

SENSIBILISATION À L'AMYLOSE

*À l'intention des patients et de leur réseau de soutien, dont les médecins,
infirmières et étudiants en médecine*



Publié en octobre 2013.

Cette brochure a été conçue sous les conseils de Amyloidosis Support Groups. Nous souhaitons tout particulièrement remercier les docteurs Morie Gertz, Angela Dispenzieri, Martha Grogan, Shaji Kumar, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Janice Wiesman et Vaishali Sanchorawala.

Bien que l'information contenue aux présentes se veuille précise, les sciences médicales sont en constante évolution. Ainsi, le contenu de cette publication est présenté à des fins informatives seulement. Il ne doit pas servir d'avis médical. Toutes les décisions concernant les soins médicaux doivent faire l'objet d'une discussion avec un médecin praticien qualifié.

Conception graphique des illustrations © Fairman Studios, LLC.

Image de la page de couverture : L'amylose se manifeste souvent chez les personnes d'âge moyen et les personnes plus âgées, mais aussi chez des patients dans la trentaine ou la quarantaine, et parfois chez des personnes encore plus jeunes.

TABLE DES MATIÈRES

1	Un bref aperçu	1
2	Qu'est-ce que l'amylose?	2
3	Types d'amylose	7
4	Diagnostic	17
5	Traitements	26
6	Principaux centres pour l'amylose	37
7	Ressources en ligne	39

1. UN BREF APERÇU

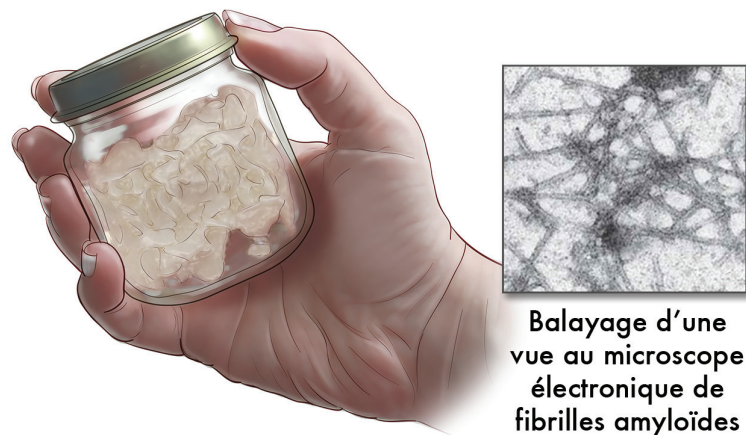
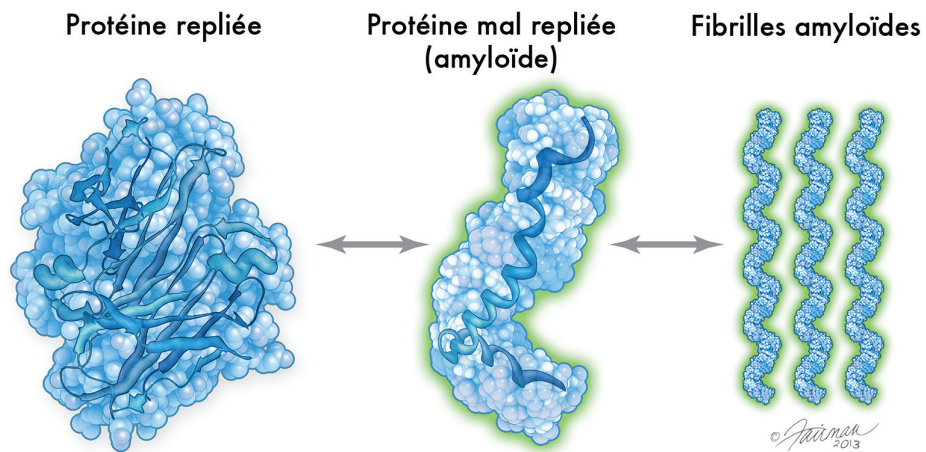
Toutes les protéines normales de notre organisme sont biodégradables et recyclables. L'amylose est une maladie caractérisée par des protéines anormales (amyloïdes) résistantes à la décomposition. En conséquence, les protéines amyloïdes se déposent et s'accumulent dans les tissus de l'organisme. Lorsque l'amyloïde s'accumule dans un rein, le cœur, le foie, le système gastro-intestinal ou les nerfs, ces organes ne fonctionnent pas à leur meilleur. Ainsi, les symptômes de l'amylose sont associés au fonctionnement anormal des organes en cause. De manière générale, les patients présenteront les symptômes suivants : perte de poids inexplicée, fatigue, essoufflement, urine mousseuse, enflure des chevilles et des jambes, ainsi qu'un engourdissement et des picotements dans les mains et les pieds. Ces symptômes sont des manifestations des dommages aux organes sous-jacents causés par la protéine amyloïde insoluble. Des traitements sont conçus soit pour dissoudre les dépôts d'amyloïde soit pour interrompre leur production. Sans traitement, la maladie peut s'avérer mortelle. En conséquence, un diagnostic précoce et précis est essentiel pour favoriser des résultats positifs.

2. QU'EST-CE QUE L'AMYLOSE?

Tout au long de notre vie, notre ADN code la fabrication de petites molécules appelées « protéines ». Ces protéines fournissent la structure et la fonction de presque tous les processus biologiques de la vie. Les enzymes qui facilitent la chimie de nos cellules, les hormones qui ont une incidence sur la croissance et la régulation de notre organisme et les anticorps qui forment notre réponse immunitaire sont des exemples de protéines en action. Presque tout dans notre organisme, qu'il s'agisse de la couleur de nos yeux, de la circulation d'oxygène dans notre sang ou de notre capacité à digérer le lait, est déterminé par les protéines que nous fabriquons.

Une fois produites dans l'organisme, les protéines se replieront naturellement dans une forme particulière. Cette forme naturelle d'une molécule protéique est ce qui permet sa fonction spécifique. En termes simples, lorsque les protéines sont repliées adéquatement, elles fonctionnent comme il se doit, et nous sommes relativement en bonne santé. Lorsque les protéines sont mal repliées, la capacité de notre organisme à fonctionner s'en trouve affectée, et des problèmes peuvent se manifester au fil du temps.

Les protéines mal repliées peuvent être produites pour des causes de nature génétique ou en raison d'autres facteurs liés à une inflammation chronique ou de l'avancement de l'âge. Peu importe la cause, notre organisme est habituellement apte à identifier et à supprimer ces protéines anormales. Cependant, dans certains cas, nous produisons trop de protéines anormales que notre organisme ne peut gérer, ou nous sommes incapables de les décomposer et de les éliminer. De telles défaillances dans la production de protéines et leur traitement sont liées à de nombreuses



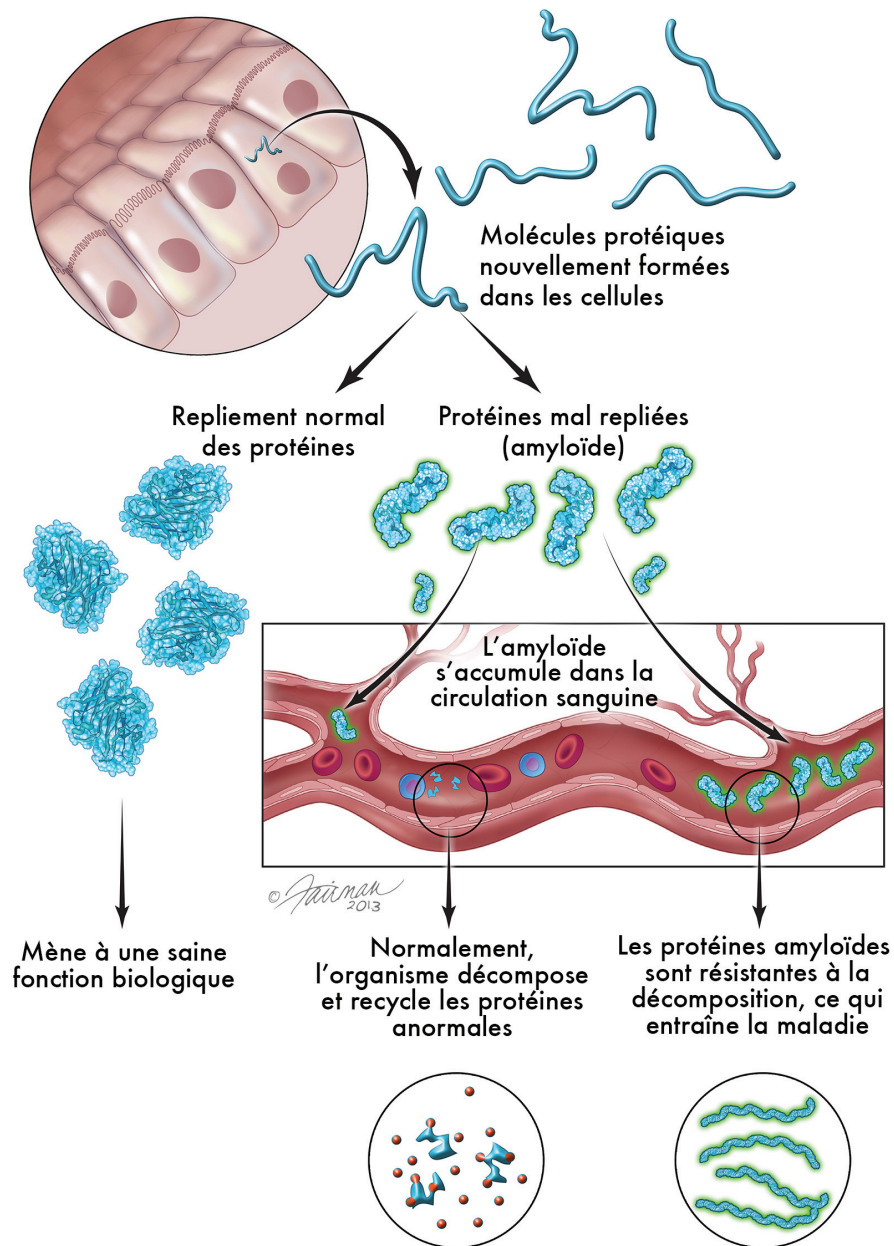
Balayage d'une
vue au microscope
électronique de
fibrilles amyloïdes

