

Compte rendu de la 10^{ème} réunion du centre de référence «Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales»

Programme de la journée des centres de référence/compétences « Amylose AL et autres maladies par dépôts d'Ig monoclonales » 3 février 2017

Matin

10 h - 12h – Présentations et discussion dossiers cliniques

12h-13h - Amylose cardiaque

Algorithme diagnostique des amyloses cardiaques et expérience des stades IIIB Mayo, transplantation cardiaque. T. Damy. Henri-Mondor

Série rétrospective 31 patients stade IIIB. C. Villesuzanne. CHU Limoges

Série patients avec atteinte cardiaque. M. Vignon, B. Assous, Saint Louis.

4 cas amylose cardiaque associés à des myélomes et 12 cas d'amylose TTR sénile. M. Maccro, CHU Caen.

Traitement des stades III Mayo, VCD vx BMDex, VRD séquentiel, dara ?

Protocole Amylogallantry

Après-midi

13h - 14 h – Déjeuner sur place

14h-14-15 – Résultats du protocole MYRE. JP Femand. Saint Louis, Paris

14h15 - 14h30– Actualités sur les modèles animaux, LCDD, amylose AL, Néphropathies à cylindre myélomateux. Christophe Sirac. CNRS Limoges.

14h30 -14h50 Histologie des complications rénales des gammopathies monoclonales : Virginie Royal. Montreal.

14h50 – 15h30 – Déficit en facteur X

Prévalence, clinique et traitement. A. Jaccard, CHU Limoges

Physiopathologie. V. Muczynski et O. Christophe, Inserm, Kremlin-Bicêtre

15h30 -15h50 – Amylose AL pulmonaire et/ou bronchique. Y. Uzunhan. Avicennes

15h50 -17h – Actualités sur les protocoles

Mdex vs B-Mdex. Amydara et futur protocole Dara. Pronto et Vital (NEOD001). Tourmaline AL. A. Jaccard

Bendamustine dans les amyloses non IgM. B. Arnulf. Saint-Louis

Nouvelle labellisation, base de données, réseau européen

Réunion organisée avec le soutien du laboratoire Amgen

Matin :

Cette année comme les 2 années précédente la matinée était consacrée à la présentation de dossiers cliniques.

1) **Thibaud Maevas, interne Saint-Louis. Homme de 36 ans**

ATCD : Canal carpien bilatéral (2007)

2009 : Eruption papuleuse du dos des mains, du cou, rétro-auriculaire, du décolleté

2011 : Extension aux cuisses; face, tronc, sclérose du tronc



- Biopsie cutanée : Augmentation du collagène + prolifération fibroblastique + dépôts de mucine intradermique
- IgG lambda Monoclonale 4g/L
- Myélogramme : 10% de plasmocytes dystrophiques
- IRM rachidienne/radiographies osseuses / calcémie / fonction rénale/ NFS normaux
- TSH normale

Le diagnostic est celui de **Scléromyxoedème** associé à un myélome asymptomatique de stade I

Un traitement est débuté par IgIV 2g/kg/2jours + Corticothérapie 1mg/kg/jrs entraînant une régression progressive et rapide (1 mois) de la sclérose permettant un sevrage de la corticothérapie fin 2012, le taux de l'Ig monoclonale restant stable mais on note une dépendance avec un espacement maximum des cures toutes les 4-5 semaines.

Avril 2016, à M1 de sa cure d'Ig : => Syndrome pseudo grippal, tremblements et chorée.

Le LCR est stérile avec une discrète hyper-protéinorachie ; l'EEG est normal ; l'IRM cérébrale également.

Il reçoit 2 puis 1mg/kg de Solumédrol + Ig IV 2g/kg puis des plasmaphérèses.

L'évolution est favorable.

Il s'agit d'une complication connue et sévère des myxoedèmes, de physiopathologie inconnue : le **dermatoneurosyndrome**.

Il est décidé de débuter un traitement du myélome asymptomatique devant la sévérité du tableau par Revlimid/Dexaméthasone + Ig IV / 3 semaines entraînant une réponse complète hématologique avec IF négative après 5 cures et un contrôle cutané persistant sous IgIV sans récurrence du tableau neurologique.

Scléromyxoedème :

Accumulation de mucine dans la peau et différents organes en général associée à une gammopathie monoclonale (surtout IgG lambda) plutôt MGUS, quelquefois myélome, ou plus rarement lymphome. Atteinte cutanée (éruption papuleuse et scléreuse) et systémique : gastro-intestinales (en particulier dysphagie), pulmonaires, musculaires, articulaires et neurologiques (épilepsie, encéphalopathie, coma).

Nécessité d'exclure une dysthyroïdie pour faire le diagnostic.

Pathologie rare, peu d'études et multiplicité des attitudes thérapeutiques

Physiopathologie inconnue, certaines études font l'hypothèse que l'Ig monoclonale induit la prolifération des fibroblastes.

Référence :

Rongioletti et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. J Am Acad Dermatol 2013

Discussion:

Sur la physiopathologie: l'efficacité des IGIV est en faveur d'une activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale.

Sur le traitement : il y a un consensus que, comme dans les autres MGCS (monoclonal gammopathy of clinical significance), le plus logique est d'essayer de faire disparaître l'Ig monoclonale. Dans ce cas clinique le patient semble en RC après 5 cycles de Rev-dex, certains pensent qu'il faut le poursuivre pour essayer d'avoir une rémission longue et essayer d'arrêter les IgIV puisque la maladie ne devrait pas récidiver en l'absence d'IG monoclonale mais il est également discuté devant la gravité du tableau neurologique de proposer à ce patient jeune un traitement intensif avec autogreffe.

Proposition d'étude collaborative pour recenser les cas pour :

Preciser les profils cliniques des patients

Définir d'éventuels facteurs pronostics prédictifs de la réponse au traitement et évaluer les stratégies dans les formes inaugurales cutanées mais aussi systémiques

Définir d'éventuels facteurs pronostics en fonction des formes histologiques (Classique VS Granulome annulaire « like »)

Actuellement

- 22 observations de scléromyxoedèmes recueillies, majoritairement traités par IgIV
 - 18 observations issues de 12 services de dermatologie
 - 2 observations issues de 2 services de médecine interne
 - 2 observations issues de 2 services d'hématologie

Et donc appel au recueil d'observation

- ***thibault.mahevas@gmail.com***
- ***olivier.fain@aphp.fr***

2) Manuel Cliquennois, Lille. Monsieur HAM Ra, 72 ans.

