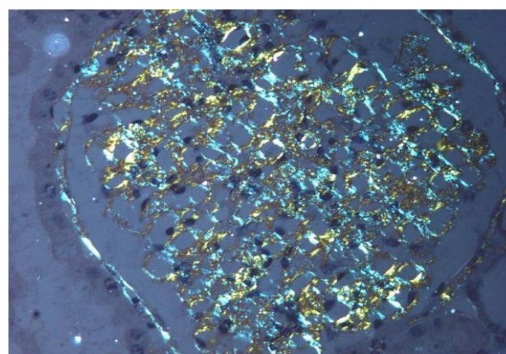
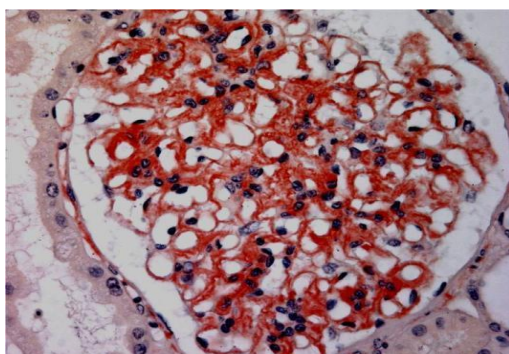


Protocole National de Diagnostic et de Soins Amylose AL 2023

Sous l'égide du



Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des Pr Frank BRIDOUX et Arnaud JACCARD

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	5
SYNTHESE à DESTINATION du MEDECIN TRAITANT	6
SYNTHESE à DESTINATION du PATIENT.....	8
PROTOCOLE NATIONAL de DIAGNOSTIC et de SOINS :.....	11
Objectifs	11
Diagnostic et évaluation initiale.....	12
Epidemiologie.....	12
Etiologie et physiopathologie.....	12
Circonstances de decouverte/ suspicion du diagnostic	13
DESCRIPTION CLINIQUE.....	14
Atteinte rénale :	14
Atteinte cardiaque (cf. PNDS Amyloses Cardiaques) :	14
Atteinte neurologique :	16
Atteinte digestive et muqueuse :	16
Atteinte hépatique :	16
Autres atteintes d'organe :	16
CONFIRMATION du DIAGNOSTIC	17
BILAN d'EXTENSION/ EVALUATION PRONOSTIQUE.....	19
Caracterisation de l'hémopathie sous-jacente :	19
Evaluation des atteintes d'organe :	19
Evaluation du pronostic :	20
ANNONCE du DIAGNOSTIC et INFORMATION du PATIENT.....	22
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	24
Objectifs	24
Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	24
Traitement spécifique de l'amylose AL	25
Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL	28
Traitement des rechutes	30
Traitement symptomatique	31
Education thérapeutique et modification du mode de vie.....	37
Contraception, grossesse, allaitement et amylose AL	37
Recours aux associations de patients	37
SUIVI	37

Objectifs	37
Evaluation de la réponse hématologique :	38
Evaluation de l'atteinte des organes :	38
Questions non résolues, état de la recherche	38
BIBLIOGRAPHIE.....	40
ANNEXES.....	45
ANNEXE 1 : STADES DE LA MAYO CLINIC – SCORE EUROPEEN MODIFIE	45
ANNEXE 2 : CRITERES DE REPONSE HEMATOLOGIQUE	46
ANNEXE 3 : CRITERES DE REPONSE D'ORGANE	47
ANNEXE 4 : PROTOCOLES de TRAITEMENT	49
ANNEXE 5 : LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE	51
ANNEXE 6 : LISTE DES LIENS UTILES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES PATIENTS	55

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)

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 (Free Light Chains)
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	Gammopathie de Signification Indéterminée (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

SYNTHESE à DESTINATION du MEDECIN TRAITANT

L'amylose AL est une maladie secondaire au dépôt extracellulaire de fibrilles insolubles constituées de chaînes légères d'immunoglobulines. Ces dépôts peuvent intéresser de nombreux organes, mais ce sont les atteintes rénales et cardiaques qui sont les plus fréquentes. Cette variété d'amylose représente environ 70% de toutes les amyloses, en dehors des amyloses à TTR non mutée (= amylose cardiaque à transthyrétine sauvage). Elle touche plus fréquemment les hommes que les femmes et on estime le nombre de nouveaux cas en France à 12,5 cas par million d'habitants, soit environ 700 cas par an.

Il existe peu de signes spécifiques de l'amylose AL, ce qui rend son diagnostic difficile dans le contexte d'une pathologie chronique. L'amylose AL est habituellement une maladie multi-systémique, pouvant intéresser tous les organes sauf le cerveau. La fatigue représente le symptôme d'appel le plus commun. Les atteintes rénales et cardiaques étant les plus fréquentes, le tableau clinique initial se caractérise habituellement par un Essoufflement, une Prise de poids, des Œdèmes des membres inférieurs, et une Fatigue (symptômes regroupés sous l'acronyme EPOF), et parfois par des troubles du rythme cardiaque. L'atteinte hépatique se manifeste par une hépato-splénomégalie avec cholestase anictérique. La neuropathie périphérique se traduit par des douleurs, des paresthésies des extrémités des membres inférieurs et supérieurs. L'atteinte du système nerveux végétatif autonome entraîne des modifications du transit (diarrhée) ou de la sudation, des troubles de l'érection chez l'homme et fréquemment une hypotension orthostatique qui peut être très invalidante. L'atteinte digestive est fréquente, mais pas toujours symptomatique. Elle peut entraîner des épisodes de diarrhée, un amaigrissement, une anorexie et des saignements. Les ecchymoses périorbitaires et la macroglossie, bien que très évocatrices, sont plus rares. D'autres manifestations peuvent être associées : syndrome du canal carpien, goitre, infiltration musculaire et tendineuse (signe de l'épaulette), troubles de la coagulation par déficit en facteur X.

Le diagnostic d'amylose AL est histologique, défini par la présence de dépôts amyloïdes colorés par le Rouge Congo avec une biréfringence jaune verte caractéristique en lumière polarisée. L'étude immuno-histochimique avec un anticorps dirigé contre les chaînes légères est indispensable pour confirmer le diagnostic d'amylose AL, en montrant le marquage exclusif des dépôts par un anticorps spécifique d'une chaîne légère (lambda dans plus de deux tiers des cas). Les sites de biopsies privilégiés sont la biopsie des glandes salivaires accessoires, la biopsie de graisse sous-cutanée péri-ombilicale, et la biopsie rénale en cas d'atteinte rénale (rendement diagnostique >90% dans l'amylose AL). Le bilan complémentaire doit comporter des explorations immunochimiques (électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires, dosage des chaînes légères libres sériques) et hématologiques (myélogramme avec caryotype moléculaire recherchant au minimum une t(11;14)), ainsi que l'évaluation fine des différentes atteintes d'organe : cardiaque (ECG, dosages de NT-proBNP (ou BNP) et troponine, échographie cardiaque), rénale (créatininémie, albuminémie et protéinurie), hépatique (échographie, bilan hépatique) et neurologique périphérique.

Le traitement de la pathologie clonale sous-jacente, le plus souvent plasmocytaire et de faible masse (plus rarement lympho-plasmocytaire), permet une amélioration des atteintes d'organes si une réponse hématologique profonde est obtenue, définie par la baisse importante ou mieux

la normalisation de la concentration sérique de la chaîne légère monoclonale impliquée. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut comporter la dialyse ou la greffe rénale. Il n'y a pas de traitement validé permettant d'accélérer l'élimination des dépôts d'amylose AL à ce jour, mais des essais sont en cours. La stratégie thérapeutique globale doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

SYNTHESE à DESTINATION du PATIENT

L'amylose AL, également appelée amylose primitive, est une maladie liée à l'accumulation dans différents organes et tissus, de dépôts de substance amyloïde constituée de chaînes légères monoclonales formant des fibrilles insolubles. Ces dépôts altèrent progressivement le fonctionnement des organes et tissus atteints.

AMYLOSE AL

Le terme « AL » vient de A pour amylose et L pour chaîne légère d'immunoglobuline. Le terme « primitive », qui indique que l'amylose n'est pas secondaire à une inflammation comme dans l'amylose AA, ne devrait plus être employé. L'amylose AL est caractérisée par l'agrégation d'une partie d'immunoglobuline (ou anticorps) appelée chaîne légère, sous forme de fibrilles qui se déposent dans les tissus. Les chaînes légères sont produites le plus souvent par des cellules de la moelle osseuse, les plasmocytes. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Il arrive qu'une de ces cellules devienne immortelle et continue à se diviser à l'identique ; on parle alors de clone cellulaire. Toutes les cellules de ce clone produisent la même immunoglobuline, qui est dite monoclonale. Un mécanisme proche est responsable du cancer hématologique appelé myélome. Cependant, dans l'amylose AL, si les cellules atteintes ressemblent à celles du myélome, elles n'ont pas tendance à proliférer comme dans le myélome. L'amylose AL n'est donc pas considérée comme un cancer. La substance amyloïde se présente sous forme de petites fibres qui forment des dépôts au sein d'un ou de plusieurs organes et en altèrent progressivement le fonctionnement. Les organes les plus fréquemment touchés sont les reins, le cœur, le foie et le système nerveux périphérique. Des dépôts de substance amyloïde peuvent se former dans tous les organes sauf le cerveau. Chaque année, environ 700 nouveaux cas d'amyloses AL sont diagnostiqués en France. Cette pathologie touche un peu plus d'hommes que de femmes. Elle survient le plus souvent chez des personnes âgées de plus de 60 ans, mais parfois chez des patients beaucoup plus jeunes. L'amylose AL n'est pas contagieuse. Elle n'est pas non plus héréditaire, contrairement à d'autres formes d'amylose qui sont liées à des mutations génétiques.

LES SIGNES DE LA MALADIE

L'amylose AL est une maladie qui évolue lentement, et pendant longtemps ne se traduit par aucun signe particulier. Lorsque les dépôts de substance amyloïde au sein d'un organe deviennent abondants, le fonctionnement de cet organe est de plus en plus altéré. Les symptômes qui surviennent alors dépendent de l'organe touché. La première conséquence de l'atteinte des reins est souvent une fuite de protéines dans les urines, en particulier d'albumine, entraînant l'apparition d'œdèmes, prédominant aux chevilles et aux jambes en fin de journée avec, en l'absence de traitement, une évolution progressive vers l'insuffisance rénale. Lorsque celle-ci devient sévère, il peut être nécessaire de recourir à des séances de dialyse ou à une greffe rénale. L'atteinte du cœur se traduit essentiellement par un essoufflement, une prise de poids, des œdèmes et une fatigue (EPOF) liés à l'impossibilité pour le cœur d'assurer un remplissage optimal, ou par des anomalies du rythme cardiaque. L'atteinte du foie entraîne le plus souvent une augmentation du volume de cet organe sans autres signes. L'atteinte des nerfs peut se manifester par une chute de la pression artérielle en position debout, des fourmillements et un engourdissement au niveau des extrémités, des troubles de l'érection, ou encore des

troubles digestifs tels qu'une constipation ou une diarrhée. Plus l'envahissement du ou des organes par la substance amyloïde est important, plus les troubles deviennent sévères, d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

LE DIAGNOSTIC

L'amylose AL est une maladie difficile à diagnostiquer compte tenu de la diversité des présentations cliniques possibles. De plus, au début de la maladie, les symptômes peuvent être relativement discrets. Il s'écoule donc souvent un délai important entre les premiers signes et le diagnostic. La confirmation du diagnostic nécessite de réaliser une ou plusieurs biopsies, c'est-à-dire un ou des prélèvements de tissus. La biopsie peut être réalisée au niveau d'un organe atteint (rein, foie, cœur...), mais du fait du caractère disséminé des dépôts il est également possible de réaliser une biopsie moins invasive, au niveau du tissu graisseux sous cutané, de la peau ou des glandes salivaires. Les échantillons de tissus sont ensuite examinés au microscope afin d'identifier les dépôts de substance amyloïde et de déterminer leur composition exacte pour préciser le type d'amylose. Une fois le diagnostic d'amylose AL établi (dépôts amyloïdes constitués de chaînes légères monoclonales), différents examens sont réalisés pour déterminer le degré d'évolution de l'amylose et identifier les organes touchés ; par exemple, une échographie cardiaque pour évaluer le fonctionnement du cœur. Il est aussi nécessaire de caractériser les cellules produisant les chaînes légères monoclonales en examinant la moelle osseuse par une ponction, le plus souvent faite au niveau du sternum, et de mesurer le taux de la chaîne légère monoclonale dans le sang à l'aide de différents tests, le plus utile étant le dosage des chaînes légères libres sériques. L'amylose AL est une maladie grave dont le pronostic est sévère en l'absence de traitement. Les traitements actuels, qui permettent d'obtenir une réponse hématologique profonde chez la majorité des patients, suivie le plus souvent par une amélioration progressive des symptômes, ont transformé l'espérance de vie dans cette maladie.

LE TRAITEMENT

Le but du traitement est de faire diminuer au maximum le taux sanguin de la protéine monoclonale responsable des dépôts, en éliminant les cellules qui les produisent. On utilise le plus souvent les chimiothérapies dont l'efficacité a été démontrée dans le myélome. Les traitements utilisés en première intention sont l'association Melphalan-Dexaméthasone (MDex) qui est administrée par voie orale 4 jours tous les mois pendant 6 à 9 mois, la même association MDex renforcée par le bortezomib qui est administré en injection sous-cutanée une fois par semaine ou le bortezomib associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone (protocole VCD), ou le protocole VCD renforcé par le daratumumab (anticorps monoclonal administré par voie sous cutanée). Le type de traitement est choisi en fonction de la sévérité des atteintes en particulier cardiaque et rénale. L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du taux des chaînes légères, mesurée par des prises de sang régulières. En cas de réponse insuffisante, la stratégie thérapeutique doit être modifiée, et des traitements tels que le daratumumab s'il n'a pas été utilisé en première ligne ou le lenalidomide par voie orale (PO) peuvent être utilisés. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts amyloïdes et leur élimination par l'organisme. Si le taux de la chaîne légère dans le sang est suffisamment réduit, voire normalisé, l'élimination des dépôts devient supérieure à leur formation et les symptômes de la maladie régressent. Cependant, en raison de l'élimination lente des dépôts, l'amélioration clinique est souvent retardée de plusieurs mois par rapport à la réponse hématologique.