L'amyloïde est une substance qui ressemble à l'amidon et qui est causée par un mauvais repliement des protéines. L'amyloïde se lie en fibres rigides et linéaires (fibrilles) qui se déposent dans les tissus et les organes.

maladies. Généralement parlant, l'amylose est une catégorie parmi une liste croissante de troubles du repliement des protéines. Bien qu'il existe de nombreux types distincts d'amylose, dans tous les cas, les protéines mal repliées, appelées amyloïdes (signifiant « semblables à l'amidon »), prennent une forme particulière qui rend difficile leur décomposition par l'organisme. En raison de ce mauvais repliement, les protéines amyloïdes se lient pour former des fibres rigides et linéaires (ou fibrilles) qui s'accumulent dans les organes et les tissus de notre organisme. Selon l'endroit où s'accumule l'amyloïde, notamment les reins, le cœur et les nerfs, divers symptômes et des maladies potentiellement mortelles peuvent se manifester.

Bien que l'on connaisse l'amylose depuis le 19^e siècle, ce n'est que depuis quelques décennies que nous la comprenons mieux. Actuellement, plus de 25 protéines différentes ont été identifiées comme contribuant à l'amylose (les principales formes sont décrites dans la section suivante). D'autres types de protéines précurseurs qui peuvent causer la formation d'amyloïde continuent d'être découverts grâce à des recherches en cours.

L'amylose est une maladie rare et souvent négligée. Chaque année, on estime que 50 000 personnes au monde deviendront affligées par la maladie, dont plus de 3 000 personnes sont diagnostiquées en Amérique du Nord seulement. Il s'agit environ du 1/5 de l'incidence du myélome multiple, et d'une incidence semblable à la maladie de Hodgkin ou à la leucémie myélogène chronique. En raison de sa rareté, les étudiants en médecine et les médecins ne s'attendent peut-être pas à rencontrer l'amylose dans le cadre de leur pratique. En outre, en raison



Des protéines mal repliées peuvent être produites pour des raisons génétiques ou d'autres facteurs liés à une inflammation chronique ou à l'avancement en âge.

du fait que des symptômes non spécifiques et de plus en plus graves (p. ex., fatigue ou essoufflement) peuvent être pris à tort pour des problèmes plus courants de maladie pulmonaire ou cardiaque, il est très vraisemblable que la prévalence de l'amylose est plus importante que celle reconnue actuellement.

Il est essentiel que les cliniciens et les pathologistes prennent en compte l'amylose dans le cadre de leur diagnostic différentiel (sujet traité à la section 4). Étant donné les propriétés colorantes et spectroscopiques des protéines amyloïdes, il est simple d'effectuer un dépistage de la maladie. Un diagnostic précoce et précis est essentiel pour que les patients puissent bénéficier des nouveaux traitements (sujet traité à la section 5) offerts pour améliorer et prolonger la vie.

3. TYPES D'AMYLOSE

Il existe de nombreuses protéines différentes dans notre organisme qui peuvent mal se replier et causer l'amylose. La prédisposition à former des protéines anormales peut être un facteur d'hérédité de nos parents, ou même découler des mutations d'ADN acquises en cours de vie. Dans certains cas, l'amylose est due à des maladies inflammatoires chroniques et infectieuses, ou à la dialyse rénale à long terme. Cependant, dans la plupart des cas diagnostiqués, la maladie est causée par une affection de la moelle osseuse qui a des similarités avec le myélome multiple.

À mesure que les protéines amyloïdes s'accumulent dans notre circulation sanguine, elles finissent par se déposer dans les organes et les tissus. Les fibrilles amyloïdes qui en résultent peuvent affecter de nombreux systèmes d'organes ou se localiser dans une zone de l'organisme. L'amyloïde se déposera le plus fréquemment dans les reins, le cœur et les nerfs, et affectera aussi occasionnellement le foie, la rate, le système gastro-intestinal et les voies respiratoires. L'amyloïde se retrouve souvent dans le pancréas des personnes qui développent le diabète à l'âge adulte.

Même si les protéines précurseurs qui causent l'amylose se présentent en diverses formes et tailles, elles partagent toutes la même structure de mauvais repliement que les dépôts d'amyloïdes. Cet élément unifiant de l'amyloïde, où la forme alpha-hélicale normale de la protéine se replie anormalement dans un feuillet plissé bêta, permet un diagnostic précis et à temps de la maladie (sujet traité dans la prochaine section).

Bien que les symptômes et les traitements de la maladie dépendent des organes touchés, les divers types d'amylose peuvent être classés en fonction de la protéine précurseur en cause. Tel qu'illustré dans le tableau 1 (page suivante), un système de nomenclature pratique est utilisé; le préfixe « A » fait référence à l'amyloïde, suivi par une abréviation de la protéine qui y est associée. Par exemple, « AL » désigne l'amyloïde dérivée d'une chaîne légère d'anticorps; « AA » désigne la protéine amyloïde sérique A tandis que « ATTR » désigne l'amyloïde à transthyrétine.

Le savoir médical s'approfondit à mesure que de nouvelles protéines amyloïdes sont caractérisées; il est maintenant possible de discuter des différents types d'amylose dans une perspective plus large. Vous trouverez ci-dessous une brève description de l'amylose AL, l'amylose AA, l'amylose familiale, l'amylose systémique sénile ainsi que l'ALECT2, l'amylose associée à la dialyse et l'amylose localisée.

Amylose AL

L'amylose AL (ou primaire) est la forme la plus couramment diagnostiquée de la maladie et compte pour 85 % de l'ensemble des cas dans les pays développés. Le trouble se manifeste tout d'abord dans la moelle osseuse, le tissu souple qui remplit les cavités de nos os, là où les globules rouges et blancs se forment. Un type de globule blanc, appelé « plasmocyte », produit les anticorps qui nous protègent des infections. Ces protéines anticorps (immunoglobulines) sont constituées de chaînes légères et lourdes de molécules. Normalement, nos plasmocytes produisent des anticorps entiers, et notre organisme décompose ces protéines et les recycle peu de temps après. Toutefois, dans le cas de l'AL, de trop nombreuses

TYPE	SOURCE DE L'AMYLOÏDE (Protéine précurseur)	SYNDROME
AL, AH, ALH	Plasmocytes dans la moelle osseuse (Chaînes légères ou lourdes d'immunoglobuline, ou les deux)	Forme principale d'amylose, semblable au myélome multiple, qui affecte les reins, le cœur, le foie, le système gastro-intestinal et les nerfs.
AA	Protéine inflammatoire circulante (Amyloïde sérique A)	Secondaire à l'inflammation chronique et aux maladies infectieuses, affectant les reins et le foie.
ALECT2	Globules blancs (Facteur leucocyte chémotactique 2)	Cliniquement, ressemble à l'AL et affecte les reins et le foie.
A β 2M	Protéine sérique en circulation (β_2 -microglobuline)	Lié à la dialyse, affecte les articulations et les tendons.
ATTR	Protéine mutante et de type sauvage produite dans le foie (Transthyréine)	Héréditaire, avec plus de 100 mutations, affectant le système nerveux, le cœur et les reins. La mutation Val-122-Ile est courante chez les Afro-Américains, causant des maladies cardiaques. Une cause non héréditaire de maladie cardiaque de type sauvage chez les personnes âgées.
AFib	Protéine mutante produite dans le foie (Fibrinogène A chaîne α)	Héréditaire, affectant les reins.
AApoAI	Protéine sérique en circulation (Apolipoprotéine AI)	Héréditaire, affectant le foie, le cœur, les reins et les nerfs.
ALys	Protéine sérique en circulation (Lysozyme)	Héréditaire, affectant le système gastro-intestinal et les reins.
AGel	Protéine sérique en circulation (Gelsoline)	Héréditaire, affectant la peau, les nerfs et les reins.
Localisé	Plasmocytes dans les tissus locaux (Chaînes légères d'immunoglobuline)	Se produit généralement dans la vessie, la peau et les voies respiratoires.