ATCD dyslipidémie, obésité (IMC 30,8), intoxication OH

Mars 2016 : bilan de dyspnée

Découverte d'une insuffisance cardiaque à FEVG conservée, fibrillation auriculaire et coronarographie normale

Insuffisance rénale (créatininémie 170 umol/L)

Doppler artères rénales normal

Protéinurie de volume glomérulaire

Hématurie microscopique

IG monoclonale sérique IgG Lambda 11 g/L

Chaînes légères libres sériques Lambda 623 mg/L - dFLC 607

Myélogramme 7 % plasmocytes non dysmorphiques

BOM normale

Anémie normocytaire répondant à l'EPO à dose rénale

Cholestase anictérique (GGT 4xN) sans ictère ni cytolyse

Troponine I à 0,03 ng/mL - BNP à 471 pg/mL

Pas d'autres signes d'amylose sur le plan clinique et pas de signes de myélome symptomatique, biopsie graisse SC, BGSA : pas de dépôts amyloïdes retrouvés

Août 2016, Aggravation cardiaque

Pose d'un stimulateur cardiaque

FEVG estimée à 27 %

Créatinémie 250 umol/L

Novembre 2016

Créatinémie 185 umol/L

Protéinurie 2 g/g, 55 % albumine

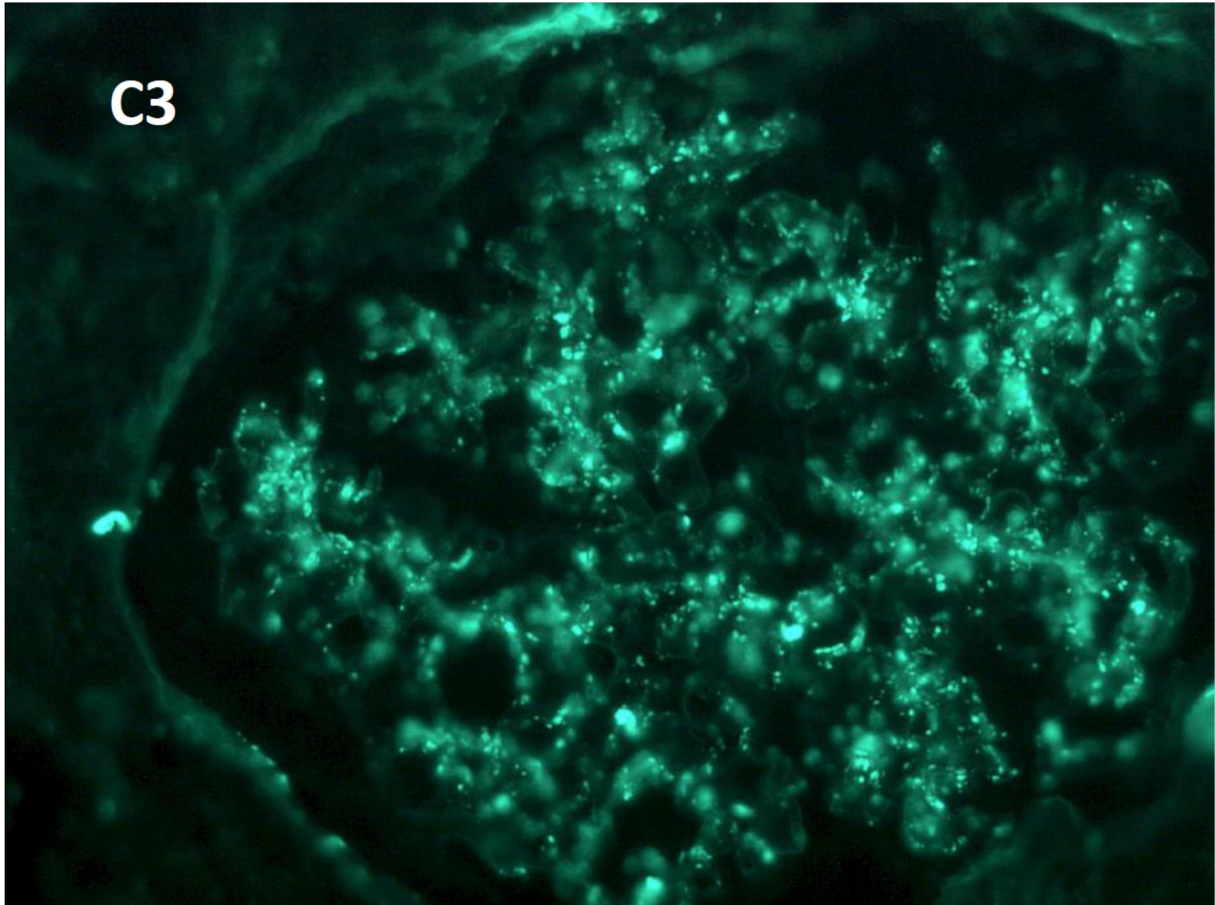
Lambda sérique 1218 mg/L dFLC : 1197 mg/L

IgG Lambda 15 g/L

Myélogramme : toujours 7 % de plasmocytes

Immunophénotypage sur moelle : monotypie Lambda

PBR :



Diagnostic : Dr Viviane GNEMMI, CHRU Lille

Glomérulonéphrite à dépôts de C3 associée à l'immunoglobuline monoclonale

Microscopie électronique non en faveur d'une amylose ni d'un Randall

En cours de relecture au CHU de Poitiers

Traitement discuté en RCP national du centre de référence : début traitement par VCD

Atteinte cardiaque :

Aspect plutôt évocateur de cardiomyopathie dilatée

FEVG altérée au cours d'une décompensation sur cardiopathie rythmique (été 2016)

FEVG actuellement considérée comme normale

Discussion:

Atteinte cardiaque paraissant non reliée, pas d'atteinte extra-rénale dans les glomérulopathies à dépôts de C3 (à voir dans le topo de Virginie Royal pour la nature de cette pathologie)

3) Murielle Roussel, Toulouse.

