Traitement de l'amylose AL

Arnaud Jaccard, Frank Bridoux

► To cite this version:

Arnaud Jaccard, Frank Bridoux. Traitement de l'amylose AL. Néphrologie & Thérapeutique, 2019, 15, pp.S115 - S121. 10.1016/j.nephro.2019.03.002 . hal-03484981

HAL Id: hal-03484981

<https://hal.science/hal-03484981>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

Dothead : Amyloses

Traitement de l'amylose AL

Treatment of AL amyloidosis

Arnaud Jaccard ^{a*,b}, Frank Bridoux ^{c,d}

^a Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, CHU de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France

^b Centre de référence « Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales », 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France

^c Service de néphrologie et transplantation, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

^d Centre de référence « Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales », 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

*Auteur correspondant : Pr Arnaud Jaccard ; e-mail : arnaud.jaccard@chu-limoges.fr

Liens d'intérêts

AJ : Janssen, Celgene : financement projets de recherche ; Janssen, Celgene, Sanofi, Abbvie, Takeda : conférences rémunérées.

FB : Janssen, Celgene: conférences rémunérées

1. Introduction

L'amylose AL systémique est une pathologie rare, liée à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales sous forme de fibrilles dans différents organes. Ces fibrilles qui constituent la substance amyloïde, perturbent le fonctionnement normal des organes atteints. Du fait de la grande variabilité des localisations, tous les organes pouvant être intéressés à l'exception du système nerveux central, les présentations cliniques sont extrêmement variables et le diagnostic souvent retardé. Les deux organes les plus souvent atteints sont le rein et le cœur, l'une au moins des deux atteintes étant présente chez 95% des patients au moment du diagnostic. Le pronostic dépend de la gravité de l'atteinte cardiaque, estimée de façon fiable par les scores utilisant les marqueurs cardiaques, la fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) et la troponine. Le score de la Mayo Clinic (dans sa version européenne) distingue ainsi trois stades : stade I (deux marqueurs normaux), stade II (un seul des deux marqueurs élevé), et stade III (deux marqueurs élevés) avec une distinction en fonction de la concentration du NT-proBNP, inférieure ou supérieure à 8500 ng/l définissant les stades IIIA et IIIB respectivement. Le stade IIIB est associé à un pronostic particulièrement sévère, avec seulement 40 % des patients en vie à 6 mois du diagnostic (Figure 1) (1).

L'amélioration de la survie passe par un diagnostic rapide, le dépistage précoce des atteintes rénales et cardiaques chez les patients porteurs d'une immunoglobuline monoclonale par la recherche de protéinurie et le dosage du NT-proBNP, et par une meilleure connaissance de la maladie par les spécialistes impliqués dans la prise en charge des différentes atteintes d'organe, en particulier les cardiologues. Une fois le diagnostic histologique d'amylose établi, le plus souvent par une biopsie non invasive, il est fondamental d'identifier précisément la composition des dépôts amyloïdes, pour ne pas traiter par chimiothérapie un patient avec une amylose non AL. Ce typage fait appel aux techniques usuelles, immunofluorescence et immunohistochimie, mais nécessite parfois des méthodes plus performantes telles que l'immunomicroscopie électronique et protéomique (couplées au séquençage des gènes impliqués dans les amyloses héréditaires). Le diagnostic différentiel principal de l'atteinte cardiaque est l'amylose cardiaque par dépôt de transthyrétine non mutée touchant les patients âgés (amylose sénile), particulièrement les hommes. Son diagnostic repose sur la scintigraphie aux diphosphonates qui devient un examen incontournable dans le bilan des amyloses cardiaques (2).

2. Traitement spécifique de première ligne

Le traitement de l'amylose systémique AL repose actuellement sur les chimiothérapies visant à éliminer le clone B responsable de la sécrétion des chaînes légères amyloïdogènes. Dans 90% des cas il s'agit de cellules plasmocytaires, ce qui justifie l'emploi des agents utilisés au cours du myélome. Quand l'immunoglobuline est de type M (IgM), dans trois cas sur quatre, la prolifération est lymphoplasmocytaire ou lymphomateuse, et la chimiothérapie sera adaptée de celles employées dans la maladie de Waldenström ou les lymphomes de bas grade.

Le traitement vise à renverser l'équilibre entre la formation des fibrilles amyloïdes, qui dépend du taux sérique des chaînes légères libres, et leur élimination spontanée lente par l'organisme. Ce catabolisme tissulaire des dépôts est plus ou moins rapide en fonction du type d'organe atteint et varie d'un patient à l'autre. L'efficacité est d'abord jugée sur la baisse du taux sérique des chaînes légères libres monoclonales, mesuré par l'un des deux tests disponibles, Freelite® (Binding Site) et NLatex® (Siemens). Ces tests permettent de mesurer de façon fiable le taux de chaînes légères libres monoclonales sériques, mais ne donnent pas des résultats identiques et ne sont donc pas interchangeables (3). Le but est d'obtenir au moins une très bonne réponse hématologique partielle, définie par l'obtention d'une différence entre le taux sérique de la chaînes légères pathogènes et de l'autre isotype (*difference of free light chains*, dFLC) inférieure à 40 mg/l avec le test Binding Site (4). Les critères de réponse ne sont pas définis avec le test N Latex.

