

# AMYLOSE AL

## *Light chain amyloidosis*

**O. Rizzo<sup>1</sup>, M. Pirotte<sup>2</sup>, M. Roussel<sup>3, 4</sup>, A. Jaccard<sup>3, 4</sup>**

<sup>1</sup> Département d'hématologie, institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles, Belgique

<sup>2</sup> Département d'hématologie, Centre hospitalier universitaire de Liège, Université de Liège, Belgique

<sup>3</sup> Département d'hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Limoges

<sup>4</sup> Centre national de référence amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales, CHU de Limoges et Poitiers

### RESUME

L'amylose à chaînes légères (AL) est le sous-type le plus fréquent d'amylose en dehors des amyloses par dépôts de transthyrétine non mutée (amylose sénile). Elle est caractérisée par des dépôts de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines mal conformées, produites par un clone B, le plus souvent plasmocytaire. Environ 60 % des patients ont une immunoglobuline monoclonale isolée (MGUS) et 40 %, un myélome qui est le plus souvent de stade I. Moins de 10 % des patients ont une prolifération plutôt lymphoïde ou lymphoplasmocytaire, associée en général à une IgM monoclonale. Le diagnostic des différentes amyloses est histologique. Les atteintes cardiaques et rénales sont les plus fréquentes et se présentent sous la forme d'une cardiopathie hypertrophique et/ou d'un syndrome néphrotique. Le traitement de l'amylose AL vise à éradiquer le clone sécrétant les chaînes légères amyloïdogènes. L'évaluation de la sévérité de la maladie (selon le score de la Mayo Clinic) permet d'orienter le choix thérapeutique. Le traitement de 1<sup>re</sup> intention comprend du bortézomib associé au cyclophosphamide ou au melphalan et à la dexaméthasone pour les atteintes sévères. On peut y ajouter du daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38 ayant démontré d'excellents résultats dans l'étude de phase III ANDROMEDA. Pour les cas peu sévères, l'association melphalan + dexaméthasone est toujours une excellente alternative.

**MOTS-CLES** : Amylose AL - Chaînes légères d'immunoglobuline - Immunothérapie - Cardiomyopathie restrictive.

### ABSTRACT

*Light chain amyloidosis (AL) is the most common subtype of amyloidosis after wild type transthyretin amyloidosis and is caused by the deposition of misfolded monoclonal immunoglobulin light chains produced by a monoclonal B cell, mainly of plasma cell origin. About 60% of the patients present an isolated monoclonal immunoglobulin (MGUS) and*

*40% a multiple myeloma, usually of stage I. Less than 10% of the patients have a lymphoid or lymphoplasmacytic proliferation, usually associated to a monoclonal IgM. The diagnosis of amyloidosis is histological. Cardiac and renal involvement are the most frequent, present in nearly two thirds of patients as hypertrophic heart disease and/or nephrotic syndrome, respectively. AL amyloidosis is a clonal plasma-cell disorder and is treated by chemotherapy dedicated to eradicate the underlying clone. Assessment of the disease severity with the Mayo Clinic score is used to guide treatment choice. First-line therapy combines bortezomib, cyclophosphamide or melphalan and dexamethasone for severe cases. This can be supplemented with daratumumab, an anti-CD38 monoclonal antibody, that yielded excellent results in the ANDROMEDA phase III study. Less severe cases can still benefit from treatment with melphalan and (D) dexamethasone.*

