

MIEUX CONNAÎTRE

# Les Amyloses

Édition  
**2020**





# **Pour accompagner les patients de toutes les amyloses.**

En plus de 20 ans l'Association a vu la connaissance de l'Amylose s'affiner, se compléter.

Cette maladie rare est extrêmement complexe parce qu'elle présente de multiples formes : héréditaires, acquises, secondaires à d'autres maladies et parce qu'elle peut rester localisée ou toucher plusieurs systèmes. Les dernières années ont vu l'éventail des traitements s'enrichir, de nombreuses pistes de recherche se déployer.

À travers ce livret, nous souhaitons apporter une meilleure connaissance de la maladie, de son diagnostic, de son suivi et des traitements existants.

J'espère que les patients y trouveront l'essentiel des réponses à leurs interrogations, qu'il les aidera à mieux vivre avec l'amylose, qu'il constituera un appui pour être mieux compris de tous ceux qui les accompagnent : famille, médecins, aidants...

Merci à tous les médecins experts pour leur participation et tout particulièrement au Dr. Sophie Georgin-Lavialle qui a porté et coordonné le projet.

Merci évidemment à la fondation Adréa, grâce à qui cette seconde édition voit le jour.



**Yves Ghiron**

*Président de l'Association Française  
contre l'Amylose.*



# **Améliorer, chaque jour davantage, la prise en charge des patients.**

Depuis 2012,  
la Fondation d'entreprise ADRÉA soutient  
et accompagne des projets humains  
innovants en matière de santé en France,  
et fait ainsi vivre les valeurs de solidarité  
et d'entraide qu'elle partage avec  
la mutuelle ADRÉA, à laquelle elle est  
adossée. Elle a pour finalité d'explorer  
des solutions et nouveaux modes de prise  
en charge des patients ou des personnes  
vulnérables, de soutenir financièrement  
des projets d'intérêt général,  
et d'accompagner au mieux  
les organisations partenaires  
dans la durée.

La Fondation d'entreprise ADRÉA  
partage une conviction :  
c'est en soutenant des projets concrets  
et adaptés tels que la réalisation  
de ce livret, que nous pourrons continuer,  
aux côtés de nos partenaires, à améliorer,  
chaque jour davantage, le parcours  
de soins et la prise en charge des patients  
ou des personnes vulnérables.



**Christiane Hubert,**  
*Présidente de la Fondation  
d'entreprise ADRÉA*



# Table des matières

---

<b>Que sont les Amyloses ?</b>	<b>9</b>
La formation de l'Amylose	10
La grande diversité de l'amylose	14
Le diagnostic de l'amylose	17

---

**Les principaux  
types d'amylose****19**Les amyloses  
héréditaires rares 20L'amylose héréditaire  
à Transthyréline 27

L'amylose AA 41

L'amylose AL 51

Les amyloses  
localisées 63Les amyloses  
cardiaques 66

---

**Annexes****79**Centres experts  
pour l'amylose AA 80Centres experts  
pour l'amylose ATTR  
héréditaire 84Centres experts  
pour l'amylose AL 87Centres experts  
pour les amyloses  
cardiaques 87L'Association Française  
Contre l'Amylose 88



# Que sont les Amyloses ?

Quelques informations générales  
qui concernent tous les types d'amylose.

- p. 10 - La formation de l'amylose
- p. 14 - La grande diversité de l'amylose
- p. 17 - Le diagnostic de l'amylose

# La formation de l’Amylose

Dr. Sophie Geogin-Lavialle

Tout au long de notre vie, les cellules du corps se renouvellent grâce à leur ADN qui est comme le programme d’un ordinateur et qui code pour la fabrication de molécules appelées protéines indispensables au bon fonctionnement de notre organisme. En effet, les protéines fournissent la structure et la fonction de presque tous les processus biologiques de la vie.

Une fois les protéines fabriquées par nos cellules, **elles adoptent naturellement une forme particulière**. C’est cette forme qui leur permet de remplir leur fonction dans le corps humain. Lorsqu’elles sont correctement repliées, notre corps fonctionne bien et nous sommes en bonne santé.

*“Ainsi, l’amylose est une maladie liée au repliement anormal des protéines dans le corps.”*

Mais si elles se plient mal (on appelle ça un défaut de repliement), cela peut nuire au bon fonctionnement de notre corps et entraîner des problèmes de santé avec le temps. En général notre corps est capable d’identifier les protéines mal repliées (anormales) et de les éliminer au fur et à mesure.

Dans certaines maladies, notre corps produit trop de protéines anormales (mal repliées) pour que le corps puisse les traiter. Ainsi, le corps est dépassé et n’arrive pas à les détruire. En conséquence, ces protéines anormales en excès s’accumulent dans le corps.

Lorsqu’une protéine se replie mal, on parle de **protéine amyloïde**. Lorsque ces protéines amyloïdes s’accumulent, elles se collent les unes aux autres et prennent la

forme de fibrilles rigides linéaires, comme un fil de scoubidou tressé.

Ces fibrilles rigides s’accumulent dans les organes, forment des plaques amyloïdes et empêchent leur fonctionnement normal. Ces fibrilles sont très solides et sont difficiles à briser. **Lorsque des organes sont infiltrés par ces plaques, on parle d’amylose.** Ainsi, l’amylose est une maladie liée au repliement anormal des protéines dans le corps.

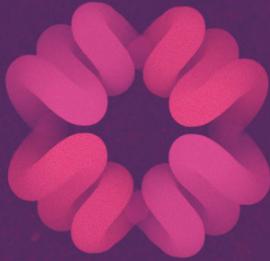
On peut comparer les dépôts d’amylose dans les organes aux dépôts de calcaire au fond d’une bouilloire électrique. Lorsque ces organes sont entourés de fibrilles amyloïdes, ils fonctionnent moins bien et différents signes cliniques peuvent apparaître.

## Les protéines amyloïdes

Tout au long de notre vie, les cellules de notre corps fabriquent des protéines.

Une fois synthétisées par la cellule, ces longues chaînes de molécules se replient sur elles-même pour prendre des formes particulières.

Ce sont ces structures uniques qui leur permettront d'assurer leurs fonctions dans l'organisme.



Il arrive que certaines protéines se replient mal. On parle alors de protéines amyloïdes.



Insolubles, elles s'accumulent dans l'organisme pour former des fibrilles linéaires rigides, qui se collent les unes aux autres pour former des plaques amyloïdes.

Les plaques amyloïdes sont transportées par la circulation sanguine et se déposent dans les organes.



# La grande diversité de l'amylose

Il existe plusieurs types d'amylose. À ce jour, plus de vingt cinq protéines ont été identifiées comme pouvant conduire à une amylose. Ces protéines sont alors appelées « précurseurs » de l'amylose.

Les différents types d'amylose peuvent être classés en fonction du nom de la protéine précurseur.

## Une nomenclature simple est mise en place.

*Elle consiste à utiliser la lettre "A", pour amylose, suivie de l'abréviation du nom de la protéine précurseur.*



*La lettre "A" + l'abréviation du nom de la protéine, ici, la **Transthyrétine** par exemple.*

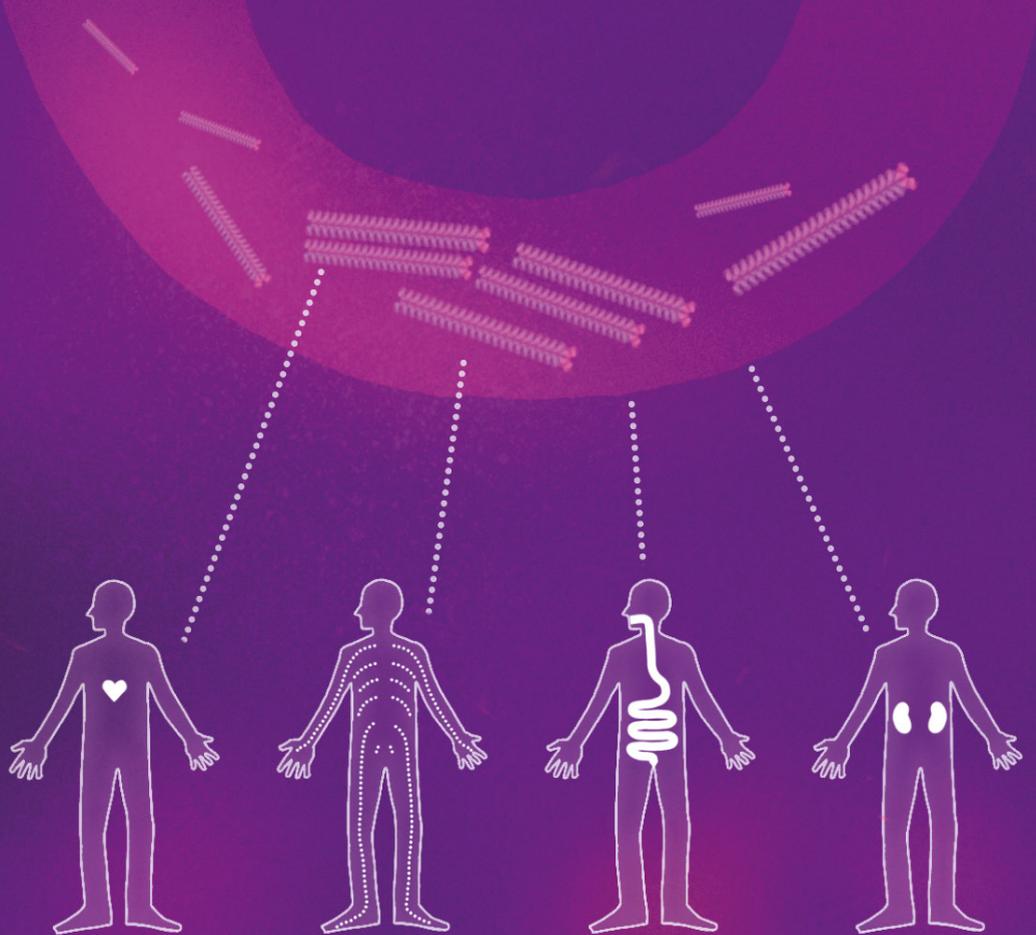
### Nomenclature des principaux types d'amylose.

