

AMYLOSE AL

L'amylose AL est une pathologie non exceptionnelle (500 nouveaux cas environ par an en France) et grave (médiane de survie sans traitement de l'ordre de un an). Le traitement peut avoir une réelle efficacité avec un risque acceptable d'autant plus que le diagnostic a été porté avant la survenue d'atteintes organiques multiples et sévères.

A - BILAN INITIAL

Il faut savoir évoquer le diagnostic devant des manifestations pléiotropiques, le confirmer par un prélèvement biopsique correctement techniqué et enfin définir le type de l'amylose et son degré de dissémination.

B - DIAGNOSTIC POSITIF D'AMYLOSE

La preuve histologique est obtenue par une biopsie (après contrôle de l'hémostase du fait des déficits possibles en facteurs de la coagulation et notamment en facteur X) :

- soit d'un organe atteint (rein, coeur, foie, tube digestif, muqueuse rectale, biopsie ostéomédullaire, etc...)
- soit préférentiellement, du fait de la dissémination des dépôts, par une biopsie peu invasive (glandes salivaires accessoires, tissu graisseux sous-cutané, peau en zone pathologique, etc....)

L'anatomopathologiste doit être informé de la suspicion d'amylose afin de permettre une préparation optimale des prélèvements avec congélation d'une partie des échantillons biopsiques pour typage, utilisation de la coloration spécifique des dépôts d'amylose (rouge congo), recherche des dépôts d'amylose sur toutes les biopsies réalisées, en particulier : biopsie médullaire et biopsies digestives où les dépôts sont difficiles à voir et peuvent être méconnues en l'absence de coloration par le rouge congo.

C - DIAGNOSTIC DU TYPE D'AMYLOSE

En France, l'amylose AL est la plus fréquente mais il faut éliminer les autres formes d'amylose :

- Amyloses AA, rares en l'absence de maladie inflammatoire chronique
- Amyloses héréditaires, non exceptionnelles, en particulier par mutation du gène de la

transthyrétine ou de la chaîne alpha du fibrinogène pouvant se traduire par un tableau clinique associant une atteinte neurologique, cardiaque ou rénale. Les antécédents familiaux sont à rechercher (souvent difficiles à retrouver en raison de l'absence de diagnostic précis ou de la survenue des premières manifestations cliniques à un âge relativement avancé).

L'existence d'une protéine monoclonale ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'amylose AL.

L'identification du type d'amylose doit être effectuée par un anatomopathologiste connaissant bien cette maladie et disposant d'anticorps nécessaires à l'identification :

- des amyloses AL : anticorps anti Kappa et anti Lambda (utilisables au mieux sur prélèvements congelés)
- des amyloses AA (anticorps anti-SAA)
- des amyloses par mutation de la transthyrétine (Anticorps anti-transthyrétine)

En l'absence des techniques nécessaires les prélèvements devront être envoyés à un anatomopathologiste référent dans le diagnostic des amyloses.

En cas d'impossibilité de typer l'amylose et/ ou en cas de suspicion d'amylose héréditaire, il est nécessaire d'envoyer un prélèvement sanguin à un laboratoire spécialisé (annexe 1), après accord de celui-ci, pour séquençage des principaux gènes responsables d'amylose héréditaire.

D - AMYLOSE SYSTEMIQUE ET AMYLOSE LOCALISEE

L'existence d'amyloses localisées (trachéo-bronchique, oculaire, vésicale, digestive, amyloïdomes vertébraux, amylose nodulaire pulmonaire isolée) dont le traitement est le plus souvent local, ne doit pas être méconnue. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'amylose AL. Ces patients en général ne relèvent pas d'une chimiothérapie, le traitement est d'abord celui de l'organe atteint et fait appel à la chirurgie, au laser ou à la radiothérapie. Ces pathologies étant liées le plus souvent à un lymphome localisé de faible grade de malignité (lymphome de la Zone Marginale) avec dépôts in situ de la protéine monoclonale produite, les traitements de ce type de lymphome par voie générale pourront être utilisés en cas de non efficacité des traitements locaux.