Les chimiothérapies exposent à certaines complications (infections, diminution du taux de globules blancs et de plaquettes sanguines, anémie...) qui peuvent justifier des traitements préventifs notamment des antibiotiques, des antiviraux ou des facteurs de croissance. Après la fin du traitement, il est nécessaire d'effectuer une surveillance médicale régulière et prolongée, et de contrôler le taux sanguin des chaînes légères, généralement tous les 3 mois. En effet, une rechute de la maladie avec une augmentation des chaînes légères est possible, ce qui peut nécessiter de reprendre un traitement, pour éviter la progression de la maladie. Par ailleurs, le traitement des différentes atteintes d'organe (rein, cœur (cf. PNDS Amyloses Cardiaques), système nerveux...) fait appel à des mesures visant à soulager les symptômes, telles que diurétiques en cas d'œdèmes importants, traitement des troubles du rythme cardiaque et de l'hypotension, mise en place d'un stimulateur cardiaque, traitement des troubles digestifs. En cas de défaillance rénale, il est parfois nécessaire de recourir à la dialyse chronique, voire à une transplantation rénale. Chez certains patients avec une atteinte cardiaque sévère, menaçant le pronostic vital, une greffe cardiaque peut également être envisagée.

PROTOCOLE NATIONAL de DIAGNOSTIC et de SOINS :

OBJECTIFS

L'amylose AL est une pathologie non exceptionnelle (700 nouveaux cas environ par an en France) et grave (médiane de survie sans traitement de l'ordre d'un an).^{1,2} La précocité du diagnostic, avant la survenue d'atteintes d'organes multiples et sévères est un facteur majeur de l'efficacité du traitement.

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de détailler pour les professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle, ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint d'amylose AL. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Un des enjeux principaux est d'établir le diagnostic d'amylose AL à un stade précoce, afin de débiter le traitement le plus rapidement possible, ce qui conditionne le pronostic. En effet, les séries de cas rapportées récemment indiquent que le diagnostic d'amylose AL est souvent fait à un stade de maladie cardiaque avancée ou d'atteinte rénale évoluée avec une protéinurie abondante et une insuffisance rénale. Le diagnostic clinique d'amylose AL est donc probablement insuffisamment évoqué et l'importance du dépistage de la maladie par la mesure systématique de la créatininémie et de la protéinurie, mais aussi des marqueurs cardiaques comme le NT-proBNP, chez tout patient porteur d'une gammapathie monoclonale doit être rappelé.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager la totalité des situations spécifiques, comorbidités ou complications possibles, ni l'ensemble des particularités thérapeutiques, ou des protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des modalités de prise en charge, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'amylose AL. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Ce PNDS aborde certains éléments diagnostiques communs à toutes les variétés d'amylose, mais il ne traite pas de la prise en charge des autres formes d'amylose multi-systémique : neuropathies amyloïdes familiales (PNDS 2018), amylose AA (PNDS 2020) ni de la forme d'amylose la plus fréquente et qui ne doit pas être confondue avec une amylose cardiaque AL : l'amylose cardiaque par dépôt de transthyrétine (TTR) non mutée (également appelée amylose sénile).

Le présent PNDS 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 l'HAS : www.has-sante.fr).

DIAGNOSTIC et EVALUATION INITIALE

Les amyloses appartiennent au groupe des maladies conformationnelles des protéines. Elles sont liées à la capacité de certaines protéines d'acquérir une structure tertiaire instable et de polymériser sous forme de fibrilles d'amylose insolubles se déposant dans la substance extracellulaire de différents tissus.³ Plus d'une trentaine de protéines peuvent être amyloïdogènes chez l'homme. Dans l'amylose AL, le précurseur protéique des dépôts est une chaîne légère monoclonale d'immunoglobuline. Les conséquences de ces dépôts amyloïdes dépendent de leur dissémination et de leur abondance. L'amylose AL est le plus souvent une maladie systémique, parfois extrêmement sévère et menaçant la vie du patient à brève échéance, notamment lorsqu'il existe une cardiopathie avancée. A l'opposé, il existe des formes localisées d'amylose AL souvent peu évolutives, et ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Les amyloses AL ne doivent pas être confondues avec les autres types d'amyloses : amylose AA, amylose par dépôt de β 2-microglobuline chez les patients dialysés, amylose sénile ou amyloses héréditaires. La plupart des amyloses sont acquises. Les mécanismes responsables de la formation de fibrilles sont alors : l'augmentation du temps d'exposition à une protéine amyloïdogène et la détérioration des mécanismes de dégradation de la transthyrétine native dans les amyloses séniles, l'augmentation du taux sérique d'une protéine ayant une faible tendance naturelle à la formation de fibrilles, telles que la protéine sérique amyloïde A (SAA) dans les amyloses AA secondaires à une maladie inflammatoire ou infectieuse chronique, ou la β 2-microglobuline dans les amyloses des dialysés chroniques. Les amyloses héréditaires, plus rares, sont liées à une mutation du gène codant une protéine qui ainsi acquiert ou augmente sa capacité à former des fibrilles amyloïdes.

EPIDEMIOLOGIE

Nous avons réalisé une étude précisant l'incidence de l'amylose AL en Limousin et trouvé la même incidence que celle rapportée par l'équipe de R. Kyle dans le comté d'Olmsted aux Etats-Unis : 12,5 cas par million d'habitants et par an.¹ L'amylose AL est environ 5 fois moins fréquente que le myélome multiple et, si l'on retient cette incidence de 12,5 cas par million d'habitants et par an le nombre de nouveau cas est de 700 par an en France. Les hommes sont un peu plus souvent atteints que les femmes, l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans et moins de 10% des patients ont moins de 50 ans. Si l'on exclut l'amylose sénile, l'amylose AL représente environ les 2/3 des amyloses diagnostiquées en France, depuis la baisse de l'incidence de l'amylose AA grâce au meilleur traitement des infections et des maladies inflammatoires chroniques. Il faut noter que le diagnostic d'amylose cardiaque sénile par dépôts de transthyrétine native est porté avec une fréquence croissante chez les sujets âgés, avec les progrès des techniques d'imagerie, échocardiographie, IRM et surtout scintigraphie osseuse au technétium.⁴

ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

L'amylose AL est une maladie liée au dépôt extra cellulaire de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B. Une autre forme d'amylose immunoglobulinique est l'amylose AH, extrêmement rare, liée au dépôt tissulaire de fibrilles amyloïdes constituées d'une chaîne lourde monoclonale. Le clone sous-

jacent est le plus souvent plasmocytaire, avec une infiltration médullaire faible, en moyenne de 7%. Cependant, environ 40% des patients ont une infiltration plasmocytaire médullaire de plus de 10% et donc un diagnostic de myélome. L'évolution vers un myélome symptomatique (de forte masse tumorale) est rare.⁵ L'hémopathie responsable est plus rarement une maladie lymphocytaire comme la maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B. Dans ces situations, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale est alors souvent une IgM. Malgré le caractère non évolutif de la prolifération plasmocytaire dans les amyloses AL, des anomalies cytogénétiques sont retrouvées avec sensiblement la même fréquence que dans le myélome, avec cependant une proportion moindre d'hyperdiploïdie. En revanche, les translocations t(11;14) sont plus fréquentes, retrouvées chez environ 50% des patients, vraisemblablement parce qu'elles s'accompagnent en général de l'excrétion de chaînes légères libres en excès, ce qui favorise la formation des dépôts.⁶ Une majorité des patients avec une amylose AL ont un composant monoclonal détectable avec un excès de chaînes légères libres monoclonales, associé ou non à une immunoglobuline complète. Environ 15 % des patients n'ont pas d'excès de chaînes légères libres et une infime minorité n'a pas de protéine monoclonale détectable quelle que soit la technique utilisée.

L'événement clé dans la survenue d'une amylose est le changement dans la structure secondaire ou tertiaire de la protéine monoclonale, responsable d'un repliement anormal de la chaîne légère formant des protofilaments de 2 à 5 nanomètres de diamètre, qui s'organisent en fibrilles constituées de faisceaux de 2 à 6 protofilaments tressés ensemble à la façon d'un câble d'acier.³ L'empilement perpendiculaire à l'axe du protofilament des feuilletés β de la chaîne légère permet la fixation des colorants comme le rouge Congo ou la thioflavine T. La variation des sites où se constituent les dépôts est à l'origine de l'extrême diversité des présentations cliniques des amyloses. Le dysfonctionnement d'organe induit par l'amylose est dépendant de l'effet mécanique des dépôts fibrillaires, induisant notamment dans l'amylose cardiaque un épaississement et une rigidité importante du myocarde, mais il existe aussi un effet toxique direct des chaînes légères ou d'oligomères de ces chaînes sur certains tissus en particulier le myocarde.⁷ En effet, une chimiothérapie induisant une réponse hématologique complète rapide (disparition de la protéine monoclonale) peut permettre une amélioration spectaculaire d'une atteinte cardiaque sévère, avec baisse rapide du NT-proBNP, marqueur d'atteinte cardiaque, alors que l'aspect échocardiographique demeure inchangé.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC

L'amylose AL systémique peut s'accompagner de manifestations cliniques très variées, puisque tous les organes peuvent être atteints à l'exception du système nerveux central. Les symptômes au diagnostic sont donc très divers et souvent peu spécifiques (les plus fréquents étant asthénie et dyspnée), expliquant le délai diagnostique souvent long. Des associations telles qu'une insuffisance cardiaque et un syndrome néphrotique, un épaississement du muscle cardiaque simulant une hypertrophie ventriculaire et un microvoltage sur l'ECG (figure 2), une polyneuropathie périphérique et une dysautonomie, une hépatomégalie et une baisse du facteur X, des hématomes palpébraux ou périorbitaires, une macroglossie, une agueusie responsable d'un amaigrissement doivent faire évoquer le diagnostic, d'autant plus qu'il existe une gammopathie monoclonale. Le pronostic de la maladie étant bien plus favorable si le traitement intervient avant la survenue d'une atteinte cardiaque symptomatique ou d'une insuffisance rénale sévère, il est indispensable de faire le diagnostic le plus rapidement possible. La présence

d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (monoclonal gammopathy of undetermined significance, ou MGUS) est fréquente chez les sujets âgés et souvent sans aucune conséquence clinique; elle doit faire évoquer le diagnostic d'amylose AL, surtout si elle s'accompagne d'un excès de chaînes légères libres monoclonales sériques, d'une protéinurie, d'une élévation du taux sérique de NT-proBNP, ou de manifestations cliniques évocatrices. La recherche d'une albuminurie chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale doit donc être systématique. Il a été également proposé de réaliser un dosage systématique du NT-proBNP devant toute gammopathie monoclonale s'accompagnant d'un excès de chaînes légères libres sériques.⁸

DESCRIPTION CLINIQUE

ATTEINTE RENALE :

Elle est présente chez les 2/3 des patients et s'associe à une insuffisance rénale dès le diagnostic pour 20 à 45% d'entre eux.⁹ Si l'atteinte rénale n'est pas présente au diagnostic, il est rare qu'elle apparaisse au cours du suivi. Les dépôts amyloïdes, de topographie surtout glomérulaire, sont responsables d'une protéinurie constituée majoritairement d'albumine, typiquement sans hématurie ni hypertension artérielle, conduisant à un syndrome néphrotique avec syndrome œdémateux marqué, voire anasarque, et à une insuffisance rénale progressive. Plus rarement, les dépôts intéressent essentiellement les compartiments interstitiels et vasculaires et la présentation peut alors prendre la forme d'une insuffisance rénale nue, parfois associée à une polyurie par défaut de concentration urinaire. La biopsie rénale permet la mise en évidence et le typage des dépôts amyloïdes dans plus de 90% des cas.

Le diagnostic d'amylose rénale, selon les critères de Gertz de 2005 et 2010, repose sur la présence de dépôts amyloïdes rénaux ou, en l'absence de biopsie rénale, sur la preuve histologique de dépôts amyloïdes (biopsie d'un autre tissu) associée à une protéinurie $\geq 0,5$ g/jour et constituée principalement d'albumine.^{10,11} Le suivi et l'évaluation de la réponse rénale au traitement sont basés sur l'évolution des paramètres biologiques : créatininémie, protidémie, albuminémie, protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon.

Sans traitement, l'atteinte rénale évolue vers une insuffisance rénale chronique progressive nécessitant le recours à la dialyse, en moyenne 30 mois après le diagnostic. Le risque est fonction de l'importance de la protéinurie et du débit de filtration glomérulaire (DFG) au diagnostic. La présence au diagnostic d'une protéinurie ≥ 5 g/24h et un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 50 ml/min/1.73m² est associée à un taux d'insuffisance rénale terminale à 2 ans de l'ordre de 60% à 75%.¹²

Au stade d'insuffisance rénale terminale, les reins restent de taille longtemps conservée et le syndrome néphrotique peut persister, conduisant parfois à un arrêt thérapeutique de la diurèse par embolisation des artères rénales.