Homme de 71 ans, Atc PR et polymyosite actuellement non traitées, gammopathie monoclonale IgG kappa (19 gr) diagnostiquée en 2005, avec augmentation progressive du taux (58 gr/l en 2010), associée depuis 2012 à une maladie de Willebrand révélée par des saignements digestifs, traitement par plasmaphèreses et IGIV jusqu'en 2014.

3 cycles de VCD en 2015, pic à 41 gr puis patient perdu de vue.

Octobre 2016 pic à 53 gr/l.

5 myélogrammes de 2013 à 2016 montrant 2% de plasmocytes dystrophiques, pas de cytométrie, caryotype clonal avec pseudo-diploïdie et gain partiel de 2p.

Juillet 2016 traitement par VMP, 4 cycles faits partiellement du fait de saignements digestifs et doute sur une neuropathie liée au velcade.

Pas de réponse sur le pic et bilan d'hémostase fluctuant.

Discussion sur la discordance entre le taux élevé du pic monoclonal et la faible plasmocytose : pas de doute sur la nature clonale des plasmocytes dystrophiques médullaires vu le caryotype, discordance fréquente entre le nombre de plasmocytes sur le myélogramme et la BM (Gabriel J, McGovern A, Robinson S, Wright D, Chevassut T. A systematic study comparing aspirate versus trephine for quantifying plasma cell infiltration in newly-diagnosed myeloma. Br J Haematol. 2015).

Sur le mécanisme de la maladie de Willebrand acquise : plutôt interaction avec le pic monoclonal qu'effet auto-anticorps.

Nécessité d'un traitement efficace, VMP peu efficace et mal toléré, IMiDs possible mais patient peu compliant et problème de la prévention des thromboses chez ce patient avec maladie de Willebrand acquise ; la Bendamustine pourrait être une bonne option, la forme IV réglant les problèmes de compliance et pas de nécessité de prévention des thromboses.

4) **Arnaud Jaccard, Limoges. Cas discuté en RCP national. Patient d'une cinquantaine d'année pris en charge en Tunisie pour amylose AL** associée à un myélome de stade I avec t(4;14), atteinte cardiaque (septum 18 mm, NT-proBNP 3610 ng/l, CTNI 0,16 microgr/l), rénale (protéinurie 26 gr/24h, créatinine normale, albumine 9gr/l) , hépatique (foie 20 cm, gammaGT 1500 UI/L).

Traitement par VCD avec RC hématologique rapide, 6 cycles faits

Questions comment continuer ? Proposition initiale de la RCP : faire myélogramme et cytométrie pour documenter la RC et si pas de plasmocytes clonaux, 2 cycles de VCD supplémentaires et poursuite si possible d'un traitement d'entretien pas bortezomib tous les 15 jours du fait de la plasmocytose initiale élevée et de la T(4 ;14), traitement intensif contre-indiqué du fait de la gravité de l'atteinte cardiaque, à rediscuter si rechute après amélioration des atteintes.

Discussion : pas de consensus sur la nécessité d'un traitement plus prolongé du fait de la présence d'une t(4 ;14), expérience divergente sur la fréquence des rechutes rapides dans cette situation

Nécessité d'une étude sur la valeur pronostique des diverses anomalies cytogénétiques sur la cohorte du centre de référence.

Données dans la littérature sur cytogénétique et amylose AL :

Del17 rare, plutôt défavorable, associée à une plasmocytose plus importante, étude collaborative rapportée à l'ASH (Blood 2015 126 :3049).

T(11 ;14), beaucoup plus fréquente dans les amyloses que dans les myélomes (50% vs 15%) initialement considérée comme neutre puis comme de mauvais pronostic, semble associée avec une moins bonne réponse aux inhibiteurs du protéasome mais plutôt bon pronostic avec melphalan (Muchtart et al, Leukemia dec 2016).

Gain du 1q : paraît défavorable avec Mdx, (Bochter et al : Amyloid 2014 et JCO 2015)

5) Homme de 61 ans , A Jaccard

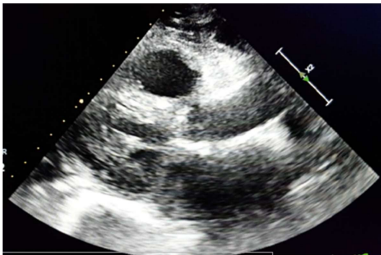
Antécédents hydrocéphalie néonatale et BPCO, Pas d'antécédent familial

Juin 2015 dyspnée d'effort et oedèmes : angioscanner: pas d'EP

IRM: en faveur d'une amylose, septum 20 mm, inversion du TI

CS: TA 11/8, pas d'hypotension orthostatique, foie 13 cm, pas d'atteinte neurologique

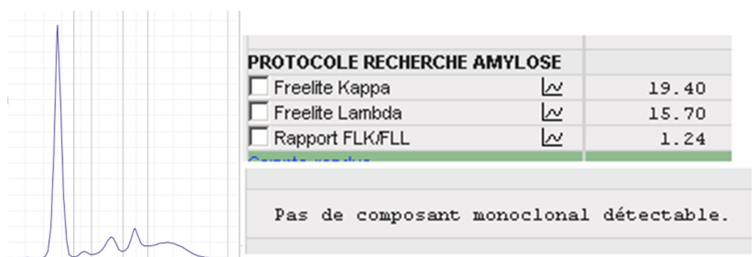
Echo cœur confirmant les données de l'IRM: FEVG : 35% cardiopathie restrictive



NT-proBNP: 1184 ng/l, troponin US: 0,030 microgr/l

Créatinine normale, pas de protéinurie

Immuno



Diagnostic ?

Scintigraphie au DPD, scinti os (marqueur TECEOS)



Fixation importante au niveau du cœur, assez spécifique des amyloses TTR qu'elle soit liée à une TTR mutée ou sauvage (amylose sénile).

Diagnostic d'amylose sénile (TTR sauvage).

L'association d'une fixation cardiaque de grade III et de l'absence de protéine monoclonale ou de cellules B monoclonales par tous les moyens habituels fait le diagnostic d'amylose TTR.

Revue: <https://www.dropbox.com/s/uwei2tsexkh6jz7/Senile%20amy%20jah3-2-e000098.pdf?dl=0>

Les IG monoclonales sont d'autant plus fréquentes que l'on avance en âge, la fréquence atteignant 10% vers 80 ans et sont encore plus fréquentes dans les séries de patients avec une amylose sénile, jusqu'à 36% des patients dans une série, peut-être parce qu'une amylose va être plus facilement suspectée chez un patient chez qui une immunoglobuline monoclonale est connue.

