

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1587

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Rémi ENGEL

le 22 Septembre 2023

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AMYLOSE AL SYSTÉMIQUE : UNE
EXPÉRIENCE TOULOUSAINNE (2006-2022)

Directeur de thèse : Dr Antoine HUART

JURY

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Président

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Assesseur

Madame le Professeur Aurore PERROT

Assesseur

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine HUART

Suppléant

**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine
2022-2023**

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI Jacques |
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. GLOCK Yves |
| Doyen Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel | Professeur Honoraire | M. GRAND Alain |
| Professeur Honoraire | M. ADER Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. ADOUE Daniel | Professeur Honoraire | M. JOFFRE Francis |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe | Professeur Honoraire | M. LANG Thierry |
| Professeur Honoraire | M. ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LAROCHE Michel |
| Professeur Honoraire | M. ATTAL Michel | Professeur Honoraire | M. LAUQUE Dominique |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. BLANCHER Antoine | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BOCCALON Henri | Professeur Honoraire | M. MALECAZE François |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MANELFE Claude |
| Professeur Honoraire | M. BONEU Bernard | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BONNEVIALLE Paul | Professeur Honoraire | M. MARCHOU Bruno |
| Professeur Honoraire | M. BOSSAVY Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHORE Jean-Paul | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BOUTAULT Franck | Professeur Honoraire | M. MAZIERES Bernard |
| Professeur Honoraire Associé | M. BROS Bernard | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland | Professeur Honoraire | M. MONTASTRUC Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. BUJAN Louis | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. CALVAS Patrick | Professeur Honoraire associé | M. NICODEME Robert |
| Professeur Honoraire | M. CARATERO Claude | Professeur Honoraire | M. OLIVES Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre | Professeur Honoraire | M. PARINAUD Jean |
| Professeur Honoraire | M. CARON Philippe | Professeur Honoraire | M. PASCAL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PERRET Bertrand |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CHABANON Gérard | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER Georges |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CHIRON Philippe | Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel | Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. CONTE Jean | Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA Michel | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. RAILHAC Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DABERNAT Henri | Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. DAHAN Marcel | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. RISCHMANN Pascal |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas | Professeur Honoraire | M. RIVIERE Daniel |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. ROCHE Henri |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges | Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | Mme DELISLE Marie-Bernadette | Professeur Honoraire | M. ROLLAND Michel |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique | Professeur Honoraire | M. SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. SCHMITT Laurent |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean | Professeur Honoraire | M. SERRE Guy |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. SIMON Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FABIÉ Michel | Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard | Professeur Honoraire | M. TREMOULET Michel |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIE Bernard | Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles | Professeur Honoraire | M. VAYSSÉ Philippe |
| Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques | Professeur Honoraire | M. VOIGT Jean-Jacques |

Professeurs Emérites

| | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Professeur BUJAN Louis | Professeur MAGNAVAL Jean-François | Professeur VINEL Jean-Pierre |
| Professeur CHAP Hugues | Professeur MARCHOU Bruno | |
| Professeur FRAYSSE Bernard | Professeur MONTASTRUC Jean-Louis | |
| Professeur LANG Thierry | Professeur PERRET Bertrand | |
| Professeur LAROCHE Michel | Professeur ROQUES LATRILLE Christian | |
| Professeur LAUQUE Dominique | Professeur SERRE Guy | |

FACULTE DE SANTE

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

| | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------------|--|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | M. LARRUE Vincent | Neurologie |
| M. ACCADBLED Franck (C.E) | Chirurgie Infantile | M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine d'Urgence |
| M. ALRIC Laurent (C.E) | Médecine Interne | Mme LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| M. AMAR Jacques (C.E) | Thérapeutique | M. LAUWERS Frédéric | Chirurgie maxillo-faciale |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie, Santé publique | M. LE CAIGNEC Cédric | Génétique |
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie | M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie |
| M. ARNAL Jean-François (C.E) | Physiologie | M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie |
| M. AUSSEIL Jérôme | Biochimie et biologie moléculaire | M. MALAUD Bernard (C.E) | Urologie |
| M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E) | Hématologie, transfusion | M. MANSAT Pierre (C.E) | Chirurgie Orthopédique |
| M. BERRY Antoine | Parasitologie | M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique | M. MARQUE Philippe (C.E) | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie | M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. BONNEVIALLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique | M. MAURY Jean-Philippe (C.E) | Cardiologie |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie | Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vascul | M. MAZIERES Julien (C.E) | Pneumologie |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique | M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E) | Médecine Vasculaire | M. MOLINIER Laurent (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. BUREAU Christophe | Hépto-Gastro-Entérologie | Mme MOYAL Elisabeth (C.E) | Cancérologie |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie | M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie | Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie |
| M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale | M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie | M. OSWALD Eric (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| M. CHAIX Yves | Pédiatrie | M. PAGES Jean-Christophe | Biologie cellulaire |
| Mme CHANTALAT Elodie | Anatomie | M. PARIENTE Jérémie | Neurologie |
| Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E) | Médecine d'urgence | M. PAUL Carle (C.E) | Dermatologie |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire | M. PAYOUX Pierre (C.E) | Biophysique |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie | M. PAYRASTRE Bernard (C.E) | Hématologie |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie | M. PERON Jean-Marie (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie | Mme PERROT Aurore | Physiologie |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie | M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie |
| M. COURBON Frédéric (C.E) | Biophysique | Mme RAUZY Odile | Médecine Interne |
| Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E) | Histologie Embryologie | M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile |
| M. DAMBRIN Camille | Chir. Thoracique et Cardiovasculaire | M. RECHER Christian(C.E) | Hématologie |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. | M. RITZ Patrick (C.E) | Nutrition |
| M. DEGUINE Olivier (C.E) | Oto-rhino-laryngologie | M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie | M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses | M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie |
| M. DELORD Jean-Pierre (C.E) | Cancérologie | M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie | M. SAILLER Laurent (C.E) | Médecine Interne |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie | M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) | Chirurgie Infantile |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) | Thérapeutique | M. SALLES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie | M. SANS Nicolas | Radiologie |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie | Mme SELVES Janick (C.E) | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. FERRIERES Jean (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique | M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie |
| M. FOURCADE Olivier (C.E) | Anesthésiologie | M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. FOURNIÉ Pierre | Ophtalmologie | M. SIZUN Jacques (C.E) | Pédiatrie |
| M. GALINIER Michel (C.E) | Cardiologie | M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| M. GAME Xavier (C.E) | Urologie | M. SOLER Vincent | Ophtalmologie |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie, Santé publique | Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation | M. SOULAT Jean-Marc (C.E) | Médecine du Travail |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E) | Anatomie Pathologique | M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie |
| M. GOURDY Pierre (C.E) | Endocrinologie | M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) | Chirurgie plastique | Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie | M. TELMON Norbert (C.E) | Médecine Légale |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie | Mme TREMOLLIERES Florence | Biologie du développement |
| M. HUYGHE Eric | Urologie | Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. VAYSSIERE Christophe (C.E) | Gynécologie Obstétrique |
| M. KAMAR Nassim (C.E) | Néphrologie | M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie |
| Mme LAMANT Laurence (C.E) | Anatomie Pathologique | M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. LANGIN Dominique (C.E) | Nutrition | | |
| Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie | | |

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

| | |
|------------------------------|--|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie, Santé publique |
| M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. CAVAINAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique |
| M. COGNARD Christophe | Radiologie |
| Mme CORRE Jill | Hématologie |
| Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| Mme DUPRET-BORIES Agnès | Oto-rhino-laryngologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| Mme FARUCH BILFELD Marie | Radiologie et imagerie médicale |
| M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| Mme GASCOIN Géraldine | Pédiatrie |
| M. GUIBERT Nicolas | Pneumologie |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LOPEZ Raphael | Anatomie |
| M. MARTIN-BLONDEL Guillaume | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| Mme MARTINEZ Alejandra | Gynécologie |
| M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| Mme MOKRANE Fatima | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme PASQUET Marlène | Pédiatrie |
| M. PIAU Antoine | Médecine interne |
| M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. PUGNET Grégory | Médecine interne |
| M. REINA Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. RENAUDINEAU Yves | Immunologie |
| Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline | Rhumatologie |
| Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. SAVALL Frédéric | Médecine légale |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| M. TACK Ivan | Physiologie |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |
| M. YRONDI Antoine | Psychiatrie |
| M. YSEBAERT Loic | Hématologie |

Professeur Associé de Médecine Générale

| |
|-----------------------------|
| M. ABITTEBOUL Yves |
| M. BIREBENT Jordan |
| M. BOYER Pierre |
| Mme FREYENS Anne |
| Mme IRI-DELAHAYE Motoko |
| M. POUTRAIN Jean-Christophe |
| M. STILLMUNKES André |

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

| | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène | Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie | Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie | Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie | Biochimie | M. GUERBY Paul | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie | Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| Mme BELLIERES-FABRE Julie | Néphrologie | Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| Mme BERTOLI Sarah | Hématologie, transfusion | M. HAMDI Safouane | Biochimie |
| M. BIETH Eric | Génétique | Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| Mme BOUNES Fanny | Anesthésie-Réanimation | M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme BREHIN Camille | Pneumologie | Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. BUSCAIL Etienne | Chirurgie viscérale et digestive | M. LAPEBIE François-Xavier | Chirurgie vasculaire |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire | Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie | M. LEPAGE Benoit | Pharmacologie et physiologie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie | M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition | M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme CASSAGNE Myriam | Ophthalmologie | Mme MASSIP Clémence | Bactériologie-virologie |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie | Mme MAUPAS SCHWALM Françoise | Biochimie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique | Mme MONTASTIER Emilie | Nutrition |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétique | M. MONTASTRUC François | Pharmacologie |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire | Mme MOREAU Jessika | Biologie du dév. Et de la reproduction |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques | Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| M. COMONT Thibault | Médecine interne | M. MOULIS Guillaume | Médecine interne |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie | Mme NOGUEIRA Maria Léonor | Biologie Cellulaire |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie | Mme PERICART Sarah | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. CUROT Jonathan | Neurologie | M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie | Mme PLAISANCIE Julie | Génétique |
| Mme DE GLISEZINSKY Isabelle | Physiologie | Mme PUISANT Bénédicte | Immunologie |
| M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale | Mme QUELVEN Isabelle | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. DEGBOE Yannick | Rhumatologie | Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DELMAS Clément | Cardiologie | M. REVET Alexis | Pédo-psychiatrie |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale | Mme RIBES-MAUREL Agnès | Hématologie |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie | Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène | Mme SALLES Juliette | Psychiatrie adultes/Addictologie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail | Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie | Mme SIEGFRIED Aurore | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme FLOCH Pauline | Bactériologie-Virologie | M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition | Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique | M. VERGEZ François | Hématologie |
| M. GASQ David | Physiologie | Mme VIJA Lavinia | Biochimie et médecine nucléaire |
| M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction | | |

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHIES Hervé
Mme LATROUS Leila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

Remerciements

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU, merci d'avoir su rester présent tout le long de mon internat, de m'avoir appris la néphrologie et de m'avoir ouvert l'esprit sur la culture en général. C'était un plaisir de travailler à vos côtés et d'avoir eu nos discussions. J'espère qu'on aura la chance d'en avoir d'autres.

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR, merci d'avoir été à l'écoute et flexible durant mon internat.

Madame le Professeur Aurore PERROT, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ, ce serait difficile et délicat de t'exprimer mes remerciements sur cette page, car il n'y aurait simplement pas suffisamment de place. Merci d'avoir pris le temps de débattre des milliers d'heures avec moi tant sur le plan professionnel que personnel.

Monsieur le Docteur Antoine HUART, comme j'aime le rappeler à toutes et à tous, si l'hôpital public et plus largement le système institutionnel était rempli de gens comme toi, il n'y aurait plus aucun problème. Le couteau suisse de la Néphrologie et de la vie en général. Merci de m'avoir fait confiance pour l'encadrement de ta première thèse. J'ai adoré travailler avec toi.

Dr David Ribes, merci de ta bienveillance, ton soutien, tes RDD, et les apéros porto.

Pr Stanislas Faguer, merci également d'avoir toujours eu un œil sur moi, merci pour ton enseignement, tes lumières et de m'avoir fait confiance pour le master 2.

Pr Silva Stein, je voulais également vous remercier d'avoir été présent quand ça n'allait pas, et de m'avoir aidé à surmonter ce passage à vide. J'ai énormément appris à vos côtés en si peu de temps.

Dr Coffin Olivier, merci de m'avoir appris si jeune, que tout n'est finalement que plaisanterie. D'un sérieux draconien au bloc opératoire certes, mais d'une humanité le reste du temps. Je retrouve un peu de vous en moi.

Pierre et Sofiane, merci d'avoir été mes « mentors-juniors » à l'hôpital. Un grand plaisir de vous avoir rencontré.

Clara, on s'est suivi tout le long de notre internat, j'ai apprécié notre parcours, nos échanges littéraires et sur la vie en général. Je te remercie.

Lucas, merci d'avoir été là. Je te souhaite bon courage pour la suite, en espérant que tu ailles au bout de tes projets.

Clément, merci pour toutes tes défaites au squash. ET tout le reste évidemment.

Alexis, un GRAND merci de ton investissement dans ce travail et bon courage pour la suite.

Karim et Vincent, sans commentaires, merci pour cette colocation de l'enfer.

Et plus globalement, merci à **mes co-internes actuels et à ceux qui sont devenus chefs de cliniques ou qui ont déjà terminé**. Je n'ai jamais eu besoin de me supporter moi-même mais je ne pense pas que ce soit tâche facile.

Théo, merci mon pote. Je vais enfin pouvoir venir, tous ces week-ends où tu m'as convié. Big up à nos années Caennaise et à mon M2 parisien à Saint-Cloud.

Yohan, idem, sacrés souvenirs de nos années antérieures et surtout notre année à Toulouse. Merci de continuer de raconter tout ton charabia permanent qui me donne la pêche.

Placo, Adrien, James, Lairez, merci également à vous, à ce qu'on a déjà fait, ce qu'on est en train de faire et à ce qu'on fera. Merci d'être là.

Enfin, petites pensées à **mes amis Normands** auxquels je pense souvent mais que je vois très peu. (Nicolas, Alizée, Roman, Germain, Ceric et j'en passe). La distance et l'intensité de la médecine fait que c'est difficile d'entretenir des contacts. La médecine a ce côté paradoxal, qui est censé nous humaniser mais nous éloigne des gens qu'on aime et qu'on apprécie. Elle raréfie ce temps social extrahospitalier et d'un côté nous enferme. Merci à vous.

Zora et Alain, merci de votre humanité, de votre accueil, votre hospitalité.

Papa, merci de m'avoir inculqué cette « niaque » et cet esprit combatif. Si je suis là c'est en partie grâce à toi. Un grand merci à Caroline, Noé, Eve, Moïse, et Joseph.

Maman, merci, j'imagine que m'avoir élevé a dû demander énormément de résilience et de patience. Mais permets-moi de penser que le retour sur investissement est satisfaisant. Nos échanges quotidiens depuis plusieurs années en sont la preuve.

A mon frère Pierre, je voulais te remercier aussi, tu m'as poussé à essayer d'être le meilleur, tu es énormément à l'écoute et de bon conseil. J'ai l'impression que tu prends un bon tournant et j'en suis content. Merci encore.

A mes grands-parents, j'aimerais vous remercier également, ça n'a pas toujours été très facile, mais j'ai l'impression qu'on a trouvé un rythme de croisière agréable. En espérant pouvoir passer plus de temps à vos côtés.

Elsa et Angelo, je tenais à vous remercier aussi de votre soutien, tonton Hakim vous embrasse.

Cynthia, le plan se passe à merveille, les jours plus agréables arrivent, on y est enfin. Merci de ta patience, de ta douceur, de ton calme. Tu me stabilises comme tu peux. Tu es une fille géniale. Merci merci merci.

“L'existence n'est pas ce qui s'est passé,
l'existence est le champ des possibilités humaines,
tout ce que l'homme peut devenir, tout ce dont il est capable.”

Milan Kundera (1929-2023)

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Hononariat..... | 3 |
| Remerciements | 7 |
| Abréviations..... | 12 |
| Introduction | 13 |
| I. GENERALITES | 13 |
| II. HISTORIQUE | 14 |
| III. PATHOGENIE | 14 |
| IV. EPIDEMIOLOGIE..... | 15 |
| V. MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES..... | 16 |
| VI. PRONOSTIC..... | 17 |
| VII. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES..... | 19 |
| VIII. TRAITEMENTS..... | 22 |
| 1. L'autogreffe de cellules autologues (ASCT) | 22 |
| 2. Agents alkylants et dexaméthasone : MDex thérapie | 23 |
| 3. Inhibiteurs du protéasome | 24 |
| 4. Traitement immunomodulateur et anti-angiogénique : (IMiDs) | 26 |
| 5. Anti CD38 | 28 |
| 6. Inhibiteur du BCL-2 : VENETOCLAX - VENCLYXTO® | 30 |
| 7. Anticorps dirigé contre les dépôts amyloïdes : BIRTAMIMAB | 30 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 35 |
| <i>Epidemiology of systemic light chain amyloidosis: an experience in Toulouse (2006-2022)</i> | 46 |
| Authors and affiliations:..... | 46 |
| Abstract | 47 |
| Introduction..... | 48 |
| Méthode | 49 |
| Résultats | 52 |
| Discussion | 67 |
| Bibliographie..... | 72 |

Abréviations

AA : Amylose à protéine SAA
AL : Amylose à chaînes légères
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ATTR : Amylose à Transthyrétine
ASCT : Autogreffe de cellules souches autologues
BMDex : Bortezomib, Melphalan, Dexaméthasone
BNP : Brain Natriuretic peptide
CD38 : Cluster de différenciation 38
CRD : Cyclophosphamide, Revlimid, Dexaméthasone
CTD : Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone
CyBorD : Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexaméthasone
dFLC : Différence numérique entre le taux de chaînes légères
D-VCD : Daratumumab, Velcade, Cyclophosphamide, Dexaméthasone
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
HTA : Hypertension artérielle
IMC : Indice de masse corporelle
IMiDs : Classe pharmacologique des : Immunomodulateurs et anti-angiogéniques
IRC : Insuffisance rénale chronique
IV : Intraveineuse
MDex : Melphalan, Dexaméthasone
MRD : Melphalan, Revlimid, Dexaméthasone
RC : Réponse complète hématologique
RP : Réponse partielle hématologique
SC : Sous cutanée
SIV : Septum interventriculaire
SLG : Strain Longitudinal Global
T : Thalidomide
VCD : Velcade, Cyclophosphamide, Dexaméthasone
VGPR : Très bonne réponse partielle hématologique

Introduction

I. GENERALITES

L'amylose est un terme généralement utilisé pour désigner un dépôt tissulaire au niveau du secteur extracellulaire, de fibrilles ayant une architecture hautement organisée, de petites tailles et de faibles poids moléculaires. Cette accumulation de dépôts extracellulaires altère le fonctionnement des organes atteints, provoquant une grande variété de manifestations cliniques. ^{1,2}

Ces dépôts en question sont formés de peptides précurseurs, initialement solubles et qui subissent un changement conformationnel les conduisant à l'adoption d'une organisation en feuilletés bêta-plissés antiparallèles, ce qui leur permet de « s'empiler » en protofilaments de morphologie torsadée. Ces fibrilles ont l'avantage d'être détectables sur des échantillons de biopsies à la fois par leurs caractéristiques en microscopie électronique, par leur capacité à se lier au rouge Congo et par leur biréfringence vert pomme en lumière polarisée. ^{3,4}

Nous dénombrons actuellement au moins 38 précurseurs de protéines différentes ayant la capacité de former en excès, des fibrilles amyloïdes. Les 4 causes les plus courantes de dépôts amyloïdes sont :

-L'amylose à chaînes légères d'immunoglobulines (AL) : les fibrilles sont composées de chaînes légères d'immunoglobulines provenant d'une dyscrasie de la lignée B qu'elle soit plasmocytaire, lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire. C'est de cette amylose dont nous allons parler dans la suite de ce document. ⁵

-L'amylose à transthyrétine sauvage (ATTRwt), anciennement appelée amylose sénile, due à des dépôts de transthyrétine non mutée, qui ont des propriétés intrinsèquement amyloïdogènes. ⁶

-Les amyloses héréditaires, dont la cheffe de fil, l'amylose à transthyrétine mutée. ⁷

-L'amylose AA, due à l'accumulation de protéines de l'inflammation de la phase chronique et de protéine sérique amyloïde. ⁸

II. HISTORIQUE

C'est en 1838 que le mot amylose est écrit pour la première fois, dans l'écrit de Matthias Schleiden, pour décrire l'amidon des plantes, puis il fut repris par Rudolf Virchow, en 1854, pour décrire les dépôts intratissulaires d'un matériel qui se colorait de manière similaire à la cellulose lorsqu'il était exposé à l'iode⁹.