Les résultats d'un grand nombre d'études ont montré que plus la réponse hématologique était profonde, meilleure était la réponse d'organe, et des travaux indiquant l'impact favorable de la maladie résiduelle minime sur le pronostic commencent à apparaître (5). Cela étant, une réponse hématologique partielle peut s'accompagner d'une réponse d'organe, et donc être considérée comme suffisante, en particulier chez des patients fragiles.

Environ 15% des patients ont un taux normal ou peu élevé de la chaîne légère monoclonale sérique pathogène. Si ces patients avec une dFLC < 50 mg/L ont souvent une atteinte rénale isolée et un meilleur pronostic, l'évaluation de la réponse hématologique est plus complexe (6). Si la dFLC est comprise entre 20 et 50 mg/l, l'obtention d'une dFLC < 10 mg/l après traitement semble associée à une évolution favorable (6). Si la dFLC est inférieure à 20 mg/l, les chaînes légères ne sont plus utilisables pour l'évaluation de la réponse, qui doit alors reposer sur l'évolution du pic monoclonal, s'il est présent, ou sur la négativation de l'immunofixation. Le développement des techniques de protéomique sur le sérum ou d'étude de la maladie résiduelle médullaire par cytométrie de flux ou biologie moléculaire constituera probablement une avancée décisive pour documenter les réponses complètes (7).

Des avancées majeures ont été accomplies depuis le début des années 2000, avec l'utilisation des fortes doses de dexaméthasone et des inhibiteurs du protéasome pour le traitement de l'amylose AL. Avec l'association de melphalan et de prednisone utilisée avant les années 2000, le taux de réponse hématologique, défini alors par la baisse d'au moins 50% de la protéine monoclonale, était de 30% et la survie médiane de 18 mois (8). Les traitements intensifs avec autogreffe de cellules souches, apparus en 1995, ont permis un taux de réponse aux alentours de 65% mais au prix d'une toxicité beaucoup plus importante que chez les patients traités pour myélome (9,10).

Le protocole associant le melphalan et la dexaméthasone a été introduit simultanément en France et en Italie. Le remplacement de la prednisone par la dexaméthasone (40 mg/j, 4 j/mois), a

accru le taux de réponse hématologique de 30% à 65%, et la survie médiane de 18 mois à 5 ans (11). Nous avons comparé traitement intensif et traitement conventionnel par melphalan et dexaméthasone dans un essai randomisé, qui a inclus 100 patients entre 2000 et 2005. Cette étude a montré une meilleure survie des patients traités par l'association de melphalan et de dexaméthasone, les deux stratégies ayant entraîné un taux de réponse hématologique comparable, mais une toxicité beaucoup plus importante du bras intensif, grevée d'un taux de mortalité liée à la procédure de 24% (12). Une analyse « landmark », ne prenant en compte que les patients vivants à 6 mois et ayant reçu leur traitement (censurant donc les décès précoces), n'a montré aucun avantage pour le traitement intensif en termes de survie globale ou de survie sans progression. Cette analyse, renouvelée en 2016 avec un suivi médian pour les patients vivants supérieur à 10 ans, a confirmé l'absence de supériorité du traitement intensif, même avec une faisabilité de 100% et une mortalité liée à la procédure nulle. Sur la base des résultats de cette étude, nous avons donc abandonné les traitements intensifs en première ligne, l'association de melphalan et de dexaméthasone étant considérée comme l'option de choix pour les patients sans atteinte cardiaque sévère (tableau 1).

Une amélioration supplémentaire a été apportée par l'introduction du bortézomib pour le traitement des amyloses AL. Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome, qui peut être considéré comme un traitement ciblé dans cette maladie (en raison du stress du réticulum induit par les chaînes légères), avec des taux de réponse dépassant 80% (13,14).

Les stratégies utilisées en France depuis 2007 prennent en compte de la gravité de l'atteinte cardiaque, puis de la réponse hématologique. Le traitement initial repose sur l'association de melphalan et de dexaméthasone pour les patients sans atteinte cardiaque grave, avec un renforcement par bortézomib pour les non répondeurs, un schéma associant le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone étant d'emblée employé pour les patients de stade III de la Mayo Clinic, avec les atteintes cardiaques les plus graves. Cette démarche thérapeutique est basée sur le fait que plus la maladie est sévère, plus la réponse hématologique doit être rapide et profonde. Cela a été démontré par la survie extrêmement courte des patients au stade III de la Mayo Clinic, chez lesquels une réponse hématologique ne peut être obtenue rapidement (Figure 2). Avec cette stratégie, la survie médiane est supérieure à 5 ans.

