

Compte rendu de la réunion des centres de référence/compétences « Amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales » le 19 janvier 2015 à Paris

La huitième réunion des centres de référence/compétences « Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales » a eu lieu le 19 janvier 2015 à l'hôpital Saint-Louis à Paris. Plus de soixante dix personnes, ont assisté à cette réunion qui a permis des échanges entre les différentes spécialistes présentes, hématologues, internistes, immunologistes, néphrologues.

Programme

Matin

Présentation et discussion de dossiers cliniques

Après-midi

Actualités sur les modèles animaux, HCDD, amylose AL, néphropathie à cylindres myéломateux. Christophe Sirac.

Stratégies d'élimination des dépôts amyloïdes :

Elimination des dépôts par une protéine chimérique. Christophe Sirac

Elimination des dépôts par ciblage de la SAP. Julian Gillmore

Exploration des étiologies des décès d'origine cardiaque par holter implantable. Julian Gillmore

Diagnostic des amyloses.

Organisation pratique des relectures, amylose et autres maladies de dépôts. Frank Bridoux

Quelques conseils pratiques: Préparation des biopsies et conditionnement pour l'envoi des échantillons. Nathalie Quellard, Sihem Kaaki, Corinne Lacombe, Julie Godet

Amylose AL : point en 2015, protocoles en cours : Arnaud Jaccard, Frank Bridoux, David Lavergne, Julien Vaidie.

Amylose AL à l'ASH 2014 et impact sur les pratiques en France

Epidémiologie des amyloses

VRD pour les patients en rechute/réfractaires

B-Mdex, Tourmaline, POEMS, MYRE. Futurs protocoles

Nouveautés dans le traitement des MGRS

Néphropathies à dépôts de C3 isolés et gammopathies monoclonales. Sophie Chauvet

Maladies de dépôts d'Ig monoclonales de type Randall. Camille Cohen

CAS CLINIQUES

Pour la 2^{ème} année consécutive la matinée était consacrée à la discussion d'observations cliniques.

1) Femme de 50 ans, MGUS lambda depuis mai 2013, novembre 2013 dyspnée stade IV NYHA, échographie et IRM en faveur amylose cardiaque, diagnostic sur biopsie myocardique. Stade III Mayo : NT-proBNP 5798 ng/l et troponine T 0,2 pg/l, 15% de plasmocytes sur le myélogramme, pas de t(4 ;14) et del 17p , pas d'autre atteinte.

Traitement par 6 cures de Velcade Endoxan corticoïdes (dexaméthasone remplacée par prednisone après bouffée délirante)

Evolution des marqueurs :

Date	CLLk	CLL	Tropo(N<0,04)	NT-PBNP
12/2013	0,7	1270	0,2	5800
04/2014	0,8	43	0,17	4150
08/2014	6	74	0,1	3800
21/10/2014	0,7	48	0,07	3250

30 octobre : transplantation cardiaque, suites simples

Questions :

Poursuite VCD ? Réponse peu probable? Melphalan autogreffe, quand ?comment ?

Commentaires :

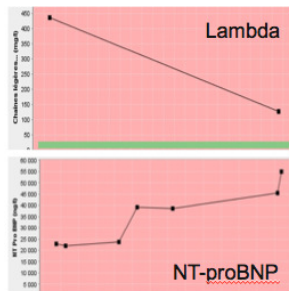
La patiente est en très bonne réponse partielle (dFLC < 40 mg/l) et en plateau depuis au moins Avril 2014. Il n'est pas utile de reprendre un traitement dans l'immédiat. Les indications pour la traiter seraient l'apparition de dépôts d'amylose au niveau du cœur greffé, l'augmentation du taux des chaînes légères vérifié sur au moins 2 prélèvements avec un taux significatif (300 mg/l ?), l'apparition d'autres atteintes d'organes.

Si un traitement devait être repris, l'intérêt d'un traitement intensif n'est pas évident, le risque de décès lié à la procédure n'étant pas négligeable (au moins 10%). Si la récurrence survient plus d'un an après l'arrêt du VCD, le même traitement peut être repris. L'association lenalidomide-dexaméthasone peut être utilisée (mais 1 cas publié de rejet aigu en transplantation cardiaque).

L'indication d'une greffe cardiaque pouvait se discuter chez cette patiente qui était en réponse cardiaque avec une baisse du taux de NT-proBNP > 30%. La meilleure indication de greffe est chez les malades les plus graves (NT-proBNP > 9500) et/ou avec des critères de gravité (TA<10 de systolique, NYHA IV, strain < 10%). La greffe doit être proposée en urgence quelquefois avant toute chimiothérapie du fait du pronostic catastrophique à très court terme chez ces patients.

Intérêt d'une greffe précoce illustré par le 2^{ème} cas clinique :

2) **Femme de 53 ans**, amylose cardiaque sévère, NYHA III, NT-proBNP > 20000, salves de TV, puis bloc sino-auriculaire complet, syndrome néphrotique et créatinine à 300 micromoles/l. Réponse rapide après début VCD (J8)



Implantation d'un pacemaker et transfert pour greffe cardiaque, décès 8 jours après par arrêt cardiaque.

Commentaires :

Si le pronostic des patients avec une amylose greffée cardiaque est proche de ceux greffés pour une autre indication, le pourcentage de patients qui décèdent en attendant la greffe est beaucoup plus important d'où l'importance, quand cela est décidé, de greffer ces patients le plus rapidement possible.

3) **Homme de 80 ans**, amylose digestive biopsiée, avec doute sur atteinte rénale, clearance à 40 ml/min, protéinurie 1,26 gr/24 h avec 35% d'albumine, PBR en attente, pas d'atteinte cardiaque, chaînes légères libres lambda 45 mg/l, kappa 20 mg/l, pas de pic monoclonal.

Commentaires :

Deux diagnostics possibles, amylose digestive localisée correspondant en général à un lymphome de bas grade avec dépôts in situ des chaînes légères sous forme d'amylose avec atteinte rénale d'autre origine (à voir avec PBR), ou amylose systémique. Conseil de refaire le dosage des chaînes légères avec l'autre test (Siemens si initial avec Binding Site ou l'inverse) pour essayer d'avoir un dosage plus informatif et recherche de chaînes légères dans les urines. Traitement si amylose digestive localisée en fonction de la symptomatologie, pas toujours nécessaire, par chimiothérapie de lymphome B de bas grade, et si amylose systémique M-Dex ou VCD. La scintigraphie au SAP marqué à l'iode serait très utile dans ce cas, mais elle n'est pas disponible en France.

4) **Femme de 66 ans**, Amylose AL kappa rénale, multiples traitements :

Traitement	Type	DXM + Velcade 1,3g/m2		DXM+Melphalan 8mg/j 4j/m		DXM + Revlimid 20mg/j 21j/m		DXM + Revlimid 15 mg/j 21j/m		?
	Durée	5 cycles		12 mois		3 cycles		9 cycles		
		08/08	12/08	02/09	02/10	10/12	01/13	07/13	04/14	12/14
Atteinte hématologique	Pic IgGK (g/l)	10,2	2,3	2,3	2,4	6,3	3,3	8,6	1	4,9
	Kappa (mg/l)	361	41	41	19,3	219	40	92	11,7	32,9
	Kappa /Lambda	86	9,2	9,2		39	17	18	2,1	

Atteinte rénale		08/08	12/08	02/09	02/10	10/12	01/13	07/13	04/14	12/14
Créatininémie (microm/l)		180	140	135	135	135	135	140	135	135
Protéinurie (g/24h)		180	40	35	35	10	10	10	10	10

Que faire maintenant ?

Commentaires :

Le traitement initial n'était probablement pas optimal, il vaut mieux associer un alkylant au Vel-Dex pour avoir une réponse plus profonde et surtout plus prolongée.

L'association Rev-Dex est une bonne option chez les patients évoluant après velcade et alkylant, la réponse peut être plus lente qu'avec les associations comprenant du velcade, mais on peut améliorer la réponse avec des traitements prolongés. Un papier a rapporté un grand nombre d'insuffisances rénales avec le revlimid chez des patients avec néphropathie amyloïde AL, mais une étude plus récente décrit au contraire une amélioration des atteintes rénales sous traitement.

Que faire actuellement ? Le patient est toujours en VGPR avec un taux de chaînes légères qui est environ 10% du taux initial. Il faut surveiller les FLC sériques et reprendre un traitement si l'augmentation se confirme (ne jamais décider d'une reprise thérapeutique sur un seul prélèvement). Quand reprendre le traitement ? Plus l'atteinte initiale était grave, plus le traitement sera repris tôt. Chez une patiente avec une atteinte rénale isolée et une fonction rénale normale, le traitement sera repris quand le taux des chaînes légères libres atteint 50% du taux initial ou s'il y a des signes d'aggravation de la maladie. Chez un patient avec une atteinte initiale cardiaque grave, le traitement sera repris beaucoup plus tôt.

Les options chez cette patiente peuvent être une association type VCD ou l'introduction d'une nouvelle drogue : pomalidomide ou bendamustine plus dexaméthasone, en ajoutant du velcade en cas de non réponse.

5) Homme de 66 ans. MGUS IgA kappa connue depuis 2010.