Presque un siècle plus tard, en 1950, est paru le thioflavine T, permettant de colorer en jaune-vert les dépôts. La première mise en évidence des dépôts amyloïdes, en microscopie électronique est décrite peu de temps après, en 1959.¹⁰

Ce n'est que bien plus tard, au 21^{ème} siècle, qu'est apparue la spectrométrie de masse permettant de mieux caractériser ces dépôts et d'identifier une signature amyloïde commune à tous les types d'amyloses.¹¹

III. PATHOGENIE

Les dépôts amyloïdes se caractérisent par des fibrilles de 5 à 25 kDa et de 7,5 à 10 nm de diamètre et sont composés de constituants, circulant normalement dans le plasma.

De nombreux facteurs sont impliqués dans la formation et la configuration affectant le repliement et la stabilité des protéines concernées, comme certaines protéines chaperons participant à la fibrillo-formation, et des dysrégulations de certaines voies de désagrégation.¹²

Parmi ces facteurs « on peut citer par exemple, certaines mutations qui déstabilisent la structure native des protéines et exposent des régions hydrophobes et sensibles aux protéases, ou encore, des concentrations accrues de protéines, en raison d'une synthèse protéique plus importante ou d'une clairance réduite, ou la propension intrinsèque de certaines protéines à former des fibrilles amyloïdes, qui devient apparente avec le vieillissement. Il a été mis en évidence également, le rôle de protéines non fibrillaires, comme le composant P sérique amyloïde (SAP), dans la pathogénèse fibrillaire. En règle générale, l'agrégation des protéines est contrecarrée par la protéostasie, qui a pour fonction de maintenir le protéome, tant intracellulaire qu'extracellulaire, dans une conformation native, au bon endroit et à la bonne concentration. Globalement, environ 1 600 molécules jouent un rôle dans la protéostasie, dont l'efficacité diminue avec l'âge. Lorsque la protéostasie intracellulaire et/ou extracellulaire diminue en efficacité, l'agrégation des protéines peut se produire. Des protéines ayant des structures et des fonctions diverses peuvent

alors s'agréger pour former des fibrilles amyloïdes, en brins β antiparallèles qui sont disposés perpendiculairement à la fibre, comme le montre la diffraction des rayons X.¹³

Les fibrilles sont donc des polymères insolubles composées de sous-unités de protéines organisées en feuillets béta plissés, associées, à une co-déposition des substances non fibrillaires (SAP, glycosaminoglycanes, apolipoprotéines) dont ces derniers jouent un rôle clef dans la conversion protéines solubles-insolubles.¹⁴ (Figure 1).

IV. EPIDEMIOLOGIE

Historiquement, on estimait l'incidence mondiale à environ 9 cas par million d'habitants par an, bien que ces chiffres puissent varier en fonction des populations étudiées.¹⁵ Nous assistons néanmoins depuis plusieurs années à une hausse importante de la prévalence de l'amylose AL, dû fait d'une meilleure connaissance de la maladie et de l'amélioration des techniques diagnostiques.

Bien que la prévalence de la maladie soit en augmentation, l'incidence quant à elle semble relativement stable. Une étude parue en 2018, a décrit l'épidémiologie de l'amylose AL aux États-Unis entre 2007 et 2015 : la prévalence a augmenté de 15,5 cas par million d'habitants en 2007 à 40,5 par million d'habitants en 2015 ($p < 0,01$) tandis que l'incidence a à peine évolué de 9,7 à 14,0 par million d'habitants et par an ($p = 0,114$).¹⁵

Une des explications de cette augmentation de prévalence, tient à la meilleure gestion de la pathologie, tant sur le plan du suivi (par exemple grâce au dosage des chaînes légères libres sériques) que sur le plan thérapeutique (nouvelles chimiothérapies, nouvelles immunothérapies). Dans une étude américaine parue en 2014, il a enfin été mis en évidence, une réduction de la mortalité à 6 mois de manière significative. Cette réduction est plus marquée depuis l'avènement des inhibiteurs du protéasomes (IMiBs) avec comme chef de file le BORTEZOMIB.¹⁶

Certes, il s'agit d'une maladie rare, mais qui reste présente dans le quotidien du néphrologue. Environ 2% des biopsies rénales réalisées s'avèrent être une amylose tous types confondus. (Étude multicentrique américaine portant sur 1200 biopsies rénales).¹⁷

Sur une série de 474 biopsies rénales d'amylose, une autre étude nord-américaine a retrouvé la présence d'une amylose AL dans 86%, d'une amylose AA dans 7% et dans 7% des cas, une autre cause d'amylose.¹⁸

Les études antérieures ont montré que l'amylose AL est une maladie de la personne âgée, avec un taux d'incidence qui augmente avec l'âge. L'âge médian est de 64 ans avec une prédominance masculine (65% d'hommes).

Nous savons qu'il existe un lien de cause à effet, entre le fait d'avoir une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le fait de développer une amylose AL. Ce risque relatif est de 8,8 et est estimé à 1% par an.¹⁹ Moins fréquemment l'amylose AL peut-être secondaire à un lymphome B²⁰.

Enfin, il a été montré que le diagnostic de myélome peut être fait de manière simultanée à celui de l'amylose AL. Deux études ont montré que, dans de rares cas (moins d'1 %), des myélomes pouvaient se développer ultérieurement après le diagnostic de l'amylose AL. Réciproquement, en cas de myélome au diagnostic, sans amylose associée, nous n'assistons que très rarement au développement d'une amylose AL secondaire dans les mois qui suivent.²¹

V. MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES

La présentation clinique est très « polyvalente » et dépend du nombre et de la sévérité de l'atteinte d'organes. Il existe en général une atteinte organique prédominante au premier plan. La majorité des patients présentent des symptômes généraux non spécifiques, comme de la fatigue ou une perte de poids.¹⁸

Cela étant, il existe une longue période, entre la manifestation des premiers symptômes, qui sont en général non spécifiques, et la période de prise en charge conduisant au diagnostic.²² Ces symptômes insidieux peuvent précéder le diagnostic de plusieurs mois voire années. C'est

pourquoi, il est nécessaire de reconnaître rapidement les premiers signes pouvant conduire au diagnostic d'amylose AL. L'errance diagnostique est importante.

Les atteintes principales sont rénales, cardiaques et neurologiques :

- En cas d'atteinte rénale, une protéinurie significative est observée allant jusqu'au syndrome néphrotique dans plus de 65% des cas. La protéinurie moyenne au diagnostic est à 6,2 g/g. Le syndrome néphrotique est généralement pur. Il existe alors un syndrome œdémateux dans plus de 60% des cas. La créatininémie au diagnostic est en général normale ou peu augmentée.²³

- L'atteinte cardiaque, présente dans 60% des cas est représentée classiquement par une cardiopathie restrictive, due à une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Cela se traduit par une dyspnée à l'effort puis au repos, et une majoration des marqueurs biologiques cardiaques (NT-proBNP et troponines).²⁴

- L'atteinte neurologique est présente dans plus d'un tiers des cas avec une atteinte neurologique périphérique et du système nerveux autonome. Ces atteintes sont responsables d'une atteinte sensitive, motrice et végétative à l'origine de pressions artérielles basses et d'une hypotension orthostatique.

La symptomatologie est très variée rendant difficile la prise en charge par un seul spécialiste.

La prise en charge d'un patient atteint d'amylose AL, nécessite souvent une collégialité et une concertation pluridisciplinaire.²⁵ (Figure 2).

VI. PRONOSTIC

L'amylose AL est une maladie grave et potentiellement rapidement mortelle.

Dans une étude prospective publiée en 1997, la médiane de survie était de 13 mois, et pour ceux ayant une atteinte cardiaque grave < 6 mois.²⁶

La mortalité dans l'amylose AL est dépendante de plusieurs facteurs. Elle dépend du nombre d'organes atteints et de sa sévérité initiale, en particulier cardiaque et hépatique. Elle dépend de l'état général sous-jacent, donc de l'âge et des comorbidités associées. Elle dépend également des critères hématologiques : les amyloses secondaires ont une moins bonne survie que les amyloses primitives. Elle dépend du taux de chaînes légères au diagnostic, avec un seuil

arbitrairement fixé à 152 mg/l²⁷, et du type de chaînes légères, avec un moins bon pronostic pour les amylose AL Kappa.²⁸ Enfin, la réponse au traitement et sa rapidité d'action sont deux paramètres essentiels de survie.²⁹

Étant donné la mortalité fréquente et précoce dans cette maladie, des biomarqueurs à valeur pronostique ont été documentés. Les plus connus ont été établis à la Mayo Clinic en 2004, permettant de stratifier en 3 groupes la survie des patients atteints d'amylose AL (Figure 5). Ce score prend en compte les taux de NT-proBNP et de troponine. (Figure 3). Ce score a été réactualisé par la suite en 2012, en intégrant le taux de chaînes légères. En effet il a été montré que la survie est bien corrélée à la réponse hématologique et que les seuls marqueurs cardiaques n'étaient pas un critère suffisant pour évaluer la survie.³⁰

Nous savons que la gravité de l'atteinte rénale a un impact sur la survie des patients atteints d'amylose, car elle augmente d'une part la morbidité cardio-vasculaire mais surtout elle limite l'accès à certaines thérapeutiques.³¹

Palladini et al. en 2014 ont établi un score de survie rénale de risque de mise en dialyse, basé sur un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 50 ml/mn et une protéinurie > 5g/24h.³²

Il existe actuellement de multiples autres marqueurs pronostiques que les scores suscités. On peut les séparer en deux groupes :

- Le premier lié à l'atteinte d'organe(s) au diagnostic comme : la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à l'échographie cardiaque, la fonction longitudinale du ventricule gauche ou *strain* longitudinal global (SLG) à l'échographie cardiaque, l'épaisseur du septum interventriculaire en diastole (SIVd) à l'échographie cardiaque, l'arythmie cardiaque à l'ECG, la pression artérielle systolique, l'albuminémie.³³⁻³⁷
- Le second lié à la maladie clonale comme l'importance de l'infiltration plasmocytaire médullaire, le taux de chaînes légères, la cytogénétique (translocation 11 ; 14).³⁸⁻⁴⁰

Enfin il existe de nombreux nouveaux biomarqueurs à l'étude, comme le GDF15, suPAR, Gal-3, RDW, sST2, pour ne mentionner qu'eux.⁴¹

Toute cette multitude d'études passées et en cours, montrent bien qu'il existe un véritable champ de recherche ouvert, au sujet des marqueurs / scores, permettant d'établir le pronostic des patients atteints amylose AL.

Mieux identifier les symptômes initiaux, orienter plus rapidement le patient vers un centre de référence, et évaluer plus efficacement l'amylose AL, semble être un enjeu important obéré d'un impact essentiel sur la survie de ces patients.

VII. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

L'approche thérapeutique dans l'amylose AL, ainsi que les moyens d'évaluer son efficacité, sont dérivés pour l'essentiel de l'approche du myélome multiple (MM). Mais contrairement au myélome multiple, le pronostic dépend strictement et directement de la capacité de la thérapie à arrêter la production des chaînes légères monoclonales. Secondairement, il dépend de la capacité à stabiliser les lésions d'organes et éventuellement à optimiser la cicatrisation des organes concernés.

La cicatrisation des organes dépend de facteurs individuels mais aussi de l'organe atteint. Nous savons que la diminution des dépôts hépatiques est apparente cliniquement au bout de 3-4 mois même si la réponse hématologique n'est pas complète. La diminution des dépôts histologiques rénaux prend plus de 6 mois et pour les dépôts cardiaques plusieurs années même après rémission complète hématologique.

Depuis 2003, plusieurs études ont montré que les traitements réduisant la concentration de chaînes légères responsables de l'amylose AL, entraînent une augmentation de la durée de survie⁴². En effet, déjà en 2003, il a été montré que la survie à 5 ans était de 88% dans un groupe de patient ayant une diminution des chaînes légères de plus de 50%. Elle n'était que de 39% dans l'autre groupe.⁴³ Trois ans plus tard, une nouvelle étude a confirmé qu'une décroissance des chaînes légères de plus de 50% était marqué d'une survie plus importante (Figure 4).⁴⁴

Jusqu'en 2012, il existait des critères de réponses pour chaque organe et des critères de réponses hématologiques. La réponse hématologique semblait jusqu'alors au second plan. Afin de standardiser la réponse globale, de nouveaux critères de réponses ont été validé en 2012 par Palladini, Merlini et al.²⁹. Les critères hématologiques ont été mis au premier plan. En effet dans cette étude ayant porté sur 876 patients, il était question de définir plus clairement les critères hématologiques de réponse et de vérifier s'ils étaient suffisants pour prédire la réponse au traitement.

Il a été confirmé que la réduction de plus de 50% des chaînes légères était associée à une meilleure survie. Ce groupe a été appelé réponse partielle hématologique (RP).

Cependant ce travail montre également que la concentration de chaînes légères après chimiothérapie avait une meilleure corrélation que le pourcentage des chaînes légères avec la survie, et ceci quel que soit le niveau initial de chaînes légères. Un nouveau groupe de réponse a été créé, basé sur une valeur absolue de la différence entre la chaîne légère impliquée et la chaîne légère non impliquée (dFLC) < 40 mg/L : ce groupe a été appelé très bonne réponse partielle hématologique (VGPR).

La survie des patients ayant une VGPR se situe entre la réponse complète (RC) (définie par une immunofixation négative dans le sang et les urines associée à un ratio normal des chaînes légères libres ou à un taux normal de la chaîne légère monoclonale) et la réponse partielle (RP). Contrairement au myélome multiple, l'obtention d'une VGPR confère un avantage de survie significatif par rapport à la réponse partielle, soulignant un lien direct entre la concentration de chaînes légères et la survie.⁴⁵

En résumé, quatre groupes ont été distingués, dont la survie était significativement différente :

- Réponse partielle (RP) : Diminution de > 50% du taux de chaînes légères (14,7 décès pour 100 personnes année).
- Très bonne réponse partielle hématologique (VGPR) : dFLC < 40 mg/l (9 décès pour 100 personnes année).
- Réponse complète (RC) : Immunofixation sérique et urinaire normales et ratio des chaînes légères normal (2,5 décès pour 100 personnes année).
- Non réponse (NR) : Aucun des critères précédents (51,4 décès pour 100 personnes année).

L'efficacité du traitement est donc jugée sur la réponse hématologique qui conditionne par la suite et de façon différée les réponses d'organes.

Une étude récente publiée en 2018 a montré que l'obtention d'une très bonne réponse partielle hématologique rapide à 1 mois conditionne la survie même dans le stade IIIb (troponines augmentées et NT-proBNP > 8500 pg/mL).⁴⁶

Concernant la réponse cardiaque elle correspond à une diminution de plus de 30% du taux de NT-proBNP chez les patients ayant un DFG > 45 ml/mn, une augmentation de 20% de la FEVG, une diminution de 2 grades ou plus du score de dyspnée NYHA ou une diminution de plus de 2 mm du SIVd à l'échographie cardiaque.

Concernant la réponse rénale, elle correspond à une diminution de plus de 30% de la protéinurie ou l'obtention d'une protéinurie < 0,5g/jour en l'absence de diminution du DFG de plus de 25% par rapport à la valeur initiale.

VIII. TRAITEMENTS

Les deux clés d'un traitement efficace sont un diagnostic précoce et un typage correct. Dans l'idéal le traitement devrait être entamé avant que les lésions irréversibles organiques ne se produisent. Une fois le diagnostic d'amylose AL fermement établi, la stratégie thérapeutique actuelle dépend d'un équilibre subtil entre l'efficacité du traitement choisi et la capacité du patient à le tolérer, en particulier en cas d'atteinte cardiaque et rénale.⁴⁷ Il existe un arsenal thérapeutique très large (Figure 5).

1. L'autogreffe de cellules autologues (ASCT)

Les traitements ont été calqués sur ceux du myélome. Historiquement, la greffe de cellules souches autologues (ASCT) était un élément essentiel de l'arsenal thérapeutique dans l'amylose AL depuis les années 1990. Les critères d'éligibilité restreignent son accès mais lorsque cela est possible, les patients obtiennent fréquemment une réponse hématologique complète avec une longue durée de vie.^{48 49} Afin d'être éligible, il faut avoir une amylose AL confirmée, un âge compris entre 18 et 70 ans, au moins un organe majeur (cœur, rein, nerf, foie, tube digestif) atteint, une FEVG > 40%, un score NYHA < 3, une saturation en air ambiant > 95%, une pression artérielle systolique > 90 mmHg, un score de performance ECOG ≤ 2, une bilirubine < 2mg/dL, des NT-proBNP < 5000 pg/mL, des troponines ultra-sensibles < 70 ng/mL et un DFG > 30 ml/mn. Dans une série américaine portant sur 629 patients ayant eu une induction par MELPHALAN haute dose (200 mg ou 140 mg) puis une ASCT, la médiane de survie était de 10,7 ans, pour le groupe 200 mg et 5,3 ans, dans le groupe 140 mg, soit une médiane de survie globale à environ 7 ans.⁵⁰

Cela étant, les conditions d'éligibilités étaient restreintes (20% dans les centres experts), les effets secondaires importants avec un taux de mortalité liée à la greffe (TRM) qui correspond à une mortalité précoce dans les 100 premiers jours de greffe, autour de 20-25% dans les années 2000 et 10% en 2015.⁵¹ De plus, de nombreux patients qui étaient éligibles au diagnostic ne l'étaient plus après l'induction.

Un seul essai contrôlé randomisé Français a comparé l'ASCT au traitement médicamenteux de référence utilisé à l'époque, à savoir le MELPHALAN et la DEXAMETHASONE : les résultats n'ont pas soutenu l'utilisation de l'ASCT dans l'amylose AL.⁵² Dans cette étude multicentrique,

65% des patients traités par MELPHALAN (10 mg/m²) et DEXAMETHASONE (40 mg, 4 jours par mois) ont présenté une réponse complète ou partielle, contre 64% dans le groupe ASCT mais avec une mortalité plus élevée dans le groupe ASCT.⁵³ En effet la médiane de survie globale était de 54 mois dans le groupe MELPHALAN et DEXAMETHASONE et 23 mois seulement dans le groupe ASCT. Cette différence était en partie expliquée par le nombre plus important de décès précoces de sorte que, il n’y avait plus de différence significative entre les deux groupes lorsqu’on excluait les mortalités précoces.