ATTEINTE CARDIAQUE (cf. PNDS Amyloses Cardiaques) :

Environ 70% des patients ont une atteinte cardiaque au moment du diagnostic, symptomatique dans la moitié des cas. La cardiopathie amyloïde est un facteur pronostique majeur. Les dépôts épaississent les parois du myocarde et sont responsables d'une cardiopathie hypertrophique qui évolue sur un mode restrictif.¹³ L'infiltration des voies de conduction peut entraîner des anomalies de la conduction. L'infiltration des structures atriales et ventriculaires, et la

modification des régimes de pression qui l'accompagne, peut induire des troubles du rythme atriaux et ventriculaires. Le diagnostic est parfois difficile et souvent retardé. Les signes cliniques d'appel sont peu spécifiques : asthénie, dyspnée, palpitations, hypotension, malaise, et œdèmes des membres inférieurs.

Les signes électrocardiographiques sont caractéristiques mais inconstants : microvoltage (QRS <0,5 cm) dans les dérivations périphériques et pseudo-ondes Q de nécrose dans les dérivations précordiales, d'autant plus évocateurs qu'ils sont associés à une cardiopathie hypertrophique. L'échocardiographie montre une hypertrophie pariétale concentrique, notamment du septum interventriculaire (>12 mm en diastole). Une épaisseur septale >15 mm en diastole témoigne d'une atteinte cardiaque sévère, associée à une mortalité importante sans traitement efficace (médiane de survie de 6 mois). Les autres signes suggestifs sont la dysfonction diastolique et l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire, variable en fonction de la volémie du patient et donc inconstante, la dilatation de l'oreillette gauche et la diminution des paramètres de déformation ventriculaire (strain longitudinal) respectant l'apex et conduisant à un aspect caractéristique en cocarde relativement spécifique. La valeur du strain est un facteur pronostique important. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est longtemps conservée aboutissant à un tableau d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Un épanchement péricardique de faible abondance est fréquent.

L'IRM cardiaque est également une technique sensible pour le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque, se traduisant par un rehaussement tardif sous-endocardique après injection de gadolinium. Aux phases débutantes, le rehaussement tardif peut être moins systématique avec de simples dépôts focaux corrélés avec les zones d'infiltration des fibrilles amyloïdes. L'augmentation de l'espace extra-cellulaire pouvant être mesuré sans injection de gadolinium (cartographie du T1) est également évocatrice d'amylose cardiaque. L'IRM permet de mesurer précisément l'épaisseur et la taille des différentes cavités cardiaques.

La scintigraphie osseuse au Technétium est utile pour différencier l'amylose cardiaque AL de l'amylose à transthyrétine (à la fois mutée et sauvage) qui se traduit par une fixation myocardique beaucoup plus importante. Cet aspect, lorsqu'il est observé en l'absence de gammopathie monoclonale, suffit à établir le diagnostic d'amylose TTR et permet d'éviter une biopsie myocardique de confirmation.¹⁴ Cependant, environ 8 % des patients avec une amylose AL cardiaque ont une fixation myocardique importante à la scintigraphie osseuse. Ceci rend nécessaire la réalisation de biopsies (extra-cardiaques, voire cardiaques) pour typage de l'amylose quand cette fixation est associée à la présence d'une immunoglobuline monoclonale, particulièrement si le taux de chaînes légères libres monoclonales est élevé dans le sérum.

Les marqueurs biologiques d'atteinte cardiaque sont indispensables pour évaluer la sévérité de la cardiopathie amyloïde, selon le score pronostique de la Mayo Clinic, basé sur les concentrations sériques de troponine T et de la fraction N terminale de la pro hormone (NT-proBNP). Cette classification définit 3 stades, stade I où les 2 valeurs sont en dessous du seuil, stade II où une des 2 est au-dessus et stade III où les 2 sont supérieures aux seuils (seuils : NT-proBNP <332 ng/L, cTnT <0.035 µg/L, et cTnI <0.1 µg/L).¹⁵ Avec la troponine Ultra-sensible plus souvent utilisée actuellement le seuil est à 50 pg/l.¹⁶ Ce score a été adapté par les équipes européennes en divisant les stades III en stades IIIA et IIIB en fonction de la valeur du NT-proBNP inférieur ou supérieur à 8500 ng/l.¹⁷ En utilisant le BNP les valeurs seuils sont de 81 ng/l et de 700 ng/l.¹⁸ Un autre score pronostique, prenant en compte la concentration sérique des chaînes légères libres monoclonales, reflet de la masse tumorale, a été récemment proposé par la même équipe.¹⁹

Les troubles du rythme cardiaque peuvent parfois être responsables de la formation de thrombi artériels, notamment au niveau de l'oreillette gauche, qui peuvent se traduire par des accidents vasculaires cérébraux faisant alors découvrir la cardiopathie et l'amylose AL.

Enfin, les dépôts amyloïdes intéressent parfois la paroi des artères coronaires de façon diffuse, l'atteinte cardiaque se manifestant alors par des symptômes d'insuffisance cardiaque d'allure ischémique, sans hypertrophie myocardique.

ATTEINTE NEUROLOGIQUE :

Elle est présente chez environ 20% des patients.⁹ Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice douloureuse longue durée dépendante, touchant en premier la sensibilité thermo-algique, d'aggravation progressive et qui ressemble à la neuropathie diabétique. Plus rarement elle se manifeste par une mono-neuropathie. L'association à une neuropathie dysautonomique n'est pas rare, responsable de gastroparésie, de diarrhée ou de constipation, d'impuissance et surtout d'une hypotension orthostatique parfois extrêmement invalidante.

ATTEINTE DIGESTIVE ET MUQUEUSE :

Souvent asymptomatique, l'atteinte du tractus gastro-intestinal est mise en évidence sur plus de 80% des prélèvements biopsiques de muqueuse gastrique ou rectale. Elle se manifeste par des troubles du transit (possiblement aggravés par une neuropathie autonome) associés à des saignements occultes, plus rarement par une malabsorption ou des complications aiguës, telles que perforations, hémorragies ou obstructions intestinales.

L'infiltration de la muqueuse buccale entraîne une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète, responsable d'une limitation de l'alimentation et d'un amaigrissement.²⁰ La macroglossie, fortement évocatrice d'amylose AL, n'est retrouvée que dans 15% des cas et peut également induire des troubles de l'alimentation ou une obstruction des voies aériennes.

ATTEINTE HEPATIQUE :

Elle est détectée au diagnostic chez 30 % des patients et associe typiquement une hépatomégalie et une élévation isolée des phosphatases alcalines et des gamma-GT, sans ictère ni insuffisance hépatocellulaire.²¹ Le fibroscan peut aider à son diagnostic, montrant des valeurs très élevées. Cette atteinte doit faire rechercher un déficit en facteur X par adsorption sur la substance amyloïde hépatique et splénique. Il existe une forme particulière et plus rare d'atteinte hépatique avec élévation rapide de la bilirubine, de pronostic redoutable en l'absence de traitement efficace.²¹

AUTRES ATTEINTES D'ORGANE :

L'atteinte splénique se manifeste lorsque les dépôts sont massifs, par une splénomégalie et/ou des signes d'hyposplénisme, avec corps de Howell-Jolly sur le frottis sanguin et une thrombocytose. Ces anomalies peuvent parfois révéler le diagnostic.

L'atteinte pulmonaire est le plus souvent interstitielle et son expression clinique dépend de la localisation des dépôts. Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive lorsqu'elle intéresse les bronchioles terminales et les alvéoles. Elle semble plus fréquente lorsque l'immunoglobuline monoclonale responsable est d'isotype IgM.²² Les formes nodulaires isolées et

les formes trachéo-bronchiques correspondent le plus souvent à une amylose localisée.

L'atteinte cutanée est pléomorphe : allant du classique et très évocateur hématome périorbitaire à la présence de papules, nodules, plaques de coloration dites « chamois » ou plus rarement de bulles sur la face et le tronc.

L'atteinte articulaire est d'installation progressive et se traduit par une poly-arthropathie bilatérale et symétrique des doigts, des poignets, des épaules et des genoux. L'infiltration des gaines tendineuses est souvent responsable d'un syndrome du canal carpien bilatéral. Les dépôts peuvent intéresser les ceintures musculaires, avec une hypertrophie musculaire prédominant généralement aux deltoïdes, et réalisant un aspect « pseudo-athlétique » (souvent associée à une cardiopathie amyloïde). Il existe également de rares formes de myosite nécrosante responsables de déficit musculaire parfois sévère.

Enfin, l'amylose AL s'associe à un risque de complications hémorragiques potentiellement graves secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou à une fibrinolyse accrue.²³

Des critères internationaux définissant les différentes atteintes d'organe ont été établis en 2004 et modifiés en 2010. ^{10,11} La majorité des amyloses AL se révèle par une atteinte systémique mais il existe également des formes localisées, liées au dépôt de chaînes légères monoclonales près de leur lieu de synthèse par un clone de cellules lymphoïdes B. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de gammapathie monoclonale détectable. L'hémopathie responsable est le plus souvent un plasmocytome extra-osseux ou un lymphome de bas grade localisé, en particulier lymphome de la zone marginale, dont le diagnostic histologique est difficile du fait de la dispersion des cellules au sein des dépôts d'amylose. Ces dépôts localisés intéressent fréquemment la vessie et les voies urinaires, l'arbre trachéo-bronchique, les poumons, le larynx, le globe oculaire ou la peau. Ils relèvent d'un traitement local souvent efficace et ne constituent pas en général une indication à une chimiothérapie systémique, car l'évolution vers une amylose AL systémique est rare.²⁴ Certaines formes sévères, en particulier trachéo-bronchiques, peuvent justifier d'une radiothérapie visant à éradiquer le clone producteur de la chaîne légère monoclonale.²⁵

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'amylose AL nécessite une confirmation histologique, qui repose sur la détection de dépôts amyloïdes constitués d'une chaîne légère monoclonale au sein d'un prélèvement biopsique.

La première étape repose sur la mise en évidence de dépôts amorphes colorés par le rouge Congo en microscopie optique et présentant un dichroïsme avec biréfringence jaune/vert en lumière polarisée. En première intention, il convient de réaliser une biopsie non invasive : graisse abdominale ou glandes salivaires accessoires, complétée en cas d'échec par la biopsie d'un organe atteint (biopsie rénale, hépatique, digestive, etc.).

Dans certains cas, en particulier dans les atteintes rénales débutantes, les dépôts amyloïdes peuvent être présents en faible quantité et difficiles à mettre en évidence avec la coloration au rouge Congo en microscopie optique. L'étude en microscopie électronique est alors utile, mettant en évidence des fibrilles de 7 à 10 nm de diamètre, disposées en tous sens.

Du fait de la difficulté de porter un diagnostic de certitude du type d'amylose sur la seule présentation clinique, il est fondamental d'identifier la nature des dépôts amyloïdes à l'aide des techniques d'immunofluorescence directe ou, à défaut, d'immunohistochimie en utilisant un panel d'anticorps spécifiques (au minimum : anticorps anti-chaînes légères kappa et lambda, anticorps anti-SAA, anti-transthyrétine). L'immunofluorescence réalisée sur des fragments congelés a un rendement supérieur à l'immunohistochimie sur coupes en paraffine. La biopsie rénale, comportant systématiquement un fragment congelé, permet d'identifier la nature de l'amylose en immunofluorescence dans plus de 90% des cas. La coloration au rouge Congo en immunofluorescence est également utile pour la détection de dépôts amyloïdes en faible quantité.

Dans les situations difficiles, où la nature du précurseur amyloïde ne peut être affirmée par les techniques immunohistochimiques de routine, il est nécessaire d'avoir recours à une analyse complémentaire des prélèvements histologiques par des techniques plus sensibles, telles que l'immunomicroscopie électronique et/ou l'analyse par protéomique des dépôts microdisséqués au laser par spectrométrie de masse, qui permettent d'identifier de façon précise le type d'amylose dans la quasi-totalité des cas.²⁶

Ces techniques sont désormais disponibles dans quelques centres spécialisés en France.

Dans les rares cas où il s'avère impossible de définir la nature des dépôts amyloïdes (souvent en raison de l'absence de fragments biopsiques exploitables), le diagnostic de probabilité d'amylose AL est quelquefois porté sur un faisceau d'arguments : contexte clinique compatible avec une amylose AL, présence d'une gammopathie monoclonale sérique / urinaire ou d'une population plasmocytaire médullaire clonale avec dosage des chaînes légères libres sériques anormal, absence d'histoire familiale d'amylose héréditaire. Cela doit rester exceptionnel et il est fortement recommandé d'essayer de confirmer le diagnostic histologique en recherchant des biopsies antérieures pouvant être étudiées par des techniques de certitude, notamment l'analyse protéomique de fragments inclus en paraffine.²⁷⁻³⁰

L'amylose AL et les amyloses héréditaires peuvent avoir des présentations similaires, notamment en cas d'atteinte rénale. Les amyloses héréditaires, toutes de transmission autosomique dominante, sont souvent diagnostiquées à l'âge adulte et parfois en l'absence d'antécédent familial connu, du fait d'une pénétrance incomplète. Il faut suspecter une amylose héréditaire, en présence de manifestations évocatrices et si le typage des dépôts ne confirme pas formellement une amylose AL. La recherche d'une mutation amyloïdogène des gènes codant pour la chaîne A α du fibrinogène, la transthyrétine, le lysozyme, l'apolipoprotéine A1, l'apolipoprotéine A2, l'apoC2, l'apoC3 et la gelsoline doit alors être mise en œuvre.