Tableau 1 : Exemples d'amylose. Le système de nomenclature comporte un « A » faisant référence à amyloïde, associé à une abréviation pour la protéine de la maladie sous-jacente.

chaînes légères mal repliées sont produites. Ces « chaînes légères libres » (et, dans de rares cas, des chaînes lourdes libres) ne peuvent être décomposées de manière efficace. Elles se lient pour former des fibrilles amyloïdes qui s'accumulent dans l'espace extracellulaire des organes et des tissus. Ainsi, le fonctionnement normal de l'organisme s'en trouve affaibli. Les problèmes se manifestent habituellement dans les reins, le cœur, le foie, la rate, les nerfs, les intestins, la peau, la langue et les vaisseaux sanguins.

Amylose AA

L'amylose AA (ou secondaire) découle de niveaux accrus de la protéine amyloïde sérique A circulante. L'amyloïde sérique A s'élève dans notre sang en réponse naturelle à l'infection et à l'inflammation. En général, si un patient a une infection ou une maladie inflammatoire pendant six mois ou plus, ce dernier est à risque de développer l'amylose AA. L'amylose survient à la suite de maladies inflammatoires et infectieuses chroniques, notamment : maladie rhumatismale, maladie intestinale inflammatoire, tuberculose, ostéomyélite, lupus et les syndromes de la fièvre héréditaire comme la fièvre méditerranéenne familiale. Les dépôts d'amyloïde se manifestent habituellement dans les reins, mais le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et les intestins sont souvent touchés.

Amylose familiale

L'amylose familiale (ou héréditaire), comme l'indique son nom, est une forme de maladie héréditaire. Qu'une mutation se soit produite dans l'ADN d'une personne ou celui hérité

de l'un de ses parents, la forme la plus courante d'amylose familiale est liée est la protéine à transthyrétine mutante (TTR) produite dans le foie. La TTR est une protéine qui aide à transporter la thyroxine (une hormone thyroïdienne) et le rétinol (vitamine A) autour de l'organisme. Il existe plus de 100 mutations connues de TTR causant l'instabilité de la protéine qui se replie mal pour ensuite se transformer en amyloïde. Divers organes sont touchés, particulièrement le système nerveux et le cœur, avec des symptômes se manifestant en milieu ou en fin de vie. Si les nerfs sont principalement affectés, la maladie est connue sous le nom de polyneuropathie amyloïde familiale; si le coeur est principalement affecté, elle est connue sous le nom de cardiomyopathie amyloïde familiale.

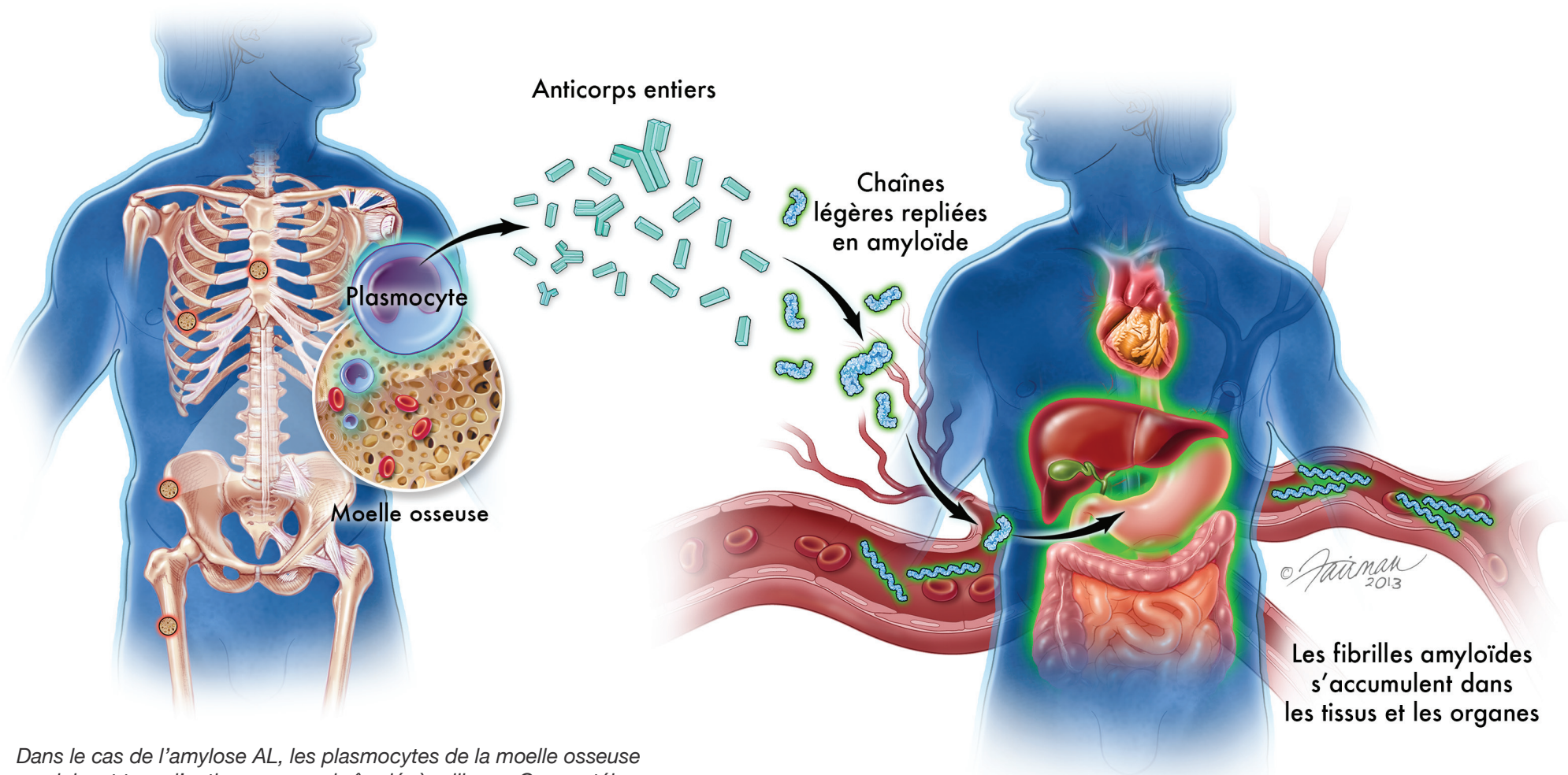
La mutation de la TTR la plus connue est appelée Val-30-Met, causant des lésions aux nerfs et des problèmes électriques au niveau du cœur. Une autre mutation courante observée aux États-Unis est la Thr-60-Ala qui cause l'épaississement du muscle cardiaque. Bien que l'amylose à transthyrétine atténuée (ATTR) se produise chez des familles de presque tous les groupes ethniques, il n'existe qu'une variante de la TTR, la Val-122-Ile, qui semble être courante chez la population afro-américaine. On estime que 4 % des Afro-Américains portent ce gène mutant, ce qui représente plus de 25 % de patients afro-américains souffrant d'amylose. Cette mutation peut souvent être une cause non reconnue de maladie cardiaque chez les Afro-Américains.

Outre l'ATTR, il y a d'autres mutations génétiques pour différentes protéines causant l'amylose. Bien que très rares, on compte parmi elles : AFib (de fibrinogène A chaîne α); AApoAI (d'apolipoprotéine AI); ALys (de lysozyme) et AGel (de gelsoline).

Amylose systémique sénile

L'amylose systémique sénile (ou liée à l'âge) est une maladie à déclenchement tardif qui s'attrape et qui n'est pas héréditaire. Des dépôts d'amyloïde provenant des protéines normales (de type sauvage) s'accumulent dans l'organisme. Le meilleur exemple connu d'amylose systémique sénile provient de l'accumulation de transthyrétine (TTR) de type sauvage dans le cœur des personnes âgées. Contrairement à l'amylose familiale, il n'y a pas de mutation du gène TTR, mais la maladie cardiaque à progression lente présente des symptômes semblables. Qu'elle soit mutante ou de type sauvage, l'amylose TTR atténuée semble être plus courante que l'amylose AL, même si elle demeure souvent non diagnostiquée. Par exemple, la TTR de type sauvage se retrouve chez jusqu'à 30 % des patients présentant une « défaillance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ».

