

# Amylose AL

## Diagnostic - avancées thérapeutiques



Lionel Karlin

Service d'Hématologie Clinique

Hôpital Lyon Sud

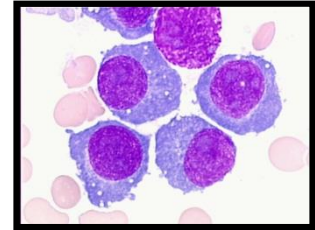
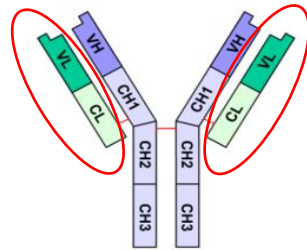


Intergroupe francophone  
du Myélome

# AMYLOSE AL : la maladie sous-jacente

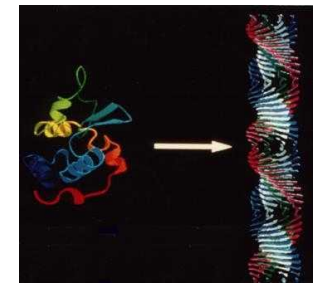
Liée à la sécrétion d'une chaîne légère monoclonale :

- Par une prolifération plasmocytaire (*IgG* ou *IgA*) >> lymphoplasmocytaire (*IgM*)
- CL lambda (2/3) > kappa (1/3)



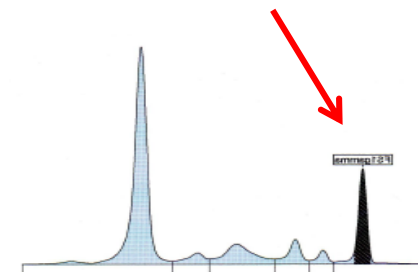
Et à son dépôt sous forme de fibrilles :

- Atteinte systémique le plus souvent : tous les organes possibles (*sauf SNC*)



Le plus souvent associée à une « petite » prolifération monoclonale :

- gammopathie monoclonale de signification clinique « MGCS »



## Formes localisées





# Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications

Jean-Paul Fermand,<sup>1</sup> Frank Bridoux,<sup>2</sup> Angela Dispenzieri,<sup>3</sup> Arnaud Jaccard,<sup>4</sup> Robert A. Kyle,<sup>3</sup> Nelson Leung,<sup>5</sup> and Giampaolo Merlini<sup>6,7</sup>



**Gammapathie monoclonale  
+  
absence de maladie tumorale  
+  
atteinte d'organes en lien avec l'Ig  
monoclonale**



**Manifestations liées à la  
masse tumorale exclues**

*(Blood. 2018;132(14):1478-1485)*

*JP Fermand, IKMG 2015*

*JP Fermand, IMW 2019*

# Mécanismes

- ✓ **dépôt** (chaîne légère > chaîne lourde) :
  - ✓ amylose, LCDD, cryoglobulinémie type I, Fanconi
- ✓ **activité auto-anticorps**
  - ✓ M agglutinines froides, neuropathie anti-MAG, Willebrandt acquis
- ✓ **activation du complément**
  - ✓ GN à dépôt de C3, SHU atypiques
- ✓ **sécrétion de cytokines**
  - ✓ Sd POEMS
- ✓ **mal compris mais supposé**
  - ✓ S Schnitzler, scleromyxoedème, Sd de fuite capillaire

# Atteintes

## REIN = MGRS

PGNMID  
C3G  
GOMMID  
Sd Fanconi

## SYSTEMIQUE

Amylose AL  
LCDD  
Cryoglobulinémie

## Autres organes

Neuropathies (IgM)  
Peau (PB, xanthomes)

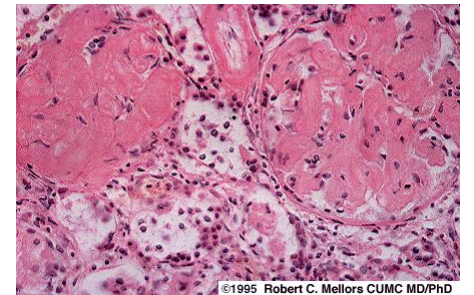
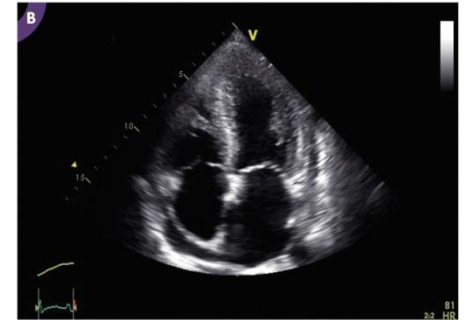
# AMYLOSE AL : incidence - présentation

**Incidence (UK):** ~ 0,8 / 100 000 / an (*600 nouveaux cas / an*)

Hôpital Lyon Sud : *1-3 nouveaux cas par mois*

## Atteintes

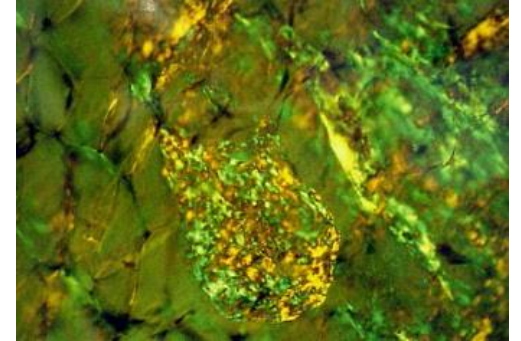
- Cœur (~ 50 %)
- Rein (~ 70 %)
- SNP / dysautonomie
- Gastro intestinale (tube digestif, foie)
- macroglossie
- canal carpien
- Peau, ongles
- Facteur X



