

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE-LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

IMPACT PRONOSTIQUE DU BORTEZOMIB

DANS L'AMYLOSE AL A LOCALISATION CARDIAQUE

ET/OU RENALE

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2013

par Grégory VANOUTRYVE

Jury

Président : Monsieur le Professeur T. FACON

Assesseurs : Monsieur le Professeur E. HACHULLA
Monsieur le Docteur N. LAMBLIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur X. LELEU

PLAN

| | |
|-----------------------------------|------|
| Introduction | p 9 |
| Objectif de l'étude | p 22 |
| Matériels et méthodes | p 23 |
| Résultats | p 25 |
| Discussion | p 41 |
| Conclusion | p 44 |
| Glossaire | p 45 |
| Références bibliographiques | p 46 |
| Annexe 1..... | p 50 |

INTRODUCTION

L'amylose AL est une hémopathie maligne dysglobulinémique correspondant à des dépôts extracellulaires organisés de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale. L'accumulation de ces dépôts aboutit à une dysfonction de l'organe atteint, le rein et le cœur par ordre de fréquence. Son pronostic est sombre du fait de la difficulté diagnostique fréquente et donc du retard diagnostique.

I. AMYLOSE AL

L'amylose AL est la plus fréquente des amyloses dans les pays industrialisés [1]. Cependant, l'amylose AL est une pathologie rare, l'incidence est d'environ 9 cas par million d'habitants par an ; soit 500 nouveaux cas par an en France [2]. On note une prédominance masculine modérée. L'âge moyen du diagnostic varie selon les séries entre 60 et 65 ans et 10% des patients ont moins de 50 ans. Elle est le plus souvent primitive mais peut compliquer une hémopathie maligne évoluant le plus souvent sur un mode indolent principalement un myélome, une leucémie lymphoïde chronique, une maladie de Waldenström ou certains lymphomes.

1. Physiopathologie

Dans l'amylose AL, les dépôts sont constitués de chaînes légères d'immunoglobuline produites en excès par une cellule de la lignée B, le plus souvent un plasmocyte. L'événement principal dans la formation des dépôts amyloïdes est la transformation de ces chaînes légères solubles en fibrilles insolubles. Ces fibrilles sont presque toujours composées de la partie N terminale de la chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale comprenant la région variable et une partie de la région constante [3]. Il a été démontré, dans l'amylose AL, la présence de recombinaison des gènes codant pour la partie variable de la chaîne légère [4]. L'expression de ces gènes recombinés expliquerait la possibilité de la chaîne légère en excès d'adopter une conformation différente riche en feuillets bêta-plissés puis en fibrilles et la localisation préférentielle des dépôts. Ainsi, la recombinaison du gène IGVL1-44 multiplierait par 5 le risque d'avoir une atteinte cardiaque alors que l'expression du gène IGLV6-57 serait associée à une atteinte rénale et protectrice pour le cœur [5].

Ces fibrilles sont associées par des composants non fibrillaires dont le plus important est le composant P pouvant représenté jusqu'à 15% des dépôts amyloïdes, les rendant insolubles [6]. Cette faculté de protection des fibrilles serait due à la SAP (protéine amyloïde sérique), protéine synthétisée physiologiquement par le foie. L'accumulation de ces fibrilles entraîne le dysfonctionnement de l'organe touché par effet mécanique. Il semblerait qu'il existe un effet direct toxique des chaînes légères amyloïdogènes [7].

2. Clinique

L'amylose AL est de présentation très polymorphe dépendant beaucoup de l'organe atteint avec principalement une forme systémique et dans certaines circonstances des formes très localisées.

L'amylose AL peut toucher tous les organes sauf le système nerveux central.

La conférence de consensus de Rome en 2010 a permis de définir des critères d'atteinte d'organe (Tableau 1) [8,9]

Tableau 1 : Critères d'atteinte d'organe pour le cœur et le rein sans autre cause décelable et avec un diagnostic d'amylose AL confirmé.

| Organe | Critères |
|---------------|--|
| Rein | Protéinurie des 24h \geq 0,5g, principalement composée d'albumine. |
| Coeur | NT-proBNP $>$ 332 ng/l (en l'absence d'insuffisance rénale et de fibrillation atriale) ou septum inter-ventriculaire $>$ 12mm en diastole. |

3. Diagnostic

Le diagnostic est histologique avec mise en évidence en microscopie optique des dépôts amyloïdes par coloration des tissus biopsiés au rouge Congo (congophilie due à des caractéristiques biophysiques spécifiques de la structure des fibrilles amyloïdes) donnant une biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée.

Du fait de la dissémination de la maladie et de la fréquente difficulté diagnostique, on préfère la réalisation de biopsies, moins invasives et de bonnes rentabilités. En l'absence d'atteinte d'organe évidente, la biopsie de glandes salivaires accessoires et la biopsie ou aspiration de graisse abdominale sous ombilicale sont les plus réalisées et couplées en 1^o intention avec des taux de rendement autour de 80% et de 50% respectivement. La biopsie gastrique est réalisée en 2^o intention (si les précédentes biopsies sont non informatives) et présente une positivité de l'ordre de 90% [10].

4. Typage de l'amylose

Du fait de la fréquence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée en particulier chez les sujets âgés, la mise en évidence d'un composant monoclonal (par électrophorèse sérique ou urinaire ou par dosage des chaînes légères sériques libres) ne suffit pas à affirmer le caractère AL de l'amylose [11].

Il est indispensable pour le choix thérapeutique de distinguer les amyloses AL des amyloses AA, secondaire le plus souvent à un syndrome inflammatoire chronique et des amyloses séniles par dépôts de transthyrétine non mutée, les deux plus fréquentes après l'amylose AL.

L'utilisation d'anticorps anti-SAA et anti-transthyrétine en immunohistochimie sur matériel en paraffine et d'anticorps anti-chaînes légères lambda et anti-chaînes légères kappa en immunofluorescence sur matériel frais congelé permet le typage de l'amylose AL.

Des techniques permettant un séquençage des gènes sont parfois réalisées en cas d'impossibilité de typer l'amylose ou de forte suspicion d'amylose héréditaire. Dans certains centres de référence, la protéine responsable des dépôts amyloïdes peut être identifiée par spectrographie de masse.

5. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic posé, il est nécessaire d'évaluer les différentes atteintes d'organe et leur gravité qui conditionnent le pronostic, notamment l'atteinte cardiaque (Tableau 1).

Un bilan de base comprend pour l'étude de la fonction rénale : urée, créatininémie, clairance de la créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, protidémie et protéinurie des 24h (avec recherche d'une albuminurie, d'une protéinurie de Bence Jones) et pour le coeur le dosage des marqueurs Nt pro-BNP et troponine ultrasensible, un électrocardiogramme et l'échocardiographie doppler avec mesure de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire en diastole (très bonne sensibilité et spécificité mais opérateur-dépendant)

Deux équipes ont également démontré l'intérêt de la scintigraphie au composant SAP radiomarqué pour établir une cartographie des différentes atteintes mais celle-ci n'est pas disponible en routine en France. Il semble tout de même que la mise en évidence de foyers d'hyperfixation rénale et myocardique soit décevante en cas d'atteinte prouvée histologiquement [12,13].

II. AMYLOSE AL CARDIAQUE

L'atteinte cardiaque est présente dans environ 50% des cas au diagnostic.

Elle est responsable de 75% des décès encore aujourd'hui et représente le facteur pronostique majeur. Il s'agit d'une cardiopathie hypertrophique (par dépôts amyloïdes myocardiques et non par dilatation des cavités cardiaques) restrictive.

La symptomatologie est marquée par une asthénie précédant de quelques mois une dyspnée croissante. L'évolution se fait vers une insuffisance cardiaque diastolique fréquemment accompagnée de troubles du rythme, auriculaires et ventriculaires, et de troubles de conduction. La dysfonction systolique plus tardive est probablement liée à la toxicité directe des chaînes légères sur les cellules myocardiques.

1. Arguments en faveur de l'atteinte cardiaque

L'échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler retrouve un aspect brillant et granité du myocarde et surtout une hypertrophie concentrique des parois droites et gauches notamment du septum inter-ventriculaire et de la paroi postérieure du ventricule gauche. A un stade évolué, il existe une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi qu'une dilatation de l'oreillette gauche.

Un épaississement du septum inter-ventriculaire > 15 mm est corrélé à une médiane de survie inférieure à 6 mois sans traitement [14].

L'étude de la déformation (strain) du myocarde par le doppler tissulaire permettrait de déceler des signes de dysfonctionnement du myocarde plus précocement et représenterait un facteur pronostique dans l'amylose AL [15]. Cet examen est non réalisé en routine et nécessite un appareillage pointu disponible uniquement dans certains centres spécialisés.

L'IRM cardiaque fait partie depuis peu de l'arsenal paraclinique mais n'est à priori pas encore complètement validée. Un réhaussement tardif de type sous endocardique circonférentiel serait admis comme le signe le plus spécifique : il refléterait la distribution des dépôts amyloïdes au sein du myocarde [16].

Les signes électrocardiographiques les plus caractéristiques (environ 50% des patients) incluent un microvoltage dans les dérivations périphériques ($QRS < 5$ mm) et des pseudo-ondes Q principalement dans les dérivations précordiales [17].

Les autres signes retrouvés sont, par ordre de fréquence [17] :

- arythmie complète par fibrillation auriculaire
- flutter et bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (20%)
- trouble de conduction ventriculaire non spécifique (16%)
- tachycardie ventriculaire(5%)
- bloc de branche droit ou gauche (3%)

La biopsie myocardique est rarement réalisée dans l'amylose AL systémique.

2. Nt-proBNP et troponine T sérique

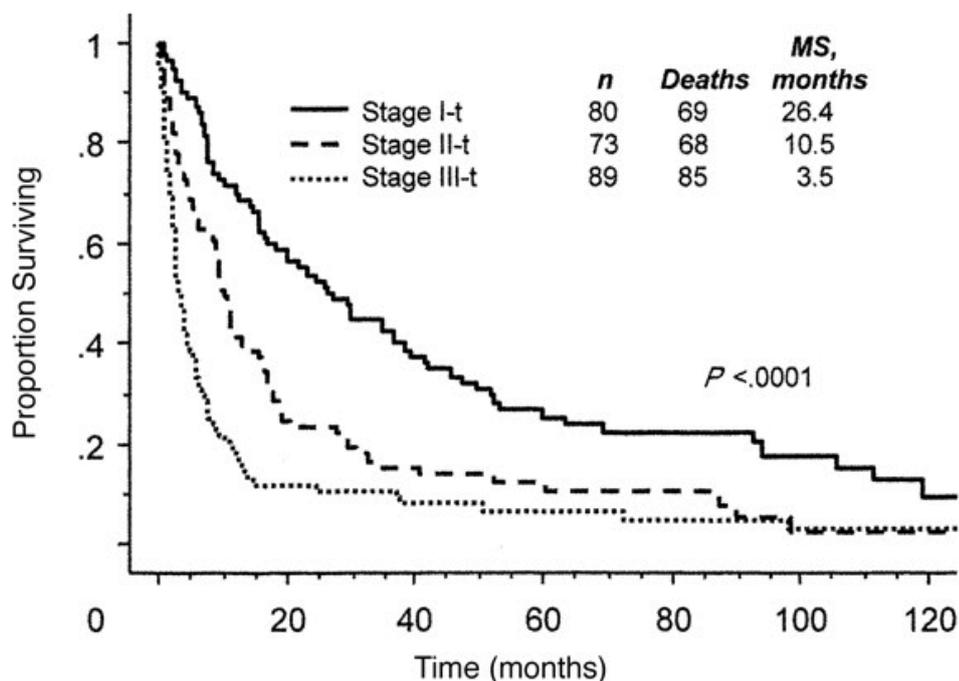
Plusieurs études ont souligné le rôle pronostique de ces deux marqueurs sensibles et précoces de l'atteinte cardiaque. L'élévation du Nt-proBNP est corrélée à la taille de l'oreillette gauche et reflète l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche par adiaastolie.