La prévalence importante des amyloses par dépôt de TTR non mutées doit faire évoquer ce diagnostic et pratiquer une scintigraphie avec les traceurs osseux (^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-HMPD, ^{99m}Tc-PYP). Ils se fixent sur les dépôts amyloïdes cardiaques avec une très bonne sensibilité, mais essentiellement pour les amyloses TTR sauvages ou mutées, les amyloses AL ne fixant le plus souvent que très légèrement ou pas du tout. Une scintigraphie osseuse très positive au niveau cardiaque est en faveur d'une amylose TTR, sans éliminer totalement une amylose AL. Le diagnostic d'ATTR sera avéré en cas de scintigraphie osseuse positive associée à l'absence de gammopathie monoclonale détectable.¹⁴

BILAN D'EXTENSION/ EVALUATION PRONOSTIQUE

Dans l'amylose AL systémique le rein et/ou le cœur sont atteints chez 95% des patients, mais les dépôts intéressent souvent également le foie, le tube digestif, le système nerveux, la peau et les tissus mous. L'évaluation de l'extension de la maladie requiert donc un bilan complémentaire initial soigneux pour proposer une stratégie thérapeutique adaptée (cf. Tableau 1)

CARACTERISATION DE L'HEMOPATHIE SOUS-JACENTE :

- Dosage des chaînes légères libres sériques circulantes, indispensable au suivi et à l'évaluation de la réponse hématologique. Les tests Freelite (Binding Site®), N-Latex (Siemens®) ou Sebia FLC (Sebia®) peuvent être utilisés, mais ne sont pas interchangeables, les résultats étant souvent assez différents.³¹ Il peut arriver qu'un test montre une élévation des chaînes légères libres sériques et un autre non, et il peut être utile en cas de dosage peu élevé avec un test de vérifier si un autre n'est pas plus informatif. Le suivi doit donc toujours être réalisé avec le même test et si possible dans le même laboratoire. Il est à noter que les critères de réponse hématologique actuels ont été définis avec le test Freelite, et n'ont pas encore été établis avec les autres tests. Le dosage des chaînes légères libres urinaires n'a pas d'intérêt en pratique clinique.
- Electrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires
- Immunophénotypage sanguin lymphocytaire si clone B
- Myélogramme +/- BOM avec immunophénotypage plasmocytaire pour détecter les petits clones médullaires plasmocytaires ou lympho-plasmocytaires
Cytogénétique médullaire avec recherche au minimum de t(11 ;14), gain de 1q, del 17p ou t(4;14).
Recherche de mutation MYD88 et mutation p53 si population monoclonale médullaire lympho-plasmocytaire, en général associée à une immunoglobuline monoclonale d'isotype IgM.

EVALUATION DES ATTEINTES D'ORGANE :

- Troponine et BNP ou NT-proBNP pour dépister la cardiopathie amyloïde et déterminer le score de la Mayo Clinic dont dépendra la stratégie thérapeutique
- Echographie cardiaque avec mesure du septum interventriculaire en diastole et du strain longitudinal, ECG +/- IRM cardiaque. La réalisation d'un holter ECG doit être systématique si l'atteinte cardiaque est confirmée
- NFS, plaquettes (thrombocytose ?) avec frottis sanguin et corps de Howell- Jolly pour rechercher un asplénisme secondaire (si infiltration splénique)
- Créatininémie, urée sanguine (si insuffisance rénale), protéidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, bandelette urinaire, protéinurie des 24 heures et rapport protéinurie/créatininurie, échographie rénale (si atteinte rénale)
- Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie (atteinte hépatique), échographie abdominale et/ou fibroscan

- Radiographie pulmonaire
- Bilan de coagulation (TP, TCA +/- fibrinogène) avec dosage du facteur X
- +/- électromyogramme (EMG)
- Ferritinémie (recherche d'un saignement digestif occulte)
- TSH/ LDH/ uricémie

EVALUATION DU PRONOSTIC :

C'est en premier lieu le nombre et la sévérité des atteintes viscérales, en particulier cardiaque, et non le degré de prolifération plasmocytaire sous-jacente qui conditionnent le pronostic, même si un taux de plasmocytes médullaires supérieur à 20% semble associé à une moins bonne survie.³² L'amylose AL est une maladie grave, avec une mortalité précoce importante lorsque la prise en charge est tardive. Les nouveaux traitements, efficaces chez la majorité des patients, permettent une rémission hématologique et une médiane de survie prolongée, supérieure à 5 ans chez les patients qui sont diagnostiqués avant la survenue d'une atteinte d'organe terminale. Un diagnostic précoce est donc essentiel. Les comorbidités habituelles doivent être recherchées : diabète, athérosclérose.

Le pronostic tient à plusieurs facteurs :

Liés à l'amylose,

La présence d'une atteinte cardiaque est le principal facteur conditionnant le pronostic. Sans traitement efficace la médiane de survie des patients avec une cardiopathie amyloïde symptomatique est de 5 mois. La sévérité de l'atteinte cardiaque est évaluée avec le score de la Mayo Clinic dont il existe plusieurs versions. En France on utilise habituellement la version européenne, adaptation datant de 2012 du score défini en 2004, avec 4 stades (I, II, IIIA/B) décrits dans le tableau ci-dessous. Le stade IIIB permet d'identifier les patients avec le pronostic le plus sombre, dont la médiane de survie est inférieure à 6 mois, même avec les traitements anti-plasmocytaires les plus efficaces. D'autres paramètres cardiaques permettent d'évaluer le pronostic : pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, importance de la dyspnée, existence de troubles du rythme ou de la conduction, épaisseur du septum en diastole et valeur du strain longitudinal en échocardiographie.

Classification de la Mayo Clinic	NT-proBNP	Troponine US : > 50 ng/L
Stade I	Normal	Normale
Stade II	un des deux est élevé	
Stade IIIA	NT-proBNP >332ng/l et < 8500 ng/l	>50 ng/l
Stade IIIB	NT-proBNP >8500 ng/l	>50 ng/l

L'association au diagnostic d'une protéinurie $\geq 5\text{g}/24\text{h}$ et d'une altération même modeste de la fonction rénale (DFG) $< 50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ est un facteur de risque majeur d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (probabilité à 2 ans de l'ordre de 60% à 75%).¹²

La présence de symptômes digestifs liés à l'amylose (diarrhée, malabsorption, hémorragie, perforation) est un élément de gravité, et semble peu améliorée par les traitements actuels. L'existence d'une élévation de la bilirubine conjuguée ($> 34 \mu\text{mol}/\text{l}$) chez les patients avec une atteinte hépatique est de pronostic très sombre.²¹ De même l'existence d'une neuropathie autonome sévère, limitant la station debout est associée à une morbi-mortalité importante.

Liés à la nature de la maladie sous-jacente,

Le traitement spécifique vise à éliminer les cellules B monoclonales responsables de la production des chaînes légères amyloïdogènes. Il est donc indispensable de les caractériser au mieux pour adapter le traitement.

Quand la protéine monoclonale est une chaîne légère seule, une IgG ou une IgA, il s'agit la plupart du temps d'une prolifération plasmocytaire : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS dans 60% des cas avec moins de 10% de plasmocytes médullaires, et myélome indolent dans 40% des cas (avec plus de 10% de plasmocytes médullaires mais en l'absence de critères définissant un myélome évolutif). Moins de 10% des patients ont une amylose AL compliquant un myélome symptomatique.

Lorsque l'immunoglobuline monoclonale est une IgM, la prolifération est lympho-plasmocytaire dans 75% des cas, avec dans la majorité de cas la présence d'une mutation MYD88, mais dans 25% des cas il s'agit d'une prolifération plasmocytaire pure avec présence fréquente de la translocation t(11;14).³³

Dans tous les cas, il est important d'éliminer une hémopathie de forte masse tumorale symptomatique : myélome quand la prolifération est plasmocytaire, maladie de Waldenström ou lymphome si prolifération lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire B.

L'étude génétique des plasmocytes monoclonaux est importante pour guider le choix du traitement. La présence d'une translocation t(11;14) est prédictive d'une moindre efficacité du bortezomib et des immunomodulateurs (IMiDs®), d'une meilleure réponse au melphalan, mais surtout d'une sensibilité importante aux inhibiteurs de BCL2 (venetoclax). Les anomalies cytogénétiques défavorables au cours du myélome sont également des marqueurs de mauvais pronostic dans l'amylose AL (del17p, t(4;14), amplification de 1q).³⁴⁻³⁶

Liés aux comorbidités

L'âge, l'existence de pathologies cardiovasculaires, rénales hépatiques ou néoplasiques accroissent la sévérité des atteintes liées à l'amylose, diminuent la tolérance à la chimiothérapie, et augmentent le risque de complications liées au traitement (infectieuses et néoplasiques).

Tableau 1. Explorations à proposer pour le bilan d'extension de l'amylose AL.

Organe	Examens requis	Examens optionnels
Rein	Protéinurie/créatininurie sur échantillon ou protéinurie des 24h Sédiment urinaire (bandelette) Ionogramme sanguin, urée, créatinine Protidémie, albuminémie Echographie rénale	Ponction biopsie rénale
Tube digestif	Albuminémie, ferritine Bilan martial	Endoscopie haute digestive avec biopsies Exploration d'une diarrhée
Rate	Hémogramme avec recherche de corps de Jolly Echographie ou TDM	
Foie	Transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubine totale et directe, Facteur X	Echographie ou tomodensitométrie Fibroscan
Surrénale Si symptômes évocateurs		Cycle du Cortisol +/- test au Synacthène
Thyroïde		Echographie, TSH
Cœur	ECG Biomarqueurs : troponine et BNP/NT-proBNP Holter ECG/24h Echographie cardiaque	IRM cardiaque Test de marche des 6 minutes
Nerf périphérique		EMG, +/- sudoscan
Peau		Biopsie
Thorax	Radio thoracique	Tomodensitométrie

ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT

Il est essentiel d'expliquer clairement la maladie au patient et à son entourage. La formation des fibrilles amyloïdes liée à la production de chaînes légères libres anormales conduit à l'accumulation progressive des dépôts dans les tissus pouvant entraîner de nombreux symptômes, notamment une défaillance cardiaque, des troubles du rythme et de la conduction ou un dysfonctionnement rénal, pouvant aboutir à une insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse chronique ou une transplantation.

Le livret édité par l'Association Française contre l'Amylose constitue un complément écrit utile à

remettre au patient. La version PDF est disponible via le lien suivant : http://amylose.asso.fr/media/Mieux_Connaître_LAmylose_ed_2017.pdf

La qualité de vie est surtout altérée par l'asthénie, parfois importante, limitant les activités quotidiennes, la dyspnée, le syndrome œdémateux, les douleurs neuropathiques, et l'hypotension orthostatique parfois sévère. Chez les patients en insuffisance rénale terminale, la dialyse impacte la vie familiale et professionnelle.

Dans ce contexte de pathologie chronique à fort impact sur la vie du patient avec des épisodes de rémission, puis de rechute éventuelle, un programme d'éducation thérapeutique a été développé à l'initiative de l'Association Française contre l'Amylose.

Après une étude de l'association auprès des patients trois ateliers ont été développés en coordination avec l'ensemble des centres de référence pour les différents types d'amylose : mieux comprendre l'amylose une pathologie chronique ; les traitements médicamenteux et le suivi ; s'organiser pour ses examens, ses bilans et ses consultations. Les séances ont débuté dans le centre de référence et une diffusion du programme dans les différents centres de compétences et par e-learning est prévue.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A côté des mesures symptomatiques adaptées aux différentes atteintes d'organe, le traitement, vise à éliminer la prolifération clonale sous-jacente, plasmocytaire, lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les agents ayant démontré une efficacité dans le myélome (lorsque la prolifération est plasmocytaire) ou dans les hémopathies lymphoïdes (lorsque la prolifération est lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle, variable selon les organes atteints

OBJECTIFS

Le but du traitement est d'obtenir une amélioration des atteintes d'organe et pour cela il faut réduire à un taux minimum, et le plus rapidement possible, la protéine monoclonale responsable des dépôts grâce à la chimiothérapie ciblant le clone pathogène la produisant. Les dépôts d'amylose AL résultent d'un déséquilibre entre leur formation et leur élimination par l'organisme. La diminution ou l'arrêt de la production de la protéine amyloïdogène grâce au traitement déplace l'équilibre vers l'élimination des dépôts, entraînant leur régression. Le degré de réduction de la protéine monoclonale nécessaire pour entraîner une réduction des dépôts amyloïdes (réponse d'organe) dépend à la fois de facteurs individuels et de l'organe atteint : la diminution des dépôts hépatiques sera souvent apparente cliniquement en 3 ou 4 mois même si la réduction de la protéine monoclonale n'est pas totale, alors que la régression d'une hypertrophie du muscle cardiaque pourra nécessiter plusieurs années. De même la régression/rémission du syndrome néphrotique peut survenir de façon différée, plus de 6 mois après l'obtention d'une réponse hématologique complète.

L'efficacité du traitement est jugée sur la réponse hématologique qui conditionne les réponses d'organe. Cette réponse hématologique est évaluée par l'évolution du taux de la chaîne légère monoclonale et de la dFLC (différence entre la chaîne légère impliquée et non impliquée). Une réponse complète est définie par une immunofixation négative dans le sang et les urines associée à un ratio des chaînes légères libres normal ou à un taux de la chaîne légère monoclonale normal.³⁷⁻³⁹ Une réponse complète ou l'obtention d'une dFLC < 10 mg/l est associée à une plus grande fréquence de réponses d'organe qui peuvent cependant survenir en cas de très bonne réponse partielle (dFLC < 40 mg/l) et même quelquefois de réponses moins profondes.⁴⁰⁻⁴² Chez les patients en rémission complète, l'obtention d'une maladie résiduelle minime négative dans la moelle semble associée à une proportion accrue de réponses d'organe.^{43,44} La réponse doit être évaluée au minimum à chaque cycle de chimiothérapie pour pouvoir modifier le traitement chez les patients non répondeurs. Ce changement de traitement devra être rapide chez les patients les plus graves, en particulier les patients avec une cardiopathie sévère, stade IIIB de la classification de la Mayo Clinic, chez qui les chaînes légères seront mesurées toutes les semaines, l'obtention d'au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) à 1 mois conditionnant la survie.⁴⁵ Pour les patients les moins graves, le traitement sera modifié en l'absence d'obtention TBRP après 2 cycles de traitement.