Des dépôts d'amylose sont présents dans 25% des autopsies au niveau du cœur des hommes de plus de 80 ans.

Cette forme d'amylose est en train de devenir la forme la plus souvent diagnostiquée. Au CHU de Limoges, en 2016, la présence d'amylose TTR cardiaque était évoquée chez 17 patients qui avaient eu une scintigraphie au DPD, 7 fois seulement la scintigraphie avait été faite pour suspicion d'amylose cardiaque. En comparaison, en Limousin (730000 habitants) l'incidence des amyloses AL est d'environ 7 cas par an.

Il n'y a pas de traitement reconnu dans cette forme d'amylose en dehors des traitements symptomatiques de l'insuffisance cardiaque restrictive par diurétique. Il faut être attentif aux troubles de la conduction et aux bradycardies qui sont particulièrement mal tolérées. L'indication de pose de pacemaker doit être large.

Plusieurs papiers sont en faveur d'une activité de l'epigallocatechine (extrait de thé vert) pour inhiber la formation des fibrilles d'amylose (in vitro ou chez l'homme) dont un essai chez des patients avec une amylose TTR cardiaque : <https://www.dropbox.com/s/vcwum8a5kvtgudo/Clin%20Res%20Cardiol%202012%20Kristen.pdf?dl=0>

Cela permet de donner un traitement chez ces patients pour lesquels il n'y a pas, pour le moment de traitement spécifique, peu cher (10 euros) par mois et bien toléré. Il est possible de commander des gélules dosées à 130 mg d'epigallocatechine auprès du laboratoire Fenioux à Chateauroux, commandes à faire par le patient par téléphone (02 54 27 16 94). La dose recommandée est de 3 gélules par jour.

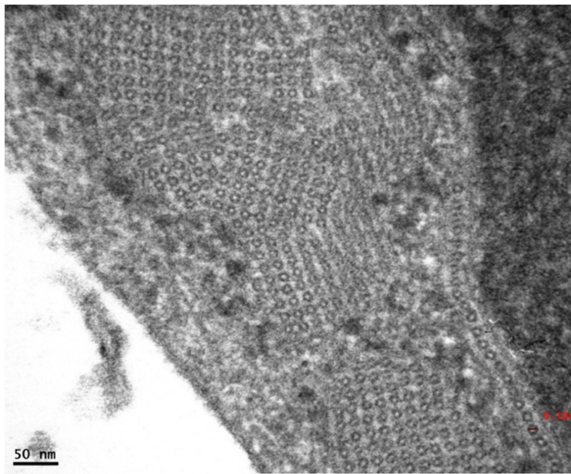
Séries de patients avec une amylose sénile : *Bellal Mathieu, CHU Caen*

<https://www.dropbox.com/s/3w7uaxicfqknvjm/Caen%20TTR%20senile.pdf?dl=0>

Glomérulonéphrites à Dépôts Organisés Microtubulaires d'Immunoglobuline Monoclonale: pronostic à long terme d'une série de 25 patients. C Dufour, CHU Poitiers

<https://www.dropbox.com/s/8wf9c5f9h0gczbu/Gommid%20pr%C3%A9sentation%20centre%20de%20ref.pdf?dl=0>

Etude faite dans 21 centres de néphrologie sur cette forme rare de MGRS caractérisée par des dépôts glomérulaires IgG monotypique, Rouge Congo négatifs avec en ME des microtubules 10-60nm (dans les glomérules mais aussi les lymphocytes circulants), arrangement parallèle et pas d'aspect de glomérulonéphrite cryoglobulinémique



Microscopie électronique. Lymphocyte circulant (x 250.000)

La particularité de cette forme de MGRS est que dans la moitié des cas il n'y a pas d'immunoglobulines monoclonales détectables dans le sang ou les urines d'où la difficulté de juger de l'efficacité des traitements qui doivent viser le clone responsable de la production de l'Ig monoclonale qui se dépose and le rein (LLC dans la moitié des cas).

La fin de la matinée était essentiellement consacrée à la prise en charge des patients avec une amylose cardiaque grave avec plusieurs topos

- 1) Thibaud Damy, réseau amylose Mondor, Créteil : *Amylose Cardiaque Stade III... comment gérer, qu'envisager....*

<https://www.dropbox.com/sh/vn0qdk0tm781fpw/AABC5V1On2rGK4NQQliAM53xa?dl=0>

3 sujets :

- a) Meilleure façon d'administrer le VCD chez les patients de stade IIIb de la Mayo clinic (Tropo et NT-proBNP élevés avec NT-proBNP > 8500 ng/l). L'impression de T. Damy est que la toxicité du VCD qui est réelle chez les patients les plus graves est

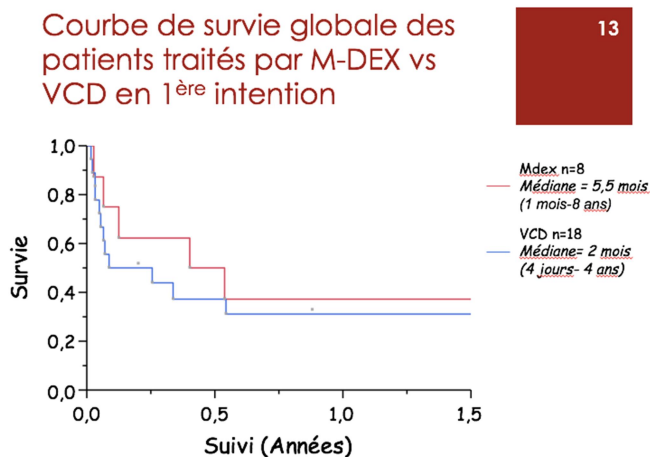
essentiellement due à la dexaméthasone (responsable d'augmentations rapides du NT-proBNP) d'où l'idée d'introduire les drogues progressivement sur 2 semaines avec la dexaméthasone en dernier. Pas complètement évident pour les participants, probablement important d'être plus rapidement efficace avec un traitement séquentiel mais une introduction plus rapide des drogues. Futurs protocoles pour ces patients à discuter spécifiquement

