

Protocole National de Diagnostic et de Soins Amylose AL 2023

Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence
« Amylose AL et Autres Maladies par Dépôt
d'Immunoglobulines Monoclonales ». Il a servi de base
à l'élaboration du PNDS Amylose AL.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de
référence
<https://www.unilim.fr/cr-amylose-al/>

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	3
Préambule	5
Argumentaire	5
BIBLIOGRAPHIE.....	Erreur ! Signet non défini.

ANNEXE 1: LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE.....	16
ANNEXE 2 : LISTE DES LIENS UTILES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES PATIENTS	16

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Amylose à protéine SAA, amylose inflammatoire
AL	Amylose à chaînes légères
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATTR	Amylose à Transthyrétine
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
DDB	Dilatation Des Bronches
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electromyogramme
EPS	Electrophorèse des Protides Sériques
EPU	Electrophorèse des Protides Urinaires
FLC	Chaînes Légères Libres
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IF	Immunofixation
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LDH	Lactate Déshydrogénase
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
NK	Natural Killer
NT-proBNP	N Terminal-proBNP
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PBR	Ponction Biopsie Rénale
RC	Réponse Complète

RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RP	Réponse Partielle
SLG	Strain longitudinal global
TBRP	Très bonne réponse partielle
TEP	Tomographie avec Emission de Positons
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGPR	Very Good Partial Response
VS	Vitesse de Sédimentation

Préambule

Ce PNDS sur l'amylose AL a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS

Argumentaire

1 Stratégie de recherche bibliographique La recherche documentaire a été réalisée en utilisant successivement les mots-clefs suivants :

AL amyloidosis
Cardiac amyloidosis
Renal amyloidosis
AL amyloidosis diagnostic
AL amyloidosis treatment

Base de données consultées :

- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/>)
- GoogleScholar (<https://scholar.google.com/>)
- Orphanet (<https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR>)

Autres sites

- HAS (<https://www.has-sante.fr/>) , avis du 16 février sur l'utilisation du daratumumab dans l'amylose AL (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19501_DARZALEX_PIC_EI_Avisdef_CT19501.pdf).

Le traitement de l'amylose AL a fait l'objet de recommandations sous l'égide de l'ISA (International Society of Amyloidosis) publiées dans le journal Amyloid : Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, Palladini G, Santhorawala V, Schönland S, Venner C, Boccadoro M, Kastiris E. Amyloid. 2022 Jul 15:1-15.

Période de recherche : 1997-2022

Langues retenues : anglais, français

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Wechalekar AD et al, Amyloid. 2022 Jul 15;1-15. Internationale	Recommandations de l'international society of amyloidosis (ISA) pour le traitement des patients avec une amylose AL qui ne sont pas candidats à un traitement intensif	Recherche Pubmed incluant les essais cliniques et les articles où l'amylose AL était le sujet majeur. Tous les articles ont été évalués selon les critères GRADE	Groupe d'experts internationaux et conseil d'administration de l'ISA et comité des recommandations de l'EHA (European Society of Hematology)	Non	Patients avec une amylose AL	Stade cardiaque I-IIIa : Dara-VCD (préféré) (Grade A ;niveau 1a); VCD alternatif (Grade B; Niveau IIa) ou VMDex (Grade A; Niveau 1a) Stade cardiaque IIIb : Dara-VCD adapté (grade C; niveau IV) ou daratumumab en monothérapie (grade B ; Niveau III); VCD ou VMDex adapté (Catégorie C ; Niveau IV)
Muchtar E, Mayo Clin Proc. 2021 Jun;96(6):1546-1577.	Recommandations De la Mayo Clinic pour la prise en charge des patients avec une amyloses AL, du diagnostic aux traitements spécifiques et de support	Non	Consensus de l'équipe de la Mayo Clinic	Non	Patients avec une amylose AL	Le but du traitement est d'obtenir au moins une VGPR (grade A, niveau 2), un traitement intensif avec autogreffe doit être proposé à des patients sélectionnés (grade B, niveau 3) Dara-VCD est le nouveau traitement de référence pour les patients inéligibles à un traitement intensif (grade A, niveau 1)
Comenzo RL et al. Leukemia. 2012;26(11):2317-25. Internationale	Consensus pour les essais cliniques dans l'amylose AL	Non	17 experts internationaux de l'amylose AL, USA et Europe	Non	Patients avec une amylose AL inclus dans un essai clinique	Proposition d'un cadre pour la conception, la conduite et le compte-rendu des essais cliniques dans l'amylose AL