E - RECHERCHE ET EVALUATION SYSTEMATIQUE D'UNE HEMOPATHIE B PRODUISANT LA PROTEINE MONOCLONALE

Le plus souvent :

- myélome de stade I ou MGUS avec sécrétion d'une chaîne légère monoclonale libre en excès
- ou autres hémopathies malignes B sécrétrices d'une protéine monoclonale.

L'association d'un myélome symptomatique et d'une amylose systémique est rare (1)

Le bilan comporte au minimum :

- électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires

- protéinurie des 24 heures (avec ces techniques une protéine monoclonale est retrouvée dans 80 % des cas d'amylose AL, elle n'est quantifiable pour le suivi que dans 50 % des cas)
- dosage par néphélobimétrie des chaînes légères libres circulantes indispensable

Ce dosage permet l'identification d'une chaîne légère monoclonale dans plus de 95 % des amyloses AL et surtout un suivi quantitatif permettant l'évaluation de l'efficacité du traitement dans la majorité des cas (2). La présence d'un excès d'une chaîne légère libre n'est pas spécifique d'amylose AL puisqu'on le rencontre dans un tiers des Ig monoclonales isolées et dans la majorité des myélomes. Son absence est possible mais rare dans l'amylose AL et doit faire remettre en doute le diagnostic d'amylose AL.

F - EVALUATION DES DIFFERENTES ATTEINTES

Il est nécessaire de rechercher et quantifier les conséquences de la maladie sur les organes critiques :

- Atteintes cardiaque, rénale, neurologique, hépatique, digestive, pulmonaire, troubles de l'hémostase (3)
 - Atteinte cardiaque par : échographie cardiaque par un opérateur expérimenté dans cette pathologie avec mesure de l'épaisseur du septum en diastole, mesure de la fraction d'éjection et mesures doppler à la recherche d'un dysfonctionnement diastolique, ECG, Holter rythmique en présence d'une atteinte cardiaque à l'échographie et/ou de troubles du rythme ou de la conduction sur l'ECG, **dosage de la troponine T et des peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP) fondamental dans le diagnostic et le suivi des atteintes cardiaques**, IRM (en évaluation).
 - Atteinte hépatique : habituellement peu symptomatique, hépatomégalie avec cholestase anictérique mais attention aux rares élévations de la bilirubine signant une atteinte grave de pronostic sévère (survie médiane 2 mois)

Il existe un consensus international, défini au congrès de Tours (4) et qui doit être réactualisé au congrès de Rome en Avril 2010, pour la définition des atteintes d'organes et pour l'évaluation des réponses au traitement des patients avec une amylose AL.

G - TRAITEMENT ET SUIVI

Avant de décider d'un traitement il est recommandé de faire une évaluation :

- précise du pronostic
- des risques des différentes options thérapeutiques en fonction de la dissémination et de la gravité des atteintes.

Le but du traitement est de réduire à un taux minimum la protéine monoclonale. Contrairement à une idée reçue les dépôts d'amylose peuvent régresser, du fait d'un équilibre entre la formation des dépôts et leur élimination par l'organisme. Le degré de réduction de la protéine monoclonale nécessaire pour

entraîner une réduction des dépôts d'amylose dépend à la fois de facteurs individuels et de l'organe atteint : la diminution des dépôts hépatiques sera souvent obtenue en 3 ou 4 mois, même si la réduction de la protéine monoclonale n'est pas totale, alors que la régression d'une hypertrophie du muscle cardiaque nécessitera plusieurs années. Il semble par contre que les chaînes légères libres circulantes amyloïdogènes aient une toxicité propre : leur disparition peut s'accompagner d'une amélioration très rapide de la symptomatologie cardiaque accompagnée d'une diminution des taux sériques des marqueurs d'atteinte cardiaque en particulier du NT-proBNP (5).

1. Options thérapeutiques en première ligne

Le traitement est celui de la prolifération plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les LLC (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés en tenant compte de leur toxicité potentielle et variable en fonction des organes atteints par les dépôts d'amylose.