- b) Expérience des greffes cardiaques à Mondor, indications en voie de changement, toujours patients assez jeunes, très sévères sur le plan cardiaque avec un risque élevé de mortalité rapide et sans atteintes extra-cardiaques trop graves mais de plus en plus discussion de greffes rapides sans attendre comme avant une réponse hématologique à la chimiothérapie du fait du risque très élevés de décès dans les premiers mois chez ces patients. A noter la proportion importante de patients avec une amylose cardiaque qui décède sur liste d'attente s'ils ne sont pas inscrits en super urgence, beaucoup plus que les patients habituellement inscrits sur liste alors qu'ils n'ont pas les critères de gravité habituels (ECMO, amines).
- c) Projets à Mondor : PHRC amylogallantry, RHU

2) **Série rétrospective 26 patients** stade IIIB traités par Mdex ou VCD. C. Villesuzanne. CHU Limoges

<https://www.dropbox.com/s/okmg2byia36lquv/S%C3%A9rie%2026%20pts%20tade%20IIIB%20CV.pdf?dl=0>

Confirme ce qui a été dit avant, VCD clairement pas optimal et ne paraît pas mieux que Mdex pour ces patients les plus graves. L'avantage du VCD par rapport au MDEx est clair pour les patients de stade IIIA (NT-proBNP < 8500 ng/l) mais pas pour les IIIB (NT-proBNP > 8500 ng/l).



3) **Série rétrospective de 61 patients** vus en cardio à Lariboisière permettant de définir un outil diagnostique d'amylose cardiaque non invasif : Martin Nicol, Lariboisière.

<https://www.dropbox.com/s/z4wby3y8fv7mrq0/Larib%20journ%C3%A9e%20amylose%20partie%20coeur%20%20.pdf?dl=0>

Vers un score diagnostique à valider ?

Clinique	Point	
dyspnée NYHA 3 ou 4	+1	
ATCD PM	+2	
PAS repos > 130 mmHg	-1	
ECG		
Microvoltage	+1	- Score entre 0 et 3 : faible probabilité d'atteinte cardiaque
Pseudo nécrose	+1	
ETT		
SIV ≥ 12 mm	+1	
Strain longitudinal global ≤ - 16% avec gradient base apex (A/B+M > 1)	+2	- Score entre 3 et 8 : doute diagnostique : biopsie myocardique?
Strain longitudinal global ≥ - 16%	-1	
E/e' ≥ 15	+1	
Epanchement péricardique	+1	
Hypertrophie ventriculaire droite	+1	- Score ≥ 8 : forte probabilité
BNP ≥ 100 ng/L (avec DFG ≥ 45 ml/min) et/ou troponine ≥ 50 ng/L	+1	
IRM		
Réhaussement tardif diffus	+3	
	/15	

4) 4 cas de patients avec des myélomes et une cardiopathie amyloïde : *Bellal Mathieu, CHU Caen*

<https://www.dropbox.com/s/iw1puwme6miumu9/Caen%20My%C3%A9lome%20%2B%20amylose.pdf?dl=0>

Cette série souligne la gravité des assez rares associations myélome évolutif et amylose, avec une survie médiane de ces 4 patients de 21 jours (8-60).

5) Une présentation qui poursuivait cette discussion a été faite par AJ en fin de journée par manque de temps le matin.

<https://www.dropbox.com/s/steydnhj6vqntgr/Traitement%20stade%20III%20B.pdf?dl=0>

Il était souligné que malgré l'amélioration très importante de la survie des patients depuis les années 90, il n'y a pas d'amélioration pour les patients les plus graves qui gardent un mauvais pronostic à court terme.

Les différents centres de référence (Pavie, Heidelberg, Londres et Boston) ont des attitudes diverses pour ces patients, des traitements prudents avec des petites doses de Velcade aux doses pleines pour essayer d'avoir une réponse rapide avec une surveillance des patients dans une unité de soins intensifs et toujours après avoir recherché (Holter rythmique) des troubles de la conduction ou du rythme nécessitant la mise sous cordarone ou la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur. R Comenzo à Boston propose un switch rapide après une réponse initiale du VCD vers un traitement de consolidation par le daratumumab.

Les traitements adjuvants par extraits de thé vert ou doxycycline vont être testés dans le protocole AmyloGallantry soutenu par un PHRC national, en attendant les résultats des études VITAL et PRONTO avec l'anticorps NEOD001, cf infra.

Les protocoles futurs pourraient comporter par exemple l'association VRD et daratumumab pour être le plus rapidement efficace avec un traitement fait de façon séquentielle avec le maximum de précautions possibles.

Après-midi :

Résultats du protocole MYRE. JP Fermand. Saint Louis, Paris

<https://www.dropbox.com/s/839ez72pr45wjpa/MYRE%20r%C3%A9unin%20CR%202017.pdf?dl=0>

JP Fermand a montré les résultats de l'étude MYRE chez les patients dialysés pour tubulopathie myélomateuse. Les 98 patients, tous traités par Velcade-dexaméthasone et qui avaient tous une PBR pour avoir la certitude de la nature de la néphropathie, ont été randomisés entre dialyse intensive avec membranes normales ou membranes de haute perméabilité pouvant épurer rapidement les chaînes légères.

L'objectif principal qui était l'indépendance de la dialyse à 3 mois n'a pas été atteint mais il y a une différence significative après 6 mois (35% d'indépendance de la dialyse vs 57%) et à 12 mois (37,5% vs 61%).

Renal response			
	Control (n=48)	HCO (n=46)	P value (Chi2 test)
HD independence			
Cum incidence at 3 mo	33 %	41 %	P= 0.42
at 6 mo	35 %	57 %	P= 0.04
at 12 mo	37.5 %	61 %	P=0.02
Median time to HD independence	2 mo	1 mo	

Faire une biopsie rénale chez un patient avec un myélome et un tableau compatible avec une tubulopathie myélomateuse (taux élevé de chaînes légères libres, protéinurie avec moins de 30% d'albumine) ne semble pas avoir un rapport bénéfice risque intéressant, 2 complications hémorragiques, 3 patients avec un autre diagnostic (1 nécrose tubulaire aiguë et 2 LCDD). Dix patients avaient l'association tubulopathie myélomateuse et LCDD.

Actualités sur les modèles animaux, LCDD, amylose AL, Néphropathies à cylindre myélomateux. Christophe Sirac. CNRS Limoges.