Les résultats d'une étude européenne récente comparant l'association triple de melphalan, de dexaméthasone et de bortézomib à l'association de melphalan et de dexaméthasone ont montré un meilleur taux de réponse pour le groupe recevant une association triple, avec une différence de survie essentiellement chez les patients avec une atteinte cardiaque de sévérité intermédiaire (stade II de la Mayo Clinic) (15).

L'utilisation en première ligne d'une association de bortézomib, alkylant et de dexaméthasone est donc logique chez les patients avec une atteinte cardiaque, ou chez ceux requérant une réponse

hématologique rapide, par exemple en cas d'insuffisance rénale rapidement progressive. Certains paramètres doivent également guider le choix de l'alkylant, cyclophosphamide en cas d'insuffisance rénale ou chez les patients jeunes pour ne pas empêcher un éventuel recueil ultérieur de cellules souches, et plutôt melphalan chez les patients ayant un taux de chaînes légères élevé (dFLC > 180 mg/l) dont l'évolution apparaît meilleure après un traitement par l'association triple de bortézomib, de melphalan et de dexaméthasone plutôt que l'association de melphalan et de dexaméthasone ou de bortézomib, de cyclophosphamide et de dexaméthasone (16). La présence de certaines anomalies cytogénétiques médullaires influence également le choix du traitement. Les patients porteurs d'une translocation t(11;14) ne doivent pas être traités par une association comprenant uniquement du bortézomib et des corticoïdes, mais aussi un alkylant, plus susceptible d'induire une réponse hématologique (17).

L'absence de réponse hématologique étant synonyme de survie courte chez les patients avec une amylose cardiaque, il est indispensable de contrôler l'évolution des chaînes légères libres sériques de façon d'autant plus rapprochée que la maladie est plus sévère, pour modifier rapidement le traitement. Ces situations justifient l'utilisation de bortézomib, associé au lénalidomide et à la dexaméthasone ou l'introduction d'un anticorps antiplasmocytaire comme le daratumumab, qui semble donner des réponses très rapides. Cela a été montré dans notre étude de phase II, qui a inclus 40 patients déjà lourdement traités, avec une médiane de trois lignes antérieures de chimiothérapie. Les patients ont reçu le daratumumab en monothérapie pendant 6 mois, avec un taux de réponse hématologique dépassant 60%, en général obtenue dès le premier mois (18).

La moitié des patients atteints d'une amylose AL (contre moins de 20% de patients atteints de myélome) sont porteurs d'une translocation t(11;14), mutation qui se caractérise par la sensibilité aux médicaments inhibiteurs de BCL2, comme le vénétoclax (19). Cet agent, dont l'efficacité a été suggérée dans des observations préliminaires, devrait être prochainement évalué dans des essais prospectifs (20).

Le traitement de première ligne est donc conditionné par la sévérité des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, mais il doit également tenir compte de l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale et de la nature de la prolifération B. Il est adapté en fonction de la réponse hématologique, jugée sur l'évolution du taux sérique des chaînes légères libres dans la majorité des cas. Notre attitude actuelle est détaillée ci-après.

2.1. Patients avec une prolifération plasmocytaire (en général associée à une gammopathie monoclonale de type IgG, IgA ou chaîne légère isolée)

Les patients de stade I de la Mayo Clinic, ayant une fonction rénale normale, avec un taux de plasmocytes médullaires inférieur à 10%, peuvent être traités en première intention par l'association

de melphalan et de dexaméthasone. Ce traitement administré par voie orale est en général bien toléré. Il permet d'obtenir un taux de réponse hématologique de 65%, dont environ 20% de réponse complète. La réponse doit être évaluée à chaque cycle et le traitement modifié après deux cycles si une très bonne réponse hématologique partielle n'est pas obtenue. Le traitement doit comporter six cycles en cas de réponse complète ou au moins deux cycles après la meilleure réponse, sans dépasser neuf cycles pour éviter les myélodysplasies secondaires.

Les patients de stade II et IIIA de la Mayo Clinic, les patients avec plus de 10% de plasmocytes dans la moelle, les patients avec une insuffisance rénale ou d'autres atteintes potentiellement rapidement sévères (en particulier atteinte hépatique avec bilirubine élevée et syndrome néphrotique avec albumine effondrée), doivent recevoir une association triple avec un inhibiteur du protéasome, un alkylant et de la dexaméthasone. L'inhibiteur du protéasome le plus souvent utilisé est le bortézomib, administré aux doses habituelles et de façon hebdomadaire. Différents critères conduisent à choisir soit le cyclophosphamide (insuffisance rénale, patient jeune pour ne pas compromettre un recueil de cellules souches pour un éventuel traitement intensif après échec des premières lignes de traitement), soit le melphalan pour les patients ayant un taux élevé de chaînes légères libres sériques (dFLC > à 180 mg/l avec le test Freelite) ou une translocation t(11;14). La durée minimale du traitement est de six cycles pour les patients en réponse complète, et d'au moins deux cycles après la meilleure réponse sans dépasser neuf cycles. Avec des associations comprenant un inhibiteur du protéasome, la meilleure réponse est en général obtenue rapidement après deux cycles, et le traitement doit être modifié avec le remplacement de l'agent alkylant par un immunomodulateur, en général le lénalidomide en cas de non obtention d'une très bonne réponse hématologique partielle. Cette modification s'effectue après deux ou trois cycles en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

