

Prise en charge des patients avec une amylose AL et COVID-19, 23 mars 2020.

L'attitude thérapeutique adoptée en février 2020 par le centre de référence tient compte de la gravité de la maladie amylose et de la réponse hématologique, elle est jointe ci-dessous. Du fait de la gravité supposée des infections COVID19 chez les patients immunodéprimés en particulier sous corticoïdes nous vous proposons plusieurs adaptations qui doivent être discutées en fonction du pronostic de la maladie et de l'urgence à obtenir au moins une VGPR. Elles visent à réduire l'immunosuppression des patients, en terme intensité et dans le temps, et à limiter les venues à l'hôpital. Elles sont à apprécier en fonction de l'épidémiologie locale du COVID19 et de la gravité de la maladie amylose. Ces recommandations sont en partie inspirées par celles de l'IFM (jointes à la fin du document) en tenant compte des particularités des amyloses AL par rapport aux myélomes sans amylose : plus grande sensibilité aux inhibiteurs du protéasome et aux anticorps anti-CD38, rémissions plus longues avec des traitements plus courts, importance d'une réponse rapide facile à mesurer avec le dosage des chaînes légères.

Les principales modifications sont :

Essayer de faire des traitements sans dexaméthasone, efficaces le plus rapidement possible avec une évaluation précoce des réponses (par exemple après 2 et 4 semaines). Le MDex n'est donc plus le traitement de première ligne puisqu'il repose en grande partie sur de fortes doses de dexta. Cela pourra être réévalué en fonction des données qui deviendront disponibles, en particulier sur la fréquence des formes graves de COVID-19 chez des patients traités par bortezomib.

Première ligne : On peut proposer de débiter le traitement chez tous les patients par VCD ou BMDex (avec les principes proposés ci-dessous) avec une évaluation après 2 injections et 4 injections de bortezomib et soit rajouter la dexta après 2 ou 4 injections en fonction de la sévérité pour les patients non en VGPR après 2 injections pour les stades III ou 4 injections pour les autres. L'adjonction d'un IMiD (ou de daratumumab, qui oblige le patient à venir à l'hôpital, pour les plus graves) peut se discuter plus ou moins rapidement pour les non répondeurs après 1 mois ou 2 mois, toujours en fonction de la gravité de la maladie initiale. Les traitements sont raccourcis, par exemple 4 cycles de VCD ou BMDex pour les patients en RC ou les moins graves en VGPR. Il faut envisager d'interrompre les traitements déjà commencés sans aller jusqu'au nombre de traitements prévu initialement. Evidemment les autogreffes ne sont pas recommandées.

Lignes suivantes : La décision de retraiter un patient doit être discutée en fonction de la nature de l'évolution, uniquement hématologique ou également clinique. En cas d'augmentation du taux de chaînes légères monoclonales la reprise d'un traitement est impérative pour les patients avec une atteinte initiale grave, en particulier cardiaque. Chez des patients avec une atteinte moins sévère, atteinte rénale sans insuffisance rénale, hépatique sans ictère, neurologique peu sévère, atteinte des tissus mous isolée etc ... on peut tolérer, en l'absence d'aggravation des atteintes d'organes, une augmentation jusqu'à 50% de la dFLC initiale avant de reprendre un traitement.

Les mêmes principes de traitement plus court et en donnant le moins de dexaméthasone possible s'appliquent aux lignes de traitement ultérieures, toujours avec une évaluation rapide de la réponse. Le bortezomib, en cas de bonne réponse initiale avec une durée de

réponse longue peut être une bonne alternative. Chez certains patients, avec une maladie sévère ou une réponse pas optimale à la première ligne de traitement, un traitement par anticorps anti-CD38 est envisageable. Là encore la stratégie de traitement peu intensif en premier avec rajout d'un autre en cas de non réponse peut être utilisé.

Patients avec une IgM et une maladie lymphoplasmocytaire : L'utilisation de bendamustine qui est probablement immunosuppressive longtemps doit si possible être évitée. Pour les patients non sévères on peut proposer une association de type DRC (rituximab-cyclophosphamide) avec adjonction de bortezomib pour les non répondeurs ou bortezomib-RC pour les plus graves (stades III).