Voici d'autres exemples d'amylose sénile : APro (de prolactine), ACal (de calcitonine), AIAPP (d'amyline) et AANF (de facteur natriurétique auriculaire). Toutes sont dérivées d'un mauvais repliement des protéines de type sauvage. Malgré son nom, cette maladie n'a aucune relation avec la sénilité or la démence.



Dans le cas de l'amylose AL, les plasmocytes de la moelle osseuse produisent trop d'anticorps en « chaîne légère libre ». Ces protéines se replient mal et se transforment en amyloïde, elles s'accumulent dans le sang et se déposent dans de nombreux systèmes d'organes.

Amylose ALECT2

L'un des plus récents ajouts à la classe de protéines amyloïdes est l'ALECT2, dérivée d'une protéine fabriquée par les globules blancs (leucocytes). Dans le cadre de recherches en cours, il reste à déterminer si l'ALECT2 est

le résultat de mutations génétiques; toutefois, l'effet de la maladie ressemble étroitement à l'AL, qui affecte souvent le foie. Puisque les dépôts d'amyloïde peuvent résulter de protéines normales (de type sauvage), comme c'est le cas

pour l'amylose systémique sénile, cette forme de maladie pourrait être mal diagnostiquée ou non diagnostiquée. En fait, une étude suggère que l'ALECT2 était le type le plus courant d'amylose non diagnostiquée, particulièrement chez les patients de souche mexicaine. Dans le cadre d'une analyse de spécimens de rein contenant de l'amyloïde réalisée au cours des 8 dernières années, l'ALECT2 s'est avérée être le troisième type le plus courant (2,5 %), comparativement à l'AL (86 %), l'AA (7 %) et l'ATTR (1,4 %).

Amylose $A\beta_2M$

L'amylose $A\beta_2M$ (ou associée à la dialyse) se présente souvent chez des patients souffrant d'insuffisance rénale qui ont été en dialyse pendant de nombreuses années. Une protéine sérique circulante, la bêta-2 microglobuline (β_2M), s'accumule dans le sang parce qu'elle est incapable de passer par le filtre de dialyse. Puisque la β_2M ne peut être excrétée de l'organisme, l'amyloïde qui en résulte s'accumule dans les tissus, plus particulièrement dans les articulations et les tendons. Ceci cause de la douleur, de la raideur et du liquide dans les articulations ainsi que le syndrome du tunnel carpien.

Amylose localisée

Bien que les principales formes d'amylose soient décrites plus haut, il est important de reconnaître que les dépôts d'amyloïde peuvent occasionnellement se présenter dans des zones isolées, sans preuve d'une maladie systémique. Ces dépôts localisés semblables à une tumeur se produisent souvent dans la vessie et les voies respiratoires (p. ex., la trachée ou les poumons). Des dépôts ont aussi déjà été diagnostiqués dans l'œil, le système gastro-

intestinal, la peau et la poitrine. Similairement à l'amylose AL, les dépôts d'amyloïde localisés sont faits d'une chaîne légère de protéines. Toutefois, dans le cas de l'amylose localisée, les plasmocytes anormaux produisant les chaînes légères d'amyloïde se trouvent dans les tissus touchés plutôt que dans la moelle osseuse.

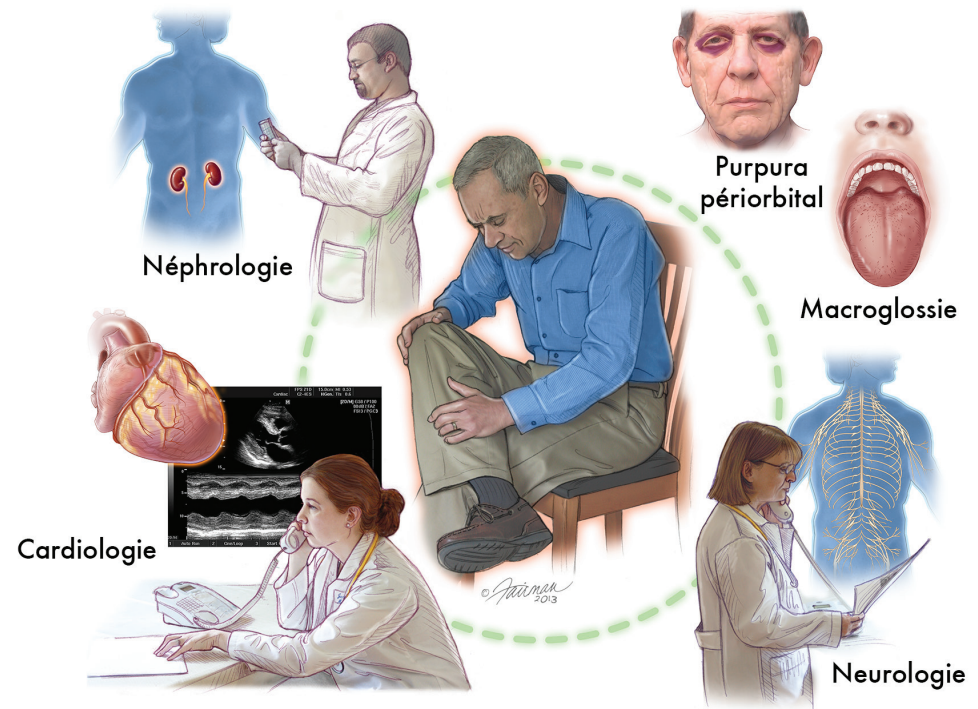
D'autres types d'amylose non systémique sont liés aux hormones protéiques, au vieillissement ou à des zones précises de l'organisme. L'amylose cérébrovasculaire (CAA) est un cas particulier d'amylose localisée. Bien que sa cause demeure inconnue, la CAA peut être héréditaire chez certaines personnes. Les dépôts de protéines amyloïdes dans les parois des artères cérébrales augmentent le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de démence. Cette maladie neurologique est souvent observée chez des patients plus âgés et elle n'est pas liée à la maladie d'Alzheimer.

4. DIAGNOSTIC

Dans un certain sens, l'amylose n'est pas facile à reconnaître. Ses symptômes sont vagues et imprécis; ils imitent souvent ceux d'autres maladies courantes. Par exemple, l'essoufflement peut être un indicateur de maladie cardiaque, habituellement causée par l'artériosclérose et la maladie des artères coronaires. Personne ne penserait d'abord à l'amylose. En outre, la protéine retrouvée dans l'urine est un signe précoce de maladie rénale, comme chez les patients atteints de diabète; mais encore, on ne pense normalement pas à l'amylose.

L'amylose se manifeste habituellement chez des personnes d'âge moyen ou mûr, mais elle peut aussi se manifester durant la trentaine ou la quarantaine, et occasionnellement à un plus jeune âge. Les dépôts d'amyloïde peuvent entraîner une perte de poids, de la fatigue, de l'essoufflement, des étourdissements au lever, une enflure des chevilles et des jambes, un engourdissement et des picotements dans les mains et les pieds, une urine mousseuse, des accès de constipation et de diarrhée en alternance et un sentiment de satiété rapidement après avoir mangé. De plus, si un patient développe rapidement des ecchymoses, particulièrement autour des yeux (purpura périorbital), ou s'il présente une enflure de la langue (macroglossie), l'amylose est très vraisemblablement la cause sous-jacente.

Puisqu'une panoplie de symptômes persiste et s'aggrave, de nombreux médecins ne considèrent pas (ou oublient) de rechercher une maladie si rare et insidieuse. Il est fréquent qu'une personne consulte plusieurs médecins avant qu'une biopsie (échantillon de tissu) ne soit prise, ou qu'elle présente une défaillance d'un organe avant qu'un diagnostic



Les symptômes sont souvent vagues, imitant ceux d'autres maladies courantes. En conséquence, une approche multidisciplinaire parmi les médecins spécialistes est essentielle pour établir un diagnostic. Dans certains cas, les signes révélateurs de l'amylose sont un épaissement de la langue (macroglossie) ou des ecchymoses autour des yeux (purpura périorbital).

adéquat ne soit posé. En effet, si les pathologistes attendent que des données cliniques les dirigent vers la recherche d'amylose, ils manqueront la plupart des cas.