Janvier 2011: tassement de L2, lésions lytiques du crâne, IRM rachidienne infiltrée, Pic IgA k 29 g/l, calcium 2,6, créatinine 117 µM, Beta2 5,6, albumine? Myélogramme: 10% plasmocytes

Début chimio de type VMP pour 8 cycles avec VGPR en fin de ttt (fin 2011)

Décembre 2013: augmentation du composant monoclonal à 11g/l, majoration d'une hyperlymphocytose évoluant depuis? à 14300, Matutes 1/5

BOM: infiltration lymphocytaire petites cellules en nappe, non para trabéculaire. Rares plasmocytes et mastocytes, fibrose minime. Phénotype B CD 20+, CD10-, CD5-, CD23-

Conclusion: LNH marginal à différenciation plasmocytaire IgA

Clinique: pas d'ADP pas de SD tumoral profond

Décembre 2014: augmentation du composant monoclonal à 17g/l, majoration de l'hyperlymphocytose à 48000

Apparition d'une IRénale rapidement progressive. Créatinine 343 μ M, protU > 8 g/24h, non sélective, IgA kappa et kappa libres

Calcium 2,31: kappa s 27, 73/ lambda non dosables

PBR: Amylose AA! + nécrose tubulaire aigüe

Echo cardio compatible avec une amylose cardiaque

Troponine/ BNP normaux

CRP 26

Votre avis?

Commentaires : Les amyloses AA peuvent s'observer dans les hémopathies B quand elles sont inflammatoires, en particulier les maladies de Waldenström mais elles sont rares. S'il s'agit bien d'une amylose AA, il faut rechercher une maladie inflammatoire chronique, par exemple une dilatation des bronches avec infections répétées, et doser la SAA sérique, ce qui est possible en adressant un tube de sérum à Poitiers.

Le diagnostic des amyloses est complexe avec beaucoup de causes d'erreur. Il est conseillé s'il existe des prélèvements congelés de les envoyer à Poitiers pour typage par immunofluorescence et si possible par immunogold, de redoser les chaînes légères libres et de refaire une biopsie de graisse sous-cutanée. En l'absence de confirmation du diagnostic, envoyer les prélèvements à Magalie Colombat pour typage par protéomique.

6) **Homme de 77 ans.** Douleurs anciennes lombaires et des extrémités (surtout membres inférieurs) évoquant une neuropathie, OMI modérés, insuffisance rénale chronique découverte en mai 2014:

- Créatininémie 160 μ mol/l (Clairance 40 en MDRD)
- Absence d'hématurie
- Protéinurie 0.56 g/l (creatU 4.3 mmol/l) dont 0.07 g/l d'albumine, avec BJ kappa
- Cryoglobuline, complément, sérologies virales négatives

IgG kappa monoclonale avec pic non évaluable sur l'électrophorèse, dosage de chaînes légères libres : kappa : 470 mg/l, lambda : 18 mg/l

Myélogramme : 4% de plasmocytes, en faveur d'une MGUS

Tubulopathie proximale s'aggravant entre juin et septembre 2014:

- 1) Hypophosphatémie à 0.62 mmol/l avec phosphaturie à 17.7 puis 40 mmol/jour.
Tm phosphate bas à 0.29 (N>0.76)

Hypouricémie à 115 $\mu\text{mol/l}$ avec hyperuricurie à 5.25 mmol/jour

Glycosurie normoglycémique à 48 mmol/jour

2) Acidose métabolique discrète avec bicarbonates à 21 mmol/l et fuite rénale de bicarbonate

3) Protéinurie tubulaire avec β 2microglobulinurie à 112 000 $\mu\text{g/l}$. Kaliémie, calcémie, calciurie, magnésémie normales

Douleurs prédominant au niveau des membres inférieurs:

EMG: neuropathie axonale périphérique sensitivo-motrice des 4 membres, proximale et distale.

IRM bassin, rachis:

- cervicarthrose avec rétrécissement canalaire étagé sans signe de souffrance médullaire, absence de lésions osseuses

Ac antimyéline, neuronaux, gangliosides, aquaporines, SSA, ANCA, cryo, sérologies virales négatifs

Atteinte canalaire multiple et conflits disco-radiculaires

Neuropathie non liée à une amylose ni à la MGUS

Augmentation du remodelage osseux (ostéocalcine)

DMO normale au niveau du fémur et de l'avant-bras. PTH normale

PBR : Absence de cristaux. Nécrose tubulaire aiguë

Dystrophie des cellules tubulaires proximales

Desquamation dans la lumière

En microscopie électronique : présence de lysosomes volumineux dans les cellules tubulaires avec présence de chaînes légères kappa (immunogold).

Commentaires : diagnostic de syndrome de Fanconi à CL kappa;

Quel traitement ? Pas évident, aucune grande série, impression que les IMiD sont plus efficaces que le bortezomib.

Attention aux ostéomalacies dans les syndromes de Fanconi, responsables de douleurs osseuses faisant porter à tort le diagnostic de myélome de forte masse tumorale.

7) Femme de 58 ans. MGUS IgG lambda connue depuis 1998.

Amaigrissement 100kg \rightarrow 88kg en 2012

Diagnostic de myélome et d'amylose cardiaque en 01/2012 (biopsie myocardique)

Au diagnostic de l'amylose : BNP 1200, pic 26 g/l; chaînes légères lambda 2170mg/l, plasmocytose médullaire (22%; caryotype normal) et aspect micro-lacunaire sur TDM

Décembre 2012 VTD x 4 : VGPR (pic < 3)

Recueil CSP (état stable) et Melphalan HD (autogreffe 03/07/2013)

VTD consolidation x 2 : RC biologique (octobre 2013) mais pas d'amélioration clinique (amaigrissement; dyspnée; trouble phagiques)

juin 2014: hospitalisée en cardiologie pour dyspnée: décompensation cardiaque + TACFA cardioversion efficace : BNP 130 cTnI (-)

- ETT Aspect granité et hyperéchogène du myocarde avec strain global diminué (-16%), remodelage concentrique (masse VG indexée = 77 g/m² épaisseur pariétale 11 et 10 mm) OG dilatée (26 cm² ou 53 ml/m²) et OD non dilatée 15 cm². Cavités droites modérément dilatées, de bonne cinétique PAPS = 70 mmHg -PAPmoy = 51 mmHg
- HTAP + pneumopathie infiltrative nodulaire
- **Biopsie pulmonaire : amylose, typage impossible, étude par protéomique (Magalie Colombat) concluant à une amylose AL lambda**
- KT Droit : HTAP précapillaire pure



- Réévaluation myélome : RC hémato

A l'électrophorèse: pas de pic (immunofixation négative; dosage chaînes légères normal; répression synthèse IgA et M); pas de protéinurie significative; pas de plasmocytose médullaire; rachis et gril costal SP; pas d'atteinte osseuse notable sur TDM 20/07/2014

- 08/2014: pas de signe de défaillance cardiaque évolutive ni œdèmes (rythme régulier); **BNP 80; TnI(-)**
- **Traitement par RevDex**; prophylaxie AVK: C1 le 25/08/2014; C2 le 25/09/2014, C3 le 22/10/2014
- Début traitement HTAP par Adcirca 20 (2 - 0 - 0) le 26/09/2014;
- Evolution :

oxygénodépendance depuis novembre 2014

Réévaluation après C4: TDM thorax globalement idem (03/12/14); petite amélioration des paramètres cardiaques (troponine normalisée, BNP en baisse); C5 le 17/12/14; C6 le 13/01/2014

Questions ?

- Aggravation clinique à distance de la RC hémato ?
- Évolution dissociée entre l'atteinte cardiaque et l'atteinte pulmonaire ?
- Critères de suivi ?

Commentaires : Il est très inhabituel d'avoir une majoration des dépôts amyloïdes avec des chaînes légères normales quand elles étaient élevées au diagnostic (ici >2000 mg/l). Il n'est

pas non plus très fréquent d'avoir une amélioration cardiaque comme ici (BNP initial 1200 diminuant jusqu'à 80 sur la dernière mesure) avec une aggravation sur d'autres organes. Le traitement par REV-Dex est sûrement discutable : pas de prolifération B décelable.

Le plus probable est une aggravation de son état pulmonaire par une cause autre que l'amylose.

Julian Gillmore a signalé la fréquence des amyloses pulmonaires chez les noirs américains porteurs de la mutation V22I du gène de la transthyrétine présente chez 3.5% des noirs américains et responsable de cardiopathie amyloïde.

8) Homme de 45 ans. Juillet 2012 : apparition de douleurs thoraciques d'horaire inflammatoire, soulagées par AINS. Bilan cardiologique négatif. **Novembre 2012 - Mars 2013 :** apparition progressive de dorsalgies, de cervicalgies et d'arthralgies périphériques (genoux, poignets, hanches) invalidantes, résistant aux AINS. **Avril 2013 :** diagnostic de spondylarthrite ankylosante axiale et périphérique HLA B27 négative (évoquée devant tableau clinique et IRM)

Bilan immunologique : IgG kappa monoclonale à 16,3 g/L, sans cytopénie, sans insuffisance rénale (créat = 74 µmol), sans hypercalcémie. AAN, anti-ADN, ANCA négatifs

26/04/2013 : 1ère injection d'ETANERCEPT devant SPA résistante aux AINS

28 avril 2013 (2 jours après l'injection d'ETANERCEPT) :

fièvre, purpura rapidement extensif à l'ensemble du corps et insuffisance rénale aiguë rapidement sévère (créat à 941 µmol/L le 8 mai), avec protéinurie à 1g/g de créatininurie mixte avec présence d'une bande d'allure monoclonale urinaire.