De plus des études plus récentes ont comparé l’efficacité de l’ASCT en fonction des modifications caryotypiques et ont montré qu’en cas d’aberrations génétiques l’efficacité de l’ASCT n’était pas concluante.⁵⁴

De ce fait l’utilisation de l’ASCT ne fait actuellement l’objet d’aucun consensus international et si elle est réalisée, doit être fait dans un centre expert. En France elle n’est que très peu utilisée. Le centre de référence français considère qu’il peut être discuté au cas par cas chez les patients jeunes atteints de myélome.⁵⁵ Sur des données récentes, l’ASCT est réalisée en première ligne en Europe dans environ 5-6% des cas.²²

2. Agents alkylants et dexaméthasone : MDex thérapie

Les premières études datent de 1996 et 1997, où il a été mis en évidence une augmentation de la survie de 13 à 17 mois dans le groupe traité par MELPHALAN et PREDNISONE oral par rapport au traitement empirique donné à l’époque, la colchicine.^{56 57} Ce traitement était basé sur les précédentes publications et travaux de recherches publiés dans le myélome multiple.

Une seconde étape a été franchie en 2001, sur une cohorte de 23 patients, dont le but était d’étudier l’efficacité de fortes doses de DEXAMETHASONE seule (40 mg) chez des patients ayant une amylose AL. Les résultats ont montré 35% de réponse hématologique à 4 mois et une médiane de survie à 20,5 mois.⁵⁸

Enfin en 2004, Palladini *et al.*, ont mis en évidence qu’un traitement par forte dose de DEXAMETHASONE et MELPHALAN était plus efficace que l’association MELPHALAN et prednisone, avec 67% de réponse hématologique à 4 mois (dont 33% de réponse complète). En

2014, Palladini *et al.* met en évidence avec plus de recul une survie médiane de 7,5 ans soit mieux que l'ASCT.⁵⁹

Il s'agit donc d'une association de traitements pouvant garantir un taux de réponse élevé et une survie prolongée.⁶⁰

3. Inhibiteurs du protéasome

BORTEZOMIB

Les clones producteurs de chaînes légères amyloïdogènes sont dépendants du protéasome pour faire face au stress du réticulum endoplasmique.⁶¹ L'introduction du BORTEZOMIB (Velcade©), un inhibiteur du protéasome, a été un tournant dans le traitement de l'amylose AL.

Il est utilisé la plupart du temps en association, avec la DEXAMETHASONE et le CYCLOPHOSPHAMIDE (VCD ou CyBorD) ou avec la DEXAMETHASONE et le MELPHALAN (BMDex).

Sa première utilisation dans l'amylose date de 2006, où il a prouvé son efficacité en seconde ligne dans le traitement de l'amylose AL, avec une réponse hématologique globale de 67% sur un groupe de 70 patients.⁶² En 2007, son utilisation en association avec la DEXAMETHASONE, a montré une efficacité en première ou seconde ligne, avec une réponse globale de 94% et une réponse complète de 44%.⁶³ De plus son utilisation a été également possible chez les patients avec une atteinte rénale et/ou cardiologique sévère.

Déjà validé et efficace dans le myélome depuis 2009⁶⁴, l'association du BORTEZOMIB, CYCLOPHOSPHAMIDE et DEXAMETHASONE (VCD), a été étudié en 2012 chez 17 patients ayant une amylose AL.⁶⁵ Les résultats ont montré que le VCD donnait une réponse rapide, profonde et durable. Après 3 cycles, on retrouvait une réponse hématologique globale dans 94% des cas et une réponse complète dans 71% des cas. Une autre série en 2012 a montré que le taux de survie à 2 ans était de 97,7% et 94,4% dans les stades III de la Mayo Clinic.⁶⁶

En 2020, une étude portant sur 109 patients ayant une amylose AL, randomisés en deux groupes, le premier MDex et le second BMDex, a mis en évidence une supériorité du BMDex sur la réponse hématologique globale après 3 cycles (79 contre 52%). A la fin du traitement on retrouvait une réponse globale à 81 contre 57% dans le groupe MDex. La survie à 6 ans était de 60%. Les patients ayant un stade IIIb étaient exclus de l'étude.

Cette association est donc une bonne alternative pour les patients n'ayant pas d'atteinte cardiaque sévère.⁶⁷

Depuis l'arrivée du typage génétique en pratique courante dans les centres experts, il a été montré que la présence d'une translocation t(11 ;14) était présente dans 50% des cas.⁶⁸

Bochter et al., en 2015, a démontré que, le BORTEZOMIB était moins efficace en cas de translocation t(11 ;14) chez les patients ayant une amylose AL. Dans cette étude, où les patients étaient traités par BORTEZOMIB (VD ou VCD), il existait une différence significative sur la survie, avec des médianes de survies moins bonnes en cas de translocation (8,7 mois dans le groupe translocation t(11 ;14) contre 40,7 mois dans le groupe sans translocation).⁶⁹ Cette différence n'était pas observée sous MDex (la différence entre les deux groupes n'était pas significative sur la survie).

Les auteurs concluaient que chez les patients ayant une translocation t(11 ;14) il faudrait éviter les traitements à base de BORTEZOMIB.⁷⁰

CARFILZOMIB

Le CARFILZOMIB est un inhibiteur du protéasome de seconde génération utilisable par voie intraveineuse qui a permis d'obtenir, chez les patients non répondeurs au BORTEZOMIB, une réponse dans un tiers des cas. Cependant il pose deux problèmes majeurs. Le premier est la toxicité cardiaque importante survenant chez 10% des patients atteints de myélome sans cardiopathie au préalable,⁷¹ et jusqu'à 60% des patients atteints d'amylose AL cardiaque.⁷² Le second, également observé dans 65% des cas est une toxicité rénale (sous forme de microangiopathie thrombotique essentiellement). La prévention de cette toxicité nécessite une hyperhydratation qui est délicate chez les patients ayant une amylose AL étant donné le risque de surcharge hydrosodée majeure.⁷³

De ce fait, le CARFILZOMIB est peu utilisé en pratique courante dans l'amylose AL en première ligne.

Il est actuellement en cours d'étude dans l'amylose en rechute, en association avec la THALIDOMIDE et la DEXAMETHASONE.⁷⁴

IXAZOMIB

En raison de la lourdeur d'administration, des nombreux effets secondaires (en particulier de la neuropathie périphérique⁷⁵), et des probables autres toxicités associées⁷⁶, de nouveaux inhibiteurs du protéasome ont émergé.

L'IXAZOMIB est un inhibiteur de protéasome disponible par voie orale, qui a été préalablement testé et approuvé dans le traitement du myélome multiple réfractaire ou en rechute.^{77 78}

En 2017, Sanchorawala *et al.*, ont publié une série de 27 patients ayant une amylose AL en rechute ou réfractaire à une première ligne, traités alors par IXAZOMIB dont la réponse hématologique globale était de 52%. Les patients avaient significativement moins d'effets secondaires. De façon intéressante, 100% des patients naïfs d'inhibiteur du protéasome avaient une réponse hématologique (60% de réponse complète et 40% de VGPR).⁷⁹

Ces données ont conduit à la réalisation d'un essai contrôlé randomisé en 2021, comparant l'utilisation d'IXAZOMIB et DEXAMETHASONE au choix du clinicien, en deuxième ligne. Cette étude n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale mais une meilleure survie sans progression dans le groupe IXAZOMIB (P = 0,04).⁸⁰

4. Traitement immunomodulateur et anti-angiogénique : (IMiDs)

Le mécanisme d'action des traitements de la famille des IMiDs dont font partie le THALIDOMIDE, le LENALIDOMIDE et le POMALIDOMIDE, est encore incomplètement compris.

Initialement utilisé comme somnifère ou antiémétique, puis utilisé comme immunomodulateur de certaines pathologies, comme inhibiteur du TNF-alpha, le mécanisme d'action s'est précisé en 2014. En effet Lu *et al.* ont démontré que le LENALIDOMIDE favorisait la destruction des

protéines Ikaros dépendante du Cereblon, jouant un rôle transcriptionnel sur le lymphocyte B.⁸¹ Bien sûr, il existe de nombreuses autres hypothèses d'actions à l'étude⁸².

THALIDOMIDE

Le THALIDOMIDE (T) n'est quasiment plus utilisé. Il n'a pas donné de bons résultats associés à la DEXAMETHASONE lorsqu'il a été utilisé à petite dose. A forte dose il était responsable de nombreux effets secondaires.^{83 84} Une étude visant à comparer le VCD et le CTD a montré la supériorité du VCD avec une survie sans progression de 28 contre 14 mois dans le groupe CTD.⁸⁵

LENALIDOMIDE

Le LENALIDOMIDE a un meilleur profil de tolérance que le THALIDOMIDE. Il reste cependant tératogène.

Il est utilisé généralement en triple association avec le CYCLOPHOSPHAMIDE et la DEXAMETHASONE (CRD) ou avec le MELPHALAN et la DEXAMETHASONE (MRD).

D'abord testé en monothérapie dès 2007, il n'a pas donné de bons résultats.⁸⁶ En association avec la DEXAMETHASONE, les résultats initiaux en 2007 retrouvaient 41% de réponse hématologique globale.⁸⁷ De nombreuses études se sont ensuite succédées pour tester cette association dans le traitement de l'amylose en situation de rechute ou réfractaire. Les résultats étaient à peu près similaires avec 40 à 65% de réponse hématologique globale, rarement de réponse hématologique complète, mais une toxicité importante entre 40 et 60%.^{88 89 90} Les effets secondaires les plus observés chez les patients traités par LENALIDOMIDE sont une myélotoxicité avec principalement une thrombopénie et une neutropénie, et un risque thrombo-embolique majoré (surtout en cas de syndrome néphrotique associé ou d'insuffisance cardiaque).

De plus, son utilisation est rendue difficile de par son accumulation en cas de diminution du débit de filtration glomérulaire.⁹¹ Une étude clinico-pharmacologique de 2010 a évoqué la possibilité d'une néphrotoxicité : dans cette étude, deux tiers des patients sous LENALIDOMIDE avaient une majoration de la créatinine de plus de 50% et un tiers de plus de 100% après 2 mois d'initiation du traitement. Il était observé aussi 10% de mise en dialyse

rapidement après initiation du LENALIDOMIDE. Cet effet secondaire avait été préalablement décrit dans le myélome mais avec une toxicité bien moins sévère et sans aucune conséquence clinique (moins de 10% des patients).⁹²

POMALIDOMIDE (IMNOVID®)

Le POMALIDOMIDE est un IMiDs de troisième génération, qui a été testé la première fois dans l'amylose AL en seconde ligne, en 2012, en association à la DEXAMETHASONE.

Utilisé à 3 mg par jour, il permettait d'obtenir 48% de réponse hématologie globale (3% de RC et 30% de VGPR).⁹³ Il est mieux toléré que le LENALIDOMIDE et plus facile à gérer en cas d'insuffisance rénale.

En 2013, il a donné de meilleurs résultats, cette fois-ci à 4 mg par jour : 67% de réponse hématologique globale dont 18% de VGPR.⁹⁴

Un protocole est en cours d'étude évaluant l'effet de l'association de l'ISATUXIMAB, du POMALIDOMIDE et la DEXAMETHASONE.

5. Anti CD38

DARATUMUMAB – DARZALEX®

Le DARATUMUMAB est un anticorps monoclonal IgG1k humain ciblant l'antigène de surface CD38 sur les plasmocytes. Son efficacité a bien été démontrée dans le traitement du myélome.⁹⁵ Même si la biologie du plasmocyte clonal de l'amylose AL est différente de celle du myélome multiple (prolifération plus faible), ces plasmocytes expriment quand même le CD38, ce qui rend l'utilisation du DARATUMUMAB possible.^{96 97}

Il a montré son efficacité en association à la DEXAMETHASONE en 2017, dans l'amylose AL, en traitement de sauvetage après plusieurs lignes (environ 3), avec une réponse hématologique rapide et profonde > 75% dont 61% de RC ou de VGPR,⁹⁸ rendant cette thérapie très prometteuse.

En intervenant plus précocement, en seconde ligne cette fois-ci, Sanchowarala *et al.*, en 2020 ont trouvé une RC ou une VGPR, chez 86% des patients traités par DARATUMUMAB et DEXAMETHASONE.⁹⁹ Le DARATUMUMAB était donné par voie intraveineuse. Le traitement était globalement bien toléré avec environ 20% d'effets secondaires non graves. Il a été montré dans le myélome un effet synergique entre le DARATUMUMAB et le BORTEZOMIB¹⁰⁰ conduisant à l'évaluer dans l'amylose AL. Il a ensuite été testé en première ligne, dans l'étude ANDROMEDA, une étude de phase III, contrôlée randomisée, parue en 2020. Cette étude comparait l'association VCD avec le DARATUMUMAB par voie SC au traitement de référence le VCD. Les résultats ont montré une efficacité de la quadruple association avec 91% de réponse hématologique globale dont 78,5% de VGPR ou mieux (53,3% de RC), contre 49,2% dans le groupe VCD (18% de RC – P < 0,001). La réponse cardiaque était aussi meilleure avec 41,5% dans le groupe D-VCD et 22,2% dans le groupe contrôle. Enfin il y avait 53% de réponse rénale dans le groupe D-VCD et 23,9% dans le groupe contrôle.¹⁰¹ La toxicité par voie sous-cutanée a bien diminué dans cette étude avec seulement 7,5% d'effets secondaires non graves. De plus les résultats semblent similaires en cas de translocation t(11 ;14) et de cardiopathie amyloïde stade III.

Cette association a obtenu l'AMM en première ligne chez les patients ayant une amylose AL.^{102 103}

ISATUXIMAB - SARCLISA©

L'ISATUXIMAB est un anticorps monoclonal IgG1k également, qui se lie avec une grande affinité au CD38 exprimé sur les plasmocytes dans l'amylose AL. Il s'est avéré efficace et bien toléré dans le myélome récidivant et réfractaire, en monothérapie ou en association. Il a été utilisé en 2020 dans une étude de phase II en monothérapie dans l'amylose en rechute ou réfractaire avec 77% de réponse hématologique globale (3% CR, 19% VGPR, 20% PR).¹⁰⁴

6. Inhibiteur du BCL-2 : VENETOCLAX - VENCLYXTO©

Comme rappelé précédemment, nous retrouvons dans environ 50% des cas une translocation t(11 ; 14) chez les patients porteurs d'une amylose AL.⁶⁸ Nous avons également déjà expliqué qu'en cas de translocation t(11 ; 14), les traitements à base de BORTEZOMIB étaient moins efficaces et qu'il fallait préférer les traitements par MELPHALAN DEXAMETHASONE. Le DARATUMUMAB quant à lui donne de bons résultats chez ces patients porteurs de la translocation.

Cette translocation semble augmenter la sensibilité aux inhibiteurs du BCL-2, comme le VENETOCLAX. Il a déjà été démontré dans le myélome que les patients porteurs d'une translocation t(11 ; 14) ont plus d'expressions des marqueurs de la lignée B et donc sont plus sensibles au VENETOCLAX, donnant de bons résultats hématologiques.¹⁰⁵

Enfin, il existe déjà de nombreuses observations isolées prometteuses concernant l'utilisation combinée du DARATUMUMAB et du VENETOCLAX chez les patients porteurs d'une translocation t(11 ; 14).¹⁰⁶

7. Anticorps dirigé contre les dépôts amyloïdes : BIRTAMIMAB

Le BIRTAMIMAB (NEOD001) est un anticorps monoclonal IgG1 qui est dirigé contre un épitope commun des chaînes légères lambda et kappa lorsqu'elles sont mal repliées. Ce traitement permet de diminuer les dépôts insolubles au niveau des organes et neutraliser les composants toxiques encore solubles.^{107 108}

La médiane de survie des patients ayant un score de Mayo Clinic stade IV est de 5,8 mois avec 14% de survie à 5 ans. Le premier traitement approuvé par la FDA dans le traitement de l'amylose AL nouvellement diagnostiquée, l'association DaraVCD, n'a pas été testé chez les patients ayant une cardiopathie stade IIIb (les patients étaient exclus de l'étude).

En 2022, l'étude VITAL a comparé l'utilisation du BIRTAMIMAB en association au traitement de référence contre le traitement de référence, chez les patients ayant une amylose AL nouvellement diagnostiquée et une atteinte cardiaque importante (NT pro BNP compris entre 650 et 8500 pg/mL). Cette étude a été arrêtée précocement pour futilité.

Dans l'analyse, il était retrouvé une tendance en faveur du groupe traité par BIRTAMIMAB sur le critère primaire composite, dont les auteurs ont supposé qu'elle été due à un effet chez les patients les plus avancés (stade IV). Dans ce contexte, les auteurs ont analysé dans une étude

post-hoc les patients qui étaient stade IV, et ont trouvé un effet significatif du BIRTAMIMAB contre placebo.¹⁰⁹ Une étude de phase III est en cours.

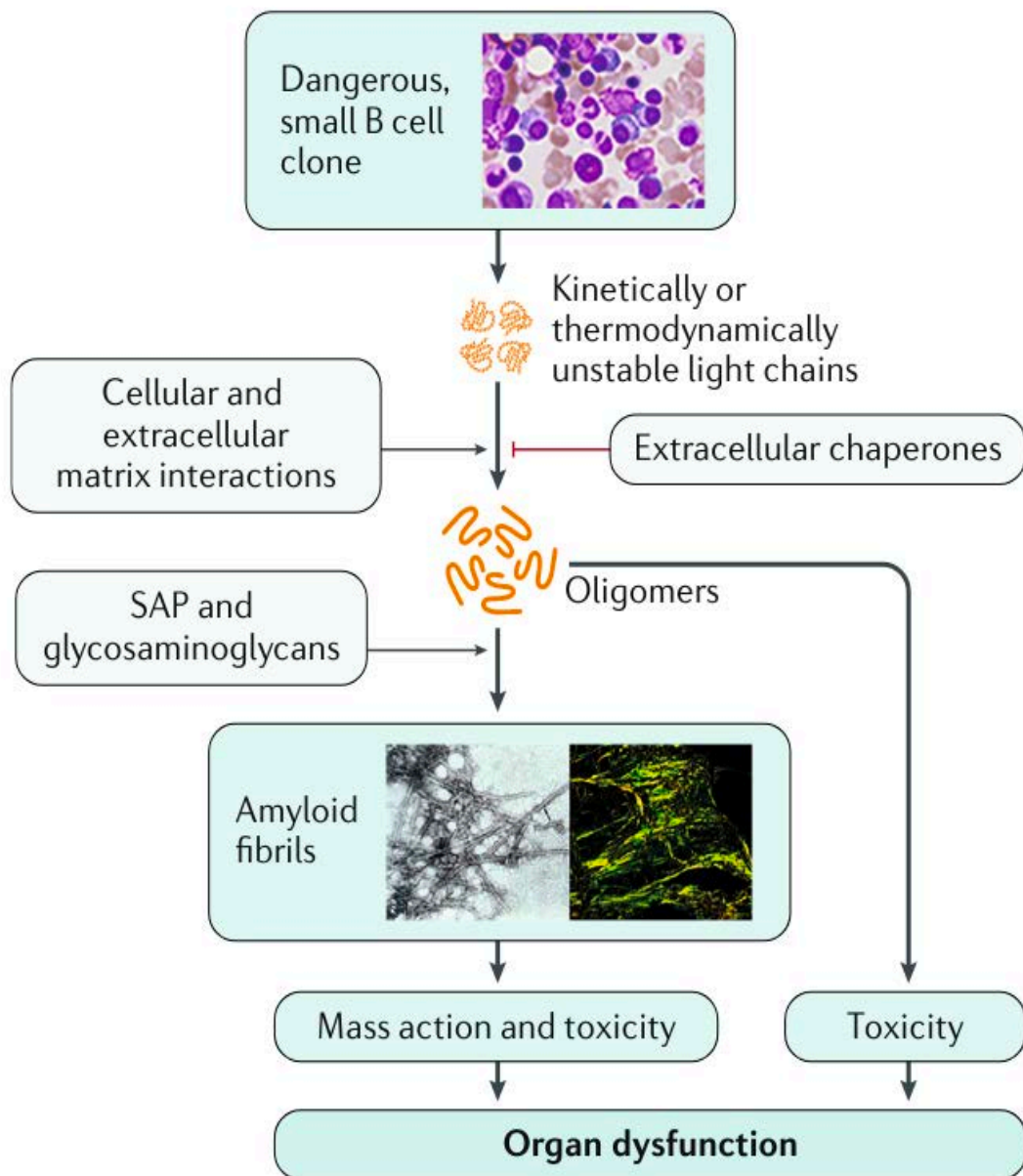


Figure 1 : Voies schématiques impliquées dans la formation des fibrilles amyloïdes AL
Illustration extraite de « Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis – Nature »

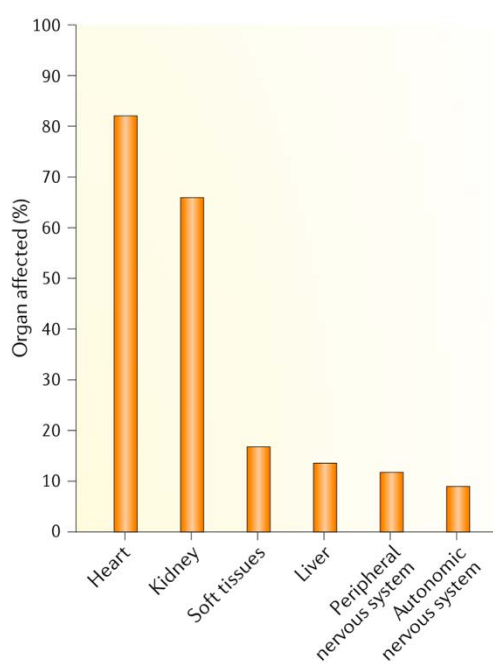


Figure 2 : Atteintes cliniques au cours de l'amylose AL.