**KEYWORDS:** *AL amyloidosis - Immunoglobulin light chains - Immunotherapy - Restrictive cardiomyopathy.*

## Introduction :

L'amylose systémique regroupe différentes maladies qui se caractérisent par la capacité de certaines protéines à acquérir une structure tertiaire instable et à polymériser sous forme de fibrilles d'amyloïdes insolubles dans l'espace extracellulaire, entraînant ainsi la dysfonction des organes atteints [1]. Actuellement, plus d'une trentaine de protéines ont été identifiées comme "amyloïdogènes" (Tableau). L'amylose AL a longtemps été considérée comme la plus fréquente, mais l'amylose à transthyrétine non mutée (ATTR sauvage) est de plus en plus reconnue, et sa prévalence est en fait bien supérieure. Une étude d'autopsies de 256 patients âgés de plus de 85 ans publiée en 2008 a retrouvé des dépôts d'amylose TTR chez 25 % d'entre eux [2]. L'incidence de l'amylose AA est en baisse, grâce au meilleur traitement des infections et des maladies inflammatoires chroniques. L'incidence de l'amylose AL est estimée à 12 cas par million d'habitants et par an. Elle est caractérisée par le dépôt de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines mal conformées produites par un clone B, le plus souvent plasmocytaire [1].

## Diagnostic et état de l'art

Le diagnostic des amyloses est histologique et repose sur la mise en évidence de dépôts amorphes colorés par le rouge Congo en microscopie optique, présentant une biréfringence "vert pomme" en lumière polarisée. La biopsie de la graisse sous-cutanée après aspiration et la biopsie des glandes salivaires accessoires sont des tests fiables et non invasifs qui permettent d'identifier des dépôts d'amylose avec une sensibilité de 70 à 80 % [3]. Si ce test est couplé à la biopsie ostéomédullaire, la sensibilité peut atteindre 90%. La biopsie d'un organe impliqué permet le diagnostic si les précédentes explorations sont restées infructueuses. Une fois le diagnostic d'amylose posé, il est primordial de typer cette dernière et de déterminer son éventuelle association à une dyscrasie lymphoïde ou plasmocytaire. Le bilan comprend une électrophorèse des protéines, une immunofixation sérique (sensibilité : 71 %) et urinaire (sensibilité : 84 %) pour rechercher la

présence d'une immunoglobuline monoclonale ainsi que la quantification des chaînes légères libres (CLL) sériques [1], La combinaison de ces 3 tests permet une sensibilité de près de 100 % pour l'identification d'une protéine monoclonale chez les patients atteints d'amylose AL. Il faut identifier précisément la prolifération B, responsable de la production des chaînes légères monoclonales, en réalisant un myélogramme ou une biopsie médullaire avec immunophénotypage et étude génétique.

L'immunofluorescence (IF) et l'immunohistochimie (IHC) sont utilisées en routine pour le typage de l'amylose dans la plupart des centres avec, cependant, des faux négatifs et des faux positifs. La méthode la plus précise, mais encore peu accessible en France, est une approche fondée sur la protéomique, utilisant la spectrométrie de masse. Cette méthode, à la fois hautement sensible et spécifique, est considérée comme le *gold standard* pour le typage des amyloses [4]. Il faut noter qu'avec l'augmentation de l'espérance de vie de la population, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) peut être retrouvée dans 20 à 25 % des amyloses dites séniles ou sauvages (*wild-type transthyretin*, TTRwt) [1].

## Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont variées et dépendent des organes impliqués ; elles sont le plus souvent trompeuses et aspécifiques (fatigue, perte de poids). Elles peuvent comporter [1] (Figure 1, p.300) :

- une cardiomyopathie, dans plus de 70 % des cas, avec un aspect hypertrophique et des signes de microvoltage sur l'électrocardiogramme ;
- une atteinte rénale (environ 65 % des patients), avec une protéinurie de rang néphrotique ;
- une hépatopathie cholestatique (environ 25 %) ;
- une neuropathie périphérique (environ 20 %) ou autonome (environ 15 %) ;
- une infiltration des tissus mous, dont la macroglossie et le purpura orbitaire, due à des infiltrations des capillaires et/ou un déficit en facteur X de la coagulation, qui sont quasi pathognomoniques de l'amylose AL mais présents dans uniquement 15 % des cas.

## Traitements

L'amylose systémique nécessite un traitement dirigé contre les plasmocytes (ou lymphocytes B, selon la pathologie clonale sous-jacente), afin de diminuer la production de chaînes légères et leur accumulation au sein des organes atteints. Il n'y a pas, à ce jour, de traitement validé permettant d'accélérer l'élimination des dépôts d'amylose AL, mais des essais sont en cours. L'obtention d'une réponse hématologique rapide et profonde, associée à une réponse d'organes, doit être l'objectif du traitement. La rapidité et la profondeur de cette réponse, dont les critères ont fait l'objet d'un consensus international et sont actuellement discutés, sont essentielles, car elles conditionnent le

pronostic du patient [5-7].