# AMYLOSE AL – Etapes diagnostiques indispensables

## CARACTERISATION DE L'AMYLOSE

- Coloration au rouge Congo (fragment fixé)
- Biopsie d'organe non invasive (*BGSA, graisse sous-cutanée*)
- Typage par immunofluorescence (fragments congelés)+++
- **Cas difficiles :**
  - *microscopie électronique (immunogold)*
  - *protéomique*



## CARACTERISATION DE LA PROLIFERATION MONOCLONALE

- Myélogramme : cytologie +/- immunophénotypage / cytogénétique FISH : **t(11;14)**
- Conditionne la nature du traitement



# AMYLOSE AL – Etapes diagnostiques

Rentabilité des biopsies d'organe  
non invasives (> 80%)

**TABLE I.** Agreement of Results of Fat Aspiration and Bone Marrow Biopsy in 378 Patients with a Diagnosis of AL Amyloidosis<sup>a</sup>

		Fat aspiration		
		Positive	Negative	Equivocal
Bone marrow biopsy	Positive	202	59	10
	Negative	49	44	9
	Equivocal	3	2	0

<sup>a</sup> Results are both positive in 53.4% (202/378), one positive in 32.0% (121/378), and both negative or equivocal in 14.6% (55/378).

Adapted from Gertz et al. [23]. Used with permission.

# AMYLOSE AL – Etapes diagnostiques



La présence d'une Ig monoclonale sérique ne suffit pas au diagnostic !

**Table 3.** Prevalence of MGUS According to Age Group and Sex among Residents of Olmsted County, Minnesota.

Age	Men	Women	Total
	<i>number/total number (percent)*</i>		
50–59 yr	82/4038 (2.0)	59/4335 (1.4)	141/8373 (1.7)
60–69 yr	105/2864 (3.7)	73/3155 (2.3)	178/6019 (3.0)
70–79 yr	104/1858 (5.6)	101/2650 (3.8)	205/4508 (4.6)
≥80 yr	59/709 (8.3)	111/1854 (6.0)	170/2563 (6.6)
Total	350/9469 (3.7)†	344/11,994 (2.9)†	694/21,463 (3.2)†‡

# # AMYLOSE ATTR sénile

**Hommes ++**

**> 65 ans**

Ig monoclonale « fréquente »...

Signes évocateurs

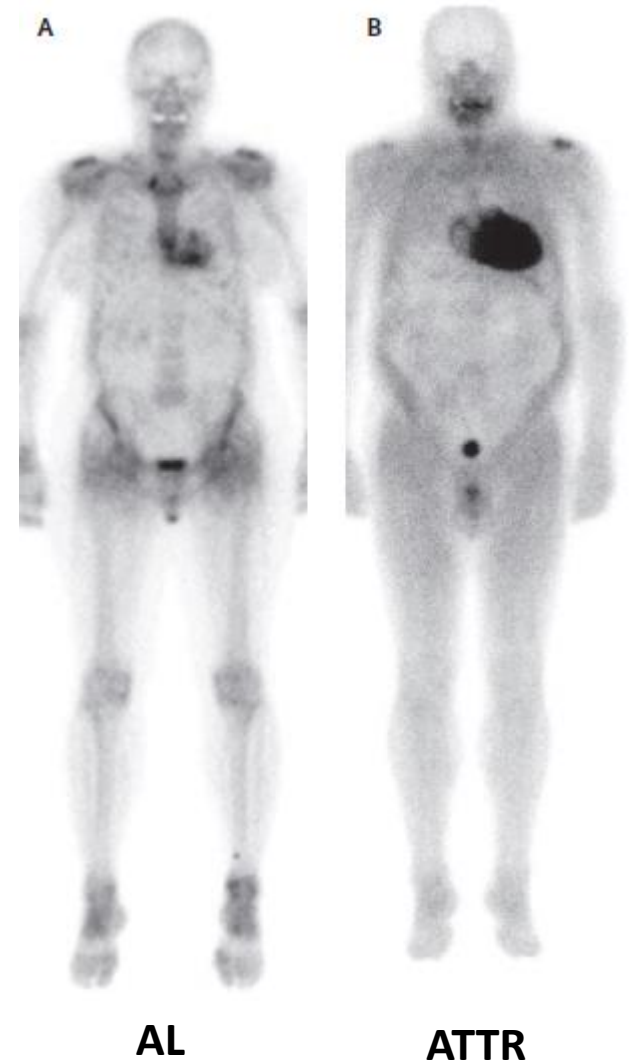
Evolution moins rapide que l'AL

**Tropisme des traceurs osseux pour l'amylose ATTR**

→ intérêt de la scintigraphie osseuse

→ Si grade 2 ou 3 (fixation intense) et pas d'Ig monoclonale, forte probabilité d'amylose TTR.