Illustration tirée de « Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis – Nature »

| | Markers and Cutoffs | Stages | Median OS, Months | HR for OS |
|--------------------------------|---|---|-------------------|-----------|
| Cardiac | | | | |
| Mayo 2004 [6] | NT-proBNP > 332 ng/L BNP > 81 ng/L cTnT > 0.035 ng/mL (cTnl > 0.01 ng/mL) | I: no marker above the cutoff | 130 | Reference |
| | | II: one marker above the cutoff | 54 | 2.3 |
| | | III: both markers above the cutoff | 10 | 6.4 |
| European modification [7] | Like Mayo 2004 Mayo III is divided into two groups NT-proBNP > 8500 ng/L (or BNP 700 ng/L) | I | 130 | Reference |
| | | II | 54 | 2.4 |
| | | IIIa: both markers above the cutoff and NT-proBNP < 8500 ng/L | 24 | 4.2 |
| | | IIIb: Mayo stage III and NT-proBNP > 8500 ng/L | 4 | 11.3 |
| Cardiac + Tumor-related | | | | |
| Mayo 2012 [8] | NT-proBNP > 1800 ng/L cTnT > 0.25 ng/mL dFLC > 180 mg/L | I: no marker above cutoff | 130 | Reference |
| | | II: 1 marker above cutoff | 72 | 1.8 |
| | | III: 2 markers above cutoff | 24 | 3.7 |
| | | IV: 3 markers above cutoff | 6 | 7.1 |

Figure 3 : Score Mayo Clinic 2004 puis réactualisé en 2012.

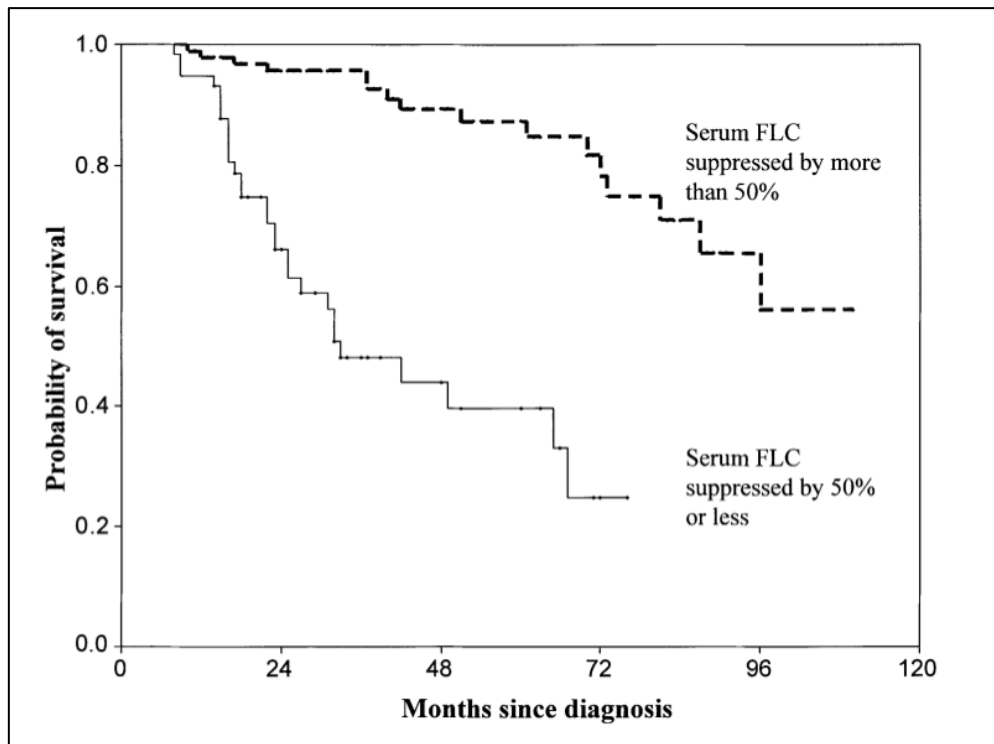


Figure 4 : Kaplan-Meier comparant la survie des patients ayant une diminution des chaînes légères de plus de 50% (ligne épaisse, pointillée), et des patients n’ayant pas de diminution des chaînes légères de plus de 50% (ligne continue).
 Figure extraite à Palladini *et al.*

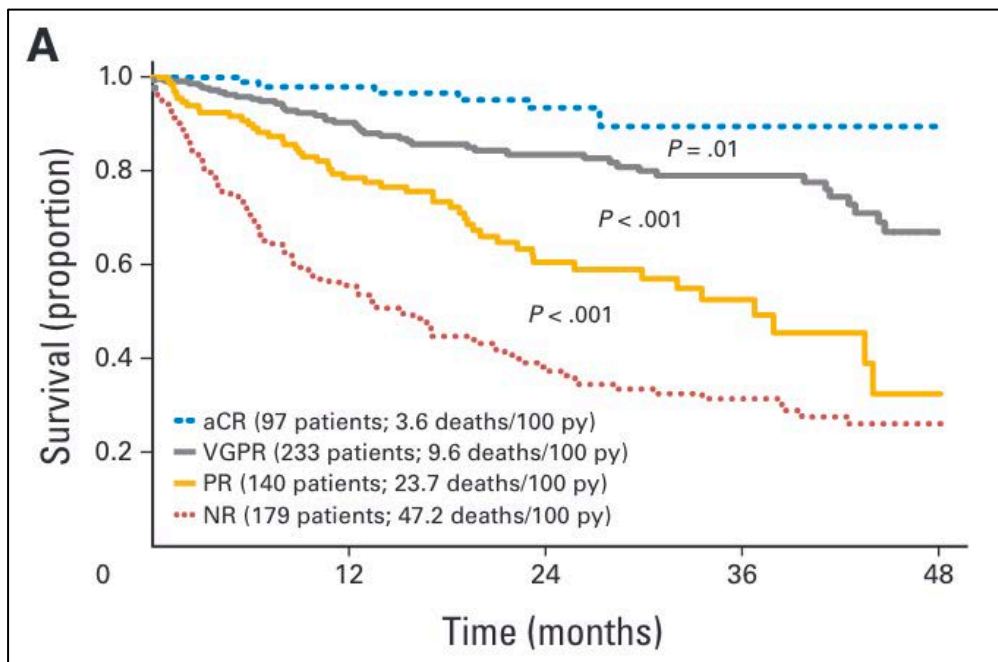


Figure 5 : Kaplan-Meier comparant la survie des patients en fonction de la réponse hématologique. CR = réponse complète hématologique, VGPR : Très bonne réponse partielle hématologique, PR : Réponse partielle hématologique, NR : pas de réponse
 Figure empruntée à Palladini *et al.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Gertz, M. A. & Dispenzieri, A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* **324**, 79 (2020).
2. Ke, P. C. *et al.* Half a century of amyloids: past, present and future. *Chem. Soc. Rev.* **49**, 5473–5509 (2020).
3. Picken, M. M. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol.* **143**, 322–334 (2020).
4. Yakupova, E. I., Bobyleva, L. G., Vikhlyantsev, I. M. & Bobylev, A. G. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci. Rep.* **39**, BSR20181415 (2019).
5. Baker, K. R. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* **18**, 27–35 (2022).
6. Nativi-Nicolau, J. N., Karam, C., Khella, S. & Maurer, M. S. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail. Rev.* **27**, 785–793 (2022).
7. Ruberg, F. L. & Berk, J. L. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* **126**, 1286–1300 (2012).
8. Muchtar, E. *et al.* Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J. Intern. Med.* **289**, 268–292 (2021).
9. Kyle, R. A. Amyloidosis: a convoluted story: Historical Review. *Br. J. Haematol.* **114**, 529–538 (2001).
10. Iadanza, M. G., Jackson, M. P., Hewitt, E. W., Ranson, N. A. & Radford, S. E. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19**, 755–773 (2018).
11. Hill, M. M. *et al.* The Clinical Impact of Proteomics in Amyloid Typing. *Mayo Clin. Proc.* **96**, 1122–1127 (2021).

12. Arosio, P. *et al.* Kinetic analysis reveals the diversity of microscopic mechanisms through which molecular chaperones suppress amyloid formation. *Nat. Commun.* **7**, 10948 (2016).
13. Merlini, G. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. (2018).
14. Nishitsuji, K. Sulfated glycosaminoglycans in protein aggregation diseases. *Glycoconj*
15. 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).
16. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014-
cracking the glass ceiling of early death
17. Von Hutten, H. *et al.* Prevalence and Origin of Amyloid in Kidney Biopsies. *Am. J. Surg. Pathol.* **33**, 1198–1205 (2009).
18. Said, S. M. *et al.* Renal Amyloidosis: Origin and Clinicopathologic Correlations of 474 Recent Cases. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1515–1523 (2013).
19. Kyle, R. A. *et al.* A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N. Engl. J. Med.* **346**, 564–569 (2002).
20. Basset, M. Nonlymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis.
21. Madan, S. *et al.* Clinical Features and Treatment Response of Light Chain (AL) Amyloidosis Diagnosed in Patients With Previous Diagnosis of Multiple Myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **85**, 232–238 (2010).
22. Palladini, G. *et al.* The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J.* **13**, 19 (2023).

23. Gurung, R. & Li, T. Renal Amyloidosis: Presentation, Diagnosis, and Management. *Am. J. Med.* **135**, S38–S43 (2022).
24. Dispenzieri, A. *et al.* Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* **22**, 3751–3757 (2004).
25. Dang, D. *et al.* Gateway and journey of patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* **7**, 2418–2430 (2020).
26. Kyle, Robert A., Morie A. Gertz, Philip R. Greipp, Thomas E. Witzig, John A. Lust, Martha Q. Lacy, et Terry M. Therneau. « A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine ». *New England Journal of Medicine* 336, n° 17 (24 avril 1997): 1202-7.
27. Dispenzieri, A. *et al.* Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* **107**, 3378–3383 (2006).
28. Wu, H., L’Imperio, V., Rossi, M., Kapp, M. E. & Paueksakon, P. Differences between κ and λ light chain amyloidosis analyzed by a pathologic scoring system. *Am. J. Clin. Pathol.* aqad017 (2023) doi:10.1093/ajcp/aqad017.
29. 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).
30. Palladini, G. *et al.* Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation* **107**, 2440–2445 (2003).
31. Merlini, G., Seldin, D. C. & Gertz, M. A. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J. Clin. Oncol.* **29**, 1924–1933 (2011).
32. 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)

33. Merlini, G., Seldin, D. C. & Gertz, M. A. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J. Clin. Oncol.* **29**, 1924–1933 (2011).
34. Palladini, G. *et al.* Urinary albumin to creatinine ratio n diagnosis and risk stratification of renal AL amyloidosis. *Amyloid* **24**, 68–69 (2017).
35. Buss, S. J. *et al.* Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1067–1076 (2012).
36. Kristen, A. V. *et al.* Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood* **116**, 2455–2461 (2010).
37. Dispenzieri, A. *et al.* Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *The Lancet* **361**, 1787–1789 (2003).
38. Wong, S. W. *et al.* Outcome of Patients With Newly Diagnosed Systemic Light-Chain Amyloidosis Associated With Deletion of 17p. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **18**, e493–e499 (2018).
39. Kourelis, T. V. *et al.* Coexistent Multiple Myeloma or Increased Bone Marrow Plasma Cells Define Equally High-Risk Populations in Patients With Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* **31**, 4319–4324 (2013).
40. 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).
41. Fotiou, D., Theodorakakou, F. & Kastiris, E. Biomarkers in AL Amyloidosis. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 10916 (2021).
42. Palladini, G. *et al.* The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* **116**, 3426–3430 (2010).

43. Lachmann, H. J. *et al.* Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy: *Measurement of Serum Free Light Chains in AL Amyloidosis. Br. J. Haematol.* **122**, 78–84 (2003).
44. Palladini, G. *et al.* Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* **107**, 3854–3858 (2006).
45. Sidana, S. *et al.* Revisiting complete response in light chain amyloidosis. *Leukemia* **34**, 1472–1475 (2020).
46. Manwani, R. *et al.* Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* **103**, e165–e168 (2018).
47. Santhorawala, V. High-Dose Melphalan and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Amyloidosis. *Acta Haematol.* **143**, 381–387 (2020).
48. Comenzo, R. *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).
49. Skinner, M. *et al.* High-Dose Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with AL Amyloidosis: An 8-Year Study. *Ann. Intern. Med.* **140**, 85 (2004).
50. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation long-term results in a series of 421 patients
51. Santhorawala, V. *et al.* Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* **126**, 2345–2347 (2015).
52. Jaccard, A. *et al.* Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Versus Oral Melphalan and High-Dose Dexamethasone in Patients with AL (Primary) Amyloidosis: Results of the French Multicentric Randomized Trial (MAG and IFM Intergroup). *Blood* **106** (2005).

53. Arnaud, J. *et al.* High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* (2007).
54. Bochtler, T. *et al.* Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. *Blood* **128**, 594–602 (2016).
55. protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins : PNDS 2023 amylose AL.
56. Skinner, M. *et al.* Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: A randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am. J. Med.* **100**, 290–298 (1996).
57. 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).
58. Palladini, G. *et al.* A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis: Short Report. *Br. J. Haematol.* **113**, 1044–1046 (2001).
59. 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).
60. Palladini, G. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* **103**, 2936–2938 (2004).
61. Oliva, L. *et al.* The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood* **129**, 2132–2142 (2017).
62. 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).

63. Kastritis, E. *et al.* Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* **92**, 1351–1358 (2007).
64. Reeder, C. B. *et al.* Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* **23**, 1337–1341 (2009).
65. 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).
66. 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).
67. Kastritis, E. *et al.* Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* **38**, 3252–3260 (2020).
68. Dumas, B., Yameen, H., Sarosiek, S., Sloan, J. M. & Sanchorawala, V. Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen. *Amyloid* **27**, 244–249 (2020).
69. Bochtler, T. *et al.* Translocation t(11;14) Is Associated With Adverse Outcome in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis When Treated With Bortezomib-Based Regimens. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1371–1378 (2015).
70. Bochtler, T. *et al.* Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid* **21**, 9–17 (2014).
71. Rosenthal, A. *et al.* Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? *Blood Cancer J.* **6**, e384–e384 (2016).
72. Muchtar, E. & Gertz, M. A. Clinical trials evaluating potential therapies for light chain (AL) amyloidosis. *Expert Opin. Orphan Drugs* **5**, 655–663 (2017).

73. Muchtar, E., Gertz, M. A. & Magen, H. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* **96**, 564–577 (2016).
74. Ravichandran, S. *et al.* A phase 1b dose-escalation study of carfilzomib in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Amyloid* 1–7 (2023)
75. Yamamoto, S. & Egashira, N. Pathological Mechanisms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 888 (2021).
76. Cole, D. C. & Frishman, W. H. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol. Rev.* **26**, 122–129 (2018).
77. Kumar, S. K. *et al.* Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* **15**, 1503–1512 (2014).
78. Moreau, P. *et al.* Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1621–1634 (2016).
79. Santhorawala, 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).
80. Dispenzieri, A. *et al.* A randomized phase 3 study of ixazomib–dexamethasone versus physician’s choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia* **36**, 225–235 (2022).
81. Lu, G. *et al.* The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins. *Science* **343**, 305–309 (2014).
82. Jelinek, T., Kufova, Z. & Hajek, R. Immunomodulatory drugs in AL amyloidosis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **99**, 249–260 (2016).
83. Dispenzieri, A. *et al.* Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid* **10**, 257–261 (2003).

84. Palladini, G. *et al.* The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* **105**, 2949–2951 (2005).
85. Venner, C. P. *et al.* A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* **28**, 2304–2310 (2014).
86. Dispenzieri, A. *et al.* The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* **109**, 465–470 (2007).
87. Santhorawala, V. *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* **109**, 492–496 (2007).
88. 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).
89. Gatt, M. E. & Palladini, G. Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Br. J. Haematol.* **160**, 582–598 (2013).
90. 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).
91. Batts, E. D., Santhorawala, V., Hegerfeldt, Y. & Lazarus, H. M. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk. Lymphoma* **49**, 1108–1115 (2008).
92. Chen, C. *et al.* Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **146**, 164–170 (2009).
93. Dispenzieri, A. *et al.* Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* **119**, 5397–5404 (2012).

94. Palladini, G., Milani, P., Rosin, M. V., Foli, A. & Merlini, G. High-Dose Pomalidomide and Dexamethasone Induce Rapid Responses In Patients With AL Amyloidosis Exposed To Alkylators, Immune Modulatory Drugs, and Proteasome Inhibitors. *Blood* **122**, 288–288 (2013).
95. Lokhorst, H. M. *et al.* Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1207–1219 (2015).
96. Muchtar, E. *et al.* The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood* **129**, 82–87 (2017).
97. Muchtar, E. *et al.* The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood* **129**, 82–87 (2017).
98. Kaufman, G. P. *et al.* Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* **130**, 900–902 (2017).
99. Sanchorawala, V. *et al.* Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood* **135**, 1541–1547 (2020).
100. Plesner, T. *et al.* Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* **128**, 1821–1828 (2016).
101. Kastritis, E. *et al.* Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **385**, 46–58 (2021).
102. Wechalekar, A. D. *et al.* Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* **30**, 3–17 (2023).
103. Muchtar, E. *et al.* Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin. Proc.* **96**, 1546–1577 (2021).
104. Parker, T. L. *et al.* A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for Patients with Previously Treated AL Amyloidosis (SWOG S1702; NCT#03499808). *Blood*

105. Gupta, V. A. *et al.* Venetoclax sensitivity in multiple myeloma is associated with B-cell gene expression. *Blood* **137**, 3604–3615 (2021).
106. Ghilardi, G. *et al.* Venetoclax plus daratumumab induce hematological CR and organ response in an AL amyloidosis patient with t(11;14). *Amyloid* **26**, 173–174 (2019).
107. Wall, J. S. *et al.* AL Amyloid Imaging and Therapy with a Monoclonal Antibody to a Cryptic Epitope on Amyloid Fibrils. *PLoS ONE* **7**, e52686 (2012).
108. Renz, M. *et al.* 2A4 binds soluble and insoluble light chain aggregates from AL amyloidosis patients and promotes clearance of amyloid deposits by phagocytosis. *Amyloid* **23**, 168–177 (2016).
109. Gertz, M. A. *et al.* Birtamimab plus standard of care in light chain amyloidosis: the phase 3 randomized placebo-controlled VITAL trial. *Blood J.* blood.2022019406 (2023) doi:10.1182/blood.2022019406.
110. Kumar, N. *et al.* Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 278 (2022).