Clinique : splénomégalie à 2 travers de doigt + adénomégalies jugulo-carotidiennes droites centimétriques

Bilan immunologique: cryoglobuline de type I (cryogel) : IgG monoclonale kappa à 108mg/l (sous-estimation du fait du cryogel), C4 effondré à 0,08g/l. AAN, anti-ADN et ANCA toujours négatifs.

Traitement par échanges plasmatiques quotidiens + corticothérapie (3 bolus de 1g de Solumédrol puis relai Cortancyl 1mg/kg/j) débuté le 7 mai.

Evolution favorable : disparition progressive des lésions purpuriques et récupération rénale (sevrage de la dialyse le 17/05, créat = 120 µmol/L).

Immunophénotypage des lymphocytes totaux : pas de monoclonalité en faveur d'une hémopathie lymphoïde

Myélogramme : moelle de bonne densité, 6 % de plasmocytes, pas de cellules lymphomateuses suspectes. Substance amorphe tapissant la moelle

Biopsie ostéomédullaire (après bolus): lignées hématopoïétiques harmonieuse (pas anomalie de maturation). Immunomarquage : discrète hyperlymphocytose B et T réactionnelle. Syndécan + = 5 % des cellules. Expression forte des chaînes légères Kappa et Lambda, avec prédominance Kappa. Conclusion : Discrète plasmocytose paraissant polytypique dans une moelle normale

Scanner TAP : Pas d'argument pour une néoplasie sous-jacente

TEP scanner (après bolus) : pas de fixation pathologique

IRM cérébrale et cervicale (13/06/13) : normale

PBR : rein de cryoglobuline de type I.

Traitement : RITUXIMAB 375 mg/m² : 4 injections juin 2013

et sevrage progressif des échanges plasmatiques (arrêt début aout) + décroissance de la corticothérapie.

Pic monoclonal à 3,6 g/l avec cryoglobuline à 499 mg/l mi juin sans cryogel

Aout 2013 (15j après arrêt échange) : nouvelle poussée : purpura et insuffisance rénale aiguë (créat. 110 à 700 µmol/L). Cryoglobuline = 4178 mg /L. Pic monoclonal à 4,3 g/L
Myélogramme : 3% de plasmocytes. Immunophénotypage = 11% de lymphocytes totaux, 0,7 % de cellules plasmocytaires

Traitement : EP quotidiens + **VCD** + prélèvement de CSH après 3 cycles (Novembre 2013)

Evolution : rémission clinique + récupération fonctionnelle rénale partielle (créat = 160 µmol/L). Evolution de la cryoglobuline et du pic monoclonal : cryo négative, pic à 2,3 g/L
Sevrage progressif des échanges plasmatiques (arrêt sept. 2013) et de la corticothérapie (arrêt oct. 2013)

Réascension 1 semaine après le dernier échange du taux de cryo à 927 mg/L et du pic à 3,4 g/L

Fin octobre 2013 : 3^{ème} poussée avec atteinte cutanée isolée, pas de dégradation de la fonction rénale (Créatinémie à 153 µmol/L). Cryoglobulinémie à 2956 mg, pic IgG à 9.3 g/l

Traitement : reprise des échanges plasmatiques (arrêt Janv. 2014) et 3^{ème} ligne de chimiothérapie par **Revlimid/Dexamethasone**

Evolution : Disparition purpura

Janvier 2014 : 4^{ème} poussée avec caractéristiques identiques

Traitement : réintensification des échanges avec arrêt du revlimid

Bilan : BOM : pas de lymphome, pas de plasmocytose significative (5%)

Echographie abdominale : persistance splénomégalie.

Scintigraphie osseuse : lésion calcifiée au niveau du lobe supérieur droit du poumon.

PET : pas de fixation pathologique

Mai 2014 : 5^{ème} poussée à expression cutané-articulaire et rénale (secondaire à un espacement des EP sur problème d'abord)

Myélogramme : plasmocytose < 10%, rares plasmocytes trinoclés, qqs atypies. Caryotype médullaire : t(4 ;14) neg et Del 17p neg

Traitement : Corticothérapie à 5mg/ jour + réintensification EP

Indication de splénectomie dans l'hypothèse d'un lymphome splénique responsable de la splénomégalie et de la sécrétion de l'Ig monoclonale

Fin Juillet 2014 : Splénectomie sous cœlioscopie : Anapath : rate normale

Mi-Aout 2014 : 6^{ème} poussée à expression cutané-articulaire et rénale (créat à 500 µmol/L) dans contexte de maintien des EP

Traitement : EP quotidiens + bolus de CT relais 1mg/kg/j et traitement intensif par melphalan 140 mg/m² + Autogreffe

Evolution: Absence de complication infectieuse ou post greffe grave (infection HHV6). Absence de rechute de la cryo en post greffe immédiat. Amélioration de la fonction rénale (creat 320 à 170 µmol/L). Amélioration clinique : état général

Traitement: Espacement des EP (1EP/sem) + décroissance CT

Fin décembre 2014 : récurrence rénale? (Récurrence des lésions purpuriques cutanées 1 semaine auparavant)

Traitement : réintensification EP

Que faire ?

Commentaires : diagnostic de MGUS IgG lambda cryoprécipitante. Pas de prolifération maligne décelable. Exemple de « small dangerous B cell clone (Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood. 2006;108(8):2520–2530) ou suivant l’acronyme défini plus récemment MGRS (Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012;120(22):4292–4295).

Le clone produisant l’IgG lambda est particulièrement résistant aux différents traitements utilisés. Il est probablement plasmocytaire et l’utilisation du Rituximab n’est pas très logique. Il est efficace dans les cryoglobulines de type II ou l’Ig est le plus souvent une IgM et les cellules la produisant CD20+ mais pas dans les cryoglobulines associées à une IgG.

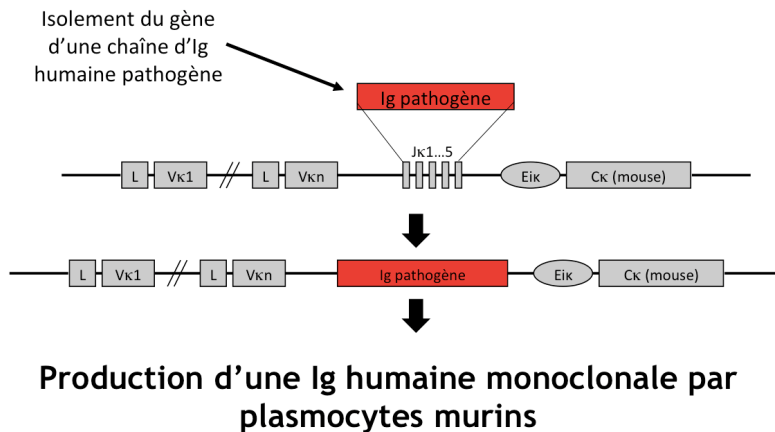
Il est impossible de laisser ce patient sans traitement vu la gravité du tableau clinique avec atteinte rénale et cutanée. Le risque d’évolution vers l’insuffisance rénale terminale est très élevé, ainsi que la probabilité de récurrence si une greffe de rein est envisagée. Par ailleurs, d’autres manifestations sont à redouter : obstruction vasculaire et nécrose, atteinte cardiaque, etc.

Options thérapeutiques : schéma à base de bendamustine ou pomalidomide et/ou nouvelles molécules quand elles seront disponibles.

Bilan des modèles transgéniques de maladies de dépôts d’Ig monoclonales (Christophe Sirac, Limoges)

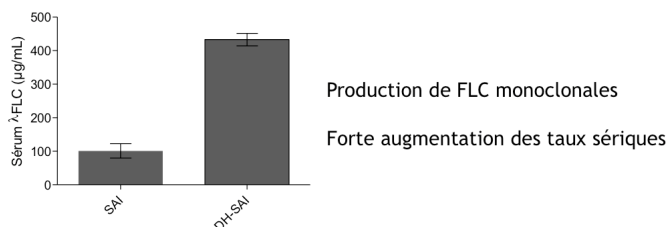
Les travaux réalisés jusqu’à aujourd’hui dans l’UMR CNRS 7276 de Michel Cogné à Limoges ont permis d’obtenir des souris transgéniques sécrétant des chaînes légères et des chaînes lourdes humanisées, par l’approche Knock-In qui consiste à remplacer le gène murin par un gène humain (chaîne légère entière ou chaîne lourde), cloné chez un patient atteint de maladies de dépôts d’immunoglobulines.

Stratégie pour la production d'Ig monoclonales humaines chez la souris



Echec de toutes les autres stratégies: insertion aléatoire, expression foie, ubiquitaire...

Quand la pathologie initiale est liée à la sécrétion d'une chaîne légère libre, du fait de la très bonne association des chaînes légères libres humaines avec les chaînes lourdes murines limitant le taux de chaînes légères libres, des souches de souris ne produisant pas de chaînes lourdes ont été utilisées (souris DH-LMP2A dans lesquelles le LMP2A de l'EBV mime le signal du BCR) permettant une augmentation très importante du taux de chaînes légères libres, souvent supérieure chez la souris aux taux sériques retrouvés chez les patients chez qui la chaîne légère avait été clonée.