Bien que l'amylose puisse affecter un seul organe, elle cause souvent des problèmes systémiques (c.-à-d. qu'elle touche plus d'un système d'organe). Les organes les plus souvent en cause sont les reins (environ 70 % des patients), le cœur (50 %), le système nerveux (30 %) et le système gastro-intestinal. En conséquence, le cas d'un patient

qui souffre de combinaisons de maladies du rein, du cœur, des nerfs, du système gastro-intestinal ou du foie, sans cause évidente, devrait inciter le médecin à effectuer un test d'amylose.

Dans le cadre d'un diagnostic différentiel (soit le procédé visant à distinguer une maladie d'une autre), les quatre paramètres cliniques les plus courants pour prendre en compte l'amylose sont les suivants :

1. Perte de quantités massives de protéines dans l'urine (protéinurie)
2. Cœur durci ou épaissi (cardiomyopathie restrictive) comme observé sur un échocardiogramme; faible tension observée sur un électrocardiogramme; battements de cœur irréguliers (arythmie) résistant au traitement conventionnel, souvent associé à une tension artérielle normale ou basse, ou une insuffisance cardiaque inexplicée
3. Hypertrophie du foie (hépatomégalie) sans consommation d'alcool ou toute autre explication, souvent avec des résultats de tests hépatiques anormaux
4. Engourdissements ou douleurs dans les doigts ou les orteils (neuropathie périphérique) comme le syndrome du tunnel carpien, ou accès de constipation et de diarrhée en alternance (neuropathie autonome), tout en éprouvant des étourdissements (hypotension artérielle) en se levant.

Test d'amylose

Une fois l'amylose soupçonnée, elle peut habituellement être identifiée, le cas échéant, avec une procédure très simple réalisée au cabinet du médecin. Une détection précoce et une évaluation précise sont essentielles pour que les patients puissent bénéficier des nombreux traitements maintenant offerts (sujet traité dans la prochaine section).

Des tests sanguins et d'urine peuvent révéler une protéine anormale dans l'organisme, mais la règle d'or pour détecter les dépôts d'amyloïde consiste à employer la coloration au rouge Congo sur un échantillon de tissu. Des biopsies peuvent être prélevées dans les gencives, les nerfs, les reins, le foie ou le rectum. Toutefois, la manière la plus facile d'obtenir un échantillon de tissu consiste à aspirer du gras de l'abdomen. Avec cette procédure non invasive, la peau du ventre est engourdie par anesthésie locale et une aiguille est utilisée pour procéder à une mini liposuction des cellules adipeuses sous-cutanées. En raison de la structure de mauvais repliement habituelle de toutes les amyloïdes, elle prend une couleur rosée lorsqu'elle est colorée au rouge Congo en laboratoire et comporte une caractéristique de biréfringence vert pomme lorsqu'elle est observée au microscope polarisant. Cette technique de marque permet de diagnostiquer l'amylose chez 70 à 80 % des patients.

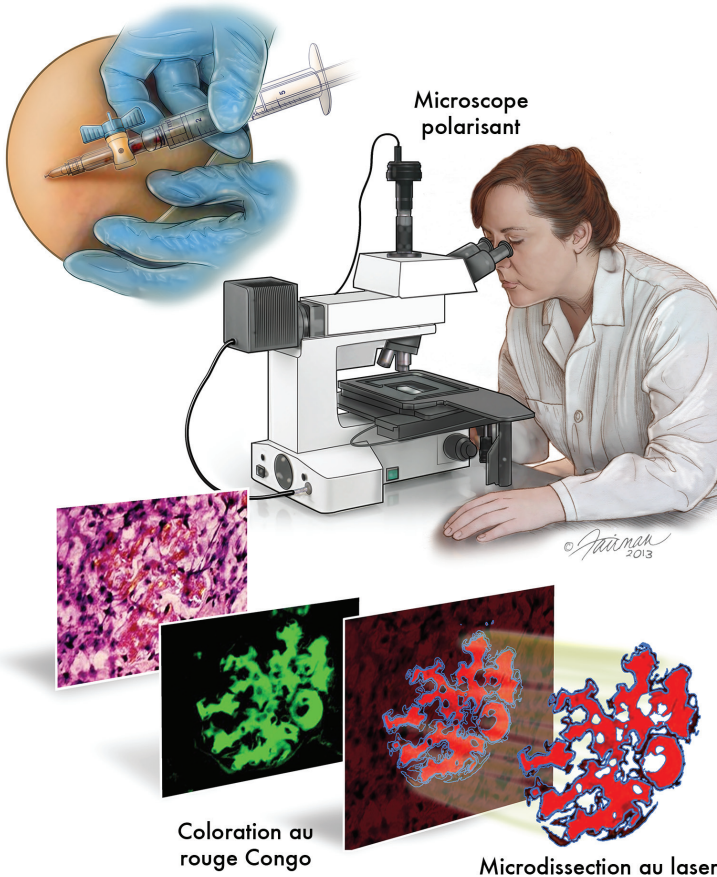
Si l'aspiration du coussinet adipeux révèle un résultat négatif et une absence d'amylose, mais que le soupçon de maladie est élevé, une biopsie directe de l'organe en question (p. ex, le cœur, les reins ou le foie) doit être effectuée. En présence d'amylose, l'utilisation de la coloration au rouge Congo confirmera un diagnostic positif dans près de 100 % des cas.

Une analyse d'immunohistochimie doit être pratiquée et interprétée avec prudence. Il est important d'éviter de trop colorer l'échantillon de tissu avec le rouge Congo puisque cela pourrait fausser les résultats. L'observation du tissu avec un microscope électronique montrera la structure conventionnelle des fibrilles amyloïdes, confirmant ainsi leur présence.

Établissement du type d'amylose

Que de l'amyloïde soit trouvée dans la biopsie du tissu ou que les résultats ne soient pas concluants, il est recommandé de contacter des centres spécialisés en

Aspiration de coussinet adipeux



La règle d'or en matière de détection de l'amylose est d'utiliser la coloration au rouge Congo sur un échantillon de tissu, qui apparaît en vert pomme lorsqu'observé avec un microscope polarisant. La microdissection au laser suivie d'une spectrométrie de masse peut préciser le type d'amyloïde dans presque 100 % des cas.

amylose (voir la section 6) qui utilisent des méthodes poussées. Prouver la présence d'amyloïde dans un organe n'est que le début du processus. Il faut ensuite déterminer quel type d'amyloïde est à l'origine de la maladie afin de prévoir un traitement approprié et personnalisé.

Dans tous les cas, la détermination du type d'amyloïde doit être effectuée en fonction de l'évaluation des protéines anormales qui se sont déposées dans les tissus touchés. Un simple test sanguin visant à mesurer la production anormale de chaînes légères exemptes de sérum démontrera des niveaux disproportionnellement élevés chez près de 98 % des patients atteints d'amylose AL (ou primaire). Ensuite, une biopsie de la moelle osseuse, avec une coloration immunohistochimique ou une analyse par citométrie de flux, fera état d'une population clonale de plasmocytes chez la plupart des patients, qui produit les chaînes légères d'anticorps défectueuses. Si les tests s'avèrent négatifs, il faut alors chercher une forme héréditaire de la maladie. Des tests moléculaires et génétiques peuvent être effectués sur des échantillons de sang pour voir si le patient présente l'un des types d'amyloïdes familiales (p. ex., TTR, fibrinogène, lysozyme, apolipoprotéines AI et AII, et gelsoline). Si un patient a une telle mutation, ses enfants auront 50 % de chance d'hériter de la maladie.

On doit mettre l'accent sur le fait que la présence d'une mutation génétique ne correspond pas toujours avec le type d'amylose. Par exemple, un patient peut avoir l'amylose AL tout en étant porteur d'une variante génétique qui n'est pas la cause de sa maladie. Ainsi, l'identification sans équivoque de la protéine amyloïde doit être faite de concert avec d'autres techniques de diagnostic. (Veuillez prendre note : aux États-Unis, la loi Genetic Information Nondiscrimination Act (loi sur la non-discrimination sur l'information génétique) stipule que les patients prédisposés à une maladie

héréditaire, comme l'amylose, ne peuvent faire l'objet de discrimination en matière d'emploi et d'assurance-maladie.)

Dans le cas des patients ayant des maladies inflammatoires ou infectieuses chroniques, ou soumis à une dialyse rénale à long terme, des tests sanguins suggéreront la présence de l'amylose de type AA ou $A\beta_2M$. Si un patient est âgé de plus de 50 ans et qu'il présente une insuffisance cardiaque congestive, ou des signes de démence ou d'accident vasculaire cérébral, un médecin doit alors prendre en compte des types cliniquement isolés de la maladie comme l'amylose systémique sénile (SSA) ou l'amylose cérébrovasculaire (CAA), comme démontré dans des échocardiogrammes et l'imagerie par résonance magnétique.