Epidemiology of systemic light chain amyloidosis: an experience in Toulouse (2006-2022)

Running title: Epidemiology of Light chain amyloidosis in Toulouse

Authors and affiliations:

Rémi Engel¹, Alexis Piedrafita^{1,2}, Dominique Chauveau^{1,2,3}, Magali Clombat⁴, Émilie Pezet¹,
Aurélie Rigal¹, Marianne Alwan¹ and Antoine Huart¹

¹ Nephrology and Organ Transplant Department, CHU Toulouse, France.

² Laboratory of Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases - Inserm/UPS UMR 1297

³ Université Paul Sabatier Toulouse III, France.

⁴ Pathology Department, CHU Toulouse, France

Corresponding Author:

huart.a@chu-toulouse.fr

Département de Néphrologie-Dialyse-Transplantation d'Organes

CHU de Toulouse, 1 av Jean Poulhès

31059 Toulouse Cedex 9

Word count: 6024 words

Abstract

Introduction : L'amylose AL est une maladie rare mais émergente. Le parcours de soins et les pratiques ont beaucoup changé ces deux dernières décennies avec l'avènement des nouvelles thérapeutiques, entraînant une amélioration du pronostic des patients. L'objectif de ce travail est de réactualiser les données épidémiologiques concernant ces patients atteints d'amylose AL.

Méthode : Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons recueilli les données démographiques, cliniques et thérapeutiques (de réponses aux différents traitements). Nous les avons ensuite comparées aux données actuelles de la littérature.

Résultats : De janvier 2006 à décembre 2022, 128 patients ayant une amylose AL et hospitalisés au CHU de Toulouse ont été inclus. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans avec 54% d'hommes. L'atteinte rénale était présente dans 75% des cas et diminue au fur et à mesure du temps, à l'inverse de l'atteinte cardiaque (>75% désormais). Le taux de réponse (VGPR + RC) est de 65% en première ligne, et 55% en deuxième ligne, tous traitements confondus. Les meilleurs résultats sont observés avec l'association DaraVCD. La médiane de survie globale à 10 ans est de 75%, indépendamment du traitement utilisé. Nous n'avons pas réussi à identifier de nouveaux marqueurs prédictifs de mortalité que les biomarqueurs déjà connus (NT-proBNP et troponines).

Conclusion : Le profil des patients a évolué entre 2006 et 2022 avec l'émergence d'atteinte cardiologique au premier plan. Nous assistons à une diminution de l'errance diagnostique. La survie globale ne semble pas avoir augmenté au sein de notre cohorte mais est élevée à 11,5 ans. Nos résultats sont similaires à ce qui est publié actuellement dans la littérature internationale.

Mots clefs : ASCT; bortezomib; daratumumab; épidémiologie; amylose à chaînes légères (AL); melphalan; survie.

Introduction

L'amylose à chaînes légères (AL) est une maladie rare mais émergente. Elle est associée à la présence d'un clone plasmocytaire (la plupart du temps) qui se trouve généralement dans la moelle osseuse et sécrète en quantité anormalement élevée une chaîne légère lambda ou kappa, éventuellement associée à une immunoglobuline complète monoclonale. Les chaînes légères, dans des conditions bien particulières, forment des fibrilles insolubles, qui ont la capacité de se déposer dans le secteur extracellulaire et occasionnent des dysfonctions d'organes, provoquant un grand spectre de manifestations cliniques.^{1 2} La présentation clinique est peu spécifique et dépend des organes atteints, rendant le diagnostic difficile.^{3 4}

L'amylose AL est « précédée » de manière générale, par une MGUS, qui expose au risque d'évolution vers une amylose AL de 1% par an.⁵ Il est également démontré que le risque de développer une amylose AL augmente de façon proportionnelle avec l'âge, avec un âge médian au moment du diagnostic de 64 ans dans la plupart des grandes séries.⁶ Le sex-ratio reste globalement stable au cours du temps avec un rapport de 59 hommes pour 100 amyloses AL.⁷ Dans les cohortes historiques, l'incidence était estimée aux États-Unis à 9 cas par million d'habitants et par an.⁶ Avec une meilleure reconnaissance de la pathologie, l'amélioration des outils diagnostiques et la meilleure gestion des différentes thérapeutiques, une augmentation de prévalence est observée à 15,5 cas par million d'habitants en 2007 contre 40,5 cas par million d'habitants en 2015. L'incidence quant à elle a évolué de 9 à 14 cas par million d'habitants et par an sur la même période.⁶

Lorsque l'amylose est liée à une dyscrasie plasmocytaire, les molécules ayant fait leurs preuves et étant validées dans le myélome sont également efficaces dans le traitement de l'amylose AL. La survie quant à elle, diffère, car le pronostic est rapidement fatal en cas d'atteinte cardiaque grave amyloïde (50% des cas environ).⁸ Historiquement, un patient ayant une amylose AL cardiaque sévère sans traitement, avait une espérance de vie inférieure à 6 mois.⁹ Aujourd'hui, avec les nouvelles thérapeutiques, en particulier les anticorps anti CD38, plus de 90% des patients sont en réponse complète (RC) ou en très bonne réponse hématologiques (VGPR), avec des survies à 24 mois supérieure à 80% (non étudié dans les stade IIIB).¹⁰

L'objectif de ce travail est de dresser un compte rendu de l'amylose AL sur le bassin Toulousain, afin d'apprécier notre pratique courante et quotidienne. Ceci permettra de mettre à jour les données épidémiologiques régionales, de faire un état des lieux du parcours de soins et de comparer nos résultats à ce qui est publié dans la littérature.

Méthode

TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique dans la région sud-ouest de la France en Occitanie, chez des patients résidant à Toulouse et ses environs principalement, ayant eu un diagnostic d'amylose AL, hospitalisé dans le service de Néphrologie avec atteinte au moins rénale ou cardiaque, ayant été pris en charge à un moment donné dans l'histoire de la maladie au sein du Centre hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2022.

PROVENANCE DES DONNEES

La population de cette étude provient de la cohorte toulousaine des amyloses AL dont l'identification est issue de plusieurs sources croisées :

- La base de données Maladies Rares transmise à BaMaRa entretenue par les assistantes de recherche clinique incluses dans notre équipe, permettant de recenser les patients atteints de maladies rénales rares dont l'amylose AL.
- La base de données d'Oncomip onco-Occitanie, un dispositif spécifique régional du Plan cancer mis en place depuis 2004 qui permet d'accompagner, fédérer et coordonner les différents acteurs de la cancérologie en Occitanie afin d'améliorer les pratiques et le parcours de soins des patients. Cette base recense toutes les réunions de concertations pluridisciplinaires des patients ayant un diagnostic d'amylose AL.
- La base de données chimioweb qui est un logiciel déployé à l'Oncopole et au CHU de Toulouse permettant de prescrire les chimiothérapies et les immunothérapies pour nos patients atteints d'amylose AL, de myélome et autres maladies dysimmunitaires nécessitant des traitements spécifiques.
- Une sélection des patients a été fait également grâce aux files actives des différents praticiens des services médicaux prenant en charge des patients atteints d'amylose AL, essentiellement la néphrologie et la cardiologie.

Après établissement d'une seule et unique base de données, permettant la suppression des dossiers erronés et l'harmonisation des doublons, une analyse de chaque dossier a été effectuée permettant de vérifier les critères d'inclusions et de non-inclusions dans l'étude.

Les données analysées ont été recueillies dans le cadre de soins courants conformément aux bonnes pratiques cliniques.

CRITERES D'INCLUSION ET NON-INCLUSION

Les critères d'inclusions concernant notre étude incluent, un diagnostic d'amylose AL systémique établie entre le 1^{er} janvier 2006 et avant le 31 décembre 2022. Le diagnostic de l'amylose AL étant histologique, nous devons avoir une preuve histologique (rénale ou extra-rénale) d'amylose AL. Le diagnostic d'amylose AL a été établi par une anatomopathologiste de référence (Dr COLOMBAT Magali) sur les données de la microscopie optique, de l'immunofluorescence, de l'ultrastructure et parfois de la protéomique. Il fallait avoir 18 ans ou plus au diagnostic de la maladie.

Les patients ayant une amylose AL avant 2006, moins de 18 ans ou ne présentant pas, d'atteinte rénale ou rénale, ne pouvaient pas être inclus dans cette étude. Les patients ayant une amylose IgM ont été exclus de l'étude car la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique est différente.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES RECUEILLIES

Nous avons récolté dans un premier temps les données démographiques habituelles : sexe, âge, poids, taille et indice de masse corporelle (IMC). Puis les données cliniques concernant les facteurs de risques cardiovasculaires et les maladies rénales antérieures au diagnostic comme : l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'arythmie cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, la protéinurie. Nous avons également recueilli les informations concernant la date du diagnostic et la date de la fin de suivi, les atteintes cliniques au moment du diagnostic (symptômes généraux, rénaux, cardiaques, neurologiques, gastro-hépatiques, hémostatiques). La présence d'une hémopathie sous-jacente. Les données biologiques multiples courantes au diagnostic : paramètres rénaux (débit de filtration glomérulaire, créatininémie, hématurie, protéinurie, albuminémie), cardiaques (NT-proBNP, troponines), hépatiques, hématologiques (immunoélectrophorèses des protéines sériques – IEPS), pic monoclonal, chaînes légères kappa et lambda. Les données de cytogénétiques. Nous avons recueilli les paramètres échocardiographiques : fonction ventriculaire gauche, *strain* longitudinal global du ventricule gauche, épaisseur du septum interventriculaire, volume télédiastolique, valvulopathie associée. Enfin les données anatomopathologiques concernant les biopsies réalisées et plus spécifiquement l'histologie rénale.

Dans un deuxième temps, nous avons recensé les données concernant le traitement (type de chimiothérapie ou d'immunothérapie introduite) et la réponse au traitement de première ligne, le relevé des chaînes légères mensuel pendant la première année, et le relevé trimestriel de l'albuminémie, protéinurie, créatininémie, troponines et NT-proBNP la première année. La

variation du pic monoclonal, s'il existe, n'est relevée qu'à la fin de la première ligne. Nous avons récolté également le type de réponse au traitement et le délai avant récurrence, si elle existe. Dans un dernier temps, nous avons également relevé, concernant les lignes de traitements ultérieurs en cas d'amylose AL réfractaire ou en rechute, le type de chimiothérapie/immunothérapie utilisé. Le recueil intègre les chaînes légères, le pic, de l'albuminémie, protéinurie, créatininémie, troponines, NT-proBNP, n'a été recueilli qu'à la fin du traitement. Enfin nous avons caractérisé rétrospectivement les types de réponses en fonction des lignes, les délais avant récurrence et les causes de décès en cas de survenue.

ANALYSES STATISTIQUES

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (v4.3.1) en utilisant l'interface RStudio (v1.1.463) et plusieurs packages additionnels : survival, survminer, stringr, readxl, pROC, ggplot2. Les variables quantitatives ont été représentées par leur moyenne arithmétique et leur déviation standard m (Sd $n-1$). Les variables qualitatives ont été représentées par le nombre et le pourcentage correspondant n (%). Les comparaisons entre deux groupes ont été menées en utilisant le test d'Aspin-Welch (variables quantitatives) ou de Fisher exact (variables qualitatives). L'association entre des variables qualitatives a été conduite en utilisant le test de Fisher exact. Les analyses sur la mortalité ont reposé sur des analyses de survie conduites à l'aide des packages survival et survminer. La survie a été estimée par méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie entre différents groupes a été opérée à l'aide du test du log rank. L'effet de certaines variables sur la survie a été estimé par des modélisations de Cox (en vérifiant notamment l'hypothèse des risques proportionnels). L'effet de certaines variables qualitatives sur le risque de rechute a été estimé par régression logistique en base logit. L'évaluation des performances prédictive de la troponine et des proBNP, avec ou sans indexation sur la créatininémie, a été réalisée par mesure de l'aire sous la courbe ROC à l'aide du package pROC. L'ensemble des graphiques ont été réalisés à l'aide des packages ggplot2 et survminer.

Résultats

Population étudiée :

Un total de 128 patients atteints d'une amylose AL avec au moins une atteinte rénale ou cardiaque ont été inclus dans l'étude entre janvier 2006 et décembre 2022. Cent quarante patients ayant une amylose AL ont été recensés au CHU de Toulouse dont 12 présentaient une amylose IgM (critère d'exclusion).

La prévalence et l'incidence augmentent au sein de notre cohorte (figure 1).

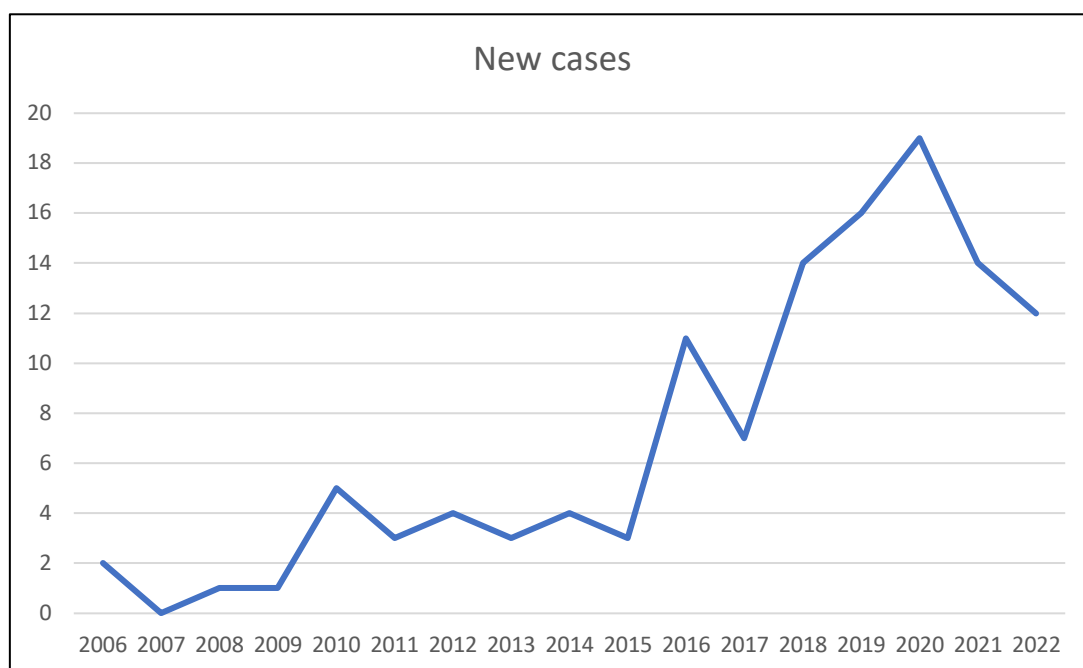


Figure 1: Incidence of systemic AL amyloidosis at Toulouse University Hospital

Les caractéristiques démographiques et clinicobiologiques sont décrites dans le tableau 1 et 2.

L'âge médian de cette cohorte au diagnostic est de 69,7 ans avec des extrêmes allant de 40 ans à 89 ans. On compte 54% d'hommes pour 46 % de femmes soit un sex-ratio à 1,27. L'IMC médian est de 23,7 (Figure 2).

| Table 1: Demographic and pathological characteristics of patients in the Toulouse cohort | | | | | |
|---|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Characteristics | All patients =128 patients | MD = 39 (30,7%) | VCD = 51 (40,1%) | Dara-VCD = 16 (12,5%) | Other = 22 (16,7%) |
| Age (median) yr | 69,7 (40-89) | 69 | 69 | 69,5 | 69 |
| Sex – No. (%) | | | | | |
| Male | 68 (53,9) | 12 (30,7) | 28 (54,9) | 7 (43,7) | 8 (36,4) |
| Female | 59 (46,1) | 27 (69,3) | 23 (45,1) | 9 (56,3) | 14 (63,6) |
| Time to diag (day) | 58,5 | 61 | 46 | 19 | 77 |
| Clinical Organs involved – No (%) | | | | | |
| Kidney | 97 (75,7) | 33 (84,6) | 42 (71,2) | 8 (50%) | 14 (63,6) |
| Heart | 89 (69,5) | 14 (35,9) | 35 (68,6) | 13 (81,25) | 13 (59,1) |
| Nervous | 35 (27,3) | 10 (25,6) | 16 (31,4) | 4 (25) | 5 (22,8) |
| General | 62 (48,4) | 17 (43,6) | 25 (49) | 9 (56,6) | 11 (50) |
| Others | | | | | |
| sCr (µmol/L) – median (Q1-Q3) | 98,5 (73-134,5) | 102 (60-148) | 99,5 (73-130,75) | 94,5 (77,75-142,5) | 95,5 (84,5-121,75) |
| Alb (g/L) – median (Q1-Q3) | 29,5 (21,25-37) | 30,5 (21,75-37,25) | 27 (20,25-33,75) | 34,5 (28,5-38,25) | 31 (18-29) |
| Pu (g/g) – median (Q1-Q3) | 2,9 (0,45-6) | 4 (2,03-5,45) | 2,45 (0,64-6,1) | 0,57 (0,25-2,45) | 2,46 (0,2-7,8) |
| NT-proBNP (pg/mL)– median (Q1-Q3) | 2019 (362-5307,2) | 377 (101-800) | 3526,5 (1234,5-6832,5) | 3771,5 (2710,5-5741,25) | 1628,5 (384,5-6297,25) |
| NT-proBNP > 8500 pg/mL – No. (%) | 13 (10,1) | 0 | 9 (17,6) | 2 (12,5) | 2 (9,1) |
| Mayo clinic | | | | | |
| 1 | 27 (21,01) | 14 (35,9) | 8 (15,7) | 2 (0,125) | 3 (13,64) |
| 2 | 19 (14,84) | 10 (25,6) | 5 (9,8) | 1 (6,25) | 4 (18,18) |
| 3a | 52 (40,6) | 5 (12,8) | 25 (49,1) | 11 68,75 | 11 (50) |
| 3b | 13 (10,1) | 0 | 9 (17,6) | 2 (12,5) | 2 (9,1) |
| CL involved – No. (%) | | | | | |
| Kappa | 34 (26,6) | 12 (30,8) | 12 (23,5) | 3 (18,75) | 4 (18,2) |
| Lambda | 86 (67,9) | 24 (61,5) | 38 (74,5) | 13 (81,25) | 9 (40,9) |
| CL (mg/L) – median (Q1-Q3) | 172 (60,8-442,5) | 83,5 (44,35-181,25) | 250 (126,1-569,1) | 251,4 (141,7-547,8) | 179,6 (49,9-578) |
| dFLC baseline (mg/l) – median (Q1-Q3) | 153,76 (48,41-449,42) | 64 (26-145,4) | 224 (123-551,7) | 248,7 (116,2-930,8) | 153,76 (36-539,1) |
| Myeloma – No. (%) | 41 (32,1) | 5 (12,8) | 22 (42,13) | 5 (31,25) | 8 (36,4) |
| FEVG – No. (%) | 60 (55-65) | 62 (55-66) | 57,5 (54-63,75) | 59,5 (53,25-63,5) | 64 (60-70,5) |
| SIV (mm) – median (Q1-Q3) | 13 (10,5-15) | 11 (9,25-13) | 13 (11-15) | 14 (12,9-15) | 12,5 (12-15) |
| t(11;14) - No. (%) | 14 (18,9) | 1 (6,7) | 4 (12,5) | 3 (25) | 6 (40) |

sCR : creatinine rate, Alb : albumine rate, Pu : proteinuria, LC : light chain, dFLC : difference between free light chain, LVEF : Left ventricular ejection fraction, SIV : interventricular septum, t(11;14) : translocation (11,14). Score Mayo Clinic: I: NT pro BNP < 332 pg/mL, troponins < 0,01 ng/L, II : one of the precedent value positive, IIIa : both of the values are positive with NT pro BNP < 8500 pg/ml, IIIb : with NR-proBNP > 8500 pg/ml

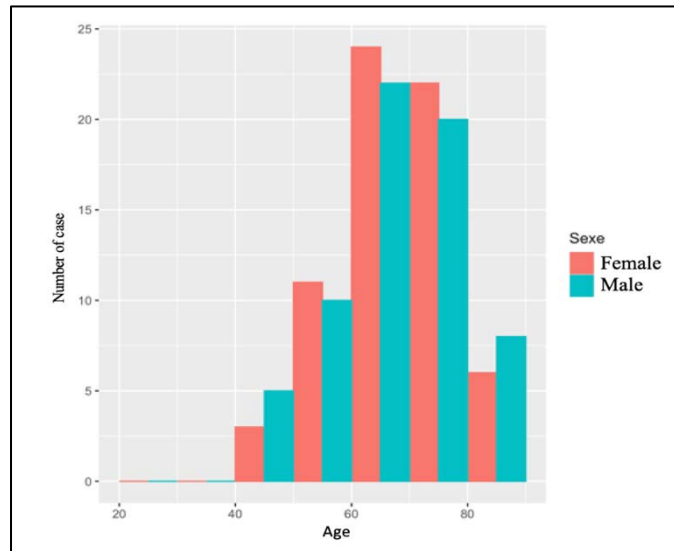


Figure 2: Distribution of cases by age at diagnosis and gender, median age: 69.7 years

Au diagnostic, 76% des patients présentaient une atteinte rénale, 69% une atteinte cardiaque, 49% une altération de l'état général, 27% une neuropathie périphérique, 18% une atteinte digestive, et 8% une atteinte hépatique.

