



Amylose à chaînes légères AL : état des lieux et perspectives
Light chain AL amyloidosis: Overview and perspectives

Amine Benmoussa¹, Nizar Dahmaoui¹,
Mariem Cheikhna Nane¹, Abdellah Madani¹,
Nisrine Khoubila¹

Auteur correspondant

Amine Benmoussa

Courriel : dr.aminebenmoussa@outlook.com

Service d'Hématologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Casablanca, Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Université Hassan II. Maroc

Summary

Systemic light chain amyloidosis (AL) is a proliferative disease of monoclonal B lymphocytes or plasma cells. It is a rare disease manifested by the accumulation of proteolysis-resistant monoclonal immunoglobulin fibrils in intercellular tissues, leading to mechanical dysfunction and local oxidative stress in affected organs such as the heart, kidneys, nervous system, liver and gastrointestinal tract. Delayed diagnosis can lead to organ dysfunction and death, with a median survival of no more than 6 months in advanced stages. Clinical manifestations are highly variable and non-specific due to the variety of organs in which deposition can occur. Renal involvement is the most common, occurring in more than 2/3 of patients, while cardiac involvement remains the most serious and prognostic. However, diagnosis is based on histological and immunohistochemical examination of a biopsy from an affected organ or a non-invasive biopsy from subcutaneous fat or accessory salivary glands. It is important to assess the extent of organ damage using various staging tests and biomarkers. Infection, heart failure and liver failure are the main causes of death. Treatment depends on a number of patient and disease-related factors. Treatment of the underlying clonal disease, usually of low-mass plasma cell (less commonly lymphoplasmacytic) origin, may improve organ damage if a profound hematological response is achieved. There is currently no approved treatment to accelerate the clearance of AL amyloidosis deposits. In the present article, we detail the clinical-biological aspects and therapeutic management of amyloidosis AL.

Keywords: Amyloidosis, diagnosis, prognostic, treatment

Received: July 18th, 2024

Accepted: January 4th, 2025

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i2.16>

Résumé

L'amylose systémique à chaînes légères (AL) est une maladie proliférative des plasmocytes ou lymphocytes B monoclonaux. Elle est rare et se manifeste par l'accumulation de fibrilles monoclonales d'immunoglobuline résistantes à la protéolyse dans les tissus intercellulaires, entraînant des perturbations mécaniques inflammatoires et fibrotiques avec un stress oxydatif local dans les organes touchés (tels que le cœur, les reins, le système nerveux, le foie, le tube digestif...). Tout retard diagnostique peut conduire à une dysfonction des organes et au décès du patient avec une durée médiane de survie qui ne dépasse pas 6 mois dans les stades avancés. Les manifestations cliniques sont très variables et non spécifiques en raison de la multitude d'organes pouvant être le lieu de dépôts. L'atteinte rénale est la plus fréquente, elle s'observe chez plus de 2/3 des patients, tandis que l'atteinte cardiaque demeure la plus redoutable et conditionne le pronostic. Toutefois, le diagnostic repose sur l'étude histologique et immunohistochimique d'une biopsie d'un organe atteint ou d'une biopsie non invasive au niveau de la graisse sous-cutanée ou les glandes salivaires accessoires. L'évaluation de l'étendue de l'atteinte des organes par différents tests de stadification et de biomarqueurs est indispensable. Les infections, l'insuffisance cardiaque ou hépatique sont les principales causes de décès. Le traitement dépend de plusieurs facteurs liés au patient et à la maladie. La prise en charge de la maladie clonale sous-jacente, généralement d'origine plasmocytaire et de faible masse (plus rarement lympho-plasmocytaire), peut améliorer les atteintes d'organes si une réponse hématologique profonde est obtenue. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement approuvé permettant d'accélérer l'élimination des dépôts d'amylose AL. Dans cet article, nous détaillons les aspects clinicobiologiques et la prise en charge thérapeutique de l'amylose AL.



1. Service d'Hématologie clinique, Centre hospitalier universitaire 20 Août Casablanca
2. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Université Hassan II. Maroc