Nomenclature	Précurseur	Nom usuel
ATTR	TTR pour <b>Transthyrétine</b>	Amylose à la Transthyrétine*
	Transthyrétine <b>mutée</b>	Amylose familiale ou héréditaire
	Transthyrétine <b>non mutée</b> (Sauvage)	Amylose sénile
AL	L pour <b>“Light Chain”</b> , terme anglais qui désigne les chaînes légères de la protéine en cause	Amylose AL
AA	A pour <b>Sérum Amyloïde A</b>	Amylose AA

\* L'amylose à Transthyrétine présente deux formes principales : héréditaire ou sénile. Dans la forme héréditaire : plus d'une centaine de mutations génétiques différentes sont à l'origine du défaut de repliement de la protéine. Elles peuvent être signalées par une abréviation complémentaire telle que ATTR Val30Met.

Les symptômes et les organes touchés dépendent du type d'amylose. De la même manière, **les traitements proposés aux patients varient grandement en fonction de l'amylose identifiée.**

La prise en charge est également différente pour chaque patient. Ils peuvent en effet être touchés à différents endroits et à différents niveaux de gravité pour une même affection.



Lorsque les dépôts amyloïdes infiltrent les organes, ils empêchent leur fonctionnement normal.

Les dépôts peuvent, par exemple, provoquer une rigidité des muscles, diminuant ainsi leur capacité à se contracter.

Ils peuvent également se déposer dans le système nerveux, perturbant ainsi la communication entre les neurones et le reste du corps.

Les atteintes peuvent être très graves et invalidantes.

Les organes les plus touchés par les amyloses sont le cœur, le système nerveux périphérique, le tube digestif et les reins.

## Le diagnostic de l'amylose

Les symptômes rencontrés au cours de l'amylose sont souvent vagues et peu spécifiques au début. Du fait de la variété des symptômes initiaux et de la rareté de la maladie, qui est mal connue des médecins, le diagnostic est souvent retardé.

Une étude faite par l'association de patients américains a montré que le temps entre les premiers symptômes et le diagnostic était d'environ **un an** et que les patients avaient vu en moyenne cinq médecins avant que le diagnostic ne soit fait.

***Il est pourtant important que le diagnostic soit fait le plus rapidement possible pour éviter l'aggravation progressive des atteintes d'organes, en particulier l'atteinte cardiaque.***

La seule façon de faire le diagnostic de certitude d'amylose est de réaliser une biopsie.

La biopsie consiste à prélever un petit fragment de tissu sur un organe atteint pour le regarder au microscope. C'est une intervention mineure, sous anesthésie locale, qui peut souvent être réalisée en consultation.

### Les biopsies les plus fréquemment pratiquées en France sont:

- *La biopsie des glandes salivaires accessoires. Un examen très simple qui consiste à prélever une petite glande dans la muqueuse interne de la lèvre dans la bouche.*
- *La biopsie de graisse sous-cutanée. Prélevée près du nombril.*
- *La biopsie rénale. Elle se fait sous contrôle échographique le plus souvent.*
- *La biopsie de muqueuse digestive. Au cours d'une endoscopie digestive (fibroscopie gastrique ou coloscopie).*
- *Si ces biopsies sont négatives, la biopsie d'un autre organe atteint permet en général de faire le diagnostic. (Cœur, foie, peau etc.)*

Lorsque la biopsie d'un tissu est effectuée, elle est amenée au laboratoire d'anatomie pathologique qui réalise une coloration spécifique à l'aide d'une substance appelée Rouge Congo.

Le Rouge Congo colore les dépôts d'amylose qui apparaissent sous la forme d'une substance amorphe dans les tissus.

Une fois que l'on a trouvé l'amylose dans un organe, il faut savoir de quelle amylose il s'agit en utilisant des techniques complémentaires.



# Les principaux types d'amylose

Une présentation spécifique des amyloses les plus répandues.

- p. 20 - Les amyloses héréditaires rares
- p. 27 - L'amylose héréditaire à Transthyrétine
- p. 41 - L'amylose AA
- p. 51 - L'amylose AL
- p. 63 - Les amyloses localisées
- p. 66 - Les amyloses cardiaques

# Les amyloses héréditaires rares

Pr. Gilles Grateau.

## 1- Que sont les amyloses héréditaires rares?

Dans les amyloses héréditaires, la protéine de structure anormale qui s'accumule dans le corps est causée par une mutation génétique. La plus fréquente est liée à des mutations de la protéine transthyré-tine qui cause essentiellement une atteinte des nerfs périphériques et du cœur. On l'appelle ATTR où TTR désigne la transthyré-tine.

A côté des amyloses de la transthyré-tine il y a plusieurs autres formes d'amyloses héréditaires causées par des mutations d'autres protéines, ce sont les formes les plus rares des amyloses multisysté-miques, c'est-à-dire qui touchent plusieurs organes.

Les protéines en cause dans ces formes sont : la chaîne alpha du fibrinogène, plusieurs protéines de la famille des apolipoprotéines : A1, A2, A4, C2, C3, le ly-sozyme, la gelsoline (voir table).

## Classification des amyloses héréditaires

<b>Protéine amyloïde</b>	<b>Précurseur</b>	<b>Nom de l'amylose</b>
<i>ATTR</i>	<i>Transthyréline mutée</i>	<i>Amylose familiale</i>
<i>AApoAI</i>	<i>Apolipoprotéine AI</i>	<i>Amylose à apolipoprotéine AI</i>
<i>AApoAII</i>	<i>Apolipoprotéine AII</i>	<i>Amylose à apolipoprotéine AII</i>
<i>AApoAIV</i>	<i>Apolipoprotéine AIV</i>	<i>Amylose à apolipoprotéine AIV</i>
<i>Aβ<sub>2</sub>M</i>	<i>β<sub>2</sub>-Microglobuline</i>	<i>Amylose à β<sub>2</sub>-Microglobuline</i>
<i>AGel</i>	<i>Gelsoline</i>	<i>Amylose à gelsoline</i>
<i>AFib</i>	<i>Chaîne α du fibrinogène</i>	<i>Amylose à chaîne α du fibrinogène</i>
<i>ALys</i>	<i>Lysozyme</i>	<i>Amylose à lysozyme</i>
<i>ALect2</i>	<i>Leucocyte chemotactic factor 2</i>	<i>Amylose ALect2</i>
<i>ACys</i>	<i>Cystatine C</i>	<i>Amylose à cystatine C</i>
<i>AKer</i>	<i>Kérato-épithéline</i>	<i>Dystrophies cornéennes familiales</i>
<i>ALac</i>	<i>Lactoferrine</i>	<i>Amylose cornéennes à Lactoferrine</i>

## **2- Comment fait-on le diagnostic des amyloses héréditaires rares?**

Ces formes sont très rares et n'ont pas de caractéristiques cliniques particulières. Ce qui est particulier, c'est le caractère familial de la maladie, avec présence d'autres cas d'amylose dans la famille, chez les ascendants, dans la fratrie et chez les enfants d'un patient. Cette répartition est liée au mode de transmission génétique de la maladie qui est « dominant ». En présence de plusieurs cas d'amylose dans une famille, il faut penser en premier lieu à l'amylose de la transthyrétine, mais aussi à ces formes plus rares.

Cependant les autres cas d'amylose dans la famille ne sont pas toujours reconnus et, dans certains cas, le patient peut être le seul sujet atteint. On pense alors à ces formes génétiques rares après exclusion des formes les plus fréquentes.

Les amyloses héréditaires rares touchent en premier lieu les reins. Comme pour les autres maladies qui touchent les reins, il n'y a pas de symptômes pendant longtemps. Le patient ne se plaint donc de rien, alors que l'amylose se dépose progressivement dans les reins. Les symptômes cliniques sont donc tardifs : gonflement des chevilles, élévation de la pression artérielle, et symptômes généraux provoqués par l'insuffisance rénale quand elle est importante (fatigue, pâleur, essoufflement, démangeaison).

Ainsi la maladie est souvent évoquée en présence d'une anomalie biologique qui reflète une atteinte rénale : la présence de protéine en excès dans l'urine et l'élévation de la créatinine sanguine qui définit l'insuffisance rénale.

En dehors du rein qui est l'organe cible principal tous les autres organes peuvent être potentiellement touchés, cela dépend surtout de la nature de la protéine qui est mutée.

**Comme pour toutes les formes d'amyloses**, le diagnostic nécessite un prélèvement tissulaire, ou biopsie, qui porte soit sur un tissu facilement accessible comme les glandes salivaires accessoires, soit sur le tube digestif. En effet, les dépôts y sont fréquents alors qu'il n'y a pas de symptômes.

Cependant, il arrive souvent que le diagnostic d'amylose ne soit pas suspecté, car nous sommes ici dans le cas des formes les plus rares d'une maladie rare. Dans ce cas c'est le plus souvent une biopsie rénale qui est faite, seul moyen de vraiment savoir ce qui est présent dans le rein.

