

# SENSIBILISATION À L'AMYLOSE

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



Publié en mars 2022.

Cette brochure a été conçue en suivant les conseils de groupes de soutien sur l'amylose. Remerciements particuliers aux Drs Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Morie Gertz, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder et Paula Schmitt.

Bien que l'information contenue dans les présentes se veuille précise, les sciences médicales sont en constante évolution. Ainsi, le contenu de cette publication est présenté à des fins informatives uniquement. Il n'est pas destiné à 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 © 2013-2021,  
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

---

<b>1</b>	Un bref aperçu	1
<b>2</b>	Qu'est-ce que l'amylose ?	2
<b>3</b>	Types d'amyloses	7
<b>4</b>	Diagnostic	17
<b>5</b>	Traitements	27
<b>6</b>	Principaux centres pour l'amylose	37
<b>7</b>	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 qui se replient mal et forment des fibrilles résistantes à la décomposition. Les fibrilles de la protéine amyloïde 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. Les symptômes de l'amylose sont le résultat d'un fonctionnement anormal des organes en cause. De manière générale, les patients présenteront les symptômes suivants : perte de poids inexplicable, fatigue, essoufflement, urine mousseuse, palpitations cardiaques, gonflement (dans l'abdomen, les chevilles et les jambes), formation facile d'hématomes, syndrome du canal carpien, sténose rachidienne lombaire ou engourdissement et des picotements dans les mains et les pieds. Ces symptômes sont des manifestations des dommages ou du dysfonctionnement affectant les organes sous-jacents causés par la protéine amyloïde. Les traitements sont conçus soit pour arrêter la production des protéines amyloïdes, soit pour les stabiliser afin d'éviter un mauvais repliement et la formation de fibrilles. Des recherches sont également en cours pour développer des thérapies susceptibles de dissoudre les dépôts de substance amyloïde existants. Sans traitement, la maladie systémique peut mettre en jeu le pronostic vital. En conséquence, un diagnostic précoce et précis est essentiel pour favoriser des résultats positifs.

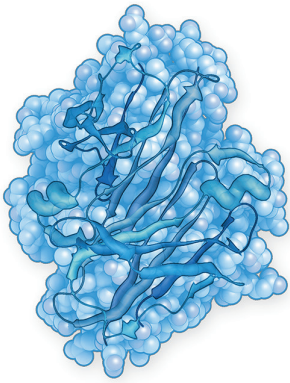
## 2. QU'EST-CE QUE L'AMYLOSE ?

Tout au long de notre vie, notre ADN code la production 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 permettent à nos cellules de fonctionner, les hormones qui ont une incidence sur la croissance et le métabolisme 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 certains aliments, est déterminé par les protéines que nous fabriquons.

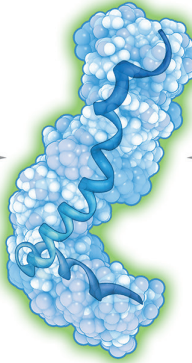
Une fois produites dans l'organisme, les protéines se replieront naturellement dans une forme particulière. Ce repliement naturel d'une protéine lui permet de fonctionner normalement. En termes simples, lorsque les protéines sont repliées adéquatement, elles fonctionnent de la manière prévue, et nous 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.

Des protéines mal repliées peuvent être produites en raison de modifications de notre code génétique (mutations), de facteurs liés à une inflammation chronique ou simplement en raison du vieillissement. Peu importe la cause, notre organisme est habituellement apte à identifier et à supprimer ces protéines anormales. Cependant, dans certains cas, soit nous produisons trop de protéines anormales pour que notre organisme puisse les gérer, soit nous sommes complètement incapables de les décomposer et de les éliminer. Les erreurs de production et de traitement des protéines (appelées protéostase) sont associées à de nombreuses maladies.

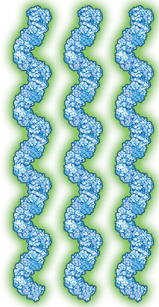
Protéine pliée



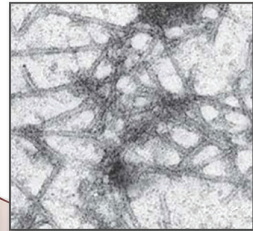
Protéine mal repliée (amyloïde)



Fibrilles amyloïdes



© Animan  
2013



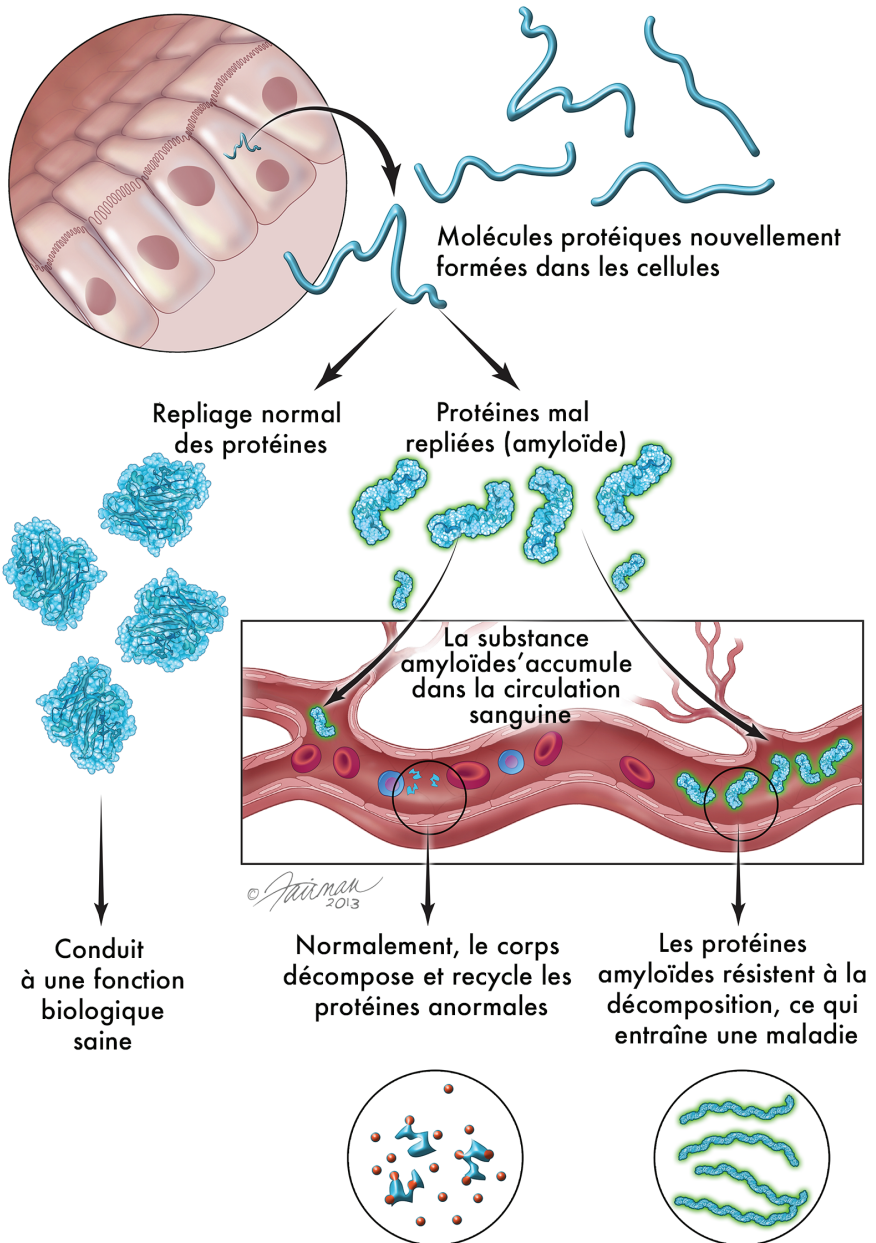
Électron de balayage  
vue microscopique des  
fibrilles amyloïdes

*L'amyloïde est une substance 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.*

Globalement, l'amylose (prononcée « am-i-lo-i-do-ze ») est une classe dans une liste croissante de troubles du repliement anormal des protéines. Bien qu'il existe de nombreux types distincts d'amylose, dans tous les cas, les protéines mal repliées, appelées amyloïdes, prennent une forme particulière qui rend difficile leur décomposition par l'organisme. Le terme « amyloïde » découle du latin pour « semblable à l'amidon » car on pensait auparavant que ces protéines étaient composées de molécules de sucre complexes. Il a par la suite été démontré qu'il s'agissait de protéines mal repliées. Ce mauvais repliement permet aux protéines amyloïdes de se lier 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 mettant potentiellement en jeu le pronostic vital peuvent se manifester.

Bien que l'on connaisse l'amylose depuis le 19<sup>e</sup> siècle, ce n'est que depuis quelques décennies que nous la comprenons mieux. Actuellement, plus de 35 protéines différentes ont été identifiées comme étant associées à l'amylose, lorsqu'elles sont mal repliées. Les formes principales sont décrites dans la section suivante. D'autres types de protéines précurseurs qui peuvent causer la formation d'amyloïde continuent d'être découverts grâce aux recherches en cours.

