

Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2018

Par Camille VILLESUZANNE

Née le 27 décembre 1989 à Cognac

TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL NON IgM EN PREMIERE RECHUTE OU REFRACTAIRE

Thèse dirigée par Stéphanie HAREL

Examineurs :

Mme. Stéphanie HAREL, PH, Hôpital Saint Louis APHP
M. Arnaud JACCARD, PUPH, CHU Limoges
Mme. Dominique BORDESSOULE, PUPH, CHU Limoges
M. Bertrand ARNULF, PUPH, Hôpital Saint Louis APHP
M. Stéphane Moreau, PH, CHU Limoges

Directrice de thèse
Président du jury
Juge
Juge
Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2018

Par Camille VILLESUZANNE

Née le 27 décembre 1989 à Cognac

TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL NON IgM EN PREMIERE RECHUTE OU REFRACTAIRE

Thèse dirigée par Stéphanie HAREL

Examineurs :

Mme. Stéphanie HAREL, PH, Hôpital Saint Louis APHP
M. Arnaud JACCARD, PUPH, CHU Limoges
Mme. Dominique BORDESSOULE, PUPH, CHU Limoges
M. Bertrand ARNULF, PUPH, Hôpital Saint Louis APHP
M. Stéphane MOREAU, PH, CHU Limoges

Directrice de thèse
Président du jury
Juge
Juge
Membre invité



Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Au 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE (Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre NUTRITION

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Au 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

A Madame le Professeur BORDESSOULE,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, mais surtout merci de votre confiance, merci de m'avoir donné la chance, il y a 3 ans, de pouvoir exercer la plus passionnante des spécialités.

A Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD,

Merci de m'avoir soutenu toutes ces années, merci d'être un modèle de réussite, mais aussi d'humanité et d'humilité. Merci de m'avoir transmis la passion de l'immunohématologie. J'espère que notre collaboration durera encore longtemps.

A Monsieur le Professeur ARNULF,

Merci de me faire l'honneur de votre présence en ce jour si important, dans ces contrées reculées que nous appelons le limousin. Merci de transmettre avec tant de patience vos connaissances approfondies dans ce domaine qui me passionne tant. Merci de me donner la chance de poursuivre cet enseignement encore quelques temps. Et merci pour vos qualités humaine, votre gentillesse et votre humour.

A Monsieur le Dr Stéphane MOREAU,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, malgré ton temps précieux. Merci pour les 6 mois passés à tes côtés, j'ai eu beaucoup de chance de travailler avec un modèle de compétence, gentillesse, contact avec le patient et disponibilité. Tu es un excellent docteur, mais aussi un enseignant, un manager, toujours à l'écoute de ton équipe. J'espère que nous collaborerons dans les années à venir.

A Madame le docteur Stéphanie HAREL,

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse, OUF on y est arrivé !! Tu as pris du temps pour moi, et ce, malgré tes nombreuses occupations. Tu m'as corrigé et re-corrige, rassuré, et poussé vers l'excellence. Une belle rencontre parisienne, merci encore de m'avoir écouté et conseillé et de m'accorder ta confiance pour notre future collaboration.

A mes autres formateurs et collègues,

Au docteurs GIRAULT et KENNEL, merci de votre soutien sans relâche pendant nos semestres en binômes, merci de m'avoir transmis la passion de l'hématologie. J'ai longuement hésité entre le secteur 1 et le secteur 2... désolé pour ta défaite Stéphane, mais ce fut une longue lutte intérieure.

Merci au docteur ABRAHAM de nous inspirer tous autant que nous sommes, lorsque nous passons ces quelques mois au secteur 2.

Merci aux docteurs DMYTRUK, PENOT, TURLURE, GOURIN, et REMINIERAS de m'avoir former, avec compétence, patience et gentillesse.

Merci au docteur FARGEAS d'avoir éclairé mes jeudis en HDJ. Pour son enseignement, son soutien, et sa gentillesse.

Merci au docteur ROYER et ces trois mois de soutien mutuel en HDJ. Tu m'as beaucoup appris, et notre partenariat va continuer encore quelques temps.

Merci aux docteurs TALBOT et LOMBION, de m'avoir guidé dans les couloirs de ce grand hôpital de la capitale, j'espère pouvoir suivre vos traces et garder votre bureau toujours aussi bien rangé.

Merci aux enseignants des autres spécialités qui m'ont tant appris dans mes 6 mois de passage parmi eux :

Aux professeurs FAUCHAIS et LY, ainsi qu'aux docteurs LIOZON et PALAT qui m'ont tant éclairés sur leur spécialité, la médecine interne, si vaste et passionnante.

A mes maîtres biologistes, professeur FEUILLARD, et docteurs TRIMOREAU, GUERIN, DONNARD, RIZZO, GACHARD et DESCAZEAU. J'ai eu la chance de passer quelques mois avec vous, une des raisons pour lesquelles l'internat d'hématologie à Limoges n'est comparable à aucun autre. Une équipe si compétente dans tous les domaines, qui m'a transmis le goût de la biologie. J'ai tant appris à vos côtés, merci de partager avec tant d'humilité et de passion vos multiples compétences.

Merci à David LAVERGNE de m'avoir conseillé avec tant de patience et gentillesse.

Merci aux équipes paramédicales, qui m'ont supporté et soutenue tout le long de mon internat. Aux infirmières du service d'hématologie, qui ont partagées mon quotidien pendant 2 ans. Merci pour le travail d'équipe dont vous faites preuve, qui a toujours été une force pour moi. Vous m'avez tant appris avec toujours beaucoup de patience.

Merci à toute l'équipe paramédicale de radiothérapie de m'avoir tant soutenue pendant mon passage, merci pour votre gentillesse, bonne humeur quotidienne, merci de m'avoir fais et de continuer à me faire tant rire. Vous faites un travail remarquable au quotidien.

Merci à l'équipe de la MIA d'avoir soutenue notre équipe de filles l'été dernier. Vous êtes une équipe formidable et me laisserai un souvenir inoubliable.

A ma FAMILLE,

A mon Papi, l'homme de ma vie, mon inspiration, mon ange gardien, je ne doute pas que ce jour aurais été l'un des plus beaux de ta vie. Le travail, la famille, les voyages, merci de m'avoir transmis tant de passions qui me font te ressembler un peu plus chaque jour.

A ma Maman, peu de mots peuvent décrire ce que je souhaiterais te dire. Tu resteras toujours mon modèle, le VRAI, celui d'une femme extraordinaire, qui n'a rien à envier à personne. Merci de m'avoir supporté ces 28 années, de m'avoir toujours soutenue à chaque instant, je ne serai pas là sans toi aujourd'hui. Ah oui, et surtout merci de toujours ranger mon bazar, refermer les couvercles derrière moi, et de rire ou pleurer avec moi.

A ma Mamie, ma meilleure amie, merci de m'avoir épaulé toute ma vie, de passer des heures au téléphone avec moi pour refaire le monde. J'ai bien conscience que sans les éternelles révisions chez toi je ne serai jamais arrivée là aujourd'hui.

A ma sœur Fanny, plus on vieillit, plus on se ressemble. Bien que tu 'en ai pas conscience, tu as toujours été un modèle pour moi. Tu as tout réussi et tu le mérites tant. Je suis très fière de toi.

A ma Tata Lulu, loin des yeux mais tellement dans mon cœur. Merci d'être toi, de m'avoir tant aimé et soutenue pendant toutes ces années. Merci de partager tes vacances avec moi. Merci de ton amour, de ta générosité et de ton originalité, qui fait que je suis si fière d'être ta nièce.

A mon Papa, merci de m'avoir transmis l'amour de la science, merci aussi pour l'héritage des gènes de la ponctualité et de l'organisation qui me caractérise si bien aujourd'hui. J'en ferai une force, c'est sûr, pour aller aussi loin que toi.

A mes frères et sœurs, Pauline, Enzo et Lola, une belle brochette si différente et si ressemblante en même temps. Nos chemins se croisent trop vite, mais vous êtes gravées dans mon cœur, je suis fière d'être votre sœur et serai toujours là pour vous.

A mes cousines, Chloé et Justine, le peu de temps passé ensemble est toujours un bonheur, merci d'être là pour moi en ce jour si important.

A mes autres tantes, Fanfan et Sabine, vous êtes ma famille, vous m'avez vue grandir. Merci pour votre éternel soutien.

Je suis fière de la personne que je suis devenue grâce à vous.

Je vous aime tant.

A mes AMIS,

Alice et Loulou, le temps ne nous aura jamais séparé, l'amour que je vous porte ne fais que s'amplifier, merci de vous être accroché à moi toutes ces années. Merci d'être vous, je vous ai dans la peau. Alice, merci de m'avoir fait connaître Cyril, mon ami, ce garçon unique qui fait de vous un couple unique, avec un cœur si généreux et un humour sans fin. Et merci d'avoir fait de moi la plus heureuse (et la plus catastrophique) des tatas.

Anne, toujours la plus belle, la plus souriante, la plus généreuse et mon amie pour la vie. Merci d'être toi.

Julie, mon amie ces 10 dernières années, dans tous les bons et les mauvais moments, merci de m'avoir accordé ta confiance pour être ton témoin de mariage, merci de ton soutien.

Samarra, ma co-interne, mon amie, merci d'être toujours là pour moi, pour ta disponibilité, ta générosité en amitié, et merci, pour les juges d'avoir corrigé mes fautes d'orthographe.

Marine, les plus belles amitiés ne sont pas toujours les plus anciennes, merci pour ton écoute, ton partage, ton soutien, nos voyages et nos soirées endiablées.

Maylis, malgré la distance tu seras toujours dans mon cœur, profite de ta nouvelle vie de maman, de future femme mariée (on attend la fiesta) et surtout de médecin si engagée.

Kevin et Alexandre, mes co-internes, mes amis, mes frères, là aussi des amitiés si profondes. Je vous adore, merci de tant partager avec moi.

Cathy, mon amie, ma seconde maman, merci d'être toi. Merci de ta générosité, ton accueil et ton soutien indéfectible dans tous les moments que j'ai passé. Il est rare de rencontrer une personne comme toi, si unique, si empathique. Ne change jamais. Tu mérites d'être heureuse et j'espère que je contribuerai toute ma vie à partager ton bonheur.

Alexandre Barrier, mon ami et mon petit frère, merci de me faire partager tous ces bons moments, de toujours garder ce sourire et cette bonne humeur qui me font toujours me sentir bien à tes côtés.

Amel, ma maman co-interne, mon amie, merci de m'avoir si bien accueillie il y a 5 ans, tu as été un modèle pour moi. Et merci d'avoir partagé tant de bonnes soirées mojitos.

Anne hélène, Thomas, l'ours, le chat, de si belles personnes, une si belle rencontre, merci de partager tous ces bons moments avec moi, et de continuer à me faire croire au bonheur.

Stéphanie, mon amie, un si bel été passé ensemble en MIA, du soutien mutuel permanent, puis une escapade parisienne. Merci d'avoir visité avec moi tous les restaurants parisiens et merci d'avoir partagé ces derniers mois difficiles, on va tout déchirer !! Girls powers.

Florence et Marina, mes parisiennes préférées. Merci d'avoir rendu mon séjour si particulier, quel bonheur d'avoir rencontré 2 personnes si uniques. Merci pour votre soutien indéfectible durant ces 6 mois passés à vos côtés, merci de votre humour (j'ai tellement ri), et de votre gourmandise (j'ai beaucoup trop mangé). J'ai hâte de vous revoir très bientôt.

Robin, mon ami, une si belle rencontre. Je n'ai qu'une chose à dire : joyeux anniversaire tous les jours ! Merci de m'avoir autant soutenue et encouragée. Merci de me faire tant rire, les hippos n'ont qu'à bien se tenir.

Mes amis médecins, pharmaciens, biologistes, merci pour ce dernier semestre passé à vos côtés, merci d'avoir partagé avec moi vos folies, vos fou-rires, vos délires et surtout de m'avoir tant soutenu dans cette préparation de thèse et du temps que vous m'avez si généreusement accordé.

Cassandra, mon amie et future colocataire, merci de ton soutien infailible dans tous les domaines ces 6 derniers mois.

Julie, une belle rencontre, merci de m'avoir fait tant rire ce semestre, merci d'avoir passer tes après-midi avec moi devant le microscope, merci pour ta motivation toujours au top.

Théo Cecco, mon bouche-trou préféré, grazie per essere il mio amico, così naturalmente, di essere così generosi e premuroso, grazie per spingermi sempre più verso l'alto. Era tuttavia lontano da essere guadagnato non amando troppo i carbonara.

Yoyo, merci d'être là pour me faire des calins quand j'en ai besoin, et surtout merci d'avoir rythmer nos conversations avec tes GIFs qui veulent tout dire.

Merci à Caro, David, Virginie, Etienne V, Etienne H, Guigui, de m'avoir soutenu ces derniers mois. Je suis heureuse d'avoir partager votre quotidien, tant au travail que activités extra-scolaire !

Merci à tous mes autres co-internes, Blandine, Natella, Nina, Magalie, Edouard d'avoir partager tant de bonnes (ou mauvaises) choses, avec toujours un soutien sans faille, pendant nos semestres partagés.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION	28
I.1. Rappels immuno-hématologiques.....	28
I.1.1. Le système immunitaire.....	28
I.1.2. Les immunoglobulines.....	28
I.2. L'immunoglobuline en pathologie.....	30
I.2.1. Différents types de proliférations plasmocytaires.....	30
I.2.2. Concept de Gammopathie Monoclonale de Signification Clinique.....	31
I.2.3. Complications liées à des dépôts d'Ig.....	32
I.3. L'amylose AL.....	33
I.3.1. Physiopathologie.....	33
I.3.2. Epidémiologie.....	34
I.3.3. Diagnostic.....	34
I.3.4. Clinique.....	35
I.3.5. Algorithme diagnostique.....	38
I.3.6. Classification pronostique.....	39
I.4. Prise en charge thérapeutique de l'amylose AL.....	39
I.4.1. Historique.....	39
I.4.2. En première ligne.....	40
I.4.3. En rechute.....	42
I.4.4. Evaluation de la réponse hématologique.....	43
I.4.5. Evaluation de la réponse d'organe.....	44
II. OBJECTIF.....	45
III. MATERIEL ET METHODE.....	46
III.1. Principe de l'étude.....	46
III.2. Recueil de données.....	46
III.2.1. Efficacité.....	47
III.2.2. Toxicité.....	47
III.3. Analyses statistiques.....	47
IV. RESULTATS.....	48
IV.1. Description de la population au diagnostic.....	48
IV.1.1. Description de la prolifération plasmocytaire.....	48
IV.1.2. Description de l'amylose AL.....	49
IV.1.3. Traitement de première ligne.....	52
IV.1.4. Réponses hématologiques et d'organe en première ligne.....	53
IV.1.5. Données de survie initiales.....	55
IV.2. Population à la rechute.....	56
IV.2.1. Description des patients en première rechute ou réfractaires.....	56
IV.2.2. Traitements de deuxième ligne.....	57
IV.2.3. Toxicités des thérapeutiques utilisées en rechute.....	58
IV.2.4. Données globales de réponses et de survie.....	60
IV.2.5. Données de survie en fonction des modalités de prise en charge.....	61
IV.2.5.1. Bithérapie versus Trithérapie.....	61
IV.2.5.2. IP vs autres thérapies.....	63
IV.2.5.3. IMiDs vs autres thérapies.....	65

IV.2.5.4. RD vs VRD	67
IV.2.5.5. Reprise d'un traitement par IP chez les patients antérieurement traités par IP en première ligne	68
IV.3. Cas particulier des patients avec DFG \leq 30 ml/min en rechute.....	70
IV.3.1. Bithérapie vs trithérapie	71
IV.3.2. IP vs autres thérapies	73
IV.4. Cas particulier des patients stade 3 de la Mayo Clinic en rechute	74
IV.4.1. Bithérapie vs trithérapie	76
IV.4.2. IP vs autres thérapies	78
IV.5. Résumé des facteurs pronostiques en analyses uni- et multivariées influençant la survie globale.	80
V. DISCUSSION	81
VI. CONCLUSION.....	90
Références bibliographiques	91
Annexes	95
Abstract accepté en poster au congrès américain d'hématologie en décembre 2018	99
Serment d'Hippocrate	101

Table des illustrations

Figure 1: Structure d'une immunoglobuline.	29
Figure 2 : Recombinaison des gènes codants les chaînes d'immunoglobulines et commutation isotypique au cours de la maturation du LB.	30
Figure 3: Dépôts amyloïdes en histologie.....	35
Figure 4 : Algorithme diagnostique chez un patient suspect d'amylose.	38
Figure 5: Attitude thérapeutique consensuelle pour la prise en charge de l'amylose AL non IgM en première ligne.	41
Figure 6: Isotype de l'immunoglobuline circulante ou de la chaîne légère libre de la population au diagnostic.	48
Figure 7: Atteintes d'organe au diagnostic initial de l'amylose AL de la population au diagnostic.....	49
Figure 8: Typage de l'amylose AL de la population au diagnostic.....	50
Figure 9 : Associations thérapeutiques en première ligne de l'amylose AL.	53
Figure 10: Réponses hématologiques et d'organe globales en première ligne.....	54
Figure 11: Réponse d'organe en fonction de la réponse hématologique en première ligne.	54
Figure 12 : Courbes de survie sans progression et de survie globale de la cohorte globale au diagnostic.....	55
Figure 13 : Courbes de survie globale selon le stade de la Mayo Clinic initial.	55
Figure 14 : Courbes de survie globale selon la profondeur de la réponse hématologique initiale.....	56
Figure 15 : Réponses hématologiques et d'organe globales après traitement de la première rechute.....	60
Figure 16 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients après traitement de la première rechute.....	60
Figure 17 : Courbes de survie sans progression initiale et de survie sans progression après traitement de première rechute.....	61
Figure 18 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : bithérapie ou trithérapie.	62
Figure 19 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant bithérapie et trithérapie.....	62
Figure 20 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : IP ou autres thérapies.....	63
Figure 21 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant IP et autre thérapie.	64

Figure 22 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : IMIDs ou autres thérapies.....	65
Figure 23 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant IMIDs ou autre thérapie.	66
Figure 24 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : RD ou VRD.	67
Figure 25 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant RD et VRD.	68
Figure 26 : Réponses hématologiques et d'organe des patients traités par IP initialement et en première rechute.....	69
Figure 27 : Courbes de survie sans progression des patients traités par IP en première ligne et en rechute.	69
Figure 28 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min en première rechute.	70
Figure 29 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min en fonction du traitement première rechute : bithérapie ou trithérapie.....	71
Figure 30 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients avec DFG ≤ 30 ml/min en première rechute comparant bithérapie et trithérapie.....	72
Figure 31 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min en fonction du traitement première rechute : IP ou autres thérapies.	73
Figure 32 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients avec DFG ≤ 30 ml/min en première rechute comparant IP et autre thérapie.....	74
Figure 33 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients stade 3 de la MC en rechute.	75
Figure 34 : Courbes de survies globales des stade 3a vs 3b en rechute.	76
Figure 35 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute : bithérapie et trithérapie.	77
Figure 36 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute comparant bithérapie et trithérapie.	77
Figure 37 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute : IP ou autre thérapies.	78
Figure 38 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute comparant IP et autre thérapie.....	79

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des maladies avec dépôt d'immunoglobuline monoclonale selon la structure et la composition des dépôts.....	32
Tableau 2 : Manifestations cliniques et paracliniques devant orienter vers le diagnostic d'amylose	36
Tableau 3 : Définition des stades de gravité de la Mayo Clinic.	39
Tableau 4 : Critères de réponse d'organe au traitement de l'amylose AL.....	44
Tableau 5: Caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des 94 patients au diagnostic.....	51
Tableau 6: Comparaison des caractéristiques biologiques et échographiques des patients au diagnostic selon les atteintes d'organe.	52
Tableau 7: Traitements de première ligne de l'amylose AL.....	53
Tableau 8: Caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des 94 patients à la première rechute.....	57
Tableau 9 : Description globale des associations thérapeutiques en première rechute, des réponses hématologiques et d'organe.....	58
Tableau 10: Toxicités observées selon les protocoles thérapeutiques utilisés en première rechute.....	59
Tableau 11: Toxicités observées selon la classe médicamenteuse utilisée.....	59
Tableau 12 : Description des toxicités selon la classe médicamenteuse utilisée chez les patients présentant un DFG <30 ml/min en première rechute.....	71
Tableau 13: Description des toxicités observées selon la classe médicamenteuse utilisée chez les patients stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute.....	75
Tableau 14: Résultats des analyses uni- et multivariées des facteurs influençant la survie globale des patients atteints d'amylose AL en première rechute de la cohorte.....	80
Tableau 15 : Résumé des principales études du bortezomib en mono- ou bithérapie chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.	83
Tableau 16 : Résumé des principales études du bortezomib en trithérapie avec la dexaméthasone et les alkylants chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.....	83
Tableau 17 : Résumé des principales études du lenalidomide en mono- ou bithérapie avec la dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.	86
Tableau 18 : Résumé des principales études du lenalidomide en trithérapie avec la dexaméthasone et les alkylants chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.....	86
Tableau 19 : Résumé des principales études du pomalidomide en bithérapie avec la dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.	87

Tableau 20 : Résumé des principales études de la bendamustine en bithérapie avec la dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.88

Tableau 21 : Résumé des principales études du daratumumab chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.89

Liste des abréviations

APHP=Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
AL= A chaînes légères
BCR= B-cell Receptor
BD= Bendamustine Dexaméthasone
BVD= Bendamustine Bortezomib Dexaméthasone
CD= Cyclophosphamide Dexaméthasone
CDR= Complementary Determining Regions
CH=Chaîne lourde
CL= Chaîne légère
CLL= Chaîne légère libre sérique
CPD= Cyclophosphamide Pomalidomide Dexaméthasone
CPK= Créatine Phosphokinase
CRAB= HyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions
CSH= Cellules Souches Hématopoïétiques
CTD= Cyclophosphamide Thalidomide Dexaméthasone
DFG= Débit de filtration glomérulaire
dFLC= Différence entre la chaîne légère libre sérique impliquée et la chaîne légère libre sérique non impliquée
EMG= Electromyogramme
ETT= Echographie transthoracique
FEVG= Fraction d'éjection du ventricule gauche
FISH= Fluorescence par hybridation in situ
GGT= Gamma Glutamyl Transpeptidase
HCDD= Maladie de dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline monoclonale
HTAP= Hypertension Artérielle Pulmonaire
HVG= Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IC= Insuffisance Cardiaque
ID= Ixazomib Dexaméthasone
Ig= Immunoglobuline
IMiDs= Immunomodulateurs
IMWG=International Myeloma Working Group
IP= Inhibiteurs du Protéasome
IRA=Insuffisance Rénale Aigüe
IRM= Imagerie par Résonance Magnétique

κ= Kappa
λ= Lambda
LB= Lymphocyte B
LCDD= maladie à dépôts de chaînes légères
LHCDD= Maladie à dépôts de chaînes légères et chaînes lourdes
MC= Mayo Clinic
MD= Melphalan Dexaméthasone
MRD= Melphalan Lenalidomide Dexaméthasone
MDRD= Modification of Diet in Renal Disease
MGCS= Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance
MGUS= Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MIDD= Maladie de dépôt d'immunoglobuline
MM= Myélome multiple
MO=Moelle Osseuse
MP= Melphalan Prednisone
NA= Non Atteint
NC= Non Connu
NFS= Numération Formule Sanguine
NP= Neuropathie Périphérique
NT-proBNP= N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NR= Non Répondeur
NYHA= New York Heart Association
OMS= Organisation Mondiale de la Santé
PAL= Phosphatases Alcalines
PGNMID= Glomérulonéphrite proliférative avec dépôts d'immunoglobuline monoclonale
RC= Rémission Complète
RCD= Lenalidomide Cyclophosphamide Dexaméthasone
RD= Lenalidomide Dexaméthasone
RP= Réponse Partielle
SAP=Serum Amyloid Protein
SIV= Septum interventriculaire
SNP= Système Nerveux Périphérique
SG= Survie Globale
SSP= Survie Sans Progression
TBRP= Très Bonne Réponse Partielle
VCD= Bortezomib Cyclophosphamide Dexaméthasone
VD= Bortezomib Dexaméthasone

VMD= Bortezomib Melphalan Dexaméthasone
VTD= Bortezomib Thalidomide Dexaméthasone
Tc-PYP=Technetium pyrophosphate
TTR= Transthyrétine
WT= Wild Type

I. INTRODUCTION

I.1. Rappels immuno-hématologiques

I.1.1. Le système immunitaire

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes permettant la défense des organismes vivants en utilisant de deux types de réponses majeures.

D'une part, la réponse immunitaire innée, médiée par des barrières physiques (muqueuse, épiderme), des cellules immunitaires (macrophages, polynucléaires, monocytes...) et des protéines solubles. Cette réponse est activée par la reconnaissance de molécules communes, partagées par de nombreux pathogènes extérieurs, sans reconnaissance spécifique.

D'autre part, on trouve la réponse immunitaire adaptative, médiée par les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T. Les LB reconnaissent des molécules antigéniques via des récepteurs spécifiques, les immunoglobulines (Ig), récepteurs qu'ils possèdent à leur surface, et qui constitue la partie principale du B-cell Receptor (BCR). Elles peuvent aussi être sécrétées dans la circulation sanguine par leur stade de différenciation terminal, le plasmocyte. Ces Ig sont, elles, spécifiques d'un antigène donné. Il est donc nécessaire d'avoir une grande variabilité d'Ig pour la reconnaissance d'un grand nombre d'antigènes.