Il faut ensuite affirmer la présence d'amylose avec la technique du rouge Congo. Un examen plus approfondi de ces dépôts avec des anticorps spécifiques (réservé à quelques laboratoires spécialisés) peut aider au diagnostic, lorsqu'il montre que les dépôts ne sont pas reconnus par les anticorps qui réagissent avec les protéines les plus fréquemment trouvées et qu'ils réagissent avec les protéines en cause dans ces formes rares.

*Le diagnostic de ces formes génétiques rares repose surtout sur un test génétique qui recherche les mutations dans les gènes qui codent les protéines qui peuvent être en cause.*

Une enquête familiale doit être effectuée pour dépister des cas asymptomatiques et permettre le conseil génétique quand un sujet atteint veut avoir des enfants.

D'après la loi française, le dépistage doit être fait au cours d'une consultation génétique, avec un entretien préalable avec un psychologue. Il s'adresse uniquement aux sujets adultes (majeurs âgés de plus de 18 ans). En premier lieu, ce dépistage s'adressera aux membres de la fratrie (frères et sœurs du patient) et aux enfants majeurs du patient.

Le résultat de l'analyse génétique ne pourra être délivré qu'après un délai de plusieurs semaines et plusieurs entretiens préalables avec le psychologue pour préparer le patient à l'annonce des résultats.

En cas de négativité du test génétique, le patient n'a aucun risque de développer un jour la maladie, ni de la transmettre à ses enfants et à sa descendance. En cas de positivité, il est à risque de développer la maladie et de la transmettre à ses enfants. Un bilan à la recherche de signes débutants de la maladie (atteinte rénale) sera recommandé dans cette situation.

### 3. Comment traiter les amyloses héréditaires rares ?

Le traitement comporte deux parties.

Tout d'abord le traitement de l'atteinte rénale. Lorsque les reins ne fonctionnent plus, les patients peuvent être traités par la dialyse. Le plus souvent la transplantation rénale est possible, mais la maladie peut revenir sur le rein greffé.

Mais le vrai traitement serait de supprimer la production de la protéine mutée qui cause la maladie. Cela peut être envisagé quand la protéine est produite par le foie, comme pour la transthyrétine. On peut alors proposer la greffe de foie. Ainsi ce traitement peut être envisagé en cas d'amylose par mutation de la chaîne alpha du fibrinogène. Par contre, il ne peut pas être mis en œuvre dans les formes liées à des mutations du lysozyme, car cette protéine est produite par de nombreux tissus.

*Il est très important de faire un diagnostic précis de la forme d'amylose génétique rare, car le traitement est très différent d'une forme à l'autre, alors que les symptômes peuvent être identiques.*

### 4. Évolution et suivi des amyloses héréditaires rares

L'évolution de ces maladies est très variable notamment pour l'atteinte des reins dont la fonction peut se dégrader lentement ou au contraire rapidement. Cela nécessite dans tous les cas un suivi de la maladie rénale.



## La Transthyréline ou TTR

La transthyréline à l'état normal sert à transporter des substances dans le sang.

Parfois, une mutation sur le gène codant la transthyréline est à l'origine d'un défaut de repliement qui provoque l'amylose dite « héréditaire ».

Une amylose à transthyréline peut toutefois survenir avec l'âge, sans aucune anomalie génétique.

Elle est due à l'accumulation de la protéine dans le corps. On parle alors d'amylose sénile.

# L'amylose héréditaire à Transthyrétine

Pr. David Adams, Dr. Céline Labeyrie,  
Dr. Térésa Antonini, Dr. Cécile Cauquil,  
Dr. Antoine Rousseau, Pr. Michel Slama

L'amylose héréditaire (également appelée familiale) à transthyrétine est une maladie rare qui est due à une anomalie (mutation) d'une région de votre ADN (gène). Ce gène sert à fabriquer une protéine, la transthyrétine ou TTR. L'amylose à TTR touche principalement les nerfs (neuropathie), le cœur, mais aussi plus rarement les yeux et les reins.

Plus de 500 cas ont été diagnostiqués en France; ceci dans la plupart des départements, en métropole et DOM-TOM. Cette maladie concerne l'adulte (de 20 à 88 ans). L'âge de début de la maladie est très variable : vers 30 ans chez les patients originaires du Nord du Portugal (où de très nombreuses familles sont atteintes) ou plus tardif (vers 60 ans en moyenne) pour les sujets d'origine non portugaise.

Il s'agit d'une maladie potentiellement très **grave** et **invalidante** en l'absence de traitement et de prise en charge spécialisée.

## 1. QUELLES SONT LES CAUSES DE LA MALADIE ?

La présence d'une mutation sur le gène codant pour la synthèse de la transthyréline est quasiment toujours en cause. La grande majorité de la TTR est synthétisée par le foie.

La protéine TTR à l'état normal sert habituellement à transporter des substances dans le sang : l'hormone thyroïdienne (Thyroxine) et la protéine de liaison du rétinol. Elle circule sous forme d'une molécule à quatre composants identiques appelée tétramère. Lorsque le gène est muté, la protéine fabriquée est modifiée. Ses quatre composants se disloquent et se déposent sous forme de substance amyloïde toxique dans les tissus et les organes, ce qui altère leurs fonctions.

## 2. QUELLES SONT LES MANIFESTATIONS DE LA MALADIE ?

### **Manifestations en rapport avec la neuropathie (atteinte du système nerveux périphérique).**

Les manifestations révélatrices sont très variées expliquant en grande partie le retard diagnostique. Elles traduisent des dysfonctionnements des nerfs périphériques sensitifs et moteurs, et végétatifs.

#### **Il peut s'agir de :**

- a. Perte de la sensibilité des pieds, plus marquée à la température et aux agressions douloureuses ; douleurs spontanées et intenses (à type de « brûlures ») ou sensations désagréables (paresthésies), blessure ou plaie non ressentie ou traînante.
- b. Faiblesse des pieds ou plus rarement des mains pouvant gêner la marche ou les gestes précis. Difficultés à la marche ou troubles de l'équilibre pour des sujets plus âgés.
- c. Des troubles végétatifs peuvent également survenir par lésions des nerfs commandant les systèmes digestif, sexuel, cardiovasculaire et urinaire avec respectivement : nausées, lenteur de di-

gestion, perte d'appétit ou plus rarement vomissements, constipation, diarrhées ou l'alternance de diarrhée et constipation, troubles de l'érection, sensations de vertige ou perte de connaissance au lever, une gêne pour uriner...

***Au cours de l'évolution, les troubles sensitifs s'étendent progressivement jusqu'aux genoux, puis aux mains ; la faiblesse des membres s'accroît et les troubles végétatifs s'aggravent.***

- d. Amaigrissement : une perte involontaire et importante de plus de 5 kg sur six mois est également habituelle ; elle peut être inaugurale.

## **Manifestations en rapport avec la cardiopathie.**

L'atteinte cardiaque est très fréquente, surtout lorsque la maladie débute tardivement dans la vie, et en fonction du type de la mutation sur le gène responsable de la maladie. Ces manifestations sont silencieuses pendant de nombreuses années d'où l'intérêt d'un suivi cardiologique régulier.

### **Il peut s'agir de:**

a. Troubles conductifs : un risque de ralentissement extrême du rythme cardiaque ou même d'arrêt cardiaque, qui peut nécessiter l'implantation d'un stimulateur cardiaque (pacemaker). Ceci se révèle nécessaire dans près d'1/3 des cas au cours de l'évolution de la maladie

b. Une infiltration cardiaque par les dépôts d'amylose entraînant une augmentation de l'épaisseur et de la rigidité cardiaque, un essoufflement à l'effort (insuffisance cardiaque).

c. Une atteinte des nerfs du système cardiovasculaire (chute de tension au lever, perte des variations normales de la fréquence cardiaque, anomalies en scintigraphie à la MIBG).

Lorsque le cœur commence à être touché par l'amylose, le patient peut ne pas s'en rendre compte. La recherche d'une atteinte cardiaque est donc indispensable et nécessite donc un bilan initial complet. Le dépistage précoce est extrêmement important car il conditionne un traitement rapide, dès la mise en évidence des premières anomalies.

*L'ensemble de ces troubles amène à parler d'**amylose cardiaque**, d'autant qu'il existe des formes particulières d'amylose purement cardiaques sans aucune atteinte neurologique.*

### **Manifestations oculaires.**

Il existe plusieurs types d'atteintes oculaires, qui dépendent du siège des dépôts amyloïdes dans l'œil, et varient beaucoup selon les patients.

a. Les dépôts vitréens (dans le corps vitré) surviennent dans 20 à 30% des cas au cours de la maladie. Ils se manifestent initialement par la perception de « corps flottants » ou de « mouches volantes ». Si les dépôts sont denses, ils peuvent occasionner une baisse visuelle.

b. Le glaucome est secondaire aux dépôts d'amylose dans les structures d'évacuation de l'humeur aqueuse. Cet obstacle à la résorption de l'humeur aqueuse s'accompagne d'une augmentation progressive de la pression intraoculaire qui ne peut pas être ressentie par le patient. Elle occasionne néanmoins des dommages irréversibles du nerf optique responsables de troubles du champ visuel. En l'absence d'un traitement adapté, le glaucome conduit à une perte visuelle définitive. Le glaucome concerne environ 20% des patients atteints d'amylose.

c. La sécheresse oculaire est très fréquente chez les patients atteints d'amylose. Elle se manifeste par une sensation de picotement ou de corps étranger. Elle est liée au dysfonctionnement des glandes lacrymales infiltrées par l'amylose.