→ Sinon, biopsie extra-cardiaque avant biopsie cardiaque



# AMYLOSE AL : pour un diagnostic précoce +++

Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias

Taxiarchis V. Kourelis, Shaji K. Kumar, Ronald S. Go, Prashant Kapoor, Robert A. Kyle, Francis K. Buadi, Morie A. Gertz,

Amylose AL dans cohorte de MGUS :

~ 12 mois entre 1<sup>ers</sup> symptômes et le diagnostic<sup>1</sup>

> 1 an entre les 1ers symptômes et le diagnostic d'amylose AL  
chez 40% des patients<sup>2</sup>

1 Kourelis *et al.* Am. J. Hematol. 89:1051–1054, 2014.

2 Lousada *et al.* Adv Ther (2015) 32:920–928

# Atteinte cardiaque de l'amylose AL

## **Cardiopathie restrictive à FEVG souvent conservée**

*Ne répondant pas aux traitements usuels de l'insuffisance cardiaque*

## **Aspect évocateur de l'échographie cardiaque :**

- Épaisseur des parois et du septum
- Abaissement du strain longitudinal (*aspect en cocarde*)

## **IRM cardiaque**

- Cardiomyopathie hypertrophique
- Rehaussement tardif
- Augmentation du T1 mapping

## **Recherche de troubles du rythme et de la conduction**

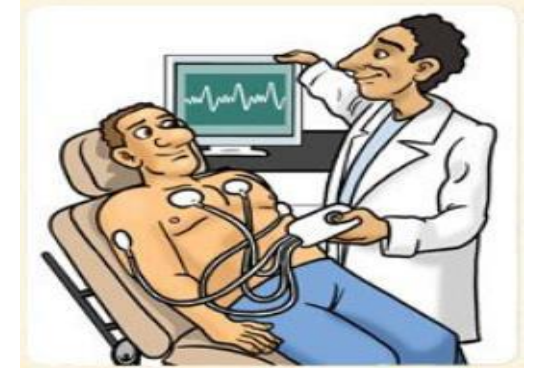
- Holter ECG



# AMYLOSE AL : pour un diagnostic précoce +++

Devant une cardiomyopathie hypertrophique, restrictive  
Signes ECG, échographiques évocateurs

- Rechercher signes périphériques +++
- EPS, CLL sériques (Ig monoclonale)



Au diagnostic et lors du suivi d'une gammopathie monoclonale

- interrogatoire et examen clinique
- Dosage de la protéinurie / NT-proBNP



# Amylose AL – facteurs pronostiques

## Score Mayo Clinic

NT-pro BNP (*seuil 332 ng/L*)

Troponine T (*seuil 0,035 mg/L*)

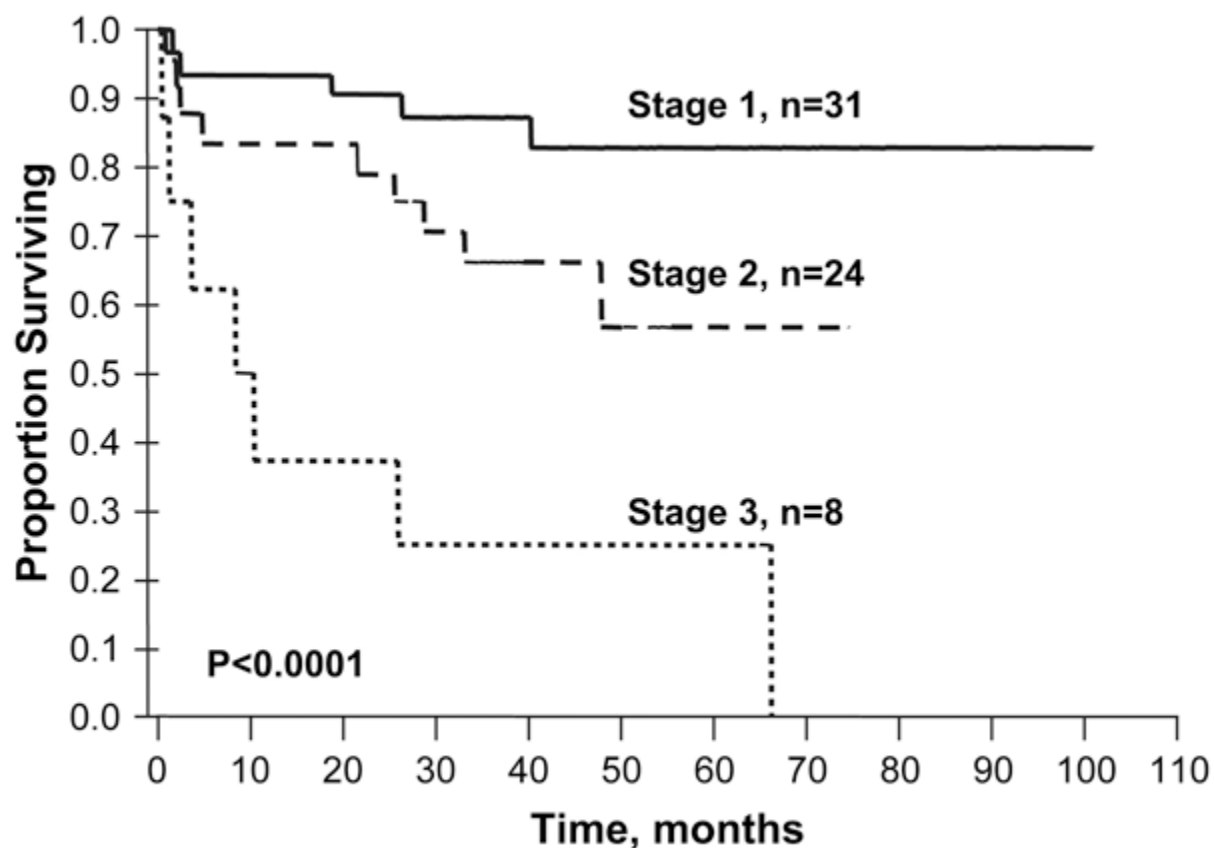
*Stade 1* : les 2 normales

*Stade 2* : 1/2 élevée

*Stade 3* : les 2 élevées

***Avec tropono ultra-sensible :***

*- Seuil à 50 pg/mL*



# Amylose AL - traitements

~~Beta bloqueurs  
Digitales  
Inhibiteurs calciques~~



IEC  
ARA-2



Diurétiques de l'anse  
amiodarone  
Régime désodé+++

Antibioprophylaxie anti-pneumococcique  
(*hypogamma, Sd néphrotique*)