L'équipe de la MAYO CLINIC a élaboré un score cardiaque pronostique en fonction des concentrations plasmatiques initiales de la troponine T et du Nt-proBNP réparti en 3 stades [18]:

- Stade I : Troponine T < 0,035 ng/ml et Nt-proBNP < 332 pg/ml
- Stade II : Troponine T > ou égale à 0,035 ng/ml ou Nt-proBNP ≥ 332 pg/ml
- Stade III : Troponine T > ou égale à 0,035 ng/ml et Nt-proBNP ≥ 332 pg/ml

Ces trois stades sont respectivement associés à des survies estimées de 26,4, 10,5 et 3,5 mois (figure 1).

Figure 1 : Survie en fonction des différents stades de la Mayo Clinic dans l'amylose AL [18].



Le suivi régulier de ces marqueurs couplé à celui du taux de chaînes légères libres sériques est essentiel dans le pronostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique [19]. La baisse rapide du Nt-proBNP sous traitement est un facteur pronostique favorable [20].

3. Traitement symptomatique de l'atteinte cardiaque (référentiel SFH 2009)

La prise en charge est compliquée, deux médicaments sont particulièrement utiles:

- l'amiodarone dans les troubles du rythme ventriculaires
- les diurétiques de l'anse en cas de défaillance cardiaque droite ou gauche

D'autres traitements sont à éviter dans ce contexte :

- les inhibiteurs calciques sont contre indiqués
- les bêta-bloquants sont déconseillés
- les digitaliques dans les troubles auriculaires avec réponse ventriculaire rapide sont à utiliser avec prudence
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion inhiberaient certaines chimiothérapies.

La pose d'un pacemaker est envisagée en cas de bradycardie ou trouble de conduction symptomatique.

III. AMYLOSE AL RENALE

L'atteinte rénale est avec l'atteinte cardiaque la localisation la plus fréquente, présente dans environ deux tiers des cas au diagnostic. Il est rare que les manifestations rénales apparaissent ultérieurement lorsqu'elles n'existent pas au diagnostic.

1. Clinique

Les symptômes sont peu spécifiques, dominés par une protéinurie abondante de type glomérulaire. Un syndrome néphrotique (association pour rappel d'une protéinurie supérieure à 3g/24h à une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l et/ou une protidémie inférieure à 60g/l) souvent pur est présent dans 60% des cas. En effet, l'hématurie et l'hypertension artérielle sont inhabituelles. En revanche on retrouve une insuffisance rénale chez 20 à 45% des patients au diagnostic. La néphromégalie est inconstante.

2. Diagnostic

La ponction-biopsie rénale présente un rendement diagnostique de 90% dans l'amylose AL et est recommandée en 1^o intention ou si les biopsies moins invasives s'avèrent négatives.

La topographie des dépôts amyloïdes est, par ordre de fréquence :

- Glomérulaire expliquant ainsi la protéinurie.
- Pariétale au niveau des vaisseaux capillaires entraînant l'insuffisance rénale par hypoperfusion glomérulaire.
- Tubulo-interstitielle.

L'atteinte d'organe dans l'amylose AL est définie, selon les critères de consensus établis au congrès de Rome en 2010, par une protéinurie supérieure à 0,5g/24h avec une prédominance d'albumine sans autre cause décelable [9].

3. Traitement symptomatique de l'atteinte rénale (référentiel SFH 2009)

Dans le cadre d'un syndrome néphrotique, les diurétiques de l'anse et les diurétiques épargneurs de potassium peuvent être utilisés pour diminuer les oedèmes.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale est nécessaire en cas d'insuffisance rénale terminale.

IV. TRAITEMENT DE L'AMYLOSE AL

1. Principe du traitement

L'objectif actuel est d'obtenir la réduction rapide de la production de chaînes légères amyloïdogènes en supprimant la prolifération monoclonale sous-jacente.

Un essai est actuellement en cours pour accélérer l'élimination des dépôts. L'équipe du Dr PEPYS a mis au point un chélateur du composant SAP constamment associé aux dépôts amyloïdes combiné à un anticorps anti-SAP permettant de recruter les cellules phagocytaires et donc d'entraîner une disparition des dépôts sans induire une inflammation notable [21].

2. Suivi et réponse au traitement

L'efficacité du traitement est évaluée par le dosage des chaînes légères libres sériques (sFLC test kappa et lambda) qui représente une mesure directe et fiable de la protéine responsable de la formation des fibrilles. La réponse hématologique est ainsi définie par la réduction d'au moins 50% de la différence entre la concentration sérique initiale de la chaîne légère amyloïdogène et celle de l'autre isotype (dFLC) (Tableau 2).

Un consensus a été établi au Congrès de l'International Society of Amyloidosis à Rome en 2010. Il a permis de définir précisément des critères de réponse et de progression hématologique (Tableau 2, 3).

Tableau 2 : Critères actuels de réponse hématologique dans l'amylose AL [9].

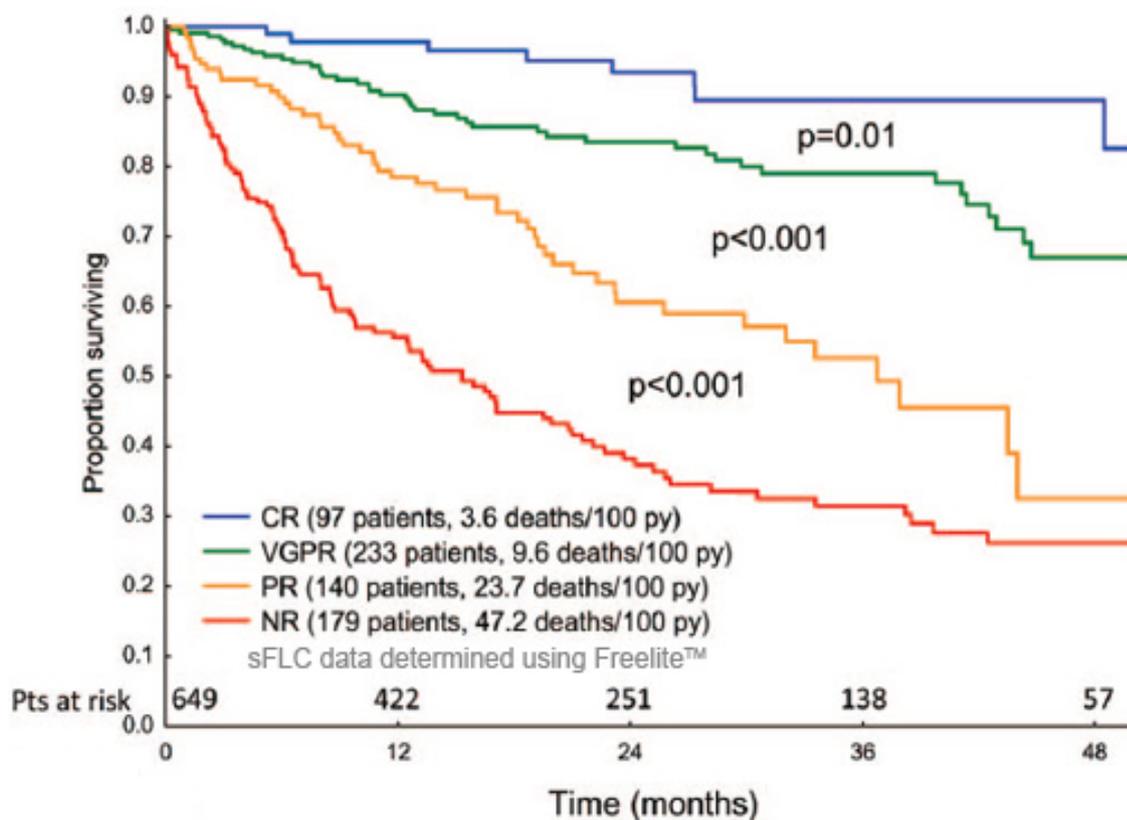
| <u>Réponse hématologique</u> | <u>Critères</u> |
|-------------------------------------|---|
| Réponse complète (CR) | Absence de composant monoclonal sérique et urinaire avec rapport kappa/lambda normal. |
| Très bonne réponse partielle (VGPR) | Différence de concentration des chaînes légères libres (dFLC) < 40 mg/L. |
| Réponse partielle (PR) | Diminution de la dFLC \geq 50 %. |
| Absence de réponse | Toute autre situation. |

Tableau 3 : Critères actuels de progression hématologique dans l'amylose AL [9].

| <u>Progression hématologique</u> | <u>Critères</u> |
|-----------------------------------|---|
| Depuis une réponse complète (CR) | Tout composant monoclonal détectable ou rapport kappa/lambda anormal avec doublement de la chaîne légère incriminée. |
| Depuis une réponse partielle (PR) | Augmentation de 50% de la protéine monoclonale sérique (au moins 5g/l) Augmentation de 50% de la protéine monoclonale urinaire (au moins 200mg/24h avec un pic visible) Augmentation de 50% des chaînes légères libres (au delà de 100mg/l) |

La corrélation entre la réponse hématologique et la survie des patients a été prouvée par de nombreuses équipes [22] (figure 2). Ainsi, en pratique, l'évaluation de la réponse hématologique permet une adaptation rapide du traitement en cas d'échec ou de réponse insuffisante.

Figure 2 : Courbes de survie en fonction des différentes réponses hématologiques [23].



Le dosage du taux sérique de Nt-proBNP est également essentiel dans le suivi des patients porteurs d'une atteinte cardiaque. Il constitue une valeur pronostique majeure. La médiane de survie des patients en réponse partielle associée à une baisse de 30% du taux sérique de Nt-proBNP est comparable à celle des patients en réponse hématologique complète [20].