Le choix du traitement initial dépend de la sévérité de l'atteinte d'organes, d'abord cardiaque (score de la Mayo Clinic modifié) (*figure 2*), du type d'organe atteint et du pourcentage de plasmocytes médullaires ou de l'importance de la lymphoprolifération sous-jacente. Par la suite, l'efficacité du traitement sera évaluée par :

- le suivi rigoureux du dosage des chaînes légères libres sanguines;
- l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) recherchant des cellules clonales résiduelles dans la moelle osseuse en cytométrie en flux ou en hématologie moléculaire par séquençage à haut débit (NGS) ou en identifiant les chaînes légères clonales résiduelles dans le sang en protéomique;
- l'étude de la réponse clinique avec les marqueurs d'atteinte cardiaque (NT-proBNP et troponine) et rénale (protéinurie).

Ces examens permettront de juger de la nécessité de modifier le traitement en cas de réponse inadéquate.

## **Amylose AL avec pathologie plasmocytaire sous-jacente**

Pour une amylose peu sévère (stade I de la Mayo Clinic) avec une plasmocytose médullaire inférieure à 10 % et une fonction rénale normale, l'association melphalan + dexaméthasone reste le traitement de premier choix. Il permet d'obtenir un taux de réponse hématologique allant jusqu'à 65 %, dont environ 20% de réponses complètes (RC) [9]. La réponse doit être évaluée précocement et à chaque cycle. Le bortézomib sera introduit après 2 cycles si une très bonne réponse hématologique partielle (TBRP) n'est pas obtenue. La TBRP est définie par un différentiel entre chaînes légères impliquées et non impliquées (*differential free light chains*, dFLC) < 40 mg/L ou < 10 mg/L pour les patients ayant une dFLC peu élevée, < 50 mg/L, au diagnostic. Le traitement comporte 6 cycles en cas de RC ou au moins 2 cycles après la meilleure réponse, sans dépasser 9 cycles pour éviter les myélodysplasies secondaires.

Les patients de stades II et IIIA de la Mayo Clinic, ou avec plus de 10 % de plasmocytes dans la moelle, avec une insuffisance rénale ou d'autres atteintes rapidement sévères (atteinte hépatique et syndrome néphrotique), doivent recevoir au minimum une association triple avec un inhibiteur du protéasome (bortézomib aux doses habituelles hebdomadaires), un alkylant et de la dexaméthasone. Le cyclophosphamide est préféré chez les patients avec une insuffisance rénale ou plus jeunes, en vue de la collecte de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le melphalan est recommandé chez les patients avec une t (11 ; 14) ou une dFLC > 180 mg/L [8- 10].

L'addition de daratumumab au VCD (bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone) permet d'obtenir 92 % de réponses hématologiques globales et 60 % de RC, avec un doublement du pourcentage de réponses rénales et cardiaques par rapport au VCD seul [11]. Un traitement comprenant du daratumumab d'emblée ou ajouté rapidement peut se

discuter pour les patients avec les atteintes les plus sévères ou porteurs d'une t (11 ; 14) qui ont une réponse médiocre au VCD [11],

Les patients de stade IIIB de la Mayo Clinic avec une concentration sérique de troponine élevée (supérieure à 50 ng/L pour la troponine ultrasensible) et une concentration de NT-proBNP supérieure à 8500 ng/L sont particulièrement à risque de décès rapide. L'existence d'un trouble du rythme ou de la conduction doit être systématiquement détectée par Holter rythmique et la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur doit être discutée au cas par cas. La stratégie thérapeutique doit tenir compte de 2 exigences contradictoires : obtenir une réponse profonde et rapide, condition nécessaire pour leur survie, et ne pas utiliser de traitements potentiellement dangereux chez ces patients fragiles (diminution des doses de dexaméthasone). Le traitement le plus utilisé est le VCD avec de petites doses de dexaméthasone. La réponse est suivie toutes les semaines avec adjonction rapide de daratumumab en l'absence de TBRP au maximum après 1 cycle complet. S'il est accessible, le daratumumab sera proposé d'emblée en 1<sup>re</sup> ligne chez ces malades.

