	0.447
TAPSE, mm		0.2 ± 5.5		-4.0 ± 4.6	0.054
LVEDV, mL		-3.4 ± 25.6		-14.83 ± 29.2	0.222
LVESV, mL		-4.4 ± 11.2		-15.30 ± 30.6	0.172
SV, mL		4.1 ± 15.5		3.3 ± 17.1	0.892
LAA, cm ²		0.2 ± 4.6		0.4 ± 5.8	0.897
HAA, cm ²		-2.0 ± 5.3		0.2 ± 4.4	0.164
E/e', cm/s		-2.2 ± 6.2		-3.2 ± 6.1	0.166
PASP, mm Hg		-9.2 ± 11.9		-3.7 ± 9.2	0.270

Values are mean \pm SD, median (IQR), or n (%), unless otherwise indicated. **Bold** indicates statistically significant P values. Parameter change denotes the absolute difference in the reported parameter between pre-DMT ^{99m}Tc -DPD scan and post-DMT ^{99m}Tc -DPD scan in group 1 and 2.
DMT = disease-modifying therapy; PID = percentage injected tracer dose; other abbreviations as in Table 1.



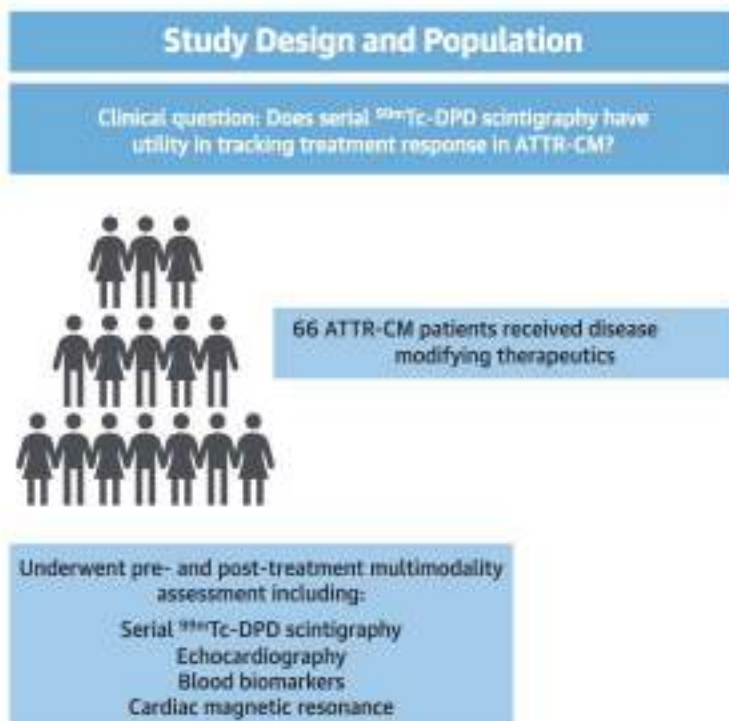
Razvi Y, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2025;18(8):899–908

R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde ?

Scintigraphie osseuse



Mécanisme exact de fixation myocardique ?? **Signal lié au calcium/microcalcifications** >> mesure directe et pure de la “charge amyloïde” seule.

28/66 patients (42 %) dans cette étude remplissaient les critères d’amélioration selon la scintigraphie au **^{99m}Tc-DPD**, tout en répondant à **au moins un** des **trois critères validés de progression** de la maladie.

Donc :

Malgré la diminution de l’intensité de la fixation sur la scintigraphie osseuse (= « décalcification » du cœur ?)

- « stabilité » sur paramètres écho / IRM et bio
- progression sur au moins 1 paramètre ESC



Razvi Y, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2025;18(8):899–908

R²EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde ?

N=37

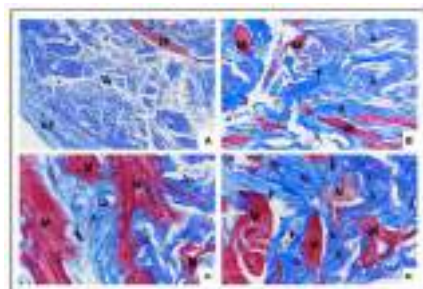
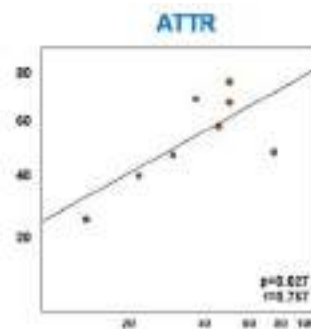
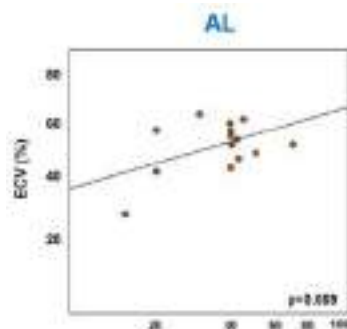