La réponse clinique (ou d'organe) souvent retardée ne permet pas une évaluation rapide du traitement. Des critères de réponse ont également été établis à Rome [9] (tableau 4 et 5)

Tableau 4 : Critères actuels de réponse cardiaque et rénale dans l'amylose AL [9].

| <u>Organe</u> | <u>Critères</u> |
|---------------|---|
| Cœur | Diminution de 2mm de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire Augmentation de 20% de la fraction d'éjection ventriculaire Amélioration de 2 points de la classification de la NYHA sans augmentation des diurétiques ni augmentation de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire Réduction ($\geq 30\%$ ou $\geq 300\text{ng/l}$) du NT-proBNP chez les patients ayant une clairance de la créatinine $\geq 45\text{ml/min/1.73m}^2$ |
| Rein | Diminution de 50% (au moins 0,5g/24h) de la protéinurie des 24h sans diminution de plus de 25% de la clairance de la créatinine ni augmentation de plus de 25% de la créatinine sérique |

Tableau 5 : Critères actuels de progression cardiaque et rénale dans l'amylose AL [9].

| <u>Organe</u> | <u>Critères</u> |
|---------------|--|
| Cœur | Augmentation de 2mm du septum inter-ventriculaire Augmentation d'1 point de la classification NYHA associé à une diminution de la fraction d'éjection $\geq 10\%$ |
| Rein | Augmentation de 50% de la protéinurie des 24h (doit être $>$ à 1g/24h) Aggravation de 25% de la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique |

3. Modalité du traitement

a. Chimiothérapies conventionnelles

Historiquement, la grande approche thérapeutique est l'utilisation de protocole de chimiothérapie, principalement l'association du melphalan à de la prednisone (première publication par le Pr Alexanian dans les années 70 dans le myélome multiple) remplacée par un puissant corticoïde dont l'effet antitumoral a été démontré, la dexaméthasone [24, 25]. Le protocole M-Dex consiste à la prise par voie orale de 10mg/m²/j de melphalan associé à 40mg de dexaméthasone 4 jours par mois pendant au moins 6 mois sans dépasser 9 à 12 mois.

Les résultats encourageants de cette stratégie ont donc conduit à la réalisation d'un essai prospectif multicentrique (29 centres) français visant à comparer le traitement intensif au protocole M-Dex [26]. Le critère d'éligibilité était le performans status du patient, les critères de mauvais pronostic liés à la maladie n'étaient pas des facteurs d'exclusion de l'étude. Cette étude a permis de démontrer l'efficacité comparable du protocole M-Dex au traitement intensif avec une toxicité moindre liée au traitement de l'ordre de 2%. Cette toxicité moindre s'est traduite par une différence de survie en faveur du protocole M-Dex (56 mois versus 22mois, en intention de traiter). De même, il n'a pas été démontré d'avantages à opter pour un traitement intensif chez les patients à faible risque.

Actuellement, en France, le protocole M-Dex constitue encore le traitement de référence de première ligne dans l'amylose AL sans critères de gravité.

b. Nouvelles molécules

Pour les patients non répondeurs au protocole M-Dex ou avec des critères de gravité, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont vu le jour grâce aux avancées de la recherche réalisées dans le myélome.

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine - protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule. Le bortézomib inhibe très sélectivement le protéasome de manière réversible. L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Dans le myélome, le bortézomib affecte la capacité des cellules myélomateuses à interagir avec le micro-environnement de la moelle osseuse.

Plusieurs études multicentriques ont démontré l'efficacité du bortézomib dans le traitement de l'amylose AL avec des taux de réponse hématologique autour de 70% seul ou en association avec de la dexaméthasone et de plus de 80% en ajoutant un alkylant, des taux de réponse complète entre 25 et 71% et un délai de réponse hématologique entre 1 et 2 mois [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Le thalidomide et le lenalidomide (associés à de la dexaméthasone et +/- un alkylant), deux immunomodulateurs (IMiDs) apporte une alternative intéressante chez des patients ayant reçu d'autres lignes de traitement. Deux études concernant le thalidomide, principalement chez des patients réfractaires ou en rechute, ont montré des taux de réponses hématologiques de 48% et 74% dont au moins 20% de réponse complète et une médiane de survie de 3,4 ans [33,34]. Plusieurs études ont démontré l'intérêt du lenalidomide avec des réponses hématologiques de 41 et 47% chez des patients réfractaires ou en rechute et de 58% chez des patients primo-traités dont au moins 20% de réponse complète et une bonne survie [35, 36, 37]. Il semblerait que la tolérance de ces deux molécules soit mauvaise avec un risque thrombotique majoré (nécessité d'une prévention anti-thrombotique pendant le traitement) et pour le thalidomide, un risque de bradycardie et de neuropathie sévère.

c. Traitement intensif

Ce sont les travaux de R. Comenzo qui ont permis d'évaluer la faisabilité d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'amylose AL systémique suite au bénéfice rapporté et confirmé dans le myélome multiple. La technique consiste à un recueil de cellules souches hématopoïétiques par cytophèrese après stimulation médullaire par des injections de G-CSF. La procédure consiste ensuite à un conditionnement par des hautes doses de melphalan de 140 à 200 mg/m² en fonction de l'âge du patient et de l'extension de la maladie entraînant une aplasie majeure. Cette chimiothérapie intensive permet de diminuer l'infiltration des cellules atteintes dans la moelle osseuse. Les cellules souches prélevées sont alors réinjectées.

Le traitement intensif dans les centres expérimentés induit un taux de réponse hématologique proche de 65%, un taux de réponse complète d'environ 40% et une médiane de survie de 4,5 ans [38] (tableau 6).

La toxicité élevée du traitement intensif est responsable d'un taux de mortalité lié à la procédure de plus de 10% même dans les centres experts après sélection rigoureuse des patients éligibles (âge<65ans, 2 atteintes d'organes maximum, pas de cardiopathie amyloïde évoluée). L'augmentation de la survie des patients est donc en partie imputable aux critères d'éligibilité de la technique, les patients à haut risque étant écartés.

Le traitement intensif reste encore pour certaines équipes une option thérapeutique à envisager dans l'amylose AL sur des patients sélectionnés et sans atteintes graves

Tableau 6: Résultats des principales études mono et multicentriques concernant le traitement intensif dans l'amylose AL [39]

| Auteurs | Année de publication et nombre de patient | Réponse hématologique % (PR + CR) | Réponse complète% | Taux de mortalité lié au traitement% | Médiane de survie (année) |
|-------------------------------|---|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| <u>Etudes monocentriques</u> | | | | | |
| Skinner et al. | 2004/312 | NR | 40 ** | 13 | 4,6 ** |
| Sancharawala et al. | 2007/80 | NR | 37 ** | 18 | 4,75 ** |
| Schonland et al. | 2010/58 | 74 * | 46 * | 17 | > 8 * |
| Cibeira et al. | 2011/421 | NR | 34 ** | 11,4 | 6,3 ** |
| Madan et al. | 2012/187 | 66 ** | 30 ** | 15 | 4,5 ** |
| <u>Etudes multicentriques</u> | | | | | |
| Vesole et al. | 2003/107 | 32 ** | 16 ** | 27 | 3,9 ** |
| Goodman et al. | 2006/92 | 66 ** | 35 ** | 23 | 5,3 ** |
| Jaccard et al. | 2007/50 | 36 * | 22 * | 26 | 1,8 * |

* En intention de traiter après inclusion dans un essai sur le traitement intensif

** Seulement après traitement intensif

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'amylose AL était une maladie constamment mortelle surtout dans les formes graves principalement cardiaques et dans celles où l'organe atteint est en insuffisance fonctionnelle terminale. Cependant, le pronostic des amyloses AL s'est significativement amélioré pour certains sous groupes en lien avec les progrès thérapeutiques réalisés dans le myélome multiple et transposés secondairement à l'amylose AL. Le premier progrès est arrivé avec la mise au point de l'autogreffe de cellules souches périphériques. Si l'autogreffe semble avoir bénéficié aux amyloses AL, cette procédure a aussi été associée à une toxicité plus importante notamment chez les patients porteurs d'une atteinte cardiaque. A ce jour, l'autogreffe ne fait plus partie des options thérapeutiques recommandées en première intention dans l'amylose AL et ce quel que soit l'atteinte d'organe.

Le bortézomib est le premier inhibiteur du protéasome utilisé en clinique depuis plusieurs années dans le myélome multiple en rechute avec de très bonnes réponses thérapeutiques. Naturellement, plusieurs équipes ont étudié la place du bortézomib dans le traitement de l'amylose AL et il est rapporté des taux élevés de réponse hématologique et d'organe dans l'amylose AL traitée par bortézomib.

Cependant, peu d'études ont regardé l'efficacité du bortézomib dans les formes graves d'amylose AL, notamment cardiaque. Nous avons donc mené une étude de l'impact pronostique du bortézomib dans l'amylose AL à localisation cardiaque (forme grave) en comparaison à l'amylose AL à localisation rénale (considérée comme de meilleur pronostic).

L'objectif principal est l'analyse des taux de réponse hématologique et d'organe, ainsi que la survie globale suite au traitement par bortézomib dans ces deux populations.

Les objectifs secondaires sont :

- les taux de rechutes
- l'étude du profil de tolérance du bortézomib

MATERIEL ET METHODES

Etude

L'étude réalisée est une étude rétrospective monocentrique regroupant tous les patients porteurs d'une amylose AL à localisation cardiaque et/ou rénale ayant reçu du bortézomib au centre hospitalier régional universitaire de Lille. Les données ont été recueillies sur site puis anonymisées pour analyses statistiques.

Patients

Les patients ont plus de 18 ans sans limite d'âge supérieure, des dossiers médicaux complets comprenant les données cliniques et biologiques, un diagnostic d'amylose AL à localisation cardiaque et/ou rénale confirmé selon les recommandations internationales. Tous les patients ont reçu du bortézomib soit en première ligne soit après d'autres lignes de traitement.

Diagnostic

Le diagnostic d'amylose AL est retenu sur la positivité du tissu biopsié au rouge Congo en microscopie optique avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée associé à l'utilisation d'anticorps spécifiques (anti-SAA, anti-chaines légères lambda et kappa et anti-transthyrétine) par immunohistochimie sur les biopsies réalisées pour le typage. La présence d'un composant monoclonal est révélée par l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires ou le dosage des chaînes légères libres sériques. Conformément aux critères de consensus internationaux, l'atteinte rénale est retenue sur la présence d'une protéinurie constituée d'albumine $> 0,5$ g/24h (en l'absence de ponction biopsie rénale) sans autre cause décelable et l'atteinte cardiaque par un épaissement du septum inter-ventriculaire > 12 mm en diastole sans autre cause décelable.

Traitement

L'administration du bortézomib s'est faite par voie intraveineuse associée dans la grande majorité des cas à de la dexaméthasone et parfois à un alkylant. Le bortézomib était injecté de manière bihebdomadaire (J1, J4, J8, J11, cycle court de 21 jours) ou hebdomadaire (J1, J8, J15, J22, cycle long de 35 jours) à la dose de $1,3$ mg/m² ou 1 mg/m². Le choix du schéma et l'adaptation de la posologie du bortézomib se sont faits selon l'état général du patient et l'appréciation de l'hématologue. La dexaméthasone était donnée per os le jour de l'injection à la posologie de 20 à 40 mg en fonction de la tolérance du patient. L'objectif était la réalisation de 8 cycles de bortézomib avec 4 injections par cycle. Une proportion non négligeable de patients a reçu un alkylant en association au bortézomib et à la dexaméthasone soit du melphalan à la dose de $0,18$ mg/kg/j délivré per os de J1 à J4 soit du

cyclophosphamide à 500 mg dose totale à J1, J8 et J15. Tous les patients ont bénéficié d'une prophylaxie par valaciclovir et d'une protection gastrique par inhibiteur de la pompe à protons.