Bien que l'on pense historiquement qu'il s'agit d'une maladie rare, des recherches récentes suggèrent que certains types sont plus fréquents qu'on ne le pensait auparavant. Par exemple, l'incidence de l'amylose AL est d'environ 50 000 par an dans le monde, avec 3 000 personnes diagnostiquées uniquement en Amérique du Nord. Cela représente environ 1/5 de l'incidence du myélome multiple, et cette incidence est semblable à la maladie de Hodgkin ou à la leucémie



*Les protéines mal repliées peuvent être produites en raison de causes génétiques ou du fait d'autres facteurs liés à l'inflammation chronique ou à l'âge avancé.*



myélogène chronique. L'amylose ATTR, qui a des formes héréditaires et liées à l'âge, est plus fréquente que l'amylose AL, représentant jusqu'à 10 à 15 % des cas d'insuffisance cardiaque congestive chez les personnes âgées. Cependant, le diagnostic est souvent négligé. En raison de sa très grande 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 du fait que des symptômes non spécifiques (p. ex., fatigue ou essoufflement) peuvent être attribués à tort à des causes plus courantes de maladie pulmonaire ou cardiaque, il est très vraisemblable que la prévalence de l'amylose est plus importante que celle reconnue actuellement. Il est impératif que les cliniciens et les pathologistes envisagent l'amylose chez les patients présentant des symptômes évocateurs (abordés dans la section 4). Étant donné les propriétés colorantes et chimiques des protéines amyloïdes, effectuer un dépistage de la maladie est simple. Un diagnostic précoce et précis est essentiel pour que les patients puissent bénéficier des traitements disponibles (sujet traité à la section 5).

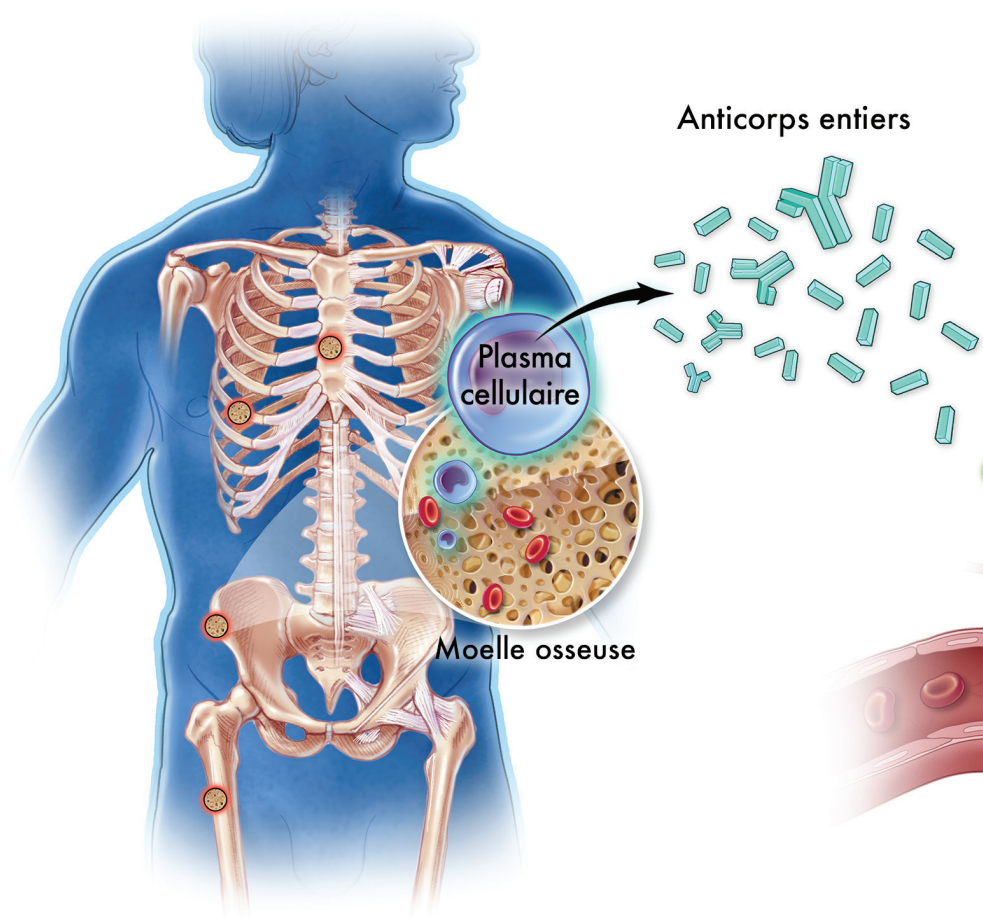
### 3. TYPES D'AMYLOSE

Il existe de nombreuses protéines différentes dans notre organisme qui peuvent mal se replier et produire l'amylose. La prédisposition à former des protéines anormales peut être un facteur héréditaire transmis par nos parents, ou même découler de mutations d'ADN acquises en cours de vie. Dans certains cas, l'amylose est due à des maladies inflammatoires chroniques ou infectieuses, ou (dans de rares cas) à la dialyse rénale à long terme. Une partie importante des cas est causée par une maladie de la moelle osseuse qui présente des similitudes avec un type de cancer du sang appelé 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 sous forme de fibrilles. Ces dépôts peuvent altérer plusieurs systèmes d'organes ou être limités (localisés) à une région du corps. L'amyloïde se dépose fréquemment dans les reins, le cœur et les nerfs. Le foie, la rate, le système gastro-intestinal, la peau et les voies respiratoires peuvent également être touchés. Même si les protéines précurseurs qui causent l'amylose se présentent sous diverses formes et tailles, elles partagent toutes la même structure de mauvais repliement lorsqu'elles forment des dépôts de substance amyloïde. Les différents types d'amylose peuvent être classés en fonction de la protéine précurseur impliquée. Tel qu'illustré dans le tableau 1 (page ci-contre), un système de nomenclature pratique est utilisé ; le préfixe « A » fait référence à l'amyloïde, suivi par une abréviation de la protéine qui en est la cause. 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.

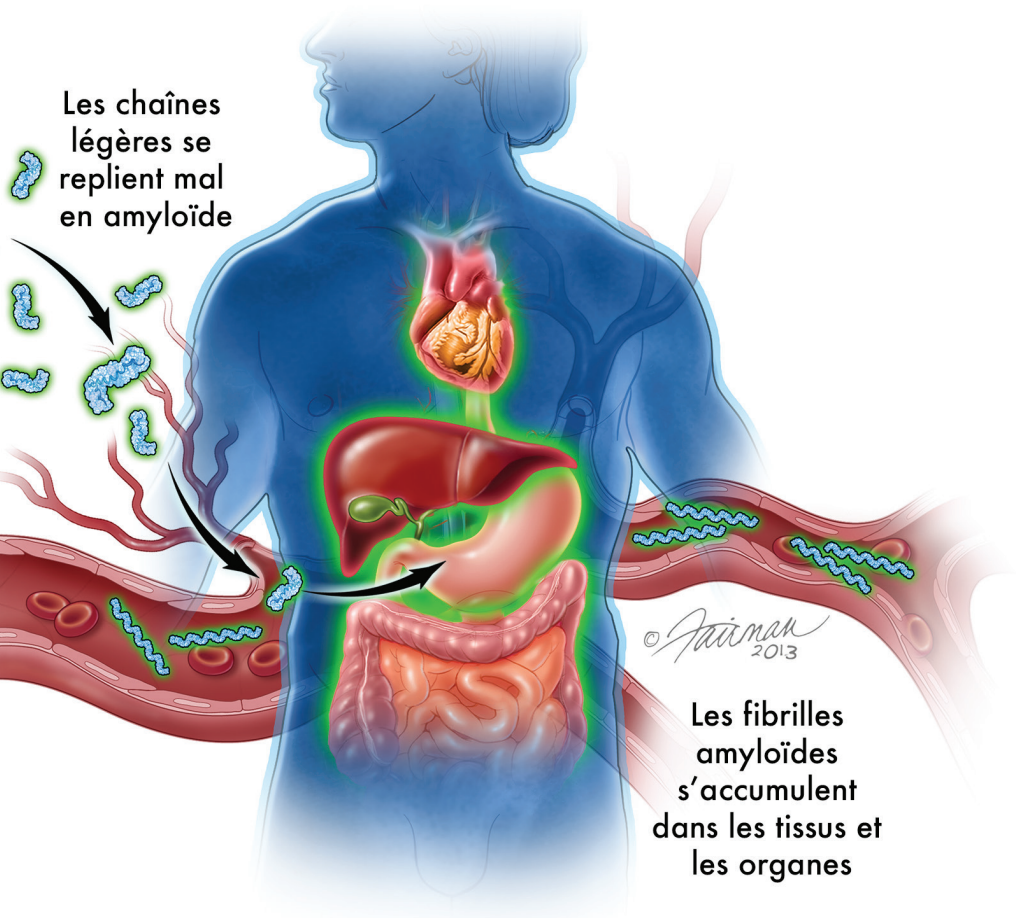
TYPE	SOURCE DE SUBSTANCE AMYLOÏDE (Protéine précurseur)	SYNDROME
AL, AH, ALH	<b>Plasmocytes dans la moelle osseuse</b> (chaînes légères ou lourdes d'immunoglobulines, ou les deux)	Forme primaire d'amylose, similaire au myélome multiple, affectant les reins, le cœur, le foie, le système gastro-intestinal et les nerfs.
AA	<b>Protéine inflammatoire circulante</b> (substance amyloïde sérique A)	Secondaire à des maladies inflammatoires et infectieuses chroniques, affectant les reins et le foie.
ALECT2	<b>Globules blancs</b> (facteur 2 chimiotactique des leucocytes)	Particulièrement fréquent dans certains groupes ethniques, affectant les reins et le foie.
A $\beta$ 2M	<b>Protéines sériques circulantes</b> (bêta2-microglobuline)	Liés à la dialyse, affectant les articulations et les tendons.
ATTR	<b>Protéine mutante et de type sauvage produite dans le foie</b> (transthyrétine)	Héréditaire, avec plus de 130 mutations, affectant le système nerveux, le cœur et les reins. La mutation Val122Ile est fréquente chez les Noirs américains, provoquant une maladie cardiaque. Une forme non héréditaire (appelée type sauvage) provoque une maladie cardiaque chez les personnes âgées.
AFib	<b>Protéine mutante produite dans le foie</b> (chaîne alpha du fibrinogène A)	Héréditaire, affectant les reins.
AApoAI	<b>Protéines sériques circulantes</b> (Apolipoprotéine AI)	Héréditaire, affectant le foie, le cœur, les reins et les nerfs.
ALys	<b>Protéines sériques circulantes</b> (Lysozyme)	Héréditaire, affectant le système gastro-intestinal et les reins.
AGél	<b>Protéines sériques circulantes</b> (Gelsoline)	Héréditaire, affectant les yeux, la peau, les nerfs et les reins.
Localisée	<b>Plasmocytes dans les tissus locaux</b> (chaînes légères d'immunoglobulines)	Survient principalement 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 sous-jacente causant la maladie.