Entre-temps, de récents progrès dans le domaine de la protéomique promettent de révolutionner un diagnostic précis de l'amylose. La protéomique est l'étude du complément intégral des protéines dans un organisme ou un environnement. Contrairement aux techniques d'immunochimie habituelles, qui peuvent être limitées en matière de disponibilité, de spécificité et de sensibilité, la protéomique permet d'identifier toute protéine, avec ou sans mutations génétiques, en un seul test. Ceci permet d'énormes économies de temps et de coûts pour l'identification précise des protéines amyloïdes dans les échantillons de tissu disponibles.

Ainsi, la microdissection au laser suivie d'une spectrométrie de masse (LMD-MS) est la technique de choix en matière d'établissement du type d'amylose. Afin de procéder au test, les échantillons positifs au rouge Congo sont disséqués et décomposés en composants de molécules de protéines de plus petite taille (appelés peptides). Les

DIAGNOSTIC

Soupçon clinique d'amylose, notamment l'implication de multiples organes sans cause évidente. Par exemple :

- Excès de protéines dans l'urine (protéinurie)
- Cœur durci ou épais (cardiomyopathie restrictive)
- Foie élargi (hépatomégalie)
- Engourdissement ou douleur dans les mains ou les pieds (neuropathie périphérique), ou accès de constipation et de diarrhée en alternance (neuropathie autonome), en présence d'étourdissements (hypotension artérielle)

Aspiration du coussinet adipeux abdominal ou biopsie de l'organe en cause

Coloration au rouge Congo

Microscopie électronique

Biréfringence positive

Fibrilles de 8 à 10 nm

Amylose

Analyse de la chaîne légère libre sérique

Positif, soit pour les chaînes légères libres lambda ou kappa, chaînes plus ou moins lourdes

Résultats équivoques ou négatifs

Amylose AL, AH ou ALH

Test génétique et immunohistochimie

Microdissection au laser des protéomiques avec spectrométrie de masse

Confirmation avec biopsie de moelle osseuse, études de la protéine monoclonale et microdissection au laser avec spectrométrie de masse

Confirmation d'AA, TTR, AFib, ALECT2, $A\beta_2M$, etc.

TYPAGE

Tableau 2 : Diagramme de diagnostic. Un flux de travail général pour la détection de l'amylose et pour déterminer le type d'amyloïde sous-jacent à la maladie.

5. TRAITEMENTS

peptides sont ensuite analysés au moyen d'un procédé connu sous le nom de « spectrométrie de masse en tandem avec chromatographie en phase liquide ». La LMD-MS peut être réalisée sur n'importe quel échantillon de tissu, notamment un coussin adipeux aspiré, en présence d'amyloïde. Des études ont démontré que la LMD-MS est capable d'identifier toutes les protéines amyloïdes connues avec une précision à près de 100 % ainsi que d'en caractériser de nouvelles. Peu importe les symptômes du patient, aucune connaissance clinique antérieure n'est nécessaire pour établir le type d'amylose avec la LMD-MS.

Bien que certaines formes d'amylose sont souvent non diagnostiquées (comme la variante de la TTR, la Val-122-Ile, qui cause la maladie cardiaque chez les Afro-Américains, et la protéine ALECT2 de type sauvage qui cause la maladie rénale chez les patients d'origine mexicaine), grâce à la LMD-MS, ce n'est plus le cas.

En bref, l'amylose affecte les personnes de divers âges et origines ethniques, et le risque de développer la maladie est plus élevé chez :

- Les personnes âgées de 50 ans ou plus
- Les personnes atteintes d'une maladie infectieuse ou inflammatoire chronique
- Les personnes qui ont des antécédents familiaux d'amylose
- Les personnes qui ont le myélome multiple (environ 10 % des patients atteints du myélome multiple développent également l'amylose)
- Les personnes souffrant d'une maladie rénale et qui doivent se soumettre à la dialyse pendant de nombreuses années.

Certains médecins avaient l'habitude de présumer que rien ne pouvait être fait pour un patient atteint d'amylose. Cette présomption est tout simplement fautive, particulièrement depuis que les traitements sont devenus plus efficaces. Finalement, à mesure que les traitements continuent de se développer et à se raffiner, l'amylose ne sera plus qu'une nuisance traitable.

En travaillant de concert avec une équipe de médecins, dont, entre autres, des hématologues, cardiologues, néphrologues et neurologues, il est important d'arriver le plus tôt possible à un diagnostic précis et concluant de la maladie. Les traitements offerts dépendent du type d'amylose et des organes affectés, ainsi que de l'état de santé, de l'âge et de la préférence personnelle du patient. Si la maladie n'est pas traitée en temps voulu, les dépôts d'amyloïde continueront d'endommager les tissus jusqu'à la défaillance d'un organe, causant possiblement la mort.

Le traitement de l'amylose s'effectue dans un processus à deux étapes : (1) Gérer les symptômes afin de favoriser le bien-être du patient, sa qualité de vie et sa survie; (2) Éliminer la fourniture de protéine amyloïde pour améliorer la fonction de l'organe.

Il existe trois approches générales pour interrompre la formation et le dépôt de protéine amyloïde, qui peuvent varier selon le type d'amylose. Le traitement le plus fréquent interfère avec la production de la protéine précurseur causant la maladie. Une deuxième méthode fait appel au traitement avec médicaments pour stabiliser la structure normale de la protéine précurseur, la protégeant ainsi d'un mauvais repliement pour se transformer en amyloïde. Une troisième

stratégie consiste à cibler directement les dépôts d'amyloïde en déstabilisant les fibrilles amyloïdes de manière à ce qu'elles ne puissent plus demeurer mal repliées.

Tous les traitements ont des effets secondaires, et le médecin s'assurera de recommander les meilleures options au patient. Dans bien des cas, si la source de la protéine anormale est supprimée, les dépôts d'amyloïde existants pourront être réabsorbés au fil du temps, et la fonction de l'organe pourra être restaurée.

Amylose AL

Dans le cas de l'amylose AL (ou primaire), la forme la plus couramment diagnostiquée de la maladie, une importante expansion à différents organes est habituellement observée. Sans traitement, le taux de survie moyen est d'environ de 12 à 18 mois, et de seulement six mois environ pour les patients dont la fonction cardiaque est sévèrement altérée.

La chimiothérapie, administrée par voie orale ou intraveineuse, constitue la pierre angulaire du traitement de l'amylose AL. Le but est d'interrompre la croissance des plasmocytes produisant la chaîne légère des protéines anticorps anormales. Depuis bon nombre d'années, les traitements au melphalan (aussi connu sous le nom d'« Alkeran ») ou cyclophosphamide (Cytosan) se sont avérés de choix. Les nouveaux médicaments utilisés pour le traitement du myélome multiple, comme le bortézomib (Velcade), le lénalidomide (Revlimid) ou le carfilzomib (Kyprolis), se sont également avérés efficaces. Ces traitements sont souvent utilisés en combinaison avec le dexaméthasone, un stéroïde qui favorise la réponse immunitaire. Un traitement à la chimiothérapie peut comporter des effets secondaires comme de la nausée, des vomissements, la perte des cheveux, une infection et de la

fatigue extrême. Si les effets secondaires nuisent à la qualité de vie du patient, d'autres options peuvent s'offrir à lui.

Chez des patients minutieusement sélectionnés, la chimiothérapie est combinée avec la transplantation de cellules souches. Les cellules souches se trouvent dans la moelle osseuse et elles se développent dans divers types de globules, dont les plasmocytes. Une fois les plasmocytes détruits au moyen de doses élevées de chimiothérapie, la moelle osseuse est régénérée avec des cellules souches fraîches du propre organisme du patient (greffe autologue). Grâce à l'éradication des plasmocytes fautifs, la production d'amyloïde est ralentie ou stoppée, et la moelle osseuse peut redevenir saine.

La chimiothérapie suivie d'une transplantation de cellules souches permet souvent d'obtenir d'excellents résultats, avec une amélioration importante de la stabilisation de la fonction de l'organe. Toutefois, tous les patients ne peuvent tolérer ce traitement agressif, particulièrement ceux qui ont des problèmes cardiaques avancés. Étant donné la complexité de la maladie, il est recommandé que le traitement soit administré dans un centre médical expérimenté en amylose (voir la section suivante). Par ailleurs, les patients peuvent se soumettre à une première évaluation dans un tel centre, avec une communication continue durant le traitement dans un centre local.

Un autre médicament en cours de développement vise à cibler directement la chaîne légère de dépôts d'amyloïde qui se sont accumulés dans l'organisme. Actuellement, dans le cadre d'essais cliniques, ce traitement utilise de petites molécules appelées anticorps monoclonaux pour les trouver et les attacher spécifiquement aux protéines mal repliées des fibrilles amyloïdes. Les anticorps monoclonaux

imitent les anticorps que notre système immunitaire produit naturellement pour nous protéger de la maladie. En ciblant et en déstabilisant les dépôts amyloïdes de cette manière, l'organisme peut potentiellement les identifier et les supprimer de manière plus efficace. Au cours des prochaines années, ce médicament prometteur pourrait servir de dernière pièce du casse-tête des traitements en restaurant la fonction de l'organe et l'état de santé dans son ensemble.