I.1.2. Les immunoglobulines

Ce sont des glycoprotéines formées d'hétérodimères de 2 chaînes lourdes (CH) et 2 chaînes légères (CL). Chaque chaîne possède une partie variable et une partie constante. L'association des 4 domaines variables aboutit à la formation d'un paratope spécifique, pouvant reconnaître un épitope sur un antigène donné. Cette reconnaissance se fait plus particulièrement grâce à des régions appelées *Complementary Determining Regions* en anglais.

Par ailleurs, l'association des domaines constants des CH de l'Ig confère les fonctions effectrices et détermine l'isotype de l'Ig, dont il existe 5 familles : IgM, IgG, IgA, IgD et IgE ainsi que des sous familles.

Concernant les CL, il en existe 2 types, lambda (λ) ou kappa (κ) sachant que le LB subit un phénomène d'exclusion allélique, ne permettant pas d'exprimer les 2 de façon concomitante. Nous produisons physiologiquement 2 fois plus de CL κ que λ .

On retrouve très fréquemment dans les 4 chaînes protéiques, des zones présentant une certaine homologie. Chacune de ces zones d'homologies sont reliées par un pont disulfure, qui donne la structure secondaire des Ig, sous forme de feuillets β antiparallèles. Enfin, la structure tertiaire de la protéine forme des domaines globulaires, qui sont les domaines fonctionnels, variables et constants (Figure 1).

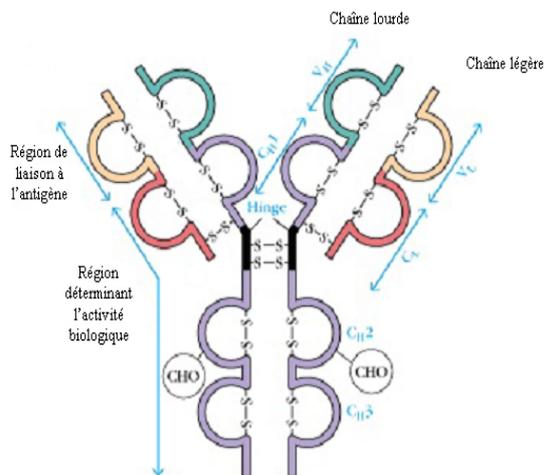
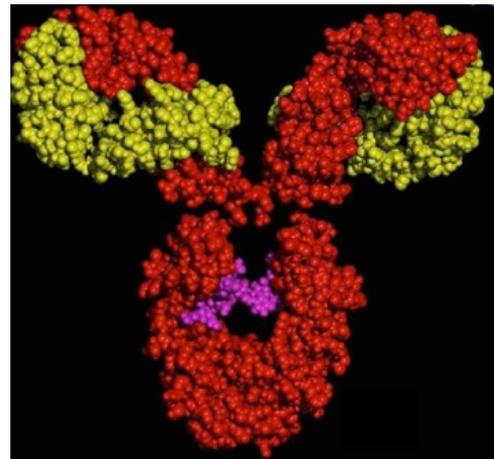
A.**B.**

Figure 1: Structure d'une immunoglobuline.

A. L'immunoglobuline est composée de 2 chaînes lourdes, comprenant trois domaines constants et 1 domaine variable, et de 2 chaînes légères, comprenant 1 domaine constant et 1 domaine variable. Les 4 chaînes sont reliées par des ponts disulfures, formant deux régions: variable, se liant à l'antigène, et constante, déterminant l'activité biologique. B. Structure tridimensionnelle de l'immunoglobuline.

D'après Goldsby et al. 2000

Chaque chaîne d'Ig est le résultat d'une série complexe d'évènements génétiques au cours de la maturation du LB, d'abord centraux dans la moelle osseuse (MO), puis dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires en périphérie.

Tout d'abord, dans la MO, se produit le réarrangement génomique, dit recombinaison V(D)J, qui consiste à sélectionner de façon aléatoire des segments sur les gènes codants pour les CH et CL, à les combiner et à les joindre, aboutissant à une Ig d'isotype initial IgM, constituant essentiel du BCR, exprimé à la surface du LB. Celui-ci est alors sujet à un processus de sélection négative, appelée la tolérance centrale au soi, permettant l'élimination des clones B auto-réactifs.

S'il survit à cette sélection, le LB naïf va sortir de la MO pour aller vers les organes lymphoïdes secondaires, et en particulier dans les follicules primaires de la rate. Là, s'il est exposé à son antigène spécifique, il va subir de nouvelles modifications :

- Le phénomène d'hypermutation somatique, permettant encore la diversification des régions variables pour permettre la maturation de l'affinité de l'Ig à son antigène donné.
- La commutation isotypique, pendant laquelle la chaîne lourde change de classe et devient IgG, IgA, ou IgE principalement.

Il existe de nouveau à cette étape-là un contrôle négatif, appelé tolérance périphérique. Le LB ayant passé toutes ses étapes devient alors un LB mémoire ou un plasmocyte sécréteur d'Ig (Figure 2).

Tous ces événements engendrent un répertoire capable de réagir avec environ 10^9 déterminants antigéniques différents¹.

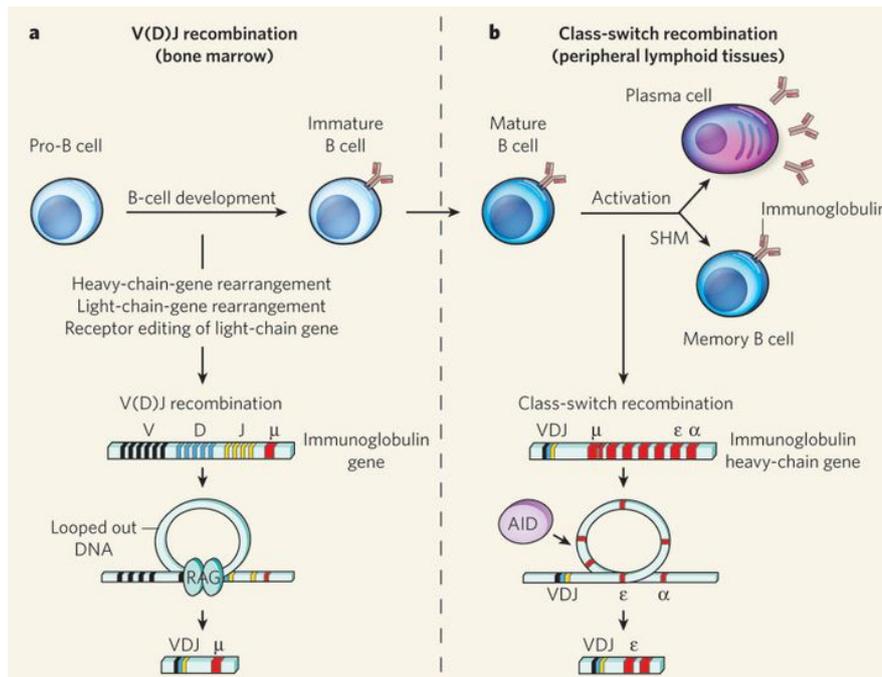


Figure 2 : Recombinaison des gènes codants les chaînes d'immunoglobulines et commutation isotypique au cours de la maturation du LB.

L'association aléatoire de segments géniques V (variabilité), D (diversité) et J (jonction), pour coder la chaîne lourde, et V et J pour coder la chaîne légère aboutit à une diversité combinatoire et jonctionnelle majeure. Tous ces événements ont lieu pendant la maturation du lymphocyte B, de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes secondaires.

D'après Diaz et al. Nature 2009.

I.2. L'immunoglobuline en pathologie

I.2.1. Différents types de proliférations plasmocytaires

La découverte d'une Ig monoclonale est une situation fréquente dans la pratique quotidienne des médecins généralistes ou spécialistes (6% des patients de plus de 70 ans). C'est le reflet de la présence d'un clone cellulaire médullaire anormal. Cette prolifération monoclonale peut être de 2 types :

- Uniquement plasmocytaire, et l'Ig monoclonale sera alors une IgG, une IgA ou beaucoup plus rarement une IgD ou une IgE.
- Lymphoplasmocytaire, et l'Ig sera majoritairement une IgM.

Schématiquement, les pathologies sont classées selon le potentiel prolifératif du clone médullaire. Les patients présentant un clone « quiescent » seront asymptomatiques, avec des examens médullaires normaux, et la pathologie sera classée gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS).

Puis, il existe une étape oncogénique intermédiaire où le clone médullaire acquiert un potentiel de prolifération plus important et aboutit à une infiltration médullaire significative, et souvent un pic monoclonal plus important dans le sang. A ce moment-là, les patients peuvent rester asymptomatiques et on parle alors d'hémopathies indolentes.

Enfin, lorsque les patients développent des symptômes associés à la prolifération monoclonale, il s'agit alors d'hémopathies actives, nécessitant la mise en route d'un traitement qui sera représenté majoritairement par la chimiothérapie. Ces symptômes diffèrent en fonction de la prolifération sous-jacente. Pour les proliférations plasmocytaires, qui nous intéressent ici, il s'agit des critères CRAB (HyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions en anglais) définissant le myélome symptomatique (critères diagnostiques de l'IMWG 2014 en Annexe 1).

Tous ces symptômes sont liés à la masse tumorale. Cependant, cette classification linéaire ne prend pas en compte tout un spectre de complications non liées à la masse tumorale mais, le plus souvent, liées à l'immunoglobuline elle-même.

I.2.2. Concept de Gammopathie Monoclonale de Signification Clinique

Certains patients peuvent avoir un clone indolent, de faible malignité mais présenter des symptômes parfois sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces symptômes sont liés aux propriétés de l'immunoglobuline elle-même. C'est pour mieux isoler ces patients qu'est né récemment le concept de gammopathie monoclonale de signification clinique² (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance, MGCS). Il s'agit d'un ensemble assez vaste et hétérogène de complications, que l'on peut classer en fonction du mécanisme physiopathologique :

- Par dépôts d'une partie ou de la totalité de l'Ig. Ces dépôts sont organisés sous formes d'agrégats (fibrilles, microtubules, cristaux) ou non organisés.
- Par activité auto-anticorps de l'Ig, dirigée contre un antigène tissulaire ou formant des complexes immuns qui précipitent dans les vaisseaux périphériques ou dans les macrophages.
- Par sécrétion cytokinique inappropriée par le clone cellulaire.
- De mécanisme pour l'instant inconnu.

Pour chacune de ces MGCS, il est fondamental de typer l'hémopathie sous-jacente de façon précise, en réalisant les examens médullaires appropriés et en éliminant une hémopathie évolutive (imageries osseuses systématiques en cas d'IgG ou d'IgA pour éliminer un myélome symptomatique, scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas d'IgM à la recherche d'un lymphome lympho-plasmocyttaire).

I.2.3. Complications liées à des dépôts d'Ig

La diversité des complications liées aux dépôts d'Ig est liée aux propriétés physico-chimiques du domaine variable de l'Ig (chaînes légères et/ou lourdes). La structure primaire de la CL est importante. Ainsi, on retrouve une corrélation entre certains sous-groupes de variabilité et certains types de lésions comme nous le verrons plus loin. L'étude des lésions en anatomopathologie permet de les classer selon la localisation, la composition chimique et le caractère organisé ou non des lésions en microscopie électronique³ (Tableau 1). Parmi ces maladies de dépôts organisés d'Ig monoclonale, la plus fréquente est l'amylose AL.

Tableau 1 : Classification des maladies avec dépôt d'Immunoglobuline monoclonale selon la structure et la composition des dépôts.

Pathologie	Structure des dépôts	Immunoglobuline monoclonale associée	Atteinte d'organe
ORGANISE			
Amylose AL	Fibrillaire	Chaîne légère lambda (70%), chaîne légère kappa (30%), IgM <10%	Localisé ou systémique , cœur et rein++
Cryo-globulinémie de type I	Microtubulaire/cristallin	IgG ou IgM	Systémique , cutanée ++, rein, nerf, signes généraux
GOMMID	Microtubulaire	Clone B sécrétant une chaîne légère (50%)	Rein
Syndrome de Fanconi acquis	Cristallin	Chaîne légère kappa (>90%)	Rein
Crystal storing histiocytosis	Cristallin	Chaîne légère kappa	Systémique (rein, cornée, articulation, tissu lymphoïde..)
Kératopathie cristalline	Cristallin	IgG	Cornée
NON ORGANISE			
MIDD		LCDD= 80% kappa ; HCDD= Ig souvent tronquées et d'isotype gamma ++, alpha et delta; LHCDD	Systémique rein ++, cœur, foie
PGNMID		IgG3++	Rein
Macroglobulinose		IgM	Derme++

Abréviations : Al= A chaînes légères ; HCDD= Maladie de dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline monoclonale; Ig= Immunoglobuline ; LCDD= Maladie à dépôts de chaînes légères ; LHCDD= Maladie de dépôts mixte, à chaîne lourde et chaîne légère ; MIDD= Maladie de dépôt d'immunoglobuline; PGNMID= Glomérulonéphrite proliférative avec dépôts d'immunoglobuline monoclonale.

I.3. L'amylose AL

I.3.1. Physiopathologie

L'amylose en général, est une maladie caractérisée par l'accumulation extracellulaire d'une protéine, devenue insoluble, du fait d'un désordre du métabolisme protéique. Cette protéine « amyloïdogène » a une structure tertiaire instable, et polymérise sous forme de fibrilles β -plissées.

La caractérisation chimique de plus en plus précise des différentes protéines impliquées dans l'amylose a permis d'aboutir à une nomenclature internationale dont la dernière a été établie en 2016⁴ (Annexe 2).

L'amylose AL est la maladie caractérisée par l'accumulation d'une CL d'Ig monoclonale⁵, le plus souvent λ , complète, ou fragmentée à son extrémité N-terminale. Il existe des amyloses à chaînes lourdes (dites amylose AH) qui sont exceptionnelles. Il est suggéré que le clivage protéolytique interne de la CL conduit à un précurseur « amyloïdogène », qui acquiert la tendance à s'incorporer ou à interférer avec d'autres précurseurs. Pour former la substance amyloïde, cette protéine polymérise et aboutit à la formation de complexes fibrillaires insolubles, de conformation spatiale en couches non parallèles, dite β -plissées, pouvant se déposer dans les différents organes.⁶ Ce dépôt se fait principalement dans la paroi des vaisseaux sanguins et sur les membranes basales. Les dépôts sont également composés entre autres, de la protéine SAP (Serum Amyloid Protein en anglais) et de glycoaminoglycanes, étant indispensables à la formation des fibrilles.

La raison pour laquelle ces dépôts fibrillaires sont résistants aux mécanismes de dégradation et de remaniements normalement présents dans les tissus, et donc pas catabolisés malgré leur constitution partir de protéines autologues, n'est pas connue.

Des régions du gène, codantes pour la partie variable de la CL, ont été mises en évidence comme impliquées de manière plus fréquente dans la survenue de CL « amyloïdogènes », et aussi dans le dépôt préférentiel dans certains organes. Ainsi la région V λ 6 est plus fréquemment impliquée dans l'atteinte rénale, la V λ 3 dans l'atteinte des tissus mous et la V λ 2 dans l'atteinte cardiaque⁷.

L'accumulation des dépôts d'amylose AL entraîne une désorganisation des tissus et aboutit à une dysfonction d'organe dont la sévérité est mal corrélée à l'intensité des dépôts. Mais il existe également des preuves d'une toxicité directe de la CL sur ces tissus. Cette toxicité directe sur les cellules a été beaucoup étudiée mais n'est pas encore totalement résolue. Si l'on prend l'exemple de la toxicité cardiaque, plusieurs pistes ont été évoquées. Les fibroblastes de la matrice extra-cellulaire et les cardiomyocytes internaliseraient par pinocytose la CL, qui entraîneraient des dysfonctions lysosomales, une diminution de l'autophagie, une augmentation de la production de radicaux libres par la mitochondrie, des modifications de la matrice extra-cellulaire... La CL aurait également une action néfaste sur les cellules endothéliales coronaires.⁸ Tout ceci aboutit à une dysfonction d'organe.

En ce qui concerne la prolifération cellulaire clonale sous-jacente, elle est plasmocytaire dans plus de 90% des cas (clone sécrétant une IgG, une IgA ou des CL uniquement). Dans les 10% restant, il s'agit d'un clone lymphoplasmocytaire (sécrétant une IgM) non abordé dans ce travail.

Dans l'amylose AL, le plus souvent, ce clone sous-jacent est indolent. Ainsi, l'infiltration médullaire moyenne est faible, 7%. Mais environ 40% des patients ont plus de 10% de plasmocytes sur l'évaluation médullaire et donc un diagnostic de myélome asymptomatique. L'évolution vers un myélome symptomatique est rare.

En ce qui concerne les anomalies génétiques de ces clones, une étude récente sur 692 patients atteints d'amylose AL⁹, révélait en fluorescence par hybridation in situ (FISH), que les anomalies sont globalement similaires à celles retrouvées dans le myélome. On retrouve toutefois plus fréquemment des translocations (11;14) (49% des patients), puis des monosomie 13/ délétion 13(q) (36% des patients) et des trisomies (26% des patients). Ces analyses cytogénétiques peuvent avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique comme nous le verrons plus bas.

I.3.2. Epidémiologie

Il s'agit d'une pathologie rare mais non exceptionnelle. On estime en France une incidence de 600 à 700 nouveaux cas par an. Aux Etats-Unis, une étude récente démontre que la prévalence a nettement augmentée entre 2007 et 2015, de 15,5 à 40,5 cas par million d'habitants, avec une incidence plutôt stable passant de 9,7 à 14 cas par million d'habitants et par an, soit 12000 adultes vivants avec une amylose AL aux Etats-unis.¹⁰

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans.

C'est une maladie au pronostic péjoratif avec une médiane de survie courte en l'absence de prise en charge spécifique. En 1995, une étude de la Mayo Clinic (MC) sur 474 patients retrouvait une médiane de survie globale de 13 mois.¹¹ En particulier, les patients avec une atteinte cardiaque sévère au diagnostic ont un pronostic très sombre avec une médiane de survie de 7,1 mois sans traitement.¹² Il est à noter que le diagnostic est souvent retardé devant l'absence de symptomatologie spécifique et la variabilité interindividuelle de présentation clinique.

I.3.3. Diagnostic

Il est anatomopathologique. Sur le prélèvement de tissu atteint, on peut observer, au contact des matrices extracellulaires (membranes basales, tissu conjonctif interstitiel ou intercellulaire, parois vasculaires) des dépôts fibrillaires amorphes, acellulaires, craquelés et faiblement chromophiles.

La recherche de signes histologiques en faveur d'une amylose est effectuée par la coloration au Rouge Congo sur coupes suffisamment épaisses (>5 µm), où l'on observe une biréfringence di-chromique jaune-verte en lumière polarisée, spécifique des dépôts amyloïdes fibrillaires (Figure 3).

En microscopie électronique, qui n'est pas systématiquement réalisée en pratique courante, on retrouve ces dépôts organisés en fibrilles.

Enfin, il est absolument indispensable de caractériser la protéine amyloïde. En particulier, pour l'amylose AL, il est nécessaire d'effectuer une technique d'immunohistochimie sur du tissu congelé, afin de mettre en évidence la CL monoclonale. Les anti-sérums utilisés reconnaissent la partie constante de la CL. Or, comme cité plus haut, celle-ci n'est pas toujours intacte et parfois ne se dépose que la partie variable, ne permettant pas la reconnaissance de la protéine. De plus, les propriétés de repliement sous forme fibrillaire peuvent rendre inaccessible l'accès aux antisérums. Ainsi, 15 à 48% des amyloses présentent un problème de typage au diagnostic. De nouvelles techniques sont développées, dont la protéomique, mais qui n'est pas encore utilisée en pratique courante en France.¹³ Elle permettrait sur les premières séries de typer près de 95% des amyloses.

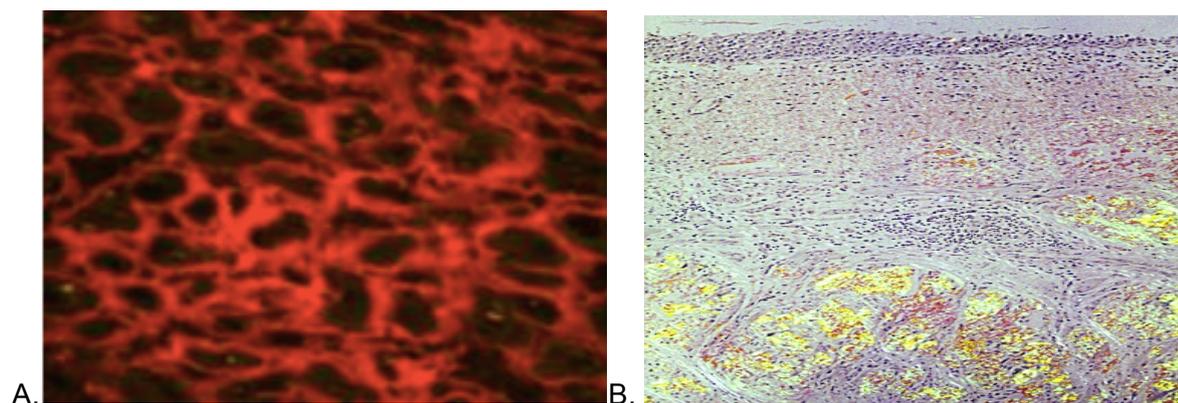


Figure 3: Dépôts amyloïdes en histologie.

A= Dépôts amyloïdes en coloration rouge congo au sein du myocarde, *Réseau amylose CHU Mondor*. B= Biréfringence des dépôts amyloïdes dans la paroi urétérale (x55), *Association française d'urologie*.

I.3.4. Clinique

Les manifestations cliniques de l'amylose AL systémique sont très polymorphes et non spécifiques (Tableau 2). Le diagnostic est d'ailleurs très souvent tardif.

Tous les organes peuvent être atteints, à l'exception du système nerveux central.

Tableau 2 : Manifestations cliniques et paracliniques devant orienter vers le diagnostic d' amylose .

Organes atteints	Fréquence (%)	Signes d'appels cliniques	Signes d'appels paracliniques
Peau et muqueuses	30%	Masses sous cutanées, syndrome du canal carpien, claudication de la mâchoire	
Rein	50%	Œdèmes	Protéinurie à prédominance glomérulaire pouvant aller jusqu'au syndrome néphrotique, insuffisance rénale (20-45%)
Cœur	60%	Signes d'insuffisance cardiaque droite ++ ou gauche	ETT évocatrice (HVG, hypertrophie du SIV, péricardite, HTAP) ; IRM évocatrice (réhaussement tardif du myocarde), Troponine cardiaque et NT-proBNP sériques augmentés
Foie	20%	Hépatomégalie, ascite	Cholestase anictérique, rarement insuffisance hépatique
Tube digestif	10 à 80%	Macroglossie, hypertrophie des glandes salivaires, agueusie, dysphagie, hémorragies digestives, ulcères gastro-duodénaux, diarrhées, constipation	Hypokaliémie, anémie par carence martiale
Nerf	20%	Polyneuropathie, dysautonomie, rarement mononévrite, diplopie	EMG: atteinte axonale majoritairement sensitive
Rate		Splénomégalie, asplénie fonctionnelle, rupture splénique	Corps de jolly au frottis sanguin
Poumon	3% localisée ++	Dyspnée	Pneumopathie interstitielle, nodules isolés, épanchements pleuraux à l'imagerie.
Ganglions	20%	Poly-adénopathies	
Os	10%	Douleurs osseuses	Lésions condensantes ou lytiques, fractures, tassements vertébraux à l'imagerie
Muscles	5%	Pseudo hypertrophie musculaire, polymyosite, aspect pseudo-athlétique	EMG: syndrome myogène, élévation CPK sériques
Articulaires	2 à 5%	Poly-arthropathie bilatérale et symétrique, signe de l'épaulette	Radiographies souvent normales
Hémostase	5 à 10%	Complications hémorragiques	Déficit en facteur X, fibrinolyse accrue
NFS		Syndrome anémique et hémorragique	Thrombocytémie, anémie

Abréviations : CPK= Créatine phosphokinase ; EMG= Electromyogramme ; ETT= Echographie transthoracique ; HVG= Hypertrophie ventriculaire gauche ; HTAP= Hypertension artérielle pulmonaire ; IRM= Imagerie par résonance magnétique ; NFS= Numération formule sanguine ; NT proBNP= N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide ; SIV= Septum interventriculaire.

En 2005, lors du 10^{ème} symposium international de l'amylose, Gertz *et al.* ont publié un consensus sur la définition des atteintes d'organes et les critères de réponses au traitement de l' amylose AL.¹⁴

Chaque organe est défini comme atteint s'il existe une preuve histologique directe.

En pratique courante, la preuve histologique est souvent retrouvée sur la biopsie d'un autre organe, plus facilement accessible, et l'atteinte de chaque organe est définie comme suit :

- Atteinte rénale : protéinurie $\geq 0,5$ g/24h à prédominance d'albumine, après élimination des autres causes possible de protéinurie glomérulaire (diabète ou HTA non contrôlée).
- Atteinte cardiaque : échographie trans-thoracique évocatrice (hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), du septum inter-ventriculaire (SIV) ou du mur postérieur ≥ 12 mm en l'absence d'autres causes possibles d'HVG, et anomalies du strain), micro-voltage sur les 12 dérivation à l'ECG. L'apport des marqueurs sanguins lors de ce symposium n'était pas évalué.
- Atteinte hépatique : hépatomégalie ≥ 15 cm évaluée par échographie ou scanner, ou phosphatases alcalines sériques (PAL) $\geq 1,5N$ en l'absence de foie cardiaque.
- Atteinte du système nerveux périphérique : atteinte des petites fibres à prédominance sensitive, rendant l'EMG peu contributif, diagnostic clinique principalement, mais atteinte typiquement sensitivo-motrice ascendante symétrique le plus fréquemment.
- Atteinte du système digestif et du système nerveux autonome plus difficilement attribuable directement à l'atteinte amyloïde car pouvant être en rapport avec d'autres causes (diagnostic clinico-histologique).
- Atteinte pulmonaire : seule une atteinte interstitielle diffuse correspond à une amylose AL systémique, diagnostic scanographique essentiellement, à différencier des œdèmes interstitiaux secondaires à une insuffisance cardiaque chronique.
- Atteinte des tissus mous : diagnostic clinique.