Dosage des chaînes légères dans le suivi : le dosage des chaînes légères libres sériques n'étant toujours pas remboursé en ville on peut proposer de faire envoyer un tube par les laboratoires de ville dans les hôpitaux avec ce type de prescription : Prélever un tube sec pour dosage des chaînes légères libres, tube à centrifuger pour envoyer le sérum à température ambiante au laboratoire X. Certains laboratoires font l'envoi eux-mêmes, d'autres donnent le tube aux patients pour qu'ils l'envoient eux-mêmes, en général par chronopost dans une enveloppe bulle.

Délivrance des médicaments (IMiDs) : comme proposé par l'IFM demander aux pharmacies hospitalières de délivrer plus d'un mois de traitement afin de limiter les aller-retours des patients

Recommandations février 2020, amylose AL :

1) Patients avec une prolifération plasmocytaire (en général associée à une gammopathie monoclonale de type IgG, IgA ou chaîne légère isolée)

a) Les patients de stade I de la Mayo Clinic, ayant une fonction rénale normale, avec un taux de plasmocytes médullaires inférieur à 10%, peuvent être traités en première intention par l'association de melphalan et de dexaméthasone. Ce traitement administré par voie orale est en général bien toléré. Il permet d'obtenir un taux de réponse hématologique de 65%, dont environ 20% de réponse complète. La réponse doit être évaluée à chaque cycle et le traitement modifié après deux cycles si une très bonne réponse hématologique partielle n'est pas obtenue. Le traitement doit comporter six cycles en cas de réponse complète ou au moins deux cycles après la meilleure réponse, sans dépasser neuf cycles pour éviter les myélodysplasies secondaires.

b) Les patients de stade II et IIIA de la Mayo Clinic, les patients avec plus de 10% de plasmocytes dans la moelle, les patients avec une insuffisance rénale ou d'autres atteintes potentiellement rapidement sévères (en particulier atteinte hépatique avec bilirubine élevée et syndrome néphrotique avec albumine effondrée), doivent recevoir une association triple avec un inhibiteur du protéasome, un alkylant et de la dexaméthasone. L'inhibiteur du protéasome le plus souvent utilisé est le bortezomib, administré aux doses habituelles et de façon hebdomadaire. Différents critères conduisent à choisir soit le cyclophosphamide (insuffisance rénale, patient jeune pour ne pas compromettre un recueil de cellules souches pour un éventuel traitement intensif après échec des premières lignes de traitement), soit le melphalan pour les patients ayant un taux élevé de chaînes légères libres sériques (dFLC >

à 180 mg/l avec le test Freelite) ou une translocation t(11;14). La durée minimale du traitement est de six cycles pour les patients en réponse complète, et d'au moins deux cycles après la meilleure réponse sans dépasser neuf cycles. Avec des associations comprenant un inhibiteur du protéasome, la meilleure réponse est en général obtenue rapidement après deux cycles, et le traitement doit être modifié avec le remplacement de l'agent alkylant par un immunomodulateur, en général le lénalidomide en cas de non obtention d'une très bonne réponse hématologique partielle. Cette modification s'effectue après deux ou trois cycles en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

c) Les patients de stade IIIB de la Mayo Clinic avec une concentration sérique de troponine élevée (supérieure à 50 ng/l pour la troponine ultrasensible) et une concentration de NT-proBNP supérieure à 8500 ng/l (ou une concentration de BNP supérieure à 700 ng/l) sont particulièrement à risque de décès rapide. Ils doivent être pris en charge en hospitalisation dans une unité disposant d'un monitoring continu du rythme cardiaque. Une optimisation de leur état d'hydratation est nécessaire avant de débiter le traitement. La présence d'un trouble du rythme ou de la conduction doit être systématiquement détectée par Holter rythmique, et la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur sera discutée au cas par cas. La stratégie thérapeutique doit tenir compte de deux exigences contradictoires : obtenir une réponse profonde et rapide, condition nécessaire pour leur survie, et ne pas utiliser de traitement potentiellement dangereux chez ces patients fragiles, la dexaméthasone en particulier aux doses habituelles semblant toxique. Nous utilisons un traitement associant le bortezomib, le cyclophosphamide avec des doses réduites de dexaméthasone et un fractionnement du schéma sur 2 jours : j1 bortezomib seul et j2 cyclophosphamide et dexaméthasone 10 mg. La réponse est suivie toutes les semaines et la dose de dexaméthasone augmentée progressivement en cas de non réponse, jusqu'à 20 mg, 2 jours consécutifs par semaine. Si une très bonne réponse hématologique partielle n'a pas été obtenue à la fin du premier cycle, le cyclophosphamide est remplacé par le lénalidomide.