Pour toutes ces raisons, il est indispensable de bénéficier d'un dépistage ophtalmologique systématique puis d'un suivi régulier des atteintes vitréennes (acuité visuelle et fond d'œil), du glaucome (tension oculaire, et au moindre doute champ visuel et analyse des fibres du nerf optique par OCT) et de la sécheresse oculaire.

### **Manifestations plus rares.**

Atteinte rénale (protéinurie, insuffisance rénale) ou exceptionnellement des méninges avec maux de tête et confusion.

### 3. COMMENT FAIT-ON LE DIAGNOSTIC DE NEUROPATHIE AMYLOÏDE ?

Le diagnostic de neuropathie amyloïde est plus ou moins difficile et reste encore retardé ; sachant que jusqu'à présent les troubles sont irréversibles. Il est plus aisé chez les patients d'origine portugaise où les antécédents familiaux sont quasi constants, à condition d'avoir un dépistage génétique au préalable et un suivi régulier. Il est plus difficile chez tous les autres patients pour lesquels il n'y a pas d'histoire familiale dans plus de la moitié des cas. Le retard diagnostique peut varier de 3 à 6 ans, car une autre cause de neuropathie que l'amylose est initialement suspectée pour expliquer les troubles ressentis par le patient.

#### **Le diagnostic repose actuellement sur trois éléments :**

- **Les informations recueillies** lors d'une consultation médicale avec un neurologue formé pour cette maladie rare. Ces informations peuvent être réunies par un interrogatoire à la recherche de manifestations neurologiques, par un examen clinique neurologique à la recherche de certains signes particulièrement évocateurs ou par les données d'un électromyogramme.

D'autres éléments apporteront des arguments sur le plan cardiologique, sur l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque.

Une histoire familiale similaire chez un des parents est inconstante puisque retrouvée chez moins de 50% des patients français d'origine non portugaise.

- **Un test génétique** — après une simple prise de sang — indispensable pour affirmer la présence d'une mutation du gène de la transthyrétine responsable d'amylose. L'échantillon sanguin est adressé au laboratoire de biologie moléculaire du CHU Bicêtre.

- **Une biopsie** pour démontrer la présence de dépôts anormaux de substance d'amylose.

### À partir de quel moment considère-t-on qu'un patient dépisté porteur de la mutation du gène de la transthyrétine est réellement malade ?

Ce sujet est majeur pour plusieurs raisons.

En effet, les troubles de la maladie sont généralement irréversibles et les traitements anti-amyloïdes sont d'autant plus efficaces qu'administrés à un stade précoce. Or, l'installation de la maladie est insidieuse, difficile à dater très précisément, et on sait que la majorité des porteurs de la mutation du gène de la transthyrétine développeront un jour la maladie.

Pour repérer ce moment, il faut donc l'effort conjugué des patients porteurs de mutation, de médecins spécialistes formés à cette maladie et la réalisation de certains examens complémentaires si besoin pour confirmer la présence d'amylose. D'où l'intérêt d'un suivi annuel chez les porteurs de mutations pour faire un point régulier. Si les conditions sont réunies pour affirmer le début de la maladie, alors un traitement anti-amyloïde est initié par le médecin spécialiste.

On voit encore arriver en consultation spécialisée des enfants de patients malades ayant eu une neuropathie amyloïde il y a une vingtaine d'années. Ils arrivent même à un stade déjà très avancé de la maladie alors même qu'ils avaient bénéficié d'un dépistage génétique positif plusieurs années auparavant.

*Le suivi systématique et régulier des porteurs de mutation du gène de la TTR devrait changer radicalement cela.*

*Le programme d'éducation thérapeutique **ÉDAMYL** élaboré par le centre de référence national **NNERF** est d'un apport majeur pour sensibiliser les porteurs de mutation du gène de la TTR.*

#### 4. TRANSMISSION FAMILIALE ET CONSEIL GÉNÉTIQUE.

Le dépistage dans les familles atteintes de neuropathie amyloïde familiale est fondamental pour détecter et surveiller les sujets porteurs de la mutation génétique, susceptibles de développer plus tard la maladie.

L'anomalie génétique responsable de l'amylose se transmet dans la famille de parent à enfants. Chaque nouvel enfant a un risque sur deux de recevoir l'anomalie du gène de son parent atteint (transmission autosomique dominante) et donc de développer plus tard la maladie. La maladie se développera chez la grande majorité des personnes présentant l'anomalie génétique, le risque augmentant avec l'âge.

#### 5. COMMENT TRAITER UNE NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE ?

Le traitement d'un patient atteint de neuropathie amyloïde héréditaire nécessite une prise en charge spécialisée par une équipe pluridisciplinaire comportant au minimum un neurologue, un cardiologue, un ophtalmologue et un généticien.

Le traitement comporte un traitement anti-amyloïde si possible, le traitement des manifestations de la maladie, la prise en charge médicosociale et le conseil génétique pour le dépistage et la prise en charge des porteurs de mutation du gène de la TTR.

### Traitements anti-amyloïdes.

Ils visent à empêcher la formation de nouveaux dépôts d'amylose en stabilisant la Transthyrétine ou en bloquant sa production. Les traitements disponibles à ce jour permettent uniquement de ralentir la progression voire de stopper la maladie mais pas de faire régresser les symptômes déjà installés.

#### a. La transplantation hépatique ou greffe de foie.

Elle a pour but de supprimer le principal organe producteur de protéine TTR anormale sachant que le foie fonctionne par ailleurs parfaitement bien. La transplantation hépatique est une intervention lourde qui nécessite d'être réalisée dans un centre expert.

Ce traitement a été proposé à plus de 2000 patients dans le monde. Il a démontré son efficacité à stopper l'évolution de la maladie dans la très grande majorité (70%) des cas traités à un stade précoce. Il n'est pas conseillé aux sujets dont la maladie a débuté tardivement ou porteurs d'un certain type de mutation. Il n'est plus réalisable après 70 ans.

Malgré la transplantation, la maladie continue parfois d'évoluer, sur les plans neurologique et cardiaque. Cette aggravation peut s'expliquer par l'accumulation après transplantation hépatique de TTR

normale non mutée (dite sauvage) chez les sujets âgés de plus de 50 ans.

#### b. Médicament « anti-amyloïdes »

Le Tafamidis® (Vyndaquel®) est le seul actuellement autorisé par les autorités françaises. Il s'agit d'un stabilisateur de la transthyrétine mutée permettant de ralentir la progression de la maladie. C'est un comprimé qui se prend tous les jours. Il est bien toléré et il doit être prescrit par un médecin neurologue connaissant la maladie. D'autres médicaments sont en cours de développement et à l'essai pour les patients non candidats à la greffe de foie. Ils visent à inhiber la production à la fois de la protéine TTR mutée et de la TTR normale en bloquant la fabrication par les cellules du foie.

#### c. Médicaments réprimant l'expression du gène de la TTR

Des médicaments ont été mis au point pour contrôler et réduire l'expression du gène de la transthyrétine. Ces molécules sont administrées par injections intraveineuses ou sous-cutanées répétées. Elles vont bloquer la majorité de la production de la transthyrétine mutée et sauvage par les cellules du foie. Deux importantes études internationales (APOLLO et NEURO-TTR) ont permis de tester l'efficacité de ces médicaments sur la progression de la neuropathie.

Les 2 études sont positives avec une efficacité par rapport au placebo ; elles ont permis d'obtenir une mise sur le marché (AMM) européen et français ; on peut les prescrire aux stades 1 ou 2 de la maladie (même pour les patients marchant avec aide qui ne disposaient d'aucun traitement jusqu'à 2018).

Le Patisiran (Onpattro®) s'administre en perfusion toutes les trois semaines à l'hôpital avec une perfusion anti-allergique une heure avant ; il a permis dans l'étude d'améliorer le score de neuropathie et la qualité de vie chez la moitié des patients ; les seuls effets indésirables potentiels sont ceux liés à la perfusion (douleurs abdominales transitoires, ...), ou des œdèmes des pieds ; ne justifiant pas de surveillance biologique particulière.

L'inotersen (Tegsedi®) s'administre toutes les semaines en sous-cutanée. Les effets indésirables sont le risque de chutes de plaquettes (justifiant des prises de sang toutes les deux semaines) et la fonction rénale.

## **Traitement des manifestations de la maladie.**

La correction des manifestations de la maladie est très importante pour permettre d'assurer un confort au quotidien et améliorer la qualité de vie des patients.

### **Pour les manifestations neurologiques.**

Les douleurs nerveuses « neuropathiques » seront traitées avec des médicaments « antalgiques » spécifiques. Récemment, des traitements locaux par patches à appliquer sur les zones douloureuses ont été élaborés. Des précautions particulières seront nécessaires, pour protéger les pieds et jambes insensibles afin d'éviter les brûlures et les plaies.

Pour les troubles végétatifs, il existe des traitements correcteurs, principalement des régimes et des médicaments.

Pour les troubles moteurs, la rééducation est indispensable.

### **Manifestations cardiaques.**

L'implantation d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) sera peut-être nécessaire pour protéger le patient d'un arrêt cardiaque brutal.

### **Manifestations ophtalmologiques.**

Quand elle est responsable d'une baisse visuelle, l'atteinte vitréenne peut être traitée par une ablation chirurgicale du vitré (vitrectomie) qui permet d'ôter les dépôts amyloïdes avec une bonne récupération visuelle. On associe le plus souvent une ablation du cristallin. Le glaucome se traite avec des collyres qui permettent de faire baisser la tension oculaire. Quand ces derniers sont inefficaces, on peut avoir recours à des traitements par laser ou à une chirurgie du glaucome (trabéculéctomie) pour faire baisser la pression de l'œil. La sécheresse oculaire se traite avec des collyres qui remplacent les larmes (substitutifs lacrymaux).