I.3.5. Algorithme diagnostique

Gertz, en 2018 propose un algorithme diagnostique chez les patients suspects d'amylose (Figure 4).¹⁵

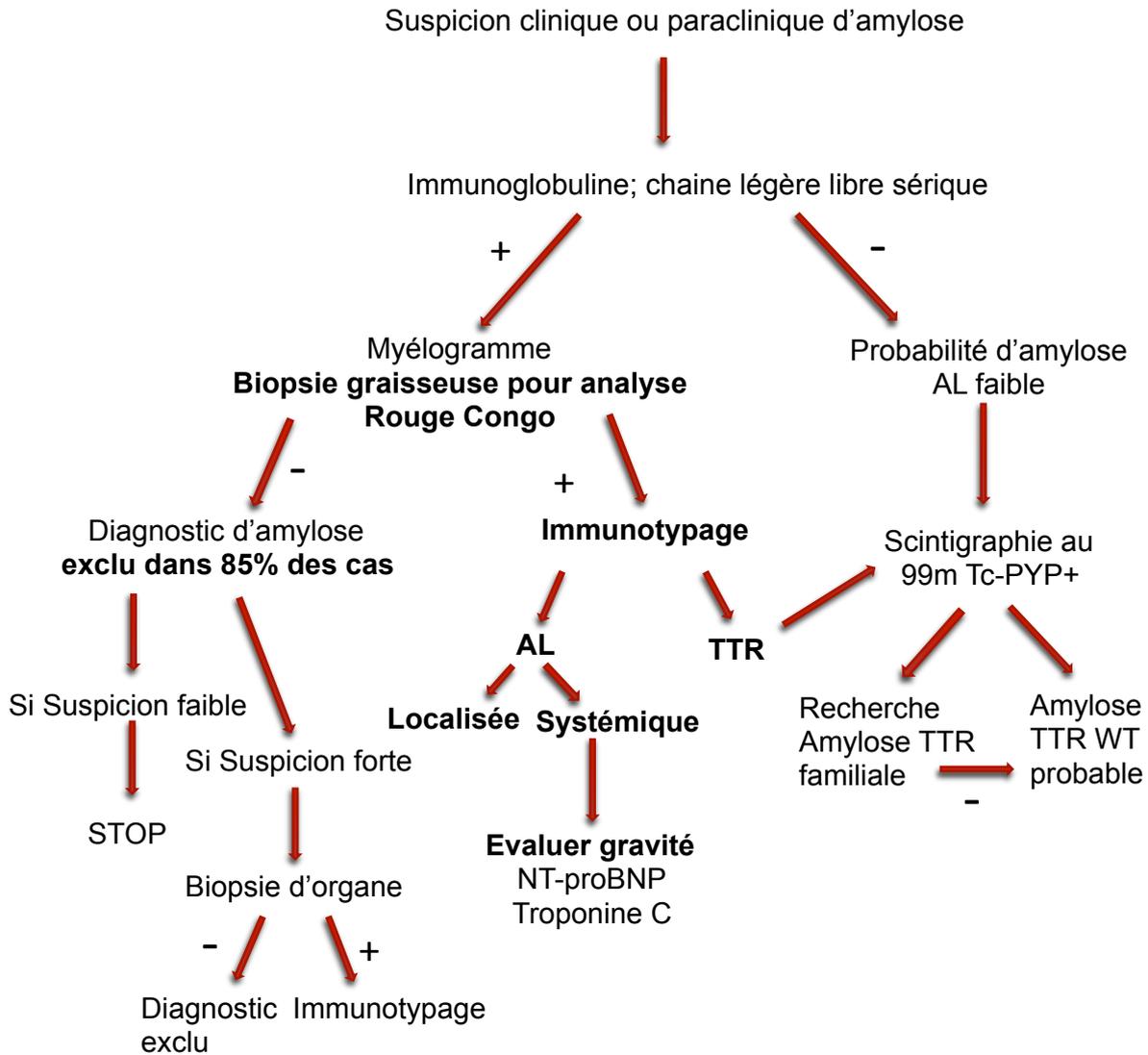


Figure 4 : Algorithme diagnostique chez un patient suspect d'amylose.

D'après Gertz et al. Am. J. Hematol. 2005

Abréviations : AL= A chaine légère; C= Cardiaque ; NT-proBNP = N-Terminal pro-Brain Natriuretic ; TTR= Transthyréline ; WT= Wild type ; Tc-PYP=Technetium pyrophosphate

I.3.6. Classification pronostique

Depuis 2004, il existe une classification de la gravité de la maladie, dépendante de la sévérité de l'atteinte cardiaque, établie par l'équipe de la MC¹⁶.

En s'appuyant sur de précédentes études, ils ont étudié la valeur pronostique de 2 marqueurs sériques, la troponine cardiaque et le N-Terminal pro-Brain Natriuretic en anglais (NT-proBNP), en analysant rétrospectivement la survie globale de 242 patients. Des seuils sériques de troponine cardiaque $<0,035 \mu\text{g/L}$ et NT-proBNP $<332 \text{ ng/l}$ ont été retenus pour déterminer 3 stades de gravité, 1, 2 et 3 avec une différence statistiquement significative de médiane de survie de 26.4, 10.5, and 3.5 mois respectivement ($p < 0,001$).

Cette classification a été complétée en 2013 par Wekalechar¹² avec une étude des patients les plus graves, stade 3 de la MC, qui a démontré qu'un dosage sérique de NT-proBNP $>8500 \text{ ng/L}$ impactait négativement la survie globale, en définissant ainsi un sous-groupe de patients avec un pronostic très sombre et une médiane de survie globale de 3 mois seulement.

Ce stade 3 a donc été divisé en stade 3a, défini par un dosage de NT-proBNP sérique $<8500 \text{ ng/l}$ et stade 3b, défini par un dosage $>8500 \text{ ng/l}$ (Tableau 3).

Tableau 3 : Définition des stades de gravité de la Mayo Clinic.

Stade Mayo Clinic	Troponine cardiaque et NT-proBNP
Stade 1	Troponine cardiaque $< 0,035 \mu\text{g/L}$ et NT-proBNP $< 332 \text{ ng/L}$
Stade 2	Troponine cardiaque $> 0,035 \mu\text{g/L}$ ou NT-proBNP $> 332 \text{ ng/L}$
Stade 3a	Troponine cardiaque $> 0,035 \mu\text{g/L}$ et NT-proBNP $> 332 \text{ ng/L}$ mais $<8500 \text{ ng/L}$
Stade 3b	Troponine cardiaque $> 0,035 \mu\text{g/L}$ et NT-proBNP $> 8500 \text{ ng/L}$

Abréviations: NT-proBNP= N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide.

I.4. Prise en charge thérapeutique de l'amylose AL

I.4.1. Historique

La stratégie thérapeutique dans l'amylose AL systémique dérive pour l'instant de celle utilisée dans d'autres pathologies clonales plasmocytaires, notamment le myélome multiple.

L'objectif principal du traitement est de diminuer la production de la chaîne légère monoclonale anormale en ciblant le clone plasmocytaire responsable. Plus le taux de protéine anormale baisse, plus les atteintes d'organes, la qualité de vie et la survie vont s'améliorer, sachant que la réponse clinique peut être très lente, malgré une réponse hématologique souvent rapide.

I.4.2. En première ligne

Après que son efficacité ait été démontrée dans le myélome, l'association d'un agent alkylant, le melphalan, et de prednisone (MP) a montré une supériorité en termes de survie dans plusieurs études prospectives et randomisées contre ou en association avec la colchicine, traitement historique.^{17 18}

Mais la chimiothérapie par MP à doses conventionnelles étant efficace seulement chez 30% des patients, avec une réponse d'organe trop lente pour les patients ayant une atteinte cardiaque, où la survie restait inférieure à 6 mois, des traitements plus intensifs ont été étudiés par la suite.

Ainsi, toujours par analogie avec le myélome où cette stratégie a prouvé son efficacité, l'étape suivante a été la réalisation de traitements plus intensifs, tout d'abord en remplaçant la prednisone par la dexaméthasone en association au melphalan (MD). L'association MD a démontré des survies très longues avec des médianes de survie de presque 8 ans en première ligne.¹⁹

Depuis le début des années 90, le melphalan hautes doses suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a été testé dans cette indication²⁰. Un protocole systématique de traitement intensif avec autogreffe de cellules souches a été mis en route à partir de 1994, par l'équipe du centre de traitement de l'amylose à Boston, sur 223 patients. La médiane de survie des patients subissant un traitement intensif était de 5,6 ans pour l'ensemble des 223 patients. Le taux de réponse complète immunochimique, chez les patients évaluables, était de 40% à 1 an. Mais on retrouvait une mortalité importante durant la première année, de l'ordre de 20 %, rendant cette stratégie discutable.

Une étude multicentrique rétrospective réalisée en France sur 21 cas d'autogreffe a mis en évidence une survie globale à 4 ans élevée de 57,1 %, mais largement influencée par le nombre d'atteintes viscérales au moment de la greffe²¹.

En effet, toutes les études rapportent que les complications liées aux traitements intensifs suivi d'autogreffe chez les patients porteurs d'amylose sont plus importantes que celles observées chez les malades atteints de myélome, avec une mortalité liée à la procédure beaucoup plus élevée.

Par la suite, une étude française de phase 3 multicentrique, le MAG-IFM, débutée en janvier 2000, a randomisé le traitement conventionnel MD per os à du melphalan intensif suivi d'autogreffe de CSH. Au total, l'association MD à doses conventionnelles n'est pas inférieure à l'intensification thérapeutique en termes de survie globale, avec une moindre toxicité, et devient le traitement de référence en France.²²

Dans les pays anglophones, les thérapeutiques intensives restent pratique courante en première ligne. En effet, des études ont démontré qu'avec une meilleure sélection des patients candidats à l'autogreffe, on réduisait de façon très importante la mortalité induite par la greffe pour l'abaisser à environ 2%.²³ Malgré cela, moins de 25% des patients nouvellement diagnostiqués dans ces pays sont traités par une chimiothérapie intensive.

Bien évidemment, les autres agents anti-plasmocytaires ont été étudiés dans l'amylose AL et en particulier le bortezomib, un inhibiteur du protéasome (IP). L'association bortezomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD) a démontré son efficacité sur la réponse hématologique avec 94% de taux de réponses, dont 71% de rémissions complètes (RC), montrant des survies au-delà de 6 ans.^{24 25} Dans le sous-groupe de patients les plus graves avec une atteinte cardiaque stade 3 de la MC, une étude internationale multicentrique en 2014 portant sur une série de 60 patients a montré que l'association VCD améliorerait la survie globale, avec un taux de réponse hématologique global de 86%, 32% de réponses cardiaques et une survie globale à 1 an estimée à 57% , soit une amélioration chez ce sous-groupe de patients dont le pronostic est catastrophique à court terme.²⁶

Des auteurs ont également étudié cette trithérapie en induction et en consolidation d'une intensification thérapeutique pour renforcer la réponse hématologique.^{27 28}

Au final, la prise en charge initiale des patients actuellement en France repose sur des recommandations émises par le centre de référence national de l'amylose AL, résumées dans la figure 5.

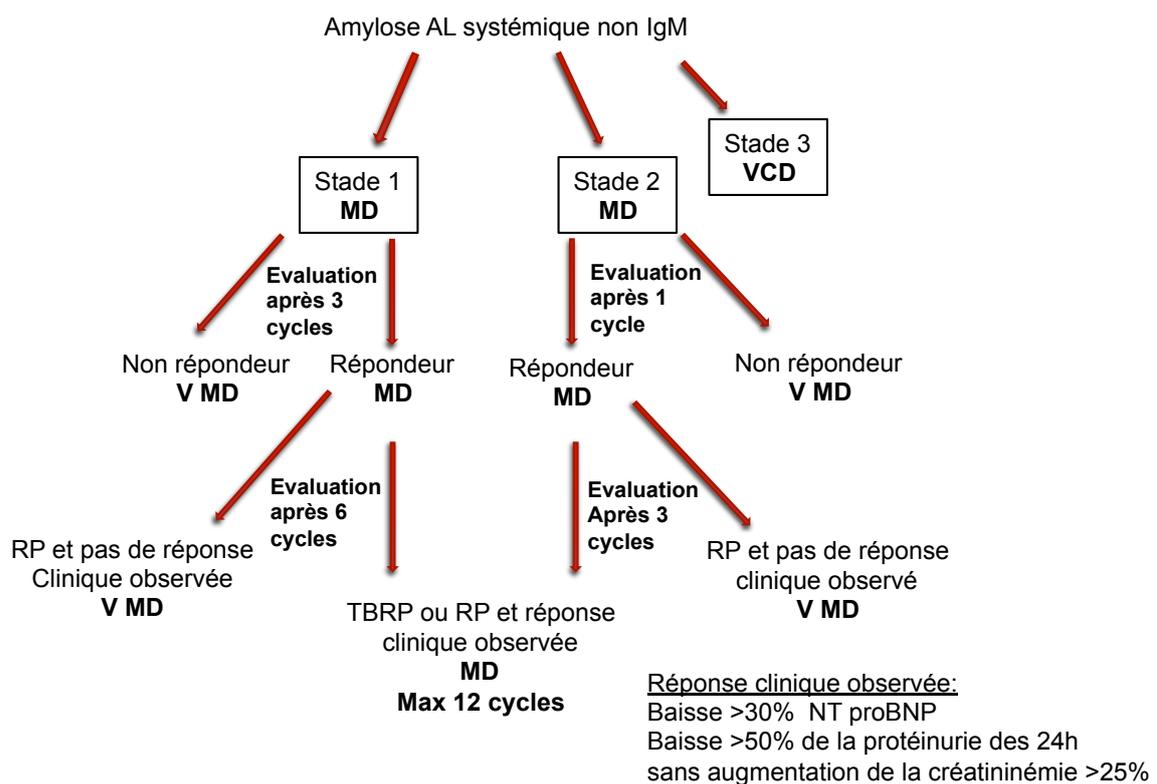


Figure 5: Attitude thérapeutique consensuelle pour la prise en charge de l'amylose AL non IgM en première ligne.

D'après le centre de référence national de l'amylose AL.

Abréviations : NT proBNP= N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide ; MD= Melphalan dexaméthasone ; RP= Réponse partielle ; TBRP= Très bonne réponse partielle ; V= Bortezomib.

Enfin, les données de cytogénétiques joueront un rôle probablement très prochainement dans les décisions thérapeutiques. En effet, les patients porteurs de la t(11 ;14) auraient moins de réponses profonde avec impact négatif sur la survie globale, si ils sont traités par le bortezomib ou les immunomodulateurs (IMiDs). En revanche, de nouveaux traitements, tels que les anti-BCL2 (le venetoclax), semblent plus efficaces chez les patients présentant cette anomalie. Les trisomies, elles, seraient associées à une moins bonne survie avec le melphalan⁹. Une délétion 17(p), lorsqu'elle est présente dans plus de 50% des clones au diagnostic, semblent aussi avoir un impact négatif en termes de survie globale chez les patients atteints d'amylose AL.²⁹

I.4.3. En rechute

Il n'existe actuellement aucun consensus en France pour le traitement de l'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Là encore, le traitement est un traitement anti-plasmocytaire, reposant sur des molécules développées dans le myélome symptomatique. La plupart des études sont des études de phase 2, portant sur de faibles effectifs. Il n'y a pas d'études randomisées en rechute comparant différentes thérapeutiques. Les différentes molécules utilisées sont :

- Les agents alkylants. Outre le melphalan et le cyclophosphamide, on retrouve également la bendamustine.
- Les IP, le bortezomib étant le plus utilisé. Quelques études récentes testent les nouveaux IP: carfilzomib et ixazomib (I).
- Les IMiDs, la molécule la plus ancienne étant le thalidomide, beaucoup moins utilisée du fait des toxicités en particulier sur le système nerveux périphérique, suivi par le lenalidomide et enfin le pomalidomide.
- Les anticorps monoclonaux, dont l'anti-CD38, le daratumumab, ont également récemment prouvé leur efficacité en rechute.

Outre ces molécules anti-plasmocytes, se développent actuellement de nouvelles stratégies ciblant spécifiquement les dépôts. Il existe 2 cibles principales. La première est celle de l'anticorps monoclonal NeoD001 qui reconnaît la structure 3D des chaînes légères organisées en β fibrilles, mais dont les essais ont été arrêtés devant l'absence d'efficacité clinique démontrée. L'autre est un anticorps monoclonal ciblant la protéine SAP, un composant de la substance amyloïde.

Toutes ces molécules sont associées entre elles dans des essais de phase 2, le plus souvent sous forme de bi- ou trithérapie, mais aucun algorithme thérapeutique n'existe actuellement en rechute.

I.4.4. Evaluation de la réponse hématologique

L'efficacité des thérapeutiques est évaluée sur la réponse hématologique, basée sur la mesure des chaînes légères libres sériques.

Le dosage néphélométrique des chaînes légères libres a été initialement commercialisé par la firme The Binding site® (Test Freelite™). Selon les normes données par le fabricant, le dosage normal des chaînes légères kappa était défini entre 3,3 et 19,4 mg/l, des chaînes légères lambda entre 5,7 à 26,3 mg/L et le ratio normal K/L en l'absence d'insuffisance rénale, de 0,26 à 1,65. En effet, lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue en dessous de 60 ml/min calculé selon la formule « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD), les CL sériques s'accumulent et augmentent de façon exponentielle. Les valeurs normales ont donc été adaptées et définies entre 0,3 et 3,3 mg/l. Un deuxième test développé par Siemens (test N latex FLC) est maintenant également disponible, avec une bonne corrélation entre les deux, excepté pour quelques patients dans les études³⁰. Le même test doit être utilisé pour suivre la réponse thérapeutique d'un même patient.

Les nouveaux critères de réponse au traitement, basée sur la mesure des chaînes légères libres, et en particulier la différence entre la chaîne légère impliquée et la chaîne légère non impliquée (dFLC) ont été établis par Palladini en 2012³¹

Quatre grades de réponses hématologiques ont été définis pour les patients avec une dFLC initiale >50mg/l :

- Réponse complète (RC) : ratio FLC normal et immunofixations sérique et urinaire normales
- Très bonne réponse partielle (TBRP) : dFLC <40 mg/l
- Réponse partielle (RP) : diminution de la dFLC >50%
- Non répondeur (NR)

Ces quatre grades de réponse sont des facteurs prédictifs en terme de survie globale.

Pour les patients ayant une dFLC basse au diagnostic ≤ 50 mg/l, le critère de RP retenu était une dFLC <10mg/l, si la dFLC initiale était comprise entre 20 et 50 mg/l comme décrit dans de récentes études portant sur les amyloses AL à chaînes légères diminuées.^{28 33}

I.4.5. Evaluation de la réponse d'organe

L'autre critère d'évaluation de l'efficacité des traitements est la réponse d'organe. Celle-ci a été définie dans plusieurs études, la première selon les critères établis par Gertz en 2005¹⁴. Depuis, l'évaluation de la réponse cardiaque a été enrichie par les critères de Palladini en 2012 avec les marqueurs sériques NTproBNP et troponine cardiaque. La diminution de ces marqueurs ayant un impact positif sur la survie globale. Enfin, la réponse rénale a également été caractérisée par les critères de Palladini en 2014³⁴.

Ces critères de réponses sont définis dans le tableau 4.

Tableau 4 : Critères de réponse d'organe au traitement de l'amylose AL.

Organe	Critères de réponse	Critère de progression
Cœur	Diminution du NT-proBNP >30% et >300 ng/l si le NT-proBNP était ≥650 ng/l initialement Diminution de la NYHA ≥ 2 niveaux si initialement NYHA 3 ou 4 Diminution >2mm du SIV et augmentation de 20% de la FEVG	Augmentation du NT-proBNP ou troponine cardiaque ≥ 33% Ou diminution de la FEVG ≤10% Et augmentation de la NYHA de 1 grade Ou du SIV >2mm
Rein	Diminution de la protéinurie des 24h ≥30% Ou < 0,5g/24h Sans augmentation du DFG ≥25%, définie comme la progression rénale.	Augmentation de 50% de la protéinurie des 24h Augmentation ≥25% de la créatininémie ou du DFG
Foie	Diminution ≥50% du dosage de PAL sérique ou diminution de ≥2cm de la taille du foie	Augmentation ≥50% des PAL sériques depuis la plus petite valeur.
Nerf	Amélioration de la vitesse de conduction nerveuse à l'électromyogramme (rare, évaluation clinique ++)	Détérioration de la vitesse de conduction nerveuse à l'électromyogramme

Abréviations : DFG= Débit de filtration glomérulaire ; FEVG= Fraction d'éjection du ventricule gauche ; NT proBNP= N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide ; NYHA= New York Heart Association Functional Classification ; SIV= Septum interventriculaire ; PAL= Phosphatases alcalines sériques

II. OBJECTIF

L'objectif de cette étude était d'évaluer les différentes options thérapeutiques utilisées en pratique courante en France, dans la prise en charge des patients atteints d'amylose AL systémique, en première rechute ou réfractaire.

III. MATERIEL ET METHODE

III.1. Principe de l'étude

Nous présentons ici une étude rétrospective multicentrique.

Les patients ont été sélectionnés d'une part sur la base de données du centre national de référence pour l'amylose AL, d'autre part dans les hôpitaux Saint-Louis et Henri Mondor de l'APHP et enfin au centre hospitalier Lyon Sud.

Les critères de sélection des patients étaient la présence d'une amylose AL non IgM systémique, prouvée histologiquement, traités en première ligne par chimiothérapie à doses conventionnelles et ayant rechuté au moins une fois, ou réfractaires au traitement initial.

Ils étaient exclus de l'étude s'ils avaient reçu une chimiothérapie intensive en première ligne ou si un myélome symptomatique était associé, défini selon les critères diagnostiques révisés de l'IMWG en 2014 cités avant.³⁵

III.2. Recueil de données

Le recueil de données des patients a été réalisé sur le logiciel Microsoft Excel.

Tout d'abord, nous avons recueilli les caractéristiques des patients et de la maladie au diagnostic : âge, lieu, diagnostic histologique, atteinte d'organe, résultats du myélogramme, cytogénétique du clone, quantification de l'Ig monoclonale ou CL associée, dFLC, caractéristiques biologiques des atteintes d'organes, traitement de première ligne, nombre de cures et date de la dernière cure. A la fin du traitement, ainsi que 6 mois après, les réponses hématologiques et d'organe étaient évaluées.

Ensuite, nous avons recueilli les données cliniques et biologiques de suivi après la première ligne afin de détecter la date de rechute hématologique, ou clinique lorsqu'il s'agissait d'une amylose à dFLC initiale <50 mg/l.

Au moment de la rechute hématologique, les mêmes données d'atteintes d'organe étaient recueillies pour réévaluer le grade de sévérité.

La date et le type de traitement de la rechute, le nombre de cures, les doses si disponibles ainsi que les toxicités étaient recueillis. De nouveau, les réponses hématologiques et d'organe étaient évaluées à la fin puis à 6 mois de la fin du traitement.

Là, les données cliniques et biologiques de suivi étaient recueillies jusqu'au prochain événement (rechute biologique, clinique, décès ou perte de vue). Enfin, le nombre de traitements ultérieurs était noté s'il y avait une deuxième rechute, ainsi que les protocoles utilisés, de même que la date de décès ou de dernières nouvelles.

III.2.1. Efficacité

L'efficacité des thérapeutiques a donc été évaluée sur la réponse hématologique en fin de traitement et sur la réponse d'organe, en fin de traitement, et à 6 mois de la fin du traitement.

La survie sans progression biologique (SSP) était calculée pour chaque groupe de patients, du début du traitement jusqu'à progression hématologique.

La SG était calculée du début du traitement à la date de décès. Les patients perdus de vue étaient censurés.

III.2.2. Toxicité

La toxicité induite par les thérapies était évaluée selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des toxicités des chimiothérapies (Annexe 3). Seules les toxicités de grade ≥ 3 ont été relevées.

III.3. Analyses statistiques

Les données continues ont été décrites par leur médiane et leur intervalle. Le test du X^2 a été utilisé pour comparer la différence entre les groupes.

L'estimation de la distribution de survie a été faite par la méthode de Kaplan Meier en fonction de la durée de suivi. La comparaison de survie a été testée selon le test du Log-Rank.

Enfin, l'analyse multivariée des facteurs affectant la survie globale a été faite selon le modèle de Cox. Toutes les analyses ont été réalisées sur les logiciels statistiques Jump et GraphPad.

IV. RESULTATS

IV.1. Description de la population au diagnostic

Quatre-vingt-quatorze patients pour lesquels le diagnostic d'amylose AL a été posé de 2003 à 2017 ont été inclus dans l'étude.

On retrouvait 50 hommes (53%) et 44 femmes (47%). L'âge médian au diagnostic était 65 ans {26-82} et la médiane de suivi global était de 57,5 mois {9-214}.