Protecteurs gastriques

Anticoagulation : éviter AVK / plutôt HBPM, AOD



# Amylose AL - traitement

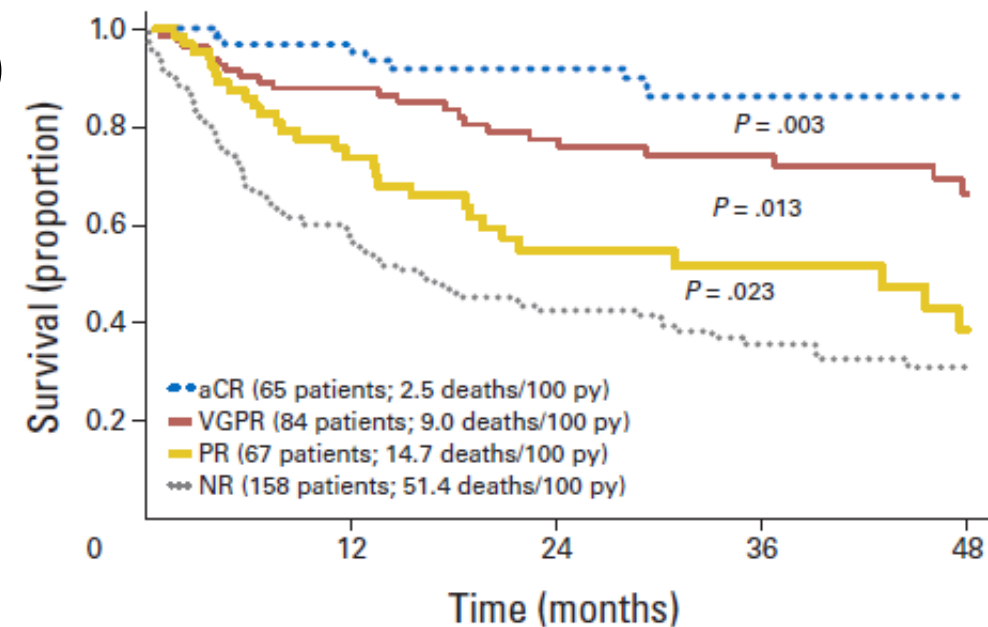
Ciblé sur le clone producteur de la chaîne légère monoclonale

→ Type « myélome » dans les amyloses AL plasmocytaires (non IgM)

→ Type « macroglobulinémie » dans les amyloses AL IgM

→ **Réponse optimale et rapide (nécessaire à la réponse d'organe)**

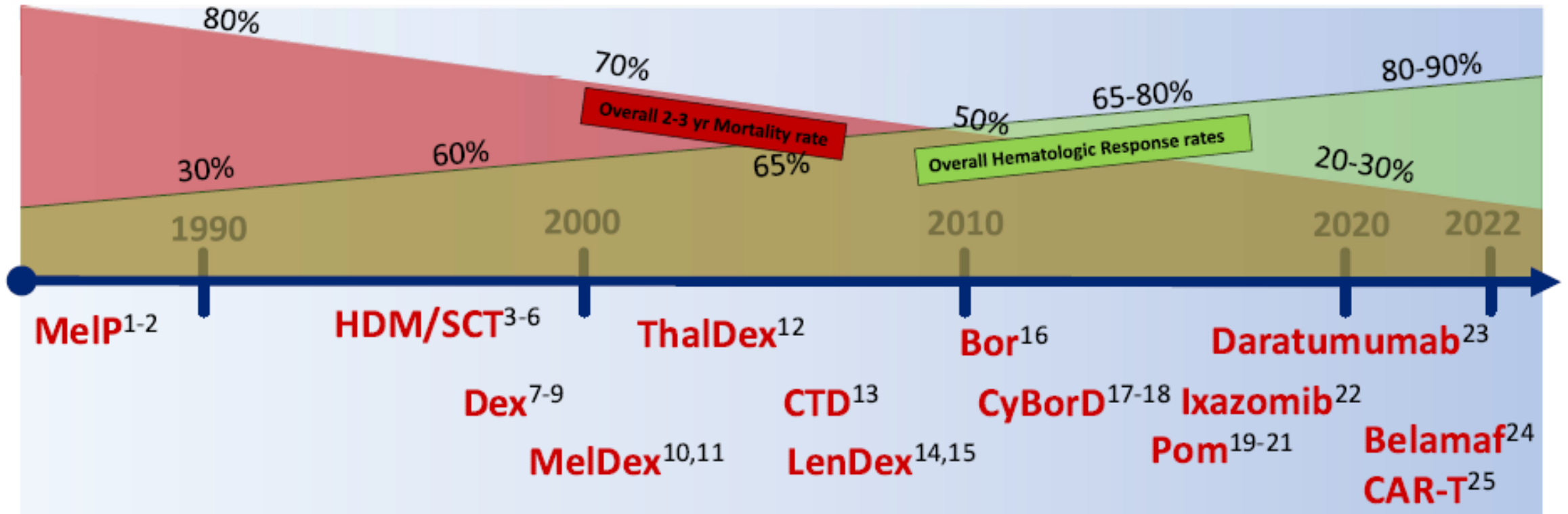
CR	negative s and u IFE normal $\kappa/\lambda$ ratio
VGPR	dFLC <40 mg/L
PR	dFLC decrease $\geq 50\%$
NR	other