2) Patients avec une prolifération lymphoplasmocytaire ou lymphomateuse (habituellement associée à une IgM monoclonale circulante)

Les amyloses associées à une IgM monoclonale représentent moins de 10 % de l'ensemble des amyloses AL. La présentation clinique se distingue de celle des amyloses non IgM par la fréquence moindre des atteintes cardiaques, avec davantage de localisations ganglionnaires ou pulmonaires. 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. Une équipe de la Mayo Clinic a rapporté que 25% des patients avec une IgM monoclonale et une amylose AL avaient une prolifération plasmocytaire, caractérisée dans 60% des cas par une translocation t(11;14). Chez les patients avec une IgM monoclonale et une prolifération lymphoplasmocytaire, une mutation de MYD88 caractéristique de la maladie de Waldenström était retrouvée dans 80% des cas. Il est donc fondamental de préciser au mieux la nature de la prolifération B monoclonale, par une étude précise de la moelle osseuse (et/ou des lymphocytes circulants) comportant si possible une étude génétique. Si la prolifération est lymphoplasmocytaire, les traitements efficaces dans la maladie de Waldenström sont utilisés, en particulier l'association de rituximab et de bendamustine qui donne un taux de réponse élevé, éventuellement associée au bortezomib. Les patients avec une maladie peu sévère peuvent être traités avec l'association de rituximab et de bendamustine, renforcé secondairement par l'ajout de bortezomib en cas de non réponse.

Chez les patients atteints des formes les plus graves, l'association triple peut être discutée en première intention. Lorsque le clone pathogène est lymphoplasmocytaire, les taux de réponse hématologique sont moins élevés et un traitement intensif avec autogreffe peut être indiqué, permettant d'obtenir une rémission complète chez une proportion importante de patients. Les patients avec un clone plasmocytaire sont traités comme les patients non-IgM.

3) Traitement des patients avec une atteinte rénale

L'obtention d'une réponse rénale est conditionnée à la qualité de la réponse hématologique, et d'autant plus probable que la réponse est rapide et complète. La réponse rénale est définie par une baisse de 30% de la protéinurie sans diminution de plus de 25% du débit de filtration glomérulaire initial. Cette réponse est souvent lente, survenant après un délai médian de 12 mois. En cas d'insuffisance rénale, les chimiothérapies triples contenant du bortezomib associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone sont privilégiées. Le lénalidomide est utilisé à dose adaptée, et souvent remplacé par le pomalidomide qui peut être utilisé sans modification de dose. Le traitement symptomatique fait appel essentiellement aux diurétiques, furosémide associé aux thiazidiques et ou aux diurétiques épargneurs de potassium en cas de syndrome œdémateux réfractaire. Une anticoagulation peut se discuter chez les patients très hypoalbuminémiques, en tenant compte du risque hémorragique associé à l'amylose AL. La transplantation rénale est envisageable chez les patients ayant une réponse hématologique prolongée, de préférence une très bonne réponse hématologique partielle ou une réponse complète avant la greffe. Un délai d'au moins 6 mois entre l'inscription sur liste et la fin de la chimiothérapie est à respecter pour limiter le risque infectieux. La récurrence sur le greffon doit être dépistée par la surveillance régulière des taux de chaînes légères libres sériques, avec biopsie au moindre doute. Elle conduit rarement à la perte du greffon, lorsque qu'une chimiothérapie efficace est réintroduite. Les résultats à long terme sont comparables à ceux d'autres groupes à risque, en termes de survie des greffons et des patients.