IV.1.1. Description de la prolifération plasmocytaire

Les caractéristiques de la prolifération plasmocytaire initiale étaient les suivantes :

- Sur 82 myélogrammes disponibles (87,2%), la médiane de plasmocytose médullaire était évaluée cytologiquement à 9% {0-93}.
- Cinquante-deux patients (55,3%) présentaient une MGUS associée, et 32 (34%) un myélome asymptomatique, les critères CRAB ayant systématiquement été éliminés par un hémogramme, une mesure de la calcémie corrigée et des imageries osseuses. En cas d'atteinte rénale, une tubulopathie myélomateuse était éliminée par la ponction biopsie rénale.
- Vingt-et-un patients (22%) avaient une cytogénétique disponible, parmi lesquelles on retrouvait 3 t(11 ;14), 2 t(4 ;14), 1 t(14 ;16), 1 cytogénétique complexe (gain partiel Xq, pseudo diploïdie, gain 1q, del6p partielle) et 14 patients ne présentaient aucune anomalie cytogénétique détectée en fluorescence par hybridation in situ.

Les isotypes d'Ig monoclonales entières et les CL libres sériques étaient répartis comme décrit dans la figure 6.

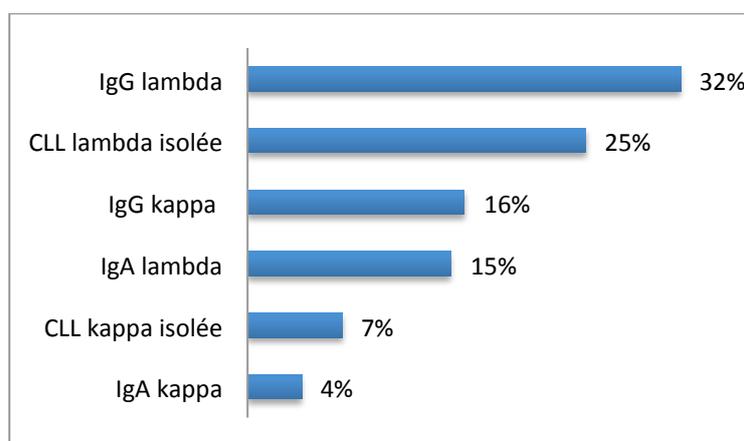


Figure 6: Isotype de l'immunoglobuline circulante ou de la chaîne légère libre de la population au diagnostic.

IV.1.2. Description de l'amylose AL

Données cliniques :

On retrouvait une majorité d'atteintes rénales et cardiaques (60% chacune), suivies par les atteintes cutanéomuqueuses (40%) et ganglionnaires (23%).

Soixante-et-onze patients (75%) présentaient une atteinte de 2 organes ou plus.

Parmi les 73 patients (78%) évaluables au diagnostic, 22 patients (30%) étaient classés en stade 1 de la MC, 28 patients (38%) en stade 2 et 23 patients en stade 3 (32%) dont 22 stades 3a (30%) et 1 stade 3b (1%).

Les atteintes d'organe sont résumées dans la figure 7.

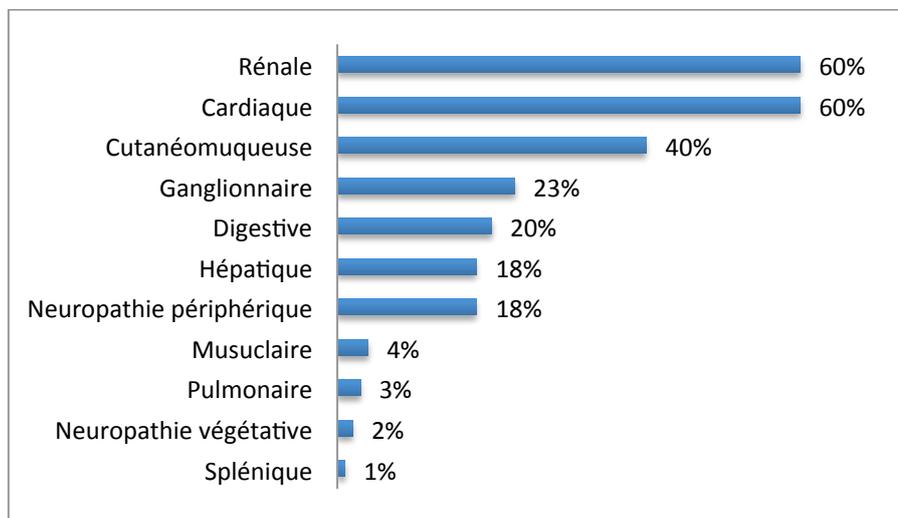


Figure 7: Atteintes d'organe au diagnostic initial de l'amylose AL de la population au diagnostic.

Données histologiques :

Parmi les biopsies permettant le diagnostic histologique, on retrouvait 41 biopsies de glandes salivaires accessoires (44%), 25 ponctions biopsies rénales (27%), 10 biopsies digestives (11%), 5 biopsies cardiaques (5%), 4 biopsies de la graisse sous-cutanée (4%), 4 ponctions biopsies hépatiques (4%), 3 biopsies neuro-musculaires (3%), 2 biopsies ostéo-médullaires (2%), 2 biopsies pulmonaires (2%), 2 biopsies ganglionnaires (2%) et 1 biopsie de rate (1%).

En immunofluorescence, 69 patients (73%) présentaient une amylose AL λ et 25 une amylose AL κ (27%) (Figure 8).

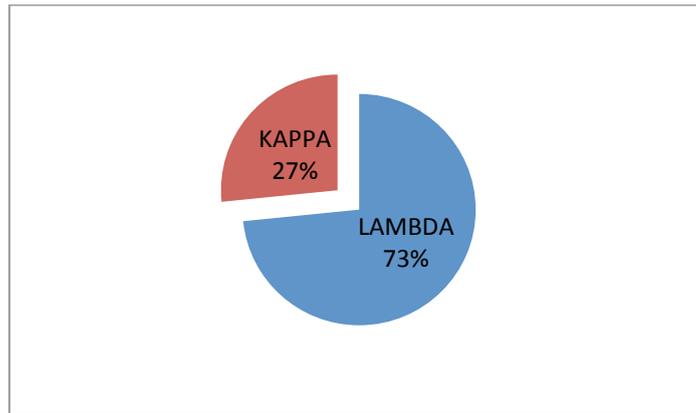


Figure 8: Typage de l'amylose AL de la population au diagnostic.

Données biologiques :

Parmi les 76 patients (81%) ayant une dFLC >50 mg/l initialement, la médiane de dFLC était de 161 mg/l {2,5-3216}.

Parmi les patients atteints d'amylose AL λ , la médiane du dosage de CL libres sérique λ était de 159 mg/l {19,3-2690}.

Parmi les patients atteints d'amylose AL κ , la médiane du dosage de CL libres sérique κ était de 204,5 mg/l {14-3230}.

Dix-huit patients (19%) avaient une dFLC < 50 mg/l au diagnostic.

Les caractéristiques globales cliniques, biologiques et échographiques sont résumées dans le tableau 5 et les caractéristiques selon les atteintes d'organe dans le tableau 6.

Tableau 5: Caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des 94 patients au diagnostic.

Caractéristiques	Valeur : n (%) ou médiane {intervalle}	Données manquantes (n)
Age, années	65 {26-82}	
Sexe féminin	44 (46,8)	
Typage amylose AL		
Kappa	25 (27)	
Lambda	69 (73,5)	
Ig monoclonale entière oui/non	61 (64,8) / 33 (35,2)	
Dosage pic, g/l	8,54 {0,5-37,7}	
Atteinte d'organe		
Cardiaque	57 (60)	
Rénale	57 (60)	
Cutanéo-muqueuse	38 (40)	
Neurologique périphérique	17 (18)	
Hépatique	17 (18)	
Digestif	19 (20)	
Ganglionnaire	22 (23)	
Musculaire	4 (4)	
Neurovégétatif	2 (2)	
Pulmonaire	3 (3)	
Splénique	1	
Nombre d'organes atteints		
1	23 (25)	
2 ou +	71 (75)	
Stade Mayo Clinic		21
1	22 (30)	
2	28 (38)	
3	23 (32)	
3a	22 (30)	
3b	1	
Données biologiques		
Plasmocytose médullaire, %	9 {0-93}	12
Pic monoclonal	8,54 {0,5-38}	38
dFLC, mg/l	161 {2,5-3216}	18
Créatininémie, µmol/l	81 {31-556}	9
DFG, MDRD ml/min	75 {3-235}	9
Protéinurie, g/24h	1,75 (0,16)	16
Albuminémie g/l	33,1 {12,7-49}	18
Troponine C, pg/ml	21 {2-300}	35
NT-proBNP (ng/l)	2604,5 {57-32000}	27
PAL, UI/L	78 {37-951}	17
GGT, UI/L	60 {8-1320}	24
Albuminémie <25 g/l	19 (25)	
Facteur X <30%	4 (12)	61
Données échographiques		
SIV, mm	14 {7-22}	22
FEVG, %	64 {31-84}	24

Abréviations : C= Cardiaque ; dFLC= Différence entre la chaîne légère impliquée et la chaîne légère non impliquée ; DFG= Débit de filtration glomérulaire; FEVG= Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Ig= Immunoglobuline; MDRD= Modification of Diet in Renal Disease ; NT-proBNP = N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide; SIV= Septum interventriculaire

Tableau 6: Comparaison des caractéristiques biologiques et échographiques des patients au diagnostic selon les atteintes d'organe.

	Médiane {intervalle}		p-value
	OUI	NON	
Atteinte cardiaque (n)	57	37	
Troponine cardiaque, pg/ml	54 {3-300}	14 {2-70}	<0,0001
NT-proBNP, ng/l	3350 {72-32000}	245,5 {57-4429}	<0,0001
SIV, mm	16 {9-22}	10 {7-16}	<0,0001
FEVG, %	61 {31-84}	70 {44-79}	0,01
Atteinte rénale (n)	57	37	
Créatininémie, µmol/l	96 {39-556}	75 {34-147}	0,0028
DFG, MDRD ml/min	68 {3-140}	85 {46-235}	0,0009
Protéinurie, g/24h	4,63 {1-16}	0,155 {0-0,53}	<0,0001
Albuminémie, g/l	29 {12,7-48,7}	39 {23-46,8}	<0,0001
Atteinte hépatique (n)	17	77	
PAL, UI/l	198 {48-951}	71,5 {37-259}	<0,0001
GGT, UI/l	184 {71-1320}	48 {8-308}	<0,0001
Facteur X, %	66 {4-112}	87,5 {9-120}	0,145

Abréviations : DFG= Débit de filtration glomérulaire ; FEVG= Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; GGT= Gamma-glutamyl transférase ; MDRD= Modification of Diet in Renal Disease ; NT-proBNP = N-terminal pro-Brain natriuretic peptide ; PAL= Phosphatases alcalines ; SIV= Septum interventriculaire.

IV.1.3. Traitement de première ligne

Quarante-sept patients (50%) ont été traités initialement par une bithérapie par MD. Quinze autres ont été également traités par MD puis rattrapés par du bortezomib si ils étaient NR. Vingt-et-un patients ont été traités par VCD d'emblée.

Parmi les patients traités par VCD, 20 (95%) avaient une atteinte cardiaque et 12 (60%) étaient classés stade 3 de la MC. Un seul patient était classé stade 3b (1%).

Parmi les patients traités par MD avec ajout de bortezomib si NR, le bortezomib a en médiane été rajouté à la cure numéro 2 {1-5}.

Cinq patients parmi ceux traités par MD étaient classés stade 3 de la MC (11%).

Stricto sensu, 82% des patients ont été traités selon le consensus proposé actuellement par le centre de référence national de l'amylose AL.

Les traitements de première ligne sont résumés dans le tableau 7 et la figure 9.

Tableau 7: Traitements de première ligne de l'amylose AL.

Traitement initial	MD	VCD	MD+V à c(x)	VMD	CD	VD	RD	MDR
Patients (n)	47	21	15	6	2	1	1	1
Médiane nombre de cures (intervalle)	6,5 (1-18)	6 (3-12)	6 (3-12)	9 (5-11)	9 (6-12)	8	5	9

Abréviations : C= Cyclophosphamide ; c(x)= cures numéro x ; D= Dexaméthasone; M= Melphalan R= Lenalidomide; V= Bortezomib.

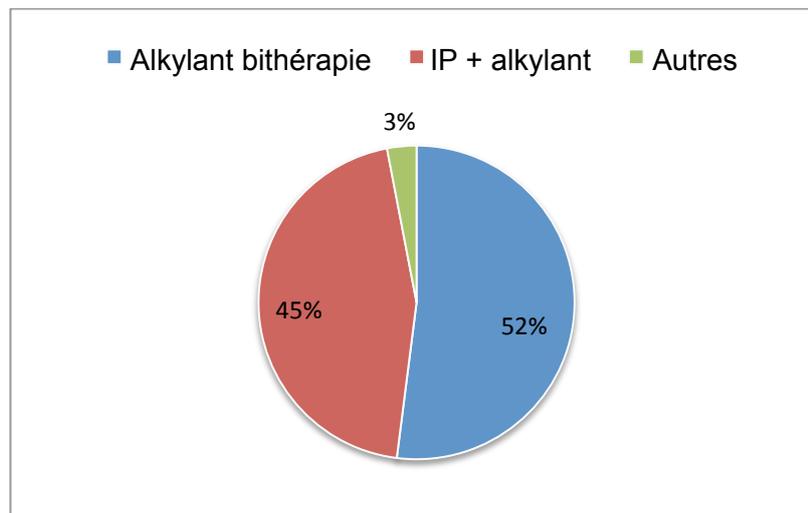


Figure 9 : Associations thérapeutiques en première ligne de l'amylose AL.

Abréviation : IP= Inhibiteur du protéasome

IV.1.4. Réponses hématologiques et d'organe en première ligne

Quatre-vingt-neuf patients (95%) avaient une réponse hématologique évaluable, dont 13 RC (15%), 34 TBRP (38%), 20 RP (22%) et 22 NR (25%).

Sur 85 patients évaluables (90%), 35 avaient une réponse d'organe (41%).

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 10.

Les patients traités par IMIDs en première ligne ne sont pas pris en compte dans la figure.

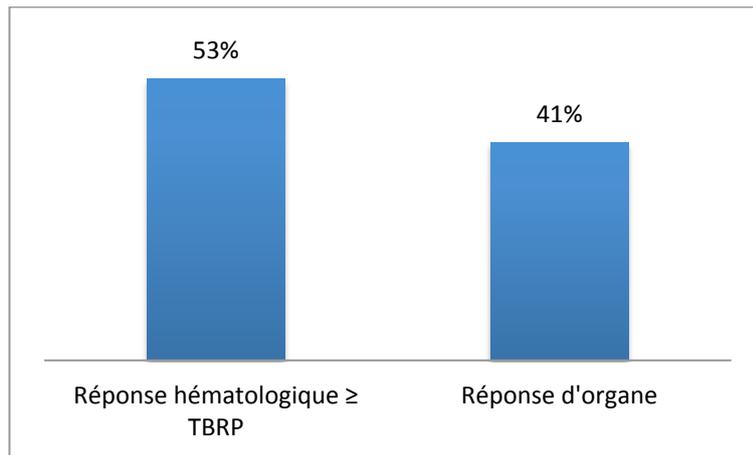


Figure 10: Réponses hématologiques et d'organe globales en première ligne.
Abréviations : TBRP= Très bonne réponse partielle

La figure 11 montre le taux de réponse d'organe en fonction de la profondeur de la réponse hématologique.

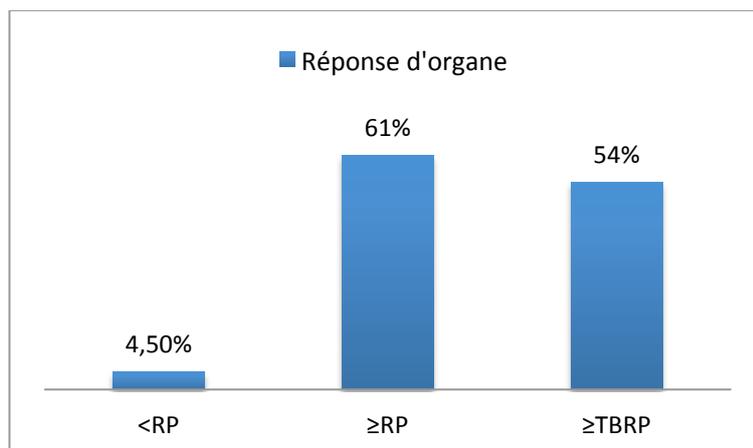


Figure 11: Réponse d'organe en fonction de la réponse hématologique en première ligne.
Abréviations : RP= Réponse partielle ; TBRP= Très bonne réponse partielle.

IV.1.5. Données de survie initiales

Après traitement de première ligne, les médianes de SSP et de SG étaient estimées à 20 mois {2-154} et 86 mois {9-214} respectivement.

Les taux de survie à 1 et 3 ans étaient estimés à 66 et 26% pour la SSP et 92% et 76% pour la SG (Figure 12).

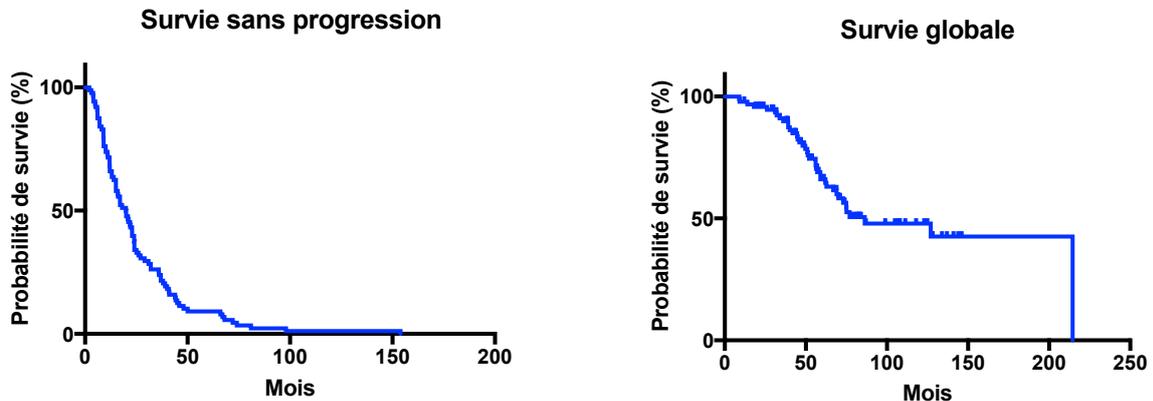


Figure 12 : Courbes de survie sans progression et de survie globale de la cohorte globale au diagnostic.

La médiane de SG pour les stades 1, 2 et 3 de la MC était respectivement non atteinte {26-non atteinte (NA)}, de 73 {14-NA} et 69 {9-127} mois. (Figure 13)

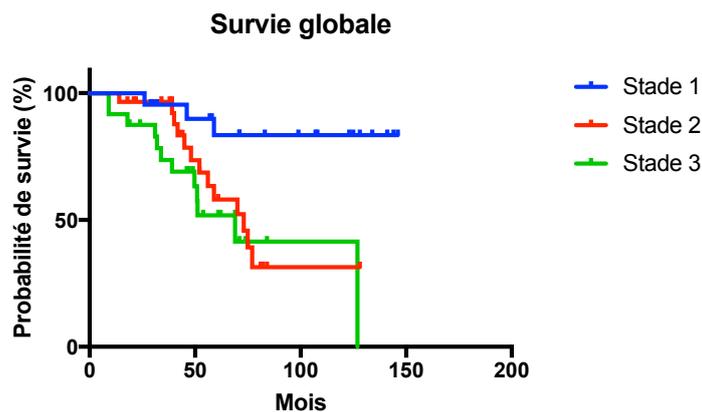


Figure 13 : Courbes de survie globale selon le stade de la Mayo Clinic initial.

Par ailleurs, il existait une différence statistiquement significative entre les médianes de SG des patients ayant obtenu une réponse hématologique \geq TBRP comparées à celles des patients ayant obtenus une réponse \leq RP, 214 {26-214} vs 63 mois {9-129}, $p=0,01$, HR 0,44 {0,23-0,87} (Figure 14).

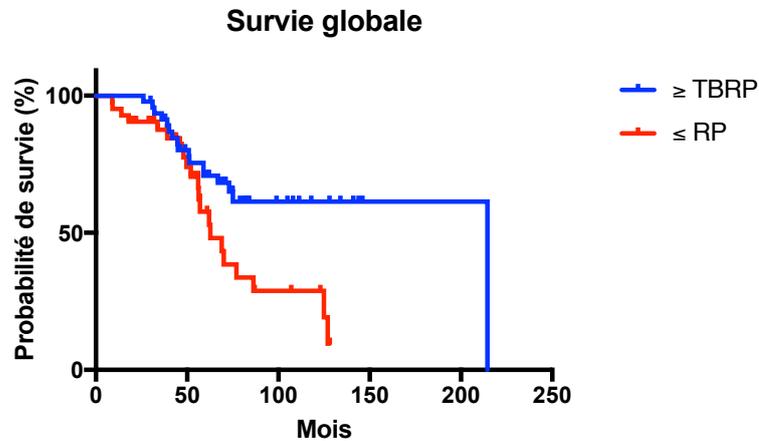


Figure 14 : Courbes de survie globale selon la profondeur de la réponse hématologique initiale.

Abréviations : RP= Réponse partielle ; TBRP= Très bonne réponse partielle.

IV.2. Population à la rechute

IV.2.1. Description des patients en première rechute ou réfractaires.

L'âge médian à la rechute était 66 ans {29-83}. Le suivi médian à partir de la rechute était de 27 mois {2-123} et le délai médian entre le diagnostic et le début de la 2^{ème} ligne thérapeutique était de 23,5 mois {2-169}.

On retrouvait 52 patients avec une atteinte cardiaque (61%).

Sur 67 patients (71%) évaluables en rechute, 21 (31%) présentaient un stade 3 de la MC. Cinquante-six patients (59%) avaient une atteinte rénale. Parmi eux, 27 patients (28%) présentaient une insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 30 ml/min selon la formule MDRD.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques de la population à la rechute sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8: Caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des 94 patients à la première rechute.

Caractéristiques	Valeur : n (%) ou médiane {intervalle}	Données manquantes (n)
Age, années	66 {29-83}	
Rechute d'organe		
Cardiaque	52 (61)	
Rénale	56 (59)	
Cutanéo-muqueuse	20 (24)	
Neurologique périphérique	18 (21)	
Hépatique	16 (19)	
Digestive	21 (26)	
Stade Mayo Clinic		27
1	10 (15)	
2	37 (55)	
3	21 (31)	
3a	12 (18)	
3b	9 (13)	
Données biologiques		
Créatinémie, µmol/L	110 {31-1039}	9
DFG (MDRD) <30 ml/min	27 (31)	9
Albuminémie <25 g/l	14 (17)	11
Troponine C, pg/ml	36 {6-366}	25
NT-proBNP, ng/l	1165 {17-50971}	21
dFLC, mg/l	98 {0,5-2995}	5
Données échographiques		
SIV, mm	13,5 {7,5-21}	45
FEVG, %	60 {33-79}	43

Abréviations : C= Cardiaque ; DFG= Débit de filtration glomérulaire ; dFLC= Différence entre la chaîne légère impliquée et la chaîne légère non impliquée ; FEVG= Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; MDRD= Modification of Diet in Renal Disease ; NT-proBNP= N-Terminal pro-brain natriuretic peptide; SIV= Septum interventriculaire.

IV.2.2. Traitements de deuxième ligne

Dix-sept associations thérapeutiques différentes ont été relevées. La molécule la plus utilisée était la dexaméthasone chez 100% des patients, suivie par le bortezomib (51 patients), le cyclophosphamide (38 patients), le lenalidomide (26 patients), le melphalan (8 patients), le daratumumab (6 patients), la bendamustine (6 patients), le pomalidomide (3 patients), l'ixazomib (1 patient), le thalidomide (1 patient) et une intensification thérapeutique avec melphalan forte dose suivie d'une autogreffe de CSH.

Ces molécules sont utilisées sous forme d'associations très hétérogènes, quantitativement (bithérapie, trithérapie) ou qualitativement et sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Description globale des associations thérapeutiques en première rechute, des réponses hématologiques et d'organe.

Seconde ligne thérapeutique	Patients (n)	Nombre médian de cures {intervalle}	≥ TBRP	RP	NR	Réponses d'organe
MD	5	6 {5-7}	2	1	2	2
VMD	2	7 {6-8}	12			1
VCD	32	6 {2-10}	26	2	4	7
RD	18	6 {3-21}	3	6	8	2
RCD	1	4			1	0
VRD	6	9 {6-20}	5	1		5
CTD	1	5			1	0
Daratumumab D	6	4 {2-9}	1	1	3	1
CD	1	4	1			NC
BD	5	5 {3-7}	2		3	1
VTD	1	6	1			1
VD	9	7 {3-9}	6	1	2	1
BVD	1	6	1			0
MRD	1	5			1	0
ID	1	3			1	0
Autogreffe	1	1		1		0
CPD	3	3 {2-6}		2	1	1

Abréviations : B=Bendamustine ; C=Cyclophosphamide ; D=Dexaméthasone ; I=Ixazomib ; M=Melphalan ; NC=Non connu ; P=Pomalidomide ; R=Lenalidomide ; T=Thalidomide ; V=Bortezomib.

IV.2.3. Toxicités des thérapeutiques utilisées en rechute

Parmi les 85 patients évaluable (90%) sur le plan de la toxicité induite par le traitement, 40 (48%) ont présenté des toxicités de grade ≥ 3 selon la classification OMS.

Chez les patients traités à base d'IP, on retrouvait principalement des troubles digestifs, des cytopénies et des neuropathies périphériques.

Les IMiDs provoquaient plus généralement des cytopénies et des infections.

Enfin, les protocoles à bases d'alkylants provoquaient plutôt des troubles digestifs et une asthénie marquée.