### 6. SUIVI ET ÉVOLUTION DE L'AMYLOSE HÉRÉDITAIRE

L'amylose héréditaire familiale à transthyréline est une maladie chronique. Un suivi très régulier de la maladie par une équipe multidisciplinaire associant neurologue, cardiologue et hépatologue en cas de greffe hépatique, voire d'autres spécialistes selon les cas, est indispensable. Une consultation neurologique tous les six mois à un an est nécessaire pour évaluer l'évolution de votre neuropathie. En fonction des troubles végétatifs associés, différents spécialistes pourront être consultés (gastroentérologue, urologue). Un bilan cardiaque comprenant au moins un examen clinique, un ECG, une échographie cardiaque, un dosage de BNP et de troponine, et éventuellement un enregistrement ECG de 24h ambulatoire est réalisé tous les ans et le cas échéant, la surveillance du bon fonctionnement du pacemaker tous les 6 mois. Le bilan peut être complété à des intervalles variables en fonction de l'intensité de l'atteinte cardiaque et de son éventuelle évolutivité. En cas de transplantation hépatique, une surveillance très rapprochée est réalisée par les médecins transplantateurs. Pour ce qui concerne le centre de référence (NNERF), un suivi par psychologue est organisé à la fois sur le CHB Paul Brousse et le service de neurologie, le cas échéant complété par une prise en charge sociale, ergothérapique ou kinésithérapique.

## 7. QUELLE EST L'ÉVOLUTION DE LA NEUROPATHIE AMYLOÏDE FAMILIALE ?

Sans traitement, la maladie évolue inexorablement vers l'aggravation des déficits sensitifs et moteurs, des troubles végétatifs, et souvent une atteinte cardiaque, responsables de handicaps. La mort survient en une dizaine d'années. La transplantation hépatique peut permettre de stopper la maladie surtout si elle est réalisée précocement dans l'évolution des troubles. Elle a permis de doubler la survie des sujets avec mutation Met30 et jeunes (moins de 50 ans) à un stade précoce. Les médicaments « anti-amyloïdes » disponibles permettent de ralentir la progression de la maladie, nous ne disposons pas encore d'information sur leur impact sur la survie.



**Centre de référence national  
de l'amylose héréditaire  
et médecins / centres spécialisés**

- voir Annexes p. 84





## **La protéine sérique amyloïde A ou SAA**

C'est une protéine de l'inflammation.  
Elle est synthétisée naturellement par  
le corps lors de maladies inflammatoires.

Sa production en excès peut provoquer  
un défaut de repliement, conduisant  
à l'amylose AA.

# L'amylose AA

Dr. Sophie Georjin-Lavialle

## 1. Qu'est-ce que l'amylose AA ?

Dans l'amylose AA, c'est une protéine appelée sérum amyloïde A (SAA) qui est produite en excès par le foie. Cette protéine SAA circule en trop grande quantité dans le sang. Elle se replie mal et forme des fibrilles amyloïdes qui se déposent dans les organes.

Les organes les plus touchés par l'amylose AA sont les reins, le tube digestif (estomac et intestins), le foie et les glandes salivaires.

La protéine SAA est une protéine de l'inflammation donc toutes les situations qui entraînent de l'inflammation chronique peuvent être pourvoyeuses de production en excès de SAA. Les situations les plus fréquentes sont les infections chroniques (notamment pulmonaires), les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde,

spondyloarthrites), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les maladies auto-inflammatoires d'origine génétique, comme la fièvre méditerranéenne familiale et des causes plus rares comme certaines tumeurs.

Les symptômes rencontrés au cours de l'amylose AA sont souvent vagues et peu spécifiques au début.

Lorsque l'atteinte rénale est avancée, les patients peuvent présenter de l'œdème des chevilles, des urines mousseuses et une fatigue importante. Lorsque le tube digestif est atteint, une diarrhée peut être présente.

La complication la plus grave de l'amylose AA est l'insuffisance rénale terminale qui peut nécessiter la dialyse rénale.

## **Infections chroniques**

---

### *Infections bactériennes*

*Tuberculose  
Lèpre  
Syphilis  
Ostéomyélite  
Bronchectasies, mucoviscidose  
Infections urinaires à répétition  
Pyélonéphrite xanthogranulomateuse  
Endocardite  
Maladie de Whipple  
Infections cutanées chroniques  
Infection de prothèse  
Agammaglobulinémie,  
Hypogammaglobulinémie*

---

### *Infections à parasites ou champignons*

---

### *Infection virales*

*(VIH: virus de l'immunodéficience humaine)*

## Maladies inflammatoires associées à l'amylose AA

### Maladies inflammatoires chroniques

<i>Maladies articulaires (rhumatismales)</i>	Polyarthrite rhumatoïde Arthrite chronique juvénile Spondylarthrite ankylosante Rhumatisme psoriasique Syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) Goutte polyarticulaire
<i>Maladies inflammatoires du tube digestif</i>	Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique
<i>Maladies auto-inflammatoires génétiques</i>	Fièvre méditerranéenne familiale TRAPS Cryopyrinopathies Déficit en mévalonate kinase
<i>Maladies inflammatoires rares</i>	Maladie de Castleman Maladie de Still Syndrome de Schnitzler Dermatoses: psoriasis, épidermolyse Sarcoïdose
<i>Maladies auto-immunes</i>	Lupus érythémateux disséminé, Connectivite mixte, Polymyosite,
<i>Vascularites</i>	Maladie de Takayasu Maladie de Horton Maladie de Behçet Autres vascularites rares

**Maladies inflammatoires  
associées à l'amylose AA**

*Suite*

---

**Tumeurs**

*Tumeurs malignes*

*Cancer du rein*

*Hémopathies*

*Maladie de Hodgkin*

*Maladie de Waldenström*

---

**Obésité**

---

**Sans cause identifiée à ce jour**

---

## 2. Le diagnostic de l'amylose AA

Les symptômes de l'amylose AA peuvent faire penser à tort à des maladies plus fréquentes touchant les reins, le cœur, les poumons, le foie et ainsi retarder le diagnostic d'amylose. En effet, souvent, les patients voient plusieurs médecins avant d'arriver au diagnostic.

***La seule façon de faire le diagnostic de certitude d'amylose est de réaliser une biopsie.***

Une fois que l'on a trouvé l'amylose dans un organe, il faut savoir de quelle amylose il s'agit par des techniques complémentaires. Dans le cas de l'amylose AA, il faut rechercher dans la biopsie les dépôts de la protéine SAA. On la mesure également dans le sang pour voir si elle circule en excès. On dose également une autre protéine de l'inflammation, la C réactive protéine.

Il est également intéressant de rechercher des taux antérieurs de CRP afin de voir si elle est élevée depuis longtemps ou non. En général dans l'amylose AA, l'inflammation existe depuis plusieurs années avant d'aboutir à la formation de l'amylose.

**Dans l'amylose AA,  
voici les signes cliniques les plus  
fréquents et les anomalies biologiques  
que l'on peut voir :**

**-Au niveau des reins:** un gonflement des chevilles, des urines mousseuses, une fatigue. Une prise de sang peut montrer des signes de mauvais fonctionnement des reins.

**-Au niveau du tube digestif :** une diarrhée, du sang dans les selles, des crachats de sang, une perte d'appétit et/ou de poids.

**-Au niveau du foie:** le volume du foie peut être augmenté malgré des dosages sanguins qui peuvent être normaux ou modérément augmentés.

-Certains patients peuvent présenter un goitre de la thyroïde, du sang dans les urines en cas d'atteinte de la vessie. L'atteinte du cœur n'entraîne généralement aucun signe d'insuffisance cardiaque.

### 3. Traitement de l'amylose AA

L'objectif du traitement est de diminuer l'excès circulant dans le sang de la protéine mal repliée, la protéine SAA.

Pour éviter que l'amylose s'aggrave, il faut arrêter la production de la protéine SAA par le foie. Cela signifie qu'il faut arrêter l'inflammation, donc soigner la maladie qui entraîne l'inflammation. Pour cela, on dispose de traitements spécifiques en fonction de la maladie inflammatoire: dans la fièvre méditerranéenne familiale, par exemple, on donne de la colchicine à vie.

Les autres traitements dépendent de la maladie et peuvent comporter des antibiotiques (en cas de maladie infectieuse), des corticoïdes ou des biothérapies.

À ce jour il n'y a pas de traitement efficace qui permette de faire disparaître les fibrilles amyloïdes déjà constituées dans l'amylose AA.

Enfin, on peut parfois greffer un rein en cas d'insuffisance rénale terminale chez des patients en bon état général par ailleurs.

Le traitement préventif est très important, notamment lorsque les patients ont une maladie génétique auto-inflammatoire depuis leur enfance. Ils doivent prendre un traitement à vie contre l'inflammation pour ne pas développer l'amylose. Chaque année, l'amylose doit être recherchée par une analyse d'urine et de sang.

### 4. Suivi et évolution de l'amylose AA.

En cas d'amylose AA confirmée, le patient doit être suivi de près par le médecin qui suit sa maladie inflammatoire, son médecin traitant et un médecin spécialiste de l'amylose AA.