Recommandation en première ligne si la protéine monoclonale est une IgG, une IgA ou une chaîne légère seule : les traitements seront ceux utilisés dans le myélome en tenant compte de l'âge du patient et de ses facteurs de risques

a) Association Melphalan et Dexaméthasone (M-Dex) : beaucoup plus rapidement efficace (médiane 2 mois) que le classique Melphalan-Prednisone (MP) (médiane 6 mois), taux de réponses immunochimiques de l'ordre de 60 % (30 % avec MP) avec 30 % de réponse complète et 50 % de réponse clinique (6), selon les résultats de l'étude randomisée multicentrique française (7) montrant la supériorité de cette association par rapport à un traitement intensif avec autogreffe (survie médiane 56.9 mois vs 22.2 mois).

Protocole recommandé :

- Melphalan 10 mg/m² par jour 4 jours par mois
- Dexaméthasone 40 mg par jour 4 jours par mois

pendant 6 à 12 mois en fonction de la réponse hématologique, en général 3 mois après la réponse complète ou l'obtention d'un plateau, envisageable chez tous les patients n'ayant pas de contre indication aux fortes doses de corticoïdes avec les précautions habituelles lors de ce type de traitement : protecteurs gastriques, bis-phosphonates, correction d'une hypokaliémie ou d'une hyperglycémie, contrôle d'une hypertension, traitement prophylactique des pneumocystoses.

Variante : Melphalan pouvant également être administré par voie IV, 25 mg / m² 1 fois par mois (8).

b) Traitement intensif avec autogreffe de cellules souches : non favorisé en France depuis les résultats de l'étude multicentrique (7) mais encore considéré comme le traitement de référence des patients les moins graves aux Etats-Unis du fait des bons résultats sur des séries de patients sélectionnés et le plus souvent en monocentrique (9, 10, 11) mais toxicité liée à la procédure beaucoup plus importante que dans le myélome (décès liés au traitement de 4 à 42 %) la contre-indiquant chez les patients avec une maladie évoluée et en particulier avec une cardiopathie

amyloïdienne sévère, une hypotension artérielle permanente inférieure à 9 de systolique, des épanchements pleuraux récidivants, un antécédent de syncope, une atteinte disséminée.

Protocole le plus souvent utilisé :

- Recueil sous facteurs de croissance de type G-CSF seul sans chimiothérapie mobilisatrice avec monitoring attentif
- Chimiothérapie par melphalan 100 à 200 mg/m² suivant la gravité des atteintes amyloïdiennes.

c) Associations Alkylant-corticoïdes plus Thalidomide ou Bortezomib : envisageables en première ligne si myélome associé en tenant compte des effets secondaires possibles (cf infra).

Traitement quand l'hémopathie responsable est lympho-plasmocytaire (et l'immunoglobuline monoclonale le plus souvent une IgM) : les traitements de la maladie de Waldenström peuvent être utilisés, association Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab ou Cyclophosphamide-Dexaméthasone-Rituximab, les traitements intensifs par forte dose de Melphalan suivie d'autogreffe semblent efficaces.

2. Suivi et évaluation de l'efficacité du traitement

La régression des dépôts d'amylose étant la plupart du temps lente, la réponse au traitement sera jugée précocement sur la réponse immunochimique mesurée après chaque cure

- Au mieux par le dosage de chaînes légères libres si le taux des chaînes légères est évaluable par cette technique :
 - différence entre la chaîne légère libre monoclonale et la non monoclonale supérieure à 50 mg/l
 - présence d'un rapport K/L anormal
- Sinon par l'utilisation des techniques classiques d'immunochimie

Critères de réponse : une baisse du taux de la protéine monoclonale supérieure à 50 % est considérée comme une réponse au traitement, l'idéal étant d'obtenir une réponse complète avec normalisation du taux de la chaîne légère libre pathologique (et/ou disparition de la protéine monoclonale sur l'électrophorèse et l'immunofixation sérique et/ou urinaire).