Les toxicités sont résumées dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10: Toxicités observées selon les protocoles thérapeutiques utilisés en première rechute.

Traitements de rechute	Patients évaluables (n)	Toxicité ≥ 3, n (%)	Description de la toxicité
MD	5	1 (20)	Digestive/Asthénie
VMD	1	0	
VCD	30	11 (37)	Cytopénie/NP/ Digestive/ IRA
RD	16	9 (56)	Cytopénie/Sepsis
RCD	1	1	Cytopénie/Asthénie
VRD	5	2 (40)	Dyspnée/IC
CTD	1	1	Bradycardie
Daratumumab	5	2	Décès/IC
CD	0	NC	
BD	5	4 (80)	Cytopénie/Digestive/ IRA
VTD	1	1	Anémie
VD	8	4 (50)	NP/Digestive/Sepsis
BVD	1	1	Digestive
MRD	1	1	Leucopénie
ID	1	0	
Autogreffe	1	1	Digestive
CPD	3	3	Cytopénie/Sepsis/IC

Abréviations : B=Bendamustine ; C=Cyclophosphamide ; D=Dexaméthasone ; I=Ixazomib ; IC= Insuffisance cardiaque ; IRA=Insuffisance rénale aiguë ; M=Melphalan ; NP=Neuropathie périphérique ; P=Pomalidomide ; R=Lenalidomide ; T=Thalidomide ; V=Bortezomib.

Tableau 11: Toxicités observées selon la classe médicamenteuse utilisée.

Classe médicamenteuse	Patients (n)	Toxicité ≥ 3, n (%)	Description de la toxicité
IP	47	19 (40%)	Digestive/NP/ Cytopénie
IMiDs	28	18 (64%)	Cytopénie/Sepsis
Alkylant	49	24 (49%)	Digestive/Asthénie

Abréviations : IMiDs= Immunomodulateurs ; IP= Inhibiteur du protéasome ; NP= Neuropathie périphérique.

IV.2.4. Données globales de réponses et de survie

Parmi 93 patients évaluable (99%) sur la réponse hématologique, on observait, après prise en charge, 15 RC (16%), 35 TBRP (37%), 15 RP (16%) et 27 NR (31%).

Parmi les 80 patients évaluable, 19 patients (25%) avaient une réponse d'organe.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 15.

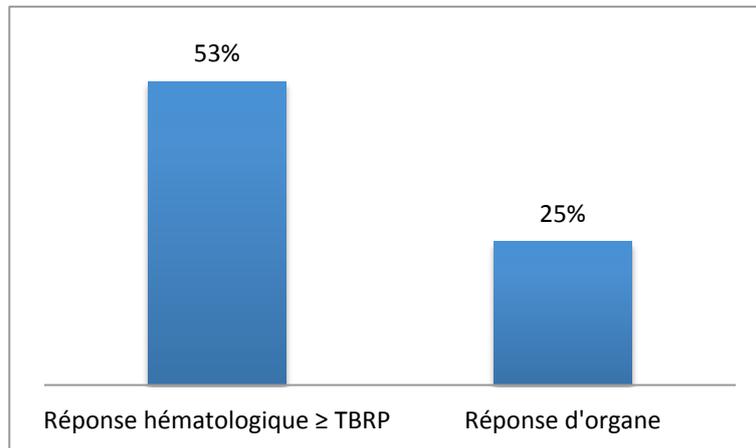


Figure 15 : Réponses hématologiques et d'organe globales après traitement de la première rechute.

Les médianes de SSP et de SG en rechute étaient estimées à 14 {1-91} et 51 mois {2-NA}, les taux de survie à 1 et 3 ans étant estimés à 58% et 24% pour la SSP et 89% et 64% pour la SG (Figure 16).

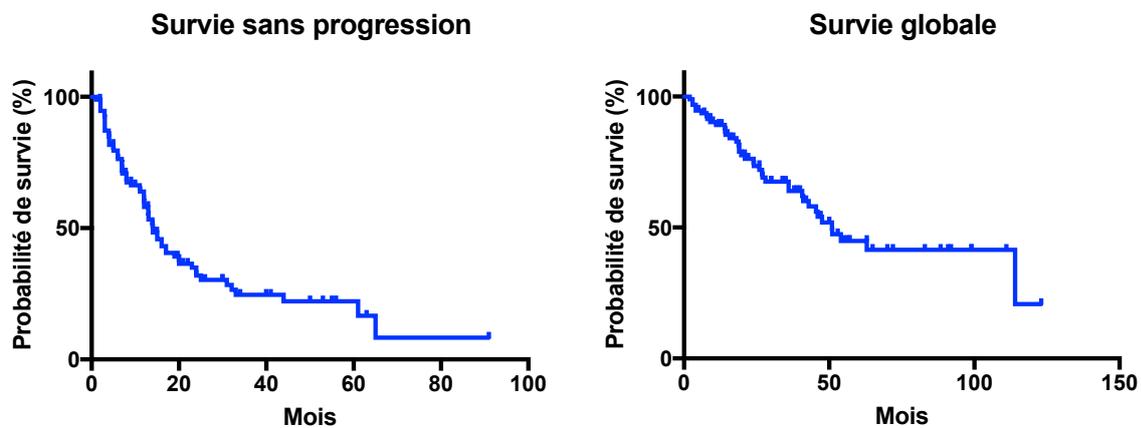


Figure 16 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients après traitement de la première rechute.

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la SSP initiale et la SSP à la rechute, $p=0,39$, HR 1,4 (0,6-3,1) (Figure 17).

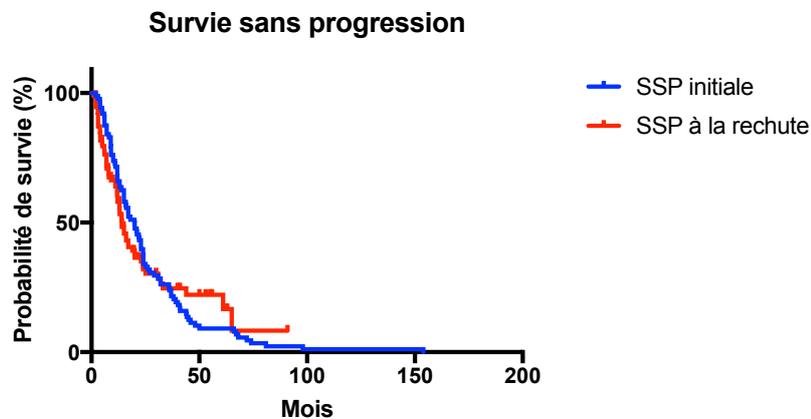


Figure 17 : Courbes de survie sans progression initiale et de survie sans progression après traitement de première rechute.

Abréviations : SSP= Survie sans progression.

IV.2.5. Données de survie en fonction des modalités de prise en charge

IV.2.5.1. Bithérapie versus Trithérapie

Quarante-cinq (48%) et 48 patients (51%) ont bénéficié respectivement d'une bithérapie et trithérapie en première rechute.

Sur les 44 patients évaluable traités par bithérapie (98%), on retrouvait 3 RC (8%), 12 TBRP (27%), 10 RP (23%) et 19 NR (43%). Sur 31 patients évaluable (69%), on retrouvait 6 réponses d'organes (17%).

Sur les 48 patients évaluable traités par trithérapie (100%), on retrouvait 12 RC (25%), 23 TBRP (48%), 5 RP (10%) et 8 NR (17%). Sur 40 patients évaluable (83%), on retrouvait 14 réponses d'organes (34%).

Par ailleurs, on observait 44% de toxicités de grade ≥ 3 dans le groupe traité par trithérapie contre 47% dans le groupe bithérapie.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 18.

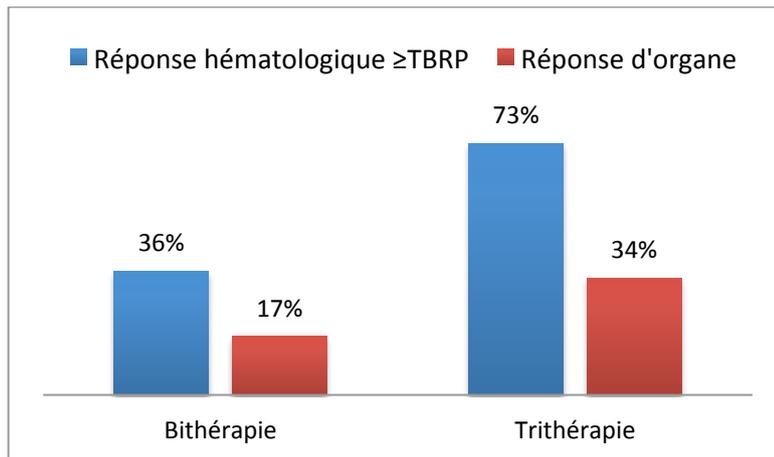


Figure 18 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : bithérapie ou trithérapie.

Abréviation : TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP après bithérapie était de 12 mois {1-NA} contre 20 mois {2-NA} avec trithérapie, la différence étant statistiquement significative, $p=0,002$, HR 2 {1,2-3,4}.

Par ailleurs, la médiane de SG avec bithérapie était de 46 mois {4-NA} contre 63 mois {2-NA} avec trithérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative $p=0,25$, HR 1,4 {0,75-2,7} (Figure 19).

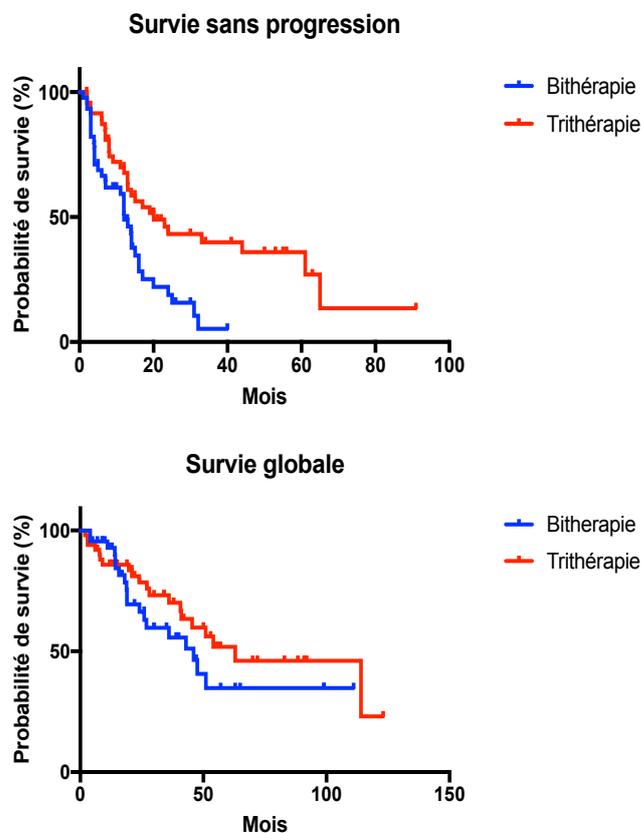


Figure 19 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant bithérapie et trithérapie.

IV.2.5.2. IP vs autres thérapies

Cinquante-trois patients (56%) ont bénéficié d'une thérapie à base d'IP en rechute (dont 98% à base de bortezomib) contre 41 à base d'une autre thérapie (44%).

Sur les 53 patients évaluable traités par IP (100%), on retrouvait 13 RC (25%), 27 TBRP (52%), 4 RP (6%) et 9 NR (17%). Sur 38 patients évaluable (72%), on retrouvait 10 réponses d'organe (26%).

Sur les 40 patients évaluable traités par une autre thérapie (98%), on retrouvait 2 RC (5%), 8 TBRP (20%), 10 RP (25%) et 20 NR (50%). Sur 38 patients évaluable (95%), on retrouvait 9 réponses d'organe (24%).

Par ailleurs, on observait 34% de toxicités de grade ≥ 3 dans le groupe traité par IP contre 58% dans le groupe traité par une autre thérapie.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 20.

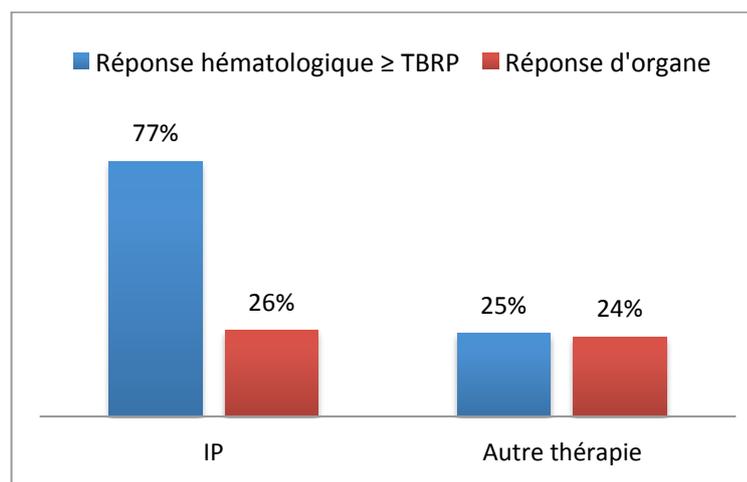


Figure 20 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : IP ou autres thérapies.

Abréviations : IP= Inhibiteur du protéasome ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP avec thérapie à base d'IP était de 23 mois {1-NA} contre 11 mois {2-NA} avec une autre thérapie, la différence étant statistiquement significative, $p < 0,0001$, HR 0,38 {0,22-0,65}.

Par ailleurs, la médiane de SG avec thérapie à base d'IP était de 54 mois {3-NA} contre 46 mois {2-NA} avec une autre thérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative $p = 0,47$, HR 0,79 {0,42-1,51} (Figure 21).

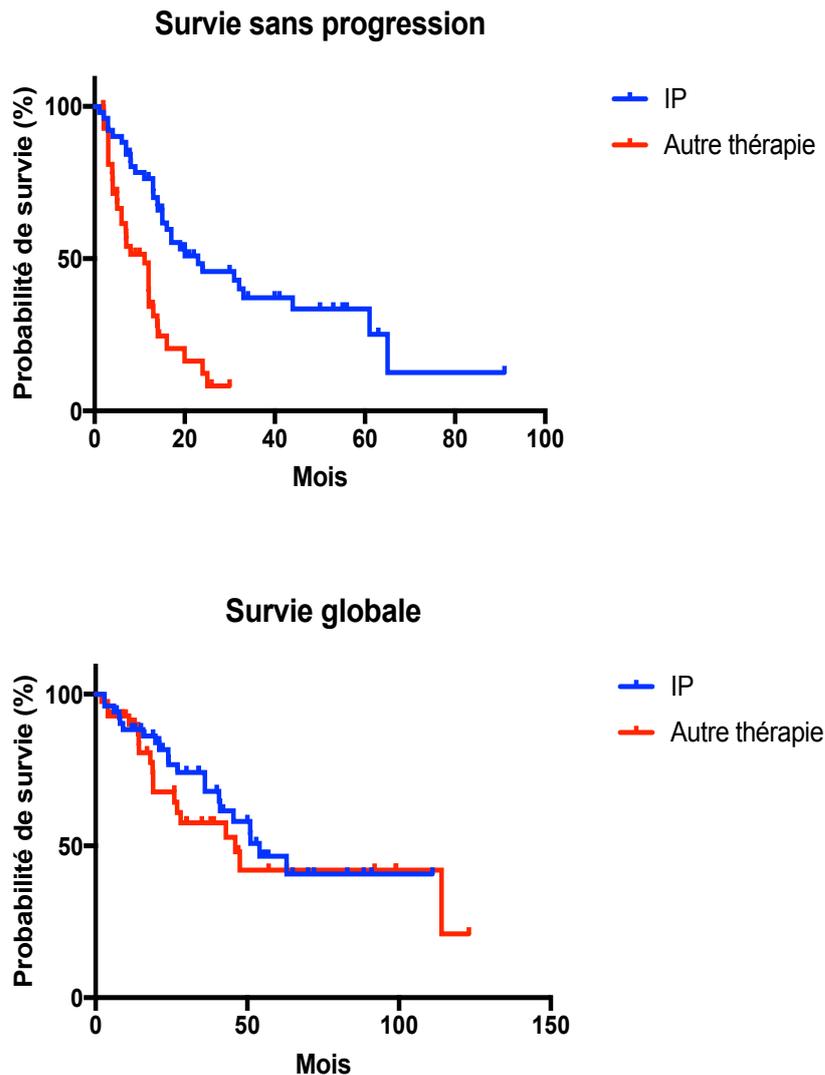


Figure 21 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant IP et autre thérapie.

Abréviation : IP= inhibiteur du protéasome

IV.2.5.3. IMiDs vs autres thérapies

Trente-et-un patients (33%) ont bénéficié d'une thérapie à base d'IMiDs en rechute.

Sur les 31 patients évaluable traité par IMiDs (100%), on retrouvait 4 RC (13%), 5 TBRP (16%), 9 RP (29%) et 13 NR (42%). Sur 30 patients évaluable (97%), on retrouvait 11 réponses d'organe (32%).

Sur les 62 patients évaluable traité par une autre thérapie (98%), on retrouvait 10 RC (16%), 30 TBRP (48%), 6 RP (10%) et 16 NR (26%). Sur 48 patients évaluable (77%), on retrouvait 11 réponses d'organe (23%).

Par ailleurs on observait 38% de toxicités de grade ≥ 3 dans les deux groupes.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 22.

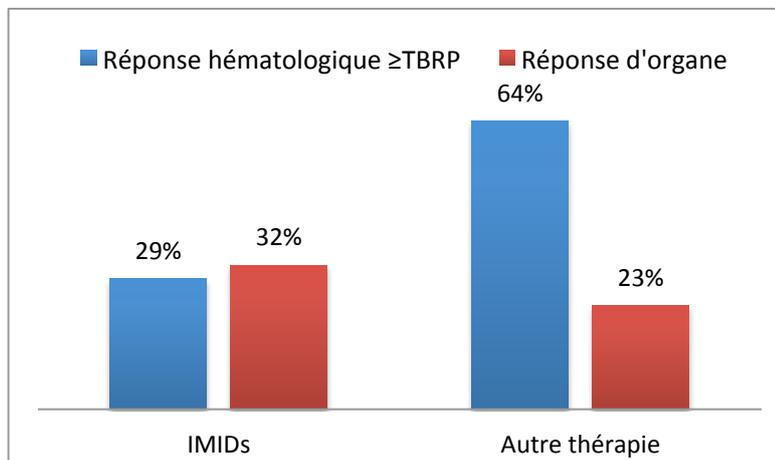


Figure 22 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : IMiDs ou autres thérapies.

Abréviations : IMiDs= Immunomodulateurs ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP avec thérapie à base d'IMiDs était de 11 mois {2-NA} contre 16 mois {1-65} avec une autre thérapie, la différence étant statistiquement significative, $p=0,03$, HR 1,6 {0,93-2,8}, en défaveur de l'utilisation des IMiDs.

Par ailleurs, la médiane de SG avec thérapie à base d'IMiDs était non atteinte {2-NA} contre 51 mois {3-114} avec une autre thérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative $p=0,18$, HR 0,6 {0,32-1,19} (Figure 23).

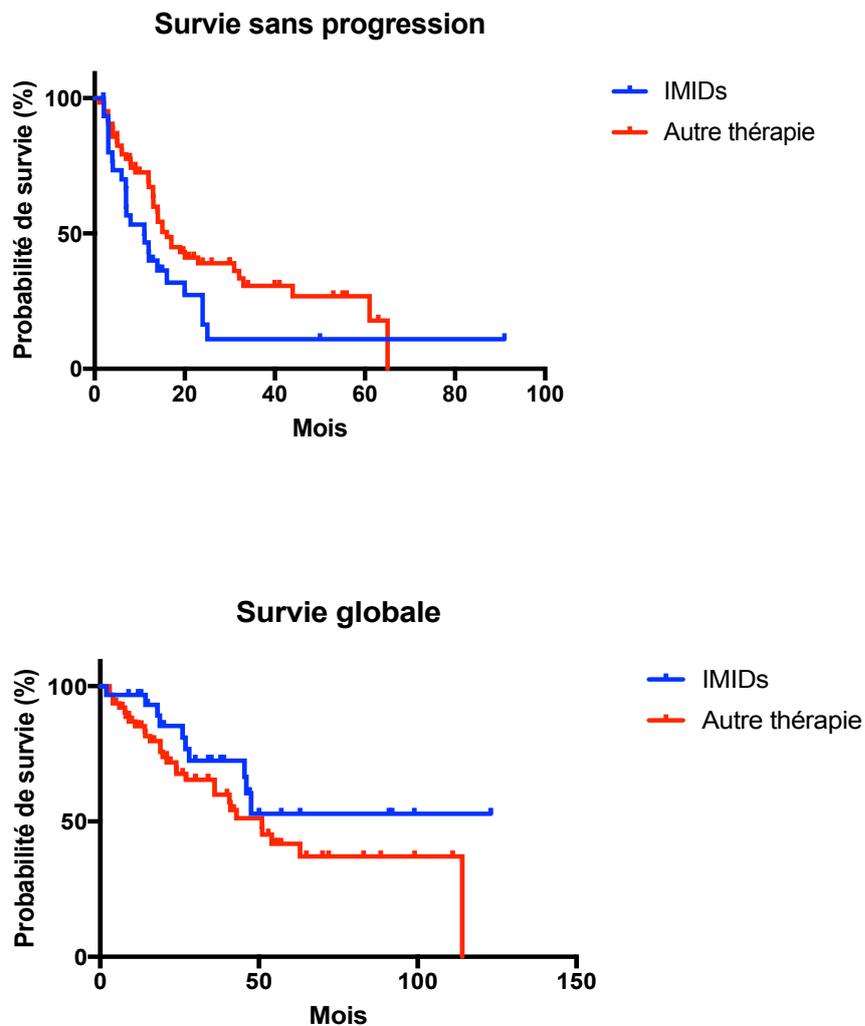


Figure 23 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant IMiDs ou autre thérapie.
Abréviation : IMiDs= immunomodulateurs

IV.2.5.4. RD vs VRD

Dix-huit patients (19%) ont bénéficié d'une thérapie à base de RD en rechute et 6 à base de VRD (6%). Parmi ces patients, la majorité (66%) dans chaque groupe avait eu du bortezomib en première ligne.

Sur les 18 patients évaluable traités par RD (100%), on ne retrouvait pas de RC, mais 3 TBRP (17%), 6 RP (33%) et 9 NR (50%). Sur 17 patients évaluable (94%), on retrouvait 6 réponses d'organe (33%).

Sur les 6 patients évaluable traités par VRD (100%), on retrouvait 4 RC (66%), 1 TBRP (17%), 1 RP (17%). Sur 6 patients évaluable, on retrouvait 2 réponses d'organe (33%).

Par ailleurs, on observait 50% de toxicités de grade ≥ 3 dans le groupe traité par RD contre 33% dans le groupe traité par VRD.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 24.

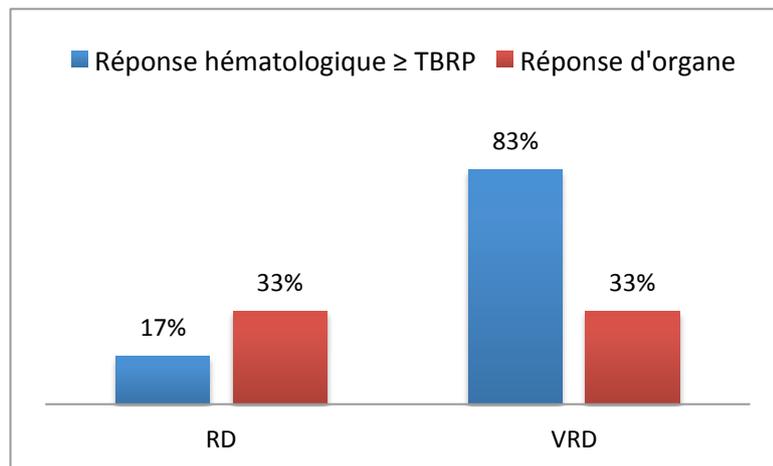


Figure 24 : Réponses hématologiques et d'organe en fonction du traitement première rechute : RD ou VRD.

Abréviations : RD= Lenalidomide dexamethasone ; VRD= Velcade lenalidomide dexamethasone

La médiane de SSP avec thérapie à base de RD était de 9 mois {2-25} contre non atteinte {7-NA} avec VRD, la différence étant statistiquement significative, $p=0,008$, HR 5,2 {2-13}.

Par ailleurs, la médiane de SG avec thérapie à base de RD était de 47 mois {14-NA} contre non atteinte {45-NA} avec VRD, la différence n'étant pas statistiquement significative $p=0,37$, HR 2,4 {0,52-12} (Figure 25).