**Centres experts pour les malades de l'amylose AA**

- voir Annexes p. 80

## QUESTIONS

### LES PLUS FRÉQUEMMENT POSÉES PAR LES PATIENTS SUR L'AMYLOSE AA

#### **1. Pourquoi je ne ressens pas de douleur ?**

Parce qu'en règle générale, les dépôts d'amylose n'occasionnent pas de douleur. Ils se déposent silencieusement dans les organes mous, comme les reins et le tube digestif. Cela entraîne surtout de la fatigue.

#### **2. Pourquoi l'amylose ne se voit pas de l'extérieur ?**

Parce que les dépôts d'amylose se font autour des vaisseaux sanguins et dans les organes mous. Les seuls signes visibles peuvent être les conséquences de l'infiltration de la peau avec des hématomes ou bien des œdèmes des chevilles, suite au dysfonctionnement des reins. Plus rarement, les dépôts peuvent aussi survenir autour de la glande thyroïde occasionnant une augmentation de son volume et donc du cou.

#### **3. Comment ma maladie inflammatoire a pu provoquer l'amylose AA ?**

Les maladies inflammatoires lorsqu'elles ne sont pas maîtrisées entraînent la sécrétion de la protéine SAA en excès dans le sang. Cette protéine en excès a la propriété de s'agréger en fibrilles au cours du temps et d'aboutir à la formation de plaques d'amylose AA.

#### **4. Est ce que le traitement de ma maladie inflammatoire va faire disparaître mon amylose ?**

Le traitement de la maladie inflammatoire a pour objectif de faire disparaître du sang la protéine SAA et de prévenir l'apparition de nouvelles plaques d'amylose. Il permet de stabiliser l'amylose préexistante et parfois de diminuer le dysfonctionnement des reins lorsque la maladie n'est pas à un stade trop avancé.

#### **5. Est ce que je vais pouvoir arrêter la dialyse un jour ?**

Pour pouvoir arrêter la dialyse, il faut que le rein remarche. En règle générale, lorsqu'il ne fonctionne plus du tout depuis longtemps, il ne peut pas se remettre à fonctionner tout seul ; mais on peut bénéficier d'une greffe rénale dans certaines situations et ainsi arrêter la dialyse.

### **6. Est ce que je vais pouvoir être greffé(e) d'un rein ?**

On peut bénéficier d'une greffe de rein pour certaines causes d'amylose AA et si l'état du patient le permet. Lorsque la cause est une maladie génétique, que le sujet est jeune et que sa maladie inflammatoire est contrôlée, alors, dans ce cas, le patient va avoir le plus de chance de bénéficier d'une greffe rénale.

### **7. Dans l'amylose AA secondaire à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF): est-ce que je dois arrêter la colchicine ?**

Non, la colchicine doit être poursuivie aussi longtemps que la fonction rénale le permet, même à toute petite dose, car c'est le seul traitement à ce jour ayant prouvé qu'il pouvait prévenir l'apparition ou l'aggravation d'une amylose AA dans la FMF.

### **8. Est ce que l'amylose AA peut se transmettre à mes enfants ?**

L'amylose AA est dans l'immense majorité des cas une maladie secondaire à une maladie inflammatoire donc elle ne peut pas se transmettre directement à vos enfants. Par contre si vous avez une maladie inflammatoire génétique à l'origine de l'amylose AA comme la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), celle-ci peut être transmise à vos enfants. Si ces derniers ont la FMF, il faudra qu'ils prennent la colchicine à vie afin de prévenir l'apparition

de l'amylose AA et qu'un suivi biologique régulier annuel soit effectué pour rechercher une inflammation chronique et une atteinte rénale.

### **9. Est ce que je dois suivre un régime alimentaire particulier ?**

Non, sauf recommandation de votre néphrologue. Mais comme dans toutes les maladies chroniques, il faut faire attention à ne pas manger trop gras, trop sucré ni trop salé !

### **10. Est ce que je vais être pris en charge à 100% ?**

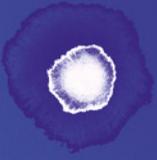
Oui, votre médecin peut demander une prise en charge à 100% pour la maladie amylose AA.

### **11. Est ce que mon espérance de vie va être raccourcie par l'amylose AA ?**

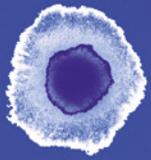
L'amylose AA est une maladie grave, surtout si l'atteinte rénale est avancée et que vous êtes dialysé. Il faut voir très régulièrement votre médecin spécialiste, le néphrologue et l'interniste qui soigne votre maladie inflammatoire afin qu'il vérifie qu'il n'y a pas d'aggravation de votre amylose. Le plus important est d'équilibrer l'inflammation chronique en soignant la maladie inflammatoire sous-jacente responsable de l'amylose AA.



*Lymphocyte B*



*Plasmocyte*



## **L'immunoglobuline ou "anticorps"**

Les plasmocytes et les lymphocytes B produisent des immunoglobulines, ou anticorps, au niveau de la moelle de tous les os.

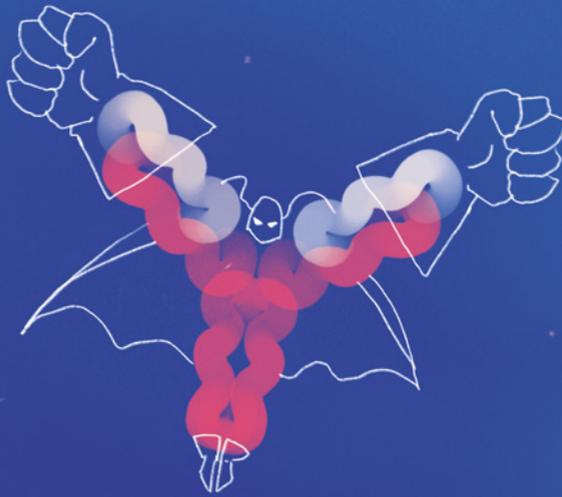
# L'amylose AL

Pr. Arnaud Jaccard

L'amylose AL (ou immunoglobulinique) est une maladie rare liée aux dépôts dans différents organes d'une partie (la chaîne légère) d'un anticorps anormal dit monoclonal sous formes de fibrilles. Les fibrilles sont insolubles et se déposent dans les organes en gênant leur fonctionnement normal.

Ces dépôts peuvent toucher tous les organes sauf le cerveau et les symptômes sont donc très variés en fonction de l'organe atteint.

On estime qu'il y a 500 à 700 nouveaux cas en France tous les ans. L'âge moyen du diagnostic est d'environ 65 ans.



*Les anticorps sont les outils de défense de l'organisme.*

### **Quelles sont les causes de la maladie ?**

Contrairement à d'autres formes d'amylose, l'amylose AL n'est pas une maladie héréditaire mais une maladie acquise.

Les plasmocytes et les lymphocytes B produisent des anticorps, ou immunoglobulines, outils de défense de l'organisme. Ils sont constitués de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, au niveau de la moelle de tous les os.

Parfois un plasmocyte ou un lymphocyte B peut devenir immortel, se multiplier et donner des clones. Tous les plasmocytes ou lymphocytes B qui en sont issus produisent donc un même anticorps qui est alors dit monoclonal. La plupart du temps cela n'a pas de conséquence mais, environ une fois sur cent, les chaînes légères — sous-parties de l'anticorps monoclonal — peuvent s'empiler les unes sur les



*Ils sont constitués de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères.*

autres pour former des fibrilles qui constituent les dépôts d'amylose.

En étudiant la moelle osseuse on peut diagnostiquer diverses maladies hématologiques, en fonction de la nature des cellules et de leur nombre. Dans 90% des cas, les cellules sont celles qui, à l'état normal, produisent les anticorps pour se défendre contre les infections : les plasmocytes. Quand elles sont peu nombreuses dans la moelle osseuse, moins de 10% des cellules, on parle **d'immunoglobuline monoclonale simple**. Quand elles représentent plus de 10% des cellules on parle de **myélome**.

**L'immunoglobuline monoclonale simple** est **un phénomène assez fréquent** dont la fréquence augmente avec l'âge et qui survient chez 5% des gens vers 60 ans et jusqu'à 10% des gens de plus de 80 ans.

**Le myélome** est un cancer hématologique bien plus rare mais quand il est associé à une amylose il n'est en général pas évolutif, ou peu actif, on parle alors de **myélome indolent**.

The image shows several antibody chains against a dark blue background. Most chains are light blue, but one central chain is highlighted in red. The chains are composed of two intertwined strands, representing heavy and light chains. Some chains are simple, while others are more complex, possibly representing different types of antibodies or their interaction with antigens.