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Auteur Année {Ref}						

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Palladini G, et al. Blood. 2014;124(15):2325-32. internationale	Identifier les critères de réponses hématologiques et cardiaque basés sur la survie d'une population importante de patients avec une amylose AL	Etude rétrospective effectuée dans 7 centres de référence européens et aux USA	816 patients avec une amylose AL		Survie	Cette étude identifie et valide de nouveaux critères de réponse au traitement de première intention dans l'amylose AL, sur la base de leur association avec la survie d'un grand nombre de patients.
Wechalekar AD et al. Blood 2013;121:3420-3427. Européenne	Décrire les réponses hématologiques et la survie d'une cohorte de patients avec une amylose AL cardiaque sévère traités par VCD	Etude rétrospective effectuée dans 4 centres de référence européens	346 patients avec une amylose AL cardiaque de stade III de la Mayo Clinic		Réponse hématologique et survie	Les réponses hématologiques profondes peuvent modifier l'histoire naturelle de l'amylose AL avec une atteinte cardiaque sévère (stade cardiaque III).
Gillmore JD, Circulation 2016 ;133, 2404-2412.	Vérifier la valeur diagnostique de la scintigraphie osseuse dans	Etude rétrospective multi-centrique	1217 patients adressés pour		Diagnostic du type d'amylose	La scintigraphie osseuse permet de poser le diagnostic

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Internationale	l'amylose cardiaque		suspicion d'amylose			d'amylose TTR cardiaque de manière fiable sans nécessité d'avoir une biopsie sans gammopathie monoclonale
Manwani R et al. Haematologica. 2018;103(4):e165-e168.	Montrer l'importance d'une réponse hématologique rapide pour la survie des patients avec une amylose AL cardiaque grave, stade IIIB de la Mayo Clinic	Etude prospective observationnelle monocentrique	179 patients avec un stade IIIB	Traitement par divers protocoles, VCD le plus souvent	Survie	Obtenir une réponse hématologique rapide améliore la survie des patients avec une amylose cardiaque sévère
Palladini G et al Haematologica 2014; 99(4): 743-50. Italie	Suivi au long cours d'une cohorte de patients traités par Melphalan et dexaméthasone (MDex)	Phase prospective II	259 patients avec une amylose AL	Traitement par MDex	Réponses hématologiques et cliniques et survie	Le melphalan associé à la dexaméthasone s'est avéré très efficace avec une toxicité minimale, confirmant son rôle central dans le traitement de l'amylose AL.
Jaccard A et al, N Engl J Med. 2007 ;357(11):1083-93. France	Comparer l'efficacité d'un traitement intensif avec autogreffe et d'un traitement conventionnel par MDex	Phase randomisé III	100 patients avec une amylose AL	Traitement par melphalan forte dose 200 ou 1240 mg/m ² ou par melphalan et dexaméthasone per os	Survie et réponse hématologique	La survie est significativement meilleure avec le traitement par MDex, le taux de réponse est identique
Kastritis E et al. JCO 2020; 38(28): 3252-60. Européenne	Comparer l'efficacité d'un traitement par MDex avec ou sans bortezomib (BMDex)	Phase randomisé III	109 patients avec une amylose AL	MDex ou le même MDex + bortezomib	Réponse hématologique à 3 mois	BMDex améliore le taux de réponse hématologique et la survie globale
Manwani R et al. Blood 2019; 134(25): 2271-80. Anglaise	Etudier l'efficacité d'un traitement par VCD en première ligne dans l'amylose AL	Étude observationnelle prospective	915 patients avec une amylose AL	VCD	Réponse devenir et	Le VCD entraîne des réponses hématologiques profondes et durables dans l'amylose AL. Obtenir une dFLC <10 mg/L