Amylose AA

L'amylose AA (ou secondaire) est la deuxième forme la plus fréquente de la maladie au monde. Avec les maladies inflammatoires chroniques qui y sont associées (p. ex., l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la fièvre méditerranéenne familiale), les dépôts amyloïdes sont très graduels. Le taux de survie est souvent de plus de 10 ans, particulièrement avec le traitement d'une maladie rénale. En revanche, les infections non traitées comme l'ostéomyélite ou la tuberculose peuvent accélérer l'accumulation d'amyloïde.

Dans tous les cas, le pilier du traitement consiste à gérer l'infection sous-jacente ou la maladie inflammatoire. Ceci peut ralentir ou stopper l'accumulation progressive d'amyloïde en réduisant la protéine précurseur circulante, l'amyloïde sérique A.

En outre, on a découvert qu'un médicament administré par voie orale appelé éprodisate (Kiacta) inhibe la formation de fibrilles amyloïdes. Le Kiacta empêche l'amyloïde sérique A d'interagir avec d'autres molécules qui facilitent son mauvais repliement en amyloïde. Des études cliniques ont démontré que, puisque l'amyloïde ne peut plus se former et se déposer, ce traitement peut efficacement ralentir ou stopper la détérioration de la fonction rénale. On s'attend à ce que le Kiacta soit approuvé pour une utilisation étendue au cours des

prochaines années, après la confirmation de son efficacité au moyen d'études menées à l'échelle internationale.

Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dialyse et la transplantation rénale sont des traitements possibles. Toutefois, comme c'est le cas avec la transplantation rénale pour l'amylose AL, si la source de la protéine anormale n'est pas traitée, l'amyloïde peut tôt ou tard apparaître dans les reins du donneur.

Amylose ATTR

Dans le cas de l'amylose familiale à TTR atténuée (ou héréditaire), le cœur et le système nerveux sont les plus souvent affectés. Sans intervention, le taux de survie se situe entre 5 et 15 ans à partir de l'apparition de la maladie.

Puisque la plupart des protéines anormales sont produites dans le foie, la transplantation du foie peut permettre la production d'une TTR normale. Les périodes d'attente pour un don d'organe sont souvent longues, mais la transplantation est une option viable pour certains patients chez qui la maladie n'est pas trop avancée.

Entre-temps, de nouveaux médicaments sont en cours de développement pour empêcher les dépôts d'amyloïde familiale de se former en premier lieu. Comme c'est le cas pour la transplantation du foie, les données d'étude montrent qu'en réduisant la protéine anormale pouvant devenir amyloïde, la fonction de l'organe peut s'améliorer. Le diflunisal et le tafamidis sont deux médicaments qui peuvent empêcher la TTR mutante de former un mauvais repliement pour devenir amyloïde. Ces petites molécules se lient aux protéines précurseurs et stabilisent leur structure, afin qu'elles ne forment pas de fibrilles amyloïdes et ne s'accumulent pas dans l'organisme.

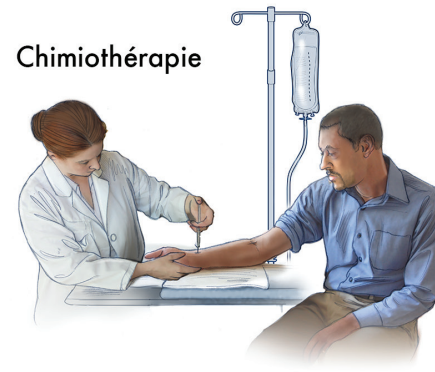
Une classe distincte de médicaments utilisant les techniques de « silençage génique » annonce l'avènement d'une révolution en matière de traitement de l'ATTR. Ces traitements utilisent le processus naturel de l'organisme pour réguler l'expression génique. En bref, voici comment tout cela fonctionne. Dans nos cellules, les gènes à l'origine des codes des protéines sont transcrits à partir de l'ADN dans les molécules d'ARN messager (ARNm). Ces ARNm sont ensuite traduites par la machinerie de nos cellules pour produire toutes les protéines qui rendent la vie possible. Avec le traitement de silençage génique, les petites molécules de type ARN sont transportées du sang vers le foie. Une fois dans les cellules, les médicaments à base d'ARN peuvent se lier spécifiquement avec l'ARNm qui produirait les protéines TTR. Lorsque les médicaments se lient avec l'ARNm cible, des enzymes cellulaires spéciaux (nucléases) se décomposent et se recyclent en ARNm. En conséquence, la production d'amyloïde TTR pourrait être ralentie ou stoppée à la source.

Puisque la régulation génique se produit naturellement dans l'ensemble des cellules humaines, les médicaments à base d'ARN représentent un moyen sûr et efficace d'empêcher directement la production de TTR anormales. Que les médicaments soient administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée, les premières études démontrent qu'il risque d'y avoir une réduction rapide des niveaux de protéine ATTR chez le patient.

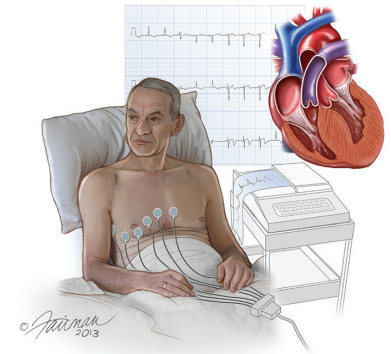
Amylose systémique sénile

Dans le cas de l'amylose systémique sénile (ou liée à l'âge), le traitement est grandement efficace pour traiter la maladie cardiaque du patient. Dans certains cas, une transplantation cardiaque peut être réalisée.

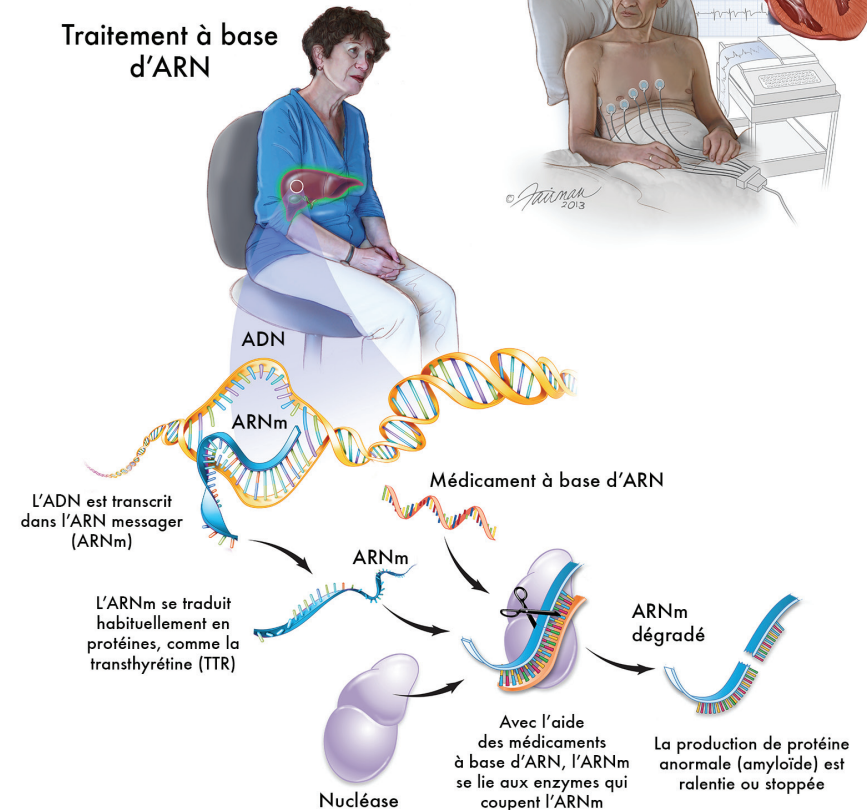
Chimiothérapie



Électrocardiographie



Traitement à base d'ARN



Il est recommandé de visiter un centre médical expérimenté en amylose. Selon le type d'amylose, les traitements peuvent comprendre la chimiothérapie, les soins cardiaques, la transplantation d'organe ou un traitement ciblé avec médicaments.

Pour les formes d'amylose sénile à TTR atténuée, les mêmes traitements médicamenteux utilisés pour l'amylose familiale (p. ex., le diflunisal, le tafamidis ou les médicaments à base d'ARN) peuvent inhiber la production de l'amyloïde à TTR. Ceci pourrait aider à prolonger la vie en prévenant toute autre formation d'amyloïde et son dépôt dans le muscle cardiaque.