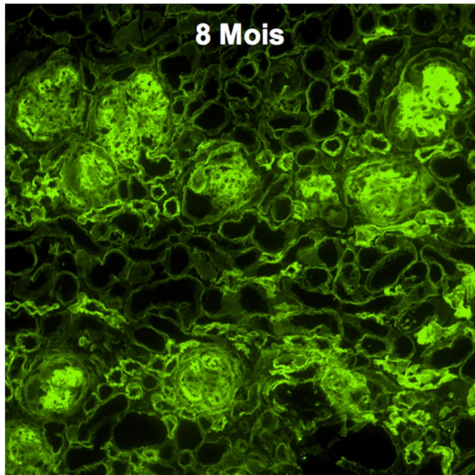
<https://www.dropbox.com/s/xuclrtspmjzmb53/20170203%20-%20CR%20AL%20Paris%202017.ppt?dl=0>

Christophe Sirac a fait le point sur les différents modèles murins de maladies de dépôts d'Ig monoclonales. Il a expliqué la technique d'insertion de la séquence d'Ig pathologique humaine dans le locus kappa de la souris qui du fait de la grande prédominance de l'isotype kappa dans les Ig de souris va être produit par la majorité des plasmocytes de souris. Pour éviter le couplage de la chaîne légère humaine avec une chaîne lourde de souris un

croisement est réalisé avec des souris LMP2A où le gène des chaîne lourde μ est remplacé par la protéine LMP2A de l'EBV permettant aux plasmocytes de se développer sans chaîne lourde. Toutes les chaînes légères produites sont alors des chaînes légères libres.

Avec ces constructions le taux de chaînes légères libres chez ces souris qui ont par ailleurs une augmentation du nombre de plasmocytes peut atteindre des taux supérieurs à ceux des patients chez qui les chaînes légères ont été clonées (> 500 mg/l).

Malgré ces taux élevés de chaînes légères libres aucun modèle d'amylose n'a été obtenu. Un modèle de rat est en voie de construction. Par contre ont été successivement obtenu un modèle de syndrome de Fanconi, de maladie de dépôts de chaînes lourdes (HCDD) et tout récemment un modèle de maladie de dépôts de chaînes légères (LCDD).

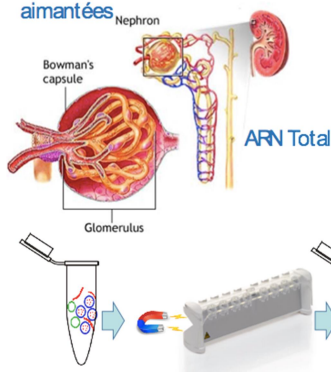


Ces modèles sont utilisés pour étudier la physiopathologie de ces maladies

Modèle transgénique LCDD

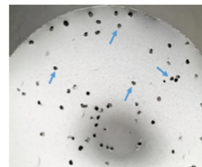
Analyse du transcriptome des glomérules de souris LCDD à 5 mois (pré-sclérotiques) (Analyse par RNAseq)

souris perfusées avec des billes aimantées



Résultats préliminaires

➤ Nombreux gènes surexprimés identiques à néphropathie diabétique

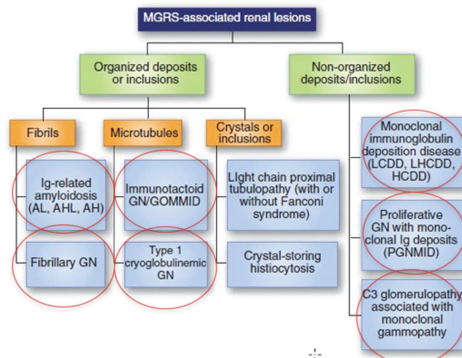


Histologie des complications rénales des gammopathies monoclonales : Virginie Royal. Montreal.

<https://www.dropbox.com/s/n2h208w0gsg33tb/Mig%20Related%20glomerular%20diseases-%20Journ%C3%A9e%20amylose-%20fev%202017.pdf?dl=0>

Virginie Royal qui est néphro-anatomopathologiste à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont à Montréal a fait une revue précise et complète des différentes atteintes glomérulaires liées aux Ig monoclonales

Monoclonal gammopathy-related renal diseases



Bridoux F et al. *Kidney Int* 2015

Université
de Montréal

Déficit en facteur X

Prévalence, clinique et traitement. A. Jaccard, CHU Limoges

<https://www.dropbox.com/s/pa41ae9ki2y4gbq/Facteur%20X%20clinique%20AJ.pdf?dl=0>

Introduction au topo très intéressant de l'équipe du Kremlin-Bicetre sur la physiopathologie de ce déficit.

Physiopathologie. V. Muczynski et O. Christophe, Inserm, Kremlin-Bicêtre

<https://www.dropbox.com/s/w63h10rc0m9lfcc/Facteur%20X%2020170201%20r%C3%A9union%20Amylose.pdf?dl=0>

V. Muczynski montre une hypothèse tout à fait nouvelle sur le rôle de la SAP dans le métabolisme de facteur X. Le papier la rapportant est accepté dans *Blood* et V. Muczynski a obtenu le prix de la SFH pour ce travail (Le maintien des taux circulants du FX : un mécanisme inédit impliquant la formation d'un réservoir extracellulaire multi-protéique).

Amylose AL pulmonaire et/ou bronchique. Y. Uzunhan. Avicennes

<https://www.dropbox.com/s/59s92hxn9u3mes/Amylose%20Respiratoire%202017.pdf?dl=0>

Dans cette présentation Y. Uzunhan a montré les différentes atteintes bronchopulmonaires des amyloses AL illustré par une série de 35 patients, 18 avec une amylose localisée et 17 une amylose systémique. Un travail est en cours pour mieux caractériser ces atteintes respiratoires au niveau anatopath, biologique (clonalité, protéomique), radiologique

et thérapeutique. Cette série devrait être élargie grâce à la base de données du centre de référence et aux cas rapportés d'autres centres.