*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.*

Vous trouverez ci-dessous une brève description de l'amylose AL, de l'amylose AA, de diverses formes héréditaires d'amylose, de l'amylose ATTR de type sauvage, ainsi que l'ALECT2, l'amylose associée à la dialyse et l'amylose localisée.



Les chaînes  
légères se  
replient mal  
en amyloïde

© Fairman  
2013

Les fibrilles  
amyloïdes  
s'accumulent  
dans les tissus et  
les organes

## Amylose AL

L'amylose AL (ou primaire) était historiquement considérée comme la forme la plus fréquente de la maladie ; cependant, l'ATTR de type sauvage est récemment devenue le type le plus souvent diagnostiqué, en particulier chez les patients

adultes plus âgés. Le trouble se manifeste tout d'abord dans la moelle osseuse, le tissu souple qui remplit les cavités de nos os, là où se forment les globules rouges et blancs. 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 chaînes légères mal repliées sont produites. Ces « chaînes légères libres » (et, dans de rares cas, des chaînes lourdes mal repliées) 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 se trouve altéré. Les problèmes se manifestent habituellement dans un ou plusieurs organes : 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. Des exemples de maladies inflammatoires chroniques pouvant donner lieu à une amylose AA comprennent les maladies rhumatismales (telles que la polyarthrite rhumatoïde juvénile et adulte), les maladies inflammatoires de l'intestin, la tuberculose, l'ostéomyélite chronique, le lupus et les syndromes de fièvre héréditaire, tels que la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Avec le traitement de l'affection inflammatoire sous-jacente, cette forme d'amylose est moins fréquemment rencontrée. Les

dépôts de substance amyloïde commencent habituellement dans les reins, mais le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, le cœur et les intestins peuvent aussi être touchés.

## **Amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRv ou hATTR)**

Comme son nom l'indique, l'amylose héréditaire résulte d'une modification (mutation ou variant) du gène codant pour la protéine affectée. Les mutations sont généralement héritées des parents. Dans de rares cas, une toute nouvelle mutation qui n'a pas été héritée d'un parent survient dans l'ADN d'une personne qui peut ensuite être transmise aux générations futures. La forme la plus fréquente d'amylose héréditaire est due à des mutations du gène codant pour la protéine transthyrétine (TTR), produite principalement dans le foie. Ce type est souvent appelé ATTRv ou « ATTR héréditaire », mais on l'a également souvent désigné hATTR ou ATTRm. 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 130 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 le plus souvent en milieu ou en fin de vie. Si les nerfs sont principalement touchés, la maladie est appelée amylose héréditaire ou variante avec polyneuropathie (ATTRv-PN) ; si le cœur est principalement touché, elle est connue sous le nom d'amylose héréditaire ou variante avec cardiomyopathie (ATTRv-CM).

La mutation de la TTR la plus étudiée dans le monde, appelée Val30Met, provoque des lésions nerveuses et parfois des problèmes cardiaques. Une autre mutation fréquente aux États-Unis est Thr60Ala, qui provoque un épaissement du muscle cardiaque et des lésions nerveuses et survient fréquemment chez des personnes d'ascendance irlandaise.

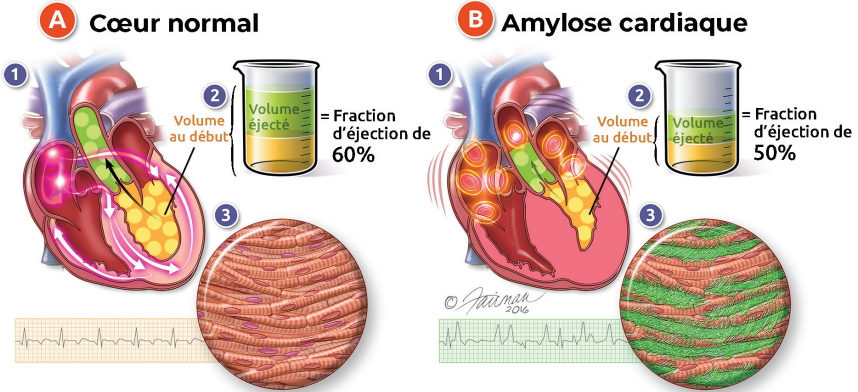
Bien que l'amylose médiée par la transthyrétine (ATTR) se produise chez des familles de presque tous les groupes ethniques, il existe un variant particulier de la TTR, Val122-Ile, qui semble être spécialement fréquent dans la population afro-américaine. On estime que 3 à 4 % des Noirs américains sont porteurs de ce variant du gène TTR, ce qui représente plus de 1,35 million de personnes porteuses de ce variant aux États-Unis uniquement. De ce fait, l'ATTRv représente une grande proportion des cas totaux d'amylose survenant chez les Noirs américains (25 % de l'ensemble des cas d'amylose dans cette population). Il est important que les médecins considèrent cela comme une cause possible d'insuffisance cardiaque congestive chez les Américains d'origine africaine.

## **Amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt)**

L'amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt, anciennement appelée amylose systémique sénile ou liée à l'âge) est le plus souvent une maladie d'apparition tardive qui est acquise, et non héréditaire. En d'autres termes, il n'y a pas de mutation du gène TTR dans cette forme d'ATTR. Des dépôts de substance amyloïde provenant des protéines transthyrétine normales (de type sauvage) s'accumulent dans l'organisme. Dans l'ATTRwt, les dépôts de substance amyloïde s'accumulent principalement dans le cœur des personnes âgées. Les patients affectés présentent généralement des symptômes cardiaques à progression lente. Qu'elle soit mutante ou de type sauvage, l'amylose médiée par TTR semble être plus courante que l'amylose AL, même si elle demeure souvent non diagnostiquée. Par exemple, des dépôts dans le cœur dus à l'ATTR sont présents chez jusqu'à 20 à 25 % de toutes les personnes âgées de plus de 75 ans. L'accumulation est suffisamment importante dans certains cas pour provoquer une insuffisance cardiaque congestive, même si la fonction de pompe du cœur peut sembler préservée sur



des études diagnostiques telles qu'une échocardiographie (échographie du cœur). Malgré l'utilisation préalable du mot « sénile » pour décrire ce groupe de sous-types d'amylose,



*L'ATTR provoque souvent une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP).*

## Amylose ALECT2

L'un des plus récents ajouts à la liste des protéines amyloïdes est l'ALECT2, dérivée d'une protéine fabriquée par les globules blancs (leucocytes). Cette maladie est le plus souvent observée chez les Amérindiens, les Mexicains et les Premières Nations. Elle a également été observée en Inde et au Moyen-Orient. Bien qu'il existe des recherches en cours sur les raisons pour lesquelles LECT2 se replie mal et forme des dépôts de substance amyloïde chez les personnes affectées, il n'existe aucune preuve certaine indiquant qu'ALECT2 soit le résultat de mutations génétiques. Comme c'est le cas pour les types d'amylose systémique associés à l'âge, l'ATTRwt et les amyloses énumérées dans la section ci-dessous (« Autres types d'amylose »), les dépôts de substance amyloïde se forment à partir de protéines non mutées (type sauvage).