Figure 1. Distribution of amyloid deposits and fibrosis. Trichrome (B) and Masson's trichrome (A, C, D) stain the amyloid deposits (red) and fibrosis (blue). Masson's trichrome (A, C, D) stain the amyloid deposits (red) and fibrosis (blue). Masson's trichrome (A, C, D) stain the amyloid deposits (red) and fibrosis (blue).

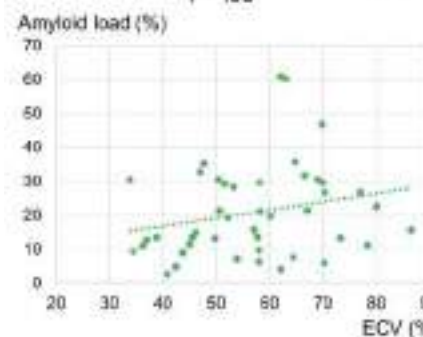


Extent of amyloid and fibrosis (% of biopsy tissue)

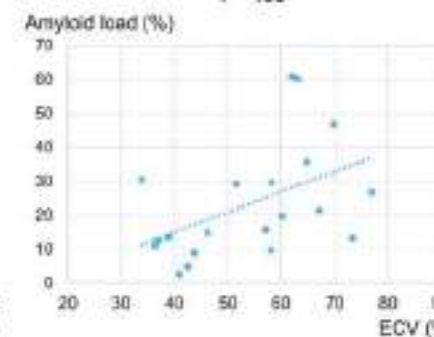
L'ECV semble corrélé à la charge amyloïde, surtout si le T2 est normal (pas d'œdème)

N=44

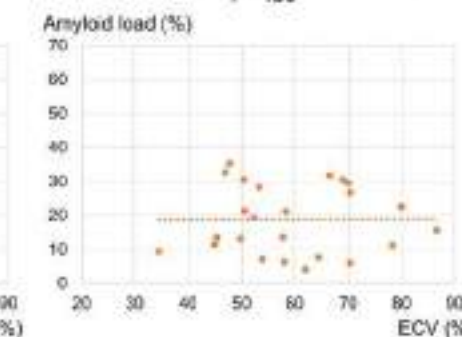
A All patients (n = 44)
 $\rho = 0.26$ [95% CI, -0.04 to 0.52]
 $P = .09$



Patients with T2 <50 ms (n = 20)
 $\rho = 0.50$ [95% CI, 0.07 to 0.77]
 $P = .03$



Patients with T2 ≥50 ms (n = 24)
 $\rho = -0.05$ [95% CI, -0.44 to 0.36]
 $P = .83$

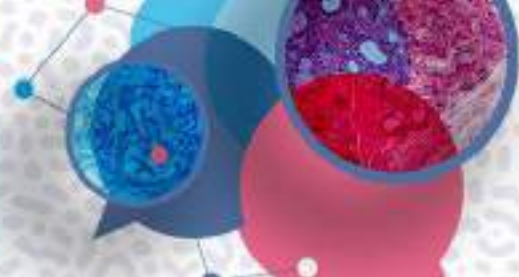


Pucci et al. JAHA, 2021 Oct 19;10(20):e020358 ; Kidoh et al. Circ Cardiovascular Imaging 2025 May;18(5):e017427.