Mdex vs B-Mdex. Amydara et futur protocole Dara. Pronto et Vital (NEOD001). Tourmaline

AL. A. Jaccard

<https://www.dropbox.com/s/rgrcadk17jkzwt/AJ%20Protocoles%20r%C3%A9union%20f%C3%A9vrier%202017.pdf?dl=0>

BMDex

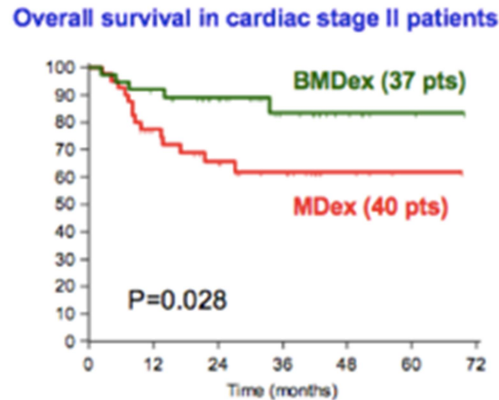
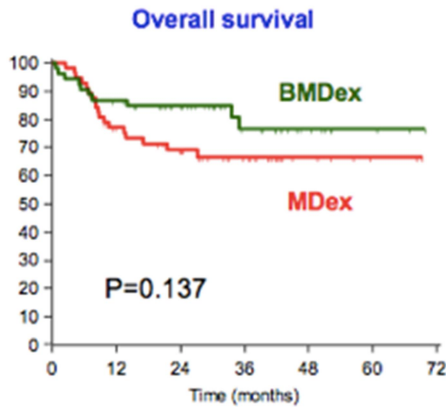
Les résultats de l'étude comparant MDex et Bortezomib-MDex ont été rapporté à l'ASH. Ce protocole randomisé a inclus 110 patients dans 7 pays européens. Les patients ne devaient pas avoir été traités, avoir une dFLC > 50 mg/l pour que la réponse soit évaluable et ne devaient pas avoir une maladie trop sévère (NT-proBNP < 8500 mg/l, eGFR > 30 ml/mn, PS < 3). Cette étude a atteint son objectif principal, il existe une différence de réponse hématologique à 3 mois avec 52% de réponse dans le bras MDex et 79% dans le bras BMDex

Hematologic response

Response after cycle 3 (study primary endpoint)

Response	MDex (56 pts)	BMDex (53 pts)	P
Overall Hem.	29 (52%)	42 (79%)	0.002
CR	2 (4%)	4 (8%)	0.313
VGPR	14 (25%)	24 (45%)	0.021
PR	13 (23%)	14 (29%)	0.434
Heart	8/35 (23%)	8/26 (31%)	0.342
Kidney	14/34 (41%)	14/36 (39%)	0.512

Il n'y a pas de différence de survie sur l'ensemble de la série, probablement du fait du rattrapage par bortezomib des patients non répondeurs sous MDex. Le temps médian avant un traitement de seconde ligne est d'environ 1 an ce qui est trop long pour les patients non répondeurs avec une atteinte cardiaque, ce qui explique probablement la différence de survie dans le sous-groupe des patients de stade II de la Mayo Clinic, nos recommandations pour les patients de stade II traités par MDex est de rajouter le bortezomib après 1 cycle pour les non répondeurs.



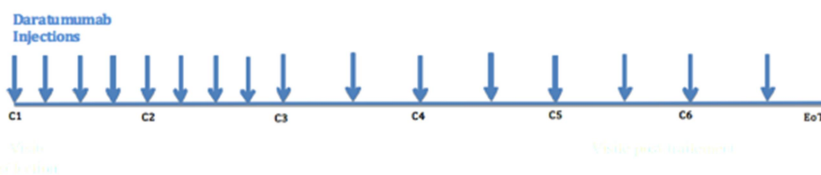
Protocole AmyDara :

Le protocole de traitement des patients non en VGPR après une ou plusieurs lignes de traitement antérieur par Daratumumab en monothérapie a débuté en France le 14 septembre 2016. Les patients doivent avoir au moins une atteinte d'organe (cœur, rein, nerfs, foie, tube digestif), ne pas avoir de myélome symptomatique, avoir une plasmocytose médullaire au moment de l'inclusion < 30%, avoir une maladie évaluable avec une dFLC > 50 mg/l, ne pas avoir d'atteintes d'organe trop sévères en particulier le NT-proBNP doit être inférieur à 8500 ng/L.

Design de l'étude: 40 patients

Daratumumab. 6 cycles de 28 jours, 16 mg/kg IV ,

Daratumumab
Intraveineux
16 mg/kg



Toutes les semaines pendant 2 mois puis 2 fois par mois pendant 4 mois

25 patients ont été screenés (10/04/17), il y a eu 4 screen failures. Ce protocole qui est le premier protocole prospectif testant le daratumumab dans les amyloses AL doit ouvrir dans 22 centres en France et 1 en Italie.

Un protocole randomisé international pour les patients en première ligne utilisant le daratumumab en SC devrait débuter mi 2018, il devrait comparer VCD + placebo à VCD + daratumumab.

Ixazomib :

Le protocole Tourmaline comparant chez des patients en rechute ou réfractaire l'ixazomib à un traitement choisi par l'investigateur (Dex, Dex + melphalan, Dex + endoxan, Dex + thali, Dex + lenalidomide) est toujours en cours.

Nouvelles stratégies pour accélérer l'élimination des dépôts

Anti-SAP :

Peu de nouvelles sur le traitement associant le CPHPC éliminant la SAP du sérum et des anticorps monoclonaux humanisés anti-SAP depuis la publication du NEJM en juillet 2015 par l'équipe de Mark Pepys. Ce traitement paraît extrêmement efficace pour éliminer les dépôts hépatiques quelque-soit le type d'amylose. La nouvelle phase II qui est en cours et qui inclut des patients avec une atteinte cardiaque devrait montrer si cette association permet une amélioration des atteintes cardiaques et rénales.

11-1F4 :

Il s'agit d'un anticorps conformationnel reconnaissant les fibrilles d'amylose développé par l'équipe de Solomon aux USA. Une phase 1 a été présentée à l'ASH. Il n'y a pas d'effet secondaire et un signal d'efficacité.

NEOD001 :

Il s'agit également d'un anticorps conformationnel qui reconnaît les oligomères de chaînes légères circulants et les fibrilles d'amylose. Deux communications orales ont été faites à l'ASH 2016.