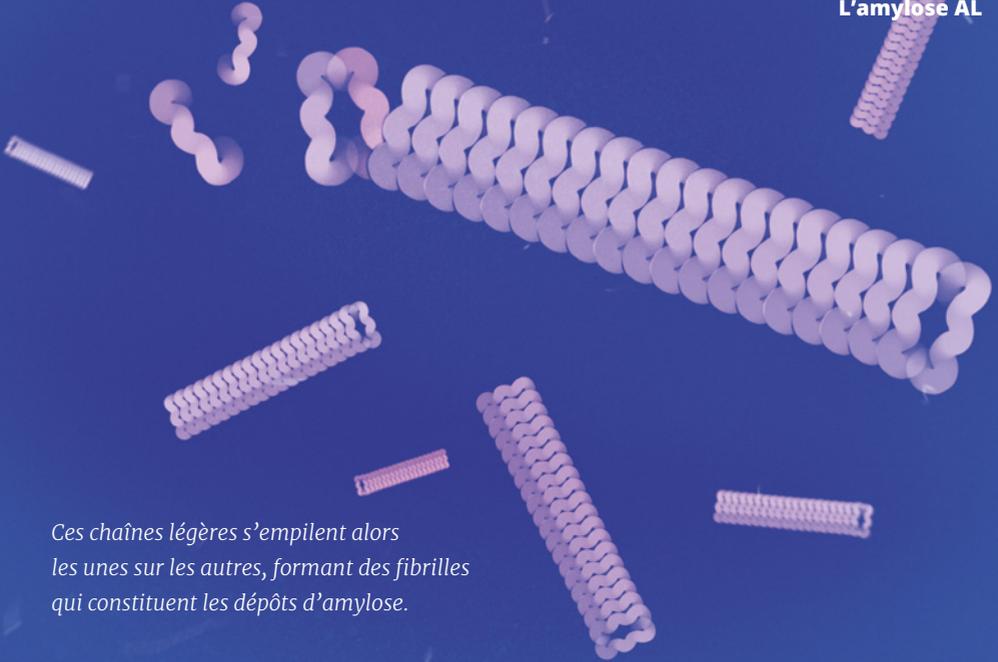
*Parfois, les plasmocytes  
et les lymphocytes B peuvent se cloner.  
Elles produisent alors des anticorps  
identiques, dit “monoclonaux”.*

*Il arrive alors que les chaînes légères  
des anticorps monoclonaux se retrouvent  
en trop grand nombre dans l’organisme.*

### **Quelles sont les manifestations de la maladie ?**

Elles sont multiples et dépendent du ou  
des organes atteints.

L’organe le plus souvent touché est le **rein**,  
chez plus de 2/3 des patients. Le rein est  
un filtre chargé d’éliminer les toxines pro-  
duites par l’organisme présentes dans le  
sang. Les dépôts d’amylose détériorent  
ce filtre qui va alors laisser passer des  
protéines qui en général ne passent pas  
dans les urines, en particulier l’albumine.  
La perte urinaire d’albumine fait baisser  
son niveau dans le sang et donne des  
œdèmes, au niveau des jambes ou plus  
disséminés. Après un certain temps d’évo-  
lution le rein va fonctionner de moins en  
moins bien et une insuffisance rénale va  
s’installer pouvant parfois rendre néces-  
saire la pratique d’une dialyse.



*Ces chaînes légères s'empilent alors les unes sur les autres, formant des fibrilles qui constituent les dépôts d'amylose.*

L'atteinte du **cœur** est l'atteinte la plus grave, présente chez environ 60% des patients. Les dépôts d'amylose vont épaissir le muscle cardiaque et le rendre moins souple. La conséquence est une atteinte cardiaque qu'on dit restrictive parce que le cœur a du mal à se remplir et le débit cardiaque va baisser entraînant une fatigue et un essoufflement, d'abord à l'effort puis au repos.

L'autre conséquence de la présence de dépôts cardiaques est la perturbation de la circulation électrique dans le cœur avec l'apparition de rythmes anormaux, trop rapides ou trop lents, voire d'arrêt cardiaque. Cela peut nécessiter la pose

d'un pacemaker, pile placée sous la peau contrôlant le rythme du cœur.

Environ 20% des patients ont une atteinte **neurologique** qui se manifeste par des sensations anormales au niveau des pieds puis des jambes, des cuisses et des mains. L'atteinte des nerfs peut aussi entraîner des troubles digestifs et une baisse de la tension artérielle quand on passe de la position couchée à la position debout entraînant une sensation de malaise et éventuellement des chutes.

Le tube digestif peut également être atteint avec des diarrhées ou une constipation et des saignements. La langue peut être le siège de dépôts d'amylose qui la rendent plus épaisse et qui peuvent modifier le goût des aliments.

La présence d'amylose au niveau des petits vaisseaux sanguins de la peau est responsable de saignements en particulier au niveau des zones qui bougent comme les paupières qui peuvent être le siège d'hématomes très évocateurs du diagnostic d'amylose.

Toutes ces formes d'amylose AL sont dites **systémiques** parce qu'elles atteignent différents organes par le dépôt des chaînes légères. Il existe également des formes d'amylose AL localisées où une petite population de cellules produit une chaîne légère monoclonale qui se dépose autour de ces cellules sans dissémination. Ces formes sont plus rares et en général moins graves, elles ont le plus souvent une seule localisation : la conjonctive de l'œil, le larynx ou les bronches, la vessie, le tube digestif etc...

## **Comment fait-on le diagnostic d'amylose AL ?**

Le diagnostic nécessite une biopsie.

L'amylose est reconnue sur les biopsies grâce à la coloration au Rouge Congo. Il faudra ensuite faire un typage pour différencier une amylose AL d'une autre forme, en particulier héréditaire.

Une fois le diagnostic d'amylose fait il faut préciser **quelle est la maladie hématologique responsable** de la production des anticorps monoclonaux et cela nécessite souvent une ponction de la moelle au niveau du sternum (myélogramme) et d'autres examens biologiques.

**Il faut ensuite faire le bilan précis** des organes atteints par l'amylose, en particulier le cœur avec une échographie cardiaque, éventuellement une IRM cardiaque, un dosage des marqueurs sanguins d'atteinte cardiaque, BNP ou NT-proBNP et troponine, un électrocardiogramme et quelquefois l'enregistrement du rythme cardiaque pendant 24 heures (Holter-ECG).

D'autres examens seront faits pour évaluer le fonctionnement du rein et du foie, dosage de la créatinine sanguine, de l'albumine, de la protéinurie, bilan hépatique. Des examens d'imageries pourront être faits, échographie abdominale ou scanner.

### Traitement de l'amylose AL.

Les traitements visent d'abord à éliminer les cellules qui fabriquent les anticorps monoclonaux par des protocoles de **chimiothérapie** le plus souvent dérivés de ceux du myélome. Les plus utilisés sont le MDex et le VCD.

Le **MDex** est une association de deux médicaments : le Melphalan (aussi appelé Alkeran) et la dexaméthasone qui est un corticoïde puissant.

Le **VCD** est une association de bortezomib (ou Velcade), de cyclophosphamide (ou Endoxan) et de dexaméthasone. Le bortezomib peut aussi être ajouté au MDex en cas de réponse insuffisante.

L'efficacité du traitement est surveillée sur le dosage des chaînes légères libres fait sur une prise de sang. Pour que les atteintes d'amylose s'améliorent il faut que **les chaînes légères baissent le plus possible**. Le test de mesure des chaînes légères libres doit être fait si possible à l'hôpital puisqu'il n'est pas remboursé et qu'il est à la charge du patient quand il est fait dans un laboratoire de ville.

Quand une bonne réponse est obtenue avec une baisse suffisante du taux des chaînes légères libres, les atteintes d'organe vont s'améliorer plus ou moins rapidement en fonction des organes et de façon différente entre les patients.

Chez les patients qui ne répondent pas (pas de baisse suffisante des chaînes légères libres) ou qui rechutent, d'autres molécules peuvent être utilisées, en particulier de la catégorie des **IMiD**. La plus utilisée est le lenalidomide (ou Revlimid) en général associé à une prise de dexaméthasone par semaine.

Plusieurs nouveaux médicaments sont en cours d'essai pour traiter les amyloses, le plus prometteur est **un anticorps monoclonal**, le Daratumumab, produit en laboratoire pour reconnaître et éliminer les plasmocytes, les cellules qui produisent les chaînes légères. Il est actuellement testé dans un protocole en France chez les patients en réponse insuffisante après traitement.

Enfin plusieurs traitements pour éliminer plus rapidement les dépôts d'amylose sont en cours de développement. Plusieurs essais thérapeutiques utilisant des anticorps reconnaissant de façon directe ou indirecte les dépôts d'amylose et susceptibles de recruter les cellules de l'immunité pour éliminer les dépôts d'amylose, ont été menés ou sont en cours. Le NEOD001 était le plus avancé mais 2 essais ayant inclus plus de 300 patients n'ont pas permis de démontrer son efficacité dans les atteintes cardiaques et le produit a été retiré par le laboratoire qui le développait. Deux autres anticorps sont en cours d'essai, en Angleterre et aux États-Unis.

### **Suivi et évolution de l'amylose AL.**

Le suivi est fondamental dans la prise en charge d'un patient avec une amylose AL.

- Un suivi pendant le traitement pour vérifier qu'il est efficace avec le dosage des chaînes légères libres dans le sang (ou de l'anticorps monoclonal si les chaînes légères ne sont pas élevées au moment du diagnostic) à chaque cycle de traitement et les différents examens biologiques pour vérifier qu'il est bien toléré.
- Un suivi après le traitement tous les deux à trois mois pour dépister une rechute avec l'augmentation des chaînes légères libres qui pourrait faire reprendre le traitement.
- Enfin, un suivi pendant et après le traitement des différents marqueurs pour rechercher une amélioration des organes atteints par l'amylose.

Le pronostic de l'amylose AL est très dépendant du type et de la gravité des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, et s'est beaucoup amélioré depuis une quinzaine d'années avec l'introduction des nouvelles molécules (bortezomib, lenalidomide etc...) qui permettent d'obtenir une réponse hématologique (c'est-à-dire sur les chaînes légères libres) chez plus de 80% des patients.

Si les patients avec les atteintes cardiaques les plus graves peuvent encore malheureusement décéder en quelques semaines, la survie des autres patients est très bonne avec le plus souvent une amélioration progressive des atteintes d'organes si le traitement a été débuté avant que des dégâts irréversibles n'aient été causés par les dépôts d'amylose.