Cette forme de la maladie peut être mal diagnostiquée ou sous-diagnostiquée. En fait, une étude suggère que l'ALECT2 est un type assez courant d'amylose affectant les reins, 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 $\beta$ <sub>2</sub>M

Une amylose A $\beta$ <sub>2</sub>M (ou liée à la dialyse) peut survenir chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, qui sont sous dialyse depuis de nombreuses années. Une protéine sérique circulante, la bêta-2 microglobuline (bêta-2M), s'accumule dans le sang parce qu'elle est incapable de passer à travers le filtre de dialyse. Cela peut être moins problématique avec les filtres de dialyse modernes, et l'incidence de cette forme d'amylose semble en baisse. Dans cette forme d'amylose, les fibrilles constituées de bêta<sub>2</sub>M s'accumulent dans les tissus, en particulier dans les articulations et les tendons. Cela cause de la douleur, de la raideur et la présence de liquide dans les articulations, ainsi que le syndrome du canal carpien.

## Autres types d'amyloses

Outre les diverses mutations de TTR héréditaires observées dans l'ATTRv, il existe d'autres mutations génétiques pour différentes protéines qui entraînent l'amylose. Bien qu'elles soient très rares, on peut citer notamment les suivantes : AFib (provenant de la chaîne alpha du fibrinogène A ; à ne pas confondre avec le problème cardiaque courant qu'est la fibrillation auriculaire, qui est également communément appelé « A-Fib ») ; AApoAI (provenant de l'apolipoprotéine AI) ; ALys (provenant du lysozyme) ; et AGel (provenant de la gésoline). En outre, bien que l'ATTRwt soit la forme d'amylose liée à l'âge la plus fréquente, d'autres exemples d'amylose liée à

l'âge comprennent : APro (provenant de la prolactine), ACal (provenant de la calcitonine), AIAPP (provenant de l'amyline) et AANF (provenant du facteur natriurétique auriculaire). Dans chacune d'entre elles, l'amylose est causée par le mauvais repliement de protéines de type sauvage non mutées (comme dans l'ATTRwt).

## Amylose localisée

Bien que les principales formes d'amylose systémique soient décrites plus haut, il est important de reconnaître que les dépôts de substance amyloïde peuvent occasionnellement se présenter dans des zones isolées, sans preuve de maladie systémique. Ces dépôts localisés semblables à une tumeur se produisent le plus 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. Le plus souvent, les dépôts de substance amyloïde localisés sont composés de protéines à chaîne légère d'immunoglobuline (comme dans l'amylose AL). Toutefois, dans le cas de l'amylose localisée, les plasmocytes anormaux produisant les chaînes légères d'amyloïde se trouvent dans les tissus touchés, et non dans la moelle osseuse.

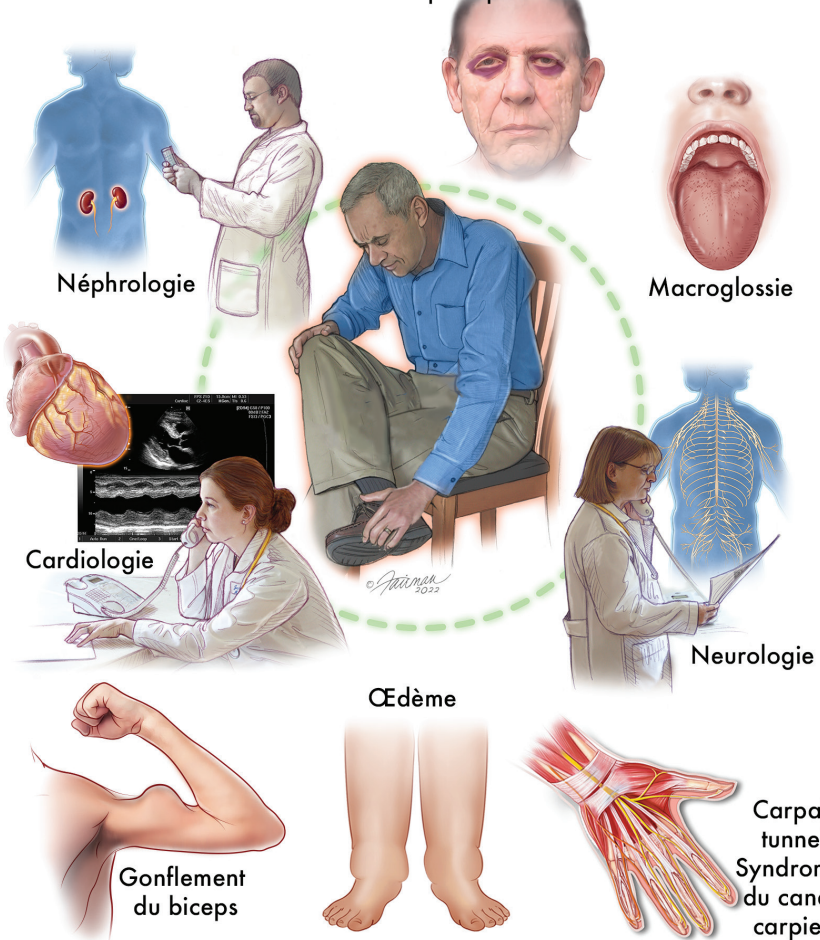
D'autres types d'amylose non systémique sont liés aux hormones protéiques, au vieillissement ou à des zones précises de l'organisme. L'amylose cérébrovasculaire (CAA) est un cas particulier d'amylose localisée. Bien que sa cause demeure inconnue, la CAA peut être héréditaire chez certaines personnes.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

## 4. DIAGNOSTIC

À certains égards, l'amylose est souvent difficile à reconnaître. Ses symptômes sont vagues et imprécis ; ils ressemblent souvent à ceux d'autres maladies courantes. Par exemple, l'essoufflement peut être un indicateur de maladie cardiaque associée à des problèmes médicaux beaucoup plus fréquents tels que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou la maladie pulmonaire. Un autre exemple est la présence de protéines dans l'urine (« protéinurie »), qui peut survenir en cas de lésions rénales liées à l'amyloïde. Étant donné que des maladies beaucoup plus fréquentes, telles que le diabète, peuvent également entraîner la présence de protéines dans l'urine, les professionnels de santé ne pensent normalement pas à l'amylose en premier.

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 âge plus jeune. Selon l'endroit du corps où ils se produisent, les dépôts de substance 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. Le syndrome du canal carpien peut souvent être observé chez les patients atteints d'amylose AL et ATTR, et la sténose lombaire peut également être fréquente chez les patients atteints d'ATTR. De plus, si un patient développe facilement des ecchymoses, particulièrement autour des yeux (purpura périorbital), ou s'il présente une enflure de la langue (macroglossie), l'amylose AL est très vraisemblablement la cause sous-jacente.

## Purpura péri-orbitaire



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

Même lorsqu'un groupe de symptômes révélateurs persiste et s'aggrave, de nombreux médecins n'envisagent pas une maladie aussi peu fréquente et insidieuse que l'amylose (ou ils ne se souviennent pas). Il n'est pas inhabituel qu'une personne affectée consulte plusieurs médecins sur une période de plusieurs mois, voire plusieurs années, avant qu'une biopsie (échantillon de tissu) soit prélevée. Certains patients développent une insuffisance organique avant qu'un diagnostic approprié ne soit posé. Lorsqu'une biopsie est pratiquée, il est extrêmement important que le pathologiste soit informé du diagnostic suspecté, afin de garantir une analyse appropriée de l'échantillon (voir la section suivante). Si on ne lui transmet pas les informations cliniques, le pathologiste pourrait n'envisager que des diagnostics plus fréquents et manquer une amylose.

Bien que l'amylose puisse affecter un seul organe, elle cause souvent des problèmes systémiques (c.-à-d. qu'elle touche plusieurs systèmes d'organe). Les organes les plus souvent en cause sont les reins (environ 70 % des patients), le cœur (60 %), le système nerveux (30 %) et le système gastro-intestinal (10 %). En conséquence, le cas d'un patient souffrant d'une combinaison 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 pour l'amylose.

Les quatre contextes cliniques les plus fréquents dans lesquels l'amylose doit être envisagée sont :