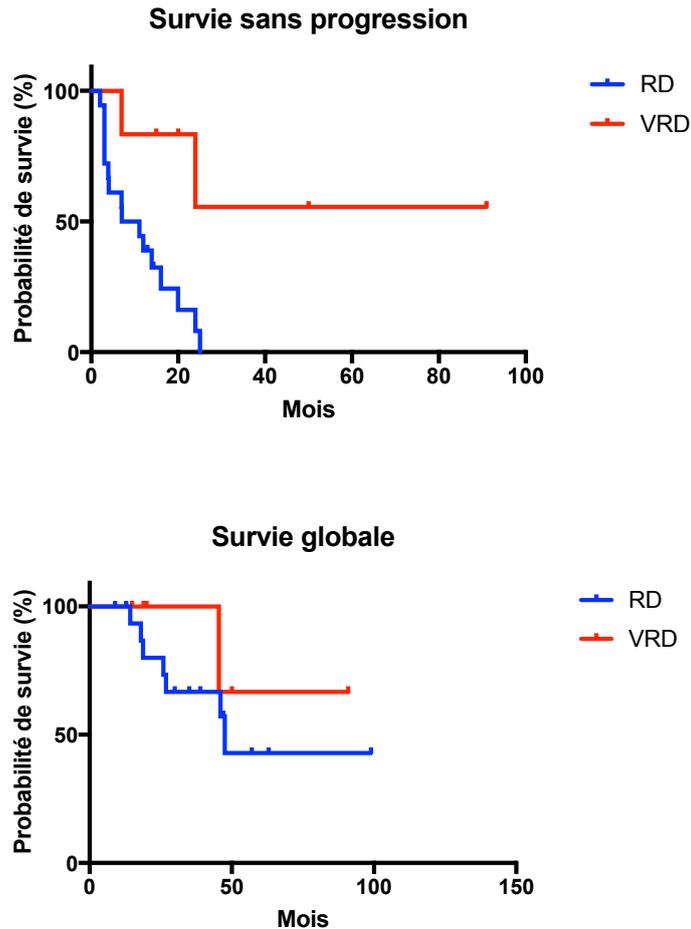


Figure 25 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients en première rechute comparant RD et VRD.

IV.2.5.5. Reprise d'un traitement par IP chez les patients antérieurement traités par IP en première ligne

Seize patients (17%) ont reçu une thérapie à base d'IP en première ligne et en rechute.

Parmi ces patients, 4 (25%) ont reçu exactement la même combinaison en première ligne et en rechute. Pour 7 (44%) d'entre eux, il y a eu un changement de molécule alkylante pour le cyclophosphamide (6 patients) majoritairement ou la bendamustine dans une moindre mesure (1 patient). Enfin, pour 5 patients (31%) ont été associés des IMiDs à la place des alkylants.

Concernant les réponses hématologiques après traitement de la rechute dans ce sous-groupe de patients, on retrouvait 5 RC (31%), 9 TBRP (56%), 1 RP (6%) et 1 NR (6%). Sur 15 patients évaluable, on retrouvait 4 réponses d'organe (25%)

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 26.

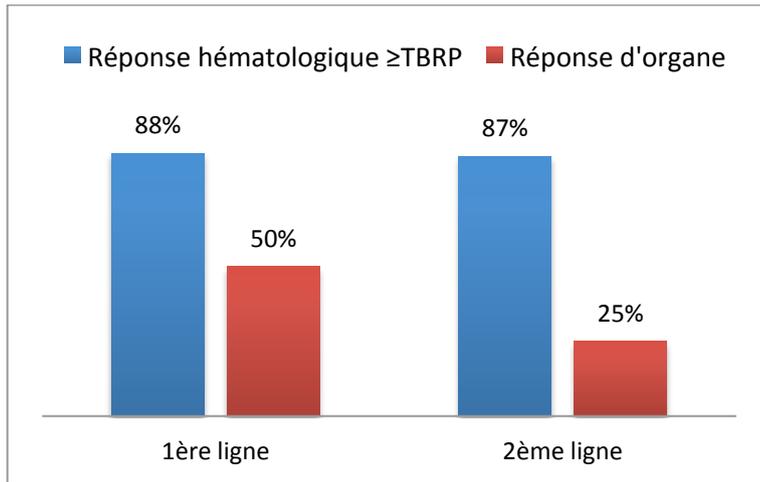


Figure 26 : Réponses hématologiques et d'organe des patients traités par IP initialement et en première rechute.

Abréviationx: IP= Inhibiteur du protéasome ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la médiane de SSP initiale de 25 mois {9-74} et celle en rechute de 23 mois {3-NA}, $p=0,39$, HR 1,4 {0,64-3,1} (Figure 27).

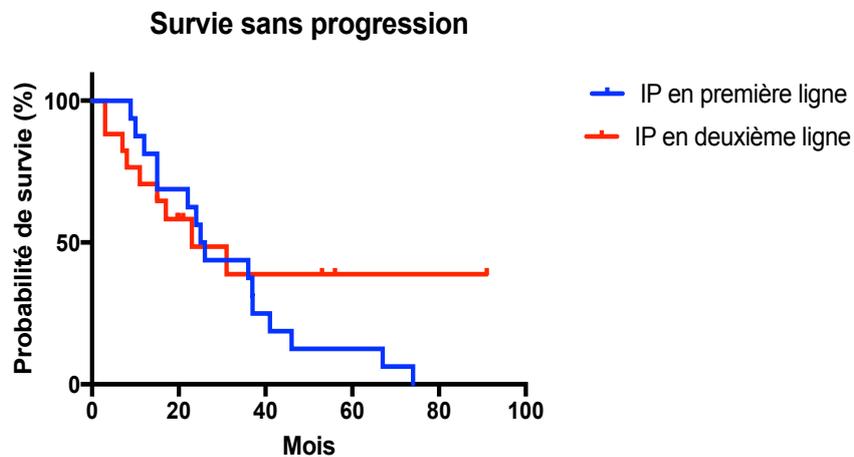


Figure 27 : Courbes de survie sans progression des patients traités par IP en première ligne et en rechute.

Abréviation : IP= Inhibiteur du protéasome

IV.3. Cas particulier des patients avec DFG ≤ 30 ml/min en rechute

Vingt-sept patients (29%) présentaient une insuffisance rénale avec DFG ≤ 30 ml/min selon la formule MDRD en rechute.

Parmi eux, 4 patients (15%) étaient en dialyse au moment de la rechute et 1 seul patient a été transplanté 4 ans après la rechute.

Dix-neuf patients ont été traités à base d'IP (70%), dont 13 patients (48%) par du VCD. Cinq patients (19%) ont été traités à base d'IMiDs (4 patients à base de lenalidomide et 1 à base de pomalidomide) et enfin les 3 autres patients (11%) ont reçu du daratumumab.

Sur 26 patients évaluables (96%), on retrouvait 3 RC (11%), 15 TBRP (56%), 3 RP (11%) et 5 NR (18%). Sur 25 patients évaluables, on retrouvait 6 réponses d'organe (22%).

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 28.

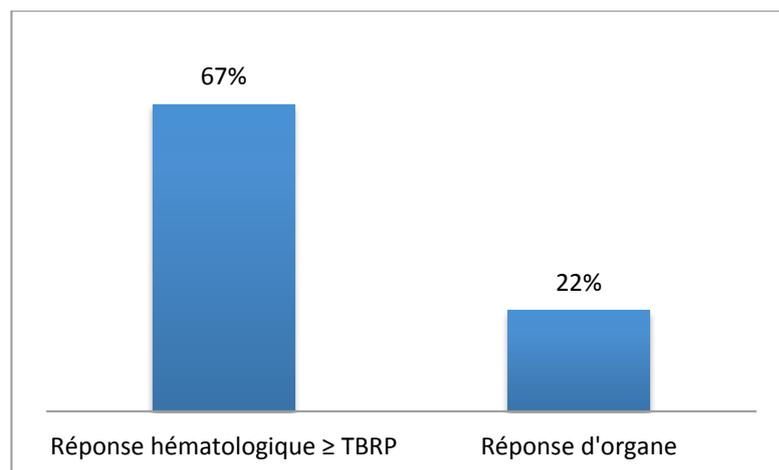


Figure 28 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min en première rechute.

Abréviations : DFG= Débit de filtration glomérulaire ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

Sur les 24 patients évaluables (89%), les patients traités à base d'IMiDs dans ce sous-groupe présentaient un taux important de toxicité induite par le traitement de grade ≥ 3 , malgré des doses adaptées à la fonction rénale, majoritairement des cytopénies et une IRA. Parmi les 3 patients traités par daratumumab, l'un est décédé après la deuxième cure d'une insuffisance cardiaque. Enfin, la tolérance des traitements par IP a été marquée par 37% de toxicité de grade ≥ 3 dont des cytopénies, une toxicité digestive et 2 neuropathies périphériques.

Les toxicités selon la classe médicamenteuse utilisée sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Description des toxicités selon la classe médicamenteuse utilisée chez les patients présentant un DFG <30 ml/min en première rechute.

Classe médicamenteuse	Patients n (%)	Toxicité ≥3, n (%)	Données manquantes (n)	Type toxicité prédominante
IP	19 (70%)	7 (37%)	2	Digestive, Cytopénies, NP, IRA
IMiDs	5 (19%)	5 (100%)	1	Cytopénies, IRA
Daratumumab	3 (11%)	1 (33%)	0	Décès, IC

Abréviations : IC=Insuffisance cardiaque ; IMiDs=Immunomodulateurs ; IP=Inhibiteur du protéasome ; IRA=Insuffisance rénale aiguë ; NP=Neuropathie périphérique.

IV.3.1. Bithérapie vs trithérapie

Parmi ces 27 patients présentant un DFG ≤30 ml/min , 17 (63%) ont bénéficié d'une trithérapie et 10 (37%) d'une bithérapie.

Dans le groupe traité par trithérapie, on ne retrouvait pas de RP, mais 3 RC (18%), 12 TBRP (71%), 2 NR (11%) et 5 réponses d'organe (29%).

Dans le groupe traité par bithérapie, on ne retrouvait pas de RC, mais 3 TBRP (33%), 3 RP (33%), et 3 NR (33%) et 1 réponse d'organe (10%).

Par ailleurs on observait 42% de toxicités de grade ≥3 dans le groupe traité par trithérapie contre 62% dans le groupe traité par bithérapie.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 29.

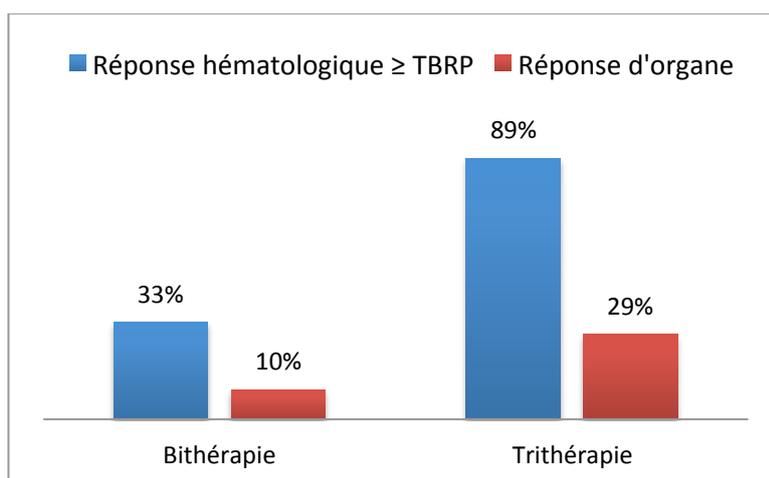


Figure 29 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un DFG ≤30 ml/min en fonction du traitement première rechute : bithérapie ou trithérapie.

Abréviations : DFG= Débit de filtration glomérulaire ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP avec trithérapie était de 23 mois {2-NA} contre 15 mois {1-32} avec une bithérapie, mais la différence n'était pas statistiquement significative, $p=0,17$, HR 0,19 {0,61-6,1}.

Par ailleurs, la médiane de SG avec trithérapie était de 63 mois {2-NA} contre 24 mois {4-51} avec bithérapie, la différence étant statistiquement significative $p=0,0078$, HR 4 {1,1-14,7} en faveur d'une trithérapie (Figure 30).

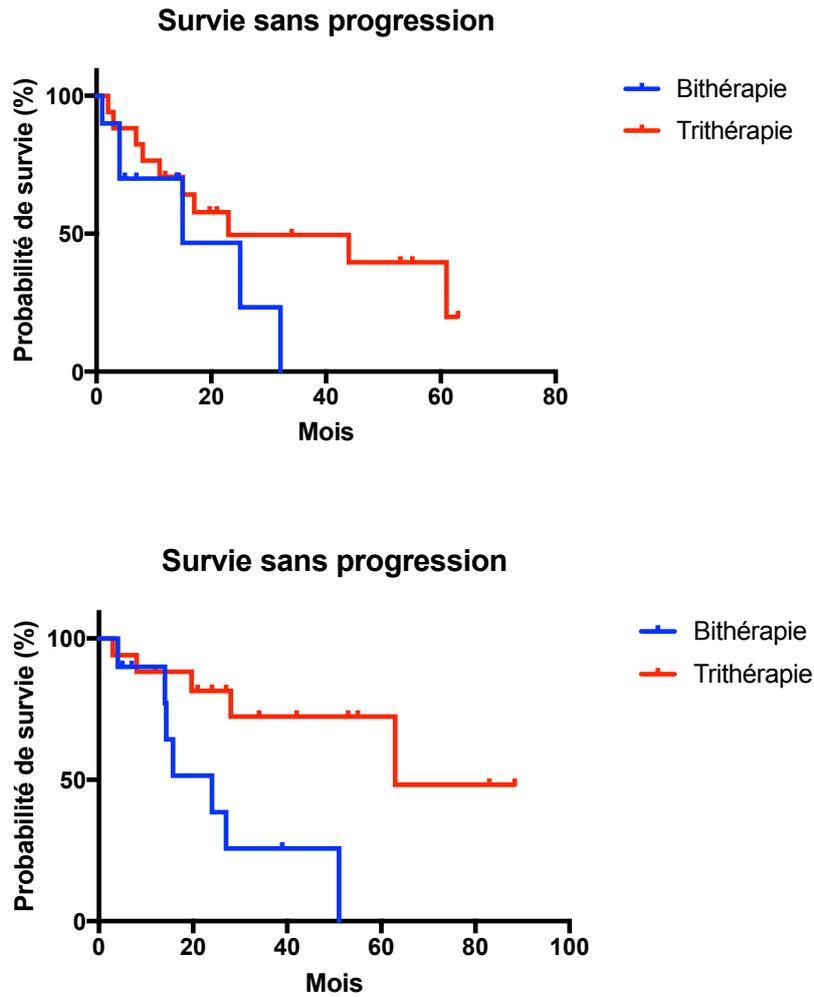


Figure 30 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients avec DFG ≤ 30 ml/min en première rechute comparant bithérapie et trithérapie.

IV.3.2. IP vs autres thérapies

Dix-neuf patients (70%) ont bénéficié d'une thérapie à base d'IP et 8 (30%) d'une autre thérapie.

Parmi les patients traités par IP, on retrouvait 3 RC (16%), 14 TBRP (74%), 1 RP (5%), 1 NR (5%) et 4 réponses d'organe (21%).

Parmi les 7 patients évaluable traités par une autre thérapie, on ne retrouvait pas de RC, mais 1 TBRP (14%), 2 RP (29%), 4 NR (57%) et 2 réponses d'organe (28%).

Par ailleurs on observait 42% de toxicités de grade ≥ 3 dans le groupe traité par IP contre 62% dans le groupe traité par une autre thérapie.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 31.

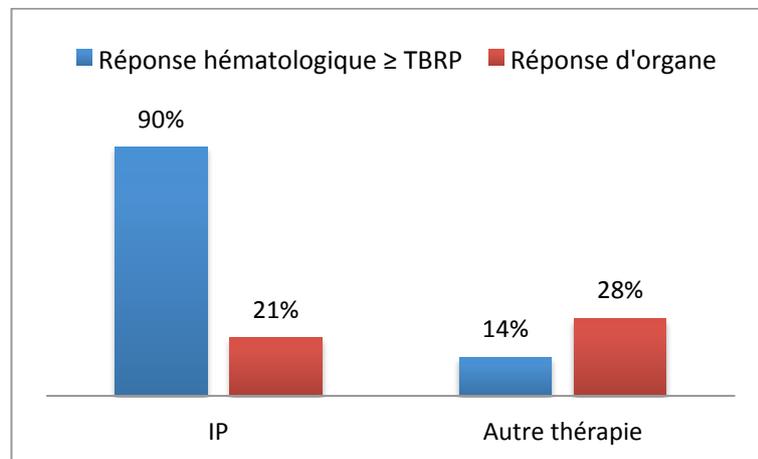


Figure 31 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min en fonction du traitement première rechute : IP ou autres thérapies.

Abréviations : DFG= Débit de filtration glomérulaire ; IP= Inhibiteur du protéasome ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP avec IP était de 23 mois {1-NA} contre 25 mois {2-25} avec une autre thérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative, $p=0,28$, HR 0,55 {0,14-2,1}.

Par ailleurs, la médiane de SG avec IP était de 63 mois {3-NA} contre 14 mois {4-NA} avec une autre thérapie, la différence n'étant également pas statistiquement significative $p=0,08$, HR 0,37 {0,07-1,8} (Figure 32).

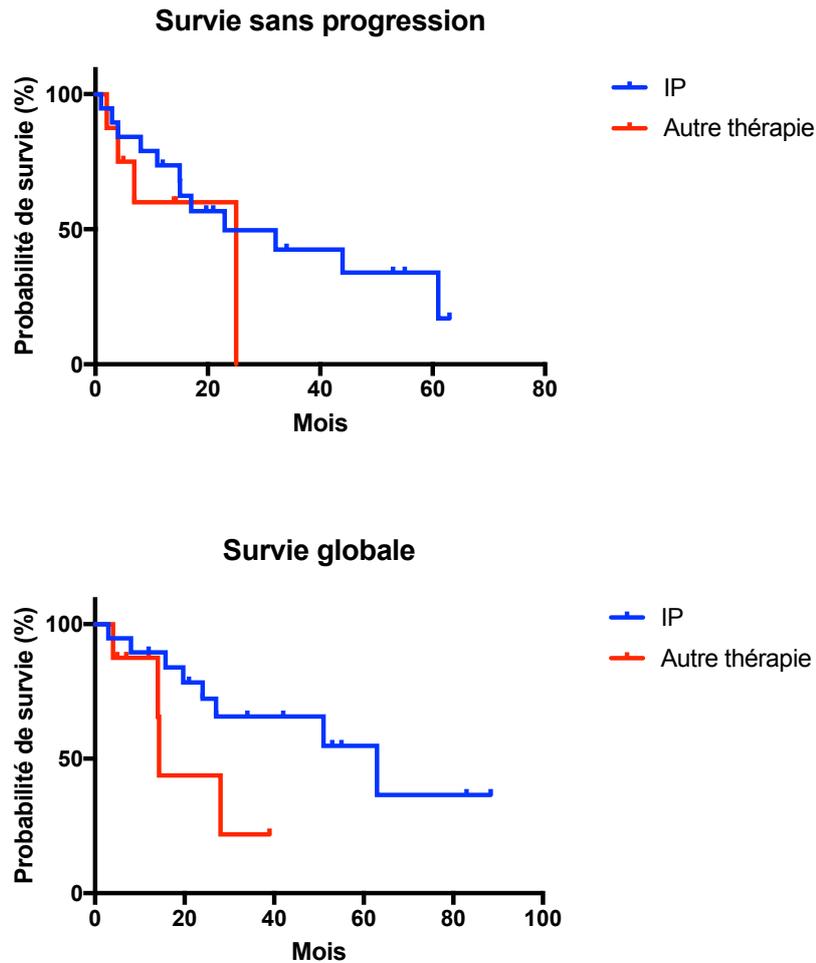


Figure 32 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients avec DFG ≤ 30 ml/min en première rechute comparant IP et autre thérapie.

Abréviation : IP=inhibiteur du protéasome.

IV.4. Cas particulier des patients stade 3 de la Mayo Clinic en rechute

Sur 67 patients évaluables en rechute (71%), 21 (31%) présentaient un stade 3 de la Mayo Clinic dont 9 (13%) un stade 3b.

Dix patients ont été traités à base d'IP (47%), dont 9 (43%) par du VCD. Sept patients (33%) ont été traités à base d'IMiDs (6 à base de lenalidomide et 1 à base de pomalidomide) et enfin 3 patients (14%) ont reçu du daratumumab et un patient (5%) de la bendamustine.

Sur 21 patients évaluables (100%), on retrouvait 1 RC (5%), 9 TBRP (43%), 5 RP (24%) et 6 NR (28%). Sur 19 patients évaluables, on retrouvait 3 réponses d'organe (16%).

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 33.

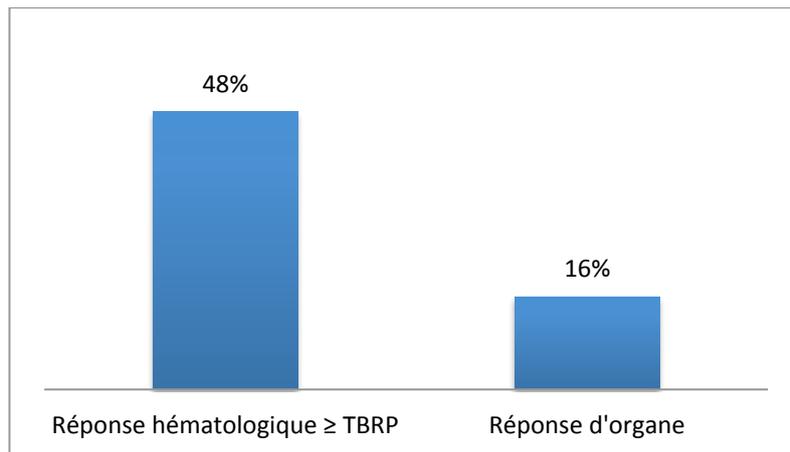


Figure 33 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients stade 3 de la MC en rechute.

Abréviations : MC= Mayo Clinic; TBRP = Très bonne réponse partielle.

Sur les 20 patients évaluables (95%), les patients traités à base d'IMiDs dans ce sous-groupe présentaient aussi un taux important de toxicités induites par le traitement de grade ≥ 3 , dont majoritairement des cytopénies et des signes infectieux. Parmi les 3 patients traités par daratumumab, on retrouvait le même patient décédé après la deuxième cure, d'une insuffisance cardiaque. Enfin, la tolérance des traitements par IP a été marquée par 40% de toxicité de grade ≥ 3 dont des cytopénies, des signes infectieux et une IRA.

Les toxicités selon la classe médicamenteuse utilisée sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13: Description des toxicités observées selon la classe médicamenteuse utilisée chez les patients stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute.

Classe médicamenteuse	Patients (n)	Toxicité ≥ 3 , n (%)	Données manquantes (n)	Type de toxicité prédominante
IP	10	4 (40%)	0	Cytopénies, Sepsis, IRA
IMiDs	7	6 (85%)	1	Cytopénies, Sepsis
Autres	4	3 (75%)	0	Décès, IC

Abréviations : IC=Insuffisance cardiaque ; IMiDs= Immunomodulateurs ; IP= Inhibiteur du protéasome ; IRA= Insuffisance rénale aigue.

Concernant la SG de ces patients, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les médianes de SG pour les stades 3a contre 3b, $p=0,12$, HR 0,45 {0,15-1,34}, la médiane pour les stades 3a était estimée à 28 mois {3-NA} contre 14 mois {2-63} pour les stades 3b (Figure 34).

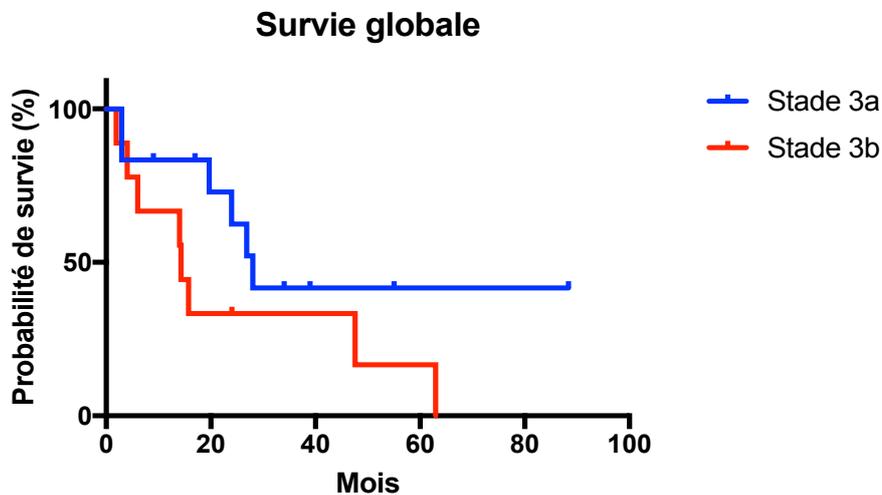


Figure 34 : Courbes de survies globales des stade 3a vs 3b en rechute.

IV.4.1. Bithérapie vs trithérapie

Douze patients (57%) ont bénéficié d'une trithérapie et 9 (43%) d'une bithérapie.

Dans le groupe traité par trithérapie, on retrouvait 1 RC (8%), 8 TBRP (68%), 1 RP (8%), 2 NR (16%) et sur 11 patients évaluable, 3 réponses d'organe (11%).

Dans le groupe traité par bithérapie, on ne retrouvait pas de RC, mais 1 TBRP (12%), 4 RP (44%), et 4 NR (44%) et pas de réponse d'organe.

Par ailleurs, on observait 67% de toxicités de grade ≥ 3 dans le groupe traité par bithérapie contre 66% dans le groupe traité par une autre trithérapie.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 35.

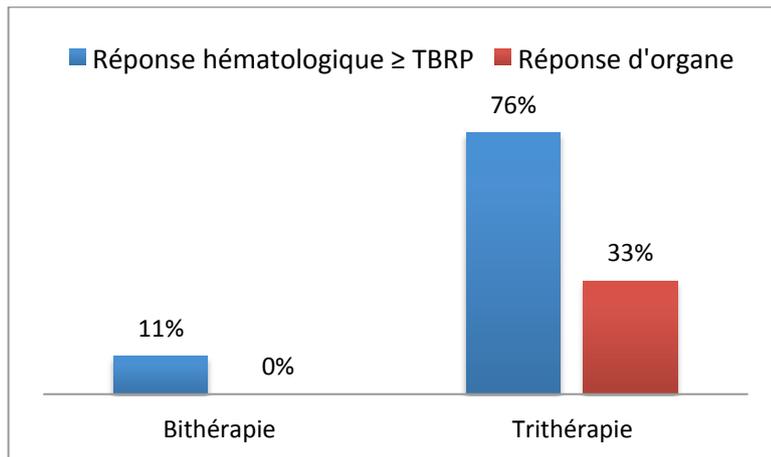


Figure 35 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute : bithérapie et trithérapie.
Abréviations : TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP avec trithérapie était de 17 mois {2-NA} contre 20 mois {1-25} avec une bithérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative, $p=0,35$, HR 1,6 {0,52-5,1}.