Profil de tolérance

La toxicité était évaluée avant chaque injection, consignée dans le dossier du patient et gradée selon les critères CTCAE#3. L'adaptation de la posologie du bortézomib était réalisée en fonction des recommandations d'utilisation du bortézomib mais également à l'appréciation du référent.

Réponse

La réponse hématologique était jugée sur l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires, le dosage des chaînes légères libres sériques (dFLC et le rapport K/ λ) conformément aux critères de consensus. L'évaluation était globalement réalisée après chaque cycle de chimiothérapie (l'étude n'étant pas faite dans le cadre d'un essai thérapeutique). Les patients décédés précocement sans avoir pu être évalués étaient considérés comme non répondeurs.

L'évaluation de la réponse d'organe impliquait la réalisation d'une protéinurie des 24h au mieux à chaque début de cycle, sinon tous les 2 cycles. Une consultation cardiologique spécialisée avec échocardiographie pour mesure de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire et de la fraction d'éjection du ventricule gauche était prévue tous les 6 mois. Un dosage des marqueurs cardiaques Nt-proBNP ou BNP et troponine était réalisé à chaque cycle. L'appréciation de la dyspnée selon la NYHA était consignée dans le dossier avant chaque injection.

Statistiques

L'ensemble des variables décrites dans l'annexe 1 ont été analysées dans cette étude. Les variables qualitatives étaient comparées avec le test du Chi-2 et le test exact de Fisher. Les variables quantitatives sont rapportées avec leur médiane (interquartile IQ). La survie globale était calculée de la date de l'introduction du bortézomib jusqu'au jour de décès ou du dernier suivi. La survie sans progression était calculée de la date de l'introduction du bortézomib jusqu'au jour de la progression (hématologique ou d'organe) ou du décès. Les courbes de survie ont été déterminées avec la méthode de Kaplan Meier et le test du log-rank était utilisé pour comparer les variables. Pour chaque variable, les hazard ratio (HRs) étaient calculés avec la méthode de Cox. Des valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. Toutes les médianes de survie sont présentées avec leur intervalle Min-Max et un intervalle de confiance à 95% (IC95). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 20.0.

RESULTATS

I. Descriptif de la population

Population générale de l'étude

Dans cette étude, 27 patients traités par bortézomib au CHRU de Lille entre 2007 et 2013 ont été analysés (tableau 7 et 8). L'âge moyen était de 63 ans (36-85) avec un sex ratio de 18/9 et en moyenne 2 atteintes d'organe (1-4). Le délai diagnostique (entre le début des symptômes et la confirmation histologique) médian était de 7 mois [2 ;12.] Pour affirmer le diagnostic d'amylose, les patients ont bénéficié en moyenne de 2 biopsies (1-5) avec une bonne rentabilité pour la ponction-biopsie rénale (100%), les biopsies digestives hautes (83%) et la biopsie des glandes salivaires accessoires (82%). La recherche d'un composant monoclonal était positive dans 81% des cas en réalisant conjointement une électrophorèse des protéines sériques et une électrophorèse des protéines urinaires augmentant à 100% avec le dosage des chaînes légères libres sériques. La chaîne légère incriminée était lambda pour 70% des patients et kappa dans 30% des cas. Le taux médian de la chaîne légère incriminée était de 230,5 mg/l [133 ;654]. Selon le score pronostique de la Mayo Clinic, 55% des patients appartenaient au stade III. Dans 2 cas, l'amylose AL compliquait un myélome multiple.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients dans la population générale de l'étude au diagnostic (N=27).

| | | |
|--|--------------|------|
| Age moyenne en année (Min-Max) | 63,5 (36-85) | |
| Sexe (homme/femme) | 18/9 | |
| Délai du diagnostic médiane en mois (IQ) | 7 [2 ;12] | |
| Biopsies réalisées moyenne (Min-Max) | 2 (1-5) | |
| Rénale* | 14 | 100 |
| Gastrique* | 6 | 83 |
| Glandes salivaires accessoires* | 17 | 82 |
| Ostéomédullaire* | 10 | 60 |
| Graisse périombilicale* | 11 | 54,5 |
| Chaîne légère incriminée (lambda/kappa) | 19/8 | |

* N réalisée/ informativité en %

Tableau 8 : Caractéristiques des patients dans la population générale de l'étude à l'introduction du bortézomib (N=27).

| | |
|--|---------------------|
| ECOG moyenne (Min-Max) | 1 (0-3) |
| Taux de la chaîne légère incriminée médiane en mg/l (IQ) | 230,5 [133 ;654] |
| Ratio Kappa/lambda médiane (IQ) | 0,085 [0,03 ;5,472] |
| Plasmocytose médullaire médiane en % (IQ) | 7 [3 ;14] |
| Nombre d'organe atteint moyenne (Min-Max) | 2 (1-4) |
| Stade de la Mayo Clinic (I/II/III) | 8/4/15 |

Atteinte cardiaque

18 (66%) patients avait une atteinte cardiaque (tableau 9). La fraction d'éjection du ventricule gauche médiane était de 47,5% [35 ;62]. 7 patients avaient une dyspnée de stade >2 selon la classification NYHA, 10 présentaient une épaisseur du septum inter-ventriculaire >15mm.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients avec atteinte cardiaque dans l'étude (N=18).

| | |
|--|---------------|
| Cœur (%) | 66 |
| NYHA>2 (N) | 7 |
| Epaisseur du septum inter-ventriculaire en mm médiane (IQ) | 16 [14 ;18] |
| FEVG % médiane (IQ) | 47,5 [35 ;62] |
| Atteinte rénale associée (N) | 14 |
| Pas atteinte rénale associée (N) | 4 |
| Traitement reçu > 1 cycle (N) | 12 |

Atteinte rénale

23 (85%) patients avaient une atteinte rénale dont 39% (9) sans atteinte cardiaque associée avec une protéinurie des 24h médiane de 2,3 g/24h [0,9 ;6,4] et une clairance de la créatinine (formule MDRD) médiane de 44 ml/min/1,73m² (tableau 10). 6 patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73m². Aucun patient ne bénéficiait d'un traitement de suppléance par dialyse à l'introduction du bortézomib.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients ayant une atteinte rénale dans l'étude (N=23).

| | |
|--|-----------------|
| Rein (%) | 85 |
| Protéinurie en g/24h médiane (IQ) | 2,3 [0,9 ; 6,4] |
| Clairance de la créatinine en ml/min/1,73m ² médiane (IQ) | 44 [31 ; 65] |
| Atteinte cardiaque associée (N) | 14 |
| Pas d'atteinte cardiaque associée (N) | 9 |
| Traitement reçu > 1 cycle et absence d'atteinte cardiaque (N) | 8 |

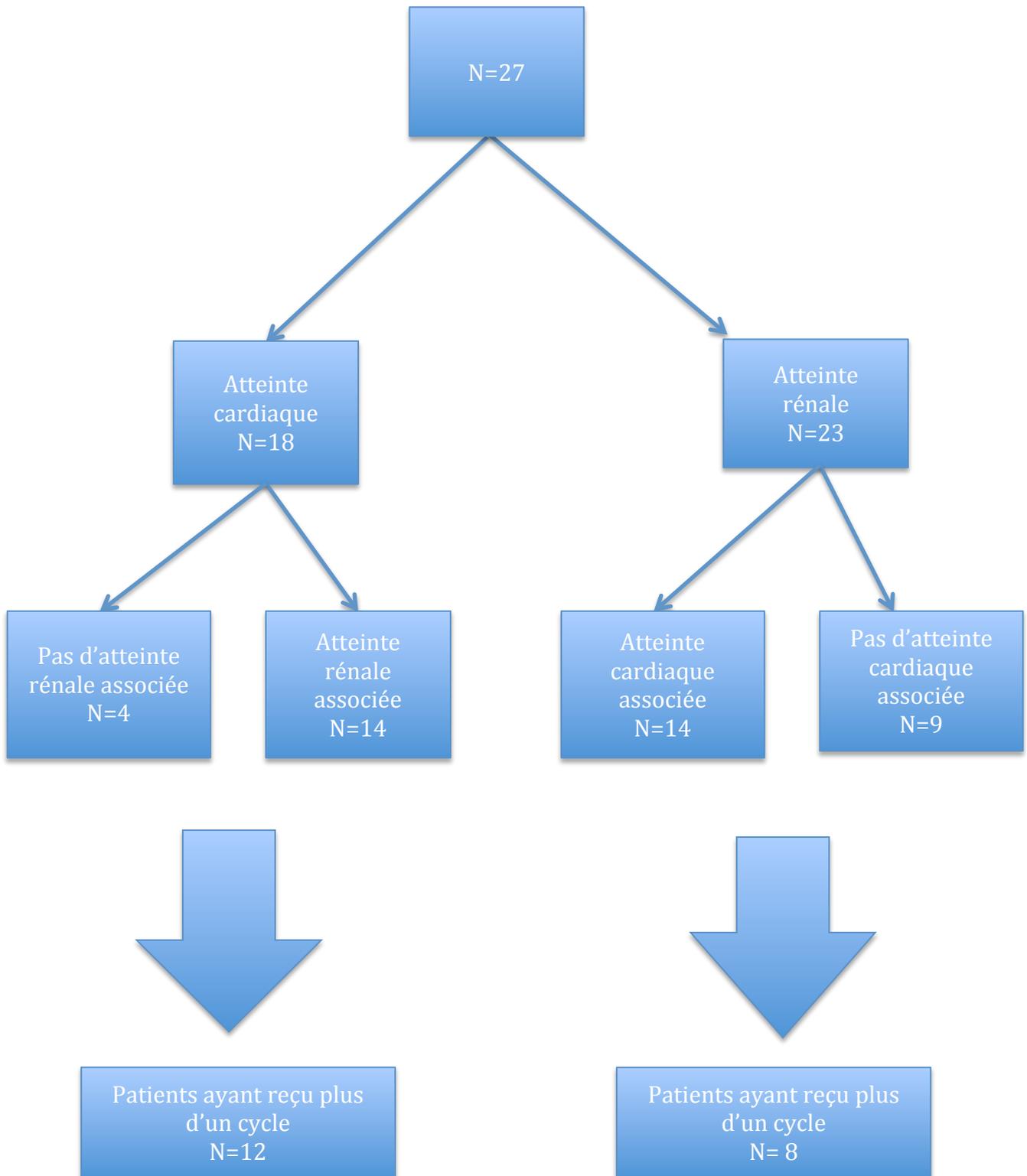
Traitement antérieur

Dans la série, 19 (70%) patients n'avaient reçu aucun traitement auparavant et 8 (30%) avaient eu au moins une ligne thérapeutique (1-3) (tableau 11).