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						est associée avec une évolution meilleure qu'avec une réponse complète classique.
Kastritis E et al. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58. Internationale	Étudier l'intérêt d'associer du daratumumab au VCD en première ligne	Phase III randomisée	388 patients avec une amylose AL en première ligne (IIIB exclus)	VCD ou VCD + daratumumab	Réponse hématologique complète	Le taux de réponse complète est significativement plus élevé (60% vs 19%) dans le bras VCD+ Daratumumab
Dispenzieri A et al. Blood 2012; 119(23): 5397-404. USA	Évaluer l'efficacité de l'association pomalidomide et dexaméthasone (Pom-Dex) dans l'amylose AL	Phase II	33 patients en rechute ou réfractaire	Traitement par Pom-Dex	Réponse hématologique	Pom/dex est actif dans l'amylose AL en rechute /réfractaire avec un taux de réponse hématologique global de 48 %
Roussel M et al. Blood 2020; 135(18): 1531-40. France, Italie	Évaluer le pourcentage de patients en très bonne réponse partielle à 6 mois	Phase II	40 patients avec une amylose AL en rechute/ réfractaire	Daratumumab (dara) en monothérapie 6 mois	Très bonne réponse partielle (VGPR) à 6 mois	Dara en monothérapie permet d'obtenir 55% de VGPR chez des patients en rechute ou réfractaires
Premkumar VJ et al. Blood Cancer J 2021; 11(1): 10. Internationale	Évaluer l'efficacité du venetoclax	Étude rétrospective	43 patients avec une amylose AL en rechute ou réfractaire	Venetoclax seul ou en association avec la dexaméthasone ou le bortezomib	Taux de réponse hématologique	Le venetoclax permet d'obtenir un taux important de réponse hématologique chez les patients avec une t(11;14)
Manwani R et al. Blood 2018;132(7): 761-4.	Évaluer l'efficacité de l'association bendamustine et Rituximab (BR) dans les amyloses AL avec pic IgM	Étude rétrospective	27 patients avec une amylose IgM, 21 en première ligne	Traitement par BR	Taux de réponse hématologique	BR permet d'obtenir un taux important de réponse hématologique

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Palladini G, Blood Adv 2019; 3(2): 212-5. Italie	Définir des recommandations sur quand reprendre un traitement chez les patients en rechute	Étude rétrospective	259 Patients avec une amylose AL qui ont répondu au traitement de première ligne		Survie	Le traitement des rechutes doit être démarré tôt pour éviter les progressions d'organes

PERSONNES AYANT COLLABORÉ À LA REDACTION DU PNDS «AMYLOSE AL »

CHU Limoges : Pr Arnaud Jaccard (Hématologie), Pr Laurent Magy (Neurologie), Dr Murielle Roussel (Hématologie)

CHU Poitiers : Pr Frank Bridoux, Dr Estelle Desport, Dr Vincent Javaugue (Néphrologie)

CHU Paris, St Louis : Pr Bertrand Arnulf, Dr Stéphanie Harel, Dr Bruno Royer, Dr Camille Villesuzanne (Immuno-Hématologie).

CHU Créteil, Henri Mondor : Dr Karim Belhadj (Hématologie), Pr Thibaud Damy (Cardiologie)

CHU Caen : Dr Margaret Macro (Hématologie)

CHU Lyon : Dr Lionel Karlin (Hématologie)

CHU Rennes : Pr Olivier Decaux (Hématologie)

CHU Toulouse : Dr Antoine Huart (Néphrologie), Pr Olivier Lairez (Cardiologie)

Sont également associés : Dr Sébastien Bender, CRIBL, Limoges; Dr Magalie Colombat, anatomopathologie, IUC, Toulouse ; Pr Jill Corre, génétique des hémopathies, IUC, Toulouse; David Lavergne, CNR-AL, Limoges ; Dr Virginie Pascal, Immunologie, Limoges ; Pr Christophe Sirac, CRIBL, Limoges ; Dr Audrey Sibille, néphrologie, Poitiers.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de l'HAS : (www.has-sante.fr)

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Duhamel S, Mohty D, Magne J et al. Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population- based study. *Blood* 130, 5577 (2017).
- 2) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR 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.
- 3) Merlini, G. & Bellotti, V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003 ;349, 583–596.
- 4) Lauppe RE, Liseth Hansen J, Gerdesköld C et al. Nationwide prevalence and characteristics of transthyretin amyloid cardiomyopathy in Sweden. *Open Heart.* 2021;8(2):e001755.
- 5) Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer.* 1998 ;15;82(8):1501-5.
- 6) Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia.* 2017;31:1562–9. 34.
- 7) Oliva, L, rfanelli U, Resnati M et al. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood* 2017 ;129, 2132–2142.
- 8) Lavatelli, F, Albertini R, Di Fonzo A, et AL. Biochemical markers in early diagnosis and management of systemic amyloidoses. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM),* 2014 ;52,11:1517-1531.
- 9) Desport E, Bridoux F, Sirac C et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 ; 21;7:54.
- 10) Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. 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; 79(4): 319-28.
- 11) Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17: 48-9.
- 12) Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-32.
- 13) Grogan, M., Dispenzieri, A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2015 ;20, 155–162.
- 14) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016 ;133, 2404–2412.
- 15) Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N- terminal pro- brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2004;22, 3751–3757.