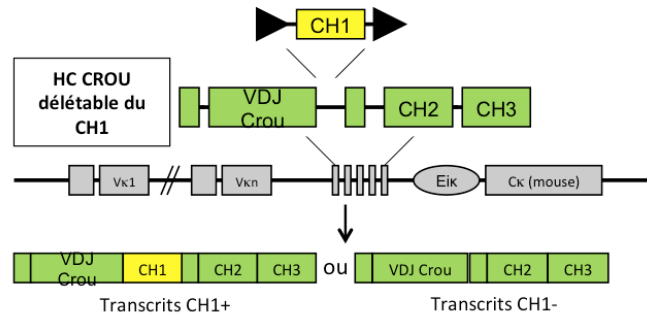


Cette approche a permis l'obtention de plusieurs modèles de maladies de dépôts d'immunoglobulines.

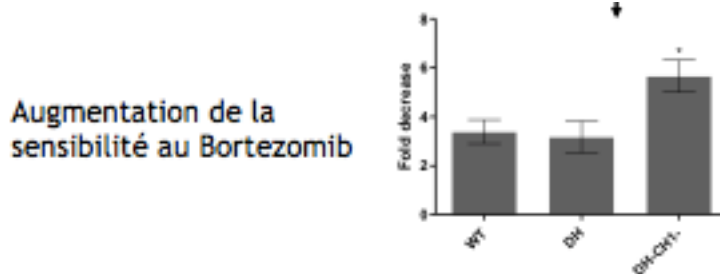
- 1) Syndrome de Fanconi reproduisant les lésions tubulaires proximales typiques (inclusions cristallines de CL kappa dans les lysosomes). Ce modèle permet d'étudier de façon précise les mécanismes physiopathologiques du syndrome de Fanconi associés aux CL monoclonales (collaboration avec le Pr Olivier Devuyst à Zurich). L'accumulation des CL responsables de SF entraîne de façon spécifique une altération de la fonction lysosomale, une diminution de l'expression des protéines mégaline et cubiline, une dé-différentiation et une prolifération des cellules tubulaires. Ces phénomènes sont très spécifiques du syndrome de Fanconi et probablement liés à la structure cristalline de la chaîne légère qui la rend résistante à la protéolyse.

- 2) Syndrome de Randall à chaîne lourde (HCDD) à partir d'un patient présentant cette pathologie rare. La chaîne lourde, pour être sécrétée hors du plasmocyte, doit être déléetée du CH1 qui permet l'accrochage sur les chaînes légères ou, à défaut, sur la BIP qui retient la chaîne lourde à l'intérieur de la cellule en l'absence de chaîne légère disponible.

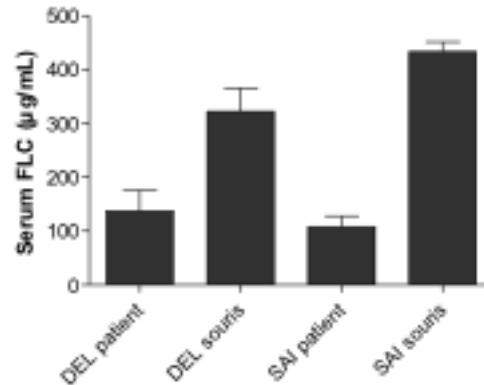
Syndrome de Randall à HC tronquées (HCDD)



Ce modèle permet de montrer le stress du réticulum endoplasmique induit par les chaînes lourdes tronquées, phénomène qui existe pour les chaînes légères d'amylose mais pas pour celle de Fanconi. Ces cellules stressées sont particulièrement sensibles aux inhibiteurs du protéasome, ce qui pourrait expliquer les différences d'activité du bortezomib entre les amyloses et le Randall où il est extrêmement actif et le syndrome de Fanconi où ce n'est pas le cas.



- 3) et 4) Des modèles de syndrome de Randall à chaînes légères (LCDD) et de néphropathie à cylindre myélomateux sont en cours de réalisation. Pour ce dernier quelques cylindres myélomateux ont été obtenus après traitement par lasilix avec un taux très faible de chaînes légères libres obtenu par transgénèse classique. La création de modèles de souris transgéniques par insertion d'une CL humaine responsable de NCM dans le locus kappa est en cours.
- 5) Amylose AL. Malgré des taux de chaînes légères sécrétées nettement supérieurs aux taux retrouvés chez les patients, aucun modèle d'amylose AL n'a pu être obtenu. Pour une seule souris, d'abondants dépôts glomérulaires ont été retrouvés mais ce résultat n'a pu être reproduit.



Plusieurs projets sont toujours en cours, reposant sur l'utilisation de différents types d'AEF (amyloid enhancing factor), la manipulation des protéines chaperonnes et la création de d'un modèle de rat transgénique.

Comme dans le modèle de Randall à chaînes lourdes, les cellules murines sécrétant une chaîne légère humaine amyloïdogène semblent beaucoup plus sensibles au velcade que les contrôles exprimant une chaîne légère humaine témoin (responsable de NCM).

Stratégies d'élimination des dépôts amyloïdes :

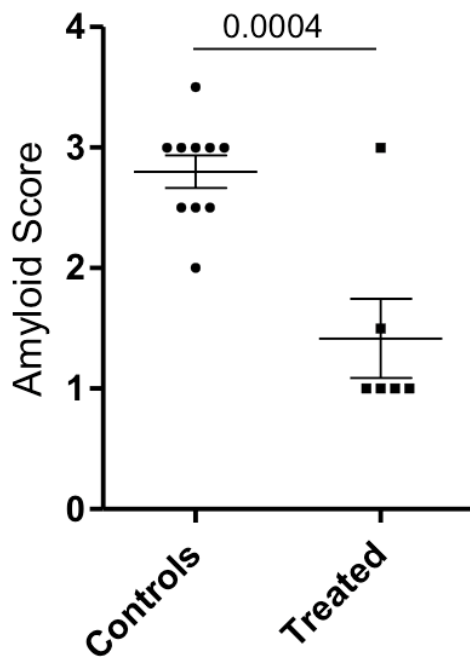
Actuellement le traitement des amyloses AL repose sur des chimiothérapies ciblant les cellules produisant les chaînes légères amyloïdogènes. Elles n'ont aucun effet sur les dépôts eux mêmes qui sont lentement éliminés si le taux des chaînes légères a suffisamment diminué pour que le catabolisme naturel des dépôts devienne supérieur à leur formation. Deux stratégies d'élimination des dépôts d'amylose ont été présentées, une en phase d'essai chez la souris et le second déjà en phase I chez l'homme.

Elimination des dépôts d'amylose par une protéine chimérique. Christophe Sirac, Limoges

Ce projet est fondé sur la capacité de la SAP de se fixer sur les dépôts amyloïdes. Une molécule chimérique contenant la SAP a été construite.

La localisation de la protéine sur la SAA a été validée sur un modèle murin d'amylose AA avec une co-localisation de la protéine avec les dépôts d'amylose.

L'efficacité pour éliminer les dépôts a été montrée sur le même modèle en injectant aux souris 3 mg de la protéine chimérique. Après 15 jours les dépôts sont significativement moins abondants par rapport aux souris contrôles.



Une optimisation du protocole de traitement est en cours. Il est envisagé d'étudier les voies et les mécanismes d'élimination des dépôts. Il existe un partenariat avec le laboratoire LFB pour optimiser l'efficacité de la protéine avant de passer à l'homme.

Elimination des dépôts d'amylose par l'association CPHPC/ anticorps anti-SAP Julian Gillmore, National Amyloidosis Centre, London, UK.

Les dépôts amyloïdes peuvent être naturellement éliminés, mais avec une cinétique lente. Pourquoi cette élimination est si lente ? Il n'y a pas d'inflammation locale ou systémique dans les amyloses mais on peut retrouver des macrophages et des cellules géantes au voisinage des dépôts.

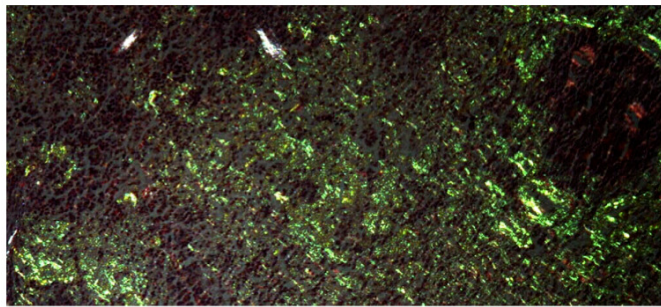
Plusieurs types de nouveaux traitements sont en expérimentation : inhibition de la fibrillogénèse avec des petites molécules ou des anticorps, la stabilisation de la forme native des précurseurs, l'inhibition de la synthèse des précurseurs par des siRNA ou des ASO. Une autre approche est d'accélérer l'élimination des dépôts existants avec des anticorps dirigés contre les fibrilles, avec des molécules désagrégeant les fibrilles ou en ciblant la SAP qui est un constituant important des fibrilles. La SAP (serum amyloid P component) est une protéine pentamérique de la famille des pentraxines proche de la CRP, synthétisée et catabolisée par les hépatocytes.