# Amylose AL - traitement

Figure 1:

Therapeutic landscape improving survival and decreasing mortality

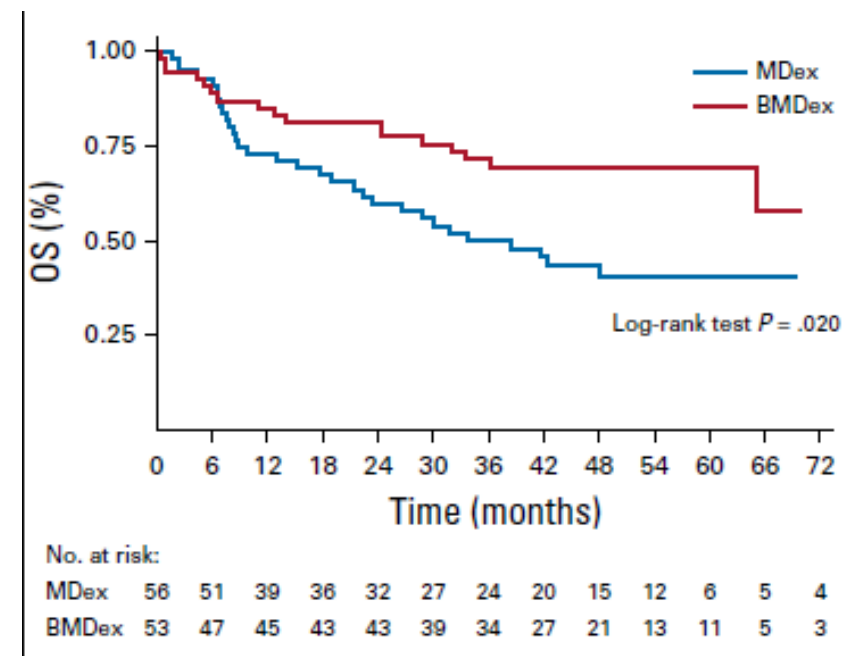


## AMYLOSE AL : principes du traitement

# Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis

Efstathios Kastiris, MD<sup>1</sup>; Xavier Leleu, MD, PhD<sup>2</sup>; Bertrand Arnulf, MD, PhD<sup>3</sup>; Elena Zamagni, MD<sup>4</sup>; María Teresa Cibeira, MD, PhD<sup>5</sup>;

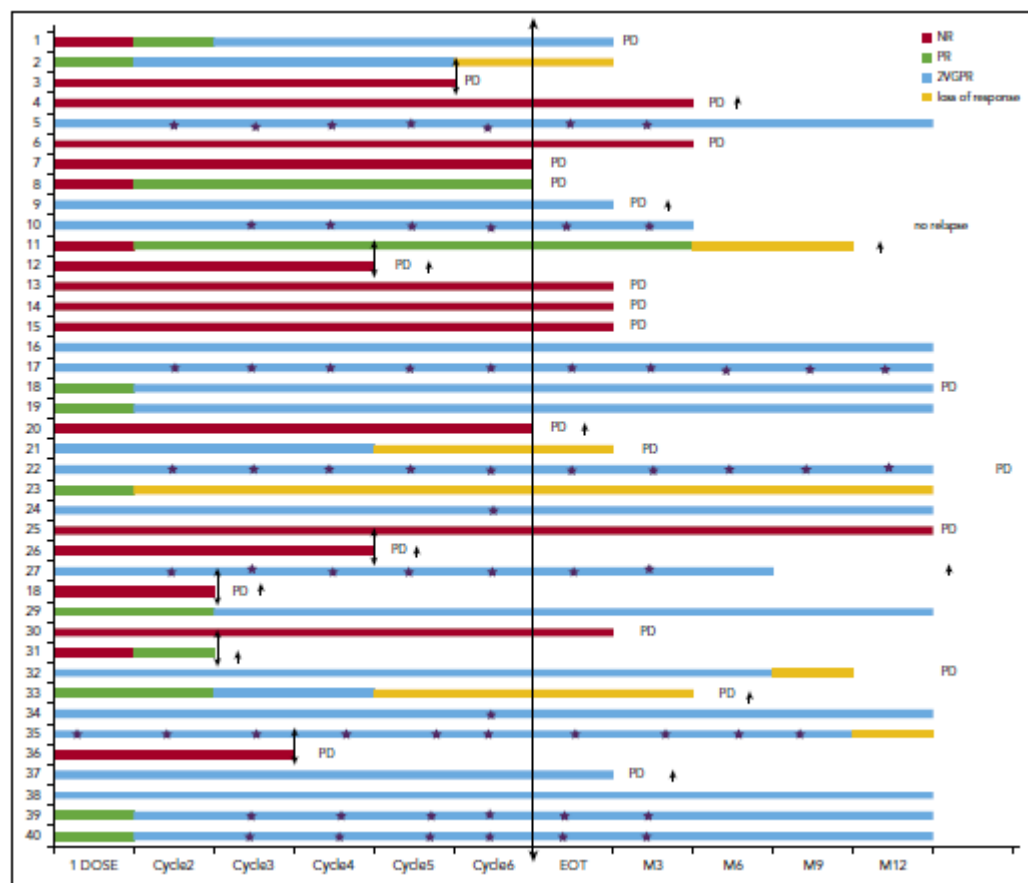
	MDex Group (n = 56)	BMDex Group (n = 53)
Hematologic response category		
Complete response (n = 6)	2 (4)	4 (8)
Very good partial response (n = 39)	14 (25)	25 (47)
Partial response (n = 26)	13 (23)	13 (24)
No response (n = 38)	27 (48)	11 (21)



## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

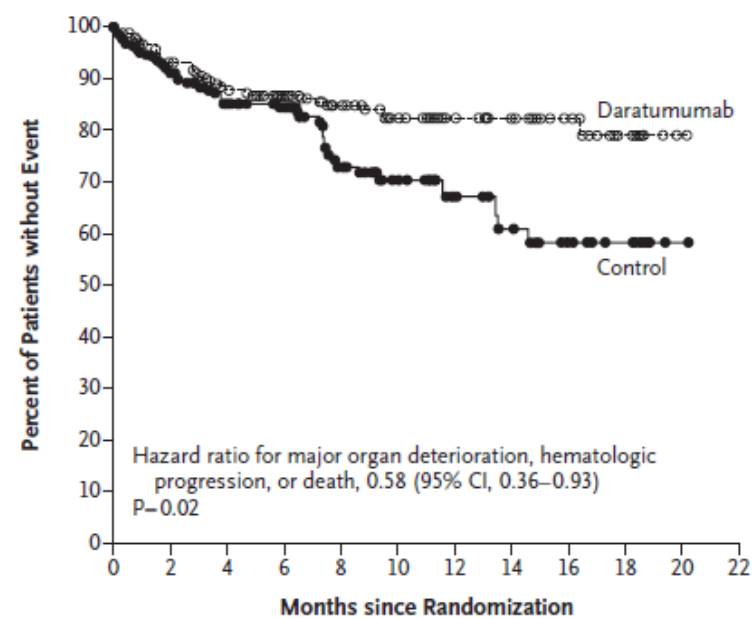
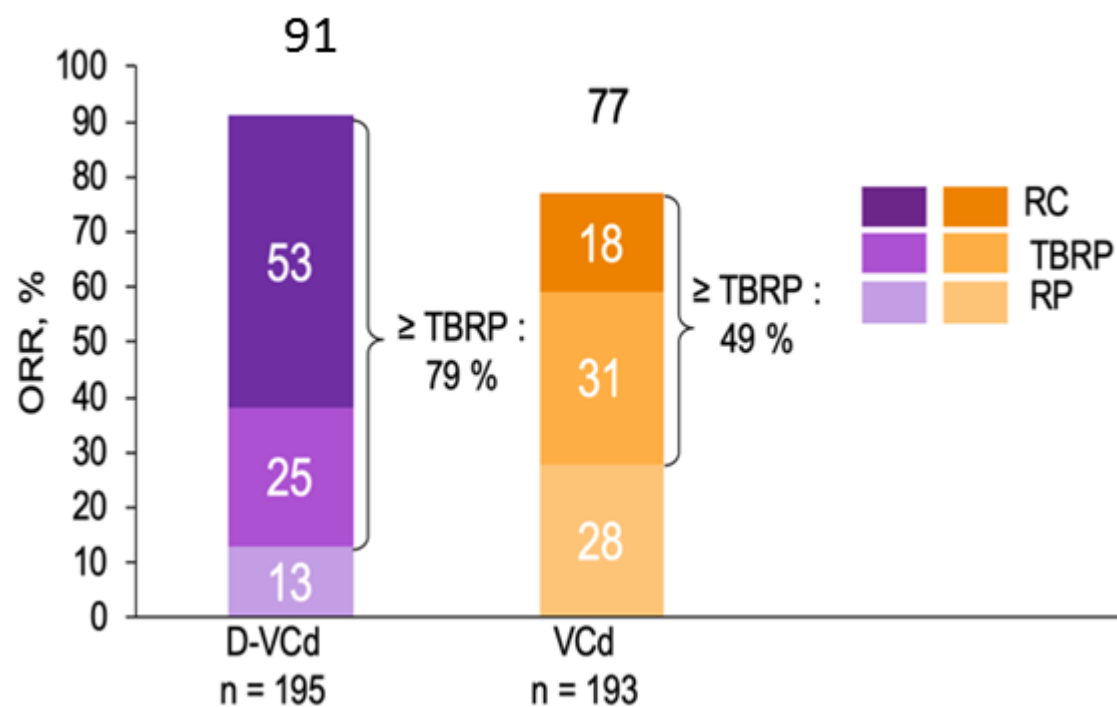
# A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis

Murielle Roussel,<sup>1</sup> Giampaolo Merlini,<sup>2,3</sup> Sylvie Chevret,<sup>4</sup> Bertrand Amulf,<sup>5</sup> Anne Marie Stoppa,<sup>6</sup> Aurore Perrot,<sup>7</sup> Giovanni Palladini,<sup>2,3</sup>