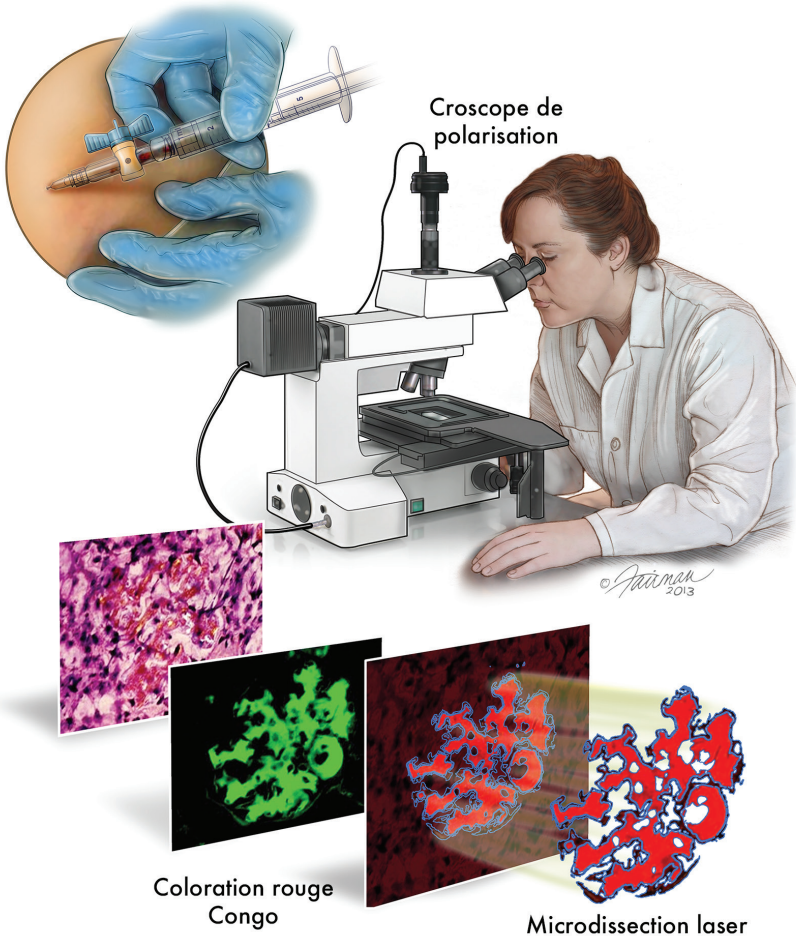
- 1. Perte de quantités massives de protéines dans les urines (protéinurie ; également appelée syndrome néphrotique) Cela suggère une atteinte rénale.*
- 2. Cœur endurci ou épaissi (cardiomyopathie restrictive) tel qu'observé sur une échocardiographie ; faible tension observée sur un électrocardiogramme (EGC) ; pouls irréguliers (arythmie) résistant au traitement conventionnel, souvent associé à une tension artérielle normale ou basse ; ou insuffisance cardiaque inexplicée. Ces résultats suggèrent une atteinte cardiaque.*

3. *Hypertrophie du foie (hépatomégalie) sans consommation d'alcool ou autre explication, souvent avec des résultats de tests hépatiques anormaux. Cela suggère une atteinte hépatique.*
4. *Engourdissements ou douleurs dans les doigts ou les orteils (neuropathie périphérique), syndrome du canal carpien (affectant particulièrement les mains), ou accès de constipation et de diarrhée en alternance avec ou sans étourdissements dus à une baisse de la tension artérielle au lever (neuropathie périphérique). Ces symptômes pourraient suggérer une atteinte nerveuse.*

## Test pour l'amylose

Une fois l'amylose soupçonnée, elle peut parfois 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 fournir des indices sur le diagnostic, toutefois la règle d'or pour détecter les dépôts de substance amyloïde consiste à appliquer la coloration au rouge Congo sur un échantillon de tissu. Bien que les biopsies puissent être effectuées sur les gencives, les nerfs, les reins, le foie, la langue, le cœur, le rectum ou d'autres organes, la manière la plus simple d'obtenir un échantillon de tissu est d'aspirer de la graisse de l'abdomen. Pour cette procédure minimalement invasive, la peau du ventre est engourdie par anesthésie locale et une aiguille est utilisée pour procéder à une mini liposuction de graisse sous-cutanée. L'échantillon obtenu est généralement de la taille d'un pois chiche ou d'une gomme de crayon. En raison de la structure de mauvais repliement commune à toutes les amyloïdes, il prend une couleur rosée lorsqu'il est coloré au rouge Congo en laboratoire et comporte une apparence vert pomme caractéristique lorsqu'il est observé au microscope polarisant. Cette technique signature permet de

## Ponction par le 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 lors de l'observation au microscope polarisant. La microdissection au laser suivie d'une spectrométrie de masse peut préciser le type d'amylose dans presque 100 % des cas.*



diagnostiquer l'amylose chez 70 à 80 % des patients atteints d'amylose AL, mais seulement chez environ 15 à 20 % des patients atteints d'amylose ATTR. Une aspiration de graisse négative ne suffit pas à exclure une amylose.

Dans le cas de l'amylose AL, une ponction du coussinet adipeux et une biopsie de la moelle osseuse sont deux des tests initiaux réalisés. Si l'aspiration du coussinet adipeux et la biopsie de moelle osseuse révèlent un résultat négatif et une absence d'amylose, mais que le soupçon de maladie reste élevé, une biopsie directe de l'organe en question (p. ex, le cœur, les reins ou le foie) doit être effectuée. En présence de substance amyloïde, l'utilisation de la coloration au rouge Congo confirmera un diagnostic positif dans près de 100 % des cas. Il est important que le pathologiste travaillant sur la biopsie ait l'expérience de la coloration au rouge Congo, car une coloration excessive de l'échantillon de tissu peut donner de faux résultats. L'observation du tissu avec un microscope électronique montrera la structure conventionnelle des fibrilles amyloïdes, ce qui aidera à confirmer la présence de l'amylose.

## **Détermination du type d'amylose**

Établir la présence de substance 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 dépôts de protéine anormale dans les tissus touchés. Il est recommandé que ces tests supplémentaires sur l'échantillon de tissu soient effectués dans un centre spécialisé dans l'amylose (voir Section 6) disposant d'outils de diagnostic sophistiqués. Une consultation avec des experts de ce centre doit également être envisagée si, après des tests locaux approfondis, un diagnostic d'amylose reste suspecté mais n'est pas établi.

Une simple analyse sanguine visant à mesurer les taux de chaînes légères libres sériques kappa et lambda quand elle est associée à des mesures des protéines monoclonales dans le sérum et l'urine (électrophorèse sérique et urinaire avec immunofixation) montrera des taux disproportionnellement élevés d'un type ou de l'autre chez environ 98 % des patients atteints d'amylose AL. Ce test est souvent parmi ceux qui sont réalisés le plus précocement. Une biopsie de moelle osseuse, telle que mentionnée ci-dessus, révèle souvent des dépôts de substance amyloïde et, dans presque tous les cas, des plasmocytes anormaux (clonaux) qui produisent les chaînes légères défectueuses formant l'amyloïde. Ces cellules sont identifiées par coloration spéciale (immunohistochimie) ou tri cellulaire (cytométrie de flux).

Si ces tests s'avèrent négatifs, il faut alors chercher d'autres formes de la maladie, y compris les types ATTR. Des analyses moléculaires et génétiques peuvent être effectuées sur des échantillons de sang pour déterminer si le patient présente l'un des types d'amylose héréditaire (p. ex., TTR, fibrinogène, lysozyme, apolipoprotéines AI et AII, et gelsoline). Si un patient présente une telle mutation, ses enfants auront 50 % de chance d'en hériter. Il convient de souligner que la présence d'une mutation génétique ne garantit pas que la personne développera une amylose. De plus, il est possible, quoique rare, de développer des types d'amylose non héréditaires (par exemple, AL ou AA) même lorsque l'on est porteur d'une mutation ou d'un variant génétique associé à une amylose héréditaire, ou même de développer deux types d'amylose en même temps. Le travail de détective compliqué nécessaire pour démêler les cas de ce type requiert souvent l'expertise clinique et des tests diagnostiques avancés qui sont uniquement disponibles dans les principaux centres spécialisés dans l'amylose.

Bien entendu, certaines personnes sont réticentes à être testées pour une maladie génétique. Aux États-Unis, la loi

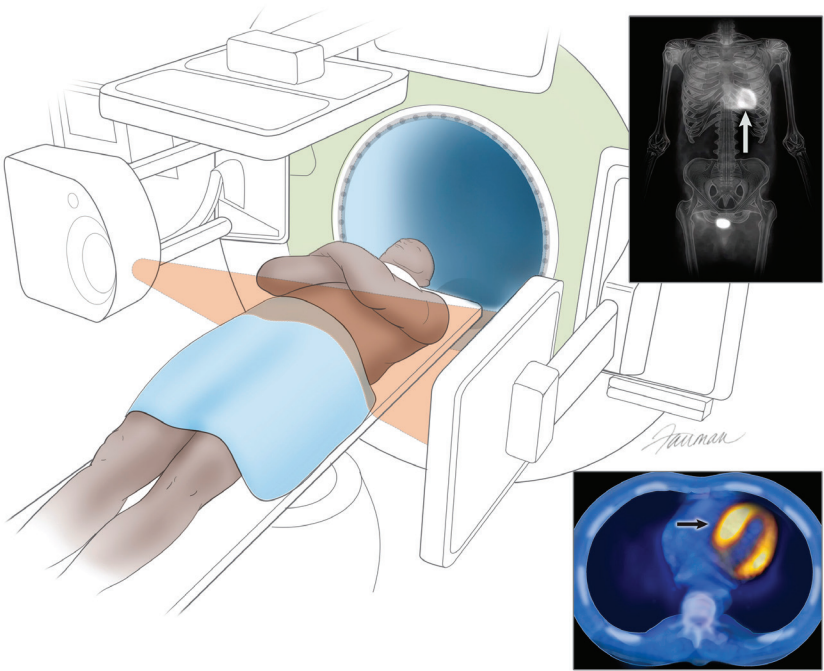
Genetic Information Nondiscrimination Act (loi sur la non-discrimination sur l'information génétique) stipule que les patients présentant une prédisposition héréditaire à une maladie, comme l'amylose, ne peuvent faire l'objet de discrimination en matière d'emploi et d'assurance-maladie. Les patients sont encouragés à rencontrer un conseiller en génétique agréé avant le test.