PROFESSIONNELS IMPLIQUES (et MODALITES de COORDINATION)

Les professionnels impliqués dans la prise en charge sont, outre le médecin traitant, les hématologues, les néphrologues et les cardiologues du fait de la fréquence des atteintes rénale et cardiaque, et les médecins spécialistes qui prennent en charge les différentes atteintes d'organe ainsi que les comorbidités éventuelles.

Une mise en relation avec une psychologue est possible via les services hospitaliers ou l'association de patients.

Une assistante sociale peut également conseiller les patients et leurs familles dans les démarches administratives.

TRAITEMENT SPECIFIQUE DE L'AMYLOSE AL

Les stratégies thérapeutiques ont été établies au sein du centre de référence, selon les modalités développées ci-dessous. Du fait de l'introduction de nouvelles molécules, en particulier les anticorps monoclonaux anti-CD38 et les inhibiteurs de BCL-2, elles évoluent rapidement.

Différents traitements pouvant être utilisés dans les amyloses AL :

Agents alkylants :

L'association de melphalan et de dexaméthasone (MDex) administrée par voie orale est en général bien tolérée. Elle permet d'obtenir un taux de réponse hématologique de 65%, dont environ 20% de réponse complète à condition d'utiliser des pleines doses de dexaméthasone (40 mg, 4 jours par cycle).⁴⁶ Les doses de melphalan doivent être adaptées à la fonction rénale. Avant l'introduction des nouvelles drogues, cette association a été montrée supérieure au traitement intensif avec autogreffe dans un essai randomisé ayant inclus 100 patients avec une médiane de survie de 56 mois versus 26 mois dans le bras ayant reçu le traitement intensif.⁴⁷ L'association du MDex avec du bortezomib (BMDex) entraîne un taux supérieur de réponse hématologique (55% vs 29% de TBRP à 3 mois) mais avec un gain de survie uniquement pour les patients de stade II dans l'étude randomisée qui a comparé les 2 schémas.⁴⁸ Les associations contenant de la bendamustine sont utilisées quand la prolifération clonale est lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire, et donc dans la majorité des cas d'amylose IgM.⁴⁹

Le melphalan à forte dose (200 mg/m²) peut être utilisé en conditionnement avant autogreffe de cellules souches. Cette stratégie est peu pratiquée en France depuis les résultats de l'étude randomisée.⁴⁷ Elle est utilisée dans certains pays pour les patients avec les atteintes les moins sévères. Les critères d'éligibilité à l'autogreffe définis par l'ISA (International Society of Amyloidosis) ont été récemment publiés.⁵⁰ Le centre de référence français considère que les bonnes indications à un traitement intensif avec autogreffe sont les patients avec une amylose AL associée à un clone lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire qui ne répondent pas au traitement de première ligne et les patients avec un myélome de forte masse et une amylose peu sévère.

Inhibiteurs du protéasome :

Les inhibiteurs du protéasome (IP) sont particulièrement efficaces sur les clones producteurs de chaînes légères amyloïdogènes qui dépendent du protéasome pour faire face au stress du

réticulum endoplasmique induit par les chaînes légères anormales. L'introduction du bortezomib a constitué un progrès majeur dans le traitement de l'amylose AL.⁵¹⁻⁵⁴ Utilisé avec la dexaméthasone, ou au sein de triplettes avec un alkylant, il permet d'obtenir un taux élevé de réponse hématologique. Il est utilisé dans la majorité des cas en injection sous-cutanée hebdomadaire. Les 2 associations les plus utilisées sont Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone (VCD or CyBorD) et Bortezomib-Melphalan-Dexaméthasone (B-MDex). Le VCD est simple d'utilisation, ne nécessite pas d'adaptation à la fonction rénale et est en général bien toléré.^{55,56} Le protocole ANDROMEDA comparant de façon prospective chez presque 400 patients, le VCD au VCD + daratumumab a permis de définir de façon précise les taux de réponse au VCD. Dans une population de patients excluant les stades IIIB, le taux de réponse hématologique global était de 77 % avec 18% de réponse complète, et 49% de TBRP.⁵⁷ Chez les patients avec une translocation (11 ;14), le taux de réponse complète n'était que de 12,7%, confirmant que le VCD n'est pas optimal chez ces patients. Avec le protocole BMdex, le taux de réponse global est de 81% avec 55% de TBRP.⁴⁸ Le melphalan pourrait donner des durées de réponse plus longues que le cyclophosphamide et surmonter le désavantage de réponse du bortezomib chez les patients avec une t(11 ;14).³⁴ La toxicité principale du bortezomib est neurologique, mais elle demeure peu importante quand il est utilisé en SC de façon hebdomadaire. Le bortezomib doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une atteinte cardiaque sévère, chez qui il peut être toxique.⁵⁸ Un traitement préventif du VZV par valaciclovir doit être prescrit chez les patients traités par inhibiteurs du protéasome.

L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome oral assez proche du bortezomib, mais sans toxicité neurologique notable. Il a été essayé en association à la dexaméthasone dans 2 études, dont une de phase III, et associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone (ICD) dans 2 études de phase II.⁵⁹⁻⁶² Dans ces études, il était en général bien toléré avec un taux de réponse globale de l'ordre de 60% et de TBRP ou mieux de l'ordre de 40%. Le carfilzomib est peu utilisé dans l'amylose AL du fait de sa toxicité cardiaque.

Immunomodulateurs :

Le thalidomide a été beaucoup utilisé par l'équipe anglaise, en particulier associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone. Une étude de comparaison de cohorte a cependant montré que le CTD était moins efficace que le VCD et il est actuellement rarement administré, d'autant plus que sa tolérance est médiocre.⁶³ Le lenalidomide, utilisé le plus souvent à une dose diminuée (15 mg), a été associé au MDex ou au cyclophosphamide et à la dexaméthasone chez les patients en première ligne avec des taux de réponse globale de l'ordre de 60% et peu de réponse complète.⁶⁴⁻⁶⁵ Outre ses effets secondaires connus dans le myélome, thromboses et rashs cutanés, il semble avoir une toxicité rénale particulière chez les patients avec une amylose AL et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement.⁶⁶ Le pomalidomide semble mieux toléré et avoir une meilleure efficacité.^{67,68} Il peut être utilisé aux doses habituelles (4 mg/jour, 21 jours/28).

Les IMiDs® augmentent les taux sanguins du NT-proBNP et du BNP sans que cela corresponde à une toxicité cardiaque.

Anticorps monoclonaux anti-CD38 :

Le daratumumab est un anticorps monoclonal anti-CD38, avec une excellente efficacité chez les patients atteints d'amylose AL en rechute/réfractaire.⁶⁹⁻⁷¹ Les réponses sont rapides et varient entre 60 et 80% suivant les études. Dans l'étude de phase III ANDROMEDA⁵⁹, le daratumumab sous-cutané, associé au VCD, a été comparé à 6 cycles de VCD chez des patients nouvellement diagnostiqués de stade I à IIIA. L'association daratumumab-VCD a amélioré les taux de RC (critère d'évaluation principal de l'étude) à 53 % contre 18 % pour le VCD. Les taux de réponse hématologique globale étaient également significativement plus élevés (92 % contre 77 %), ainsi que les taux $\geq$ TBRP (79 % contre 49 %) ; avec des résultats similaires chez les patients atteints de t(11;14) et ceux atteints d'une maladie cardiaque de stade III. À 6 mois, les taux de réponse d'organe étaient également plus élevés dans le bras Daratumumab-VCD (cardiaque : 42 % contre 22 % ; rénal : 53 % contre 24 %). Cette association a obtenu une AMM en première ligne pour les patients avec une amylose AL de stade I à IIIA et peut être utilisé chez l'ensemble de ces patients. Elle est considérée comme le traitement de référence chez tous les patients non éligibles à un traitement intensif dans les recommandations publiées par la Mayo-Clinic en 2020 et dans les recommandations de l'ISA récemment publiée.^{72,73} Le daratumumab semble également intéressant chez les patients de stade IIIB en monothérapie ou en traitement court d'un mois pour approfondir la réponse de patients traités par VCD.^{74, 75} L'isatuximab semble avoir la même efficacité avec près de 80% de réponse globale chez des patients déjà traités.⁷⁶

Inhibiteur de BCL2 :

La translocation t(11;14), présente chez 50-60 % des patients, semble conférer une sensibilité particulière aux inhibiteurs de la voie BCL-2, en particulier le venetoclax. Une étude faite dans le myélome montre que les plasmocytes exprimant des marqueurs de la lignée B en particulier le CD20, plus souvent exprimés chez les patients porteurs d'un t(11;14) sont sensibles au venetoclax.⁷⁷ Les données rétrospectives sur l'utilisation de venetoclax dans l'amylose AL suggèrent que les réponses sont particulièrement rapides, profondes et durables ; et qu'il est bien toléré même chez les patients fragiles.^{78,79} Des études prospectives sont attendues pour préciser l'efficacité et la tolérance du venetoclax chez les patients avec une amylose AL, avec t(11;14) présentant habituellement une réponse sous-optimale aux inhibiteurs du protéasome.

Immunothérapie anti BCMA :

Le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal ciblant le BCMA couplé à une toxine. IL a été montré comme efficace dans le myélome, au prix d'une toxicité oculaire souvent sévère .⁸⁰ Un essai est en cours chez des patients avec une amylose AL déjà traitée (NCT04617925).

Les anticorps monoclonaux bispécifiques et les CART-cells ciblant le BCMA sont devenus des traitements importants dans le myélome et représentent une perspective prometteuse dans l'amylose AL. Un essai va débuter prochainement utilisant un anticorps bispécifique, le teclistamab associé ou non au daratumumab.

ATTITUDE THERAPEUTIQUE CONSENSUELLE POUR LE TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL

Nous pensons que le traitement de première ligne doit être conditionné par la sévérité des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, tous les patients ne doivent pas recevoir de façon systématique une association de 4 molécules comprenant un anticorps anti-CD38, même si l'association Daratumumab-VCD est considérée comme le traitement de référence actuel.^{74,75} Le traitement doit être adapté en fonction de la rapidité et de la profondeur de la réponse hématologique nécessaires, jugées sur l'évolution du taux sérique des chaînes légères libres dans la majorité des cas. Il doit également tenir compte de l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale et de la nature de la prolifération B.

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

- a) Pour les patients les moins graves, il reste licite de proposer des traitements simples, à condition de surveiller la réponse hématologique de façon rapprochée, au minimum à chaque cycle. Les patients de stade I de la Mayo Clinic, ayant une fonction rénale normale et une albumine non effondrée, sans autre atteinte d'organe sévère et un taux de plasmocytes médullaires inférieur à 10%, peuvent être traités en première intention par MDex. L'intérêt de ce type de stratégie est de détecter les 20 à 25% des patients qui seront en réponse complète après un cycle. Les réponses étant en général durables, ces patients n'auront souvent pas besoin d'autre traitement avant plusieurs années. Le traitement doit absolument être modifié après un ou deux cycles si au minimum une très bonne réponse hématologique partielle (TBRP, dFLC < 40 mg/l ou < 10 mg/l pour les patients ayant une dFLC initiale peu élevée < 50 mg/l) n'est pas obtenue. Dans cette situation, il est licite de renforcer le traitement avec l'introduction de bortezomib et/ou d'un anticorps monoclonal anti-CD38 administré de façon hebdomadaire. En l'absence d'obtention d'une TBRP après 2 autres cycles, l'adjonction d'un anticorps anti-CD38 s'il n'a pas été donné précédemment ou d'un IMiD est à considérer. Il est également nécessaire de modifier rapidement le traitement en l'absence de réponse hématologique complète si l'on constate une aggravation des atteintes d'organe, ou en l'absence de réponse d'organe. 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 complications telles que les myélodysplasies secondaires. Étant donné le taux plus élevé de réponses profondes obtenues par l'adjonction du bortezomib, les schémas de type VCD et BMD sont une option intéressante pour le traitement de première ligne des patients avec une amylose AL stade 1 de la Mayo Clinic. Le choix entre le schéma MDex et les triplets à base de bortezomib doit prendre en compte la fragilité et la préférence du patient (traitement injectable ou per os).
- b) Les patients de stade II et IIIA de la Mayo Clinic, et/ou avec plus de 10% de plasmocytes médullaires, et/ou 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 quadruple avec un anticorps anti-CD38, un inhibiteur du protéasome, un alkylant et de la dexaméthasone. L'inhibiteur du protéasome le plus souvent utilisé est le bortezomib, administré aux doses habituelles et de façon hebdomadaire. Le cyclophosphamide est l'agent de choix, l'association Dara-VCD ayant une AMM. Le melphalan pourrait être plus efficace 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). Pour les patients de stade II les moins graves, avec un NT-proBNP peu élevé, la stratégie est identique à celle des stades I avec le même raisonnement. 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. Dans le protocole ANDROMEDA, un traitement par daratumumab mensuel est poursuivi pendant 18 mois après les 6 cycles de VCD. Cependant, la durée optimale de traitement par daratumumab n'est pas établie. Avec des associations comprenant un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, si la meilleure réponse n'est pas obtenue rapidement après deux cycles, le traitement doit être modifié avec le remplacement de l'agent alkylant par un immunomodulateur, en général le lenalidomide ou avec introduction de l'inhibiteur de BCL2 (venetoclax) chez les patients porteurs d'une t(11 ;14). Le pomalidomide peut être préféré au lenalidomide en situation d'insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min/1,73m²).