Tableau 11 : Traitements reçus par les patients avant l'introduction du bortézomib (N=8)

| | |
|--|---|
| Melphalan-Prednisone | 3 |
| Melphalan-Dexaméthasone | 3 |
| Autogreffe de cellules souches périphériques | 1 |
| Thalidomide ou Lenalidomide | 3 |
| Cyclophosphamide | 1 |

Récapitulatif de la population étudiée



II. Bortézomib

Le délai médian entre le diagnostic et l'introduction du bortézomib était de 27 jours [8 ;132]. Pour 22 (81%) patients, le bortézomib était administré en cycle court à la dose de 1,3 mg/m² et pour 5 (19) en cycle long à la même dose. Les patients recevaient en association 80 à 160mg de dexaméthasone par cycle. 13 (48%) patients ont reçu en association au bortézomib un alkylant soit du melphalan, soit du cyclophosphamide. Le nombre médian de cycles de bortézomib administrés était de 3 [1 ;6].

III. Réponse au traitement

Réponse hématologique

Nous avons, dans un premier temps, comparé trois groupes : la population globale de l'étude (N=27), un sous groupe composé de patients ayant une atteinte cardiaque (N=18) et à un deuxième sous groupe de patients avec atteinte rénale (sans atteinte cardiaque) (N=9) (Tableau 12)

Les taux de réponse hématologique dans ces 3 groupes étaient semblables de 56% dont respectivement 33%, 28% et 44% de réponse complète.

Pour les patients ayant reçu plus d'un cycle de bortézomib, les taux de réponses hématologiques dans ces 3 populations étaient respectivement de 75%, 83% et 62,5% dont 45%, 42% et 50% de réponse complète.

Dans la population globale, le délai médian pour l'obtention d'une réponse était de 21 jours [21 ;44] et de 64 jours [26 ; 127] pour la meilleure réponse.

Tableau 12 : Réponse hématologique en fonction des différents sous groupes étudiés

| | Population globale (N=27) | Atteinte cardiaque (N=18) | Atteinte rénale sans atteinte cardiaque (N=9) | Traitement >1 cycle dans la population globale (N=20) | Traitement >1cycle pour les patients avec atteinte cardiaque (N=12) | Traitement >1cycle pour les patients avec atteinte rénale sans atteinte cardiaque (N=8) |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|---|---|
| Réponse hématologique N (%) | 15 (56) | 10 (56) | 5 (56) | 15 (75) | 10 (83) | 5(62,5) |
| RC N (%) | 9 (33) | 5 (28) | 4 (45) | 9 (45) | 5 (42) | 4 (50) |
| VGPR N (%) | 1 (4) | 1 (6) | 0 (0) | 1(5) | 1 (8) | 0 (0) |
| RP N (%) | 5 (19) | 4 (22) | 1 (11) | 5 (25) | 4 (33) | 1 (12,5) |
| NR N (%) | 12 (44) | 8 (44) | 4(44) | 5(25) | 2 (17) | 3 (37,5) |

Stades de la Mayo Clinic

Les taux de réponses hématologiques en fonction des différents stades I, II et III de la Mayo Clinic étaient respectivement de 62,5%, 75% et 46,5% avec des taux de réponses complètes de 37,5%, 50% et 26,5%.

Patients ayant reçu un traitement antérieur

Dans cette étude, 75% des patients déjà traités auparavant obtenaient une réponse hématologique complète (tableau 13).

Tableau 13 : Réponse hématologique chez les patients prétraités ou non.

| | Premier traitement (N=19) | Traitement antérieur (N=8) |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Réponse hématologique N (%) | 9 (47) | 6 (75) |
| Réponse complète N (%) | 3 (16) | 6 (75) |
| VGPR N (%) | 1 (5) | 0 (0) |
| RP N (%) | 5 (26) | 0 (0) |
| NR N (%) | 10 (53) | 2 (25) |

Réponse d'organe

14 (52%) patients avaient une réponse d'organe (N=27).

Pour les patients avec atteinte cardiaque, 8 (44%) patients avaient une réponse cardiaque basée sur une diminution du BNP ou du Nt-proBNP > 30% avec un délai médian de 2,2 mois. La baisse du Nt-proBNP>30% était associée à une réponse hématologique élevée (RC ou VGPR) (p=0,026). Tous les patients ayant une réponse cardiaque avaient une réponse hématologique (RC ou VGPR dans 75% des cas) et étaient pour la plupart stade III de la Mayo Clinic (n=6). En revanche, un seul de ces 8 patients correspondait aux critères échocardiographiques de réponse avec diminution de 2 mm du septum interventriculaire avec un délai de 14,6 mois. Aucun patient n'a vu d'augmentation de 20% de la fraction d'éjection ou une amélioration de 2 points de la NYHA.

Pour les patients avec atteinte rénale, 8 (34%) patients avaient une réponse rénale basée sur une diminution de la protéinurie des 24h > 50%. 5 de ces 8 patients n'avaient pas d'atteinte cardiaque associée. Le délai médian de réponse était de 58j [30 ;126]. La réponse rénale était associée à une réponse hématologique dans 62,5% des cas

IV. Survie

La médiane de suivi depuis l'introduction du bortézomib était de 41 mois [24 ;58] avec 16 patients décédés.

1- Survie globale

Du fait de l'existence de 7 (26%) décès précoces au cours du premier cycle de bortézomib, nous nous sommes également intéressés aux médianes de survie chez les patients ayant reçu plus d'un cycle de bortézomib dans les trois populations décrites précédemment.

Les médianes de survie globale étaient :

- de 5 mois [0 ;11,8] dans la population générale de l'étude
- de 1 mois [0 ;2,7] dans le sous groupe avec atteinte cardiaque
- non atteinte dans le sous groupe avec atteinte rénale sans atteinte cardiaque associée

Les survies estimées à 36 mois étaient respectivement de 40%, de 33% et de 55%.

Pour les patients ayant reçu plus d'un cycle de bortézomib, les médianes de survie étaient :

- non atteinte dans la population globale de l'étude
- de 5 mois [- ; -] dans le sous groupe avec atteinte cardiaque
- non atteinte dans le sous groupe avec atteinte rénale sans atteinte cardiaque associée

Les survies estimées à 36 mois étaient respectivement de 55%, de 50% et de 62,5%.

Les patients avec atteinte cardiaque ont une survie estimée proche de la population avec atteinte rénale (sans atteinte cardiaque) passé le délai d'au moins un cycle.

Analyse univariée

Population générale de l'étude

Dans l'analyse univariée (Tableau 14), les facteurs associés significativement avec la survie globale étaient : la dose totale reçue et le nombre de cycles de bortézomib reçu ($p < 0,0001$), la réponse hématologique ($p = 0,003$), une FEVG $< 40\%$ ($p = 0,007$), un stade III de la Mayo Clinic ($p = 0,015$), une dyspnée supérieure au stade 2 de la NYHA ($p = 0,016$) et la réduction du Nt-proBNP $> 30\%$ ($p = 0,027$).

Le nombre d'organes atteints, le taux de la chaîne légère incriminée, l'ajout d'un alkylant n'impactaient pas sur la survie.

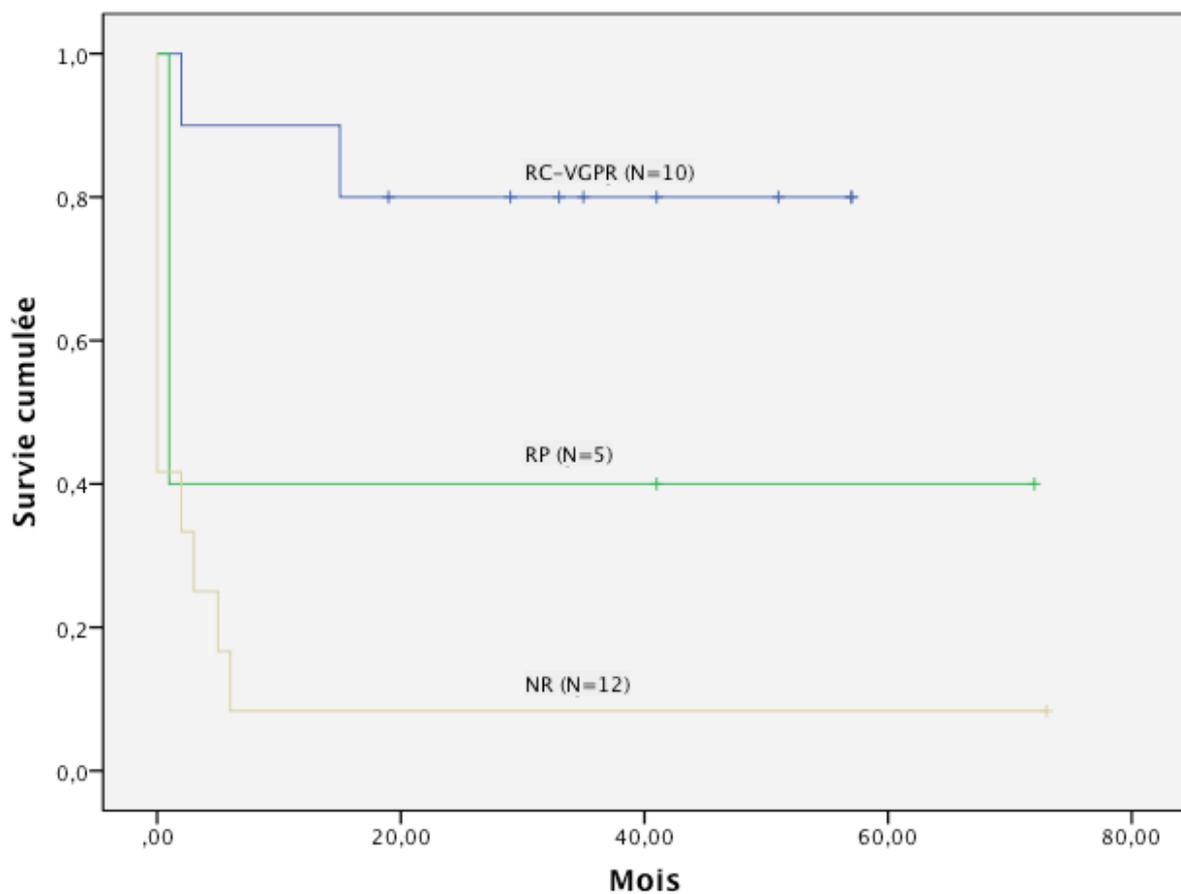
Tableau 14 : Analyse univariée de la survie globale dans la population globale de l'étude (N=27)

| variable | HR | IC95% | p |
|-----------------------------------|-------|-----------------|------------|
| Dose reçue | 0,923 | [0,887 ; 0,961] | $< 0,0001$ |
| Nombre de cycles reçus | 0,318 | [0,170 ; 0,596] | $< 0,0001$ |
| VGPR et RC | 2,986 | [1,491 ; 5,981] | 0,002 |
| La réponse hématologique | 0,190 | [0,063 ; 0,574] | 0,003 |
| FEVG $< 40\%$ | 0,186 | [0,54 ; 0,632] | 0,007 |
| Stade 3 de la Mayo Clinic | 0,235 | [0,074 ; 0,754] | 0,015 |
| NYHA > 2 | 0,264 | [0,090 ; 0,777] | 0,016 |
| La réduction de 30% du Nt pro-BNP | - | [- ; -] | 0,027 |

La médiane de survie globale (figure 3):

- pour les patients en RC ou en VGPR n'était pas atteinte et la survie estimée à 36 mois était de 80%
- pour les patients en RP était de 1 mois mais avec une survie estimée à 36 mois de 40%
- pour les patients NR était de 0 mois avec une survie estimée à 36 mois de 8%.