Les patients de stade IIIB de la Mayo Clinic avec une concentration sérique de troponine élevée (supérieure à 50 ng/l pour la troponine ultrasensible) et une concentration de NT-proBNP supérieure à 8500 ng/l (ou une concentration de BNP supérieure à 700 ng/l) sont particulièrement à risque de décès rapide (1,21). Ils doivent être pris en charge en hospitalisation dans une unité disposant d'un monitoring continu du rythme cardiaque. Une optimisation de leur état d'hydratation est nécessaire avant de débiter le traitement. La présence d'un trouble du rythme ou de la conduction doit être systématiquement détectée par Holter rythmique, et la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur sera discutée au cas par cas. La stratégie thérapeutique doit tenir compte de deux exigences contradictoires : obtenir une réponse profonde et rapide, condition nécessaire pour leur survie, et ne pas utiliser de traitement potentiellement dangereux chez ces patients fragiles, la dexaméthasone en particulier aux doses habituelles semblant toxique (22). Nous utilisons un traitement associant le bortézomib, le cyclophosphamide avec des doses réduites de dexaméthasone et un fractionnement du schéma sur 2 jours : j1 bortézomib seul et j2 cyclophosphamide et dexaméthasone 10 mg. La réponse est suivie toutes les semaines et la dose de dexaméthasone augmentée progressivement en cas de non

réponse, jusqu'à 20 mg, 2 jours consécutifs par semaine. Si une très bonne réponse hématologique partielle n'a pas été obtenue à la fin du premier cycle, le cyclophosphamide est remplacé par le lénalidomide.

2.2. Patients avec une prolifération lymphoplasmocytaire ou lymphomateuse (habituellement associée à une IgM monoclonale circulante)

Les amyloses associées à une IgM monoclonale représentent moins de 10 % de l'ensemble des amyloses AL. La présentation clinique se distingue de celle des amyloses non IgM par la fréquence moindre des atteintes cardiaques, avec davantage de localisations ganglionnaires ou pulmonaires. Le seul fait d'avoir une IgM monoclonale associée à une amylose ne suffit pas pour conclure que le clone sécrétant l'IgM est lymphoplasmocytaire. Une équipe de la Mayo Clinic a rapporté que 25% des patients avec une IgM monoclonale et une amylose AL avaient une prolifération plasmocytaire, caractérisée dans 60% des cas par une translocation t(11;14) (23). Chez les patients avec une IgM monoclonale et une prolifération lymphoplasmocytaire, une mutation de MYD88 caractéristique de la maladie de Waldenström était retrouvée dans 80% des cas. Il est donc fondamental de préciser au mieux la nature de la prolifération B monoclonale, par une étude précise de la moelle osseuse (et/ou des lymphocytes circulants) comportant si possible une étude génétique.

Si la prolifération est lymphoplasmocytaire, les traitements efficaces dans la maladie de Waldenström sont utilisés, en particulier l'association de rituximab et de bendamustine qui donne un taux de réponse élevé (24), éventuellement associée au bortézomib. Les patients avec une maladie peu sévère peuvent être traités avec l'association de rituximab et de bendamustine, renforcé secondairement par l'ajout de bortézomib en cas de non réponse. Chez les patients atteints des formes les plus graves, l'association triple peut être discutée en première intention. Lorsque le clone pathogène est lymphoplasmocytaire, les taux de réponse hématologique sont moins élevés et un traitement intensif avec autogreffe peut être indiqué, permettant d'obtenir une rémission complète chez une proportion importante de patients (25).

3. Traitement des patients avec une atteinte rénale

Environ 65 % des patients ont une atteinte rénale au diagnostic. Il est rare qu'elle survienne en cours d'évolution quand elle n'est pas présente au diagnostic. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une atteinte glomérulaire, responsable d'un syndrome néphrotique chez environ un patient sur deux, sans hématurie ni hypertension artérielle. Elle représente la manifestation principale et souvent unique des patients avec un taux de chaînes légères normal (6). L'évolution se fait de façon plus ou moins rapide vers l'insuffisance rénale terminale en l'absence de traitement efficace. Des critères pronostiques ont été publiés, montrant que le débit de protéinurie et la clearance au diagnostic sont prédictifs de l'évolution vers la dialyse. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse à 2 ans du diagnostic est inférieur à 3 % si la protéinurie initiale est inférieure à 5 g/24h et la

clearance supérieure à 50 ml/min, et supérieur à 60% si les deux facteurs sont défavorables (26). La protéinurie reste importante même en cas d'insuffisance rénale terminale, conduisant parfois à interrompre la diurèse chez les patients avec une hypoalbuminémie profonde. Le risque d'aggravation aiguë de l'insuffisance rénale est important, déclenché par un sepsis ou une déshydratation importante, avec une récupération aléatoire du niveau de fonction rénale antérieur.