Il est important de noter que parfois, les autres antécédents médicaux d'un patient fournissent des indices sur le type d'amylose le plus probable. Pour les patients atteints d'affections inflammatoires ou infectieuses chroniques, ou sous dialyse rénale à long terme, on envisagerait en priorité l'amylose AA ou l'amylose A $\beta$ -2M, respectivement. Des AVC récurrents ou une démence progressive avec des signes de petits saignements cérébraux récurrents à l'IRM suggèrent une amylose cérébrovasculaire (CAA). Chez une personne âgée de plus de 50 ans, présentant une insuffisance cardiaque congestive avec une augmentation de l'épaisseur de la paroi à l'échocardiographie en l'absence d'hypertension, on envisagerait en priorité l'amylose ATTR de type sauvage (ATTRwt).

Entre-temps, de récents progrès dans le domaine de la protéomique promettent de révolutionner un diagnostic précis de l'amylose. La protéomique implique l'étude de l'ensemble intégral des protéines dans un organisme ou un environnement. Contrairement aux techniques d'immunochimie standards, qui, dans de nombreux cas, ne permettent pas de diagnostiquer avec précision quelle protéine précurseur est responsable des dépôts de substance amyloïde, la protéomique peut identifier la protéine spécifique dans les dépôts de substance amyloïde avec ou sans mutations génétiques. 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 peptides sont ensuite analysés au moyen d'un procédé

connu sous le nom de « spectrométrie de masse en tandem avec chromatographie en phase liquide », également appelé spectrométrie de masse ou LMD-MS, en abrégé. Des études ont démontré que la LMD-MS est capable d'identifier la plupart des protéines amyloïdes connues avec une précision d'à peu près 100 %, ainsi que d'en caractériser de nouvelles. Certaines formes d'amylose qui ont été historiquement sous-diagnostiquées, telles que Val122Ile, le variant de TTR qui provoque l'amylose cardiaque chez les Noirs américains, et la protéine ALECT2 de type sauvage qui provoque la maladie rénale chez les patients d'ascendance mexicaine, sont facilement identifiées par LMD-MS.

Il existe une circonstance dans laquelle l'amylose cardiaque peut être diagnostiquée sans biopsie. En cas de suspicion d'amylose cardiaque ATTR, un diagnostic peut être posé à l'aide d'une scintigraphie de médecine nucléaire, le Tc-99m PYP (scintigraphie au pyrophosphate) aux États-Unis, ou le DPD/HMDP en Europe. En cas d'absorption anormale du traceur dans le cœur, avec des résultats typiques d'une échocardiographie ou d'une IRM cardiaque, et de résultats négatifs pour l'analyse de dépistage de l'AL dans le sang et l'urine, le diagnostic d'ATTR peut être confirmé. Il convient de noter que d'autres types d'amylose, tels que l'AL ou apolipoprotéine, peuvent parfois entraîner un résultat positif à l'examen d'imagerie de médecine nucléaire, tout comme cela est possible avec d'autres problèmes techniques, tels qu'une accumulation de sang. Le diagnostic de l'amylose basé uniquement sur l'imagerie cardiaque nécessite une expertise considérable et doit impliquer des cardiologues et/ou des spécialistes en médecine nucléaire ayant une expérience dans l'évaluation de l'amylose.



*Après avoir exclu l'amylose AL avec un test des chaînes légères libres sériques, une électrophorèse des protéines sériques/urinaires et une immunofixation, une scintigraphie osseuse au technétium-99 m-pyrophosphate (scan PYP) peut être utilisée comme un outil non invasif pour diagnostiquer l'amylose ATTR.*

---

En résumé, le diagnostic d'un type spécifique d'amylose nécessite l'évaluation de facteurs cliniques tels que l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux, les antécédents médicaux personnels, ainsi que des tests diagnostiques sophistiqués.

## 5. TRAITEMENTS

Certains médecins présumaient que rien ne pouvait être fait pour un patient atteint d'amylose. Ce n'est tout simplement pas vrai, d'autant que des traitements efficaces ont été approuvés par des agences réglementaires dans de nombreux pays.

En travaillant de concert avec une équipe de médecins, dont, entre autres, des hématologues, cardiologues, néphrologues et neurologues, il est important de poser le plus tôt possible un diagnostic précis et concluant de la maladie. La sélection d'un traitement optimal dépend de la connaissance du type d'amylose et des organes touchés, et doit également prendre en compte des facteurs tels que l'état du patient, son âge et ses préférences personnelles. Si la maladie n'est pas traitée en temps voulu, les dépôts de substance amyloïde continueront d'endommager les tissus jusqu'à la défaillance d'un organe, causant possiblement la mort.

Le traitement de l'amylose doit être considéré comme un processus en deux parties :

- (1) Gérer les symptômes pour favoriser le bien-être du patient, améliorer sa qualité de vie et son fonctionnement, et prolonger la survie.*
- (2) Réduire ou stabiliser la protéine amyloïde pour empêcher la poursuite de la formation de dépôts de substance amyloïde.*

Dans bien des cas, si la production de la protéine anormale est supprimée, les dépôts de substance amyloïde existants pourront être réabsorbés, et, au fil du temps, la fonction de l'organe pourra lentement être restaurée.

Il existe trois approches générales pour interrompre la formation et le dépôt de protéine amyloïde, qui varient selon le type d'amylose. La stratégie la plus courante consiste à arrêter la production de la protéine précurseur conduisant à la maladie. Une deuxième méthode fait appel à un traitement médicamenteux pour stabiliser la structure normale de la protéine précurseur, la protégeant ainsi d'un mauvais repliement conduisant à sa transformation en substance

amyloïde. Une troisième stratégie, utilisée dans des essais cliniques à la date de cette parution, consiste à cibler directement les dépôts de substance amyloïde, soit par des stratégies immunitaires expérimentales, soit en déstabilisant les fibrilles amyloïdes afin qu'elles soient plus facilement dissoutes par l'organisme. Tous les traitements ont des effets secondaires et des experts de l'amylose doivent être consultés pour recommander les meilleures options.

## Amylose AL

Dans le cas de l'amylose AL (ou primaire), la forme la plus couramment diagnostiquée de la maladie, une atteinte importante des organes est habituellement observée. Sans traitement, le taux de survie moyen est d'environ 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. L'objectif est de réduire le nombre de plasmocytes, ce qui à son tour réduit les taux des protéines d'anticorps à chaîne légère anormales que ces cellules produisent. Depuis plusieurs années, les médicaments de chimiothérapie melphalan (également connu sous le nom d'Alkeran) ou cyclophosphamide (Cytosan) sont utilisés en premier choix, généralement en association avec la dexaméthasone, un stéroïde qui agit en synergie avec eux pour tuer les plasmocytes. D'autres médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple (un cancer des plasmocytes), comme le bortézomib (Velcade) le lénalidomide (Revlimid), le pomalidomide (Pomalyst) ou l'ixazomib (Ninlaro) se sont également avérés efficaces. Ces traitements sont également souvent utilisés en association avec le melphalan, le cyclophosphamide et/ou la dexaméthasone. La chimiothérapie peut entraîner des effets secondaires tels que nausée, vomissements, perte des cheveux, infection et fatigue extrême. Si les effets secondaires d'un schéma thérapeutique sont trop sévères, la ou les doses ou le ou les schémas du ou des médicaments peuvent être modifiés, ou le traitement peut être totalement interrompu, et de nouveaux médicaments peuvent être utilisés à la place. Chez des patients soigneusement sélectionnés, une dose très élevée de chimiothérapie (melphalan par voie intraveineuse) est

associée à une greffe de cellules souches. Les cellules souches se trouvent dans la moelle osseuse et sont les cellules qui se développent en divers types de cellules sanguines normales, y compris les globules rouges et les globules blancs. Une fois les plasmocytes anormaux détruits par une chimiothérapie à fortes doses, la moelle osseuse est réapprovisionnée en cellules souches fraîches précédemment prélevées dans le corps du patient (c'est ce qu'on appelle une « greffe autologue ». L'autre type de greffe de cellules souches, une « allogreffe », utilisant les cellules d'un donneur, n'est pas utilisé pour traiter l'amylose AL). La chimiothérapie suivie d'une transplantation de cellules souches permet souvent d'obtenir d'excellents résultats, avec une amélioration importante ou une stabilisation de la fonction de l'organe. Toutefois, les patients ne peuvent pas tous tolérer ce traitement agressif, particulièrement ceux qui ont des problèmes cardiaques avancés.

Un autre type de médicament utilisé pour traiter l'amylose AL est le traitement par anticorps monoclonaux. Ces protéines ciblées peuvent être utilisées de plusieurs manières différentes.

Tout d'abord, il existe des anticorps disponibles sur le marché qui ciblent les plasmocytes et les réduisent d'une manière similaire à la chimiothérapie. Le plus utilisé est le daratumumab (Darzalex-Faspro), qui a récemment été approuvé par la FDA. Le daratumumab cible la molécule CD38 sur les plasmocytes. Le daratumumab est approuvé pour une administration en association avec une chimiothérapie, mais plusieurs études ont montré qu'il est également efficace lorsqu'il est administré seul. Les autres anticorps ciblant les plasmocytes actuellement étudiés, seuls ou en association avec une chimiothérapie, sont l'isatuximab (Sarclisa) et l'élotuzumab (Empliciti). De nouveaux anticorps ciblant les plasmocytes de différentes manières sont en cours de développement comme traitement du myélome multiple, et il est probable qu'ils seront tôt ou tard également testés contre l'amylose AL.