4) Traitement des rechutes

Comparativement au myélome multiple, les réponses hématologiques après traitement sont souvent plus prolongées dans l'amylose AL. Cependant, une rechute survient chez la majorité des patients, avec une élévation souvent relativement lente des chaînes légères libres sériques. Après la fin du traitement, les chaînes légères libres doivent être surveillées très régulièrement et de façon indéfinie, le plus souvent tous les 3 mois. La décision d'une reprise thérapeutique dépend de plusieurs facteurs, le plus important étant la sévérité de l'atteinte initiale. Un patient avec une atteinte cardiaque très sévère au diagnostic et qui a obtenu une rémission complète hématologique, sera retraité dès la certitude de la réapparition de la chaîne légère monoclonale. Le pronostic des patients avec une atteinte cardiaque en rechute est en effet bien meilleur si le traitement est démarré avant la ré-ascension des marqueurs cardiaques. Au contraire, chez un patient avec une atteinte rénale isolée sans insuffisance rénale et chez lequel une réponse rénale a été obtenue avec la disparition de la protéinurie, il n'y a pas le même degré d'urgence à envisager un nouveau traitement, en l'absence de réapparition de la protéinurie. Le traitement sera repris dans tous les cas, en cas d'aggravation d'une atteinte d'organe ou quand la dFLC atteint la moitié de la dFLC initiale. Il convient cependant d'être vigilant pour ne pas retraiter par exemple un patient dont la fonction rénale se dégrade du fait d'une réduction néphronique initiale et

non à cause de la progression de l'amylose. Le choix des molécules à administrer à la rechute dépend du type de traitement initial, de la tolérance, de la gravité de la rechute, et du type d'organe atteint. Les résultats d'une étude française ont montré que, dans une population de 94 patients, une efficacité des protocoles contenant du bortezomib administrés en première rechute, comparable à la première ligne, avec le même taux de réponse hématologique et une survie sans progression similaire. En première rechute, l'association de lénalidomide et de dexaméthasone semblait moins efficace que le schéma associant le bortezomib, le lénalidomide et la dexaméthasone qui correspondait à d'excellents taux de réponse hématologique. Il faut donc privilégier les associations triples contenant un inhibiteur du protéasome pour les rechutes graves. Pour les patients retraités uniquement pour une progression du taux de chaînes légères, ou avec une progression d'atteinte d'organe peu sévère, une association double comme le lénalidomide avec la dexaméthasone peut être débutée mais avec un suivi rapproché de la réponse, et l'ajout d'un inhibiteur du protéasome en cas de réponse insuffisante. Le daratumumab peut être utilisé avec une bonne chance d'obtenir une réponse hématologique, même chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures. Son association à un immunomodulateur semble être, comme dans le myélome, synergique. Un traitement prolongé peut se discuter si le traitement utilisé est efficace et bien toléré et que le patient a rechuté précocement lors des lignes de traitement antérieures.

Annexes :

Stades Mayo : Stade I : Nt proBNP et Troponine normaux Stade II : Nt pro BNP ou Troponine augmenté Stade III : Nt pro BNP et Troponine augmentés

Seuil de decision : NT pro BNP : 332ng/L ; BNP : 100ng/L Troponines cTnT : 0.035 µg/L ; hs cTnT : 0.070 µg/L ; cTnT : 0.1 µg/L

Protocoles:

M-Dex : Cycles de 28 jours Melphalan 10 mg/m²/j de J1 à J4 per os (en l'absence d'insuffisance rénale) + Dexaméthasone 40 mg/j de J1 à J4 per os. (dose de melphalan à adapter en fonction de la numération à J14)

BMDex : Cycles de 35 jours bortezomib 1.3mg/m² SC J1, J8, J15 et J22 + Melphalan per os 10 mg/m²/j de J1 à J4 (en l'absence d'insuffisance rénale) + Dexaméthasone 40 mg per os J1 à J4.