## Amylose AL avec pathologie lymphoïde sous-jacente

Si la prolifération est lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström), les patients peuvent être traités par l'association rituximab + bendamustine, avec ajout de bortézomib en cas de réponse insuffisante.

Face aux avancées thérapeutiques de cette dernière décennie, l'autogreffe n'est plus proposée qu'exceptionnellement. Le taux de RC avec cette approche n'est que de 40 %, bien inférieur à celui obtenu avec les associations thérapeutiques modernes, et la mortalité liée à l'autogreffe reste aux alentours de 5 %. Par ailleurs, plus de 80 % des patients nouvellement diagnostiqués ne sont pas éligibles à une greffe en raison de leur âge avancé, d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance cardiaque avancée ou d'une atteinte de plusieurs organes [1].

Dans un avenir proche, 2 nouvelles molécules semblent très prometteuses :

- le vénétoclax, inhibiteur oral de BCL2, principalement si l'amylose est associée à une translocation t (11 ; 14) comme l'a démontré l'étude de V.J. Premkumar et al. dans laquelle 80 % des malades étaient en RC ou en TBRP [12];
- le belantamab, anticorps monoclonal anti-BCMA (*B-cell maturation antigen*) couplé à une immunotoxine, est en essai thérapeutique.

## Traitement des rechutes

Les réponses sont en général plus longues dans l'amylose AL que dans le myélome multiple, et il n'est pas rare de voir des patients en rémission complète 10 ans après le traitement initial. Cependant, la majorité des patients va rechuter. La reprise d'un traitement doit être d'autant plus rapide que la maladie initiale était grave: dès la réapparition d'une chaîne légère monoclonale pour les patients avec une atteinte cardiaque grave initiale, discutée au cas par cas pour les patients moins graves, le

traitement étant au plus tard repris quand la dFLC atteint 50 % de la dFLC initiale. Le choix est dicté par les caractéristiques de la maladie, l'état général du patient, ses comorbidités, le traitement antérieur reçu et ses complications éventuelles, la toxicité attendue et la disponibilité des médicaments. Le daratumumab a une excellente efficacité chez les patients ne l'ayant pas reçu en 1<sup>re</sup> ligne [13], et un régime à base d'immunomodulateurs (IMiD) peut être utilisé, souvent associé au bortézomib [14].

## Amyloses localisées

Contrairement aux formes systémiques, les formes localisées d'amylose AL (ORL, tractus urinaire, nodulaires pulmonaires, cutanées non purpuriques, digestives, etc.) n'ont habituellement pas besoin d'un traitement général. Les dépôts sont liés à des proliférations clonales B localisées, sécrétant des chaînes légères qui se déposent autour des cellules les produisant. L'évolution se fait très rarement vers une maladie systémique [15]. Une radiothérapie localisée, un laser ou parfois une chirurgie de résection sont les principaux traitements dans ce type d'atteintes [15].

## Pronostic

Le pronostic de l'amylose AL varie considérablement selon le nombre et la sévérité de l'atteinte d'organes. Le score pronostic prédictif le plus utilisé est fondé sur l'atteinte cardiaque, évaluée sur le dosage des marqueurs troponine et NT-proBNP (score révisé de la Mayo Clinic) (*figure2, p. 300*). Depuis le début des années 2000, la survie s'est nettement améliorée grâce à un diagnostic plus rapide et, surtout, grâce aux progrès dans les traitements, avec un pourcentage de réponses hématologiques qui est passé de 30 à 90 %. Cependant, le pronostic des cas les plus graves reste très péjoratif avec une médiane de survie de quelques mois au stade IIIB de la Mayo Clinic.