Une autre façon d'utiliser les anticorps pour traiter l'amylose AL est de les utiliser pour cibler directement les dépôts de substance amyloïde à chaîne légère qui se sont accumulés dans l'organisme (plutôt que de cibler les cellules qui fabriquent les chaînes légères anormales, comme le fait le daratumumab). Il s'agit actuellement d'une approche expérimentale étudiée dans le cadre d'essais cliniques. En ciblant les dépôts de substance amyloïde de



cette manière, le système immunitaire d'une personne peut potentiellement les identifier, les déstabiliser et les supprimer de manière plus efficace.

## Amylose AA

L'amylose AA (ou secondaire) est moins fréquente dans les pays développés, maintenant que des traitements ont été trouvés pour les nombreuses affections inflammatoires susceptibles de déclencher cette maladie (par ex. la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la fièvre méditerranéenne familiale). Dans l'amylose AA, les dépôts de substance amyloïde sont généralement très progressifs. Le taux de survie est souvent de plus de 10 ans, particulièrement avec un traitement de la maladie rénale. Dans certains cas, par exemple dans les infections non traitées comme l'ostéomyélite ou la tuberculose, les dépôts de substance amyloïde peuvent s'accumuler plus rapidement. Dans tous les cas, le pilier du traitement consiste à prendre en charge l'infection sous-jacente ou la maladie inflammatoire. Cela ralentit ou arrête l'accumulation progressive d'amyloïde en réduisant la protéine précurseur circulante, la substance amyloïde A sérique. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, la dialyse et la greffe de rein sont des traitements possibles. Il est important de noter qu'en cas de greffe de rein, si la protéine anormale à l'origine de la lésion rénale n'est pas traitée, la substance amyloïde peut à terme apparaître dans le rein greffé. Cela s'applique pour tous les types d'amylose, pas seulement pour l'amylose AA.

## ATTRv (amylose héréditaire)

Dans le cas de l'amylose ATTRv, le cœur et le système nerveux sont le plus souvent affectés. En l'absence d'intervention, le taux de survie varie entre 5 et 15 ans à compter de l'apparition des symptômes de la maladie, selon la mutation spécifique.

Pendant de nombreuses années, la greffe de foie à l'aide d'un foie de cadavre ou d'une section du foie d'un donneur vivant en bonne santé était le traitement définitif, puisque la majeure partie de la protéine transthyrétine est produite dans le foie. Les obstacles potentiels à la greffe de foie comprennent le mauvais état de santé de nombreux patients atteints d'ATTRv, ainsi que le manque de foies de donneurs disponibles. Dans la période plus récente, la greffe

de foie n'est plus un traitement courant aux États-Unis et dans de nombreux autres pays, alors que des traitements thérapeutiques approuvés sont devenus disponibles et que de nouveaux médicaments sont en cours de développement.

Ces traitements plus récents se concentrent sur deux méthodes générales de prévention de la formation de dépôts de substance amyloïde à partir de la protéine TTR mal repliée. Une classe de médicaments agit pour réduire la quantité de TTR produite par le foie (silencieux géniques), et l'autre classe agit pour empêcher la TTR de se replier de manière incorrecte en fibrilles amyloïdes (stabilisateurs).

Comme c'est le cas avec la greffe de foie, les données d'étude montrent qu'en réduisant la protéine anormale disponible pour la transformation en substance amyloïde, la fonction de l'organe peut s'améliorer. Il existe deux silencieux géniques actuellement approuvés par la FDA pour le traitement : le patisiran (Onpattro) et l'inotersen (Tegsedi). Lorsque ces médicaments se lient à l'ARNm de la TTR cible qui est utilisé comme modèle pour produire la protéine TTR, l'ARNm est dégradé par la cellule et recyclé, ce qui empêche son utilisation pour la production de la protéine TTR. En résumé, « pas d'ARNm de la TTR = pas de protéine TTR, et pas de protéine TTR = pas de formation de substance amyloïde de la TTR ». Bien que l'objectif soit d'arrêter la progression de la maladie avec ces médicaments, certains patients ont également rapporté une amélioration de leurs symptômes.

Le premier stabilisateur approuvé par la FDA pour les patients atteints d'ATTR est le tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel). Ce médicament empêche la TTR mutante de se replier de manière incorrecte en amyloïde. Un autre stabilisateur actuellement utilisé est le diflunisal (Dolobid ; approuvé par la FDA pour d'autres indications, et parfois utilisé hors AMM pour l'ATTR). D'autres stabilisateurs sont utilisés dans le cadre d'essais cliniques ; on peut notamment citer l'acoramidis et la tolcapone. 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.

Comme dans l'amylose AL, divers traitements par anticorps sont en cours d'étude, qui peuvent cibler directement les dépôts de

substance amyloïde qui se sont accumulés dans l'organisme. Il s'agit actuellement d'une approche expérimentale étudiée dans le cadre d'essais cliniques. En ciblant les dépôts de substance amyloïde de cette manière, le système immunitaire d'une personne peut potentiellement les identifier, les déstabiliser et les supprimer de manière plus efficace.

## **ATTRwt (amylose de type sauvage)** **(Anciennement appelée « Amylose systémique sénile ou liée à l'âge »)**

Dans l'amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt), le stabilisateur actuellement approuvé, le tafamidis (Vyndamax/ Vyndaqel), constitue le traitement recommandé. De nouveaux stabilisateurs ainsi que des médicaments de silençage génique approuvés pour la forme héréditaire de la maladie font également l'objet d'essais cliniques dans l'ATTRwt. Dans certains cas plus difficiles, lorsque le patient répond à des critères stricts, une transplantation cardiaque peut être envisagée.

## **Amylose A $\beta$ -<sub>2</sub>M**

Dans l'amylose A $\beta$ -<sub>2</sub>M (ou liée à la dialyse), la greffe de 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 de substance amyloïde qui se produisent dans des zones isolées, comme la vessie ou les voies respiratoires. Une fois la maladie systémique écartée, une ablation chirurgicale, une radiothérapie et des traitements au laser peuvent être envisagés. Dans de nombreux cas plus bénins où la qualité de vie n'est pas un problème, le traitement des symptômes ou l'absence de traitement peuvent être recommandés, ainsi que des examens fréquents. 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. Heureusement, la plupart des patients atteints d'amylose localisée ne développent pas d'amylose

systémique nécessitant une chimiothérapie. 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. Le traitement 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). Il est également important de limiter l'utilisation de médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement cérébral, comme l'aspirine ou les anticoagulants. 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, si le patient est en mesure de le faire. 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 ce qui est recommandé par le médecin.

Pour traiter les symptômes liés à l'amylose affectant le rein et le cœur, les patients pourraient devoir procéder à ce qui suit : prendre un médicament diurétique pour faire augmenter la production d'urine, selon l'ordonnance de leur médecin ; limiter la quantité de sel dans leur régime alimentaire ; ou porter des bas de contention élastiques et élever leurs jambes pour atténuer le gonflement.

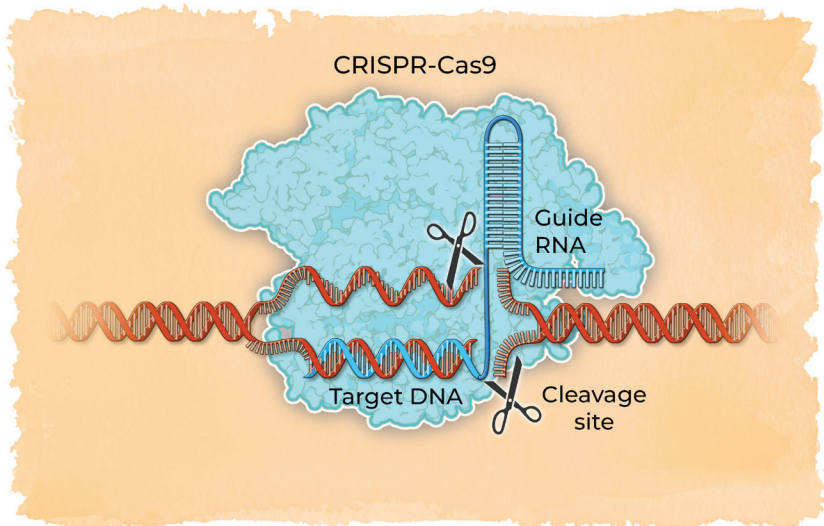
Concernant le système gastro-intestinal, certains médicaments peuvent aider à soulager la diarrhée et la constipation. Parfois, des changements alimentaires peuvent contribuer à soulager les symptômes ou à maintenir le poids corporel.

Bien que les symptômes résultant d'une lésion des nerfs (neuropathie) puissent s'améliorer avec un traitement anti-amylose

efficace, il peut s'écouler entre 12 et 24 mois ou plus avant que les nerfs se rétablissent. En attendant de déterminer si cette amélioration se produit, des médicaments peuvent être utilisés pour soulager la douleur. Ceux-ci 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.