Par ailleurs, la médiane de SG avec trithérapie était de 26 mois {2-NA} contre 27 mois {4-47} avec bithérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative $p=0,6$, HR 1,3 {0,44-3,9} (Figure 36) .

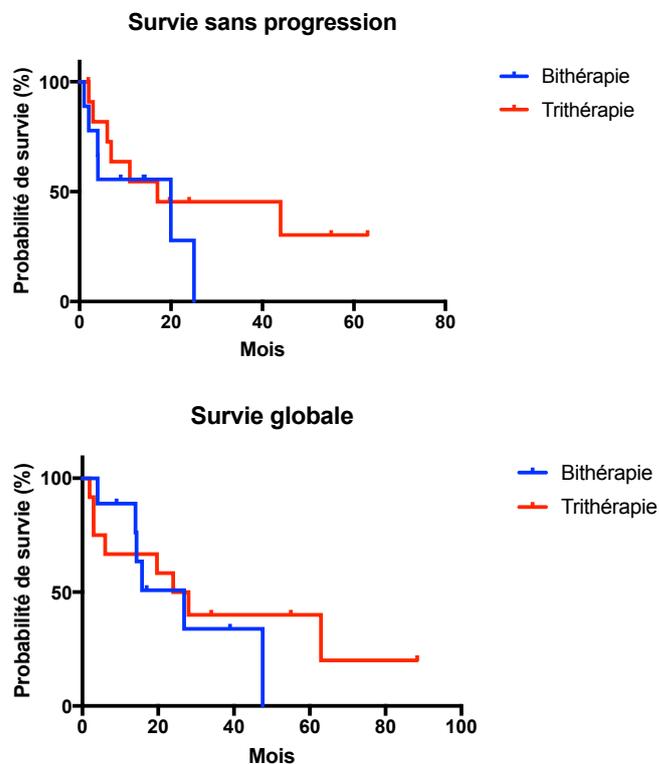


Figure 36 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute comparant bithérapie et trithérapie.

IV.4.2. IP vs autres thérapies

Onze patients (52%) ont bénéficié d'une thérapie à base d'IP et 10 (48%) d'une autre thérapie.

Parmi les patients traités par IP, on retrouvait 1 RC (9%), 8 TBRP (73%), 1 RP (9%), 1 NR (9%) et sur 10 patients évaluable, 2 réponses d'organe (20%).

Parmi les patients traités par une autre thérapie, on ne retrouvait pas de RC, mais 1 TBRP (10%), 4 RP (40%), 5 NR (50%) et 1 réponse d'organe (10%).

Par ailleurs, on observait 40% de toxicités de grade ≥ 3 dans le groupe traité par IP contre 70% dans le groupe traité par une autre trithérapie.

Les réponses hématologiques et d'organe sont résumées dans la figure 37.

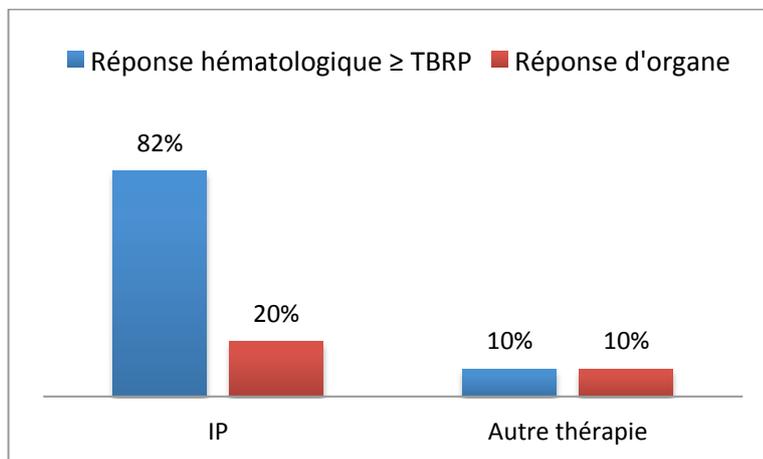


Figure 37 : Réponses hématologiques et d'organe chez les patients présentant un stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute : IP ou autre thérapies.

Abréviations : IP= Inhibiteur du protéasome ; TBRP = Très bonne réponse partielle.

La médiane de SSP avec IP était de 17 mois (1-NA) contre 19 mois (2-25) avec une autre thérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative, $p=0,43$, HR 0,65 (0,20-2,07).

Par ailleurs, la médiane de SG avec IP était de 24 mois (3-NA) contre 27 mois (2-47) avec une autre thérapie, la différence n'étant pas statistiquement significative, $p= 0,42$ HR 0,68 (0,22-1,9) (Figure 38).

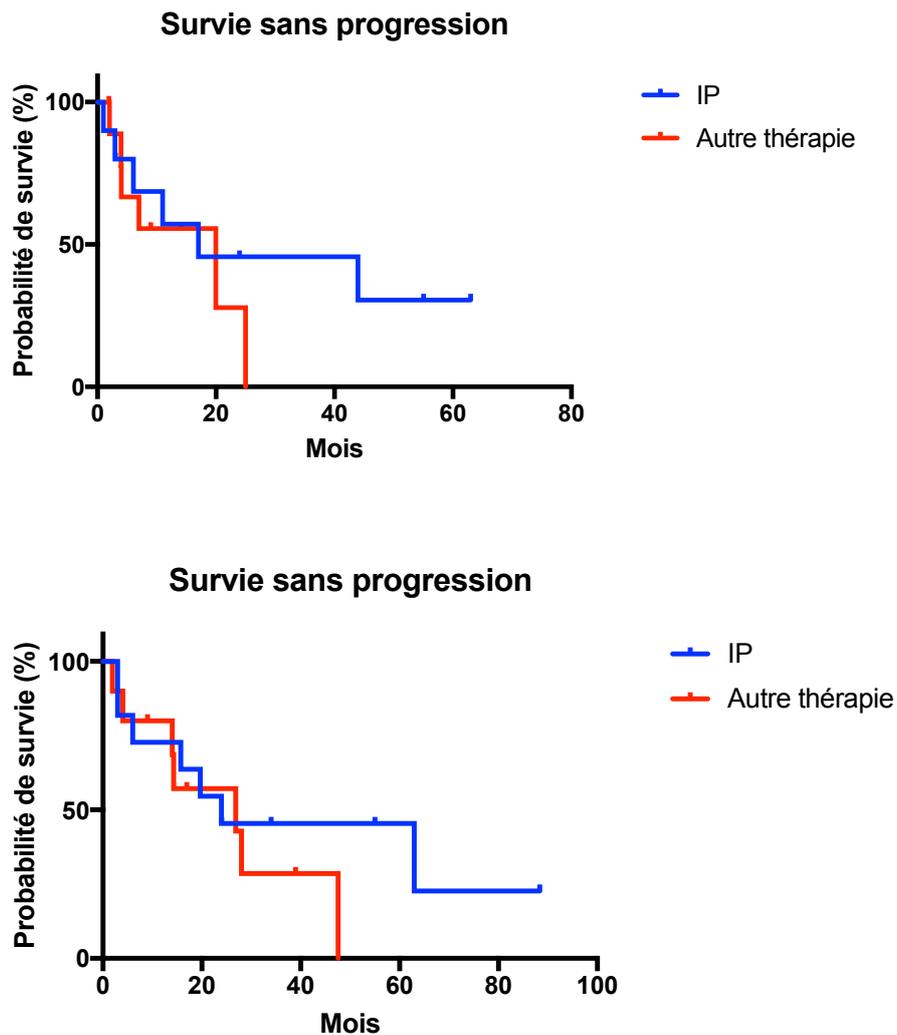


Figure 38 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients stade 3 de la Mayo Clinic en première rechute comparant IP et autre thérapie.

Abréviations : IP=Inhibiteur du protéasome.

IV.5. Résumé des facteurs pronostiques en analyses uni- et multivariées influençant la survie globale.

En analyse univariée, le stade MC ≥ 3 , l'atteinte cardiaque, la dFLC ≥ 98 mg/l (médiane de dFLC à la première rechute), la réponse hématologique \geq TBRP, un NT-proBNP ≥ 1165 ng/l (médiane de NT-proBNP à la première rechute), un NT-proBNP ≥ 2175 ng/l en fin de traitement de la rechute (médiane de NT-proBNP après traitement de la rechute), et une réponse cardiaque étaient des facteurs influençant la survie globale.

En analyse multivariée, l'atteinte cardiaque, la dFLC ≥ 98 mg/l à la rechute, un NT-proBNP ≥ 2175 ng/l en fin de traitement de la rechute et la réponse cardiaque étaient des facteurs indépendants influençant la survie globale.

Les résultats des analyses univariées et multivariées sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14: Résultats des analyses uni- et multivariées des facteurs influençant la survie globale des patients atteints d'amylose AL en première rechute de la cohorte.

Facteurs	Analyse univariée P-value ;HR ;IC 95%	Analyse multivariée P-value ;HR ;IC 95%
Age ≥ 66 ans	0,95 ; 0,98 (0,51-1,87)	/
Sexe féminin	0,97 ; 1,01 (0,54-1,9)	/
Données avant traitement de la rechute		
Stade Mayo Clinic ≥ 3	0,038 ; 2,12 (1,04-4,2)	NS
Atteinte rénale	0,3 ; 0,7 (0,36-1,4)	/
Atteinte cardiaque	0,068 ; 2,7 (1,29-6,3)	0,0058 ; 3,3 (1,37-9,7)
dFLC > 98mg/L à la rechute	0,04 ; 1,9 (1,01-3,7)	0,03 ; 2,16 (1,07-4,46)
NT-proBNP >1165 ng/l à la rechute	0,02 ; 2,23 (1,11-4,7)	NS
Données de fin de traitement de la rechute		
Réponse hématologique \geq TBRP	0,012 ; 0,44 (0,22-0,83)	NS
NT-proBNP en fin de traitement >2175 ng/l	<0,0001 ; 4,26 (2,1-9,2)	0,0039 ; 3 (1,4-6,77)
Réponse cardiaque	0,005 ; 0,24 (0,05-0,68)	0,009 ; 0,26 (0,063-0,75)
Réponse rénale	0,5 ; 0,64 (0,1-2,3)	/
Traitements utilisés en rechute		
IP en rechute	0,31 ; 0,71 (0,37-1,37)	/
Trithérapie en rechute	0,23 ; 0,68 (0,36-1,3)	/

Abréviations : dFLC= Différence entre la chaîne légère impliquée et la chaîne légère non impliquée ; IP= Inhibiteur du protéasome ; NT-proBNP= N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide; TBRP= Très bonne réponse partielle.

V. DISCUSSION

Il s'agit ici de la première étude rétrospective multicentrique comparant les différents traitements utilisés en pratique courante en France, pour l'amylose AL en première rechute ou réfractaire. On remarque l'hétérogénéité des pratiques actuelles. La difficulté étant de trouver la bonne association, qui allie efficacité sur la réponse hématologique et d'organe, ainsi qu'une moindre toxicité, en combinant d'anciennes chimiothérapies cytotoxiques, les alkylants, et de nouvelles classes médicamenteuses que sont les IP, les IMiDs ou les anticorps monoclonaux.

L'hétérogénéité des thérapeutiques dans un petit effectif comme celui-ci rend difficile la comparaison des combinaisons deux à deux. Nous avons donc choisi de regrouper les comparaisons par classe médicamenteuse utilisée, et nombre de médicaments associés.

Concernant notre population, il s'agit de patients non sélectionnés, présentant des comorbidités. On retrouve les biais liés aux études rétrospectives, en particulier les données manquantes.

Les caractéristiques de notre population au diagnostic, notamment l'âge médian, l'isotype de l'amylose, la répartition des atteintes d'organe, ou les stades de la MC initiaux sont comparables à celles retrouvées dans la littérature^{12 24}. Une particularité de notre population est une faible proportion de stade 3b de la MC. Une explication possible est que les patients étaient inclus s'ils avaient rechuté au moins une fois. Or, sachant que le pronostic des stades 3b est sombre au diagnostic (27% de décès à 3 mois et 29% de taux de survie estimé à 2 ans¹²), peu de patients stade 3b étaient retrouvés dans notre cohorte en rechute. On remarque également une médiane de dFLC un peu plus basse, ici mesurée à 161 mg/L, contre un taux généralement aux dessus de 200 mg/l dans les études^{36 26}. Dix neuf pour cent de la population avait une dFLC basse <50mg/l au diagnostic, ce qui est représentatif de la littérature.³²

Il est difficile de comparer les médianes de SSP et SG globales au diagnostic de notre population, car souvent les patients sont plus homogènes dans les études, les patients les plus graves étant exclus. De plus beaucoup de patients de la littérature, majoritairement anglo-saxones, sont traités par melphalan à doses intensives suivi d'une autogreffe de CSH en première ligne, ce qui n'est pas le cas ici.

En revanche, on s'étonne quand même de la médiane de SG de 69 mois {49-127} des patients présentant un stade 3 de la MC au diagnostic, bien plus élevée que décrite auparavant. Ceci s'explique probablement par la présence de 5 patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque suite à la première ligne thérapeutique dans ce sous groupe de 23 patients, et également par le peu de stade 3b comme expliqué avant. Si l'on exclut les patients transplantés cardiaque, la médiane de SG est estimée à 46 mois {9-74}.

On retrouve bien une différence de survie globale dépendante de la profondeur de la réponse hématologique, comme mis en évidence par Palladini en 2012.³¹ En effet la médiane de SG des patients ayant obtenu une réponse hématologique \geq TBRP était de 214 mois vs 63 mois pour ceux ayant obtenus une réponse hématologique \leq RP (p=0,01).

Dix-sept combinaisons thérapeutiques différentes ont été utilisées dans cette cohorte de 94 patients. Tous les patients ont reçu de la dexaméthasone, qui reste un standard de traitement de l'amylose AL. Le bortezomib est ensuite la molécule la plus utilisée en rechute (54%), associée en bithérapie à la dexaméthasone (9,5%), ou en trithérapie avec des alkylants (37%) ou des IMiDs (7,5%). La deuxième combinaison la plus fréquemment utilisée était des IMiDs en bithérapie avec la dexaméthasone (19%), mais qui pouvaient aussi être associés plus rarement avec les alkylants (6%). Enfin, les alkylants sont aussi utilisés en bithérapie avec la dexaméthasone chez 12% des patients.

Les patients traités en première rechute ont globalement une médiane de SSP qui est statistiquement comparable à celle de la première ligne, 14 vs 20 mois respectivement ($p=0,39$). En rechute, la maladie reste donc sensible aux thérapeutiques. Il s'agit d'un message important, non rapporté dans la littérature jusqu'à présent.

Concernant le nombre de molécules utilisées, il semble y avoir un avantage en termes de médiane de SSP, à utiliser une trithérapie plutôt qu'une bithérapie en rechute (20 vs 12 mois, $p=0,002$). Cet avantage n'est pas statistiquement significatif en termes de médiane de SG (63 vs 46 mois, $p=0,25$), malgré un écart constant dans le temps entre les deux courbes de SG en faveur d'une trithérapie. Par ailleurs, on n'observait pas de toxicités de grade ≥ 3 majorées dans le groupe trithérapie en comparaison au groupe bithérapie (44% contre 47%).

Dans le sous-groupe de patients avec un $DFG \leq 30$ ml/min, cette différence en termes de médiane de SSP n'est plus statistiquement significative (23 vs 15 mois respectivement pour trithérapie et bithérapie, $p=0,17$) mais le devient en terme de médiane de SG (63 vs 24 mois respectivement, $p=0,0078$), sans observer plus de toxicités dans le groupe traité par trithérapie (42% vs 62% respectivement). La combinaison de trithérapie la plus représentée était VCD (70%).

Chez les 21 patients présentant un stade 3 de la MC en rechute, on retrouve une très nette augmentation des taux de réponses hématologiques profondes \geq TBRP et de réponse d'organe chez les patients recevant une trithérapie comparés à ceux recevant une bithérapie (76% et 33% vs 11% et 0% respectivement). Une trithérapie semble donc très efficace dans ce sous-groupe, même si les différences en terme de médianes de SSP et SG ne sont pas statistiquement significatives (17 et 26 mois pour trithérapie et 20 et 27 mois pour bithérapie, $p=0,35$ et 0,6 respectivement). En effet, les courbes de SSP et SG finissent par se séparer nettement en faveur de la trithérapie, avec l'obtention d'un plateau chez les patients survivant au-delà de la médiane de survie. La trithérapie semble augmenter les réponses à long terme, sans augmenter la toxicité (67 vs 66% respectivement pour la trithérapie et la bithérapie).

Concernant les molécules, nous commencerons par étudier l'utilisation des IP.

Dans la littérature, l'efficacité des IP n'est plus à prouver, seul ou en association dans l'amylose AL en première ligne ou en rechute.³⁷ Quatre études rétrospectives étudient l'efficacité du bortezomib seul ou en association avec la dexaméthasone (tableau 15). Le taux de réponse hématologique globale est compris entre 67 et 94% avec un taux de RC compris entre 15 et 28%. Dans notre étude, 9 patients ont reçu du VD en rechute, avec 7 réponses hématologiques dont 6 réponses \geq TBRP.

Tableau 15 : Résumé des principales études du bortezomib en mono- ou bithérapie chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/ RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité ≥3 (%)	Médiane de SSP (ou taux de SSP) /SG (mois)
2007 <i>Kastritis et al.</i> ³⁸	Bortezomib+/_ Dexaméthasone	18/11	94/25	Rein (28) Cœur(NA)	29	NA
2008 <i>Wechalekar et al.</i> ³⁹	Bortezomib+/_ Dexaméthasone	20/0	80/15	Rein (38)	40	9/ NA
2010 <i>Kastritis et al.</i> ⁴⁰	Bortezomib+/_ Dexaméthasone	94/18	72/25	30	30	25,5/73% à 1 an en RR
Reece et al. 2011 puis 2014 ^{41 42}	Bortezomib	70/0	67/28,6	Rein (29) Cœur (13)	50	77% à 1 an /62,7

Abréviations : NA= Non atteint ; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression

En association aux alkylants (VCD ou VMD), il existe de nombreuses études en première ligne avec des taux de réponses hématologiques de 75% environ et des taux de réponses d'organes de l'ordre de 30% pour le rein et 20% de moyenne pour le cœur. Mais seulement deux études rétrospectives sur de petits effectifs sont disponibles chez les patients en rechute, étudiant l'association VCD (Tableau 16). Les taux de réponses hématologiques globales sont de 94 et 84%. Dans notre étude, 32 patients ont été traités par VCD. Le taux de réponse est de 87% dont 81% de réponse ≥TBRP.

Tableau 16 : Résumé des principales études du bortezomib en trithérapie avec la dexaméthasone et les alkylants chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/ RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité ≥3 (%)	Médiane de SSP (ou taux de SSP) /SG (mois)
Mikhael et al. 2012 ²⁵	VCD	17/10	94/71	Rein (50)	NC	NA
Venner et al. 2012 ⁴³	VCD	43/20	81/42 RC en RR (22)	Cœur (11) Rein (29)	NC	41,4% à 2 ans en RR

Abréviations : NA= Non atteint ; NC= Non connu ; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression

Au total, dans notre série, 56% des patients (n=53) ont reçu un IP, dont très majoritairement du bortezomib (98% des IP utilisés). Comparé aux patients qui n'en n'ont pas reçu, il semble y avoir un avantage statistiquement significatif en termes de médiane de SSP, qui était de 23 mois {1-NA} chez les patients traités par IP, contre 11 mois {2-NA} pour les patients traités par d'autres thérapies ($p < 0,0001$). La toxicité de grade ≥ 3 semble moindre dans le groupe traité par IP (34% vs 58% respectivement pour IP et autres thérapies). Cette différence n'est pas retrouvée en termes de médiane de SG (54 vs 46 mois respectivement, $p = 0,47$), s'expliquant possiblement par un rattrapage des patients qui rechutent plus vite dans le groupe autres thérapies, par une combinaison à base d'IP en 3^{ème} ligne (35% des patients).

D'autre part, on note chez les patients ayant été sensibles aux IP en première ligne, qu'il est possible de reprendre une thérapie à base d'IP en seconde ligne. On retrouve ainsi un taux équivalent de réponses hématologiques profondes \geq TBRP (88 vs 87% respectivement en première et deuxième ligne), mais une réponse d'organe deux fois moindre en rechute (50 vs 25% respectivement en première et deuxième ligne). La sensibilité au traitement semble donc identique car il n'y a pas de différence significative en terme de médiane de SSP après 1^{ère} ou 2^{ème} ligne (25 et 23 mois respectivement, $p = 0,39$). La durée médiane de réponse hématologique reste donc sensiblement la même.

Dans le sous-groupe de patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min, les IP semblent donner des réponses hématologiques \geq TBRP plus importante qu'avec une autre thérapie (90% et 8% respectivement). On ne retrouve pas de différence statistiquement significative en termes de médiane de médiane de SSP (23 vs 25 mois, $p = 0,28$) et SG (63 vs 14 mois, $p = 0,08$), s'expliquant probablement par le faible effectif du groupe traité par d'autres thérapies. En effet, il existe tout de même une nette séparation des courbes de survies en faveur de l'utilisation des IP, surtout en termes de SG.

Chez les patients les plus graves présentant un stade 3 de la MC, on retrouve une très nette augmentation des réponses hématologiques \geq TBRP et de réponses d'organe chez ceux recevant une thérapie à base d'IP comparés à ceux recevant d'autres thérapies (82% et 20% vs 10% et 10% respectivement). Les différences en termes de médianes de SSP et SG ne sont pas statistiquement significatives (17 et 24 mois pour le groupe traité par IP et 19 et 27 mois pour le groupe traité par d'autres thérapies, $p = 0,43$ et $0,42$ respectivement pour la SSP et la SG). Pourtant, les courbes des patients survivant au delà de 20 mois finissent par atteindre un plateau dans le groupe traité par IP avec des durées de survie très longues. Ainsi, un traitement à base d'IP semble augmenter les réponses à long terme chez ses patients. On note également une moindre toxicité de grade ≥ 3 (40%) comparés à d'autres thérapies (70%).

Les IP semblent donc très efficaces pour l'obtention d'une réponse hématologique profonde et une SSP prolongée y compris chez les patients les plus graves. Il est également possible de reprendre ces traitements après une première ligne déjà à base d'IP. La toxicité semble acceptable.

A noter, l'une des limites de notre étude est l'absence d'évaluation des nouveaux IP qui sont actuellement en cours d'évaluation.

En effet, le carfilzomib, seul ou en association à la dexaméthasone, évalué en 2014 dans une phase 1 incluant 28 patients atteints d'amylose AL systémique en rechute (les patients les plus graves étant exclus), avait montré un taux de réponses hématologiques global de 53,5% dont 6 des 8 patients avaient préalablement été exposés au bortezomib. En revanche, on retrouvait 71% d'effets indésirables de grade ≥ 3 avec principalement une cardiotoxicité et des signes dyspnéiques.⁴⁴ Ce traitement semble efficace, mais toxique, malgré une exclusion des patients avec atteinte cardiaque et rénale sévères. En revanche, l'ixazomib semble efficace et moins toxique dans les études de phases 1/2. Chez les patients en rechute avec une médiane de 3 thérapies antérieures, dont 70% à base d'IP, le taux de réponse hématologique global était de 52% et le taux de réponses d'organe de 56% avec une toxicité acceptable.⁴⁵

Les IMiDs, eux, étaient prescrits chez 32% des patients en première rechute dans notre cohorte, majoritairement en bithérapie avec la dexaméthasone, chez 19% des patients, puis en trithérapie avec le bortezomib chez 7,5%, ou les alkylants chez 6% des patients. Globalement, le taux de réponses hématologiques est moindre qu'avec les autres thérapies (29% contre 64% respectivement) mais avec des réponses d'organes similaires (32% vs 23%).

Il existe de très nombreuses études concernant les IMiDs en première ligne et en rechute. Les 3 générations d'IMiDs ont été testées, en bithérapie associée à la dexaméthasone, et en trithérapie, principalement en association avec les alkylants. En revanche il n'a pas d'étude concernant l'efficacité de l'association IP et IMiDs pourtant devenu un standard de traitement pour la prise en charge initiale du myélome multiple en première ligne.

Cinq études principales ont évalué l'efficacité du lenalidomide sous forme de bithérapie, en association à la dexaméthasone, chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire (Tableau 17).

Enfin, le lenalidomide peut également être associé en trithérapie avec les alkylants. Trois études sont retrouvées dans la littérature, chez les patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute (Tableau 18).

Globalement, ces études montrent une efficacité du lenalidomide, mais avec peu de réponses hématologiques profondes. Ces réponses surviennent en médiane autour de 6 mois et sont donc moins rapides qu'avec les IP. En revanche, les patients répondeurs bénéficiant de traitements prolongés peuvent avoir des réponses d'organe retardées.