Figure 3 : Courbe de survie en fonction des différentes réponses hématologiques dans la population globale de l'étude.



Atteinte cardiaque

Les facteurs influençant en analyse univariée (tableau 15) la survie globale dans ce groupe de patients avec une atteinte cardiaque étaient : la dose totale reçue ($p=0,009$), la réponse hématologique ($p=0,011$), le nombre de cycles de bortézomib reçu ($p=0,012$), une FEVG $<40\%$ ($p=0,041$), le délai diagnostique ($p=0,048$).

L'épaisseur du septum inter-ventriculaire, un indice ECOG ≥ 2 , l'ajout d'un alkylant, un Nt-proBNP initial >8500 n'influençaient pas la survie globale.

Tableau 15 : Analyse univariée de la survie globale pour les patients présentant une atteinte cardiaque (N =18).

| Variable | HR | IC95% | p |
|--------------------------------|-------|-----------------|-------|
| VGPR et RC | 3,266 | [1,406 ;7,589] | 0,006 |
| Dose totale reçue | 0,932 | [0,884,0,983] | 0,009 |
| La réponse hématologique | 5,144 | [1,461 ;18,114] | 0,011 |
| Nombre de cycles de bortézomib | 0,353 | [0,157 ;0,793] | 0,012 |
| FEVG $<40\%$ | 0,264 | [0,074 ; 0,974] | 0,041 |
| Délai diagnostique | 1,158 | [1,001 ;1,339] | 0,048 |

Les survies estimées à 36 mois étaient de :

- 83% pour les patients en RC ou VGPR
- 25% pour les patients en RP
- 0% pour les patients NR

Atteinte rénale sans atteinte cardiaque

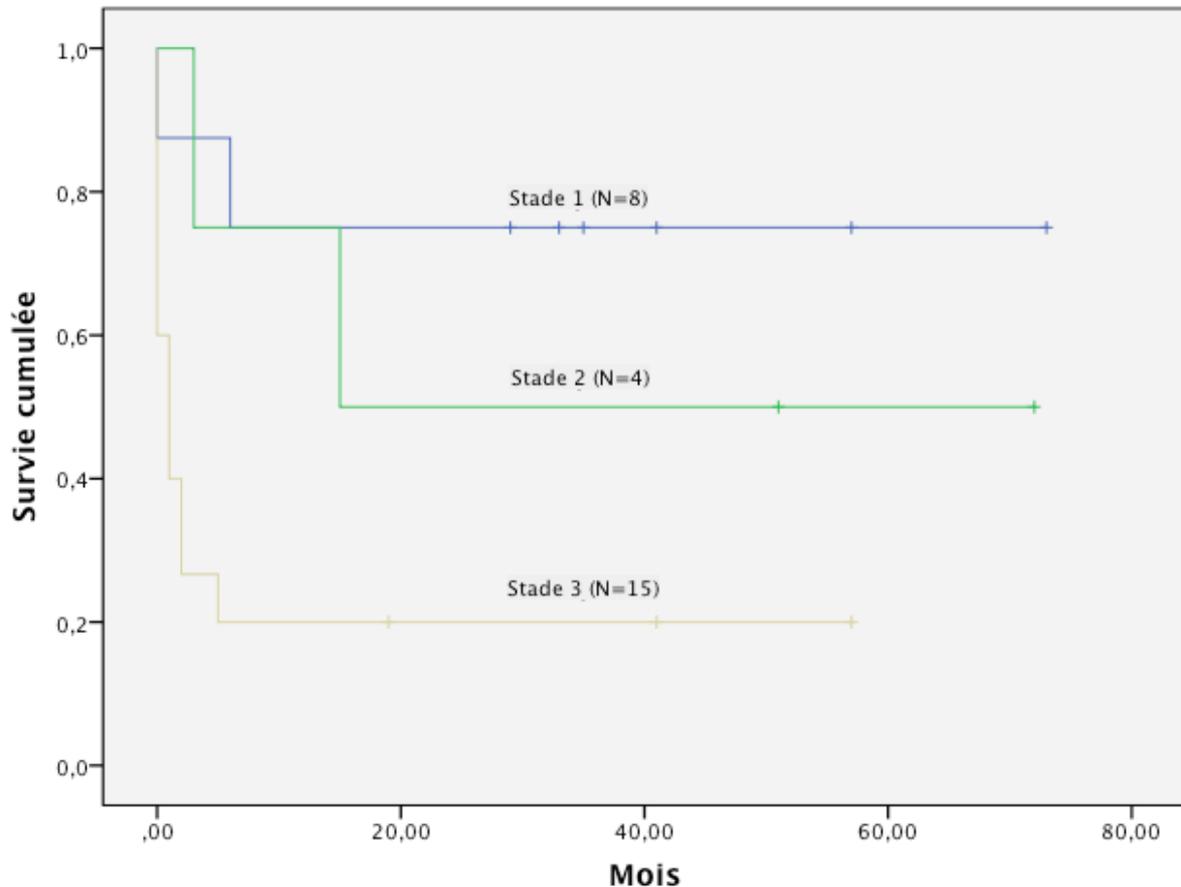
La dose reçue ($p=0,038$) et le nombre de cycles de bortézomib reçu ($p=0,046$) étaient les seuls facteurs impactant la survie globale dans ce sous groupe dans l'analyse univariée.

L'importance de la protéinurie des 24h initiale et le degré d'insuffisance rénale n'avait aucun rôle dans le pronostic de ces patients.

Stades de la Mayo Clinic

Les médianes de survie globale pour les stades II et III étaient respectivement de 15 mois [- ; -] et de 1 mois [0 ; 2,2]. Pour le stade I, la médiane n'était pas atteinte et la survie estimée était de 75% à 36 mois (figure 4).

Figure 4 : Courbes de survie en fonction des différents stades de la Mayo Clinic



2- Survie sans progression

De la même façon, nous nous sommes intéressés aux trois populations décrites.

Les médianes de survie sans progression étaient :

- de 10 mois [2,7 ; 17,3] dans la population générale de l'étude
- de 10 mois [0 ; 22,3] dans le sous groupe avec atteinte cardiaque
- de 20 mois [0 ; 43,4] dans le sous groupe avec atteinte rénale sans atteinte cardiaque associée

Pour les patients ayant reçu plus d'un cycle de bortézomib, les médianes de survie sans progression étaient :

- de 20 mois [4,4 ;35,5] dans la population globale
- de 13 mois [9 ;17] dans le sous groupe avec atteinte cardiaque
- de 20 mois [0 ;43,4] dans le sous groupe avec atteinte rénale sans atteinte cardiaque associée

Analyse univariée

Population globale

Dans l'analyse univariée (tableau 16), les facteurs associés significativement avec la survie sans progression étaient : la réponse hématologique et l'intensité de celle-ci ($p=0,002$; $p=0,005$), la dose totale reçue et le nombre de cycles de bortézomib reçu ($p=0,007$; $p=0,010$), le délai diagnostique ($p=0,027$) et la réduction du Nt-proBNP>30%($p=0,029$).

Un peu plus surprenant, le fait d'avoir reçu un traitement auparavant était associé à une meilleure survie sans progression ($p=0,011$). Ce dernier résultat s'explique par l'absence d'atteinte cardiaque et donc le meilleur pronostic de départ des patients déjà traités.

Tableau 16 : Analyse univariée de la survie sans progression dans la population globale de l'étude (N=27).

| Variable | HR | IC95% | p |
|--------------------------------------|-------|-----------------|-------|
| La réponse hématologique | 0,195 | [9,017 ;46,983] | 0,002 |
| VGPR et RC | 0,208 | [0,069 ;0,624] | 0,005 |
| Dose totale reçue | 0,969 | [0,947 ;0,992] | 0,007 |
| Nombre de cycles de bortézomib reçus | 0,707 | [0,542 ;0,922] | 0,010 |
| N ligne de traitement antérieur | 0,230 | [0,074 ;0,710] | 0,011 |
| Délai diagnostique | 1,068 | [1,008 ;1,133] | 0,027 |
| Réduction du Nt pro-BNP>30% | 0,225 | [0,059;0,860] | 0,029 |

Atteinte cardiaque

Les facteurs influençant en analyse univariée (tableau 17) la survie sans progression dans ce groupe de patients avec une atteinte cardiaque étaient : l'intensité de la réponse hématologique (p=0,012), la dose totale reçue (p=0,016), le nombre de cycles de bortézomib reçu (p=0,026), la réduction du Nt-proBNP>30% (p=0,030), l'âge > ou < à 65ans (p=0,035), la dyspnée supérieure au stade 2 de la NYHA (p=0,036).

Tableau 17 : Analyse univariée de la survie sans progression chez les patients présentant une atteinte cardiaque (N=18)

| Variable | HR | IC95% | p |
|-------------------------------------|-------|----------------|-------|
| RC-VGPR | 0,066 | [0,008 ;0,555] | 0,012 |
| Dose totale reçue | 0,959 | [0,927 ;0,992] | 0,016 |
| Nombre de cycles de bortézomib reçu | 0,676 | [0,480 ;0,954] | 0,026 |
| Réduction du Nt pro-BNP>30% | 0,176 | [0,037 ;0,843] | 0,030 |
| Age<65ans | 0,240 | [0,064 ;0,903] | 0,035 |
| NYHA>2 | 0,156 | [0,027 ;0,886] | 0,036 |

Les médianes de survie sans progression dans ce sous groupe de patients étaient respectivement (log rank, p<0,0001):

- 28 mois [4,6 ;51,6] pour les patients en RC ou VGPR
- 10 mois [- ; -] pour les patients en RP
- 1 mois [0,2-1,8] pour les patients NR

Pour les patients ayant une réduction du Nt-proBNP>30%, cette médiane de survie sans progression s'élevait à 28 mois [0 ; 56] versus 1 mois pour les patients dont le Nt-proBNP ne baisse pas (log rank p=0,012).

Atteinte rénale sans atteinte cardiaque associée

La médiane de survie sans progression était impactée uniquement par le fait d'avoir bénéficié d'un traitement antérieur (p=0,043).

V. Profil de tolérance

La dose médiane cumulée était de 23 mg/m² [7 ;55], soit 33% de la dose totale théorique. Seuls 2 patients ont reçu les 8 cycles de bortézomib à la dose de 1,3 mg/m². 20 (74%) patients ont présenté des effets indésirables. 8 (26%) patients ont eu une toxicité hématologique sans modification dans le traitement reçu. 9 (33%) patients ont du arrêter le bortézomib après en moyenne 4 cycles (1-6) suite à des effets indésirables non hématologiques représentés principalement par la neuropathie périphérique et l'asthénie. Pour un seul patient, le traitement a été stoppé suite à des passages en tachycardie ventriculaire régressifs au retrait du bortézomib, ce patient fut jugé palliatif sur le plan cardiaque.