Sur le plan rénal, les patients affichaient des valeurs médianes de créatinine à 98,5 µmol/L avec un DFG médian à 60 ml/min/1,73 m², une albuminémie à 29,5 g/L, et une protéinurie à 2,9 g/g. 34 % des patients présentaient un syndrome néphrotique au diagnostic. Il n'y avait qu'un patient d'emblée dialysé. Une hématurie était présente chez 18% des patients.

Sur le plan cardiaque, le taux de troponines était à 48 ng/l, et ceux des NT-proBNP à 2 019 pg/mL. Par ailleurs, 21% étaient classés en MAYO I, 14,8 % en MAYO II, 40,6 % en MAYO IIIa, et 10,1 % en MAYO IIIb. Enfin, on observait une cytolysse et une cholestase chez 9% et 17% des patients respectivement, tandis qu'une élévation de la bilirubine était notée dans 5% des cas.

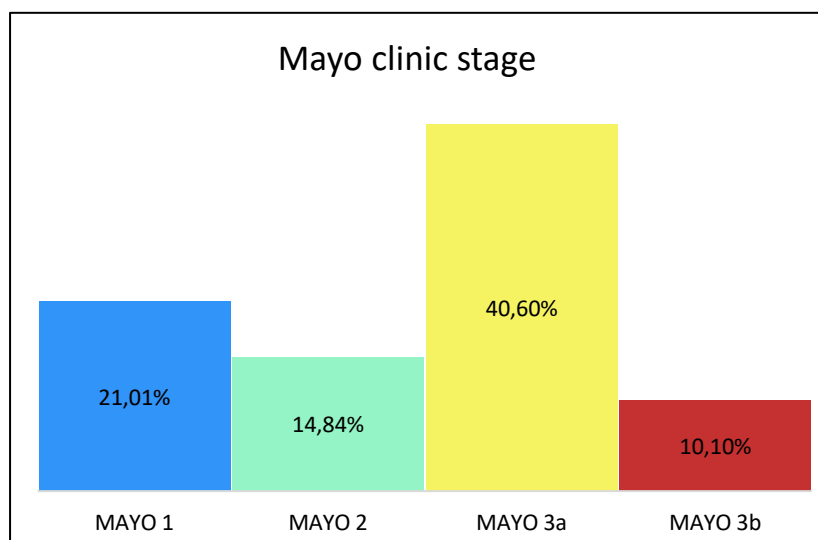


Figure 3: Distribution according to the Mayo Clinic stage.

| First symptoms | Number of cases (%) |
|--------------------------------|---------------------|
| Altered general condition | 7 (5.4) |
| Cardiac functional signs | 33 (25.6) |
| Nephrological functional signs | 56 (43.4) |
| Digestive functional signs | 8 (6.2) |
| Neurological functional signs | 4 (3.1) |

Table 2: Initial symptoms before diagnosis

Les données échocardiographiques retrouvent : une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne de 60 %. Sept (6%) patients avaient une FEVG inférieure ou égale à 40%, 46 (39%) patients une FEVG entre 40 et 60 %, et 64 (55%) patients une FeVG supérieure ou égale à 60%. Le *strain* longitudinal global (SLG – introduit en 2006 et en routine depuis 2008) a été mesuré chez 105 patients et était altéré dans 70% des cas. Le SLG moyen n'a pas été calculé, son altération n'étant pas uniquement quantitative. Le septum interventriculaire avait une épaisseur moyenne de 13 mm, et dépassait 15 mm chez 32 (29%) patients. Une valvulopathie était observée chez 37% des patients, l'insuffisance mitrale minime étant la plus courante, présente chez 17 (15%) patients.

Il était difficile d'évaluer l'évolution des populations dans le temps, pour ce faire nous avons proposé de séparer les patients en trois périodes : avant 2012 (n=22), entre 2012 et 2018 (n=34) et après 2018 (n=72), nous observons que l'âge de la population au diagnostic augmente avec une médiane de 66, 68 et 71 ans, respectivement. Concernant l'atteinte rénale au diagnostic, la proportion diminue : 21/22 (96%) patients avant 2012, 28/34 (82%) entre 2012 et 2018 et 49/72 (68%) après 2018. L'atteinte cardiaque quant à elle augmente, 10/22 (45%) sur la première période, 18/34 (53%) sur la deuxième et 46/72 (64%) sur la troisième.

Le stade *Mayo Clinic* évolue également avec 91% de stade I et II et 9% de stade III avant 2012. Entre 2012 et 2018, 50% de classe I et II et 50% de classe III. Enfin après 2018, 31% de classe I et II et 69% de classe III.

| | Number (%) | Age yr (mean) | Kidney isolated, nb (%) | Heart isolated, nb (%) | Heart & Kidney, nb (%) |
|-----------|------------|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| < 2012 | 21 (16,4) | 66 | 11 (52,4) | 1 (4,76) | 9 (42,9) |
| 2012-2018 | 35 (27,3) | 68 | 15 (42,85) | 5 (14,3) | 15 (42,85) |
| >2018 | 72 (56,2) | 71 | 22 (30,5) | 20 (27,8) | 30 (41,6) |

Table 3: Number, age, cardiac and renal involvement by period of diagnosis.

Sur le plan hématologique, un pic monoclonal était présent chez 75 % des patients dont 33% à l'état de traces, avec une valeur médiane à 9,55 g/L. La monoclonalité était lambda dans 68% des cas et kappa dans 26,6% des cas. Une absence de monoclonalité était retrouvée dans 5,4%. La différence de chaînes légères entre celle impliquée et celle non impliquée dans la maladie était en moyenne de 247 mg/L au diagnostic. Dans 32% des cas, l'amylose AL était consécutive à un myélome avec une plasmocytose médullaire moyenne de 19% (allant de 10% à 85%). Le myélome était dans la plus grande majorité des cas indolents. Moins de 3% ont développé un myélome secondairement.

Quant à l'analyse cytogénétique, elle a été effectuée chez 58% des patients (74 au total). Parmi eux, 31% avaient des résultats positifs, avec principalement des translocations t(11;14) pour 18% et t(4;14) pour 5 % d'entre eux. Dans moins de 10% des cas, il y avait coexistence de deux mutations ou plus.

Sur les 121 patients ayant une confirmation d'amylose par biopsie, 50 (41%) biopsies provenaient du rein, 38 (31%) des glandes salivaires accessoires, 10 (8%) du système digestif et 5 (4%) du tissu myocardique. Neuf amyloses AL ont été diagnostiquées à l'aide de la protéomique sur les biopsies rénales.

Traitement hématologique

Le délai moyen entre le premier contact médical et la date de début du traitement est de 54 jours (allant de 0 à 734 jours). Pour les patients diagnostiqués de 2006 à 2012, il était de 158 jours ; de 2012 à 2018, il était de 62,7 jours ; à partir de 2018, il était de 48,7 jours.

Soixante-dix-sept (60%) patients ont reçu au moins deux lignes, 31% au moins 3 lignes, 16% au moins 4 lignes et 4% 5 lignes ou plus. La durée de la réponse après la première ligne est de 33,9 mois et 9,1 mois après la deuxième ligne et chute à 5,4 mois pour la troisième ligne.

La figure 5 illustre les différents types de réponses en fonction des lignes de traitements.

Traitement utilisé en première ligne

En ce qui concerne le traitement de première ligne (Figure 4), le traitement administré dépendait de la période. Sur la totalité de la période de suivi (2006 à 2022), le traitement le plus couramment utilisé en première ligne est l'association VELCADE-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (VCD), administré à 51 (40%) patients. L'association MELPHALAN-

DEXAMETHASONE (MD) a été utilisée pour 39 (31%) patients. La quadruple association DARATUMUMAB-VCD a été introduite plus récemment, utilisée au total pour 16 (17%) patients. Dans 7% des cas, les patients ont reçu en première ligne du VELCADE-MELPHALAN-DEXAMETHASONE (VMD ou VMP). Les autres associations ont été prescrites dans moins de 2% des cas. À noter que, depuis 2020, 7 patients seulement ont reçu une association incluant du MELPHALAN. Les patients ont reçu en moyenne 7,3 cycles pour leur première ligne. En cas de traitement par MD les patients ont reçu 6 cycles environ, comme pour le groupe VCD. Pour les patients sous DaraVCD ils ont reçu 8,7 cycles en moyenne. La cause principale d'arrêt précoce du traitement est la mauvaise réponse hématologique.

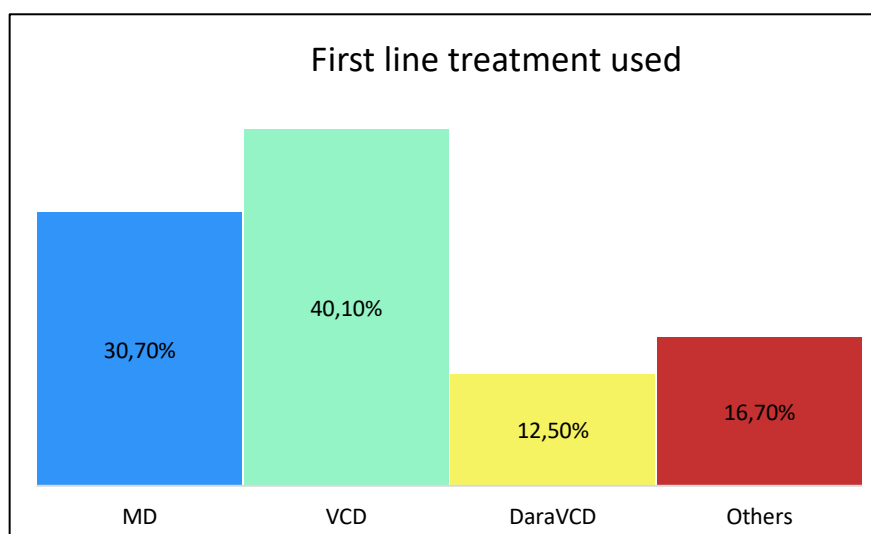


Figure 4: Treatment used in first line for newly diagnosed free light chain amyloidosis
MD: Melphalan-Dexamethasone, VCD: Velcade, cyclophosphamide, dexamethasone, Dara: Daratumumab

Concernant la réponse hématologique en fin de première ligne, nous observons 41% de réponse complète hématologique, 16% de très bonne réponse partielle hématologique, 17% de réponse partielle hématologique et 22% de non-réponse. Durant cette première ligne, 3 (3%) patients sont décédés et 1 patient est perdu de vue. Au total, 74% sont répondeurs (57% en RC et/ ou VGPR) et 23% sont non répondeurs.

Si nous nous intéressons à la réponse en fonction des types de traitements, nous observons :

- Association MD (n=39) : Répondeurs : 72% : 42% de RC et 17% de VGPR
- Association VCD (n=51) : Répondeurs 65% : 27% de RC et 21% de VGPR
- Association Dara-VCD (n=16) : Répondeurs 88% : 81% RC et 7% de VGPR

(Figure 6).

La durée moyenne de rémission globale est de 33,9 mois. (2,1 – 144,7 mois) avec pour les patients traités par l'association MD 52,7 mois et pour ceux traités par l'association VCD 23,1 mois.

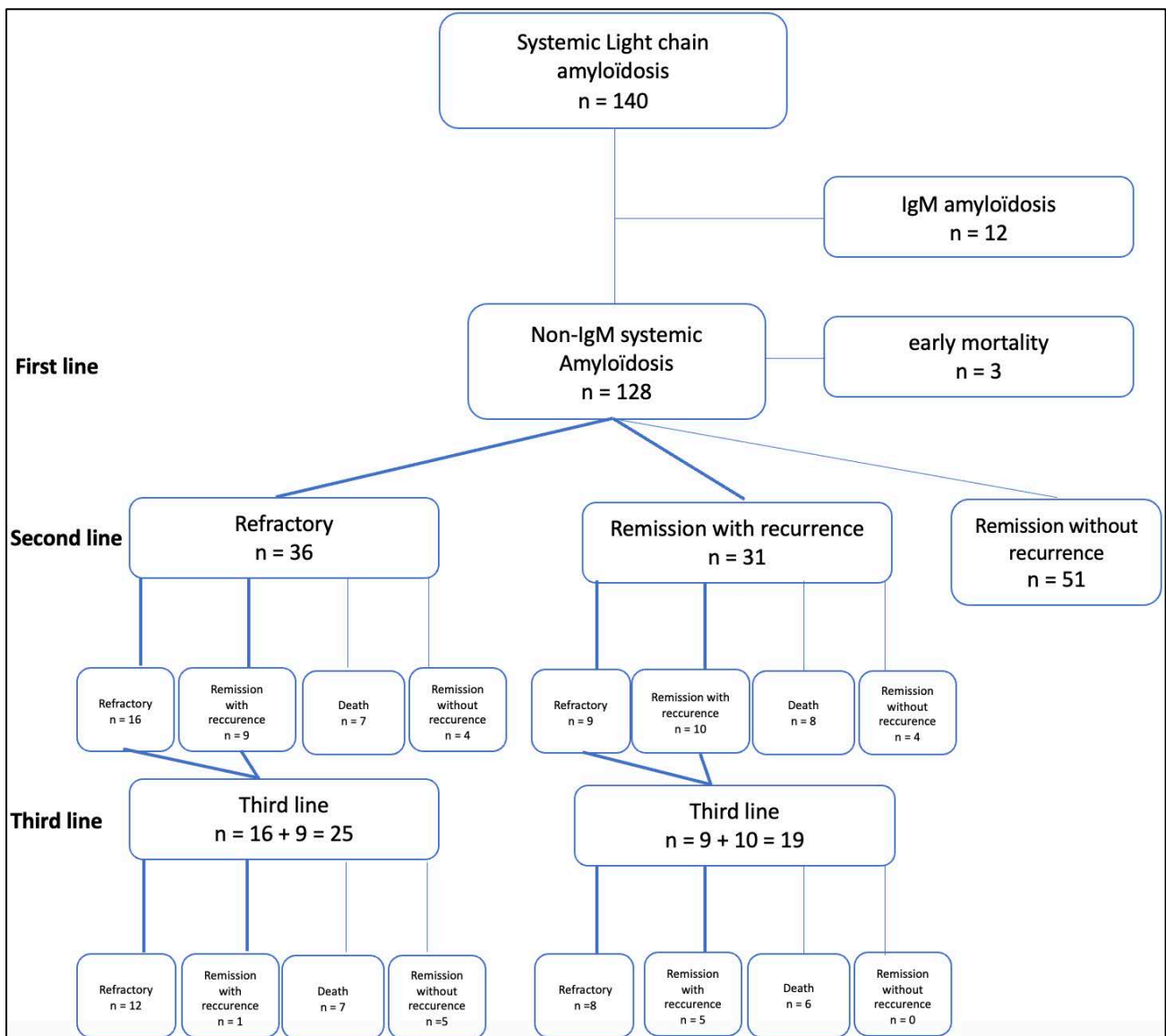


Figure 5: Type of responses according to the lines used.

Réponse d'organe(s)

Nous n'avons pas étudié la réponse des organes en détail, mais nous avons recueilli de plusieurs données. Nous observons que suite à la première ligne de traitement, 71 patients ont présenté une diminution de 25% du débit de protéinurie, soit 55% de réponses rénales et 70 patients ont présenté une diminution des NT-proBNP de plus de 30% par rapport à la valeur de base, soit 55% de réponses cardiologiques.

Étant donné le faible nombre de patients ayant une atteinte neurologique ou hépatique nous n'avons pas pu évaluer la réponse de l'organe associée.

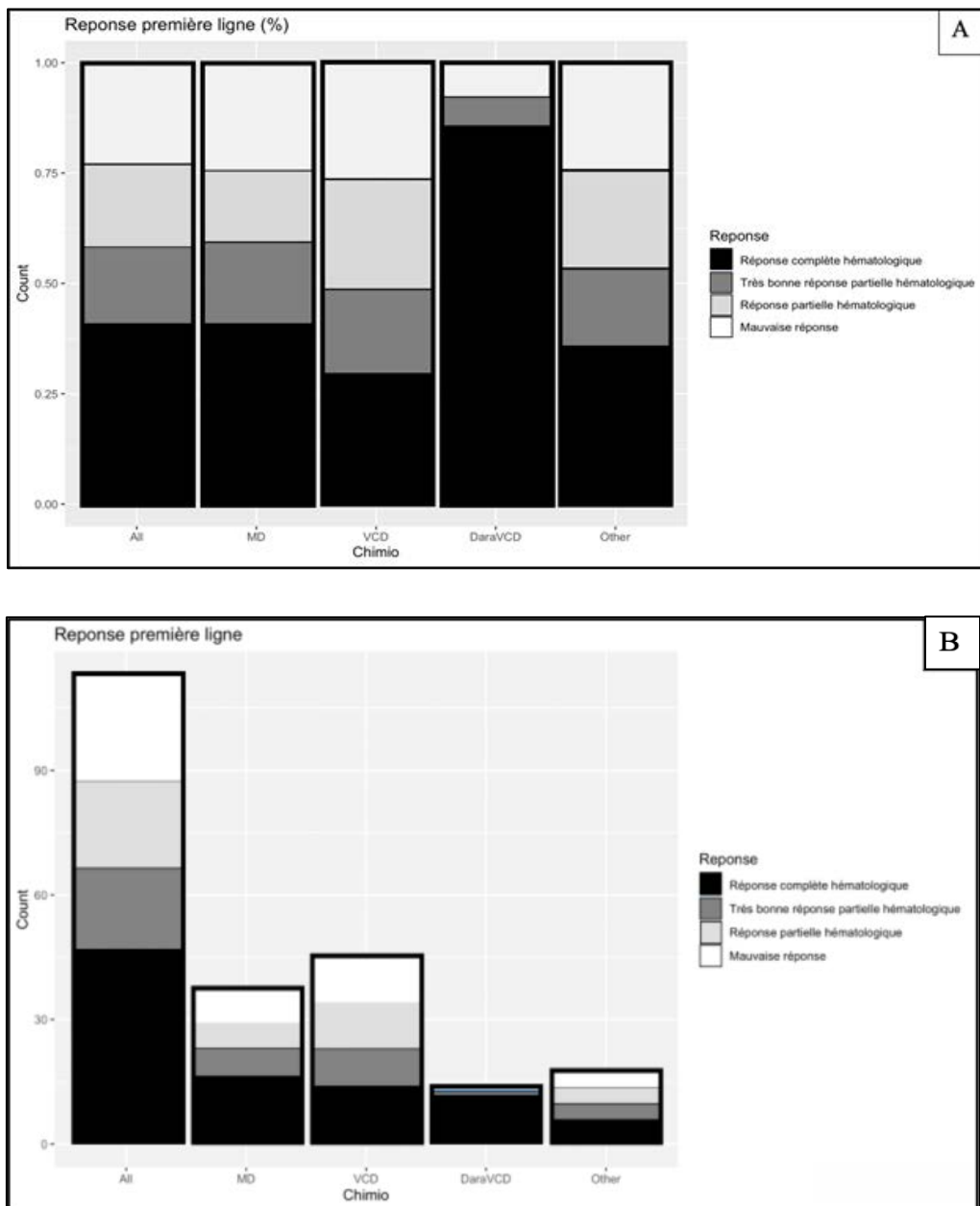


Figure 6: Type of hematological response, according to first-line treatment.