La SAP a une grande affinité pour tous les dépôts d'amylose, où elle est 2000 fois plus concentrée que dans le sérum. Il existe un équilibre entre la SAP fixée dans les dépôts et la SAP du sérum. L'affinité de la SAP pour les dépôts permet la réalisation de scintigraphies pour le diagnostic et le suivi des patients.

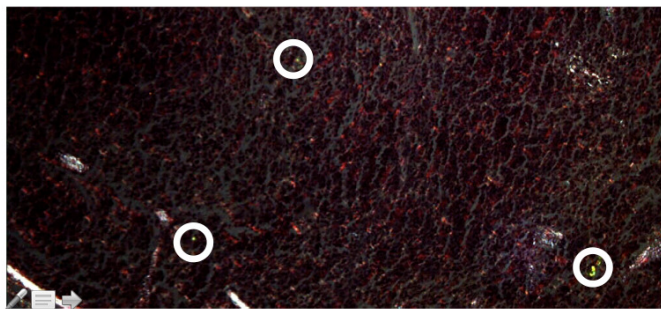
Le CPHPC est une molécule mise au point par l'équipe de M. Pepys, qui permet une captation rapide de la SAP sérique dans le foie et une disparition de la SAP du sérum. Elle a été testée

dans une étude clinique sur 31 patients sur des durées prolongées, et n'a entraîné aucun effet secondaire. Elle semble ralentir la formation des dépôts mais ne permet pas leur élimination. Surtout, elle permet l'utilisation d'anticorps anti-SAP pour cibler les dépôts. L'association de CPHPC et d'anticorps monoclonaux anti-SAP permet une élimination rapide des dépôts dans un modèle murin d'amylose.

Day 28 - post antibody



Control IgG



Anti-SAP antibody

Cette élimination semble liée au recrutement des macrophages par les anticorps fixés sur la SAP résiduelle des dépôts.

Une étude est en cours chez l'homme en collaboration avec GSK. Elle a débuté en juin 2013, 19 patients ont été inclus. Il n'y a pas eu d'effets secondaires sévères et l'efficacité semble bonne.

Implanted cardiac rhythm recorders in AL amyloidosis. Julian Gillmore, National amyloidosis centre, London, UK.

Julian Gillmore a présenté les résultats d'une étude tout récemment publiée (Eur Heart J, décembre 29) qui étudie les causes de décès cardiaque chez des patients avec une amylose AL cardiaque sévère (stade III du score de la Mayo Clinic) en utilisant un dispositif implantable (Reveal) réalisant un enregistrement en continu du rythme cardiaque. L'implantation de ce type de dispositif qui ressemble à une clef USB est simple et se fait rapidement sous anesthésie locale. Les patients disposent d'un relais à domicile relié par internet au centre de cardiologie. Ils transmettent les données enregistrées une fois par semaine et chaque fois qu'ils ont une symptomatologie cardiaque. Le projet d'étude multicentrique en France porté par Dania Mohty avec le même type de dispositif n'a pas été retenu après 3 soumissions successives au PHRC national.

Vingt patients consécutifs ont été inclus dans l'étude anglaise. Ils avaient tous un stade III de la Mayo Clinic avec un antécédent de syncope ou de pré syncope, 18 patients sur les 20 ont reçu un traitement par VCD, avec un suivi médian de 308 jours (10-399) 13 patients sont décédés, la survie médiane de l'ensemble des patients était de 61 jours. Aucun trouble du rythme n'a été détecté au moment où un patient ressentait un symptôme ; 6 troubles du rythme auriculaire ont été enregistrés et un seul épisode de tachycardie ventriculaire non soutenue. Il n'y avait aucune association entre la chimiothérapie (essentiellement CVD) et les troubles du rythme.

Le résultat majeur de cette étude est que toutes les décompensations cardiaques fatales ont été précédées par l'apparition d'une bradycardie sévère, en général associée à un bloc auriculo-ventriculaire sans que l'on sache si la bradycardie est la cause ou la conséquence de la décompensation cardiaque terminale. L'insertion de pacemaker prophylactique chez les patients avec un antécédent de syncope doit faire l'objet d'une étude par la même équipe. La non efficacité des défibrillateurs implantables pourrait être liée au réglage trop lent du pacemaker.

Cette étude renforce notre attitude en faveur de l'implantation de plus en plus fréquente de pacemaker chez les patients avec une amylose cardiaque grave, quelquefois simplement pour accélérer un rythme sinusal trop lent responsable d'un bas débit. Les bradycardies sont extrêmement mal tolérées chez les patients avec une amylose cardiaque sévère : du fait du caractère restrictif de la cardiopathie et du faible volume sanguin éjecté à chaque systole, un ralentissement du rythme cardiaque entraîne une baisse importante du débit cardiaque. Cela explique probablement l'effet négatif des B-bloquants chez ces patients.

Diagnostic et typage des maladies de dépôts :

Organisation pratique des relectures, amylose et autres maladies de dépôts. Frank Bridoux, Poitiers.

Le diagnostic d'amylose est réalisé en anatomopathologie par la coloration du Rouge Congo qui est la seule coloration spécifique ou par microscopie électronique si les dépôts sont peu abondants ou le Rouge Congo douteux.

Le typage est essentiel puisqu'il conditionne la prise en charge thérapeutique des patients. Il est principalement réalisé par immuno-marquage avec des anticorps spécifiques. Le test de Wright (résistance au permanganate) qui est peu spécifique doit être abandonné.

L'immuno-histochimie (IHC) sur coupes incluses en paraffines a un rendement de 40 à 70%, l'immunofluorescence sur coupes congelées permet d'établir le diagnostic dans 65 à 90% des cas. Il est nécessaire d'utiliser une batterie d'anticorps spécifiques dirigés contre les protéines le plus souvent à l'origine des dépôts (SAA, CL kappa et lambda, chaînes lourdes d'Ig, fibrinogène, TTR, apoAI, apoAII, lysozyme, LECT2.....).

Si les dépôts ne sont pas typés, il faut faire une recherche de mutation du gène des protéines responsables d'amyloses héréditaires en tenant compte de la clinique et de l'histoire familiale. Les prélèvements peuvent être envoyés au Dr Sophie Valleix à l'hôpital Necker.

Le typage peut également être fait à Poitiers par immuno-microscopie électronique. Les avantages de cette technique sont :

Tous types de tissus (rein, graisse abdominale)

Etude rétrospective de prélèvements

Permet d'affirmer la co-localisation du précurseur avec les fibrilles amyloïdes → distinction marquage vrai et accrochage non-spécifique

typage correct > 90% des cas

Limites

Disponibilité des anticorps, accessibilité des épitopes

Technique longue, disponibilité, coût

Si l'amylose n'est toujours pas typée la spectrométrie de masse peut être utilisée, l'analyse protéomique des dépôts après microdissection au laser représentant une nouvelle approche en matière de typage. L'analyse et l'interprétation des profils obtenus, corrélés à la clinique, permettent l'identification des protéines impliquées.

Les premiers essais sur l'amylose ont commencé en 2006 avec des examens en routine depuis 2008. A ce jour, sur près de 6000 cas analysés à la Mayo Clinic, le test est informatif à 98% et présente une sensibilité et une spécificité proche de 100% sur des cas déjà identifiés.

En France, la technique est réalisée par le Dr Magalie Colombat, Service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Foch à Suresnes. Elle est utilisée depuis 2012 et fait appel à la plateforme 3P5 de l'université Paris Descartes. Un minimum de 60000 μm^2 de coupe à 10 μm est nécessaire pour la technique, pour des résultats optimum 500000 μm^2 est préférable. Les contenants plastiques sont à proscrire en raison du risque de relargage de monomères.

Cette technique présente des avantages multiples :

- ✓ Réalisation sur tous les tissus (sauf os)
- ✓ Fragment congelé non indispensable
- ✓ Exploration de l'ensemble des protéines candidates
- ✓ Interprétation simple
- ✓ Susceptible de permettre l'identification de nouvelles protéines amyloïdes

Mais son développement est limité pour le moment :

- ✓ Technique longue → délai de rendu des résultats, 10 à 30 jours
- ✓ Besoin d'un personnel qualifié
- ✓ Technique très innovante: aucun acte à la nomenclature
- ✓ Coût global élevé

Quelques conseils pratiques: Préparation des biopsies et conditionnement pour l'envoi des échantillons. Nathalie Quellard, Sihem Kaaki, Corinne Lacombe, Julie Godet, Poitiers.

Une bonne préparation est indispensable pour une interprétation fiable.

La technique la moins invasive et la plus performante si elle est pratiquée correctement est la biopsie de graisse sous-cutanée au niveau abdominale

Technique de prélèvement de la graisse abdominale sous cutanée et préparation des échantillons

Le prélèvement de graisse abdominale est un geste peu invasif qui doit être réalisé de préférence au scalpel plutôt que par ponction aspiration à la seringue. A partir de ce prélèvement, trois types de fixation sont utilisées : glutaraldéhyde pour la microscopie électronique, Dubosq pour l'inclusion en paraffine et azote liquide pour l'immunofluorescence. Il faut plonger le plus rapidement possible les fragments dans les liquides de conservations, ces fragments devant être petits pour une bonne pénétration du fixateur.