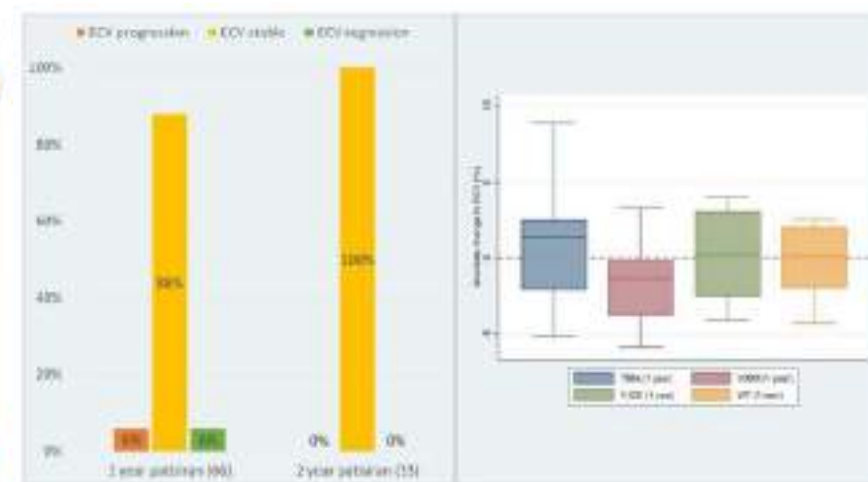
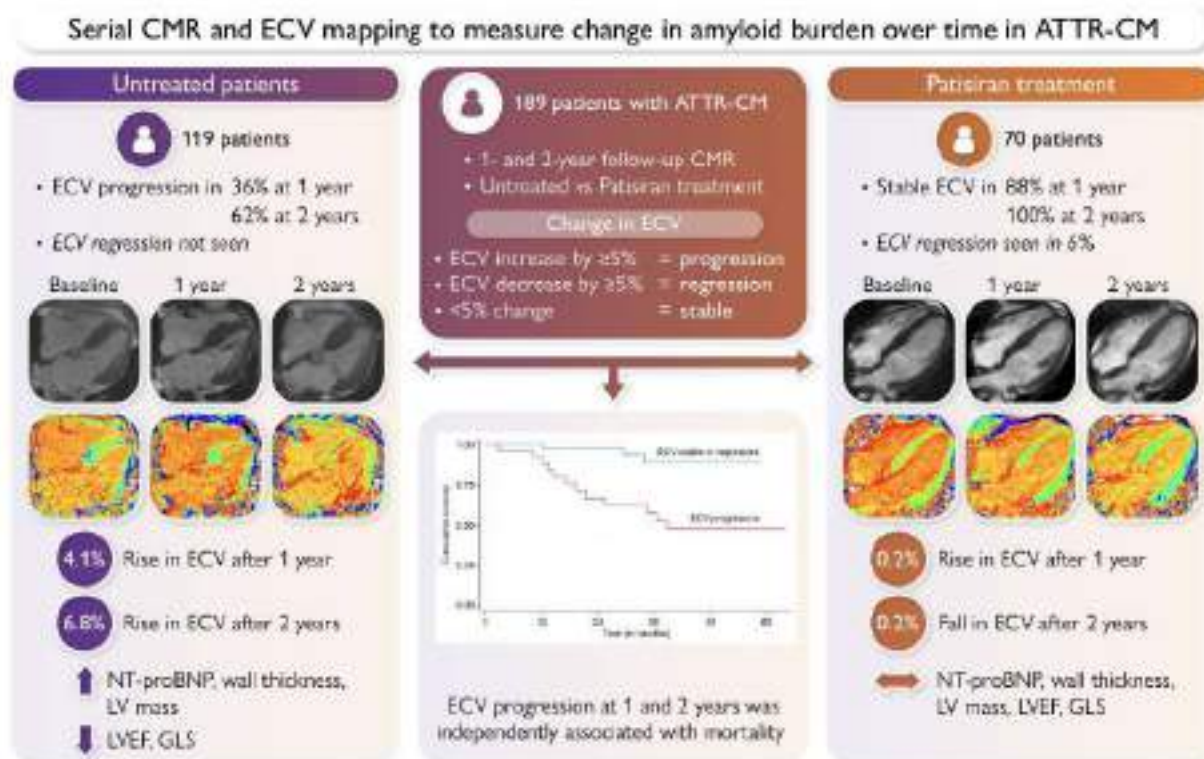
R'EPOF





Comment évaluer la charge amyloïde ?