A: distribution according to number of cases per group, B: distribution according to number of total cases (n=128)

Traitement utilisé en deuxième ligne

Parmi les 128 patients, un recours à une deuxième ligne de traitement a été indiqué pour 77 (60%) patients. Ces patients n'ont soit pas répondu lors de la première ligne (n=36), soit ont rechuté après une première réponse satisfaisante (n=31), soit ont été perdus de vue ou décédés

(n=10). Concernant les 31 patients ayant rechuté après une bonne réponse initiale, le délai de l'inter-cure (sans traitement) est de 33,9 mois. Parmi ces 77 patients, la réponse hématologique a pu être évaluée chez 53 (70%) d'entre eux. La Figure 7 illustre le type de réponse hématologique en seconde ligne chez les patients évaluables. Étant donné la diversité des traitements utilisés en deuxième ligne, nous n'avons pas pu faire des groupes distincts et nous avons alors réuni les patients en fonction du type de leur réponse.

En ce qui concerne les traitements utilisés en deuxième ligne, nous avons répertorié : 32% d'associations à base de lenalidomide, 25% à base de bortezomib, 13% d'associations à base de melphalan et de dexaméthasone, et enfin, 7,5% de traitements basés sur le pomalidomide. 4 patients (7,5%) ont été placés sous surveillance active. Parmi les 24 patients non évaluables, 5 sont décédés pendant la deuxième ligne de traitement. Des 19 patients restants, une patiente a bénéficié d'une transplantation rénale. Enfin, nous n'avons pas eu connaissance de la raison de la non-continuité du suivi pour les 18 autres, considérés comme perdus de vue.

On observe un taux de RC et ou VGPR de 54%. Nous constatons également un nombre de non-répondeurs de 25%.

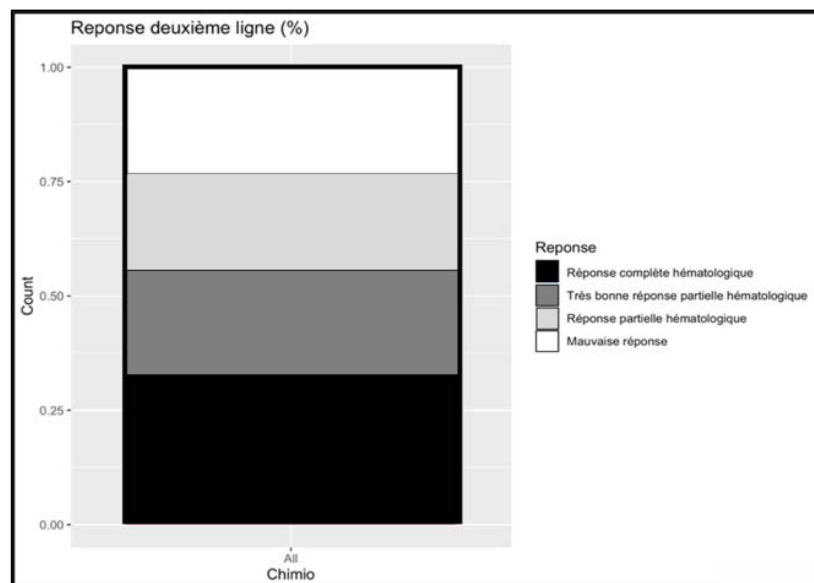


Figure 7: Types of hematological response in second-line patients (poor responders or relapsers).

En séparant les patients ayant rechuté des patients non répondeurs d'emblée, on remarque que sur les 31 patients en rechute, 17/31 (55%) ont présenté une RC ou une VGPR. Sur les 36 patients non répondeurs, 14/36 (39%) ont présenté une RC ou une VGPR.

Survie globale

Dans notre étude, nous avons observé 32 décès au total avec comme cause principale l'infection pulmonaire. Les patients décédés avaient un âge moyen à 74,5 ans, avaient réalisé 2,5 lignes en moyenne, avec une durée de suivi moyenne de 53 mois. Parmi les 32 patients, 2 ont été réfractaires à tous les traitements utilisés.

En étudiant la survie globale de notre cohorte, en prenant le 31 décembre 2022 comme date de censure, nous retrouvons une médiane de survie > 600 semaines (correspondant à 11,5 ans). En effet, la courbe de survie ne permet pas de croiser les 50% et est estimée à 65% environ.

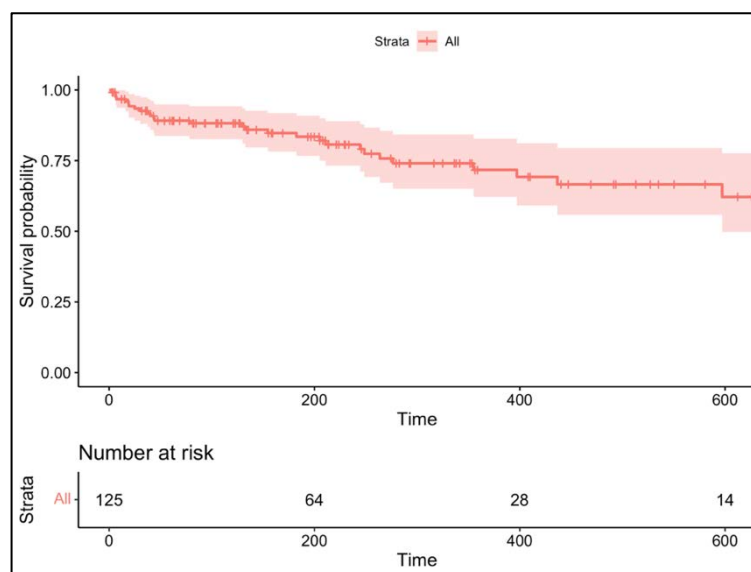


Figure 8: Overall survival (Kaplan-Meier), assessed up to 600 weeks.

En séparant notre cohorte en trois périodes distinctes : avant 2012, 2012-2018 et après 2018, nous n'avons pas réussi à montrer une amélioration de la survie au cours des deux dernières décennies. Cependant, nous obtenons une moins bonne survie, de façon significative, chez les patients pris en charge après 2018 : $p = 0,022$ en analyse univariée. (Figure 9)

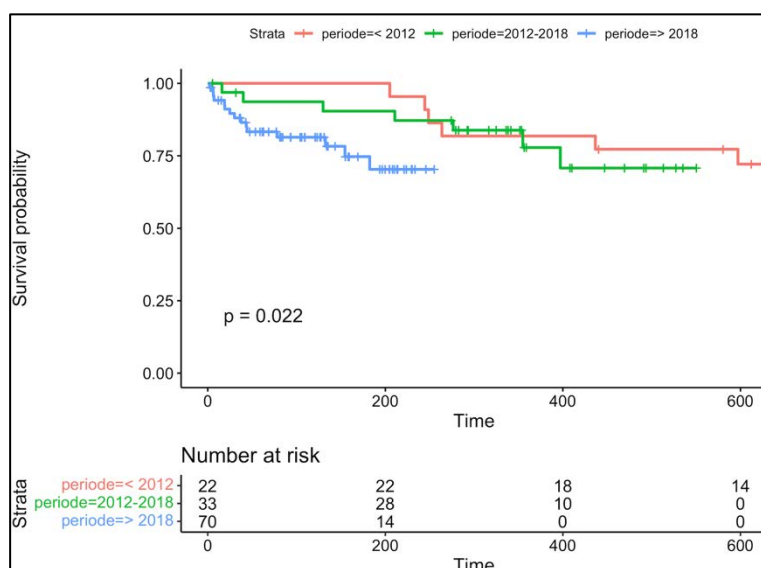
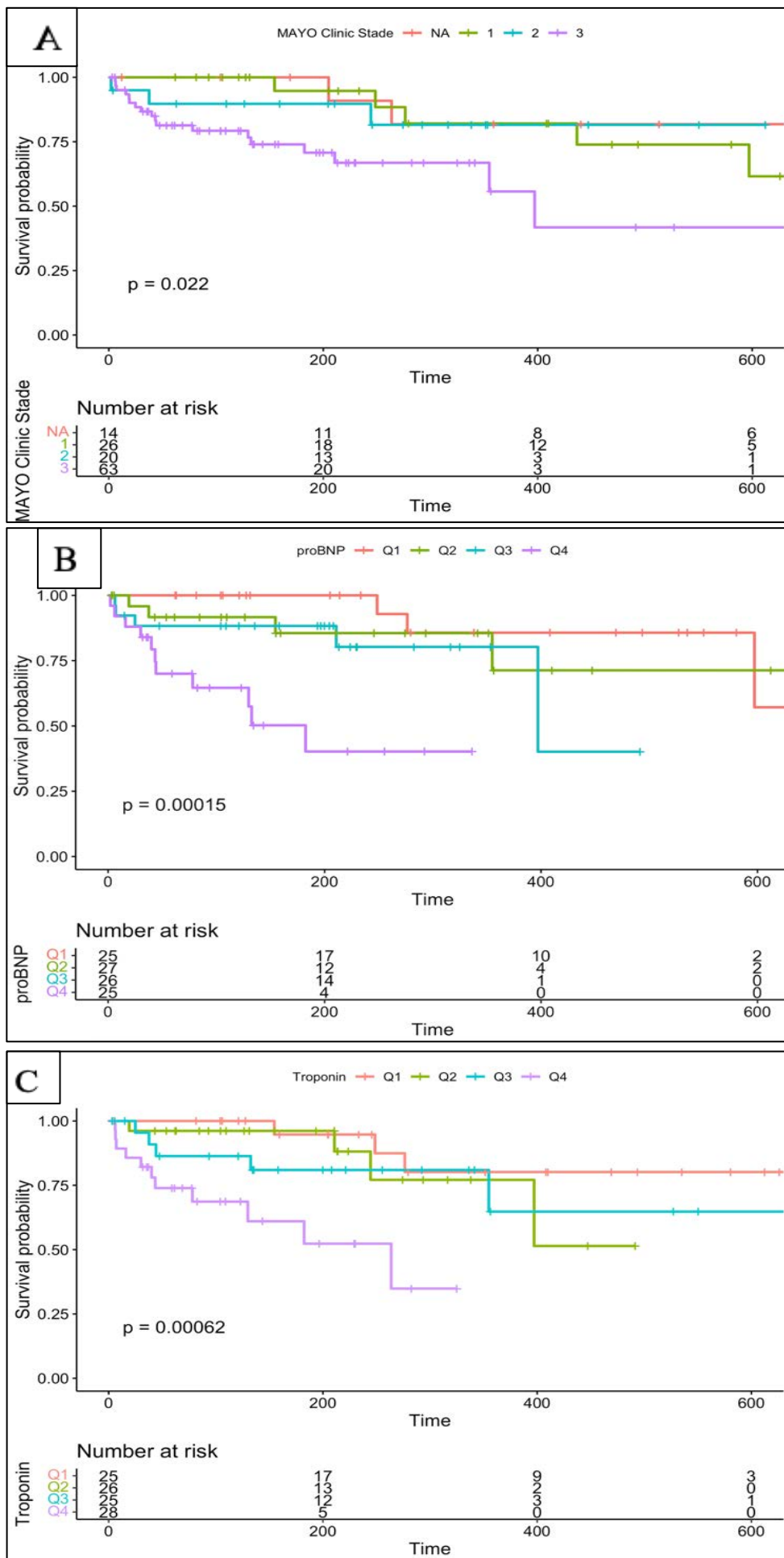


Figure 9: Survival as a function of time: (Kaplan-Meier), assessed at 600 weeks.

Lorsque nous ajustons sur le stade de la *mayo Clinic*, nous ne retrouvons plus de différences significatives entre ces trois périodes de suivi ($p = 0,67$).

Survie(s) spécifique(s) :



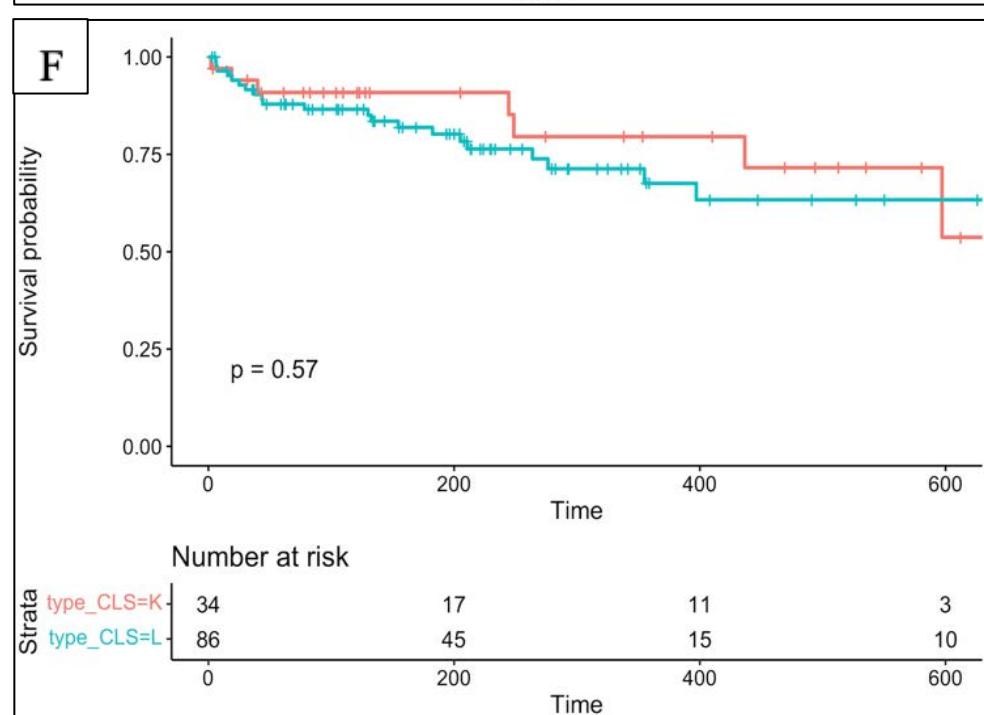
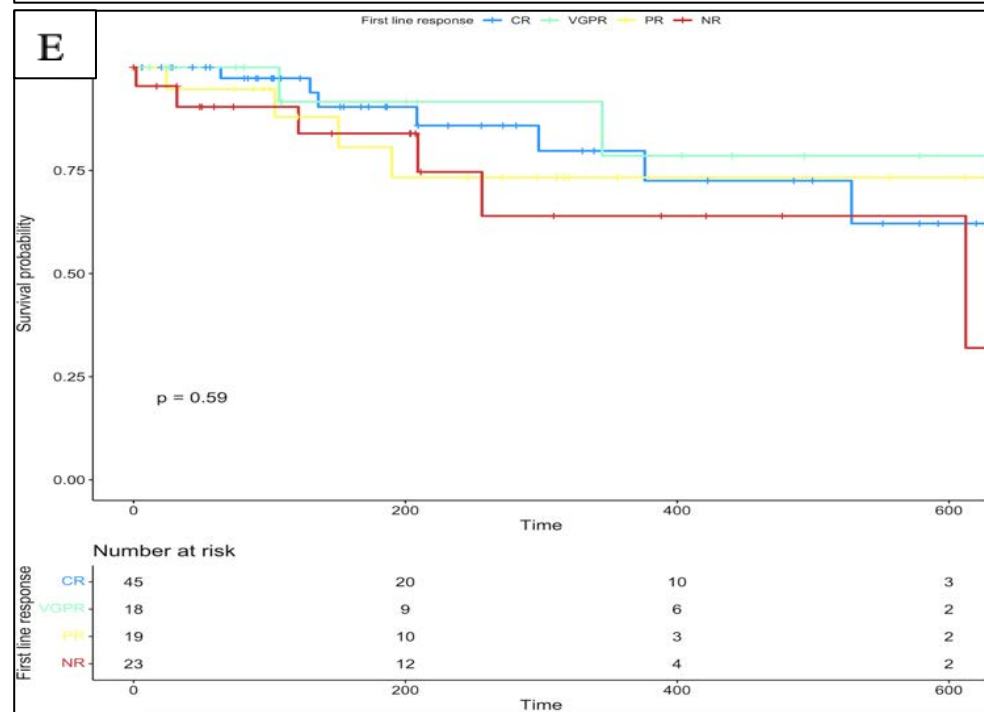
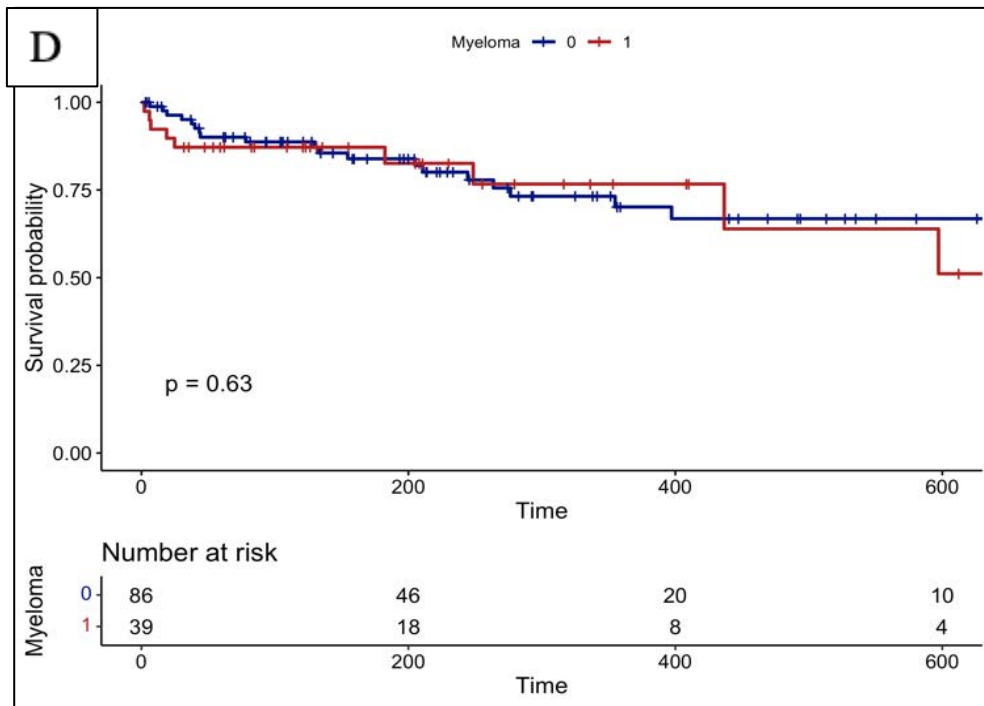


Figure 10: Survival curve (Kaplan-Meier) as a function of certain parameters.