Il est important de noter que 37% des amyloses sont typées quand les prélèvements sont inclus en paraffine alors que seulement 6% restent non typées sur des prélèvements congelés. Le prélèvement destiné à l'IF peut être conservé en sérum physiologique avant la préparation des coupes à congeler. On peut ensuite l'envoyer à 4°C, ce qui pose moins de problème logistique qu'un transport en carboglace et permet un retour plus rapide des résultats.

Pour des résultats optimaux, les coupes congelées doivent être de 7 µm d'épaisseur aussi bien pour le rouge Congo que pour l'IF. L'acétone ayant la propriété de dissoudre les graisses il ne faut jamais l'utiliser sur ce type de prélèvement pour réaliser une fixation avant de réaliser le marquage en immunofluorescence. Du fait de l'épaisseur des coupes, il peut être nécessaire, si les résultats sont négatifs, de faire une incubation pendant une nuit des anticorps avant d'affirmer qu'il s'agit d'une amylose non typée.

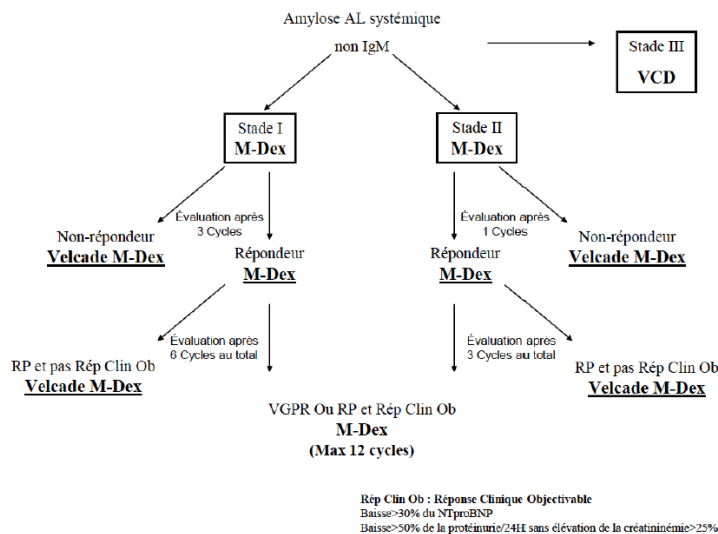
Le rendement de typage ainsi observé au laboratoire d'anatomopathologie de Poitiers pour la biopsie de graisse sous-cutanée, est équivalent à celui de la PBR qui est la biopsie de référence. Les délais peuvent être très courts.

Amylose AL : point des traitements en 2015

Amylose AL à l'ASH 2014 : Arnaud Jaccard, Limoges.

La présentation des abstracts consacrés à l'amylose AL lors de l'ASH 2014 à San Francisco a été l'occasion d'une discussion sur la prise en charge actuelle des patients en France. Celle-ci

repose sur l'arbre de décision élaboré depuis la réunion du 18 janvier 2013, pour les amyloses non IgM:

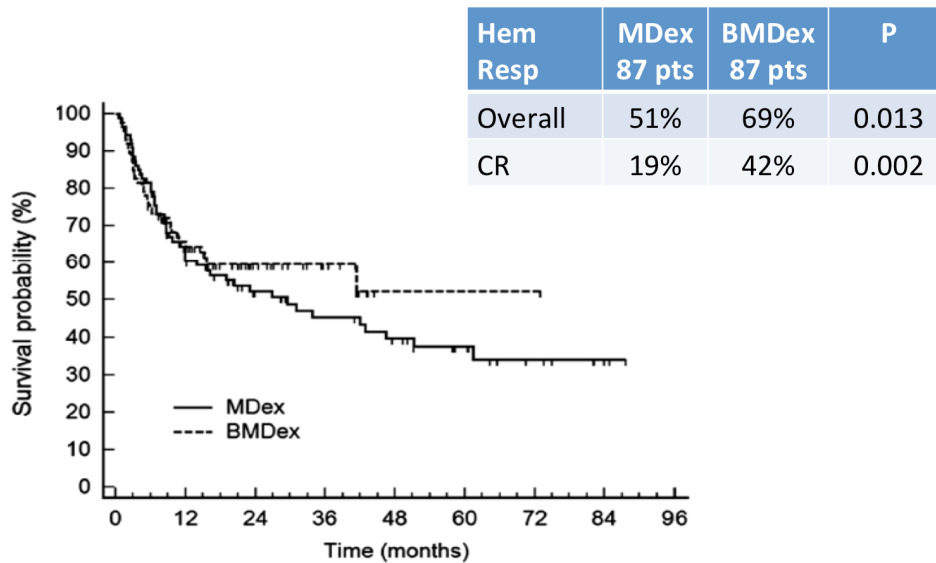


Cet algorithme repose sur la modulation du traitement suivant la gravité évaluée par le score de la Mayo Clinic basé sur les marqueurs cardiaques, ainsi que sur la réponse au traitement évaluée par le dosage des chaînes légères libres.

A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis

Un point a été fait sur ce protocole réunissant 7 pays européens. Il était présenté par E. Kastridis qui a rappelé les résultats de l'étude de cohorte comparant en Italie MDex et récemment publiée dans Leukemia. Le taux de réponse hématologique est supérieur dans le bras Bortezomib-Mdex mais il n'y a pas de différence significative de survie, les courbes semblant identiques jusqu'à 1 an.

MDex vs. BMDex a matched case-control study



Palladini, et al. Leukemia 2014

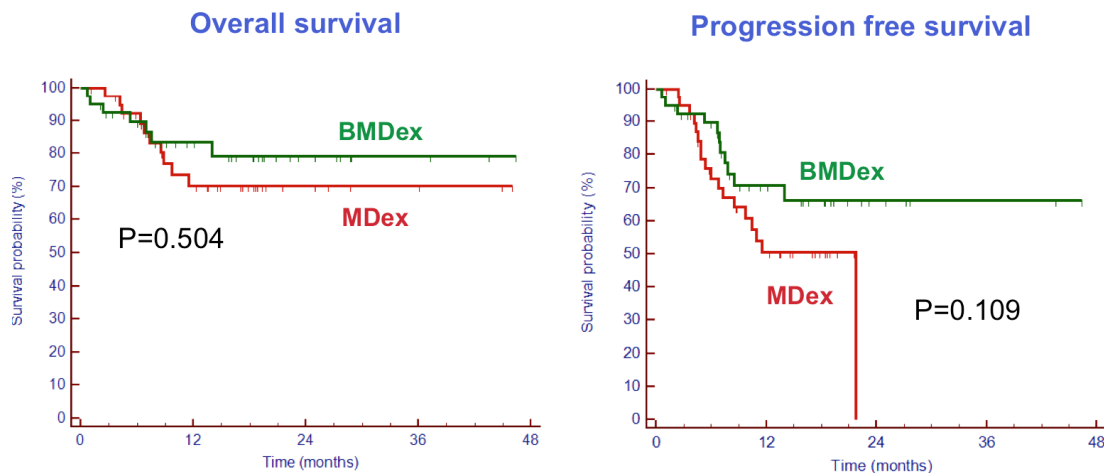
L'objectif principal du protocole randomisé est la réponse hématologique à 3 mois. Tous les patients avec une amylose AL systémique non traitée peuvent être inclus, s'ils ont une maladie mesurable (dFLC >50 mg/L ou pic monoclonal >10 g/L) et un NT-proBNP < 8500 ng/l. Les résultats présentés concernaient les 80 premiers patients inclus.

Avec une médiane de 5 cycles 52% des patients du bras MDex et 77% du bras B-MDex ont une réponse (baisse de 50% de la dFLC ou du pic).

Avec un suivi médian de 17 mois il n'y a pas de différence significative pour la survie ou la PFS même s'il y a une tendance pour une supériorité du bras B-MDex.

Survival

- 17 patients died, 10 (25%) in the MDex arm and 7 (18%) in the BMDex arm
- The median follow-up of living patients is 17 months



Dans ces 2 études, de comparaison de cohortes et randomisée, les courbes de survie restent superposables pour au moins 6 mois, laissant penser que l'attitude consistant à commencer par MDex en rajoutant le bortezomib pour les non répondeurs ne fait pas perdre de chance aux patients.

A European collaborative study of 230 patients to assess the role of CyBorD in upfront treatment of patients with Systemic AL amyloidosis

Cette étude rétrospective regroupant des patients des centres de traitement des amyloses anglais et italiens était présentée par Giovanni Palladini. Elle regroupait 230 patients naïfs traités par l'association bortezomib-endoxan-dexaméthasone (CyBorD ou VCD). Les schémas et les doses de traitement étaient variables. Le nombre médian de cycles était 4. Huit patients (soit 3%) ont eu une aggravation de leur atteinte cardiaque et 2 patients ont présenté une neuropathie douloureuse.

En intention de traiter 62% des patients ont eu une réponse hématologique avec une RC chez 22% et une VGPR chez 22%.

Avec un suivi médian de 25 mois pour les patients vivants, la survie des patients ne semble pas supérieure à celle des 145 patients français traités selon nos recommandations et présentés en poster :

A. Jaccard¹, F. Bridoux², M. Maucro³, J.L. Pellegrin⁴, O. Tournilhac⁵, M. Rousselet⁶, B. Moulin⁷, X. Lalleau⁸, D. Caillon⁹, D. Lavergne¹⁰, Z.P. Farraud¹¹
¹Hematology department, CHU Lille, France; ²Nephrology department, CHU Lille, France; ³Hematology department, CHU Clermont-Ferrand, France; ⁴Hematology department, CHU Clermont-Ferrand, France; ⁵Hematology department, CHU Clermont-Ferrand, France; ⁶Hematology department, CHU Lille, France; ⁷Hematology department, CHU Lille, France; ⁸Hematology department, CHU Lille, France; ⁹Hematology department, CHU Lille, France; ¹⁰Hematology department, CHU Lille, France; ¹¹Hematology department, CHU Lille, France

RESULTS

Table 1: Patients characteristics at diagnosis: all patients and according to the Mayo Clinic staging

Variables	All (n=145)	Stage I (n=37)	Stage II (n=53)	Stage III (n=55)
Age (Years)	67 [37-84]	63 [37-78]	68 [41-84]	70 [43-85]
older than 70 (%)	42	32	42	48
Involvement				
Heart (%)	63	13	65	93
Kidney (%)	70	81	73	59
Liver (%)	19	14	21	28
Peripheral nerve (%)	24	14	39	21
dFLC (mg/L)	203 [1-5301]	56 [1-2085]	161 [5-5301]	327 [8-3863]
NT-proBNP (ng/L)	988 [9-129283]	141 [9-275]	838 [159-12607]	8488 [1036-129283]
cTnT (µg/L)	0.020 [0.009-0.126]	0.010 [0.009-0.034]	0.020 [0.010-0.070]	0.11 [0.040-1.26]
hs-tTnT (µg/L)	0.048 [0.009-0.80]	0.010 [0.009-0.050]	0.030 [0.008-0.097]	0.11 [0.070-0.80]
Albuminemia	33 [5-52]	27 [11-48]	30 [11-52]	33 [9-48]
Creatinine (µmol/L)	102 [34-665]	90 [47-198]	96 [52-556]	128 [42-665]
Proteinuria (g/24h)	2.8 [0-25]	3.7 [0.03-16]	3.2 [0-25]	0.7 [0-15]
Alkaline phosphatase (U/L)	97 [33-3344]	69 [42-568]	85 [34-833]	108 [33-3344]

Figure 1: French consensus on Non IgM systemic AL amyloidosis

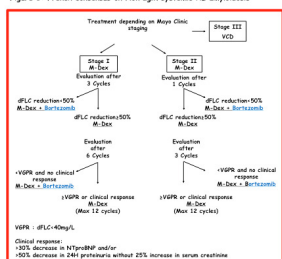


Table 2: Hematologic response in stage I and stage II patients

Hematologic response at 6 months	M-Dex alone	M-Dex-Switch	All (n=99)
OR (%)	100	82	90
PR (%)	19	36	29
VWPR (%)	43	18	29
CR (%)	38	28	33

Table 3: Hematologic response in stage III patients

Hematologic response at 6 months	All (n=40)	Surviving at 6 months
OR (%)	58	89
PR (%)	25	28
VWPR (%)	15	33
CR (%)	18	28

According to our guidelines, patients in Mayo stage I and II received Mdx with or without bortezomib. 16 patients (42%) in stage I received bortezomib and 24 (46%) of those in stage II. Median time to switch was 3.8 months (range 1.7 - 7.4) and 3.2 months (1 - 6.5) in stage I and stage II patients respectively. Median number of cycles of Mdx alone was 9 (range 1-13). Median number of Mdx cycles before the addition of bortezomib was 3 (1-7) and median number of BMdx cycles was 4 (1-8) with a total median number of chemotherapy cycles in patient receiving this association of 7 (1-8). Stage III patients treated with VCD received a median number of 2.5 cycles (range 1-11). This median number increased to 6 cycles when considering patients surviving longer than 3 months (n=38).

BACKGROUND

AL amyloidosis is a rare acquired disease in which a monoclonal free light chain deposits and aggregates as extracellular fibrils and causes organ dysfunction with a wide clinical spectrum ranging from mild symptoms to life-threatening disorders. Despite great progress, optimal treatment is still debated. Recommendations among the French network for AL amyloidosis are to adapt treatment to disease severity evaluated by the Mayo Clinic staging based on cardiac biomarkers, and then on hematological response. Stage I and II patients are given a combination of melphalan and dexamethasone (Mdx) as first-line treatment and then bortezomib is added for refractory patients after 1 cycle in those with cardiac involvement (Stage II) and after 3 cycles for those without (Stage I). Patients with severe cardiac disease (Stage III) are given a combination of bortezomib, cyclophosphamide and dex (VCD).

AIMS

To assess the results of these recommendations among the French network for AL amyloidosis

METHODS

We collected data from 146 naive patients with systemic biopsy proven AL amyloidosis who had free light chain (FLC) and cardiac biomarkers measurements, treated in 27 French centers since January 2007 following these recommendations. Clinical parameters such as age, sex, natural history and organ involvement, as well as biological parameters (FLC serum levels, NT-proBNP, troponin levels, creatinine, etc.) were systematically recorded. Patients with IgM associated AL amyloidosis were excluded.

Figure 2: Overall survival

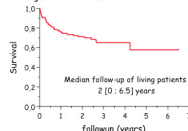


Figure 3: Survival according to Mayo Clinic staging

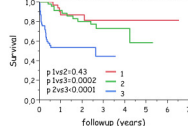


Figure 4: Survival according to age

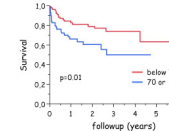


Figure 5: Survival according NT-proBNP level

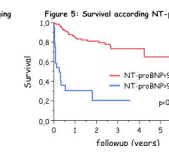


Figure 6: dFLC at diagnostic and evolution

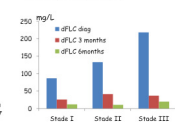
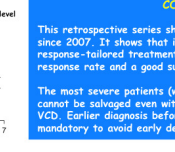


Figure 7: Survival in patients eligible for stem cells transplant



CONCLUSION

This retrospective series sheds light on the practice in France since 2007. It shows that in AL amyloidosis, a risk-adapted and response-tailored treatment, excluding ASCT, can give a high response rate and a good survival in a multicentric setting. The most severe patients (with NT-proBNP above 9500 ng/l) cannot be salvaged even with a very effective treatment like VCD. Earlier diagnosis before "terminal cardiac disease" is mandatory to avoid early deaths in the first 6 months.

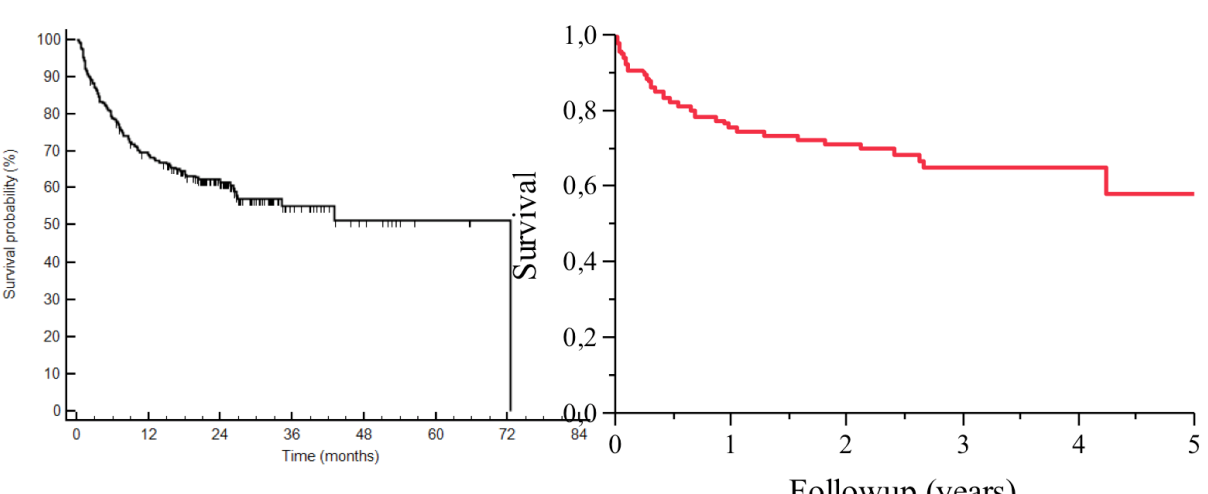
230 patients traités en Italie et à Londres par CVD

145 patients traités en France MDex +/-bortezomib ou VCD pour les stades III

Median follow-up of living patients was 25 months

Suivi pour les patients vivants 24 mois

Overall survival



Dans ces 2 séries, les patients avec un NT-proBNP > à 8500 ng/l (9500 dans la série française) ont une survie catastrophique. Par contre même chez ces patients de très mauvais pronostic le fait d'avoir une réponse hématologique améliore la survie. Dans la conclusion de la présentation il était dit : « Early stage patients (stage I) without cardiac involvement, benefit most from CyBorD ». Cela ne nous paraît pas vrai parce que ces

patients traités par MDex avec rajout de bortezomib pour les non répondeurs ont une survie tout à fait identique.