N=37

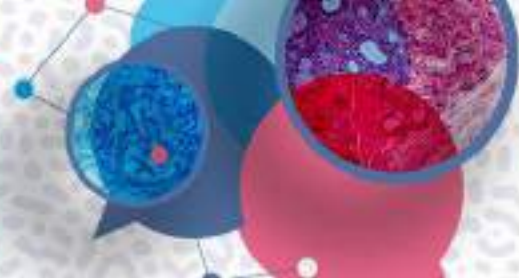


L'ECV pourrait être un paramètre de suivi sous traitement

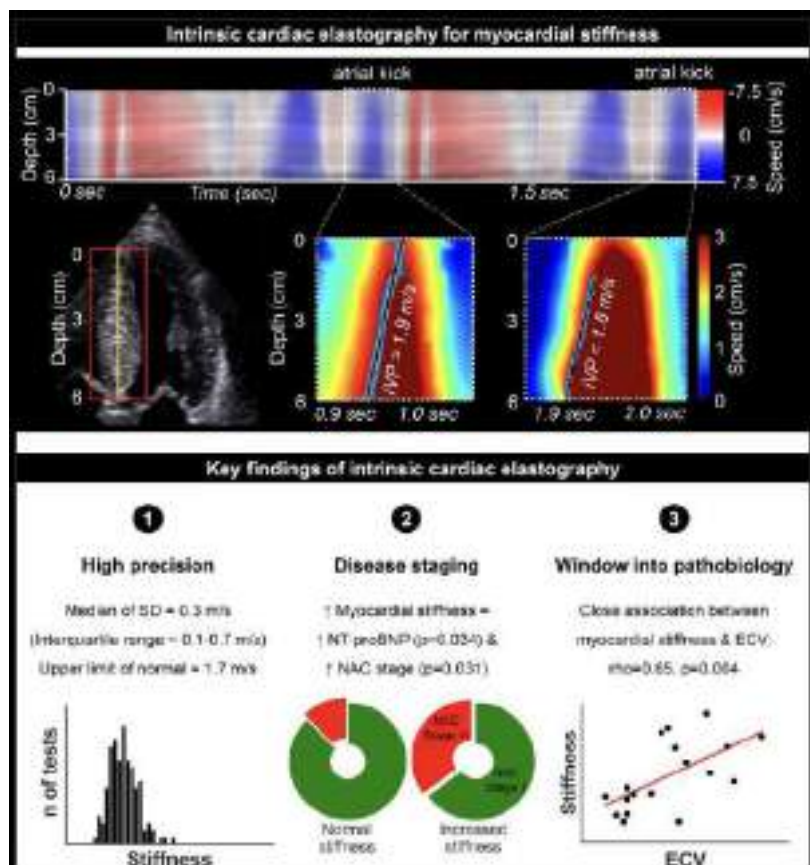


Patel et al. European Heart Journal (2025) 46, 5049–5058

R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde à l'avenir ?



Rigidité myocardique – élastographie cardiaque intrinsèque

54 participants : 10 CMH, 28 AC et 16 volontaires sains.

Evaluation de la rigidité myocardique par la vitesse intrinsèque de propagation de l'étirement myocardique

VEC quantifié par IRM cardiaque chez 22 participants.

Charge amyloïde quantifiée par SPECT PYP 99mTc chez 10 participants.

Rigidité myocardique significativement **plus élevée dans la cohorte AC**

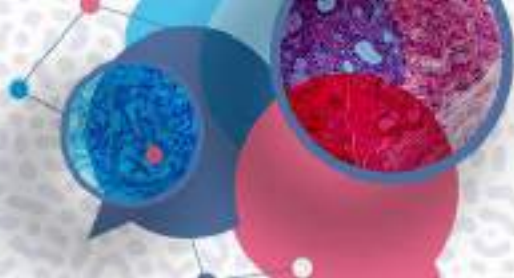
Elle était **corrélée** au NT-proBNP ($p = 0,498$; $P = 0,003$), au VEC ($p = 0,646$; $P = 0,004$) et à la scintigraphie ($p = 0,891$; $P < 0,001$).

Les patients atteints **d'AC avec une rigidité myocardique normale** ($iVP < 1,7$ m/s) avaient un **profil de faible risque** : NT-proBNP plus bas ($P = 0,034$), troponine T plus basse ($P = 0,041$), stade NAC plus faible ($P = 0,031$), expansion interstitielle plus faible ($P = 0,014$) et charge amyloïde plus faible ($P = 0,056$).