Discussion d'une modification du traitement en l'absence de réponse hématologique d'autant plus rapidement que la maladie est sévère (en particulier si atteinte cardiaque symptomatique), le pronostic étant alors rapidement péjoratif en cas de non réponse, par exemple adjonction d'une troisième drogue au M-Dex après une seule cure si stabilité du taux de chaînes légères libres chez un patient avec atteinte cardiaque sévère et plutôt poursuite jusqu'à 3 cures chez un patient avec une atteinte rénale isolée. En cas de réponse partielle hématologique ($\geq 50\%$) chez les patients avec une atteinte cardiaque la survie semble meilleure chez ceux ayant une baisse d'au moins 30% du Nt-proBNP (12) qui doit donc être monitoré pour une éventuelle modification thérapeutique.

Évaluation des réponses cliniques suivant les critères de Tours (4).

3. Options thérapeutiques pour les patients réfractaires ou en rechute

Les règles conduisant le traitement des patients avec un myélome réfractaire ou en rechute sont applicable aux patients avec une amylose AL.

a) Association Bortezomib-Dexamethasone plus ou moins alkylant : il semble exister une efficacité importante et rapide du Bortezomib dans l'amylose AL (13-15), et l'ajout de Bortezomib au protocole M-Dex chez les patients réfractaires permet d'obtenir une réponse dans un grand nombre de cas. Son utilisation doit être prudente chez les patients avec une atteinte cardiaque sévère ou une atteinte neurologique.

b) Association Lenalidomide-Dexamethasone plus ou moins alkylant ou Thalidomide-Dexamethasone plus ou moins alkylant (16-18) : également utilisables en tenant compte des effets secondaires prévisibles, en particulier des bradycardies et des neuropathies pouvant être induites par le Thalidomide et des risques thrombotiques liés aux IMiD.

4. Traitements symptomatiques des différentes atteintes

a) Atteintes cardiaques : prise en charge difficile

- médicaments contre-indiqués :
 - inhibiteurs calciques
 - Beta-bloquants qui ne paraissent pas entraîner une réelle amélioration des signes d'insuffisance cardiaque et peuvent entraîner une baisse de la tolérance à l'effort.
- médicaments à utiliser avec prudence :
 - digitaliques en cas de troubles du rythme auriculaire avec réponse ventriculaire rapide
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, souvent mal tolérés du fait de l'hypotension induite
- médicaments utiles :
 - amiodarone en cas de troubles du rythme ventriculaire
 - diurétiques souvent à fortes doses (500 mg/jour de furosémide) si dyspnée ou oedèmes à faire moduler par le patient en fonction de son poids de façon quotidienne et pouvant être associé à un diurétique thiazidique en cas de réponse insuffisante
- Pose d'un Pace-Maker utile en cas de bradycardie ou de troubles de la conduction symptomatiques.

b) Atteintes rénales :

- diurétiques de l'anse et/ou épargneurs de potassium si oedèmes liés au syndrome néphrotique

- hémodialyse ou dialyse péritonéale si insuffisance rénale avancée

c) **Hypotension orthostatique :**

- minodrine 2,5 mg 3 fois par jour, à augmenter jusqu'à 10 mg 3 fois par jour
- fludrocortisone (souvent mal tolérée, rétention hydro-sodée)

En cas d'atteinte sévère d'un organe (rein, foie, coeur) une transplantation d'organe précédée ou suivie d'un traitement spécifique de l'amylose peut être discutée.

H – RÉFÉRENCES

1. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer*. 1998;82:1501-5.
2. Helen J. Lachmann, Ruth Gallimore, Julian D. Gillmore, Hugh D. Carr-Smith, Arthur R. Bradwell, Mark B. Pepys, Philip N. Hawkins. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chain following chemotherapy. *Br J Haematol*. 2003;122:78-84.
3. Andrew D. Mumford, James O'donnell, Julian D. Gillmore, Richard A. Manning, Philip N. Hawkins, Michael Laffan. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000;110:454-460.
4. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79:319-28.
5. Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL amyloidosis. *Blood First Edition Paper*, prepublished online January 24, 2006;
6. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103:2936-2938.
7. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:1083-93.
8. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004;125:681-700.
9. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stemcell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med*. 2004;140:85-93.