VCD : Cycles de 28 à 35 jours suivant la tolérance bortezomib 1.3mg/m² SC J1, J8, J15 et J22 + Endoxan 300mg/m² per os (maximum 500mg) J1, J8 et J15 (possible même en présence d'une insuffisance rénale)+ Dexaméthasone per os 20 mg J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22, J23.

R-Benda : Cycles de 28 jours Bendamustine 90 mg/m² I.V., J1, J2 Rituximab 375 mg/m² I.V. J1 Velcade 1.3mg/m² SC J1, J8, J15 et J22 Les traitements intensifs par melphalan forte dose (200 mg/m²) avec autogreffe de cellules souches sont particulièrement efficaces dans les amyloses associées à une IgM monoclonale. Ils doivent être discutés chez les patients jeunes non répondeurs sans atteinte cardiaque sévère ou autre contre-indication.

Traitements prophylactiques associés:

Si dexaméthasone: Bactrim Forte, 1 cp 3 fois par semaine Si bortezomib: Zelitrex 500 mg matin et soir. Suivant les habitudes de chaque centre: oracilline ou clamoxyl ou quinolone en prévention des infections bactériennes Lenalidomide: prophylaxie des thromboses identiques à celle du myélome (aspirine ou héparine de bas-poids moléculaires en fonction des antécédents de thrombose ou des facteurs de risques)

Recommandations IFM 20 mars 2020 pour la prise en charge du myélome

Les malades ayant un myélome sont à considérer comme à risque de développer une forme grave d'infection par le covid-19. Ils doivent être informés de la particulière importance de l'application des mesures « barrières » pour eux. Le risque dépend de la situation de la maladie. Il dépend également du contexte épidémique, actuellement différent d'une région à l'autre, même si la diffusion de l'infection à l'ensemble du territoire est à craindre dans les jours à venir. Dans ces conditions, l'IFM considère que l'adaptation des prises en charge thérapeutique à la situation épidémique relève de chaque centre. Les décisions sont à prendre en tenant compte des considérations suivantes :

- Concernant les autogreffes de première ligne, la règle doit être d'envisager de les différer. L'aplasie et le déficit immunitaire qui persiste plusieurs semaines après la greffe impliquent des risques qui, sauf cas particulier, sont difficilement justifiables dans le contexte actuel. En plus, la réalisation de 6 cycles de VRD en induction est une pratique validée et, pour les patients de risque standard, il est tout à fait envisageable de remplacer l'autogreffe par 8 VRD.

- L'utilisation de dexaméthasone doit être réduite dans la mesure du possible, selon la situation clinique du patient. Par exemple, en cas d'excellente réponse à lenalidomide-dex en première ligne chez un patient non éligible à l'autogreffe, la dexaméthasone doit être réduite au plus vite à 20 mg hebdomadaire et si possible interrompue. Ceci est également valable dans le contexte de la rechute.

- De même, en cas d'excellente réponse à un schéma comportant des traitements injectables, un allègement du schéma peut être proposé au cas par cas selon la situation clinique du patient afin de limiter les venues en hôpital de jour (par exemple passage à des injections hebdomadaires de Carfilzomib, passage à des perfusions de Daratumumab mensuelles à partir de C3,...). - Les essais cliniques augmentent le nombre de passages dans les hôpitaux, et leur monitoring ne peut actuellement pas être organisé correctement. Dans ces conditions, l'inclusion de nouveaux malades n'est pas recommandée jusqu'à la fin de l'épidémie, en dehors de situations particulières dont la principale est l'essai première ligne haut risque pour les malades porteurs de 17p pour lesquels KRd-dara greffe apporte peut-être un bénéfice significatif. Il est également envisageable de proposer un essai clinique de phase précoce lorsque l'état d'avancée de la maladie et le bénéfice possible du traitement à l'essai le justifient.

-Dispensation Revlimid/Pomalidomide : demander aux pharmacies hospitalières de délivrer, exceptionnellement, deux mois de traitement afin de limiter les aller-retours des patients

L'IFM recommande la mise en place dans chaque centre d'un référent myélome identifié pour répondre aux questions COVID. Le bureau de l'Intergroupe Francophone du Myélome se tient à la disposition de tout centre qui le souhaiterait pour voir avec lui telle ou telle situation particulière.