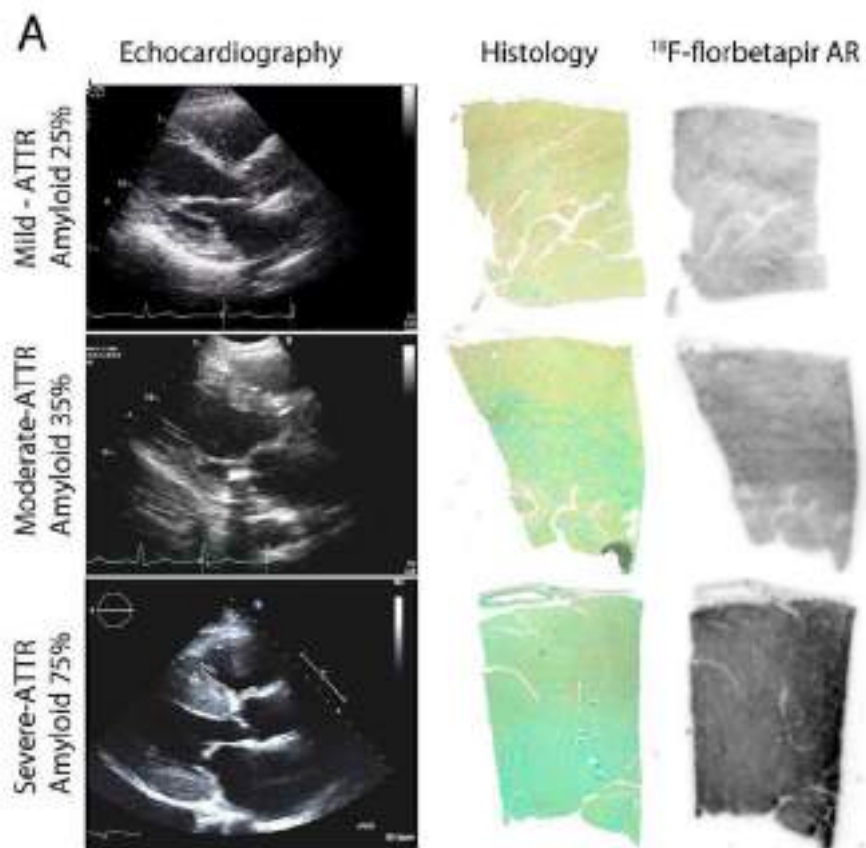


Benz et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2025;18:e017475.

R'EPOF



Comment évaluer la charge amyloïde à l'avenir ?



¹⁸F-florbetapir : traceur radioactif pour la TEP

Développé pour l'imagerie des **plaques β -amyloïdes** dans le cerveau (maladie d'Alzheimer).

Se **fixe sur des dépôts amyloïdes**

Fixation spécifique sur les dépôts **AL et ATTR**, absente chez les contrôles

Fixation moyenne **plus élevée sur les AL que sur les ATTR**.

Mais, aucune donnée dans le suivi des ATTR sous traitement



R'EPOF

Park et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 August ; 8(8)



Conclusion

- Définition de la progression = enjeu majeur à l'avenir vu l'arrivée de nouvelles cibles thérapeutiques
- Recommandations actuelles basées sur des paramètres cliniques, biologiques, fonctionnels +/- morphologiques qui ne semblent pas permettre de différencier augmentation de l'infiltration amyloïde et retentissement du dommage myocardique
- Nécessité de pouvoir quantifier à l'avenir la « charge amyloïde » : IRM (ECV) ? Rigidité myocardique ? ¹⁸F-florbetapir ?



R¹EPOF





Remerciements

Platinum sponsors



Silver sponsor



Journée organisée par :

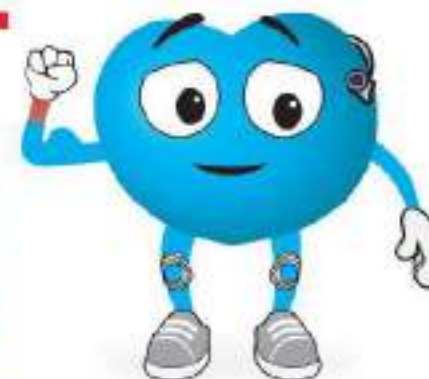


www.masterclass-amylose.com

Les atteintes rhumatologiques (synoviales) de l'amylose surviennent plusieurs années avant l'insuffisance cardiaque (EPOF)

R^EPOF

- Surdité
- Canal carpien
- Doigt à ressort
- Rupture du tendon du long biceps
- Canal lombaire étroit
- Prothèse de hanche/genou
- Essoufflement
- Prise de poids
- Œdèmes
- Fatigue



Et si c'était une
Amylose Cardiaque à
transthyrétine ?



R^EPOF





Rejoignez la Campagne d'Information
et de Dépistage 2026 de la Maladie Caméléon

TIC-TAC,
Il est temps de changer de **TAC-TIC,**
Passons du **TACØTAC !!!**



R^EEPOF