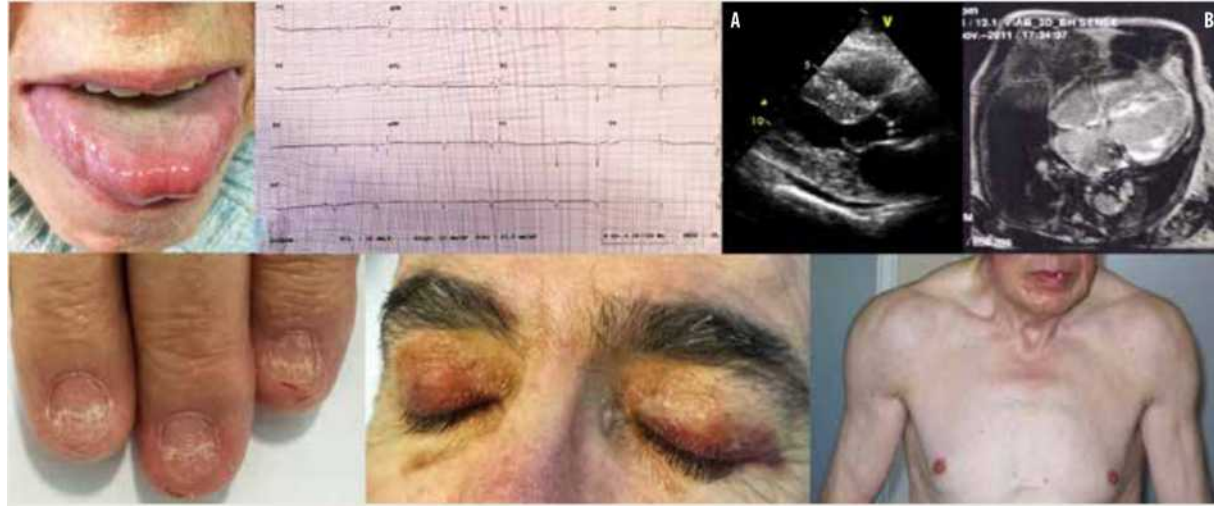
## Conclusion

Le diagnostic d'amylose AL reste difficile et souvent tardif. Il doit être confirmé histologiquement, en privilégiant initialement les biopsies non invasives, et le type d'amylose doit être déterminé. La sévérité de l'atteinte cardiaque conditionne le pronostic, la nature du traitement et la nécessité d'obtenir une réponse très rapide. Le traitement le plus utilisé comprend du bortézomib associé à un agent alkylant et de la dexaméthasone. Dans les formes sévères ou chez les patients non répondeurs, l'adjonction de daratumumab permet une réponse rapide chez une majorité de patients. Les IMiD sont une alternative thérapeutique. Enfin, les premiers résultats du vénétoclax pour les amyloses AL avec translocation t (11 ; 14) sont très encourageants. L'arrivée de ces nouveaux traitements, permettant d'obtenir une rémission complète chez une majorité de patients avec peu d'effets indésirables, change la philosophie de la prise en charge, avec une exigence beaucoup plus importante sur la profondeur de la réponse.