Mots-clés : Amylose AL, diagnostic, pronostic, traitement

Reçu le 18 juillet 2024

Accepté le 4 janvier 2025

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i2.16>

Introduction

Les amyloses sont des maladies conformationnelles des protéines qui se caractérisent par la formation de feuillet bêta alignés antiparallèles produisant des fibrilles rigides et non ramifiées. Ces dernières résistent à la protéolyse et entraînent des perturbations mécaniques inflammatoires et fibrotiques avec un stress oxydatif local dans les organes atteints (cœur, reins, foie, tube digestif...). Plus de soixante protéines amyloïdogènes hétérogènes ont été identifiées dont 30 sont liées à des maladies chez l'être humain. Le précurseur protéique des dépôts dans l'amylose AL est une chaîne légère d'immunoglobuline monoclonale (1-2). Les conséquences de ces dépôts amyloïdes varient en fonction de leur quantité, de leur étendue, et de leur siège. Les formes localisées d'amylose AL sont souvent peu évolutives, contrairement aux formes disséminées qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel (en particulier : cœur, rein ...). Il est impératif de distinguer l'amylose AL des autres types tels que l'amylose AA, l'amylose sénile, les amyloses héréditaires et l'amylose par dépôt de β 2-microglobuline chez les patients dialysés (3). Au cours de ces dernières années, des avancées remarquables ont amélioré la prise en charge des malades atteints d'amylose AL en matière de diagnostic, de pronostic et de traitement. L'incorporation récente de nouveaux agents antiplasmocytaires dans la pratique clinique a considérablement changé le paradigme du traitement. Ce qui a conduit à de meilleurs résultats en termes de réponse et de survie. Dans cet article, nous détaillons les aspects clinicobiologiques et la prise en charge thérapeutique de l'amylose AL.

Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare qui touche moins de 200 000 patients aux États-Unis et moins de 5 sur 10 000 habitants dans les pays de l'Union Européenne (4). Elle s'observe essentiellement chez les sujets âgés et rarement chez l'adulte

jeune (< 5 % des patients ont moins de 40 ans). L'âge médian au diagnostic est de 64 ans. Elle est la plus fréquente parmi toutes les amyloses et affecte environ 2/3 des patients atteints d'amyloses. Une prédominance masculine est rapportée dans la littérature avec un ratio H/F de 3 (4-5). L'incidence de l'amylose AL en Afrique demeure mal connue en raison de la rareté des études épidémiologiques s'y rapportant d'où l'intérêt de mener des travaux relatifs à cet objet dans ce continent.

Physiopathologie

L'amylose AL résulte d'un dépôt extracellulaire d'immunoglobuline monoclonale formant des fibrilles, généralement produit par un petit clone plasmocytaire (l'infiltration médullaire par des plasmocytes souvent dystrophiques est généralement d'environ 7 % présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles du myélome multiple). Toutefois, environ 40 % des patients sont diagnostiqués atteints de myélome multiple (plus de 10% de plasmocytes médullaires). Bien que l'évolution de l'amylose AL isolée vers un MM symptomatique soit rare, une surveillance étroite est nécessaire notamment chez les patients avec atteinte osseuse ou production élevée des chaînes légères (6). L'amylose AL est rarement causée par un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B. Lorsque l'amylose AL est associée à un LNH, une paraprotéine IgM est souvent présente. Elle est le plus souvent associée au lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (74 % des cas). Son association avec d'autres types de LNH est extrêmement rare et n'a été rapportée que dans de petites séries de cas. La présentation des amyloses IgM se distingue de celle des non IgM par la fréquence moindre des atteintes cardiaques (32-45% dans l'amylose IgM contre 70% dans l'amylose non IgM), plus de localisations ganglionnaires ou pulmonaires, et l'implication plus fréquente d'une chaîne légère kappa. Le seul fait d'avoir une IgM monoclonale associée à une amylose ne suffit pas



pour conclure que le clone sécrétant l'IgM est lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire. Le composant monoclonal sérique et/ou urinaire est détectable par immunofixation et/ou immunoélectrophorèse chez 80 à 90 % des patients (7).

L'événement clé dans la survenue de l'amylose est le changement de structure secondaire ou tertiaire de la chaîne légère monoclonale anormale, qui lui permet d'obtenir, comme pour toutes les protéines amyloïdogènes, au moins deux conformations différentes plus ou moins stables. Ce changement de conformation est responsable d'un repliement anormal de la chaîne légère, formant des protofilaments de 2 à 5 nanomètres de diamètre, qui se structurent en fibrilles composées de faisceaux de 2 à 6 protofilaments tressés ensemble à la façon d'un câble d'acier. Dans tous les cas, l'empilement est perpendiculaire à l'axe des feuillet β des protofilaments et génère un matériau qui se colore spécifiquement au rouge Congo ou à la thioflavine. Il convient de souligner que les mutations somatiques jouent un rôle majeur dans la transformation des chaînes légères Kappa ou Lambda en protéines amyloïdogènes. Les mutations dans les segments V, J ou C entraînent la propension des protéines à se replier de manière anormale. La réponse hématologique complète rapide (disparition de la protéine monoclonale) par traitement de l'amylose AL peut entraîner une amélioration remarquable d'une atteinte cardiaque sévère, avec une diminution rapide des marqueurs d'atteinte cardiaque (BNP et NT-proBNP) tandis que les dépôts myocardiques restent inchangés au niveau de l'échocardiographie.

Les chaînes légères amyloïdes au cours des cardiomyopathies amyloïdes entraînent un stress oxydatif, un dysfonctionnement cellulaire et l'apoptose de cardiomyocytes par l'activation de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK) (8).

Présentation clinique

L'amylose AL s'observe essentiellement chez les sujets âgés. Les signes cliniques sont généralement non spécifiques, variant en fonction des organes atteints ; ce qui pourrait retarder le diagnostic et entraîner un dysfonctionnement progressif des organes avec risque de défaillance irréversible.

Elle peut atteindre tous les organes, excepté le système nerveux central. Les atteintes, rénale

(souvent syndrome néphrotique) et cardiaque (souvent cardiopathie restrictive, troubles de rythme ou de conduction) sont les plus fréquentes. Les signes cliniques les plus évocateurs sont les hématomes cutanés (paupières +++), et la macroglossie. Le diagnostic doit être effectué à un stade précoce avant l'installation d'une atteinte cardiaque symptomatique ou d'une insuffisance rénale sévère (8-9).

Aspects cliniques

Manifestations rénales

On observe une atteinte rénale dans deux tiers (2/3) des cas, qui se traduit par une insuffisance rénale dans 20 à 45 % des cas (9). Elle est principalement glomérulaire et se manifeste par un syndrome néphrotique (une protéinurie composée majoritairement d'albumine, généralement sans hématurie ni hypertension artérielle, avec syndrome oedémateux manifeste et une insuffisance rénale progressive). La biopsie rénale met en évidence la présence de dépôts amyloïdes dans > 90 % des cas (10-11).

En l'absence de traitement, la maladie évolue vers l'insuffisance rénale chronique terminale ; en moyenne 30 mois après le diagnostic (11).

Manifestations cardiaques

Au moment du diagnostic, environ 2/3 des patients présentent une atteinte cardiaque, avec des symptômes dans > 50 % des cas (dyspnée, douleur thoracique, palpitations, douleurs des membres inférieurs, signes de l'insuffisance cardiaque). L'amylose cardiaque non traitée est de pronostic péjoratif (la médiane de survie globale ne dépasse pas 2 ans) (12-13). Les dépôts augmentent l'épaisseur des parois du myocarde et sont à l'origine d'une cardiopathie hypertrophique progressivement restrictive. Le diagnostic d'une atteinte cardiaque de l'amylose AL est basé sur deux critères : une augmentation de l'épaisseur du myocarde supérieure à 12 mm sans autre cause et une augmentation des marqueurs cardiaques qui sont aussi prédictifs du pronostic. L'électrocardiogramme est souvent anormal (pseudo-ondes de nécrose dans les dérivations antérieures, microvoltage, bloc auriculo-ventriculaire de type 1, fibrillation atriale avec risque de formation de thrombi artériels et de survenue d'accidents vasculaires cérébraux). L'examen de première intention en cas de suspicion d'atteinte cardiaque dans l'amylose est l'échocardiographie qui permet de contribuer au diagnostic et au suivi de l'atteinte



cardiaque. Plusieurs anomalies peuvent y être observées (une augmentation ou diminution de la taille du ventricule gauche, une hypertrophie du ventricule droit, une dilatation des oreillettes, un abaissement du volume d'éjection systolique, un épanchement péricardique...). L'IRM cardiaque est devenue indispensable afin de détecter une amylose cardiaque. Elle permet de différencier l'amylose de la cardiopathie hypertensive et de la sarcoïdose. En outre, elle fournit des informations sur la caractérisation des tissus et permet de détecter l'amylose cardiaque à un stade précoce. Cependant, elle ne permet pas de différencier l'amylose AL de l'amylose Transthyrétine. La scintigraphie cardiaque permet de différencier amylose AL de l'amylose héréditaire à transthyrétine. La biopsie cardiaque confirme le diagnostic mais demeure un examen invasif dont la sensibilité est de 87 à 98 % (13).

Autres manifestations

Les signes cliniques les plus évocateurs de l'amylose mais moins fréquents sont : l'hématome périorbitaire et la macroglossie (14). L'atteinte neurologique est observée chez presque 20% des patients, se traduisant généralement par une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice essentiellement thermo-algique. D'autres signes neurologiques peuvent être rapportés tels que la mononeuropathie ou la neuropathie dysautonomique (hypotension orthostatique parfois extrêmement invalidante ++, gastroparésie, diarrhée ou constipation, impuissance) (15). L'atteinte du tube digestif est souvent asymptomatique et observée dans 80% des biopsies au niveau du tube digestif réalisées chez les patients atteints. Plusieurs signes digestifs non spécifiques peuvent être retrouvés (sécheresse buccale, troubles de transit liés à des saignements occultes, plus rarement une malabsorption ou des perforations). L'atteinte hépatique observée chez 30 % des patients se manifeste généralement par une hépatomégalie et une augmentation isolée des phosphatases alcalines et des gamma-GT, sans ictère ni insuffisance hépatocellulaire (16). L'atteinte splénique se traduit par une splénomégalie et/ou des signes d'hyposplénisme. D'autres organes peuvent être touchés révélant ou compliquant l'amylose AL tels que les poumons (souvent une atteinte interstitielle, rarement une insuffisance respiratoire rapidement progressive ou atteinte nodulaire localisée), les articulations avec souvent une polyarthropathie

bilatérale et symétrique ou syndrome du canal carpien bilatéral. L'amylose AL est liée à un risque potentiellement grave de complications hémorragiques secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou à une fibrinolyse accrue (17-18).

Approche diagnostique

Diagnostic positif

Les premiers examens d'orientation impliquent la détection d'une gammopathie monoclonale et d'un excès de chaînes légères libres monoclonales sériques circulantes kappa ou lambda par dosage des chaînes légères libres sériques. Le diagnostic de certitude repose sur l'étude anatomopathologique des biopsies non invasives en premier (la biopsie des glandes salivaires accessoires ou de la graisse sous-cutanée) au cas échéant, du tissu atteint. Ce qui met en évidence la présence des dépôts amorphes colorés par le rouge Congo, avec un dichroïsme avec biréfringence jaune/vert en lumière polarisée. Il est essentiel de déterminer la nature des dépôts amyloïdes par l'immunofluorescence directe ou, à défaut, d'immunohistochimie en utilisant un panel d'anticorps spécifiques (au minimum : anticorps anti-chaînes légères kappa et lambda, anticorps anti-SAA, anti-transthyrétine). Dans les cas difficiles, lorsque la nature du précurseur amyloïde ne peut être établie par les techniques immunohistochimiques classiques, il faut recourir à une analyse complémentaire des prélèvements histologiques par des techniques plus sensibles, comme l'immunomicroscopie électronique et/ou la spectrométrie de masse, qui déterminent de façon précise le type d'amylose (19-21).

Une fois, le diagnostic d'amylose AL établi, il est indispensable de recourir à la recherche de l'étiologie (clone tumoral plasmocytaire ou lymphocytaire B) et à l'évaluation du retentissement de la maladie sur l'organisme (les atteintes des organes : rein +++, cœur+++...) (tableau1) (22-23).



Tableau 1. Bilan étiologique et de retentissement

Bilan étiologique	Bilan de retentissement
<ul style="list-style-type: none"> • L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques et urinaires • Dosage des chaînes légères libres sériques • Immunophénotypage sanguin lymphocytaire si clone B • Myélogramme +/- BOM avec immunophénotypage plasmocytaire pour détecter les petits clones médullaires plasmocytaires ou lymphoplasmocytaires avec cytogénétique médullaire avec recherche au minimum de t (11 ;14), gain de 1q, del 17p ou t (4;14). • Recherche de mutation MYD88 et mutation p53 si infiltration médullaire lympho-plasmocytaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les marqueurs cardiaques : Troponine et BNP ou NT-proBNP pour diagnostic de l'atteinte cardiaque et pronostic • Echographie cardiaque • Electrocardiogramme et holter ECG doit être systématique si l'atteinte cardiaque est confirmée • +/- IRM cardiaque. • NFS+Pq avec frottis sanguin et corps de Howell-Jolly pour rechercher un asplénisme secondaire (si infiltration splénique) • Bilan rénal : urée et créat sériques, protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, bandelette urinaire, protéinurie des 24 heures et rapport protéinurie/créatininurie, échographie rénale (si atteinte rénale) • Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, bilirubinémie • Echographie abdominale • Radiographie pulmonaire • Bilan d'hémostase avec dosage du facteur X • +/- électromyogramme si atteinte neurologique • Ferritinémie (recherche d'un saignement digestif occulte) • Uricémie / TSH/ LDH

Pronostic

Le pronostic se détermine par le nombre et la gravité des atteintes viscérales, notamment cardiaques, et non par la prolifération plasmocytaire sous-jacente, même si un taux de plasmocytes médullaires supérieur à 10% semble être lié à une survie moins bonne.

Tous les systèmes de stadification largement utilisés intègrent des biomarqueurs cardiaques sériques. Le modèle de la Mayo Clinic (version

européenne) est le plus souvent utilisé dans la pratique courante (tableau 2). Il tient compte de : la troponine US, le peptide natriurétique pro N-terminal (NT-proBNP). D'autres facteurs semblent jouer un rôle important dans le pronostic, notamment l'âge, les comorbidités, la performance status, la cytogénétique à haut risque, la présence de translocation (11 :14) et le pourcentage de plasmocytes > 20 % dans la moelle osseuse.



Tableau 2. Classification de la Mayo Clinic

	Stade I	Stade II	Stade IIIA	Stade IIIB
NT-proBNP	Normal	NT-proBNP Troponine augmenté	ou >332ng/l US <8500 ng/l	et >8500 ng/l
Troponine US	Normale	NT-proBNP Troponine augmenté	ou >50ng/l US	>50ng/l

A l'heure actuelle, les nouveaux traitements permettent une rémission hématologique chez la plupart des patients et une survie médiane prolongée, supérieure à 5 ans, d'où l'intérêt d'un diagnostic rapide et traitement adéquat (24-25).

Traitement

Le traitement de l'amylose AL vise à améliorer la qualité de vie des patients et à supprimer la prolifération clonale sous-jacente productrice de la protéine monoclonale, qu'elle soit plasmocytaire, lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire. Il repose sur deux volets symptomatique et spécifique (26-28).

Traitement spécifique

Traitement de 1^{ère} ligne chez les patients avec un clone tumoral plasmocytaire

Après confirmation du diagnostic d'amylose AL, tous les patients doivent être soumis à une évaluation visant à déterminer s'ils sont éligibles à une autogreffe de CSH (cellules souches hématopoïétiques). L'éligibilité à la greffe déterminera les étapes suivantes du traitement, qui sont différentes entre les patients éligibles et inéligibles. On estime que 20 % des patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée sont candidats à une autogreffe des CSH au moment du diagnostic (27-28). Les critères d'éligibilité à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques varient généralement d'un centre à l'autre en fonction de l'expérience et des recommandations locales. Plusieurs études ont montré qu'il n'y pas de limite d'âge stricte et les décisions sont prises au cas par cas en fonction de l'âge "physiologique" plutôt que de l'âge "chronologique" des patients. Dans une étude rétrospective menée à la Mayo Clinic de Rochester, des résultats encourageants ont été rapportés chez des patients âgés de plus de 70 ans (les taux de réponse globale et de réponse complète après induction suivie d'autogreffe des CSH étaient respectivement, de 75 % et 25 % avec des taux d'hospitalisation et de mortalité

comparables à ceux des patients de moins de 70 ans) (27-28).

Avant l'avènement des agents anti-CD38, de nombreux essais cliniques ont évalué des régimes à base de bortézomib, qui était devenu le standard de traitement en association avec d'autres molécules. Le protocole le plus largement utilisé était la combinaison de Bortezomib, Cyclophosphamide et Dexaméthasone (VCD). L'association triple de Bortézomib, Melphalan et Dexaméthasone (BMDex) comparée à celle de Melphalan et Dexaméthasone (MDex) dans l'essai (EMN-03), était associée à une amélioration significative de la réponse (La réponse hématologique globale à la fin du traitement après une médiane de 5 cycles : 81% VS 56 %) et de la survie globale. Il s'agissait également de la première étude contrôlée démontrant une amélioration de la survie dans l'amylose AL (29). Une méta-analyse impliquant trois essais contrôlés randomisés et treize essais contrôlés observationnels comparant sept schémas thérapeutiques : Melphalan à haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches , Melphalan + Dexaméthasone (MDex), Bortezomib + Melphalan + Dexaméthasone (BMDex), Bortezomib + Dexaméthasone (BDex), Thalidomide + Cyclophosphamide + Dexaméthasone (CTD), Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexaméthasone (CyBorD), Cyclophosphamide + Lénalidomide + Dexaméthasone (RCD) ont montré que BMDex était meilleur en terme de réponse hématologique et de réponse complète (30).

Une combinaison de quatre médicaments antiplasmocytaires est actuellement largement utilisée pour traiter les patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée, à savoir le Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortézomib et Dexaméthasone (Dara-VCD). Cette approche se fonde sur l'étude de phase III ANDROMEDA qui a démontré la supériorité de



l'association Daratumumab-VCD par rapport au VCD en termes de réponses hématologiques complètes (59% vs 19 %) et de survie sans détérioration majeure des organes ni progression hématologique (des réponses cardiaques : à 6 mois (42% vs 22%) et à 12 mois (57% vs 28%) et des réponses rénales : à 6 mois 54% vs 27% et à 12 mois (57% vs 27%). Ce schéma est globalement bien toléré et peu cardiotoxique (31-32).

L'efficacité de certaines molécules telles que le Lénalidomide et les inhibiteurs de protéasome de 2^{ème} et 3^{ème} génération (Carfilzomib et Ixazomib) dans le myélome multiple a conduit à leur évaluation dans des essais cliniques. Cependant Ces agents ne sont généralement pas utilisés en première ligne en raison du risque accru de cardiotoxicité et des preuves peu concluantes de leur efficacité (33). La translocation (11 ;14) semble avoir une sensibilité spécifique aux inhibiteurs de la voie BCL-2, notamment Venetoclax. Les résultats des études rétrospectives évaluant Venetoclax dans l'amylose AL montre que les réponses sont particulièrement rapides, profondes et durables avec un bon profil de tolérance. Des études prospectives sont nécessaires afin de déterminer l'efficacité et la sécurité du Venetoclax chez les patients atteints d'amylose AL (34-35).

La réponse doit être évaluée au minimum à chaque cycle de chimiothérapie pour pouvoir modifier le traitement chez les patients non répondeurs. Ce changement de traitement devrait être rapide chez les patients gravement atteints, en particulier ceux ayant une cardiopathie sévère (stade IIIB de la classification de la Mayo Clinic) chez qui les chaînes légères seront mesurées toutes les semaines. L'obtention d'au moins une très bonne réponse partielle (VGPR) à 1 mois conditionnerait la survie. Pour les patients les moins gravement atteints, le traitement doit être modifié en l'absence d'obtention de VGPR après 2 cycles de traitement (36). Chez les patients en rémission complète, l'obtention d'une maladie résiduelle négative dans la moelle semble être associée à une amélioration de réponses d'organe.

Traitement des rechutes chez les patients avec un clone tumoral plasmocytaire

Plusieurs critères (type de traitement initial, son efficacité, sa tolérance, la gravité de la rechute et le type d'organe atteint) doivent être pris en compte pour déterminer le traitement de la

rechute. Une étude française rétrospective sur 94 patients a démontré que l'efficacité de Bortezomib en rechute (en termes de réponse hématologique et de survie sans progression) est similaire à celle de la première ligne. Le Daratumumab, seul ou en association avec Bortezomib ou Lenalidomide et Dexaméthasone, est le traitement de choix pour les patients qui n'ont pas reçu Daratumumab en première ligne. Il est également possible d'utiliser des associations doubles (Lenalidomide avec Dexaméthasone ou Pomalidomide et Dexaméthasone) ou triples comprenant un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et Dexaméthasone (37-40).

Des essais évaluant l'anticorps anti BCMA (BELANTAMAB) au-delà de la première ligne sont en cours. En raison de ses résultats encourageants dans le myélome multiple réfractaire ou en rechute même après l'utilisation de DARA. Les anticorps bispécifiques monoclonaux et les cellules CART ciblant le BCMA sont devenus des traitements essentiels dans le myélome multiple et offrent une perspective prometteuse dans le traitement de l'amylose AL. Des essais évaluant ces agents thérapeutiques sont en cours (41-42).

Traitement spécifique chez les patients avec une prolifération lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire B

Les amyloses IgM monoclonale sont souvent de type Kappa et représentent 10 % d'amyloses AL. Elles sont souvent de localisations ganglionnaires ou pulmonaires et se caractérisent par une moindre fréquence des atteintes cardiaques. L'amylose IgM est le plus souvent associée au lymphome

lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (74 % des cas). Une association avec d'autres types de LNH est extrêmement rare et n'a été rapportée que dans de petites séries de cas. Il est impératif de déterminer la nature de la prolifération B monoclonale, en effectuant une étude précise de la moelle osseuse (et/ou des lymphocytes circulants) avec immunophénotypage et, si possible, une étude génétique (la recherche de la mutation de MYD88 caractéristique de la maladie de Waldenström). Les traitements de la maladie de Waldenström sont utilisés en cas de prolifération lympho-plasmocytaire, notamment l'association de rituximab, et de bendamustine. Cette association de rituximab et de bendamustine peut être renforcée par l'ajout de bortezomib en cas de



réponse insuffisante ou dans les formes sévères. Les taux de réponse hématologique sont moins élevés lorsque le clone pathogène est lymphoplasmocytaire. Les patients avec un clone plasmocytaire IgM reçoivent le même traitement que les patients non-IgM (43).

Traitement symptomatique

Il vise à améliorer les symptômes et la qualité de vie. Les soins de soutien sont particulièrement critiques chez les patients qui présentent un dysfonctionnement d'organe (cœur, rein ...), nécessitant généralement une prise en charge multidisciplinaire qui implique l'hématologue et les autres spécialistes des autres organes.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, les agents thérapeutiques standards (les inhibiteurs de système rénine angiotensine, les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants...) peuvent augmenter la morbi-mortalité par une instabilité hémodynamique. C'est pourquoi, les diurétiques de l'anse (par exemple le Furosémide) et les antagonistes de l'aldostérone (par exemple la Spironolactone) constituent généralement la base du traitement. L'amiodarone constitue généralement le traitement de première intention chez les patients atteints d'amylose AL avec des troubles de rythme. L'hyperlipidémie compensatrice aiguë et les événements thrombotiques doivent être contrôlés chez les

patients présentant une protéinurie. Les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés en cas d'œdème périphérique. En cas d'atteinte gastro-intestinale, les symptômes tels que la constipation, la diarrhée, la malnutrition et la dysphagie doivent être traités en étroite collaboration avec un gastro-entérologue et un diététicien. Les patients qui présentent une malnutrition sévère en raison d'une malabsorption intestinale peuvent nécessiter une nutrition parentérale totale temporaire pour un soutien calorique. Il est essentiel de prévoir et de dépister les effets secondaires du traitement spécifique de l'amylose AL utilisé (44-46).

Ces dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de l'amyloïde AL permettant le développement de nouvelles thérapies essentiellement les agents anti-fibrilles amyloïdes (CAEL-101, NEOD001, Ac AntiSAP) qui agissent soit par l'inhibition de la dissociation des dimères des chaînes légères ou de l'agrégation des précurseurs amyloïdes ou par la dissolution ou l'élimination des fibrilles amyloïdes existantes. Ces molécules font l'objet de plusieurs essais afin d'évaluer leur efficacité et innocuité. En outre plusieurs autres thérapies sont en cours d'évaluation (Tableau 3).