Le schéma bihebdomadaire d'administration du bortézomib n'a pas entraîné une toxicité plus importante comparativement au schéma hebdomadaire.

Tableau 18 : Toxicité relevée dans l'étude (N=20).

| TOXICITE | N | grade≥2 | Réduction de dose N=7 | Arrêt du traitement N=9 |
|---|----|---------|--------------------------|----------------------------|
| <u>Toxicité hématologique:</u> | 8 | | | |
| Thrombopénie | 8 | 3 | 0 | 0 |
| <u>Toxicité non hématologique:</u> | 20 | | | |
| Asthénie | 15 | 15 | 3 | 4 |
| Neuropathie périphérique | 10 | 7 | 3 | 4 |
| Infection | 5 | 5 | 1 | |
| Vomissement | 8 | 6 | | |
| Diarrhée | 7 | 4 | | |
| Constipation | 3 | 2 | | |
| Oedème des membres inférieurs sans syndrome néphrotique ni décompensation cardiaque | 2 | | | |
| Trouble du rythme cardiaque | 1 | 1 | | 1 |

Sur les 9 patients pour lesquels le traitement était arrêté, 7 avaient une réponse hématologique dont 6 en réponse complète. Leur médiane de survie globale n'était pas atteinte et leur survie estimée à 36 mois était de 78%.

A la fin de l'étude, 16 (59%) patients sont décédés. 8 (50%) décès sont survenus dans les suites d'un problème infectieux sans neutropénie associée mais sous haute dose de corticoïdes. 7 décès précoces (avant la fin du premier cycle de bortézomib) sont survenus chez des patients avec pour la plupart une atteinte cardiaque, une FEVG<40% et un stade III de la Mayo Clinic. Pour 2 d'entre eux, des troubles du rythme cardiaque ont été identifiés mais il est difficile de distinguer l'éventuelle toxicité cardiaque du bortézomib de l'évolution de l'amylose AL.

DISCUSSION

Cette étude montre l'efficacité du bortézomib dans l'amylose AL y compris dans les formes graves avec localisation cardiaque. Le bortézomib induit une réponse hématologique rapide se traduisant par une augmentation de survie. La dose totale reçue de bortézomib impacte directement la survie globale et sans rechute des patients. Cependant, 33% des patients porteurs d'une atteinte cardiaque décèdent dans le mois suivant l'introduction du bortézomib possiblement de la sévérité initiale de la maladie mais peut être également d'une toxicité du bortézomib. Pour les patients à haut risque dépassant un cycle de bortézomib, leur survie tend à se rapprocher des patients sans atteinte cardiaque (survie estimée à 36 mois : 50% pour atteinte cardiaque versus 62,5% pour atteinte rénale sans atteinte cardiaque associée).

Le bortézomib, dans notre étude, induit un taux de réponse hématologique de 55% dont 33% de réponse complète plus faible que toutes les autres études sur le sujet [28, 30]. Ce taux inférieur s'explique par la population étudiée. 15 (55%) patients étaient classés stade III de la Mayo Clinic et donc de mauvais pronostic initial et 7 (25%) patients sont décédés dans le premier cycle de traitement et sont la plupart du temps exclus des essais prospectifs du fait de la sévérité initiale de la maladie [28].

Dans notre étude, l'obtention d'une RC ou d'une VGPR améliore significativement la survie des patients avec atteinte cardiaque (survie estimée à 36 mois de 83% versus 25% pour les répondeurs partielle et 0% pour les non répondeurs). Comme le démontre une étude récente regroupant uniquement des patients à haut risque [40], l'objectif du traitement doit être d'obtenir au minimum une très bonne réponse partielle (VGPR).

Le délai d'obtention de la réponse hématologique est rapide (médiane : 34 jours) comparé aux autres protocoles existants : M-Dex, Thalidomide, Lenalidomide (médiane entre 2 et 4 mois) [24, 25, 33, 34, 35, 36, 37].

Le taux de réponse d'organe de 52% (44% de réponse cardiaque et 34% de réponse rénale) est difficilement comparable aux études antérieures. La validation d'une réduction de 30% du Nt-proBNP comme critère de réponse cardiaque n'est validée que depuis 2010 [9]. La réduction du Nt-proBNP >30% rapide représente un facteur pronostique essentiel et est associée à une amélioration de la survie globale et sans progression.

Les critères de réponse basés sur l'amélioration de la dyspnée, de la FEVG et la réduction de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire sont non contributifs dans notre étude comme une autre étude récente regroupant uniquement des patients stade III de la Mayo Clinic [40]. En revanche, une FEVG <40% était

associé à une moindre survie globale (médiane de survie globale à 0 versus 5 mois pour les patients ayant une FEVG>40% log rank, $p=0,014$). L'étude de la déformation myocardique par doppler tissulaire couplée au suivi du Nt-proBNP semble prometteuse pour le suivi et le pronostic des patients ainsi que pour le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque [15]. L'étude de la troponine utilisée pour le stade de la Mayo Clinic au diagnostic n'a pas démontré d'intérêt pronostique dans notre étude.

Dans cette étude, la médiane de survie globale (5 mois) est médiocre en comparaison aux publications récentes [28, 29, 30, 31] pénalisée par les décès précoces. Ces résultats sont par contre comparable à une étude ayant analysée rétrospectivement uniquement des stades III de la Mayo Clinic qui retrouve une médiane de survie de 7,1 mois [40]. La survie estimée à 24 mois dans cette étude était de 29% (versus 40% dans celle-ci). Cette étude [40] a identifié le taux de Nt-proBNP initial > 8500 et la pression systolique < 100mm de Hg comme facteur de mauvais pronostic dans ce sous groupe stade III de la Mayo Clinic. Notre étude ne retrouve pas ces conclusions concernant le Nt-proBNP > 8500 probablement en raison du faible échantillon étudié.

L'ajout d'un alkylant n'a pas amélioré la réponse hématologique ($p=0,415$) et la survie (log rank $p=0,281$) contrairement aux résultats de 2 essais récents rapportant d'importants taux de réponses hématologiques de 94% et de 82% avec respectivement des taux de réponses complètes de 71% et 41% et des survies estimées de 70% à 21 mois et de 97% à 24 mois [31, 32]. Ceci s'explique par la différence de population étudiée dans l'étude CBD [32] et par des schémas d'administration du bortézomib différents [31,32].

Le nombre de cycles de bortézomib reçu et la dose totale reçue impactent significativement la survie globale dans la population globale et dans les 2 sous groupes étudiés. Cependant, le nombre de cycle reçu (médiane de 3 cycles) dans cette étude demeure inférieur à la plupart des publications évaluant le bortézomib [30, 31, 32]. Ceci s'explique probablement par la différence de schéma d'utilisation du bortézomib, débuté à dose réduite (1 mg/m² de manière bihebdomadaire) dans l'étude CBD [32] et administré de manière hebdomadaire à 1,6 mg/m² dans l'étude CyBorD [31] avec des populations comparable à la nôtre.

Deux schémas d'administration ont fait l'objet d'une étude prospective de phase 1/2 [27, 28] excluant les patients à haut risque. Il a été démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre l'administration intraveineuse de bortézomib deux fois par semaine (1,3 mg/m² Jour 1, 4, 8, 11, cycle de 21 jours) et une fois par semaine (1,6 mg/m² Jour 1, 8, 15, 22, cycle de 35 jours) en terme de réponse

hématologique et donc de survie. On retrouve par contre une réponse plus rapide dans le groupe à deux injections par semaine (1,2 mois versus 2,2 mois) mais également une toxicité plus importante.

Il semble intéressant pour les patients avec des critères de sévérité de débiter le traitement à dose réduite soit à 1 mg/m² de manière bihebdomadaire soit à 1,6 mg/m² de manière hebdomadaire afin d'atteindre la limite d'un cycle de bortézomib au delà duquel les survies sont nettement améliorées.

La toxicité prouvée du bortézomib est principalement marquée par la neuropathie périphérique et l'asthénie, deux causes majeures de réduction de dose ou d'arrêt de traitement dans notre étude. Il a été démontré dans le myélome multiple que l'utilisation du bortézomib par voie sous cutanée permettait l'obtention d'une réponse identique à la voie intraveineuse avec un meilleur profil de tolérance [41]. Ainsi, dans l'avenir, il faudra évaluer la voie sous cutanée dans les essais concernant l'utilisation du bortézomib dans l'amylose AL. Un doute persiste sur une toxicité cardiaque du bortézomib notamment pour les décès précoces. Un monitoring cardiaque en début de traitement permettrait de lever cette interrogation.

Tableau 9 : Récapitulatif des principales études concernant les traitements conventionnels dans l'amylose

AL

| TRAITEMENT | Nombre de patient | Nombre de patient déjà traité | Atteinte cardiaque (%) | Réponse hématologique/ réponse complète (%) | Réponse d'organe (%) | TRM (%) | Effets secondaires (grade≥3) | Médiane de survie (années) |
|---------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------|---|----------------------|---------|------------------------------|----------------------------|
| M-Dex [25] | 46 | 0 | 70 | 67/33 | 48 | 4 | 11 | 5,1 |
| M-Dex [26] | 43 | 0 | 46 | 68/32 | 39 | 2 | 16 | 4,6 |
| Thalidomide-Dex [33] | 31 | 31 | 38 | 48/19 | 26 | 0 | 65 | NR |
| CTD [34] | 75 | 44 | 59 | 74/21 | 27 | 4 | 32 | 3,4 |
| Lenalidomide +/- Dex [35] | 22 | 13 | 59 | 41/NR | 23 | 18 | 86 | NR |
| Lenalidomide +/- Dex [36] | 34 | 31 | 38 | 47/21 | 21 | 3 | 35 | NR |
| M-Dex-Lenalidomide [37] | 26 | 0 | 58 | 58/23 | 50 | 0 | 21 | 80% à 2ans |
| Bortézomib+/-Dex [30] | 94 | 76 | 73 | 71/25 | 30 | 0 | 29 | 76% à 1 an |
| Bortézomib [28] | 49 | 49 | 57 | 67/36 | 35 | 0 | 50/79 | 80% à 1 an |
| CyBorD [31] | 17 | 7 | 58 | 94/71 | 50 | 0 | NR | 70% à 21 mois |
| CBD [32] | 43 | 23 | 74 | 83/41 | 46 | 0 | NR | 97% à 2 ans |

Dex : Dexaméthasone

M : Melphalan

CTD : Cyclophosphamide-Thalidomide-dexaméthasone

CyBorD : Cyclophosphamide-Bortézomib-Dexaméthasone

CBD : Cyclophosphamide-Bortézomib-Dexaméthasone

CONCLUSION

Notre étude montre l'efficacité du bortézomib dans l'amylose AL notamment dans les formes graves avec atteinte cardiaque. En effet, la survie des patients avec une atteinte cardiaque comparée à ceux avec atteinte rénale (sans atteinte cardiaque) parvenant à une réponse hématologique complète est comparable à 3 ans. Un essai prospectif multicentrique actuellement en cours devrait prochainement valider le bortézomib en association au protocole M-Dex comme traitement de première intention dans l'amylose AL. De plus, l'utilisation du bortézomib par voie sous cutanée devrait diminuer la toxicité du bortézomib et permettre d'améliorer la tolérance et donc la survie des patients.