Amylose A β ₂M

Dans l'amylose A β ₂M (ou associée à la dialyse), la transplantation du rein est considérée comme la meilleure option thérapeutique. Les membranes de dialyse à faible teneur en cuivre peuvent prévenir ou retarder l'apparition de la maladie.

Amylose localisée

La radiothérapie peut ralentir la progression de la maladie dans le cas des dépôts d'amyloïde qui se produisent dans des zones isolées, comme la vessie ou les voies respiratoires. Le prélèvement chirurgical des dépôts amyloïdes peut s'avérer approprié une fois l'état systémique exclu. Comme pour toutes les formes d'amylose, les patients sont encouragés à se soumettre à des examens médicaux périodiques pour contrôler leur état de santé.

Dans le cas de l'amylose cérébrovasculaire (CAA) qui affecte le cerveau, il n'existe pas de traitement efficace connu. Le but consiste à atténuer les symptômes. Ceci peut comprendre des médicaments qui aident à améliorer la mémoire, comme ceux utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer. Les convulsions, parfois appelées « épisodes amyloïdes », peuvent être traitées avec des anticonvulsifs comme la phénytoïne (Dilantin) ou la carbamazépine (Tegretol). Dans certains cas, de l'orthophonie et de la physiothérapie sont nécessaires.

Traitement des symptômes de l'amylose

Il est très important de traiter non seulement les causes sous-jacentes de l'amylose, mais aussi les symptômes de la maladie. Ceci assurera la qualité de vie et la longévité du patient.

Les activités quotidiennes normales peuvent être menées comme à l'habitude. Toutefois, si de la fatigue ou de l'essoufflement se manifestent, il est nécessaire de se reposer. Il ne faut jamais fournir un effort supérieur à celui qui est recommandé par le médecin.

Comme traitements d'appoint du rein et du cœur, les patients peuvent prendre un médicament diurétique pour faire passer l'urine, sous ordonnance de leur médecin; ils peuvent limiter la quantité de sel dans leur régime alimentaire ou porter des bas élastiques et élever leurs jambes pour atténuer l'enflure. Pour le système gastro-intestinal, certains médicaments peuvent soulager la diarrhée et la constipation. En général, il peut s'avérer utile de procéder à certains changements alimentaires pour aider à soulager les symptômes ou à maintenir son poids.

À mesure que le traitement progresse, les lésions nerveuses (neuropathie) peuvent s'améliorer. Une période de 12 à 24 mois peut être nécessaire pour que les nerfs se rétablissent, mais les engourdissements et la faiblesse peuvent s'apaiser. Des médicaments qui soulagent la douleur peuvent être pris par voie orale ou appliqués sur la peau. Pour l'inconfort, les picotements et les brûlures, l'utilisation d'un appareil de massage des pieds avec de l'eau tiède pendant 15 minutes avant le coucher peut favoriser le sommeil. L'eau tiède et les vibrations stimulent les nerfs qui ne transmettent pas la douleur et bloquent ceux qui la transmettent.

Participation à une recherche clinique

Les essais cliniques sont des études de recherche qui mettent à l'essai de nouvelles manières de diagnostiquer et de traiter la maladie. De telles recherches sont essentielles pour améliorer notre compréhension de l'amylose et pour développer des traitements plus efficaces. Les traitements offerts actuellement ont tous été développés et perfectionnés grâce à cette recherche clinique en cours. Les patients peuvent maintenant avoir une rémission durable et à long terme de leur maladie et constater une amélioration importante de leur système d'organe.

Les patients admissibles ont la possibilité de participer à des essais cliniques. Dès que de nouveaux traitements sont mis à l'essai, on s'attend à ce qu'ils soient aussi efficaces ou encore plus que les traitements standards. Tous les essais cliniques proposés doivent être approuvés et supervisés par un comité d'examen institutionnel (Institutional Review Board, IRB). Un tel comité est formé de médecins, de scientifiques, de membres du clergé et de non-spécialistes. Ces personnes assurent la sécurité des études et la précision des résultats.

Les nouveaux traitements sont évalués en groupes de personnes qui répondent à certains critères de l'étude. La participation aux essais cliniques est entièrement volontaire, et les patients qui y participent doivent signer un formulaire de consentement éclairé. Il est également permis de se retirer de l'étude en tout temps. Dans bien des cas, les coûts du traitement sont couverts dans le cadre de l'étude.

Participer à une recherche clinique permet potentiellement aux patients de bénéficier de nouveaux traitements

expérimentaux avant que ces derniers ne soient offerts au grand public. À long terme, ces études mènent à des médicaments et des traitements améliorés pour tous. Pour savoir quels essais cliniques sont actuellement en recrutement, veuillez consulter les centres pour l'amylose ou visiter le site « www.ClinicalTrials.gov ». Les patients peuvent aussi consulter le site « www.PubMed.gov » pour lire des articles scientifiques ou des articles évalués par les pairs.



Un diagnostic précoce et précis, ainsi qu'un plan de traitement personnalisé, sont essentiels pour obtenir des résultats favorables pour les patients et leurs familles. Grâce à l'important réseau de soutien formé par les membres du personnel médical et de leurs pairs, vous n'êtes pas seuls.

6. PRINCIPAUX CENTRES POUR L'AMYLOSE

Il existe de nombreux médecins compétents pour aider à diagnostiquer et à traiter l'amylose. En tant que patients, vous n'êtes pas seuls. Aux États-Unis, veuillez communiquer avec les Amyloidosis Support Groups pour obtenir de l'aide et des conseils 24 heures sur 24. Le numéro sans frais est le 866 404-7539 et l'adresse de courriel est « info@amyloidosisupport.com ».

Voici une liste des principaux centres de recherche et de traitement aux États-Unis et à l'échelle internationale. Puisque l'amylose varie d'un cas à l'autre, l'expertise inestimable des ces centres favorisera l'obtention de résultats favorables pour les patients et leurs familles.

Centres pour l'amylose aux États-Unis

- Mayo Clinic (Rochester, MN) – www.mayoclinic.org/amyloidosis
- Boston University Amyloidosis Center (Boston, MA) – www.bu.edu/amyloid
- Brigham and Women's Hospital Cardiac Amyloidosis Program (Boston, MA) – www.brighamandwomens.org/cvcenter/amyloidosis
- Columbia Multidisciplinary Amyloidosis Program (New York City, NY) – www.nyp.org/services/amyloidosis-program-overview.html
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York City, NY) – www.mskcc.org

- Mount Sinai Hospital (New York City, NY) – www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/amyloidosis
- Cedars-Sinai Multiple Myeloma & Amyloidosis Program (Los Angeles, CA) – www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Multiple-Myeloma-and-Amyloidosis-Program
- Stanford Amyloid Center (Stanford, CA) – www.stanfordhospital.org/cardiovascularhealth/amyloid
- Indiana University School of Medicine Amyloid Research Group (Indianapolis, IN) – www.iupui.edu/~amyloid/team.htm

Centres pour l'amylose internationaux

- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Rio de Janeiro, Brésil) – www.ceparm.com
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis (Pavia, Italie) – www.amiloidosi.it
- Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development (Pays-Bas) – www.amyloid.nl
- National Centre for Amyloidosis (Londres, Royaume-Uni) – www.ucl.ac.uk/medicine/amyloidosis
- Princess Alexandra Hospital (Brisbane, Australie) – www.health.qld.gov.au/pahospital
- Westmead Hospital (Sydney, Australie) – www.wslhd.health.nsw.gov.au/Westmead-Hospital
- Kumamoto University Hospital (Kumamoto, Japon) – www.kuh.kumamoto-u.ac.jp
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canada) – www.theprincessmargaret.ca

7. RESSOURCES EN LIGNE

Pour obtenir de plus amples renseignements, notamment au sujet des rencontres de soutien à l'échelle locale et une liste des médecins de votre région, veuillez consulter :

Amyloidosis Support Groups

www.AmyloidosisSupport.com

Autres ressources utiles :

- Amyloidosis Foundation
www.amyloidosis.org
- Amyloid Support Group U.K.
www.amyloidsupportgroup.co.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network
www.thecasn.org
- Leukemia & Lymphoma Society
www.lls.org
- National Organization for Rare Disorders
www.rarediseases.org
- RareConnect
www.rareconnect.org

La publication de cette brochure a été rendue possible grâce au soutien de ces sociétés de diagnostic et pharmaceutiques de premier plan :



www.pfizer.com



www.auventx.com



www.millennium.com



www.alnylam.com



www.isisph.com



www.prothena.com



www.thebindingsite.com

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS



NORD

National Organization for Rare Disorders
Member Organization