A: Survival as a function of initial Mayo Clinic stage, B: Survival as a function of NT-proBNP, C: Survival as a function of initial Troponins, D: Survival as a function of the presence of myeloma (defined as plasma cells > 10% at diagnosis). E: Survival according to response to first-line treatment F: Survival according to the light chain involved (Kappa or Lambda). Q: quartile.

Afin d'étudier certains facteurs pronostiques à la phase initiale, nous avons créé des groupes de patients en fonction de certains paramètres, puis étudié leurs survies à 600 semaines.

Sur les analyses effectuées, nous avons simplement retenu, les NT-proBNP, les troponines et le *stade Mayo Clinic*, comme facteurs prédictifs de survie (Figure 10A, 10B et 10C). Les patients ayant un taux de NT-proBNP correspondant au 4^e quartile (25% des plus élevés), ont significativement une moins bonne survie ($p = 0,00015$). Nous retrouvons les mêmes résultats avec les troponines ($p = 0,0062$). De façon logique, les patients ayant le stade le plus péjoratif *de la mayo clinic* (III) ont également une survie moins bonne ($p = 0,022$). Les autres paramètres étudiés (Figure 10D, 10E et 10F), qui correspondaient respectivement au myélome, à la réponse à la première ligne et au type de chaîne légère impliquée, n'ont pas détecté de différence statistiquement significative.

Nous savons que le score *de la Mayo Clinic* prend en compte les troponines et les NT-proBNP et nous savons que ces derniers sont éliminés par voie rénale, rendant leur utilisation difficile en cas d'insuffisance rénale. Nous avons indexé le taux de troponine et de NT-proBNP à la créatinine puis nous avons essayé de réaliser un score permettant de s'affranchir de la fonction rénale. Nous n'avons pas trouvé d'avantages à indexer ces biomarqueurs à la créatinine. Ces résultats sont présentés dans la Figure 11.

Nous n'avons pas pu étudier si le SLG avait une valeur pronostique au sein de notre population. Il est d'ores et déjà démontré que ce paramètre a une valeur pronostique chez les patients ayant une valeur altérée au diagnostic.

Survie rénale

Dans notre cohorte 11 patients présentaient au diagnostic un DFG < 50ml/mn/1,73m² et une protéinurie > 5 g/g de créatininurie. Ces deux critères font partie d'un score pronostic de mise en dialyse rapide lors d'une amylose AL. Au total 17 (13%) patients ont été mis en dialyse.

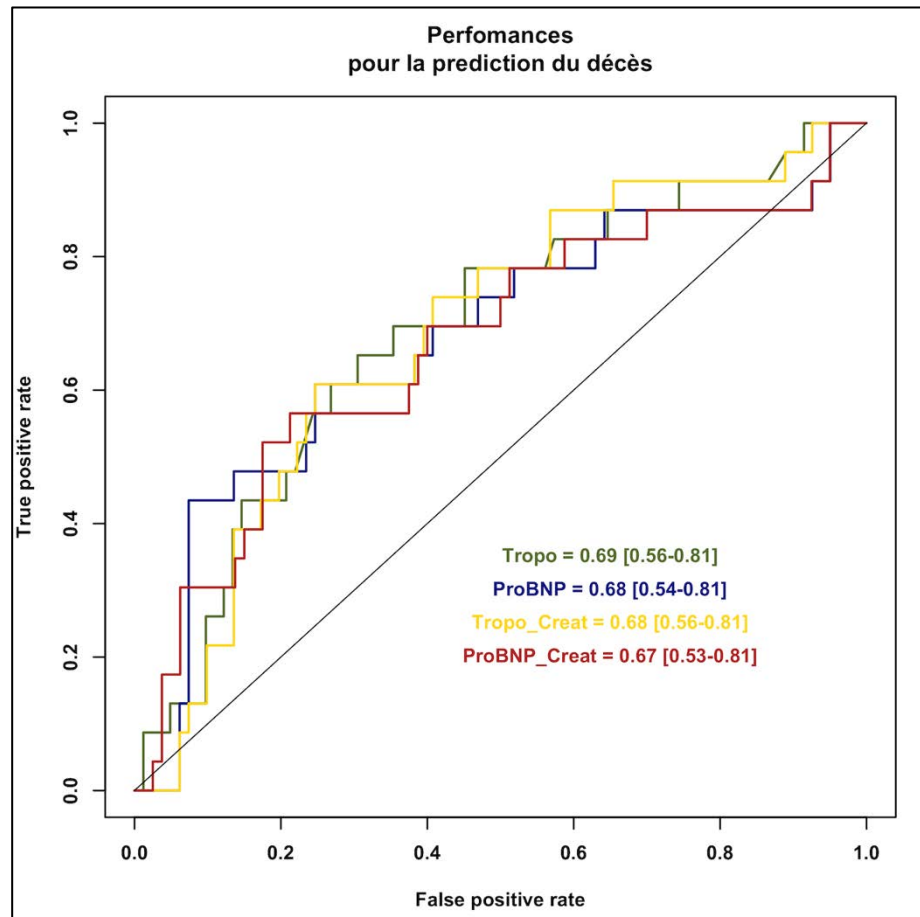


Figure 11: ROC curve comparing prediction of death as a function of troponins, NT-proBNP, and troponins indexed to renal function and NT-proBNP indexed to renal function.

Discussion

Cette étude épidémiologique descriptive, qui visait à étudier l'épidémiologie de l'amylose AL rénale dans le Sud-ouest de la France et sa prise en charge, nous a permis de mieux décrire la population et d'essayer de mieux comprendre son évolution au cours des deux dernières décennies. Cette épidémiologie est différente de ce qui est montré dans la littérature avec une augmentation de la prévalence mais aussi de l'incidence. Cette augmentation est surtout liée à un meilleur recensement des patients mais aussi à une augmentation du dépistage. On notera la diminution des cas incidents entre 2020 et 2022 probablement liée à la crise du COVID-19.

Un point frappant est que notre cohorte est âgée, avec une médiane de 70 ans ce qui la distingue des précédentes séries publiées, où l'âge médian est plus jeune, autour de 63-64 ans⁷.

Sachant que la médiane de survie globale est de 7 ans dans les dernières séries, cette valeur correspond à l'écart d'âge entre nos patients et ceux de la littérature.

Cette information est importante car la prévalence de l'amylose AL augmente avec l'âge mais sa gravité et donc son mauvais pronostic semble augmenter également.

Concernant la survie globale de notre cohorte, notre étude a montré une survie meilleure que les dernières séries publiées dans la littérature, à 10 ans à environ 75% et une médiane de survie > à 11,5 ans. Nous n'avons pas pu montrer d'évolution de l'espérance de vie dans le temps, contrairement à ce qui a pu être montré dans la littérature. Cet élément peut s'expliquer par :

- Un meilleur recensement des patients au fil du temps rendant l'analyse statistique moins robuste sur des groupes différents dans le temps.
- Un âge plus avancé au diagnostic, diminuant d'emblée l'espérance de vie.
- Une modification de la gravité du profil des patients, notamment au profit des « cardiopathes » graves.

Ces éléments gommeraient l'impact positif des nouvelles thérapeutiques sur la survie. Nos patients ont donc probablement une réduction de leur chance de survie dès l'entrée dans la maladie malgré la standardisation et l'optimisation du parcours de soins.

Cela étant, bien que la survie n'ait pas augmenté au fil des périodes dans notre étude, une multitude de patients, bien que graves, ont désormais été diagnostiqués d'une amylose AL notamment cardiaque. Ces patients auraient été omis de tout diagnostic et seraient décédés d'une mort subite, d'un trouble du rythme ou d'une insuffisance cardiaque aigüe, sans être éligible à un traitement spécifique adapté. Ce sont ces patients qui ont fait augmenter l'incidence ces dernières années mais c'est aussi eux qui alourdissent le pronostic et diminuent l'effet positif sur la survie des dernières thérapeutiques novatrices.

Dans la majorité des études de survie, le poids de la maladie est tel que les patients décédaient dans la plupart des cas très précocement (en moyenne dans les 5 premiers mois). Par la suite, les courbes de survie avaient tendance à se « stabiliser ». A l'inverse, notre étude montre que les décès surviennent après une moyenne de 53 mois de suivi et 2,5 lignes de traitements. Ce « décalage » s'explique bien-sûr par la longue période de suivi dans notre étude, mais probablement aussi par l'avènement de nouvelles molécules, retardant ainsi la survenue de décès dans le temps.

Le délai entre le premier contact médical et le début du traitement s'est significativement réduit, témoignant d'une sensibilisation des médecins non experts (néphrologues, cardiologues, médecins généralistes) et une standardisation du parcours de soins. Ces données sont également retrouvées dans plusieurs études.⁴

Le profil clinico-biologique de nos patients a évolué depuis le début du 21^e siècle à aujourd'hui. Initialement les patients présentaient des atteintes rénales au premier plan avec un syndrome néphrotique et une dénutrition significative. Cette présentation clinique classique s'est moins rencontrée depuis l'apparition d'outils diagnostiques échocardiographiques permettant un diagnostic précoce et anticipé. Depuis la sensibilisation multispécialités et des cardiologues plus précisément dans le dépistage des atteintes spécifiques de l'amylose AL cardiaque, l'évaluation échocardiographique et du *strain* a modifié le recrutement des patients. Le profil a actuellement changé avec au premier plan des patients incidents, une atteinte cardiaque comme nous avons pu le montrer plus haut¹². Cette modification de profil est à considérer car elle permettrait à notre avis, de prendre en charge les patients les plus graves avec l'espoir de les prendre plus tôt et d'anticiper l'atteinte pluri-organes et les séquelles liées aux dépôts, très péjoratives une fois installée. Par ailleurs, les patients sont moins dénutris et ont une meilleure fonction rénale, facilitant l'utilisation de nombreux traitements.

Concernant la réponse hématologique, nous avons retrouvé un taux de RC et VGPR à 59% pour l'association MD, 48,6% pour l'association VCD et 88% pour le DaraVCD. Nous confirmons que l'utilisation du DaraVCD semble très prometteuse avec très peu de non-répondeurs.

Ces chiffres diffèrent de ceux retrouvés dans la littérature qui retrouvent un taux de RC et VGPR à 67, 73% et 78,5% respectivement. Ce qui nous étonne le plus, est le faible taux de réponse des patients traités par l'association VCD. Une des hypothèses pouvant expliquer ce point serait que les patients traités par VCD avaient un score de *Mayo Clinic* plus important en moyenne avec des atteintes plus sévères. Ces patients plus graves ont été plus souvent hospitalisés avec une moins bonne continuité du traitement, des concessions de doses et des complications plus

importantes. Cet élément nécessite un recueil de données complémentaire à notre travail. Nous n'avons pour autant pas d'autres explications dans l'immédiat.

Nous avons également été surpris par le faible nombre de patients présentant une translocation t(11 ;14) comparé aux données américaines. Elle est plus de 2,5 fois moins présentes.^{13 14} . Cette grande différence est surprenante, et devrait nous faire évoquer la possibilité d'une pression génétique importante pouvant expliquer un tel écart. La faible positivité générale de la cytogénétique (31%) participe également artificiellement à la diminution de la mise en évidence de cette mutation. La discordance entre nos résultats de réponse hématologique avec l'association du VCD et nos faibles modifications cytogénétiques nous a aussi questionné, sans explication probante. L'impact thérapeutique est également à considérer devant les bons résultats de l'utilisation du Venetoclax, déjà connus dans le myélome et prometteurs dans les amyloses AL avec t(11 ;14) positives^{14 15}. Sans t(11 ;14) mise en évidence, nos patients ne pourront en effet pas être éligibles à cette thérapeutique novatrice. Il nous faudra donc étudier ce point dans un futur travail.

De manière intéressante, pour les patients ayant eu une deuxième ligne, nous obtenons de bons résultats, avec plus d'un patient sur deux, en VGPR ou en RC. Nous montrons également que les patients ayant une amylose réfractaire à la première ligne, répondent moins bien à la deuxième ligne que les patients en rechute. Il est clair qu'en cas d'amylose réfractaire, il est nécessaire de changer de molécule thérapeutique. Les traitements de deuxième ligne étant donc très diversifiés, il est difficile d'émettre des conclusions concernant les traitements à utiliser.

Comme décrit dans de nombreuses publications, les biomarqueurs cardiaques, NT-proBNP et troponine, sont des facteurs prédictifs de mortalité. Dans cette étude nous avons montré que leur utilisation pour prédire la survie est possible de manière indépendante. Leur indexation à la créatininémie n'a pas permis de mettre en évidence un nouveau score pronostique plus robuste.

Concernant les divers traitements de l'amylose, aucun patient de notre cohorte (0%) n'a bénéficié d'autogreffe de cellule souche (ASCT). Ceci s'explique en France depuis l'étude de Jaccard *et al.* parue en 2007¹¹ qui n'avait pas retenu de supériorité de l'ASCT et plus de mortalité précoce, par rapport à un traitement par melphalan dexaméthasone haute dose. En examinant la survie des patients ayant eu une ASCT dans la littérature (cohortes essentiellement américaines) la médiane de survie globale est de 7,3 ans, et la survie à 20 ans de 30%.¹⁷ En cas

de réponse complète, le taux de survie atteint 65% de survie à 20 ans. De plus il a été montré qu'en cas de rechute hématologique après une réponse complète hématologique après ASCT, la reprise d'un traitement permet d'obtenir à nouveau une médiane de survie d'environ 15 ans. On peut alors légitimement se poser la question de l'ASCT chez les patients éligibles. En sélectionnant les patients répondant aux critères d'éligibilité d'accès (critères réactualisés en 2022^{16 17}) on notera que 25 de nos patients auraient pu y être éligibles (20%). Il nous faudra regarder en détail le devenir de ces patients pour considérer la perte de chance éventuelle liée à l'absence d'ASCT chez ces patients.

Une des limitations de notre étude est le fait qu'elle est monocentrique, ce qui rend difficile son extrapolation. Sa nature rétrospective, sur de nombreuses années, a rendu l'exploitation de certaines données complexes, avec une nécessité de gestion de donnée manquante délicate.

Pour autant, cette étude regroupe un effectif important de patients suivis sur une très longue période (plus de quinze ans). Les autres cohortes présentent des données sur des durées plus courtes, n'allant pas après 2016 pour les plus récentes et même avant 2012, c'est à dire avant l'établissement du VCD et du Dara-VCD rendant leur pertinence discutable aujourd'hui.^{18 19 20}

²¹ Ce long suivi sur plus de 15 ans a permis de mieux caractériser le parcours de soins des patients et d'avoir une vision globale de leur évolution en situation de vie réelle. Enfin elle a permis d'avoir à la fois des patients traités par l'association MD, VCD et DaraVCD au sein de la même cohorte, ce qui n'avait jamais été fait au préalable.

Conclusion :

Notre étude, monocentrique, rétrospective, est une des plus grosses études épidémiologiques de la littérature, regroupant 128 patients suivi sur 17 ans, en situation de vie réelle. Nous avons pu montrer les modifications du profil des patients incidents au cours du temps. Les modalités de prise en charge sur les vingt années écoulées ont été de pair avec un raccourcissement notable de l'errance diagnostic et du délai écoulé entre les premiers symptômes et l'initiation du traitement. Nous n'avons néanmoins pas pu observer d'amélioration de la médiane de survie. Les enjeux thérapeutiques restent pour autant importants afin d'améliorer l'espérance de vie de ces patients graves nouvellement diagnostiqués.

L'amélioration du dépistage cardiologique a permis d'augmenter le nombre de patients dépistés, mais n'a pas permis à priori d'anticiper un dépistage plus précoce de la maladie. Les

nouvelles thérapeutiques anti-plasmocytaires, prometteuses, n'ont pas non plus montré encore d'amélioration de l'espérance de vie de nos patients, et de nouvelles études seront nécessaires. Enfin, l'avènement de nouveaux traitements, ciblant plus spécifiquement les dépôts indépendamment des chimio/immuno-thérapies, modifiera probablement les paradigmes établis par nos études.

Chauveau

31 Août 2023

Pr Dominique CHAUMEAU
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51
N° FPPS : 10000449693

le 31/08/23

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Bibliographie

1. Gertz, M. A. & Dispenzieri, A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* **324**, 79 (2020).
2. Ke, P. C. *et al.* Half a century of amyloids: past, present and future. *Chem. Soc. Rev.* **49**, 5473–5509 (2020).
3. Said, S. M. *et al.* Renal Amyloidosis: Origin and Clinicopathologic Correlations of 474 Recent Cases. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 1515–1523 (2013).
4. Palladini, G. *et al.* The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J.* **13**, 19 (2023).
5. Kyle, R. A. *et al.* A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N. Engl. J. Med.* **346**, 564–569 (2002).
6. 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).
7. Kumar, N. *et al.* Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 278 (2022).
8. Merlini, G. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. (2018).
9. 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).
10. Kastritis, E. *et al.* Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **385**, 46–58 (2021).
11. Arnaud, J. *et al.* High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* (2007).
12. Boldrini, M. *et al.* Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **13**, 909–920 (2020).

13. Dumas, B., Yameen, H., Sarosiek, S., Sloan, J. M. & Sanchorawala, V. Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen. *Amyloid* **27**, 244–249 (2020).
14. Ghilardi, G. *et al.* Venetoclax plus daratumumab induce hematological CR and organ response in an AL amyloidosis patient with t(11;14). *Amyloid* **26**, 173–174 (2019).
15. Gupta, V. A. *et al.* Venetoclax sensitivity in multiple myeloma is associated with B-cell gene expression. *Blood* **137**, 3604–3615 (2021).
16. Sanchorawala, V. *et al.* Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* **29**, 1–7 (2022).
17. Sanchorawala, V. *et al.* Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* **126**, 2345–2347 (2015).
18. Hemminki, K., Li, X., Försti, A., Sundquist, J. & Sundquist, K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* **12**, 974 (2012).
19. Duhamel, S. Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study.
20. 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).
21. Pinney, J. H. *et al.* Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* **161**, 525–532 (2013).

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AMYLOSE AL SYSTÉMIQUE : UNE EXPÉRIENCE TOULOUSAINE (2006-2022)

Introduction : L'amylose AL est une maladie rare mais émergente. Le parcours de soins et les pratiques ont beaucoup changé ces deux dernières décennies avec l'avènement des nouvelles thérapeutiques. L'objectif de ce travail est de réactualiser les données épidémiologiques concernant ces patients atteints d'amylose AL.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons recueilli les données démographiques, cliniques et thérapeutiques (de réponses aux différents traitements). Nous les avons ensuite comparées aux données actuelles de la littérature.

Résultats : De janvier 2006 à décembre 2022, 128 patients ayant une amylose AL et hospitalisés au CHU de Toulouse ont été inclus. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans avec 54% d'hommes. L'atteinte rénale était présente dans 75% des cas et diminue au fur et à mesure du temps, à l'inverse de l'atteinte cardiaque (>75% désormais). Le taux de réponse (VGPR + RC) est de 65% en première ligne, et 55% en deuxième ligne, tous traitements confondus. Les meilleurs résultats sont observés avec l'association DaraVCD. La médiane de survie globale à 10 ans est de 75%, indépendamment du traitement utilisé. Nous n'avons pas réussi à identifier de nouveaux marqueurs prédictifs de mortalité que les biomarqueurs déjà connus (NT pro BNP et troponines).

Conclusion : Le profil des patients a évolué entre 2006 et 2022 avec l'émergence d'atteinte cardiologique au premier plan. Nous assistons à une diminution de l'errance diagnostique. La survie globale ne semble pas avoir augmenté au sein de notre cohorte mais est élevée à 11,5 ans. Nos résultats sont similaires à ce qui est publié actuellement dans la littérature internationale.

Titre en Anglais : Epidemiology of systemic light chain amyloidosis : an experience in Toulouse (2006-2022)

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Amylose AL, Survie, Épidémiologie, Gammopathie monoclonale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse