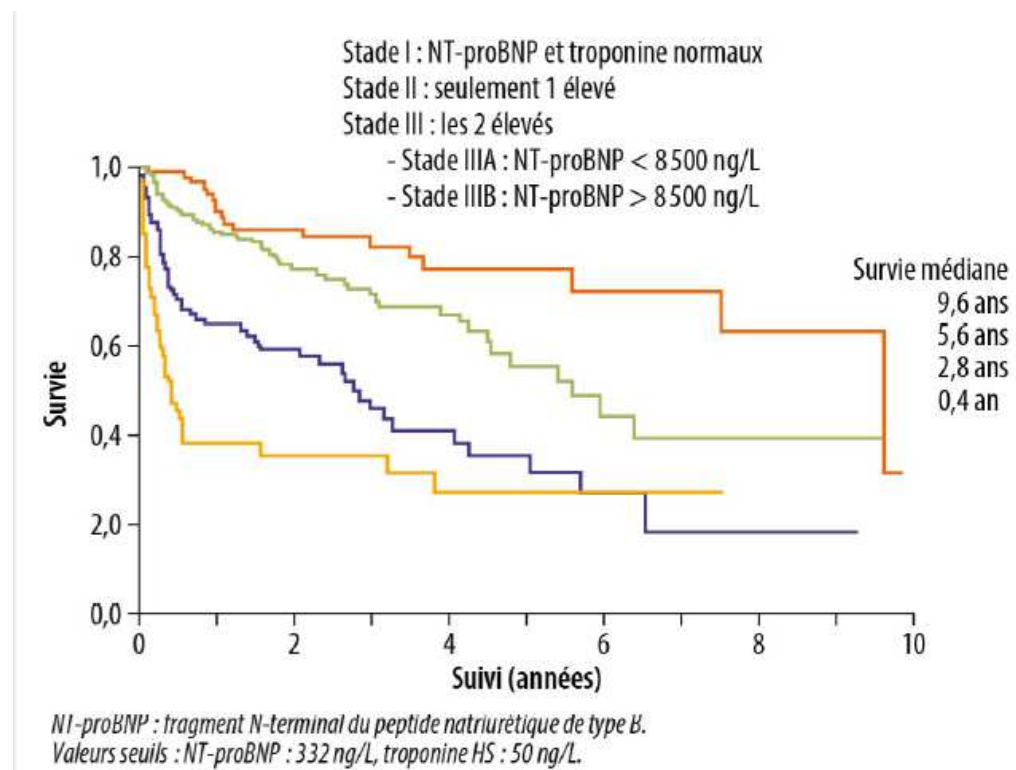
**Tableau.** Différents types d'amyloses et d'atteintes des organes.

Type d'amyloses	Protéine précurseur	Organes atteints					
		Cœur (captation traceur osseux)	Rein	Foie	Système nerveux périphérique	Système nerveux autonome	Tissus mous
<b>Amylose AL</b>	Chaînes légères d'immunoglobuline	+++ (le plus souvent absente, peut être présente)	+++	++	+	+	++
<b>Amylose TTR mutée (héréditaire)</b>	Transthyrétine mutée	+++ (habituellement intense, peut être absente dans certains variants)	-	-	+++	+++	-
<b>Amylose TTR sauvage (acquise)</b>	Transthyrétine sauvage	(habituellement intense)	-	-	-	-	+
<b>Amylose ApoA1 (héréditaire)</b>	Apolipoprotéine A1	+ (présente)	+	+++	-	-	-
<b>Amylose AA</b>	Protéine SAA	+	+++	+	-	+	-
<b>Amylose ALECT2 (acquise)</b>	Protéine ALECT2	-	+++	+	-	-	-

**Figure 1.** Macroglossie, ECG typique d'amylose cardiaque, cardiopathie amyloïde : échographie cardiaque et IRM, atteintes des ongles, hématomes des paupières, pseudo-hypertrophie musculaire.



**Figure 2.** Amylose AL : survie de 517 patients français en fonction du score de la Mayo Clinic modifié [8].





## Références

1. Merlini G et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):38.
2. Tanskanen M et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40(3):232-9.
3. Van Gameren létal. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(6) :2015-21.
4. Muchtar E et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. *Mayo Clin Proc* 2019;94(3):472-83.
5. 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* 2012;30(36):4541 -9.
6. Muchtar Petal. Refining amyloid complete hematological response: quantitative serum free light chains superior to ratio. *Am J Hematol*2020;95(11): 1280-7.
7. Manwani R et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood* 2019; 134(25):2271-80.
8. Wechalekar AD et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121(17):3420-7.
9. 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* 2014;99(4):743-50.
10. Kastritis E et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3252-60.
11. Kastritis E et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46-58.
12. Prem ku mar VJ et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11(1):10.
13. Roussel M et al. A prospective phase II of daratumumab in previously treated systemic light-chain (AL) amyloidosis: updated results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*2019; 19:e40-e41.
14. Warsame R et al. Long-term outcomes ofIMiD-based trials in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis: a pooled analysis. *Blood Cancer J* 2020; 10(1):4.
15. Kourelis TV et al. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 2017;92(6):908-17.