Cependant le nombre de décès précoces laisse penser qu'une action unique sur la production (activité anti-plasmocytaire) est insuffisante pour les patients les plus graves. Pour ces patients, il faudrait avoir une action directe permettant la diminution de la formation et/ou l'augmentation de la destruction des fibrilles responsables des dépôts amyloïdes. Ainsi, les travaux du Dr PEPYS avec développement d'un chélateur de la substance P couplée à un anticorps anti-SAP permettraient une action plus rapide sur les dépôts et sur le fonctionnement de l'organe atteint.

L'atteinte cardiaque reste un facteur de mauvais pronostic mais les avancées de la recherche avec utilisation du doppler myocardique, de la TEP permettront dans l'avenir un diagnostic plus précoce et un meilleur suivi notamment de la réponse d'organe.

GLOSSAIRE

AL : A = amylose, L = chaîne légère d'immunoglobuline

SAP : protéine amyloïde sérique

dFLC : différence de concentration des chaînes libres sériques

RC : réponse complète

VGPR : très bonne réponse partielle

RP : réponse partielle

NR : non répondeur

NYHA : New York Health Association

M-Dex : protocole melphalan dexaméthasone

IMiDs : immunomodulateurs

G-CSF : facteur de croissance de la lignée granulocytaire

CTCAE : common terminology criteria for adverse events

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IQ : interquartile

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

CyBorD : Cyclophosphamide-Bortézomib-Dexaméthasone

CBD : Cyclophosphamide-Bortézomib-Dexaméthasone

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cazalets C, Cador B, Mauduit N, Decaux O, Ramée MP, Le Pogamp P. (2003) Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999. *Rev Méd Interne* 24, 424-430
2. Kyle R, Linos A, Beard C, Linke R, Gertz M, O'Fallon W, and al Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 though 1989. *Blood* 1992 ; 79 : 1817-24
3. Belloti V, Mangione P, Merlini G. (2000) Immunoglobulin light chain amyloidosis, the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 130, 280-9
4. Merlini G, Belloti V. (2003) Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med* 349; 583-96
5. Vittorio Perfetti, Giovanni Palladini, Simona Casarini, Valentina Navazza, Paola Rognoni, Laura Obici, Rosangela Invernizzi, Stefano Perlini, Catherine Klersy and Giampaolo Merlini : The repertoire of λ light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, *IGLV1-44* 2012 *Blood* 119 :144-150
6. Pepys M, Rademacher T, Amatayakul-Chantler S, Williams P, Noble G, Hutchinson W, Hawkins P, Nelson S, Gallimore J, Herbert J, Hutton T, Dwek R. (1994) Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure. *PNAS* 91, 5602-5606
7. O'Nuallain B, Allen A, Kenne S, Weiss D, Salomon A, Wall J. (2007) Localization of a conformational epitope common to non-native and fibrillar immunoglobulin light chains. *Biochemistry* 46, 1240-1247
8. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Salomon A, Gateau G : Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) : a consensus opinion from the

- 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005, 79 ; 319-328.
9. Gertz MA, Merlini G : Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis : an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010, 17(Suppl 1) : 48-49
 10. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboucker L, Hermine O, Recher C, Asli B, Lioure B, Royer B, Jardin F, Bridoux F, Grosbois B, Jaubert J, Piette JC, Ronco P, Quet F, Cogne M, Fermand JP. High-dose melphalan versus malphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 357
 11. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *2002 N Engl J Med* 346 ; 1786-91
 12. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 508-13
 13. Hachulla E, Grateau G. Moyens paracliniques du diagnostic des amyloses *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 1172-80
 14. Arnaud Jaccard, Philippe Moreau, Pierre Aucouturier, Pierre Ronco, Jean-Paul Fermand, Olivier Hermine : Amylose immunoglobulinique 2003 *Hématologie*. Vol 9, N°6, 485-95
 15. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, Lacy M, Scott CG, Oh JK, Miller FA Jr. :Independent predictors of survival in primary systemic (AL) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study.*J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jun;23(6):643-52. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.027.
 16. Sanzalone T, Thomson V, Dauphin R, Journe C, Berthezene Y. Diagnostic de l'amylose cardiaque par imagerie par résonance magnétique : une nouvelle méthode fiable, non invasive, en cours de validation. *2011 Rev Med Int* 32 ; 633-637
 17. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis : a review. *2012 J Am Heart Assoc*

18. Disenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide : a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22(18) : 3751-3757
19. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood.* 2006 ; 107(10) :3854-3858
20. Merlini G. Workshop Myelome. Kos 2007
21. Gillmore JD, Tennent GA, Hutchinson WL, Gallimore JR, Lachmann HJ, Goodman HJ, Offer M, Millar DJ, Petrie A, Hawkins PN, Pepys MB :Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br J Haematolog.* 2010 Mar; 148(5):760-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08036.x.
22. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 78-84
23. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastritis E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G : 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 Oncology* 2012 Dec 20;30(36):4541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
24. Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. 2001 *Br J Haematol* 113:1044–6.
25. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini 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. 2004 *Blood* 103 :2936-2938

26. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboucker L, Hermine O, Recher C, Asli B, Lioure B, Royer B, Jardin F, Bridoux F, Grosbois B, Jaubert J, Piette JC, Ronco P, Quet F, Cogne M, Fermand JP : Myélome autogreffe(MAG) and Intergroupe Francophone du Myélome(IFM) Intergroup : High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007, 357 : 1083-1093
27. Reece DE, Santhorawala V, Hegenbart U, Merlini G, Palladini G, Fermand JP, Vescio RA, Liu X, Elsayed YA, Cakana A, Comenzo RL : Weekly and twice weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis : result of a phase 1 dose-escalation. *2009 Blood* 114 : 1489-1497
28. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, Merlini G , Palladini G, Bladé J, Fermand JP, Hassoun H, Heffner L, Vescio RA, Liu K, Enny C, Esseltine DL, Van de Velde H, Cakana A, Comenzo RL : Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis : results of a phase ½ study. *2011 Blood* 118 : 865-873
29. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *2007 Haematologica* 92 :1351-1358
30. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, Gillmore JD, Palladini G : Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *2010 J Clin Oncol* 28 : 1031-103
31. Michael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, Stewart AK, Bergsagel PL, Fonseca R : Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematological response in patients with AL amyloidosis. *2012 Blood* 119 : 4389-4398
32. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, Whelan CJ, Lachmann HJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD : Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. *2012 Blood* 119 : 4387-90

33. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). 2005 Blood 105 : 2949-2951
34. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. 2007 Blood 109 : 457-464
35. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. 2007 Blood 109 :465-70
36. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis : Result of a phase 2 trial. 2007 Blood 109 :492-497
37. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, Royer B, Leleu X, Bridoux F, Salles G, Leblond V, Roussel M, Alakl M, Hermine O, Planche L, Harousseau JL, Fermand JP : Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis : a multicenter phase ½ dose-escalation study. 2010 Blood 116 :4777-4782
38. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, Anderson JJ, O'Hara C, Finn KT, Libbey CA, Wiesman J, Quillen K, Swan N Wright DG. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis : an 8-year study. Ann Int Med 2004, 140 :85-93
39. Desport et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012 7 :54
40. Ashutosh D, Wechalekar, Stefan O, Schonland, Efstathios Kastritis, Julian D, Gillmore, Meletios A, Dimopoulos, Thirusha Lane, Andrea Foli, Darren Foard, Paolo Milani, Lisa Rannigan, Ute Hegenbart, Philip N. Hawkins, Giampaolo Merlini and Giovanni Palladini A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 2012-12-473066

41. Philippe Moreau, Valerie Coiteux, Cyrille Hulin, Xavier Leleu, Helgi van de Velde, Milin Acharya, and JeanLuc Harousseau :Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patientswith multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:1908-1911. doi: 10.3324/haematol.13285

ANNEXE

Annexe 1 : liste des variables étudiées

- Age
- Sexe
- Index ECOG \geq 2
- Nombre d'atteinte d'organe
- Epaisseur du septum interventriculaire en diastole >15mm
- FEVG<40%
- Protéinurie des 24h
- Clairance MDRD
- Stade de la Mayo Clinic
- Délai diagnostique
- Traitement antérieur
- Injection bihebdomadaire de bortézomib
- Ajout d'un alkylant
- Taux de la chaîne légère incriminée
- Isotype de la chaîne légère
- Plasmocytose médullaire
- Réponse hématologique
- Intensité de la réponse hématologique (RC-VGPR)
- Délai de la première réponse hématologique
- Délai de la meilleure réponse hématologique
- Réponse d'organe
- Réduction de 30% du Nt-proBNP
- Réduction de la troponine
- Délai réponse d'organe
- Taux initial de Nt-proBNP>8500
- Dose totale reçue
- Nombre de cycles de bortézomib reçu
- Toxicité hématologique
- Toxicité non hématologique
- Réduction de dose de bortézomib
- Arrêt de traitement lié à la toxicité

Nom : VANOUTRYVE

Prénom : Grégory

Date de soutenance : 24 septembre 2013

Titre de la thèse : Impact pronostique du bortézomib dans l'amylose AL à localisation cardiaque et/ou rénale.

Thèse, Médecine, Lille, 2013

Cadre de classement : Médecine Générale

Mots clés : amylose AL, bortézomib, cardiaque, pronostic

Résumé :

Objectifs : Analyser les taux de réponse hématologique et d'organe ainsi que la survie globale d'un traitement par bortézomib dans l'amylose AL cardiaque (forme grave) comparée à l'amylose AL rénale sans atteinte cardiaque associée (de meilleur pronostic).

Matériel et méthodes : Etude rétrospective monocentrique réalisée entre 2007 et 2013 au CHRU de Lille regroupant tous les patients porteurs d'une amylose AL à localisation cardiaque et/ou rénale ayant reçu du bortézomib quel que soit la sévérité initiale de la maladie.

Résultats : Le bortézomib induit des taux de réponse hématologique et d'organe élevés et améliore la survie globale pour les patients recevant au moins un cycle de traitement quel que soit l'atteinte initiale et la sévérité de celle-ci. Cependant, 7 (26%) patients sont décédés précocement et avaient des formes cardiaques évoluées d'emblée pour la plupart traduisant une nécessité urgente d'améliorer le diagnostic de l'amylose AL cardiaque, d'utiliser le bortézomib le plus précocement possible et de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Conclusion : Le bortézomib est un traitement efficace dans l'amylose AL ramenant le pronostic des amyloses AL cardiaque au rang des amyloses AL rénales sans atteinte cardiaque pour les patients dépassant le premier mois de traitement.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur T. FACON
Assesseurs : Monsieur le Professeur E. HACHULLA
Monsieur le Docteur N. LAMBLIN
Monsieur le Docteur X. LELEU