- c) 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. Ils doivent être pris en charge en urgence en hospitalisation dans une unité disposant d'un monitoring continu du rythme cardiaque. Une optimisation de la volémie, reposant sur l'utilisation de fortes doses de furosemide, et/ou de combinaisons de différentes classes de diurétiques, 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, critère indispensable à la survie et ne pas utiliser de traitement potentiellement dangereux chez ces patients fragiles. La dexaméthasone aux doses habituelles est souvent mal tolérée et le bortezomib peut avoir une toxicité cardiaque.^{58,81} Le daratumumab et le bortezomib sont les agents de choix avec des délais médians de réponse d'environ 2 et 3 semaines avec le Dara-VCD et le VCD dans l'étude ANDROMEDA.^{48,57} Le traitement sera discuté au cas par cas, Dara-VCD en modulant la dose de dexaméthasone en fonction de la gravité de l'atteinte cardiaque (souvent 10 mg par semaine) ou daratumumab seul pour les patients les plus fragiles. La réponse hématologique doit être suivie de façon très rapprochée, toutes les semaines, sur le dosage des chaînes légères. Le traitement doit être modifié en l'absence de TBRP au maximum après un cycle complet, voire plus rapidement pour les patients les plus graves avec un risque rapide de décès d'origine cardiaque. L'adjonction d'un IMiD® ou de venetoclax pour les patients avec une translocation t(11;14) est alors à considérer.

Patients avec une prolifération LYMPHO-PLASMOCYTAIRE ou LYMPHOCYTAIRE (habituellement associée à une IgM monoclonale circulante)

Les amyloses associées à une IgM monoclonale représentent moins de 10 % de l'ensemble des amyloses AL. Leur présentation se distingue de celle des amyloses non IgM par la fréquence moindre des atteintes cardiaques, davantage de localisations ganglionnaires ou pulmonaires, et l'implication plus fréquente d'une chaîne légère kappa. 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 voire lymphocytaire. 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), justifiant un traitement anti-plasmocytaire.³³ Chez les patients avec une IgM monoclonale et une prolifération lympho-plasmocytaire, une mutation de MYD88 caractéristique de la maladie de Waldenström est 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 un immunophénotypage et, si possible, une étude génétique. Si la prolifération est lympho-plasmocytaire, les traitements efficaces dans la maladie de Waldenström sont utilisés, en particulier l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, comme le rituximab, et de bendamustine qui donne un taux de réponse élevé.⁴⁹ Les patients avec une maladie peu sévère peuvent ainsi être traités avec l'association de rituximab et de bendamustine, renforcée secondairement par l'ajout de bortezomib en cas de réponse insuffisante. Chez les patients atteints des formes les plus graves, l'association triple peut être discutée en première intention. Cette attitude est remise en cause par l'épidémie COVID qui doit faire vacciner le patient avant de débiter un traitement par bendamustine ou faire préférer une association moins immunosuppressive. Lorsque le clone pathogène est lympho-plasmocytaire, les taux de réponse hématologique sont moins élevés et un traitement intensif avec réinjection de cellules souches périphériques hématopoïétiques (autogreffe) peut être indiqué, permettant d'obtenir une rémission complète chez une proportion importante de patients. Les patients avec un clone plasmocytaire sont traités comme les patients non-IgM.

Traitement des patients avec une atteinte rénale

L'obtention d'une réponse rénale dépend de la qualité de la réponse hématologique, et est d'autant plus probable que la réponse est rapide et complète. La réponse rénale est définie par une baisse d'au moins 50% de la protéinurie sans diminution de plus de 25% du débit de filtration glomérulaire initial.¹² Cette réponse est souvent lente, survenant après un délai médian de 6 à 12 mois. En cas d'insuffisance rénale, les chimiothérapies contenant du bortezomib associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone et/ou au daratumumab sont privilégiées. Le lenalidomide est utilisé à dose adaptée, et souvent remplacé par le pomalidomide qui peut être utilisé sans modification de dose. Le daratumumab peut être administré sans adaptation de dose en situation d'insuffisance rénale sévère mais pourrait être moins efficace chez les patients avec un syndrome néphrotique important. 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 doit être discutée chez les patients très hypo-albuminémiques, en tenant compte du risque hémorragique associé à l'amylose AL.

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 qui peut ou non être associée avec une aggravation des atteintes d'organes, le plus souvent d'un organe atteint lors du diagnostic. Après la fin du traitement, les chaînes légères libres doivent donc être surveillées très régulièrement et de façon illimitée, en général tous les 3 mois. Des rechutes après 20 ans de suivi ont été publiées. Le pronostic des patients est plus favorable si le

traitement est repris avant une aggravation des atteintes d'organes.⁸²⁻⁸⁵ 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 initiale très sévère et qui a obtenu une rémission complète hématologique, sera retraité dès la confirmation de l'augmentation du taux sérique de la chaîne légère monoclonale avant la ré-ascension des marqueurs cardiaques. 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 ou de dégradation de la fonction rénale. 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 séquellaire 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 son efficacité, de sa tolérance, de la gravité de la rechute, et du type d'organe atteint. Les résultats d'une étude française rétrospective ont montré, dans une population de 94 patients, une efficacité comparable à la première ligne d'un retraitement à base de bortezomib (même taux de réponse hématologique et survie sans progression similaire).⁸⁵ Pour les patients qui n'ont pas reçu de daratumumab en première ligne, un traitement comportant du daratumumab, seul ou en association avec le bortezomib ou le lenalidomide et la dexaméthasone, est le meilleur choix. Les associations triples contenant un inhibiteur du protéasome, un IMiD et de la dexaméthasone peuvent aussi être utilisées. 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 lenalidomide avec la dexaméthasone ou le pomalidomide et la dexaméthasone, ou une monothérapie par daratumumab peuvent se discuter.

Un suivi rapproché de la réponse est indispensable pour modifier le traitement en cas de réponse insuffisante. 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.

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de seconde génération, efficace dans le myélome mais avec un risque de toxicité augmenté chez les patients atteints d'amylose AL, principalement en cas d'insuffisance rénale et d'atteinte cardiaque. Il doit être réservé à des cas exceptionnels.

Le venetoclax, est un inhibiteur oral de BCL-2, qui peut donner des réponses rapides et profondes ; il peut être envisagé chez des patients réfractaires aux autres thérapeutiques, et porteurs d'une translocation t(11;14).

Les résultats des essais avec le belantamab et les anticorps bispécifiques définiront la place de ces traitements chez les patients en rechute ou réfractaires.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

En dehors du traitement spécifique de l'hémopathie, il est nécessaire de prendre en charge les défaillances d'organes. (Cf. Tableau 2)

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA CARDIOPATHIE AMYLOÏDE (cf. PNDS Amyloses

Cardiaques).

Les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs calciques, β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) sont peu utiles ou dangereux dans les cardiopathies amyloïdes. L'arrêt des traitements bradycardisants (notamment des β -bloquants) doit être privilégié dès que cela est possible. Les digitaliques sont à utiliser avec prudence, uniquement en cas d'arythmie rapide et après l'avis d'un cardiologue spécialisé dans le traitement des cardiopathies amyloïdes. Le traitement est donc essentiellement symptomatique, basé sur le contrôle des signes congestifs par l'utilisation de diurétiques de l'anse souvent à forte dose (jusqu'à 500-1000 mg/j de furosémide). La dose est à adapter par le patient en fonction de la dyspnée et du poids, de façon quotidienne. En cas de syndrome œdémateux réfractaire, la combinaison de différentes classes de diurétiques (diurétique de l'anse + thiazidique et/ou anti-aldostérone ou modamide) est à considérer, au besoin en demandant un avis néphrologique. L'utilisation des inhibiteurs de SGLT2 est une perspective intéressante du fait de leur effet anti-protéinurique et cardiaque, mais elle n'a pas été évaluée dans l'amylose AL. L'implantation d'un stimulateur cardiaque doit être considérée lorsqu'il existe une bradycardie ou des troubles de conduction symptomatiques ou une insuffisance chronotrope. Enfin, la transplantation cardiaque doit/peut être envisagée précocement dans la prise en charge de certains cas très spécifiques (sujet jeune avec cardiopathie stade IIIb et sans atteinte extracardiaque sévère, précédée ou suivie d'un traitement du clone sous-jacent). En cas de troubles du rythme supraventriculaires, un traitement anticoagulant est recommandé en privilégiant les anticoagulants oraux en l'absence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine > 15 ml/min en CKD-EPI). La prescription d'AVK reste possible avec évaluation soigneuse du risque hémorragique (recherche de déficit en facteur X).

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA NEPHROPATHIE AMYLOÏDE AL

Le syndrome néphrotique est souvent associé à une rétention hydro-sodée sévère, pouvant aller jusqu'à l'anasarque. Le traitement du syndrome œdémateux repose sur les mesures diététiques (cf. infra) et la prescription d'un diurétique de l'anse en première intention, à posologie croissante. De fortes doses (allant jusqu'à 500-1000 mg/j de furosémide) et le recours à la voie IV sont souvent/parfois nécessaires. En cas de syndrome œdémateux réfractaire, la combinaison de différentes classes de diurétiques (diurétique de l'anse + thiazidique et/ou anti-aldostérone ou modamide) est à considérer, au besoin en demandant un avis néphrologique.

Le syndrome néphrotique expose au risque de complications thrombo-emboliques. L'indication d'une anticoagulation doit être évaluée de façon prudente dans l'amylose AL, en raison du risque hémorragique lié à un déficit possible en facteur de coagulation (facteur X le plus souvent), qui doit être systématiquement recherché, et à l'infiltration des capillaires par les dépôts amyloïdes. Une anticoagulation efficace est à considérer en cas d'hypoalbuminémie profonde (< 20 g/l) ou lorsque la protéinurie dépasse 10 g/jour, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque d'évènements thromboemboliques (obésité sévère, anomalie génétique connue, insuffisance cardiaque, immobilisation prolongée) mais avec extrême prudence et en l'absence d'atteinte digestive symptomatique. Le traitement repose initialement sur l'utilisation d'héparine non fractionnée (ou de bas poids moléculaire si le DFG est ≥ 30 ml/min) avec un relais éventuel par antivitamine K. La place des anticoagulants oraux directs, chez les patients avec une clairance $>$

15 ml/min est en cours d'évaluation notamment sur les risques hémorragiques mais semble plutôt favorable.⁸⁶

Le syndrome néphrotique expose également au risque de dénutrition, justifiant un bilan nutritionnel systématique. Il accroît le risque d'infection et impose la mise à jour des vaccinations (antigrippale annuelle, antipneumococcique). Il s'accompagne d'anomalies du bilan lipidique qui augmentent le risque cardio-vasculaire et doivent être prises en charge par des mesures diététiques et la prescription d'hypolipémiants.

Enfin, le syndrome néphrotique dans l'amylose AL persiste parfois chez des patients avec une insuffisance rénale chronique avancée, voire prise en charge en dialyse. Ces situations sont rares, mais amènent parfois à discuter une embolisation des artères rénales, dont l'indication doit être systématiquement discutée en RCP.

Le traitement anti-protéinurique

L'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2) n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'amylose AL sur la préservation de la fonction rénale à moyen ou à long terme. Par ailleurs, le clinicien doit être très prudent lors de la prescription de ces molécules dans un contexte d'amylose (que l'indication soit rénale ou cardiaque), car il s'agit souvent de patients hypotendus (neuropathie autonome, insuffisance surrénalienne ou hypovolémie par fuite capillaire), l'introduction de ces molécules risquant d'aggraver ces symptômes. Il faut prévenir le patient sous IEC ou ARA2, que ce traitement doit être suspendu en cas d'évènement intercurrent, tel une diarrhée ou une autre cause de déshydratation. En effet, la survenue d'une hypovolémie chez un patient traité par inhibiteurs du système rénine/angiotensine peut exposer au risque d'insuffisance rénale aiguë sévère, le plus souvent transitoire mais parfois définitive, notamment si le patient reçoit un traitement diurétique.

Le traitement anti-hypertenseur

L'hypertension artérielle est rarement sévère chez les patients atteints d'amylose AL, souvent hypotendus au moment de la découverte de la maladie. Si le patient est hypertendu, le choix du traitement doit prendre en compte les autres manifestations, en particulier l'existence d'une cardiopathie amyloïde (cf. supra). La restriction sodée est à mettre en place, et les médicaments à utiliser en première intention sont les diurétiques, renforcés par un IEC ou un ARA2 en cas de réponse insuffisante, et sous surveillance clinique et biologique étroite.

L'ajustement du régime alimentaire

La restriction protidique habituellement proposée dans l'insuffisance rénale chronique ne doit pas être systématique dans l'amylose rénale. En effet, les patients néphrotiques présentent une hypoprotidémie qui nécessite le maintien d'apports protidiques alimentaires suffisants (0.8 à 1g/kg/jour, en ajoutant 1g par gramme de protéines perdues dans les urines). Quant aux apports sodés, ils doivent être limités (si possible à moins de 2g/jour) lorsqu'il existe des œdèmes importants, mais ils doivent être ajustés aux pertes quotidiennes lorsqu'il existe une diarrhée chronique. La restriction hydrique ne doit être imposée qu'en présence d'une hyponatrémie.

L'éviction des médicaments néphrotoxiques

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer à un patient ayant une insuffisance rénale chronique tout médicament néphrotoxique (tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les aminosides). Par ailleurs, les examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés ne doivent être proposés qu'en cas d'urgence sans alternative diagnostique et précédés d'une hydratation préalable pour limiter la toxicité tubulaire de ces molécules, en particulier lorsqu'elles sont prescrites chez un patient insuffisant rénal et/ou en hypovolémie.

Le contrôle des autres facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires

Le contrôle de l'équilibre glycémique en cas de diabète sucré, l'arrêt du tabac, la prise en charge d'une dyslipidémie (souvent aggravée par le syndrome néphrotique) sont des éléments importants pour ralentir la progression de la néphropathie et limiter le risque cardiovasculaire.