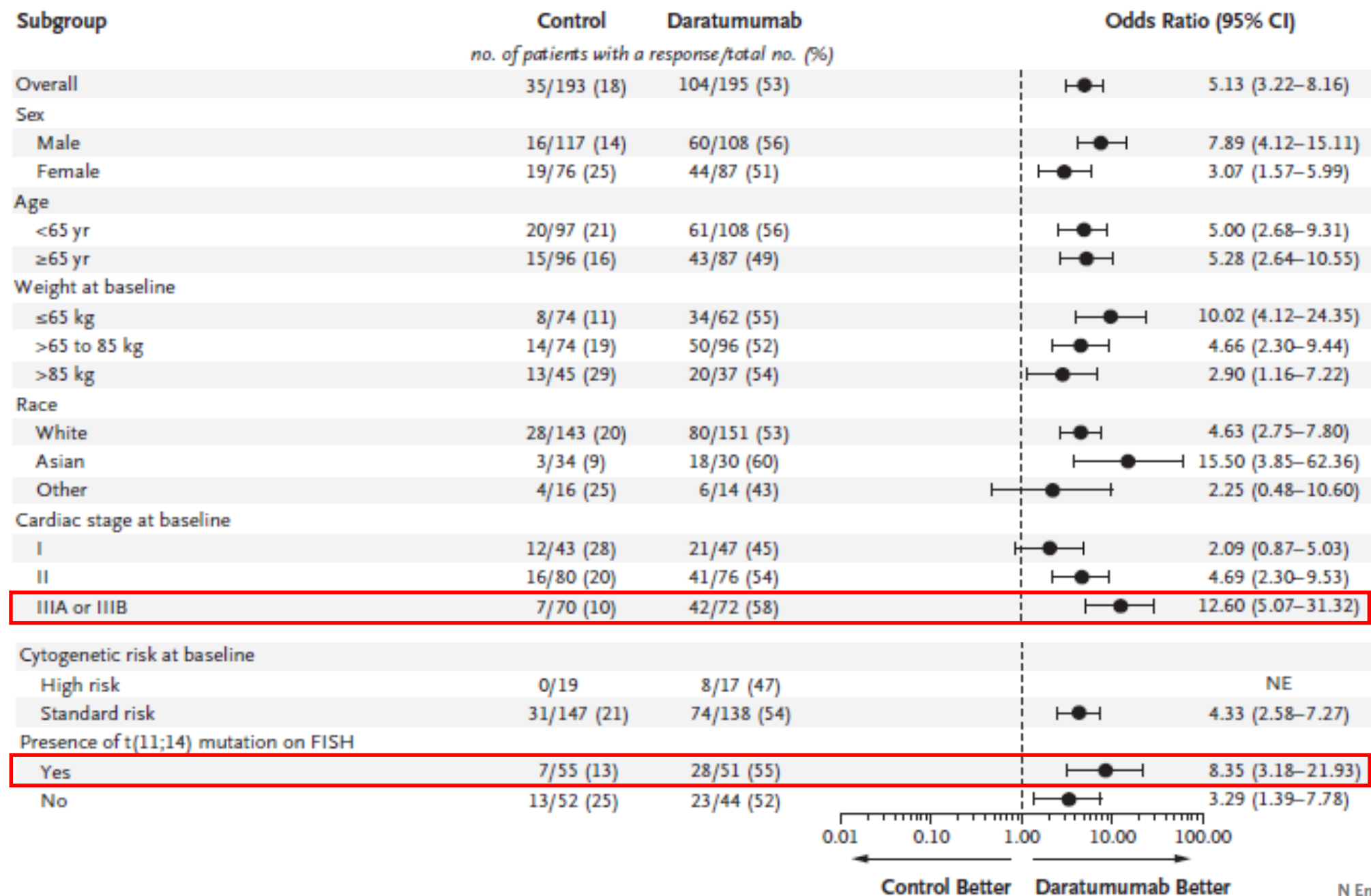
# Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis

E. Kastiris, G. Palladini, M.C. Minnema, A.D. Wechalekar, A. Jaccard, H.C. Lee,



No. at Risk

Daratumumab	195	178	166	147	114	86	60	44	27	10	1	0
Control	193	163	134	111	65	44	29	20	10	7	1	0



# VENETOCLAX

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS



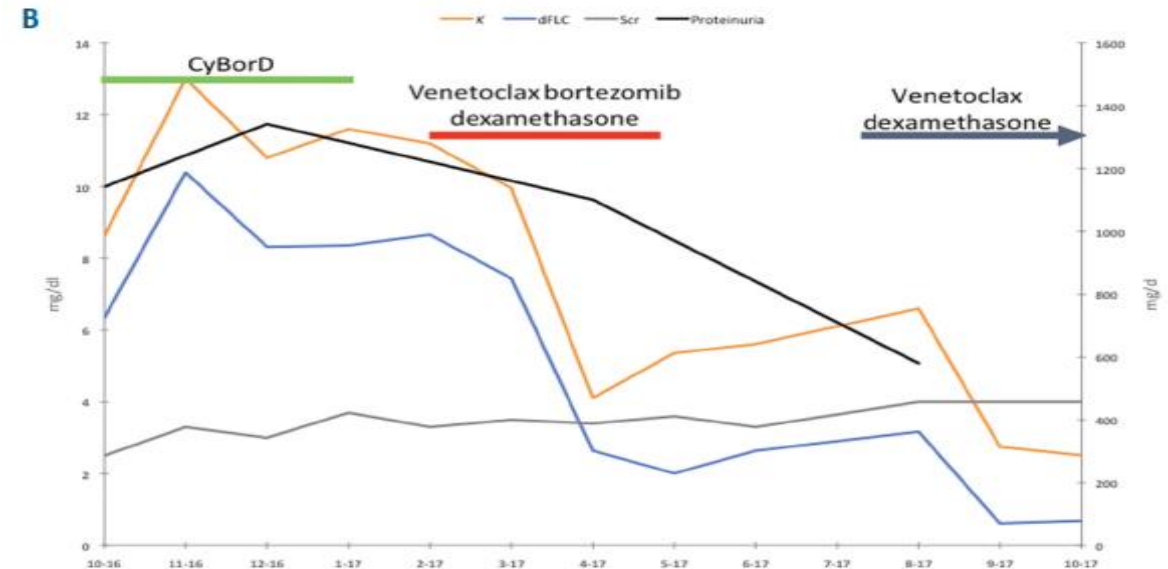
### Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma

Shaji Kumar,<sup>1</sup> Jonathan L. Kaufman,<sup>2</sup> Cristina Gasparetto,<sup>3</sup> Joseph Mikhael,<sup>4</sup> Ravi Vij,<sup>5</sup> Brigitte Pegourie,<sup>6</sup> Lofti Benboubker,<sup>7</sup>

### Venetoclax induced a complete response in a patient with AL amyloidosis plateaued on CyBorD

by Nelson Leung, Stephan D. Thomé, and Angela Dispenzieri

Haematologica 2018 [Epub ahead of print]





# VENETOCLAX

17th International  
Myeloma Workshop



**September 12-15, 2019**  
Hynes Convention Center  
Boston, MA, USA



## PATIENTS

- 12 pts RR
- t(11;14) : 11/12

## TRAITEMENT

- Venetoclax +/- dex
- 400 mg / 800 mg

## REPONSE

- 8 patients évaluable
- 3 RC, 4 VGPR
- 25 % réponses cardiaques



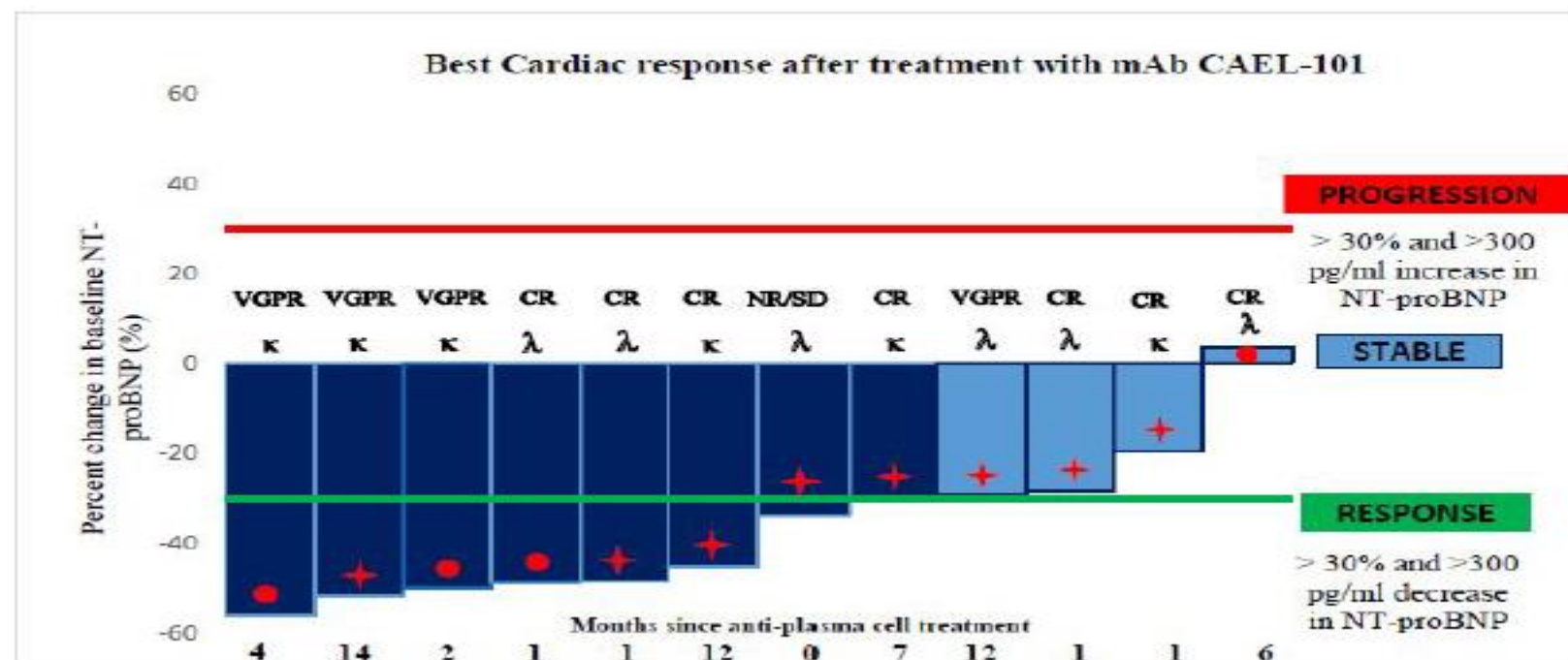


American Society of Hematology  
 2021 L Street NW, Suite 900,  
 Washington, DC 20036  
 Phone: 202-776-0544 | Fax 202-776-0545  
 editorial@hematology.org

## Phase 1a/b Study of Monoclonal Antibody CAEL-101 (11-1F4) in Patients with AL Amyloidosis

Tracking no: BLD-2020-009039R3

Camille Edwards (Boston Medical Center, United States) Nisha Rao (New York Presbyterian Hospital -



# Questions ?