- 16) Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood*. 2010;116(14):2455-61.
- 17) Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420–3427.
- 18) Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019 ;133(3):215-223.
- 19) Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95.
- 20) Marinone MG, Marinone MG, Merlini G. Reduced taste perception in AL amyloidosis. A frequently unnoticed sensory impairment. *Haematologica*. 1996;81(2):110-5.
- 21) Park, MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) Hepatic Amyloidosis, *Medicine*. 2003;82 (5):8 291-298
- 22) Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(2):99-109.
- 23) Nicol M, Siguret V, Vergaro G, Aimo A et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):11-20.
- 24) Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *The Lancet Haematology* 2015; 2(6): e241-50.
- 25) Truong MT, Kachnic LA, Grillone GA, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for progressive airway amyloidosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(2): 734-9.
- 26) Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1852-1864.
- 27) Sethi S, Vrana JA, Theis JD, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int*. 2012 Jul;82(2):226-34. .
- 28) Rezk T, Gilbertson JA, Mangione PP, et al. The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *J Pathol Clin Res*. 2019 Jul;5(3):145-153.
- 29) Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2239-44.
- 30) Abildgaard N, Rojek AM, Møller HE, et al. Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits. *Amyloid*. 2020 Mar;27(1):59-66.
- 31) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
- 32) Palladini G, Jaccard A, Milani P, 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(11):1734-1743.
- 33) Muchtar E, Gertz MA, Kourelis TV, et al. Bone marrow plasma cells 20% or greater discriminate presentation, response, and survival in AL amyloidosis. *Leukemia*. 2020;34(4):1135-1143.
- 34) Sidana S, Larson DP, Greipp PT, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. *Leukemia*. 2020;34(5):1373-1382.
- 35) Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, 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(12):1371-8.

- 36) Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*. 2014;21:9–17.
- 37) Wong SW, Hegenbart U, Palladini G, et al. Outcome of Patients With Newly Diagnosed Systemic Light-Chain Amyloidosis Associated With Deletion of 17p. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):e493-e499.
- 38) Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, 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(36): 4541-9.
- 39) Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012;26(11):2317-25.
- 40) Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, et al. Revisiting complete response in light chain amyloidosis. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2020; 34(5): 1472-5.
- 41) Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Refining amyloid complete hematological response: Quantitative serum free light chains superior to ratio. *Am J Hematol* 2020; 95(11): 1280-7.
- 42) Milani P, Basset M, Nuvolone M, et al. Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. *Blood Cancer J* 2020; 10(8): 90.
- 43) Kastiris E, Fotiou D, Theodorakakou F, et al. Timing and impact of a deep response in the outcome of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* 2021; 28(1): 3-11.
- 44) Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, et al. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021; 11(2): 34.
- 45) Kastiris E, Kostopoulos IV, Theodorakakou F, et al. Next generation flow cytometry for MRD detection in patients with AL amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* 2021; 28(1): 19-23.
- 46) Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2018;103(4):e165-e168.
- 47) Palladini G, Milani P, Foli A, 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(4): 743-50.
- 48) Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 ;357(11):1083-93.
- 49) Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38(28): 3252-60.
- 50) Manwani R, Sachchithanatham S, Mahmood S, et al. Treatment of IgM associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood* 2018;132(7): 761-4.
- 51) Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* 2021: 1-7.