La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale

Le recours à l'épuration extra rénale peut être envisagé en cas d'insuffisance rénale terminale et l'hémodialyse sera préférée à la dialyse péritonéale en présence d'un syndrome néphrotique persistant sévère, ou chez les patients en cours de chimiothérapie en raison du risque de péritonite. Le pronostic des patients dialysés avec une amylose AL est globalement sombre, avec une mortalité de 72% à 13 mois dans une cohorte française de 267 patients. Il est cependant variable selon les patients, car il dépend de la qualité de la réponse hématologique, de l'âge, et de la sévérité et du type d'atteinte associée. Les patients avec une cardiopathie amyloïde évoluée, ou une neuropathie autonome sévère ont une survie faible en dialyse chronique.

La transplantation rénale est envisageable et donne de bons résultats chez des patients sélectionnés, sans atteinte extra-rénale sévère, et qui ont une réponse hématologique profonde (TBRP ou RC) et stable au moment de la procédure. Les données de séries récentes indiquent que les résultats à long terme sont comparables à ceux d'autres groupes à risque (patients âgés ou diabétiques), en termes de survie des greffons et des patients, atteignant plus de 10 ans chez les receveurs avec une très bonne réponse partielle ou une réponse complète. Un délai d'au moins 6 mois entre la fin de la chimiothérapie et la transplantation est recommandé pour limiter le risque infectieux. La récurrence sur le greffon doit être dépistée par la surveillance régulière des taux de chaînes légères libres sériques et de la protéinurie, avec biopsie au moindre doute. Elle conduit rarement à la perte du greffon, lorsque qu'une chimiothérapie efficace est réintroduite. L'amylose récidive sur le greffon chez environ 15% des patients avec une TBRP ou plus à la greffe, contre 60% des patients avec une réponse hématologique partielle ou non répondeurs. Les patients avec une amylose AL ont un risque de rejet similaire à la population habituelle des transplantés rénaux. Le risque de complications infectieuses et néoplasiques secondaires apparaît plus élevé, et corrélé à la durée et aux nombres de lignes de chimiothérapie administrées. La transplantation à partir d'un donneur vivant est possible, couramment pratiquée aux USA avec de bons résultats dans les séries américaines. Elle présente outre les avantages habituels, celui de pouvoir programmer la transplantation dans des délais optimaux après la fin de la chimiothérapie.⁸⁷

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE ET AUTONOME

Le traitement de la douleur liée à la neuropathie périphérique repose sur les recommandations du NeuPSIG.⁸⁸ En première ligne de traitement, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la serotonine-noradrénaline, la prégabaline, et la gabapentine peuvent être utilisés.

En seconde ligne des patchs anesthésiant et des antalgiques de palier 2 peuvent être prescrits, et en troisième ligne des opiacés.

L'hypotension orthostatique secondaire à la neuropathie autonome est responsable d'une morbidité importante et peu de traitements efficaces sont disponibles. Il faut maintenir un taux d'hémoglobine correct (> 11 g/dl) avec éventuellement l'utilisation d'EPO. On peut proposer le port de bas de contention et un traitement par midodrine 2,5 mg ×3/jour, à augmenter jusqu'à 10 mg ×3/jour. La fludrocortisone peut être essayée mais elle est souvent mal tolérée car elle favorise la rétention hydro-sodée. La droxidopa (prodrogue de la noradrénaline) est généralement efficace et bien tolérée. Le traitement s'administre à la posologie de 100 mg x 2/j per os initialement, à augmenter en fonction de la réponse clinique.

Tableau 2: Traitement symptomatique des atteintes viscérales dans l'amylose AL

Atteinte cardiaque :	
Médicaments contre-indiqués,	Inhibiteurs calciques à effets cardiaques.
Utilisables dans des situations très spécifiques et après avis spécialisés :	Digitaliques en cas de troubles du rythme auriculaire avec réponse ventriculaire rapide
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
	Bétabloquants
Médicaments utiles :	Amiodarone en cas de troubles du rythme Anticoagulation efficace si troubles du rythme auriculaire
	Diurétiques de l'anse en première intention, souvent à fortes doses (jusqu'à furosémide 500 mg/jour) si dyspnée ou œdèmes. La dose est à adapter par le patient en fonction de son poids de façon quotidienne. En cas de syndrome œdémateux réfractaire, la combinaison de différentes classes de diurétiques (diurétique de l'anse + thiazidique et/ou anti-aldostérone ou modamide) est à considérer, au besoin en demandant un avis néphrologique.
Transplantation cardiaque à considérer si sujet jeune avec cardiopathie stade IIIb et sans atteinte extra-cardiaque sévère, précédée ou suivie d'un traitement du clone sous-jacent. Prendre l'avis d'une équipe ayant l'expérience de la greffe cardiaque dans ce contexte.	
Atteinte rénale :	
Médicaments utiles :	Diurétiques de l'anse et/ou thiazidiques et/ou épargneurs de potassium si œdèmes liés au syndrome néphrotique,
	Anticoagulation efficace à discuter si hypoalbuminémie profonde (< 20g/l)
Hémodialyse ou dialyse péritonéale si insuffisance rénale avancée	
Transplantation rénale à considérer, en l'absence d'atteinte extra-rénale sévère, et après obtention d'une très bonne réponse partielle hématologique	
Hypotension orthostatique :	
Médicaments utiles :	Midodrine 2,5 mg 3 fois par jour, à augmenter jusqu'à 10 mg 3 fois par jour
	Fludrocortisone (souvent mal tolérée, rétention hydro-sodée)
	Droxidopa (prodrogue de la noradrénaline): 100 mg x 2/j per os initialement, à augmenter en fonction de la réponse clinique

EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE

Des travaux sont en cours, en lien avec les associations de patients, afin de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique s'adressant à tout patient porteur d'une amylose et à ses aidants. Ces travaux ont abouti à la création de trois ateliers d'éducation thérapeutique : Mieux comprendre l'amylose, les traitements médicamenteux et le suivi.

Depuis début 2022 le centre national de référence a initié ces ateliers auprès des patients en présentiel. Les objectifs sont maintenant d'étendre ce programme aux centres de compétence et en distanciel.

CONTRACEPTION, GROSSESSE, ALLAITEMENT ET AMYLOSE AL

Toutes les patientes en âge de procréer recevant un traitement anti plasmocytaire ou lymphocytaire doivent être placés sous contraceptifs oraux et/ou mécaniques. Un plan de gestion des risques est obligatoire sous IMiDs. Une information doit être réalisée avant tout protocole de « chimiothérapie ».

La survenue d'une grossesse chez une patiente suivie pour une amylose AL est une situation exceptionnelle, au vu de l'âge de la population concernée. Aucune patiente de la cohorte du CRMR (depuis 2006) n'a présenté de grossesse.

RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Il existe une association de patients atteints d'amylose en France très dynamique et organisée : l'Association Française contre l'Amylose (AFCA). Un livret sur la maladie est disponible sur le site de l'association : <http://www.amylose.asso.fr/>

Des échanges entre membres atteints de la maladie sont possibles.

SUIVI

Une fois le traitement démarré, la stratégie thérapeutique est adaptée en fonction de la réponse hématologique et de la réponse clinique.

Objectifs

Le suivi aura pour objectif, outre le traitement de l'hémopathie sous-jacente, la surveillance de la fonction rénale, des facteurs pronostiques notamment le débit d'albuminurie et les dosages de chaînes légères. La tolérance et l'adhésion thérapeutique seront systématiquement vérifiées.

En cas d'atteinte cardiaque, le suivi sera à la fois clinique et biologique avec échographie cardiaque, ECG, et dosage systématique de la troponine et du NT-proBNP.

Comme pour tous les patients ayant une maladie rénale chronique, il faudra dépister et traiter les complications de la maladie rénale chronique : anémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, troubles du métabolisme phosphocalcique, carences vitaminiques, troubles osseux ; et prendre

en charge le risque cardiovasculaire. A un stade plus tardif de l'insuffisance rénale chronique, et en cas d'évolution défavorable, il faudra suffisamment anticiper la préparation aux traitements de suppléance : dialyse et/ou greffe rénale y compris la création des abords veineux car le développement de la fistule artério-veineuse peut être difficile.

La mise à jour et l'optimisation des vaccins (grippe annuelle, pneumocoque, SARS Cov2) sont particulièrement importantes pour prévenir des épisodes infectieux dans cette population fragile.

Evaluation de la réponse hématologique :

- Dosage des chaînes légères libres sériques circulantes (Freelite ou Siemens) indispensable au suivi
- Electrophorèse des protides sériques et urinaires
- Immunofixation ou immunoélectrophorèse des protides sériques et urinaires

La réponse hématologique est évaluée selon les critères internationaux de 2010 (ANNEXES)

Evaluation de l'atteinte des organes :

- Troponine, BNP ou NT-proBNP,
- Créatininémie, protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, protéinurie des 24 heures, bandelette urinaire , échographie rénale (atteinte rénale) au diagnostic ou en cas de dégradation rapide de la fonction rénale
- Echographie cardiaque avec mesure du septum interventriculaire en diastole et du strain longitudinal, ECG, +/- IRM cardiaque, +/- holter ECG (en cas d'atteinte cardiaque)
- Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubine (atteinte hépatique)
- Radiographie pulmonaire
- Echographie abdominale avec mesure du foie et de la rate
- Bilan de coagulation avec dosage du facteur X
- +/-EMG (électromyogramme)
- Ferritinémie (recherche de saignements digestifs)
- TSH/ LDH/ uricémie

La réponse d'organe est évaluée selon les critères internationaux (cf ANNEXES)

QUESTIONS NON RESOLUES, ETAT DE LA RECHERCHE

Malgré l'amélioration nette de la survie ces dernières années grâce aux nouvelles molécules, il n'existe à ce jour aucun traitement permettant une élimination rapide des dépôts dans l'amylose AL. Les traitements efficaces utilisés actuellement agissent en réduisant la production de la protéine amyloïdogène, permettant à l'organisme d'éliminer de façon lente les dépôts existants. Des recherches sont en cours pour développer des stratégies permettant d'accélérer le catabolisme tissulaire des dépôts. Une molécule qui diminue la concentration sérique en substance P (SAP), visant à en appauvrir les dépôts amyloïdes et donc à les rendre plus accessibles à la protéolyse, a été essayée chez l'homme. Son association à des anticorps reconnaissant la SAP qui ciblent les dépôts d'amylose et permettent leur élimination en recrutant

les cellules phagocytaires, bien qu'efficace dans des modèles murins, n'a pas fait la preuve de son efficacité chez l'homme. Des essais basés sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant un épitope conformationnel des fibrilles amyloïdes sont également en cours.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Duhamel S, Mohty D, Magne J et al. Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population- based study. *Blood*. 2017;130 (Sup 1):5577.
- 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;349,583-96.
- 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):1755.
- 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.
- 7) 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, 2132–42.
- 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*. 2014;52,11:1517-31.
- 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; 9(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;20:155–62.
- 14) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016 ;133:2404–12.
- 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;22:3751–7.
- 16) Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke Set 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;121:3420–7.
- 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):215-23.
- 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 (Baltimore)*. 2003;82(5):291-8
- 22) Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 pts. *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 localized 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):1852-64.
- 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;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;5(3):145-53.
- 29) Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015;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;27(1):59-66.
- 31) 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):1734-43.
- 32) 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):1135-43.
- 33) 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):1373-82.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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):e493-9.
- 37) 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.
- 38) 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.

- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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):e165-8.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) Manwani R, Sachchithanantham S, Mahmood S, et al. Treatment of IgM associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood.* 2018;132(7): 761-4.
- 50) 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.
- 51) Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica.* 2007;92(10):1302-7.
- 52) Kastiris 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.
- 53) Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala 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.
- 54) Kastiris 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.

- 55) Palladini G, Sachchithanantham 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.
- 56) 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.
- 57) Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58.
- 58) Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev*. 2018;26(3):122-9.
- 59) Dispenzieri A, Kastiris 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.
- 60) Rosenbaum CA, Ozbek U, Sanchez L, et al. A Phase 1/2 Study to Assess Safety and Dose of Ixazomib in Combination with Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed AL Amyloidosis. *Blood Adv*. 2022; 6(18):5436-39.
- 61) Muchtar E, Gertz MA, Laplant B, et al. Phase 2 Trial of Ixazomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Previously Untreated Light Chain Amyloidosis. *Blood Adv*. 2022;6(18):5429-35
- 62) 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 (Sup1): 1908.
- 63) Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham 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.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) Specter R, Sanchirawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):881-6.
- 67) Milani P, Sharpley F, Schonland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with R/R AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders*. 2020;27(4):231-6.
- 68) Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012;119(23):5397-404.
- 69) Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017;130(7):900-2.
- 70) Sanchirawala 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.
- 71) 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.
- 72) 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;96(6):1546-77.

- 73) 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 (7):1-15.
- 74) 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(Sup1): 2730.
- 75) 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):259-66.
- 76) Parker TL, Rasenthal A, Sanchawal V, et al. A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for Patients with Previously Treated AL Amyloidosis (SWOG S1702). *Blood*. 2020;136 (Sup 1):20–1.
- 77) Gupta VA, Barwick BG, Matulis SM, et al. Venetoclax sensitivity in multiple myeloma is associated with B-cell gene expression. *Blood*. 2021;137(26):3604-15.
- 78) 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.
- 79) 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):674-7.
- 80) 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.
- 81) 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;76:183-7.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) 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): 1578-84.
- 85) Villesuzanne C, Harel S, Talbot A, et al. Overview of the French Practice: Therapeutic Strategies in Patient's First Relapse or Refractory Non-IgM AL Amyloidosis. *Blood* 2018;132 (Sup 1): 3297.
- 86) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
- 87) Havasi A, Heybeli C, Leung N, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood Cancer J*. 2022;12(8):119.
- 88) 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.