Il existe chez un petit nombre de patients une atteinte interstitielle prédominante avec souvent une insuffisance rénale modérée au diagnostic, et une protéinurie de profil tubulaire, parfois associée à un trouble de concentration des urines.

L'obtention d'une réponse rénale est conditionnée à la qualité de la réponse hématologique, et d'autant plus probable que la réponse est rapide et complète. La réponse rénale est définie par une baisse de 30% de la protéinurie sans diminution de plus de 25% du débit de filtration glomérulaire initial. Cette réponse est souvent lente, survenant après un délai médian de 12 mois (27).

En cas d'insuffisance rénale, les chimiothérapies triples contenant du bortézomib associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone sont privilégiées. Le lénalidomide est utilisé à dose adaptée, et souvent remplacé par le pomalidomide qui peut être utilisé sans modification de dose (28).

Le traitement symptomatique fait appel essentiellement aux diurétiques, furosémide associé aux thiazidiques et ou aux diurétiques épargneurs de potassium en cas de syndrome œdémateux réfractaire. Une anticoagulation peut se discuter chez les patients très hypoalbuminémiques, en tenant compte du risque hémorragique associé à l'amylose AL.

La transplantation rénale est envisageable chez les patients ayant une réponse hématologique prolongée, de préférence une très bonne réponse hématologique partielle ou une réponse complète avant la greffe. Un délai d'au moins 6 mois entre l'inscription sur liste et la fin de la chimiothérapie est à respecter pour limiter le risque infectieux. La récurrence sur le greffon doit être dépistée par la surveillance régulière des taux de chaînes légères libres sériques, avec biopsie au moindre doute. Elle conduit rarement à la perte du greffon, lorsque qu'une chimiothérapie efficace est réintroduite. Les résultats à long terme sont comparables à ceux d'autres groupes à risque, en termes de survie des greffons et des patients (29).

4. Traitement des rechutes

Comparativement au myélome multiple, les réponses hématologiques après traitement sont souvent plus prolongées dans l'amylose AL. Cependant, une rechute survient chez la majorité des patients, avec une élévation souvent relativement lente des chaînes légères libres sériques. Après la fin du traitement, les chaînes légères libres doivent être surveillées très régulièrement et de façon indéfinie, le plus souvent tous les 3 mois. La décision d'une reprise thérapeutique dépend de plusieurs facteurs, le

plus important étant la sévérité de l'atteinte initiale. Un patient avec une atteinte cardiaque très sévère au diagnostic et qui a obtenu une rémission complète hématologique, sera retraité dès la certitude de la réapparition de la chaîne légère monoclonale. Le pronostic des patients avec une atteinte cardiaque en rechute est en effet bien meilleur si le traitement est démarré avant la ré-ascension des marqueurs cardiaques (30). Au contraire, chez un patient avec une atteinte rénale isolée sans insuffisance rénale et chez lequel une réponse rénale a été obtenue avec la disparition de la protéinurie, il n'y a pas le même degré d'urgence à envisager un nouveau traitement, en l'absence de réapparition de la protéinurie.

Le traitement sera repris dans tous les cas, en cas d'aggravation d'une atteinte d'organe ou quand la dFLC atteint la moitié de la dFLC initiale. Il convient cependant d'être vigilant pour ne pas retraiter par exemple un patient dont la fonction rénale se dégrade du fait d'une réduction néphronique initiale et non à cause de la progression de l'amylose.

Le choix des molécules à administrer à la rechute dépend du type de traitement initial, de la tolérance, de la gravité de la rechute, et du type d'organe atteint.

Les résultats d'une étude française ont montré que, dans une population de 94 patients, une efficacité des protocoles contenant du bortézomib administrés en première rechute, comparable à la première ligne, avec le même taux de réponse hématologique et une survie sans progression similaire (31). En première rechute, l'association de lénalidomide et de dexaméthasone semblait moins efficace que le schéma associant le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone qui correspondait à d'excellents taux de réponse hématologique (31).

Il faut donc privilégier les associations triples contenant un inhibiteur du protéasome pour les rechutes graves. Pour les patients retraités uniquement pour une progression du taux de chaînes légères, ou avec une progression d'atteinte d'organe peu sévère, une association double comme le lénalidomide avec la dexaméthasone peut être débutée mais avec un suivi rapproché de la réponse, et l'ajout d'un inhibiteur du protéasome en cas de réponse insuffisante. Le daratumumab peut être utilisé avec une bonne chance d'obtenir une réponse hématologique, même chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures. Son association à un immunomodulateur semble être, comme dans le myélome, synergique.

Un traitement prolongé peut se discuter si le traitement utilisé est efficace et bien toléré et que le patient a rechuté précocement lors des lignes de traitement antérieures.

5. Stratégies visant à éliminer les dépôts ou à ralentir leur formation

Le traitement de l'amylose AL repose actuellement uniquement sur l'élimination des cellules B monoclonales responsables de la sécrétion des chaînes légères amyloïdogènes, permettant, si elles baissent suffisamment, l'élimination extrêmement lente par l'organisme des dépôts constitués.

Disposer de molécules capables d'accélérer ce catabolisme constituerait un grand progrès dans cette maladie, où les réponses d'organes peuvent survenir plus d'un an après la réponse hématologique. Au début de l'année 2018, trois anticorps monoclonaux étaient en cours d'essai. Le NEOD001 est dirigé contre un épitope conformationnel des fibrilles d'amylose. Une étude préliminaire de phase I/II portant sur 67 patients, s'est avérée très encourageante avec des réponses cardiaques, rénales et neurologiques chez la majorité des patients traités (32). Deux études randomisées en double aveugle contre placebo ont ensuite été conduites, une de phase II ayant inclus 136 patients en réponse hématologique avec une atteinte cardiaque persistante au moins 6 mois après la fin du traitement, et une de phase III chez des patients naïfs traités par l'association de bortézomib, de cyclophosphamide de dexaméthasone et de NEOD001 ou un placebo. Les résultats ne mettaient en évidence aucune différence significative pour la réponse cardiaque entre le NEOD001 et le placebo dans l'étude de phase II, et une étude de futilité dans l'étude de phase III a montré qu'il n'y aurait pas de différence de survie entre les deux bras. Ces résultats ont conduit à l'arrêt du développement de cet anticorps. La publication de l'ensemble des résultats de ces études est cependant attendue, puisqu'il existe un doute sur l'existence de réponses rénales favorisées par l'anticorps.

La seconde approche, développée par l'équipe de Londres, se déroule en deux étapes. La première consiste en l'injection de CPHPC, molécule capable d'éliminer la *serum amyloid protein* (SAP), protéine pentamérique ayant une grande affinité pour les dépôts d'amylose. Elle est suivie de l'injection d'un anticorps monoclonal antiSAP venant se fixer sur la SAP présente dans les dépôts, quelque soit le type d'amylose, favorisant leur élimination par les macrophages. Plusieurs publications ont montré la validité de ce schéma mais les essais chez l'homme ont été très lents du fait de la complexité du traitement nécessitant une hospitalisation de 3 semaines (33). L'essai en cours a été arrêté fin 2018, du fait d'un manque d'efficacité en dehors des atteintes hépatiques et de la survenue d'une vascularite chez un patient.

Le troisième anticorps, reconnaît comme le NEOD001, un épitope conformationnel des fibrilles amyloïdes. Contrairement au NEOD001, des données expérimentales solides existent sur son affinité importante pour les dépôts d'amyloses, et sa capacité d'élimination d'amyloïdomes et des dépôts par imagerie (34, 35). Une première étude de phase Ia/Ib a été publiée montrant des résultats encourageants avec dix patients sur 14 ayant présenté une réponse d'organe après une seule injection, avec une tolérance excellente (36). Ces données positives ont été renforcées par une présentation au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) de 2018 indiquant que six des huit patients qui étaient évaluable pour la réponse cardiaque ont répondu, avec une baisse de plus de 30% de la concentration du NT-proBNP et une amélioration du strain longitudinal, reflétant la déformabilité cardiaque, et excellent marqueur de la sévérité de la cardiopathie amyloïde (37). De même, quatre des sept patients avec une atteinte rénale ont eu une réponse rénale, avec une baisse de

la protéinurie de plus de 50%. Les réponses d'organe étaient rapides, obtenues après une médiane de 3 semaines. Un essai de phase III utilisant cet anticorps devrait débuter prochainement.

Les tétracyclines sont des inhibiteurs de la formation des fibrilles amyloïdes *in vitro* et pourraient donc avoir un intérêt pour limiter la déposition tissulaire et faciliter la désagrégation des fibrilles. Une étude de la Mayo Clinic suggère que la survie des patients autogreffés pour une amylose AL semble meilleure après une prophylaxie anti-infectieuse par la doxycycline plutôt que par la pénicilline (38). Dans une étude cas témoins anglaise rétrospective, la survie de 30 patients recevant du bortézomib, du cyclophosphamide, de la dexaméthasone et de la doxycycline (100 mg deux fois par jour pour 6 mois) était meilleure que celle de 73 patients matchés pour les caractéristiques de la maladie (mais peut-être pas pour la chimiothérapie) (39). Plusieurs essais sont en cours qui devraient permettre de conclure sur le rôle de cette molécule.

Enfin l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) est un principe actif du thé vert, qui aurait la faculté de prévenir la formation des fibrilles, et a permis chez un petit nombre de patients avec une amylose cardiaque par dépôts de transthyrétine de réduire l'épaisseur du septum, mesurée par IRM (40,41). Une phase II randomisée chez 57 patients japonais n'a pas montré d'amélioration des patients avec une amylose cardiaque par la prise d'extraits de thé vert (42). Trois études randomisées débiteront en Europe pour statuer sur l'effet des extraits de thé vert dans le traitement de l'amylose AL.

6. Conclusion

De grands progrès ont été accomplis depuis une vingtaine d'années dans le traitement des amyloses AL, avec des survies médianes qui dépassent désormais 5 ans et sont maintenant supérieures à celles du myélome, sauf chez les patients non répondeurs (43). Ces données soulignent l'importance d'obtenir une réponse hématologique rapide dans cette maladie, et donc d'une surveillance rapprochée de cette réponse avec le dosage des chaînes légères libres.

Cependant la prise en charge des patients avec une cardiopathie amyloïde sévère (stade IIIB) reste précaire, seule une minorité ayant une survie prolongée. La transplantation cardiaque, quand elle est possible, demeure parfois la seule option pouvant permettre la survie chez ces patients, à condition qu'un traitement administré avant ou après la greffe, entraîne une réponse hématologique stable évitant la récurrence de la cardiopathie amyloïde sur le greffon.

Une meilleure connaissance des mécanismes de toxicité cardiaque des fibrilles et de leurs précurseurs, ainsi que des mécanismes de clairance tissulaire des fibrilles amyloïdes, devrait permettre le développement d'alternatives à la chimiothérapie. De même, l'amélioration des protocoles de chimiothérapie visant à éliminer les cellules B monoclonales produisant les chaînes légères amyloïdogènes, en particulier par des associations comprenant des thérapies ciblées à base anticorps

monoclonaux antiplasmocytes, sont susceptibles de faire encore reculer la mortalité associée à cette pathologie redoutable.

Références

- 1) Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420–3427.
- 2) Gillmore J, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2013;133:2404–2412.
- 3) Palladini G, Jaccard A, Milani P, Lavergne D, Foli A, Bender S et al. Circulating free light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of AL amyloidosis: comparison of Freelite and N latex FLC assays. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1734-1743.
- 4) Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN et al. 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;30:4541–4549.
- 5) Kastiris E, Kostopoulos IV, Terpos E, Paiva B, Fotiou D, Gavriatopoulou M et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2018;8:46.
- 6) Ditttrich T, Bochtler T, Kimmich C, Becker N, Jauch A, Goldschmidt H, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood* 2017;130:632–42.
- 7) Milani P, Murray DL, Barnidge DR, Kohlhagen MC, Mills JR, Merlini G, et al. The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic. *Am J Hematol* 2017;92:772–9.
- 8) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202–7.
- 9) Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 199;101:766-9.
- 10) Comenzo RL. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276–82.

- 11) Palladini G, Milani P, Foli A, Obici L, Lavatelli F, Nuvolone M, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014;99:743–50.
- 12) Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083–93.
- 13) Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007;92:1302–7.
- 14) Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. *Blood* 2012 ;119:4387-90
- 15) Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F et al. A randomized phase III trial of melphalan and dexamethasone (MDex) versus bortezomib, melphalan and dexamethasone (BMDex) for untreated patients with AL amyloidosis. *Blood* 2016;128:646.
- 16) Palladini G, Milani P, Riva E, Basset M, Foli A, Merlini G et al. Accurate risk stratification identifies patients with AL amyloidosis benefiting most from upfront bortezomib combinations: a study of treatment outcomes in 984 patients [abstract]. *Blood* 2015;126(23).
- 17) Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol* 2015;33:1371–8.
- 18) Jaccard A, Arnulf B, Stoppa AM, Karlin L, Perrot A, Macro M et al. A prospective phase II study of daratumumab in previously-treated systemic light- chain (al) amyloidosis. Abstract: S851, EHA 2018
- 19) Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, Benner A, Moos M, Seckinger A et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood* 2011;117(14):3809-3815.
- 20) Leung N, Thome SD, Dispenzieri A. Venetoclax induced a complete response in a patient with immunoglobulin light chain amyloidosis plateaued on cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2018;103:135–7.
- 21) Lillness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchowala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 2019;133(3):215–23.

- 22) Le Bras F, Molinier-Frenkel V, Guellich A, Dupuis J, Belhadj K, Guendouz S, et al. Sequential cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone unmasks the harmful cardiac effect of dexamethasone in primary light-chain cardiac amyloidosis. *Eur J Cancer* 2017;76:183-187.
- 23) Sidana S, King R, Greipp P, Dispenzieri A, He R, Tandon N et al. IgM associated light chain (AL) amyloidosis: delineating disease biology with clinical, genomic and bone marrow morphological features. *Blood* 2018;132:4460.
- 24) Milani P, Schönland S, Merlini G, Kimmich C, Foli A, Dittrich T et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood* 2018;132:1988-1991.
- 25) Sidiqi MH, Buadi FK, Dispenzieri A, Warsame R, Lacy MQ, Dingli D et al. Autologous stem cell transplant for IgM-associated amyloid light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.003
- 26) Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325-32
- 27) Wong SW, Toskic D, Warner M, Varga C, Moreno-Koehler A, Fein D, et al. Primary amyloidosis with renal involvement: outcomes in 77 consecutive patients at a single center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:759-766
- 28) Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017;129:2120-2123.
- 29) Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, Sloan JM, Doros G, Sanchorawala V, Havasi A. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int* 2019;95:405-411.
- 30) Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood* 2018;131:525-532.
- 31) Villesuzanne C, Talbot A, Harel S, Royer B, Lombion N, Lebras F et al. Overview of the French practice: therapeutic strategies in patient's first relapse or refractory non IgM AL amyloidosis. *Blood* 2018;132:3297.
- 32) Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, Seldin D, Weiss B, Zonder J, et al. First-in-human phase I/II Study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 2016;34:1097–103.

- 33) Richards DB, Cookson LM, Barton SB, Liefwaard L, Lane T, Hutt D, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med* 2018;10:422.
- 34) Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:853-60.
- 35) Wall JS, Kennel SJ, Paulus M, Gregor J, Richey T, Avenell J et al. Radioimaging of light chain amyloid with a fibril-reactive monoclonal antibody. *J Nucl Med* 2006;47:2016-24.
- 36) Edwards CV, Gould J, Langer AL, Mapara M, Radhakrishnan J, Maurer MS et al. Interim analysis of the phase 1a/b study of chimeric fibril-reactive monoclonal antibody 11-1F4 in patients with AL amyloidosis. *Amyloid* 2017; 24: 58–59.
- 37) Bhutani D, Leng S, Eisenberger A, Maurer MS, Shames S, Goldsmith J et al. Improvement in global longitudinal strain (GLS) correlates with NT-proBNP response in patients with cardiac amyloidosis treated on a phase 1b study of anti-amyloid Mab Cael-101. *Blood* 2018;132:958.
- 38) Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, et al, Doxycycline used as post-transplant antibacterial prophylaxis improves survival in patients with light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation, *Blood* 120 (2012) 3138 (abstract).
- 39) Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer* 2017;7:e546.
- 40) Ehrnhoefer DE, Bieschke J, Boeddrich A, Herbst M, Masino L, Lurz R et al. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers, *Nat Struct Mol Biol* 2008;15:558–566.
- 41) Kristen AV, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol* 2012;101:805–13.
- 42) Meshitsuka S, Shingaki S, Hotta M, Goto M, Kobayashi M, Ukawa Y, et al. Phase 2 trial of daily, oral epigallocatechin gallate in patients with light-chain amyloidosis, *Int J Hematol* 105 (2017)295–308.
- 43) Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood* 2017;129:2111–9.

Légendes des figures

Figure 1. Amylose AL : survie de 517 patients français en fonction du score de la Mayo Clinic modifié [1]. NT-proBNP : fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B ; FU : suivi.

Figure 2. Amylose AL : survie des patients non répondeurs en fonction du stade de la Mayo Clinic. Plus la maladie est sévère plus vite il faut obtenir une réponse.

► Stade 1 : NT-proBNP et troponine normaux

► Stade 2: seulement 1 élevé

► Stade III: les 2 élevés

■ Stade 3 A: NT-proBNP < 8500 ng/l

■ Stade 3 B : NT-proBNP > 8500 ng/l

Survie médiane

9,6 ans

5.6 ans

2.8 ans

0.4 ans

Tableau 1. Principaux protocoles de chimiothérapie de première ligne pour l'amylose AL.

Melphalan et dexaméthasone (MDex) : cycles de 28 jours
<ul style="list-style-type: none">Melphalan 10 mg/m²/j de j1 à j4 per os (en l'absence d'insuffisance rénale ; dose de melphalan à adapter en fonction de la numération à j14)Dexaméthasone 40 mg/j de j1 à j4 per os (20 mg chez les patients fragiles et après 75 ans)
Bortézomib, melphalan et dexaméthasone (BMDex) : cycles de 35 jours
<ul style="list-style-type: none">Bortézomib 1,3mg/m² par voie sous-cutanée j1, j8, j15 et j22Melphalan per os 10 mg/m²/j de j1 à j4 (en l'absence d'insuffisance rénale)Dexaméthasone 40 mg per os j1 à j4 (20 mg chez les patients fragiles et après 75 ans)
Bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD) : cycles de 28 à 35 jours en fonction de la tolérance
<ul style="list-style-type: none">Bortézomib 1,3mg/m² par voie sous-cutanée j1, j8, j15 et j22Cyclophosphamide 300mg/m² per os (maximum 500mg) j1, j8 et j15 (possible même en présence d'une insuffisance rénale)Dexaméthasone per os 20 mg j1, j2, j8, j9, j15, j16, j22, j23 (doses réduites en cas d'atteinte cardiaque sévère)
Pour les non répondeurs à l'association de bortézomib/alkylants : remplacement de l'alkylant par le lénalidomide (25 mg/j 14 à 21 jours par cycle), doses à adapter à la fonction rénale