## Modification génétique (CRISPR)

Sachant que certaines formes d'amylose sont le résultat d'une mutation dans un gène contenu dans l'ADN d'une personne, on pourrait se demander s'il existe un moyen de cibler ou de modifier directement le gène lui-même pour résoudre le problème. En théorie, cela pourrait présenter des avantages par rapport à certaines des approches thérapeutiques précédemment abordées. Si les « silencieux géniques » patisiran et inotersen arrêtent largement la production de protéine TTR en dégradant l'ARNm de la TTR, ils ne font rien pour diminuer la vitesse à laquelle l'ARNm de la TTR est fabriqué en premier lieu à partir du modèle de gène de l'ADN de la TTR. C'est pourquoi ces médicaments (et d'autres,



*Modification génétique pour l'amylose ATTR faisant actuellement l'objet d'essais cliniques*

comme le tafamidis, qui ciblent la protéine elle-même) doivent être utilisés de manière continue pour être efficaces. Cependant, si l'ADN lui-même était modifié de manière permanente afin que l'ARNm d'un gène particulier ne puisse plus du tout être fabriqué, il ne serait pas nécessaire de cibler en continu l'ARNm ou la protéine TTR en aval. Grâce à une récente avancée scientifique appelée CRISPR, cela pourrait être bientôt possible. La technique CRISPR peut être utilisée pour modifier précisément les gènes et constitue une avancée si importante par rapport aux anciennes techniques de modification des gènes que ses inventeurs ont remporté le prix Nobel de chimie 2020. Des recherches sont actuellement en cours concernant l'utilisation de la technique CRISPR comme traitement de l'amylose. Bien que les avantages semblent évidents, il est nécessaire de réaliser plus d'études pour rechercher tout effet à long terme de l'absence de TTR, ainsi que tout effet « hors cible » qui pourrait causer des événements indésirables graves.

## 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. De nouveaux traitements sont testés dans le cadre d'essais cliniques afin de déterminer s'ils sont aussi bons ou meilleurs que les traitements standards existants. Tous les essais cliniques proposés doivent être approuvés et supervisés par un comité d'examen institutionnel (Institutional Review Board, IRB). L'IRB est composé de médecins, de scientifiques et de membres non scientifiques (qui peuvent inclure des membres du clergé et des non-spécialistes). Ils sont là pour assurer la sécurité des participants aux essais cliniques.

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](http://www.ClinicalTrials.gov) ». De plus, les patients peuvent consulter [PubMed.gov](http://PubMed.gov) pour trouver des articles scientifiques, évalués par des pairs, portant sur les recherches déjà terminées.



*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 groupes de soutien sur l'amylose 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@AmyloidosisSupport.org](mailto:info@AmyloidosisSupport.org) ». Voici une liste des principaux centres de recherche et de traitement aux États-Unis et à l'échelle internationale. Une liste plus complète est disponible sur [www.AmyloidosisSupport.org](http://www.AmyloidosisSupport.org). L'amylose variant d'un cas à l'autre, l'expertise inestimable de ces centres favorisera l'obtention de résultats favorables pour les patients et leurs familles.

### Centres pour l'amylose aux États-Unis

- Baylor University Medical Center/Texas Oncology (Dallas, TX)
- Boston University Medical Center (Boston, MA)
- Brigham and Women's/Harvard (Boston, MA)
- Cedars Sinai (Los Angeles, CA)
- City of Hope (Duarte, CA)
- Cleveland Clinic (Cleveland, OH and Weston, FL)
- Columbia University Irving Medical Center (New York, NY)
- Duke University (Durham, NC)
- Emory University - Winship Cancer Institute (Atlanta, GA)
- Froedtert & The Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI)
- Houston Methodist (Houston, TX)
- Indiana University (Indianapolis, IN)
- Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD)
- Karmanos Cancer Institute (Detroit, MI)
- Levine Cancer Institute (Charlotte, NC)
- Loyola University (Maywood, IL)
- Mayo Clinic (Rochester, MN ; Jacksonville, FL ; Phoenix, AZ)
- MD Anderson Cancer Center – (Houston, TX)
- Medical University of South Carolina (Charleston, SC)
- MedStar-Georgetown (Washington, D.C.)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY)
- Moffitt (Tampa, FL)
- Mount Sinai (New York, NY)



- Northwestern University (Chicago, IL)
- Ohio State University Comprehensive Cancer Center, (Columbus, Ohio)
- Oregon Health and Science University (Portland, OR)
- Penn Medicine Abramson Cancer Center (Philadelphia, PA)
- Rochester Regional Health (Rochester, NY)
- Rush University Medical Center (Chicago, IL)
- Saint Luke's Hospital System (Kansas City, KS)
- Scripps (San Diego, CA)
- Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington (Seattle, WA)
- Stanford (Palo Alto, Californie)
- Tufts Medical Center (Boston, MA)
- UAB Medicine (Birmingham, AL)
- UCSD - Moores Cancer Center (San Diego, CA)
- UCSF - Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center (San Francisco, CA)
- University of Chicago (Chicago, IL)
- University of Kansas (Lawrence, KS)
- University of Miami - Sylvester Comprehensive Cancer Center (Miami, FL)
- University of North Carolina (Chapel Hill, NC)
- University of Tennessee (Knoxville, TN)
- UT Southwestern Medical Center (Dallas, TX)
- University of Utah - Huntsman Cancer Institute (Salt Lake City, UT)
- University of Rochester Medical Center-Wilmot Cancer Institute (Rochester, NY)
- Vanderbilt University Medical Center (Nashville, TN)
- Weill Cornell Medical Center (New York, NY)

## Centres sur l'amylose dans le monde

- Monash University Eastern Health Clinical School, (Melbourne, Australie)
- Westmead Hospital (Sydney, Australie)
- Centre d'étude de l'amylose familiale (Rio de Janeiro, Brésil)
- Cross Cancer Institute, University of Alberta, (Edmonton, Canada)
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canada)
- University of British Columbia, (Vancouver, Colombie-Britannique, Canada).
- National Centre for Amyloidosis (Londres, Angleterre)
- Centre Hospitalier Universitaire & Reference Center for AL Amyloidosis, (Limoges, France)
- Centre sur l'amylose de l'hôpital universitaire de Heidelberg (Heidelberg, Allemagne)
- Université nationale et capodistrienne d'Athènes (Athènes, Grèce)
- Centre médical Hadassah, Faculté de médecine, Université hébraïque (Jérusalem, Israël)
- Centre pour l'étude et le traitement de l'amylose systémique (Pavie, Italie)
- Hôpital universitaire de Kumamoto (Kumamoto, Japon)
- Université de Groningen, Centre médical universitaire de Groningen (Pays-Bas)
- Hôpital universitaire d'Oslo (Oslo, Norvège)
- Universidade do Porto (Porto, Portugal)
- Unité Amylose et myélome multiple, Service d'hématologie, Hôpital universitaire de Barcelone (Barcelone, Espagne)

La liste des centres spécialisés dans l'amylose est en constante évolution. Si vous avez des questions ou souhaitez obtenir plus d'informations sur un centre qui ne figure pas sur la liste, veuillez adresser un e-mail à [Info@AmyloidosisSupport.org](mailto:Info@AmyloidosisSupport.org)

## 7. RESSOURCES EN LIGNE

Pour plus d'informations, y compris sur les réunions d'assistance locales et virtuelles, veuillez consulter :

### **Groupes de soutien sur l'amylose** **AmyloidosisSupport.org**

Autres ressources utiles :

- Amyloidosis Alliance (Alliance contre l'amylose)  
*amyloidosisalliance.org*
- Amyloidosis Foundation (Fondation contre l'amylose)  
*amyloidosis.org*
- Amyloidosis Research Consortium (Consortium de recherche sur l'amylose)  
*org.arci*
- Amyloidosis Speakers Bureau (Bureau des conférenciers sur l'amylose)  
*mm713.org/haut-parleurs-bureau*
- Groupes de soutien sur l'amylose  
*amyloidosisupport.org*
- Amyloid Support Group UK (Groupe de soutien sur l'amylose au Royaume-Uni)  
*amyloidosis.org.uk*
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group (Groupe Facebook du Réseau Canadien de soutien sur l'amylose)  
*facebook.com/groupes/194563300561853*
- Organisation nationale des maladies rares  
*maladiesrares.org*
- RareConnect  
*org.connect.rare*

Cette ressource est rendue possible grâce à une généreuse subvention de  
**La Fondation Chip Miller pour l'amylose**



[chipmiller.org](http://chipmiller.org)

et de ces sociétés de diagnostic et de thérapie :



[alnylam.com](http://alnylam.com)



**CAELUM**  
BIOSCIENCES

[caelumbio.com](http://caelumbio.com)



[www.attralus.com](http://www.attralus.com)



[eidos.tx.com](http://eidos.tx.com)



[intelliatx.com](http://intelliatx.com)



[www.janssen.com](http://www.janssen.com)



[ionispharma.com](http://ionispharma.com)



[pfizer.com](http://pfizer.com)



[millennium.com](http://millennium.com)



[prothena.com](http://prothena.com)

*Le contenu de cette publication n'a fait l'objet d'aucune influence de la part de nos promoteurs.*

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

[amyloidosissupport.org](http://amyloidosissupport.org)

[amyloidaware.com](http://amyloidaware.com)