- 52) Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, et al. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood* 2017; 129(15): 2132-42.
- 53) Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica*. 2007;92(10):1302-7.
- 54) Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92(10): 1351-8.
- 55) Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118(4): 865-73.
- 56) Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(6): 1031-7.
- 57) Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015; 126(5): 612-5.
- 58) Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood* 2019; 134(25): 2271-80.
- 59) Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58.
- 60) Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, 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(12): 1371-8.
- 61) Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev* 2018; 26(3): 122-9.
- 62) Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia* 2022; 36(1): 225-35.
- 63) Sanchez L, Landau HJ, Rosenbaum CA, et al. A Phase 1/2 Study to Assess Safety and Dose of Ixazomib in Combination with Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Patients with Light Chain (AL) Amyloidosis. *Blood* 2019; 134.
- 64) Muchtar E, Gertz MA, Laplant B, et al. Phase 2 Trial of Ixazomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Treatment of Previously Untreated Light Chain Amyloidosis. *Blood* 2020; 136.
- 65) Wei Z, Zhang Y, Li J, Liu P. Upfront Ixazomib Plus Dexamethasone Induce Promptly Hematological Response in Patients with Light-Chain Amyloidosis. *Blood* 2019; 134.
- 66) Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia*. 2014;28(12):2304-10.
- 67) Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, et al. Phase II Trial of Lenalidomide, Dexamethasone and Cyclophosphamide (Lendexal) for Previously Untreated Patients with Light-Chain Amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99: 117-8.
- 68) Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: a multicentre phase I/II dose escalation study. *Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders* 2010; 17: 87-8.
- 69) Specter R, Sanchirawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):881-6.

- 70) Milani P, Sharpley F, Schonland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders* 2020;27(4):231-6.
- 71) Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012; 119(23): 5397-404.
- 72) Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130(7): 900-2.
- 73) Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood* 2020; 135(18):1541-7.
- 74) Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 2020; 135(18): 1531-40.
- 75) Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, et al.,. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jun;96(6):1546-1577.
- 76) Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid.* 2022 Jul 15:1-15.
- 77) Kastiris E, Minnema MC, Dimopoulos MA, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. *Blood* 2021; 138(Supplement 1): 2730-.
- 78) Kastiris E, Rousakis P, Kostopoulos IV, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid.* 2021;28(4):259-266.
- 79) Parker TL, Rasenthal A, Sanchorawal V, et al. A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for Patients with Previously Treated AL Amyloidosis (SWOG S1702; NCT#03499808). *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 20–21.
- 80) Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021; 11(1): 10.
- 81) Gupta VA, Barwick BG, Matulis SM, et al. Venetoclax sensitivity in multiple myeloma is associated with B-cell gene expression. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3604-3615.
- 82) Pasquer H, Belhadj K, Dupuis J, et al. Venetoclax induces profound and sustained responses in patients with relapsed/refractory light-chain amyloidosis. *Br J Haematol.* 2021;193(3):674-677.
- 83) Vaxman I, Abeykoon J, Dispenzieri A, et al. "Real-life" data of the efficacy and safety of belantamab mafodotin in relapsed multiple myeloma-the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):196.
- 84) Le Bras F, Molinier-Frenkel V, Guellich A, 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.
- 85) Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood* 2018; 131(5): 525-32.
- 86) Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv* 2019; 3(2): 212-5.
- 87) Hwa YL, Warsame R, Gertz MA, et al. Delineation of the timing of second-line therapy post-autologous stem cell transplant in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2017;130(13): 1578-1584
- 88) Villesuzanne, Stephanie Harel, Alexis Talbot, Bruno Royer, Naelle Lombion, Fabien Lebras, Mathilde Nouvier, Arnaud Jaccard, Bertrand Arnulf; Overview of the French Practice: Therapeutic

Strategies in Patient's First Relapse or Refractory Non IgM AL Amyloidosis. Blood 2018; 132 (Supplement 1): 3297.

89) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276.

90) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.

ANNEXE 1 : LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE

Hôpital	Responsable	Téléphone	Adresse postale
Hôpital Dupuytren	Jaccard Arnaud Roussel Murielle	05 55 05 66 51	CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren - Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire 2, avenue Martin Luther-King 87042 Limoges CEDEX
Hôpital de la Milétrie	Bridoux Frank Javaugue Vincent Desport Estelle Sibille Audrey	05 49 44 41 59 05 49 44 44 44	CHU de Poitiers - Néphrologie et transplantation rénale 2 rue de la Milétrie BP 577 86021 Poitiers
Necker	Frenzel Laurent	01 44 49 54 16	APHP - Hôpital Necker Enfants Malades - Hématologie adulte 149 Rue de Sèvres 75015 Paris CEDEX 15
Pitié-Salpêtrière	Choquet Sylvain	01 42 16 28 26	APHP - Pitié-Salpêtrière - Hématologie clinique 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS
Saint-Louis	Arnulf Bertrand Harel Stéphanie Royer Bruno	01 42 49 91 40 01 42 49 96 92	APHP - Hôpital Saint-Louis - Immuno- Hématologie 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS CEDEX 10
Tenon	Boffa Jean-Jacques Georgin- Lavalie Sophie	01 56 01 66 39 (Catherine Bazaud)	APHP - Hôpital Tenon – Services de Néphrologie et de médecine interne 4, rue de la Chine 75020 PARIS CEDEX 20
CH Henri Duffaut	Slama Borhane	04 32 75 93 30	CH d'Avignon - Hématologie 305 Rue Raoul Follereau 84000 AVIGNON CEDEX 9