Tableau 3. Nouvelles molécules en cours d'évaluation

Essai	Phase	Molécules	Action	Ligne thérapeutique	Étape
NCT04512235	3	CAEL-101 + TT standard	Anti-fibrilles amyloïdes	1^{ère} ligne avec Mayo III A	Recrutement
NCT04504825	3	CAEL-101 + TT standard	Anti-fibrilles amyloïdes	1^{ère} ligne avec Mayo III B	Recrutement
NCT04973137	3	Birtamimab + TT standard	Anti-fibrilles amyloïdes	1^{ère} ligne avec Mayo IV	Recrutement
NCT04131309	2	Daratumumab	Anti-CD38	Rechute et réfractaire	Recrutement
NCT04895917	2	Daratumumab Pomalidomide	+ Anti-CD38	Rechute et réfractaire	Recrutement
NCT04617925	2	Belantamab mefodotin	Anti-BCMA	Rechute et réfractaire	Recrutement



NCT04115956	1/2	Melphalan flufenamide	Peptide-conjugated alkylator	Rechute et Recrutement réfractaire
NCT03236792	1/2	Ixazomib cyclophosphamide Dexaméthasone	Inhibiteur de protéasome	1^{ère} ligne Recrutement
NCT04754945	1	Isatuximab + CyBORd	Anti-CD38	1^{ère} ligne haut Recrutement risque
NCT03283917	1	Daratumumab+Ixazomib+Dex	Anti-CD38	De novo ou Recrutement rechute
NCT04942067	1/2	APG-2575	Anti-BCL2	Rechute et Recrutement réfractaire

Conclusion

L'amylose AL n'est pas une maladie en elle-même mais la conséquence de diverses pathologies. Bien que rare elle est fatale plus au moins au long terme. L'étude anatomopathologique permet le diagnostic positif de l'amylose AL. Le pronostic est lié principalement à l'atteinte cardiaque. De nombreuses recherches tendent de mieux comprendre la pathogénie afin de trouver des approches thérapeutiques qui restent à ce jour un peu limitées.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contribution des auteurs

Amine Benmoussa : conception et rédaction de l'article

Nizar Dahmaoui : insertion des tableaux et aide à la rédaction

Meriem cheikh Nane : contribution à la bibliographie

Nisrine Khoubila et Madani Abdellah : évaluation et correction du manuscrit

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et révisée de ce manuscrit.

Références

- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, *et al.* Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020 Dec;27 (4):217-222.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349 (6):583-596.
- Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. *La Revue de Médecine Interne* 2015; 36: 89-97.
- Duhamel S, Mohty D, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Aboyans V, *et al.* Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population-based study. *European Heart Journal*. 2018; 39:P1813. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1813>
- Kumar N, Zhang NJ, Cherepanov D, Romanus D, Hughes M, Faller DV. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 19;17 (1):278.
- Perfetti V, Vignarelli MC, Anesi E, Garini P, Quaglini S, Ascari E, *et al.* The degrees of plasma cell clonality and marrow infiltration adversely influence the prognosis of AL amyloidosis patients. *Haematologica*. 1999; 84: 218-221.
- Basset M, Defrancesco I, Milani P, Nuvolone M, Rattotti S, Foli A, *et al.* Nonlymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020;135 (4):293-296.
- Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, Raimondi A, Orsi A, Milan E, *et al.* The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood*. 2017 Apr 13;129 (15):2132-2142.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, *et al.* Definition of organ involvement and treatment response in



- immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005 Aug;**79** (4):319-328.
10. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid*. 2010; **17**: 48-49.
 11. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, *et al.* A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;**124** (15):2325-2332.
 12. Grogan, M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;**20**:155–162.
 13. Shams P, Ahmed I. Cardiac Amyloidosis. [Updated 2023 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580521/>
 14. Marinone MG, Marinone MG, Merlini G. Reduced taste perception in AL amyloidosis. A frequently unnoticed sensory impairment. *Haematologica*. 1996 ;**81**(2):110-115.
 15. Qian M, Qin L, Shen K, Guan H, Ren H, Zhao Y, *et al.* Light-Chain Amyloidosis with Peripheral Neuropathy as an Initial Presentation. *Front Neurol*. 2021 Sep 28; **12**:707134.
 16. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) Hepatic Amyloidosis, *Medicine* (Baltimore). 2003 ;**82** (5) :291-298.
 17. Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, Delarue R, Tournilhac O, Hunault-Berger M, *et al.* The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 pts. *Medicine* (Baltimore). 2008;**87** (2):99-109.
 18. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, Aimò A, Emdin M, Dillinger JG, *et al.* Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail*. 2022;**9** (1):11-20.
 19. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, Rech KL, Dao LN, Howard MT, *et al.* Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020;**95** (9):1852-1864.
 20. Sethi S, Vrana JA, Theis JD, Leung N, Sethi A, Nasr SH, *et al.* Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int*. 2012;**82** (2):226-234.
 21. Rezk T, Gilbertson JA, Mangione PP, Rowczenio D, Rendell NB, Canetti D, *et al.* The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *J Pathol Clin Res*. 2019;**5** (3):145-153.
 22. Jaccard A, Bridoux F. Protocole National de Diagnostic et de Soins Amylose AL 2023. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385053/fr/amylose-al.
 23. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, He R, McPhail ED, Dispenzieri A, *et al.* IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. *Leukemia*. 2020;**34** (5):1373-1382.
 24. Wong SW, Hegenbart U, Palladini G, Shah GL, Landau HJ, Warner M, *et al.* Outcome of Patients With Newly Diagnosed Systemic Light-Chain Amyloidosis Associated With Deletion of 17p. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;**18** (11):e493-499.
 25. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, *et al.* New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012; **30** (36): 4541-4549.
 26. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Santhorawala V, Landau H, *et al.* Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012;**26** (11):2317-2325.
 27. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, Kharfan-Dabaja MA, Djulbegovic B: Role of high-



- dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: A systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**:893-902.
28. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D, Leung N, *et al.* Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**:557-561.
29. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagne E, Cibeira MT, Kwok F, *et al.* Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*: 2020; **38** (28): 3252-3260.
30. Jiang F, Chen J, Liu H, Li L, Lu W, Fu R. The Effect and Safety of Bortezomib in the Treatment of AL Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Apr;**34** (2):216-226.
31. Comenzo R, Palladine G, Kastritis E, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, *et al.* Subcutaneous daratumumab + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCd) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Updated results from the phase 3 ANDROMEDA study. *Blood* 2021; **138** (supplement 1): 159.
32. Minnema, M, Dispenzieri, A, Merlini, G , Comenzo R , Efstathios K , Ashutosh D. *et al.* Outcomes by Cardiac Stage in Patients with Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2022 Nov, **4** (4) 474–487.
33. Dima D, Mazzoni S, Anwer F , Khouri J, Samaras C ; Valent J , *et al.* Diagnostic and Treatment Strategies for AL Amyloidosis in an Era of Therapeutic Innovation. *JCO Oncol Pract* 2023 ; **19**:265-275.
34. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, Bhutani D, Richter J, Jagannath S *et al.* Venetoclax induces deep hematologic remissions in t (11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2021;**11** (1):10.
35. Pasquer H, Belhadj K, Dupuis J, Oghina S, Galat A, Ladaique A, *et al.* Venetoclax induces profound and sustained responses in patients with relapsed/refractory light-chain amyloidosis. *Br J Haematol*. 2021;**193** (3):674-647.
36. Manwani R, Foard D, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lane T, Quarta C, *et al.* Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2018;**103** (4):e165-168.
37. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, *et al.* Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood*. 2018; **131** (5): 525-532.
38. Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv*. 2019;**3** (2): 212-215.
39. Hwa YL, Warsame R, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, Kumar SK, *et al.* Delineation of the timing of second-line therapy postautologous stem cell transplant in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2017;**130** (13): 1578-1584.
40. Villesuzanne C, Harel S, Talbot A, Alexis R, Bruno L, Naelle L, *et al.* Overview of the French Practice: Therapeutic Strategies in Patient's First Relapse or Refractory Non-IgM AL Amyloidosis. *Blood* 2018 ;**132** (Sup 1): 3297.
41. Kastritis E, Palladini G, Dimopoulos MA, Jaccard A, Merlini G, Theodorakakou F, *et al.* Efficacy and safety of Belantamab Mafodotin monotherapy in patients with relapsed or refractory light chain amyloidosis: a phase 2 study by the European myeloma Network. *Hemasphere*. 2022 Jun 23; **6**:804-805.
42. Das S, Ailawadhi S, Sher T, Roy V, Fernandez A, Parrondo RD. Anti-B Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for the Treatment of AL Amyloidosis and Concurrent Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Preliminary Efficacy and Safety. *Curr Oncol*. 2023 Oct 31;**30** (11):9627-9633.



43. Manwani R, Sachchithanatham S, Mahmood S, Foard D, Sharpley F, Rezk T, *et al.* Treatment of IgM associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood*. 2018;**132** (7): 761-765.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;**100** (4S):S1-S276.
45. Havasi A, Heybeli C, Leung N, Angel-Korman A, Sanchorawala V, Cohen O, *et al.* Outcomes of renal transplantation in patients with AL amyloidosis: an international collaboration through The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Blood Cancer J*. 2022;**12** (8):119.
46. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;**14** (2):162-173.

Voici comment citer cet article : Benmoussa A, Dahmaoui N, Madani A, Khoubila N. Amylose à chaînes légères AL : état des lieux et perspectives. *Ann Afr Med* 2025; **18** (2): e6058-e6069. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i2.16>