Improved Outcomes of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (AHCT) for Light Chain (AL) Amyloidosis: A CIBMTR Study

Cette étude rétrospective du CIBMTR, présentée par A. D'Souza, reprenait l'ensemble des patients ayant été autogreffés pour amylose aux EU entre 1995 et 2012. Elle montre la diminution progressive de la mortalité liée à la greffe et l'amélioration de la survie, tout cela probablement en grande partie grâce à une meilleure sélection des patients. Elle montre également que la mortalité à 30 et 100 jours est significativement plus faible dans les centres qui font plus de 4 autogreffes pour amylose par an par rapport à ceux qui en font moins. Le fait que dans notre cohorte les patients qui auraient été éligibles à la greffe suivant les critères récemment publiés par M. Gertz (BMT. 2013 ; 48 :557-61) ont une survie de 96% à 2 ans quand ils sont traités suivant nos recommandations n'incite pas à reprendre les autogreffes en première ligne.

Questions actuelles ?

Comment utiliser le test N-latex de Siemens de dosage des chaînes légères libres ? Ce test utilisant des anticorps monoclonaux est utilisé par quelques centres en France. Il paraît avoir une sensibilité et une spécificité comparables au test Freelite de Binding Site, mais ne donne pas les mêmes résultats avec des variations après traitement moins amples. Il est nécessaire que des études soient faites pour définir les critères de réponses avec ce test.

Que faire pour les stades III de la Mayo Clinic avec un NT-proBNP très élevé ? Pas de réponse évidente. Il peut leur être proposé une transplantation cardiaque d'emblée en l'absence d'autres atteintes sévères qui pourraient contre-indiquer la greffe.

Un poster de l'équipe anglaise présenté par A. Wechalekar a rapporté l'essai de 100 ou 200 mg de doxycycline, qui semble avoir une action sur les fibrilles d'amylose, chez 16 patients avec une amylose cardiaque grave. Ils ont été matchés avec 22 contrôles. Il y a eu 10 décès en 13 mois dont 9 dans le groupe contrôle. Cela demande à être confirmé.

Incidence et prévalence de l'amylose en France en 2013. Résultats préliminaires. David Lavergne, Limoges.

L'incidence et la prévalence de l'amylose AL en France restent mal connues. En collaboration avec une équipe de la CNAM (M Paita, JP Fagot et Anne Fagot-Campagna) une interrogation des bases de données françaises (DépiDC, ALD, PMSI) et la comparaison des données obtenues avec celles de la base de données du centre de référence a été réalisée pour essayer de préciser l'incidence et la prévalence de l'amylose AL en France. Cette étude est rendue difficile par le manque de précision de la nomenclature (CIM10) concernant les amyloses en général, et surtout les amyloses AL pour lesquelles il n'y a pas de code dans le CIM10.

Nous obtenons une incidence de 11 cas par million d'habitants en France avec 16% d'amylose héréditaire et 66% d'amylose AL. La prévalence est de 55 cas par million d'habitants confirmant l'allongement constaté de la durée de vie des patients atteints d'amylose.

VRD chez les patients réfractaires ou en rechute. Julien Vaide, Limoges.

Une petite série de 11 patients réfractaires ou en rechute traités par VRD a été présentée avec 7 répondeurs (64%) et 4 réponses complètes (34%). Cette approche paraît intéressante étant donné le caractère réfractaire aux traitements précédents chez 9/11 patients. Un appel a été fait pour colliger les observations.

Actualités des protocoles :

Tourmaline AL1: essai de phase III testant l'ixazomib (inhibiteur oral du protéasome) dans l'amylose : ixazomib + dex versus un traitement choisi par l'investigateur parmi 4 possibilités, 5 centres ouverts (Limoges, Nantes, Lille, Paris, Toulouse). Fin 2014, 72 patients étaient inclus. A noter que l'ixazomib vient d'avoir une reconnaissance aux EU comme médicament innovant dans l'amylose AL.

Phase III avec le NeoD001 chez les patients avec une amylose cardiaque. Cet anticorps monoclonal développé par le laboratoire Prothema reconnaît une structure conformationnelle présente sur les fibrilles d'amylose et sur les oligomères de chaînes légères amyloïdogènes circulants. Il ne reconnaît pas les chaînes légères libres non agrégées. Il a été testé dans un protocole de phase I/II avec des résultats encore très préliminaires mais encourageants et ne semble avoir aucune toxicité. Il pourrait être intéressant dans les amyloses cardiaques en supprimant les oligomères de chaînes légères qui sont probablement très toxiques pour le myocarde.

Une étude de phase III internationale contre placebo va démarrer. Elle devrait inclure 236 patients naïfs avec une amylose cardiaque. Les patients doivent recevoir un traitement comprenant du bortezomib associé à une injection mensuelle de l'anticorps ou de placebo. Le recrutement des centres français est en cours.

POEMS : essai de phase I/II testant le lénalidomide pour le traitement du syndrome POEMS : une trentaine de centres sont ouverts, 32 patients sont inclus. Les résultats des 27 premiers patients ont été présentés en communication orale à l'ASH avec de bons résultats et en particulier des réponses rapides neurologiques.

Pour participer à l'étude: fabienne.auroy@CHU-Limoges.fr ; 05 55 05 86 33.

Nouveautés dans le traitement des MGRS

Néphropathies à dépôts de C3 isolés et gammopathies monoclonales. Sophie Chauvet.

Les glomérulopathies à dépôts de C3 sont caractérisées par des dépôts de C3 isolés suggérant une activation de la voie alterne du complément (VAC). La mise en évidence concomitante d'une gammopathie monoclonale chez la majorité des patients de plus de 50 ans soulève la question du rôle de l'Ig monoclonale dans l'activation de la VAC à l'origine des lésions rénales.

Les données clinico-biologiques de 23 patients ayant une GP-C3 et une Igmo ont été recueillies rétrospectivement au diagnostic et au dernier recul. Chez les 23 patients (14 hommes, 9 femmes), âgés de 61,9 ans [40-80], le bilan initial montrait : créatinine 150 μ mol/l [63-500], DFG de 37,7ml/min [10-87], protéinurie 3.5g/J [1,36-12], albuminémie 29g/l [13-39]. Treize patients avaient un syndrome néphrotique, 18 une hématurie et 20 une HTA. L'Igmo était de type IgG kappa (n=17), IgG lambda (n=5) ou une chaîne légère lambda isolée (n=1). Le pic médian était 11,8g/L [1-38]. Quatorze patients avaient une MGUS, et 9 un myélome multiple, symptomatique dans 3 cas.

Sept patients avaient une consommation de C3 par la VAC (31%), associée à la présence d'Ac anti FH (n=6) ou Ac anti C3 Convertase alterne (n=1).

Quinze patients ont reçu une chimiothérapie (délai médian d'instauration de 7 mois [1-48]) à base de bortezomib (n=4), bortezomib+alkylant (n=3), alkylant (n=3), stéroïdes seuls (n=5). Un patient a reçu un traitement intensif suivi d'autogreffe de MO. La créatinine à l'initiation du traitement était de 255 μ mol/L [68-500] (DFG 26ml/min).

Au terme d'un suivi médian de 18,5 mois, 48% des patients ont atteint le stade de l'IRCT. Chez 2 patients, l'obtention d'une réponse hématologique complète a été associée à une normalisation des paramètres néphrologiques. L'évolution néphrologique des patients traités est meilleure lorsque la chimiothérapie est instaurée précocement. L'évolution des GNC3 associée aux Ig monoclonales beaucoup plus péjorative que les GNC3 sans Ig monoclonale. L'introduction rapide d'une chimiothérapie pour obtenir une réponse hématologique complète rapide pourrait permettre d'en améliorer le pronostic.

Efficacité du Bortezomib dans les maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (MIDD). Camille Cohen, Paris.

Le traitement des maladies par dépôts d'immunoglobuline monoclonale non organisés (MIDD) n'est pas codifié. Camille Cohen a présenté les résultats d'un recueil multicentrique de 49 patients avec MIDD traités par Bortezomib dans 7 centres français. La pathologie LCDD ou HCDD est définie par la présence de dépôt linéaires monotypiques le long des membranes basales tubulaires +/- glomérulaires. Le velcade est administré selon un schéma hebdomadaire ou bi-hebdomadaire. La réponse hématologique est jugée selon les critères l'«International Society of Amyloidosis» et la réponse rénale définie par une baisse de 50%

de la protéinurie sans diminution de la clairance supérieure à 25%. Sur les 49 patients, 35 (71,5%) avaient une LCDD, 12 (24,5%) une HCDD et 2 (4%) une LHCDD. L'étude note une différence significative de la présentation de l'atteinte rénale, avec une IR plus marquée pour les LCDD, alors que le syndrome néphrotique est plus fréquent au cours des HCDD. Le traitement par velcade est efficace avec 91% de patients répondeurs dont 63% CR+VGPR. Cette efficacité est notable quelque soit le moment où le velcade est introduit dans le parcours de soin, avec plus de rechutes s'il est utilisé en seconde ligne. Ce taux de réponse hématologique se traduit par un taux de réponse rénale de 53%, une survie de 90% avec 54 mois de suivi médian et une survie sans évolution vers une insuffisance rénale terminale supérieure à 80%. Les réponses rénales sont corrélées avec la réponse hématologique avec une association significative de la VGPR (dFLC < 40 mg/l) avec la réponse rénale, en analyse multivariée.

Trois patients, 2 en RC et 1 en VGPR, ont eu une transplantation rénale, 20, 48 et 60 mois après la fin du traitement. Il y a eu une perte du greffon par dysfonction chronique sans récurrence et 2 greffons sont fonctionnels à 12 et 24 mois.