Hôpital	Responsable	Téléphone	Adresse postale
Hôpital Claude Huriez	Terriou Louis	03 20 44 44 33	CHU DE LILLE - Hôpital Claude Huriez - médecine interne Rue Michel Polonoski 59037 LILLE CEDEX
Hôpital Bretonneau	Benboubker Lotfi	02 47 47 99 11	CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau - Oncologie et Hématologie 2, boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9
Hôpital Nord	Morel Pierre	03 22 45 59 14	CHU d'Amiens - Hôpital Nord - Hématologie Place Victor Pauchet 80000 Amiens CEDEX 01
Hôpital Jean Minjoz	Deconinck Eric	03 81 66 82 32	CHRU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz - Hématologie 3 boulevard Fleming 25030 BESANÇON CEDEX
Hôpital Côte de Nacre	Macro Margaret	02 31 27 21 22	CHU de Caen - Hôpital de la Côte de Nacre Service d'hématologie IHBN Avenue de la Côte de Nacre 14003 Caen CEDEX
Hôpital Hôtel Dieu	Tournilhac Olivier	04 73 75 00 65	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Estaing - Hématologie Adulte 1 Rue Lucie et Raymond Aubrac 63100 Clermont-Ferrand
Hôpitaux de Brabois	Feugier Pierre Jacquet Caroline	03 83 15 32 82	CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois - Service d'Hématologie Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX
Hôpital Mère Enfants	Cyrille Touzeau	02 40 08 32 53	CHU de Nantes - Hôpital Mère-Enfants - Hématologie pédiatrique 9, quai Moncousu 44093 Nantes CEDEX 01
Hôpital Archet 1	Martins Nihal	04 92 03 58 23	CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 1 - Médecine interne 151, route St Antoine de Ginestière CS 91179 06003 Nice
Hôpital Robert debré	Delmer Alain Godet Sophie	03 26 78 36 44	CHU de Reims - Service d'Hématologie clinique avenue du Général Koenig 51092 REIMS
Hôpital Sud	Dcaux Olivier	02 99 26 71 28	CHU de Rennes - Hôpital Sud - Médecine interne 16 Bd de Bulgarie BP 90347 35203 Rennes CEDEX 2

Hôpital	Responsable	Téléphone	Adresse postale
Hôpital Rangueil	Huart Antoine	05 61 32 32 88	CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil Département de Néphrologie et transplantation d'organes 1 Avenue du Professeur Jean Poulhès 31059 TOULOUSE
Hôpital François Mitterrand	Caillot Denis	03 80 29 50 41	CHU de Dijon - Bocage - Hématologie clinique 14 Rue Gaffarel - BP 77908 21079 DIJON CEDEX
Hôpital Haut-Lévêque	Viallard Jean-François	05 57 65 64 83	CHU de Bordeaux - Hôpital Haut-Lévêque - Médecine Interne 5, avenue de Magellan 33604 PESSAC

ANNEXE 2 : LISTE DES LIENS UTILES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES PATIENTS

Association française contre l'amylose :

<https://amylose.asso.fr/>

contact@amylose.asso.fr

Centre de Référence des Maladies Autoinflammatoires et des Amyloses

Pr Sophie Georgin-Lavialle
Service de Médecine interne

Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 Paris

<https://ceremaia.fr/ceremaia.php>
ceremaia-medecine-int.tenon@aphp.fr

Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales
Coordonnateur : Pr David ADAMS, Hôpital Bicêtre, AP-HP

Service de neurologie

david.adams@bct.aphp.fr; crmr.nnerf@bct.aphp.fr

<http://www.nnerf.org/>

Centre de référence Cardiogen (amyloses cardiaques) – CHU Henri-Mondor

Fédération de Cardiologie – 8ième étage

51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94000 CRETEIL

amylose.mondor@gmail.com

<https://reseau-amylose.org/>