NEOD001 Demonstrates Organ Biomarker Responses in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction: Final Results From a Phase 1/2 Study

Morie A. Gertz,¹ Raymond L. Comenzo,² Heather Landau,³
Vaishali Santhorawala,⁴ Brendan Weiss,⁵ Jeffrey Zonder,⁶ Jackie Walling,⁷
Gene G. Kinney,⁸ Martin Koller,⁸ Dale B. Schenk,⁸ Spencer D. Guthrie,⁸
Enchi Liu,⁸ Michaela Liedtke⁹

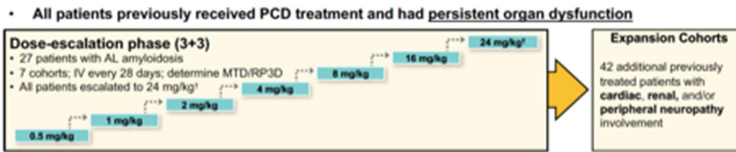
Organ Biomarker Responses in Patients With Light Chain Amyloidosis Treated With NEOD001 Are Independent of Previous Hematologic Responses

Michaela Liedtke,¹ Raymond L. Comenzo,² Heather Landau,³
Vaishali Santhorawala,⁴ Brendan Weiss,⁵ Jeffrey Zonder,⁶ Jackie Walling,⁷
Gene G. Kinney,⁸ Martin Koller,⁸ Dale B. Schenk,⁸ Spencer D. Guthrie,⁸
Enchi Liu,⁸ Morie A. Gertz⁹

ASH 2016

Morie Gertz a rapporté les résultats d'une étude de phase I/II chez 69 patients. Là encore il n'y a pas eu d'effet secondaire et la DLT n'a pas été atteinte. La phase II s'est poursuivie à la dose de 24 mg/kg et par mois. Les patients inclus étaient tous en réponse hématologique avec des atteintes d'organes persistantes. La médiane de temps depuis le dernier traitement était de 6 mois.

NEOD001 Phase 1/2 Trial (N = 69) Design



Ongoing NEOD001 Phase 1/2 Study Design: Expansion Cohorts

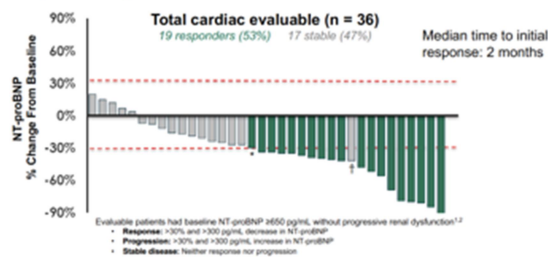
- Enrolled 42 additional previously treated patients with AL amyloidosis and prospectively defined organ involvement
- 24 mg/kg; IV every 28 days

Cardiac Cohort n = 15	Renal Cohort n = 16	Peripheral Neuropathy Cohort n = 11
<ul style="list-style-type: none"> Key inclusion: Cardiac involvement as defined by elevated NT-proBNP of ≥650 pg/mL in the absence of renal failure Clinical outcome: NT-proBNP best response 	<ul style="list-style-type: none"> Key inclusion: Renal involvement as defined by proteinuria >0.5 g/day in a 24-hour urine collection Clinical outcome: Proteinuria best response 	<ul style="list-style-type: none"> Key inclusion: Positive findings on sural nerve biopsy or evidence of typical sensorimotor peripheral neuropathy due to amyloidosis and not chemotherapy; 22 baseline NIS-LL Clinical outcome: NIS-LL (change, baseline to month 10)

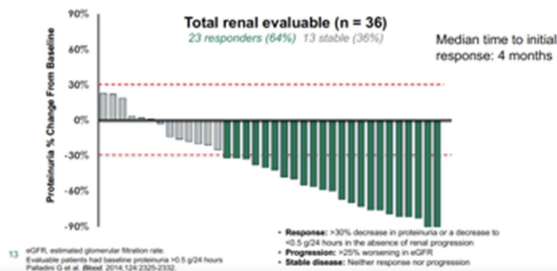
Key exclusion
NT-proBNP level >7000 pg/mL

Une réponse d'organe a été observée chez 53% des patients avec une atteinte cardiaque, 64% des patients avec une atteinte rénale et 81% des patients avec une atteinte neurologique

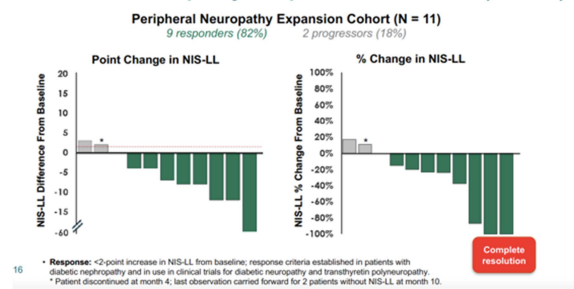
NEOD001: Cardiac Biomarker Response Best Response Analysis



NEOD001: Renal Biomarker Response Best Response Analysis



NEOD001: Neuropathy Response at Month 10 (NIS-LL)



Les réponses d'organe n'étaient pas liées à la profondeur de la réponse hématologique, pas liées au temps depuis le dernier traitement, pas liées au type de traitement, tout cela étant en faveur d'une efficacité de l'anticorps et pas de réponses d'organe retardées après la réponse hémato.

Deux étude randomisées sont en cours, Pronto, phase II randomisée, NEOD001 contre placebo chez des patients en réponse hémato au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie et avec une cardiopathie persistante, les inclusions sont terminées et Vital, phase III randomisé VCD + placebo vs VCD + NEOD001, environ 200 patients ont été randomisés sur 236 prévus.

Bendamustine dans les amyloses non IgM. N. Forgeard, B. Arnulf. Saint-Louis

<https://www.dropbox.com/s/unlwvb6cn0dvgna/AmyBenda-4.pdf?dl=0>

N. Forgeard a présenté une série de patients avec une amylose non IgM ayant une médiane de 2 lignes de traitement traités par Bendamustine, 12/22 patients (55%) ont eu une réponse immunochimique dont 4 VGPR et 1 RC. La médiane de survie a été de 31 mois et 42% des patients ont eu une réponse d'organe.

Cette série devrait être élargie.

Nouvelle labellisation, réseau européen

Un dossier pour une nouvelle labellisation a été déposé avec 25 centres de compétence associés. Les résultats devraient être connus courant avril.

Nous avons été labellisés comme centre de référence maladies rares européen au sein du groupe EuroBloodNet.