ANNEXES

ANNEXE 1 : STADES DE LA MAYO CLINIC – SCORE EUROPEEN MODIFIE

Stade I : Taux sériques de NT-proBNP et Troponine normaux

Stade II : Élévation du taux sérique de NT-proBNP ou de Troponine

Stade III : Taux sériques de NT-proBNP et de Troponine augmentés

Stade IIIa : NT-proBNP ≤ à 8500 ng/l

Stade IIIb : NT-proBNP > à 8500 ng/l

Stade IV : idem ET dFLC>180

Valeurs seuils:

NT-proBNP : 332ng/L ; BNP: 100ng/L

Troponine cTnT : 0.035 µg/L ; hs cTnT : 0.070 µg/L ; cTnT : 0.1 µg/L

dFLC: 180 mg/l

Definition	Stage	HR for OS	Median OS, months	Ref. No.
<i>Mayo Clinic, 2004 [10]</i> One higher stage each for elevated troponin and elevated NT-proBNP ¹	I	Reference	130	35
	II	2.3	54	
	III	6.4	10	
<i>Mayo Clinic, 2012 [15]</i> One higher stage each for elevated troponin, elevated NT-proBNP, and elevated dFLC ²	I	Reference	130	35
	II	1.8	72	
	III	3.7	24	
	IV	7.1	6	
<i>European modification [26, 60]</i> Derived from Mayo 2004: stage I–II correspond, stage III separated by additional NT-proBNP >8,500 ng/L	I	Reference	130	35
	II	2.4	54	
	IIIa	4.2	24	
	IIIb	11.3	4	

Thresholds for biomarkers are reported based on proposed modifications of the staging systems [29].

¹ cTnT >0.035 µg/L or cTnI >0.1 µg/L or hsTnT >54 pg/mL; NT-proBNP >332 ng/L.

² cTnT >0.025 µg/L or cTnI >0.1 µg/L or hsTnT >54 pg/mL; NT-proBNP >1,800 ng/L; dFLC >180 mg/L.

ANNEXE 2 : CRITERES DE REPONSE HEMATOLOGIQUE

La réponse hématologique est évaluée selon les critères internationaux de 2010:

- Réponse complète (CR): Normalisation de la concentration sérique des chaînes légères et immunofixation sérique et urinaire négatives
- Très bonne réponse partielle (TBRP): Différence entre la concentration sérique de la chaîne légère impliquée et de la chaîne légère non impliquée (dFLC) <40mg/L
- Réponse partielle (PR): Diminution de la dFLC>50%
- Progression: Augmentation de la dFLC>25%

Criterion	Definition	Timepoint	Outcome	Ref. No.
aCR	No evidence of involved M component by serum and urine IFE; FLC ratio normal	3 months 6 months	Reference for HR	43, 72
VGPR	If initial dFLC ≥50 mg/L: dFLC <40 mg/L	3 months 6 months	HR 2.67	37, 72
PR	If initial dFLC ≥50 mg/L: 50% reduction	3 months 6 months	HR 6.24	43, 72
No response	All other	3 months 6 months	HR 12.34	72
Low-dFLC PR	If initial dFLC 20–50 mg/L: dFLC <10 mg/L	3 months 6 months	Renal/cardiac response as good as with aCR	2, 14, 73–75
Progression/relapse	From CR, any detectable monoclonal protein or abnormal FLC ratio (iFLC must double) From PR or stable response, 50% increase in serum M protein to >0.5 g/dL or 50% increase in urine M protein to >200 mg/day (visible peak) or dFLC increase of 50% to >100 mg/L		Expert opinion	43
<i>Perspective</i> Stringent dFLC response	If initial dFLC ≥20 mg/L: dFLC <10 mg/L	6 months	Favorable OS, TNT and cardiac response compared to CR or VGPR	76
Stringent CR ¹ /MRD negative	aCR + no evidence of clonal plasma cells in BM by multiparametric flow cytometry ²	100 days post-ASCT	Longer PFS, better organ response compared to aCR (statistically non-significant)	77–80

CR, complete response; aCR, CR criterium for AL; VGPR, very good partial response; PR, partial response; OS, overall survival; TNT, time to next treatment; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio for death (hematologic and cardiac response) or dialysis (renal response); IFE, immunofixation electrophoresis; FLC, free light chains; iFLC, involved FLC; BM, bone marrow; dFLC, difference of involved minus uninvolved FLC; MRD minimal residual disease.

¹ Monoclonality established by immunohistochemistry, morphology, and flow cytometry.

² Currently reported sensitivity: 1 in 1×10^4 to 2×10^5 .

ANNEXE 3 : CRITERES DE REPONSE D'ORGANE

Réponse Cardiaque

Nécessite l'un des éléments suivants :

- Diminution ≥ 2 mm de l'épaisseur moyenne du septum intraventriculaire en échocardiographie
- Augmentation ≥ 20 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
- Diminution de ≥ 2 grades dans la classification fonctionnelle de la New York Heart Association sans augmentation de l'utilisation de diurétiques ni augmentation de l'épaisseur de la paroi
- Réduction (≥ 30 % et ≥ 300 ng/L) du NT-proBNP chez les patients dont le DFG est ≥ 45 ml/minute/1,73 m²

Maladie progressive

Nécessite l'un des éléments suivants :

- Augmentation ≥ 2 mm de l'épaisseur de la paroi intraventriculaire par échocardiogramme par rapport à l'évaluation de base
- Diminution ≥ 10 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Augmentation de ≥ 1 grade dans la classification fonctionnelle de la New York Heart Association

Réponse Rénale

Nécessite les éléments suivants (Critères 2014) :

- Diminution ≥ 30 % de la protéinurie des 24h ou obtention d'une protéinurie $< 0,5$ g/jour, en l'absence de diminution du DFG ≥ 25 % par rapport à la valeur initiale

Maladie progressive

- Diminution du DFG ≥ 25 % par rapport à la valeur initiale

Réponse Hépatique

Nécessite tous les éléments suivants :

- Diminution ≥ 2 cm de la flèche hépatique en cas d'hépatomégalie (foie > 15 cm)
- Diminution ≥ 50 % et/ou normalisation du taux sérique de phosphatase alcaline (PAL)

Maladie progressive

Nécessite les éléments suivants :

- Augmentation ≥ 50 % du taux sérique de PAL

Réponse neurologique:

Neuropathie Périphérique

Nécessite l'un des éléments suivants :

- Résolution des résultats physiques anormaux
- Résolution ou amélioration des résultats anormaux de l'électromyographie (EMG) et/ou de la vitesse de conduction nerveuse

Maladie progressive

Nécessite l'un des éléments suivants :

- Aggravation des signes physiques
- Aggravation des résultats de l'EMG et/ou des vitesses de conduction nerveuse

Neuropathie Végétative

Résolution de l'hypotension orthostatique symptomatique

Maladie progressive

Aggravation de l'hypotension orthostatique symptomatique

Criterion	Definition	Timepoint	Outcome	Ref. No.
<i>Cardiac response</i>				
NT-proBNP response	If baseline NT-proBNP ≥ 650 ng/L: decrease of $>30\%$ and >300 ng/L.	3 months 6 months	HR 0.23	12, 72
NT-proBNP stable	No increase or decrease of NT-proBNP	3 months 6 months	Reference for HR	72
NT-proBNP progression	NT-proBNP increase of $>30\%$ and >300 ng/L.	3 months 6 months	HR 4.36	12, 72, 81
cTn progression	$>33\%$ increase in cTn	6 months	HR 2.27	72
NYHA class response	If baseline NYHA class 3 or 4: $\geq$ two-class decrease	6 months	HR 0.28	72
EF progression	$\geq 10\%$ decrease in EF	6 months	HR 1.95	72
<i>Renal response</i>				
Renal response (Palladini et al. [37])	$\geq 30\%$ decrease in proteinuria or drop of proteinuria below 0.5 g/24 h in the absence of renal progression	3 months 6 months	HR 0.25	37
Renal progression (Palladini et al. [37])	$\geq 25\%$ decrease in eGFR	3 months 6 months	HR 4.74	37, 43
Renal response (Kastritis et al. [69]) ¹	Reduction of 24-h UPr/eGFR ratio by at least 25% from baseline and below 100 (if ≥ 100)	3 months 6 months	ESRD within 2 years: 0 vs 24% 0 vs. 22%	69
Renal progression (Kastritis et al. [69]) ¹	Increase of 24-h UPr/eGFR ratio by at least 25% from baseline or ≥ 100	3 months	ESRD within 2 years: 22 vs 2.5%	69
<i>Hepatic response</i>				
Hepatic response	50% decrease in abnormal alkaline phosphatase (AP) value Decrease in liver size radiographically at least 2 cm		Expert opinion	43
HR, hazard ratio for death (hematologic and cardiac response) or dialysis (renal response); cTn, cardiac troponin; ESRD, end-stage renal disease.				
¹ Validation pending.				

ANNEXE 4 : PROTOCOLES de TRAITEMENTS

PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE

MDex : Cycles de 28 jours

MELPHALAN 10 mg/m²/j J1 à J4 per os (en l'absence d'insuffisance rénale)
DEXAMETHASONE 40 mg/j J1 à J4 per os (20 mg si fragile ou âge > 70 ans)
(dose de melphalan du cycle suivant à adapter en fonction de la numération à J14)

VMD/BMDex: Cycles de 35 jours

VELCADE 1,3 mg/m²/j J1, J8, J15 et J22 SC
MELPHALAN 10 mg/m²/j J1 à J4 per os (en l'absence d'insuffisance rénale)
DEXAMETHASONE 40 mg/j J1 à J4 per os (20 mg si fragile ou âge > 70 ans)

VCD : Cycles de 28 à 35 jours suivant la tolérance

VELCADE 1,3 mg/m² J1 J8 J15 J22 SC.
ENDOXAN 300 mg/m² (500 mg max) J1 J8 +/-J15 (si PNN>750/mm³) per os (possible même en présence d'une insuffisance rénale)
DEXAMETHASONE per os 10 à 20 mg x 2/semaine.

DARATUMUMAB (Dex) : J1=J28

DARZALEX 1800 mg C1-C2 : J1, J8, J15, J22 SC puis C3-C6 : J1, J15 SC puis C7 et + : J1 SC
Prémédication Dexaméthasone 10mg per os C1-C2 : J1, J8, J15, J22 ; C3-C6 : J1, J15 po puis C7 et + : J1
Durée optimale non définie

Dara-VCD : Daratumumab + VCD 6 à 8 cycles

R- BORTEZOMIB : Cycles de 28 jours

RITUXIMAB 375 mg/m² IV à J1
BORTEZOMIB 1.3mg/m² SC J1, J8, J15 et J22

R- BENDAMUSTINE : Cycles de 28 jours

RITUXIMAB 375 mg/m² IV à J1
BENDAMUSTINE 90 mg/m² IV à J1-J2 ou 50 mg/m² à J1-J2 si sujet âgé ou thrombopénique

R-CD (Waldenström) : Cycles de 21 jours

RITUXIMAB 375 mg/m² IV J1.
ENDOXAN 100mg/m² x2 J1-J5 PO (1g/m² DT)
DEXAMETHASONE 20 mg IV J1 avant le RTX

Les traitements intensifs par melphalan forte dose (200 mg/m²) avec autogreffe de cellules souches sont particulièrement efficaces dans les amyloses associées à une IgM monoclonale. Ils doivent être discutés chez les patients jeunes non répondeurs sans atteinte cardiaque sévère ou autre contre-indication.

TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES ASSOCIES

Si traitement par dexaméthasone: cotrimoxazole 800/160mg, ½ à 1 cp/j 3 fois par semaine **à adapter à la fonction rénale**; en cas d'allergie, on proposera atovaquone ou aérosol mensuel de pentacarinat

Si traitement par inhibiteurs du protéasome (bortezomib ++): prophylaxie anti zostérienne obligatoire par valaciclovir 250 à 500 mg x 1 à 2 /jour **à adapter à la fonction rénale**.

Et suivant les habitudes de chaque centre : prévention des infections bactériennes par oracilline, amoxicilline ou quinolone.

Si traitement par lenalidomide ou pomalidomide: prophylaxie des thromboses identiques à celle du myélome (anticoagulants oraux ou héparine de bas-poids moléculaires, voire aspirine faible dose, en fonction des antécédents de thrombose ou des facteurs de risque)

ANNEXE 5: 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	Responsable	Téléphone	Adresse postale
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 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

Hôpital	Responsable	Téléphone	Adresse postale
Hôpital Saint Eloi	Vincent Laure Dr	04 67 33 24 18	CHRU de Montpellier - Hôpital St Eloi - Département d'hématologie clinique 80 Avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Hôpital Sant-Pierre	Zunic Patricia Dr	02 62 35 99 90	CHU Sud Réunion - Saint-Pierre - Hématologie Oncologie BP350 97448 SAINT-PIERRE DE LA REUNION CEDEX
CLCC Henri Becquerel	Jardin Fabrice Pr	02 32 08 29 09	Centre Henri Becquerel - Hématologie clinique Rue d'Amiens 76038 Rouen CEDEX
Hôpital Civil	Moulin Bruno Pr	03 69 55 05 11	CHRU de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil Service de Néphrologie et Transplantation 1 place de l'Hôpital B.P. 426 67091 Strasbourg
Hospices Civils de Lyon - Lyon Sud	Karlin Lionel Dr	04 78 86 43 09 / 43 10	CHU de Lyon Sud - Hématologie clinique 165 Chemin du Grand Revoyet 69310 Pierre-Bénite
Institut Paoli Calmettes	Stoppa Anne-Marie Dr	04 91 22 38 66 / 68	Institut Paoli Calmettes - Hématologie clinique 232, boulevard Sainte Marguerite BP 156 13273 MARSEILLE CEDEX 9

ANNEXE 6 : 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/>