Tableau 17 : Résumé des principales études du lenalidomide en mono- ou bithérapie avec la dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/ RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité ≥3 (%)	Médiane de SSP /SG (mois)
Dispenzieri et al. 2007 ⁴⁶	Lenalidomide +/- Dexaméthasone	23/13	41	23	86	18,8/NC
Santhorawala et al. 2007 ⁴⁷	Lenalidomide Dexaméthasone	34/31	67/29	41	35	NC
Santhorawala et al. 2010 ⁴⁸	Lenalidomide Dexaméthasone	69/65	NC/16	NC	NC	50/NC
Palladini et al. 2012 ⁴⁹	Lenalidomide Dexaméthasone	24/0	41/0	4	50	NC/14
Mahmmod et al. 2014 ⁵⁰	Lenalidomide Dexaméthasone	84/0	61/20	A 6 mois (16) A 18 mois rein (55)	27	44,5/NA

Abréviations : NA= Non atteint ; NC= Non connu ; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression.

Tableau 18 : Résumé des principales études du lenalidomide en trithérapie avec la dexaméthasone et les alkylants chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/ RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité ≥3 (%)	Médiane de SSP /SG (mois)
Palladini et al. 2013 ⁵¹	Lenalidomide Melphalan Dexaméthasone	21/0	62/ 5	19	57	NC/36
Kumar et al. 2012 ⁵²	Lenalidomide Cyclophosphamide Dexaméthasone	35/24	60/25	29	74	28,3/37,8
kastritis et al. 2012 ⁵³	Lenalidomide Cyclophosphamide Dexaméthasone	24/9	55/8	22	50	10/17

Abréviations : NC= Non connu ; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression.

Le pomalidomide est très peu représenté dans notre cohorte. On retrouve trois études dans la littérature, ayant évalué ce traitement (Tableau 19). Il s'agit de la dernière génération d'IMiDs, qui semble active rapidement chez les patients en rechute ou réfractaires, mais étant donné le peu de réponse profonde observé, l'association à d'autres molécules doit être privilégiée.

Tableau 19 : Résumé des principales études du pomalidomide en bithérapie avec la dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/ RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité ≥3 (%)	Médiane de SSP /SG (mois)
Dispenzieri et al. 2012 ⁵⁴	Pomalidomide Dexaméthasone	33/0	48/3	15	NC	14/28
Sanchorawala et al. 2016 ⁵⁵	Pomalidomide Dexaméthasone	27/0	50/15	Rein (7)	26	15/NA
Palladini et al. 2017 ⁵⁶	Pomalidomide Dexaméthasone	28/0	68/4	22	53	10/17
Sharpley et al. 2018 ⁵⁷	Pomalidomide Dexaméthasone	29/0	66/0	Cœur (30) Rein (21)	41	15/27

Abréviations : NA= Non atteint ; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression.

Nous ne discuterons pas du thalidomide, très peu représenté dans notre cohorte, et donc peu utilisé en pratique courante en France dans le cadre du traitement de l'amylose AL en première ligne ou en rechute ou réfractaire. De nombreux travaux ont été réalisés de 2003 à 2014, étudiant son association en bithérapie avec la dexaméthasone ou en trithérapie avec les alkylants principalement. Ces études retrouvaient un taux de réponse hématologique globale allant de 48 à 80% mais une toxicité de grade ≥3 importante, allant de 52 à 65%. Le thalidomide reste cependant une option en rechute.

Dans notre cohorte, il existe une différence significative de médiane de SSP en défaveur de l'utilisation des IMiDs en première rechute (11 contre 16 mois pour les autres thérapeutiques, p=0,03) mais pas en terme de médiane de SG, qui est non atteinte pour les IMiDs, contre 51 mois pour les autres thérapies, p=0,18. Les taux de toxicités de grade ≥3 étant de 38% dans les 2 groupes.

En revanche, dans les sous groupe de patients avec DFG≤30 ml/min et stade 3 de la MC, la toxicité est très importante, avec 85% et 100% de toxicité de grade ≥3 respectivement chez les patients évaluable.

Enfin, vaut-il mieux associer les IMiDs en trithérapie avec un IP et la dexaméthasone en rechute, plutôt qu'en bithérapie? Avec l'association VRD, on retrouve une nette augmentation des réponses hématologiques profondes par rapport à la bithérapie RD (83% contre 17% respectivement), mais un taux de réponses d'organe identique de 33% dans les deux groupes. Il existe une amélioration significative de la médiane de SSP dans le groupe VRD, qui est non atteinte, comparée à 9 mois pour le groupe traité par RD ($p=0,008$). Il n'y a pas d'impact significatif sur la médiane de survie globale, la cohorte VRD étant très restreinte (6 patients). Le VRD ne présente pas plus de toxicité de grade ≥ 3 que le RD (33% vs 50% respectivement) sur les patients évaluable.

En ce qui concerne les alkylants, leur place en première ligne n'est plus à démontrer. Si la durée de la réponse initiale est soutenue, il est envisageable de reprendre cette thérapie en première rechute, soit à base de MD (5 patients dans notre cohorte) soit en remplaçant le melphalan par le cyclophosphamide par exemple (1 patient) ou la bendamustine (5 patients), en bithérapie avec la dexaméthasone.

Chez les 5 patients traités par BD en rechute, on retrouve 40% de réponse hématologique \geq TBRP, 20% de réponse d'organe mais 80% de toxicité de grade ≥ 3 . La médiane de SSP est de 6,5 mois (2-26) et la médiane de SG de 13 mois (8-27). Le taux de toxicité de grade ≥ 3 semble très élevé dans notre petite cohorte en comparaison avec la littérature. On notait principalement des cytopénies, des toxicités digestives et une IRA.

Il existe 2 études principales concernant des patients en rechute ou réfractaires d'amylose AL majoritairement non IgM traités par bendamustine (Tableau 20).

Tableau 20 : Résumé des principales études de la bendamustine en bithérapie avec la dexaméthasone chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité ≥ 3 (%)	Médiane de SSP /SG (mois)
Lagos et al. 2016 ⁵⁸	Bendamustine Dexaméthasone	29/0	45/7	24	NC	11/18
Milan et al. 2018 ⁵⁹	Bendamustine Dexaméthasone	122 (86 non IgM)/0	25/5	Cœur (12) Rein (15)	26	NC/21

Abréviations : NA= Non atteint ; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression.

Enfin, 5 patients ont reçu du daratumumab, avec 20% de réponse hématologique \geq TBRP et 20% de toxicité de grade \geq 3, dont un décès précoce, dû à une progression cardiaque. On observe 20% de réponse d'organe.

A l'ère des anticorps monoclonaux dans le myélome multiple, l'efficacité et la tolérance du daratumumab ont été observées dans 2 études rétrospectives, et une étude prospective de phase 2, résumées dans le tableau 21. Le daratumumab semble être un traitement efficace rapidement sur la réponse hématologique des patients en rechute ou réfractaires, avec peu de toxicité.

Tableau 21 : Résumé des principales études du daratumumab chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaire.

Etude	Association thérapeutique	Nombre de patients en RR/1 ^{ère} ligne	Taux de réponse global/ RC (%)	Taux de réponse d'organe (%)	Taux de toxicité \geq 3 (%)	Médiane de SSP /SG (mois)
Kaufman et al. 2017 ⁶⁰	Daratumumab Dexaméthasone	25/0	76/ 36	NC	16	NC/NC
Khouri et al. 2018 ⁶¹	Daratumumab Dexaméthasone	20/0	82/33	NC	10	NC/NC
Roussel et al. 2018 ⁶²	Daratumumab Dexaméthasone	30/0	63/17	NC	20	NC/NC

Abréviations : NC= Non connu; RC= Rémission complète ; RR = Rechute ou réfractaire ; SG= Survie globale ; SSP= Survie sans progression.

Ce travail permet donc d'avoir une idée des traitements utilisés en 1^e rechute dans le cadre d'une amylose AL en France, situation pour laquelle il n'existe pas de recommandation. L'effectif de 94 patients en rechute en fait une étude importante mais du fait de l'hétérogénéité des traitements prescrits, les sous-groupes sont nombreux et de petite taille, limitant l'analyse statistique. Pourtant des idées se dégagent, comme l'utilisation d'une trithérapie et l'utilisation d'IP même chez les patients ayant déjà reçu cette classe médicamenteuse. La place des IMiDs est vraiment discutable. Pour confirmer cela, nous sommes entrain d'élargir la cohorte. Cela permettrait de guider les questions à poser dans une possible étude prospective.

VI. CONCLUSION

En conclusion, sur notre cohorte rétrospective multicentrique de 94 patients, les traitements utilisés en première rechute, après chimiothérapie initiale à doses conventionnelles, sont très hétérogènes en France.

L'utilisation d'une trithérapie semble obtenir de meilleurs taux de réponses hématologiques qu'une bithérapie, et les IP donnent des réponses plus profondes, associés à des SSP prolongées. Les patients exposés en première ligne aux IP, avec des SSP prolongées restent sensibles aux IP en rechute.

L'utilisation des IMiDs semble associée à un taux de réponses hématologiques plus faible et des toxicités de grade ≥ 3 plus importantes.

Chez les patients présentant un DFG ≤ 30 ml/min et un stade 3 de la MC en rechute, l'utilisation d'une trithérapie et des IP est également associée à un taux plus important de réponses hématologiques profondes, mais avec un impact positif sur la survie globale uniquement chez les patients ayant un DFG ≤ 30 ml/min. A noter que les IMiDs semblent particulièrement toxiques dans ces populations de patients les plus graves.

Enfin, le message de survie sans progression comparable entre la 1^e et la 2^e ligne est important dans cette pathologie au pronostic historiquement très sombre et plaide pour une prise en charge active de ces patients.

Références bibliographiques

1. Schroeder, H. W. & Cavacini, L. Structure and function of immunoglobulins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, S41-52 (2010).
2. Femand, J.-P. *et al.* Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* blood-2018-04-839480 (2018). doi:10.1182/blood-2018-04-839480
3. Cohen, C. *et al.* [Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: From diagnosis to treatment]. *Nephrol. Ther.* 12, 131–139 (2016).
4. Sipe, J. D. *et al.* Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 23, 209–213 (2016).
5. Glenner, G. G., Terry, W., Harada, M., Iversky, C. & Page, D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* 172, 1150–1151 (1971).
6. Glenner, G. G. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 302, 1333–1343 (1980).
7. Abraham, R. S. *et al.* Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain–associated amyloidosis (AL). *Blood* 101, 3801–3807 (2003).
8. Zhang, C., Huang, X. & Li, J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? *Blood Rev.* 31, 261–270 (2017).
9. Muchtar, E. *et al.* Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia* 31, 1562–1569 (2017).
10. Quock, T. P., Yan, T., Chang, E., Guthrie, S. & Broder, M. S. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2, 1046–1053 (2018).
11. Kyle, R. A. & Gertz, M. A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 32, 45–59 (1995).
12. Wechalekar, A. D. *et al.* A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 121, 3420–3427 (2013).
13. Winter, M., Tholey, A., Kristen, A. & Röcken, C. MALDI Mass Spectrometry Imaging: A Novel Tool for the Identification and Classification of Amyloidosis. *Proteomics* 17, (2017).
14. Gertz, M. A. *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. *Am. J. Hematol.* 79, 319–328 (2005).
15. Gertz, M. A. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 8, (2018).

16. Dispenzieri, A. *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 3751–3757 (2004).
17. Kyle, R. A., Greipp, P. R., Garton, J. P. & Gertz, M. A. Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am. J. Med.* 79, 708–716 (1985).
18. Kyle, R. A. *et al.* A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine. *N. Engl. J. Med.* 336, 1202–1207 (1997).
19. Palladini, G. *et al.* Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 99, 743–750 (2014).
20. Comenzo, R. L. *et al.* Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 88, 2801–2806 (1996).
21. Moreau, P. *et al.* Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br. J. Haematol.* 101, 766–769 (1998).
22. Jaccard, A. *et al.* High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 11 (2007).
23. Gertz, M. A. *et al.* Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 48, 557–561 (2013).
24. Palladini, G. *et al.* A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 126, 612–615 (2015).
25. Mikhael, J. R. *et al.* Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 119, 4391–4394 (2012).
26. Jaccard, A. *et al.* Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica* 99, 1479–1485 (2014).
27. Landau, H. *et al.* Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 27, 823–828 (2013).
28. Huang, X. *et al.* Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 12, 2 (2014).
29. Wong, S. W. *et al.* Outcome of Patients With Newly Diagnosed Systemic Light-Chain Amyloidosis Associated With Deletion of 17p. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* (2018). doi:10.1016/j.clml.2018.07.292
30. Schneider, N. *et al.* [Comparative analysis of immunoglobulin free light chains quantification by Freelite™ (The Binding Site) and N Latex FLC (Siemens)

methods]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 71, 13–19 (2013).

31. Palladini, G. *et al.* New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *J. Clin. Oncol.* 30, 4541–4549 (2012).
32. Milani, P. *et al.* Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood* 130, 625–631 (2017).
33. Dittrich, T. *et al.* AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood* 130, 632–642 (2017).
34. Palladini, G. *et al.* A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 124, 2325–2332 (2014).
35. Rajkumar, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15, e538–e548 (2014).
36. Cibeira, M. T. *et al.* A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 170, 804–813 (2015).
37. Jelinek, T., Kryukova, E., Kufova, Z., Kryukov, F. & Hajek, R. Proteasome inhibitors in AL amyloidosis: focus on mechanism of action and clinical activity. *Hematol. Oncol.* 35, 408–419 (2017).
38. Kastritis, E. *et al.* Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 92, 1351–1358 (2007).
39. Wechalekar, A. D., Lachmann, H. J., Offer, M., Hawkins, P. N. & Gillmore, J. D. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 93, 295–298 (2008).
40. Kastritis, E. *et al.* Bortezomib With or Without Dexamethasone in Primary Systemic (Light Chain) Amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 28, 1031–1037 (2010).
41. Reece, D. E. *et al.* Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 118, 865–873 (2011).
42. Reece, D. E. *et al.* Long-term follow-up from a phase 1/2 study of single-agent bortezomib in relapsed systemic AL amyloidosis. *Blood* 124, 2498–2506 (2014).
43. Venner, C. P. *et al.* Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 119, 4387–4390 (2012).
44. Cohen, A. D. *et al.* Safety and Efficacy of Carfilzomib (CFZ) in Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Blood* 128, 645–645 (2016).
45. Sanchorawala, V. *et al.* A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood* 130, 597–605 (2017).
46. Dispenzieri, A. *et al.* The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 109, 465–

470 (2007).

47. Sanchorawala, V. *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 109, 492–496 (2007).
48. Sanchorawala, V. *et al.* Durable hematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood* 116, 1990–1991 (2010).
49. Palladini, G. *et al.* Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann. Hematol.* 91, 89–92 (2012).
50. Mahmood, S. *et al.* Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br. J. Haematol.* 166, 842–848 (2014).
51. Palladini, G. *et al.* A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL amyloidosis. *Haematologica* 98, 433–436 (2013).
52. Kumar, S. K. *et al.* Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 119, 4860–4867 (2012).
53. Kastritis, E. *et al.* A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood* 119, 5384–5390 (2012).
54. Dispenzieri, A. *et al.* Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 119, 5397–5404 (2012).
55. Sanchorawala, V. *et al.* Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. *Blood* 128, 1059–1062 (2016).
56. Palladini, G. *et al.* A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood* 129, 2120–2123 (2017).
57. Sharpley, F. A. *et al.* Real world outcomes of pomalidomide for treatment of relapsed light chain amyloidosis. *Br. J. Haematol.* (2018). doi:10.1111/bjh.15541
58. Lagos, G. G. *et al.* Long Term Follow up of Patients with Relapsed/Refractory Systemic Light Chain (AL) Amyloidosis Treated with Bendamustine and Dexamethasone in a Phase 2 Study. *Blood* 130, 1838–1838 (2017).
59. Milani, P. *et al.* Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood* blood-2018-04-845396 (2018). doi:10.1182/blood-2018-04-845396
60. Kaufman, G. P. *et al.* Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 130, 900–902 (2017).
61. Khouri, J. *et al.* Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* (2018). doi:10.1111/bjh.15455
62. Roussel, M. *et al.* A Prospective Phase II of Daratumumab in Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Blood* 130, 508–508 (2017).

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques révisés du myélome multiple de l'IMWG 2014.....	96
Annexe 2 : Classification des amyloses selon la protéine amyloïde impliquée et leur précurseur physiologique. <i>D'après Sipe et al. Amyloid 2016</i>	97
Annexe 3 : Classification OMS des toxicités induites par les chimiothérapies.....	98

Annexe 1 : Critères diagnostiques révisés du myélome multiple de l'IMWG 2014.

Panel: Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma

Definition of multiple myeloma

Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma* and any one or more of the following myeloma defining events:

- Myeloma defining events:
 - Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
 - Hypercalcaemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
 - Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per min† or serum creatinine >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
 - Anaemia: haemoglobin value of >20 g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value <100 g/L
 - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT‡
 - Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
 - Clonal bone marrow plasma cell percentage* $\geq 60\%$
 - Involved:uninvolved serum free light chain ratio§ ≥ 100
 - >1 focal lesions on MRI studies¶

Definition of smouldering multiple myeloma

Both criteria must be met:

- Serum monoclonal protein (IgG or IgA) ≥ 30 g/L or urinary monoclonal protein ≥ 500 mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60%
- Absence of myeloma defining events or amyloidosis

PET-CT=¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET with CT. *Clonality should be established by showing κ/λ -light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma cell percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of a disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used. †Measured or estimated by validated equations. ‡If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement. §These values are based on the serum Freelite assay (The Binding Site Group, Birmingham, UK). The involved free light chain must be ≥ 100 mg/L. ¶Each focal lesion must be 5 mm or more in size.

Annexe 2 : Classification des amyloses selon la protéine amyloïde impliquée et leur précurseur physiologique. D'après Sipe et al. *Amyloid* 2016

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant (Pro)calcitonin	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfurvitide	L	A	Iatrogenic

*Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

*ADan is the product of the same gene as ABri.

**Also called amylin.

***Not proven by amino acid sequence analysis.

Annexe 3 : Classification OMS des toxicités induites par les chimiothérapies.

Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SIGNES CLINIQUES					
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Toxicité cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension

BIOLOGIE					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10⁹/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10⁹/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10⁹/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Abstract accepté en poster au congrès américain d'hématologie en décembre 2018

First line treatment of systemic non IgM AL amyloidosis is well defined in the recommendations of the French National Reference Center for AL amyloidosis. Melphalan or cyclophosphamide at standard dose with dexamethasone in combination with bortezomib are currently recommended. The objective is to rapidly obtain an hematological response, modulating treatment according to severity of heart involvement and hematologic response. At relapse there are no such precise guidelines. If the initial treatment has been effective, it may be chosen in case of late relapse occurring after at least one year. Combination of other drugs effective in plasma cell dyscrasias might be proposed, but studies on treatment in the relapse setting are scarce and a consensus remains to be established.

Here we report a multicenter retrospective study assessing treatment at relapse and evaluating their impact on hematologic response, progression-free survival (PFS), overall survival, organ responses and toxicity.

We included 84 patients who received, from 2003 to 2017, as first line treatment, a non-intensive chemotherapy in 15 French hospital centers. At diagnosis, 47 (56 %), 51 (61%) and 16 (19%) patients respectively presented with heart, kidney, and neurological involvement. Twenty three patients (27%) had a severe heart disease with a Mayo Clinic stage III. The median follow-up of the cohort was 58 months (9-135). The hematological response was assessed at the end of treatment based on free light chain measurement, according to the international consensus. At relapse, 29 patients (34,5%) received a bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone combination (VCD) resulting in 79% of very good partial response (VGPR) or better and 7% of partial response (PR), 18 patients (21%) had an organ response, and with a median follow up of 70,5 months (9,03-135) the estimated overall survival at 3 years was 79,4%. Twenty six patients (31%) experienced grade ≥ 3 toxicities that were peripheral neuropathy in 5 patients. Seventeen patients (21%) received a combination of lenalidomide and dexamethasone (RD), resulting in 17% of VGPR or better and 35% of PR, 12 % of organ response with an estimated overall survival at 3 years of 94% with a median follow up of 46,5 months (20,99-122,97). Fifty percent of patients had a grade ≥ 3 toxicity, mainly hematologic. Five patients (6%) received a combination of bortezomib with lenalidomide and dexamethasone (VRD) resulting in VGPR or better in 4 patients and PR in 1 patients, 4 patients had an organ response with all patients being alive at 3 years. Grade ≥ 3 toxicity was observed in 1 patient. Regarding these 3 combinations, the median PFS were respectively 22 months for VCD, 8 months for RD ($p = 0, 0012$) and 17.3 months for VRD. At relapse 13 other therapeutic combinations were used. Other IMiDs (thalidomide or pomalidomide), melphalan, bendamustine or daratumumab were given to 4, 8, 6 and 5 patients respectively resulting in 1, 4, 3 and 1 of VGPR or better hematologic response. Bendamustine containing regimens were associated in grade ≥ 3 toxicity in 5 patients (83%). Sixty-seven patients (79%) were still alive at 3 years.

In conclusion, there is currently no consensus on the best treatment for AL amyloidosis patients in relapse. This study shows the different regimens used in France and their effectiveness in relapse. As usual in this disease the survival of relapsing patients is good with almost 80% of patients alive at 3 years. Bortezomib remains an important molecule in relapse. Lenalidomide alone with dexamethasone seems to be less effective to obtain a

high rate of hematologic response. VRD has been used in few patients, we found no cumulative toxicity with the combination of proteasome inhibitor and lenalidomide with a very interesting response rate, PFS, OS and organ responses. VRD should be tested more systematically in relapsing or refractory patients. Finally, the role of daratumumab and new proteasome inhibitors remains to be defined.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Traitement de l'Amylose AL non IgM en première rechute ou réfractaire.

La prise en charge initiale de l'amylose AL non IgM est consensuelle en France, basée sur de la chimiothérapie, notamment les alkylants à doses conventionnelles et le bortezomib en association à la dexaméthasone. En revanche, il n'existe pas de recommandations de la prise en charge en rechute. Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique évaluant les différents traitements proposés aux patients en première rechute ou réfractaires, comparant leur impact sur les réponses hématologiques, d'organe, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la toxicité. Quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus, traités selon le consensus actuel. Soixante pour cent avaient une atteinte cardiaque et rénale, dont 32% présentaient un stade 3 de la Mayo Clinic au diagnostic. En rechute, la médiane de SSP de la cohorte était comparable à celle de la première ligne ($p=0,39$). Cinquante et un pour cent des patients ont reçu une trithérapie, résultant en 73% de réponse hématologique \geq très bonne réponse partielle (TBRP), 34% de réponses d'organe, une médiane de SSP de 20 mois contre 12 mois pour une bithérapie ($p=0,002$) ainsi qu'une augmentation de la médiane SG à 63 mois contre 46 mois ($p=0,25$), sans augmentation des toxicités de grade ≥ 3 . Cinquante-six pour cent des patients étaient traités par des inhibiteurs du protéasome (IP) résultant en 77% de réponse \geq TBRP, 26% de réponse d'organe et une augmentation significative de la médiane de SSP à 23 mois contre 11 mois chez les patients traités par une autre thérapie ($p<0,0001$). Quatre-vingt-sept pour cent des patients préalablement exposés aux IP en première ligne dans ce sous-groupe ont présenté une réponse \geq TBRP en rechute. L'utilisation des immunomodulateurs (IMiDs) semble être défavorable en termes de réponses hématologiques profondes, médiane de SSP et SG, excepté pour la trithérapie à base de bortezomib, lenalidomide et dexaméthasone (VRD), donnant 83% de réponses \geq TBRP, 33% de réponses d'organe, sans majoration des toxicités par rapport à une bithérapie par RD, tous les patients étant vivants à 3 ans. En conclusion, en rechute, les patients restent sensibles aux traitements. Il semble qu'une trithérapie soit à privilégier, comprenant si possible un IP. Les IMiDs semblent associés à une moins bonne réponse hématologique profonde en bithérapie.

Mots-clés : Amylose AL non IgM, rechute, combinaison, inhibiteur du protéasome, trithérapie.

Therapeutic Strategies in Patient's First Relapse or Refractory Non IgM AL Amyloidosis.

First line treatment of systemic non IgM AL amyloidosis is well defined. Alkylants, at standard dose with dexamethasone with or without bortezomib are currently recommended. At relapse there are no such precise guidelines. Here we report a multicenter retrospective study assessing treatment at relapse and evaluating their impact on hematologic response, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), organ responses and toxicity. We included 94 patients who received, as first line treatment, a non-intensive chemotherapy. At diagnosis, 60% of patients presented with heart and kidney involvement. And 32% had a severe heart disease with a Mayo Clinic stage 3. At relapse, median PFS was comparable to that at upfront. 51% of patients received a tritherapy resulting in 73% of very good partial response (VGPR) or better, 34% of organ response, the estimated median PFS and OS was 20 and 63 months whereas 12 and 46 months for bitherapy ($p=0,002$ and $p=0,25$ respectively). No more grade 3/4 toxicity was observed with tritherapy. Fifty five percent of patients received a proteasome inhibitor (PI) resulting in 77% of VGPR or better, 26% of organ response, an estimated median PFS at 23 months whereas 11 months for others treatments ($p<0,0001$). In patients early exposed at PI, we observed 87% of VGPR or better. Immunomodulatory drugs (IMiDs) seems to be associated with low deep responses and median PFS or OS, excepted in the bortezomib, lenalidomide and dexaméthasone combination (VRD) resulting in 83% of VGPR or better, 33% had an organ response with all patients being alive at 3 years, without more grade 3/4 toxicity than in bitherapy with RD. In conclusion, this study shows that at relapse patients are still sensitives to therapy. A tritherapy seems to be more effective to obtain a high rate and deep hematologic response and bortezomib remains an important molecule in relapse. IMiDs in bitherapy with dexamethasone seems to be less effective to obtain a high rate of hematologic response.

Keywords : Non IgM AL Amyloidosis, relapse, combination, proteasome inhibitor, tritherapy.