**Centres experts français pour la prise en charge des patients avec une amylose AL : voir Annexes p. 87**

## QUESTIONS FRÉQUENTES SUR L'AMYLOSE AL

### **L'amylose AL est-elle héréditaire ?**

Non, il s'agit d'une maladie acquise qui survient quand est produit un anticorps monoclonal dont la partie appelée chaîne légère est capable de s'agréger pour former les fibrilles amyloïdes. Cela n'a pas de caractère héréditaire.

### **L'amylose AL est-elle un cancer ?**

Même si l'amylose AL est associée dans environ 40% des cas à un myélome qui est un cancer hématologique, elle n'est pas considérée comme un cancer puisqu'il n'y a pas, en général, quand il est associé à une amylose, d'évolution du myélome ou d'augmentation progressive du nombre de cellules anormales dans la moelle osseuse.

### **Pourquoi mon médecin arrête la chimiothérapie alors qu'il n'y a pas d'amélioration de mes symptômes ?**

La chimiothérapie a pour but de faire baisser au maximum le taux de chaînes légères libres dans le sang pour arrêter la formation de nouveaux dépôts d'amylose. Elle ne fait rien sur les dépôts

d'amylose déjà présents qui sont, eux, progressivement éliminés par l'organisme. Le traitement est continué assez longtemps pour faire baisser au maximum les chaînes légères et éviter que la maladie ne récidive trop vite. La durée du traitement est en général de 6 à 9 mois.

### **Mon médecin m'a dit que je n'en avais que pour 2 ans, qu'est-ce que vous en pensez ?**

Certains patients avec les atteintes cardiaques les plus graves décèdent encore rapidement mais si vous avez une bonne réponse hématologique et que vous êtes bien surveillé pour dépister les rechutes il n'y a aucune raison de penser que votre survie soit limitée.

### **Je suis très essoufflé, incapable de marcher un peu vite ou de monter des étages, à quoi cela est dû et est-ce que cela va s'améliorer avec le traitement par chimiothérapie ?**

L'essoufflement est le plus souvent dû à l'atteinte cardiaque qui gêne le remplissage du cœur et diminue le débit cardiaque qui ne peut plus augmenter lors d'un effort. Cet essoufflement peut être aggravé par les médicaments qui ralentissent trop le cœur. Lors de la prise en charge, des diurétiques sont souvent prescrits pour éliminer de l'eau par les urines et soulager le cœur avec, en général, une amélioration de l'essoufflement. Ensuite si la chimiothérapie est efficace en fai-

sant baisser les chaînes légères, il y a une amélioration rapide, puisque les chaînes légères anormales sont toxiques pour le cœur, puis une amélioration lente sur plusieurs mois correspondant à l'élimination progressive des dépôts cardiaques. Cette amélioration s'accompagne d'une baisse des marqueurs cardiaques (NT-proBNP ou BNP).

### **En combien de temps mes œdèmes vont disparaître ?**

Il peut y avoir une diminution rapide des œdèmes avec un traitement diurétique. Ensuite cela dépend de la réponse hématologique à la chimiothérapie. Si elle est bonne (réponse complète ou très bonne réponse partielle) la protéinurie diminue lentement, souvent sur plusieurs mois, entraînant une augmentation de l'albumine sanguine et une diminution des œdèmes. C'est la baisse de l'albumine qui est responsable des œdèmes et son augmentation les fait progressivement disparaître.

### **Les aliments n'ont plus aucun goût, à quoi cela est-il dû ?**

C'est la présence de dépôts d'amylose dans la muqueuse buccale qui est responsable de cette perte du goût qui touche un patient sur trois. En général le goût revient progressivement quand la réponse au traitement est bonne.

### **Quels sont les effets secondaires des traitements ?**

#### **Vais-je perdre mes cheveux ?**

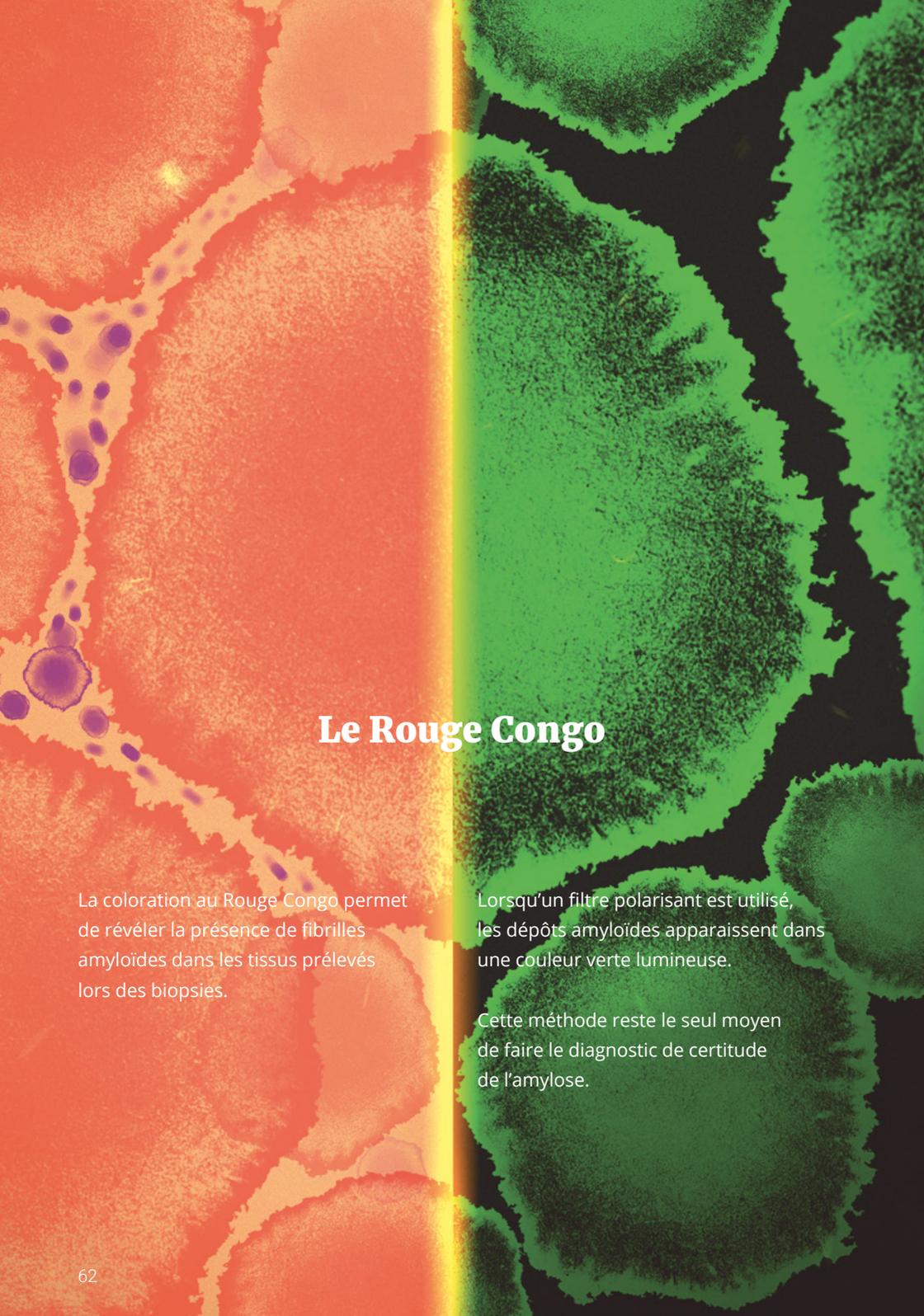
Les traitements le plus souvent utilisés sont en général bien tolérés et ne font pas perdre les cheveux. La dexaméthasone a les effets secondaires des corticoïdes : risque de diabète, d'hypertension, d'infection et difficultés pour dormir. Le melphalan peut faire baisser les globules blancs et la numération sanguine (étudiée par une prise de sang) doit être régulièrement surveillée. Le bortezomib peut être responsable de fatigue, d'une baisse des plaquettes et d'une atteinte des nerfs au niveau des extrémités des bras et des jambes, provoquant des sensations de décharge électrique ou de douleurs. Il est fait en injection sous cutanée avec quelquefois des réactions locales qui sont rarement très gênantes. Le lenalidomide et les autres molécules de la même classe (thalidomide et pomalidomide) favorisent la formation de caillots dans les veines ou les artères et doivent être accompagnés d'aspirine ou d'injections d'anticoagulants. Tous ces traitements favorisent les infections et il vous sera donné des traitements préventifs, antibiotiques ou antiviraux.

**J'ai vu sur un forum américain que le meilleur traitement était la greffe de moelle, pourquoi ne me l'a-t-on pas proposée ?**

Les traitements intensifs avec greffe de moelle sont des traitements lourds avec des risques de complications sévères dans la période qui suit la greffe. Cela reste une modalité proposée chez environ 20% des patients, les moins gravement atteints, aux États-Unis et en Allemagne. Mais en France, comme dans beaucoup d'autres pays européens, cela reste réservé à des cas particuliers. Nous pensons que les traitements utilisant les nouveaux agents sont au moins aussi efficaces et beaucoup moins dangereux.

**La recherche sur le traitement des amyloses avance-t-elle ?**

Le traitement des amyloses bénéficie de toutes les avancées faites dans le myélome. L'introduction rapide de toutes les nouvelles molécules a permis de faire passer le taux de réponse de 30% avant les années 2000 à plus de 80% maintenant, certaines comme les bortezomib semblant encore plus actives chez les patients avec une amylose. Beaucoup d'autres sont en développement. La recherche spécifique aux amyloses porte sur les moyens d'éliminer les dépôts plus rapidement que l'élimination lente naturelle. Trois anticorps qui reconnaissent les fibrilles, soit directement soit par l'intermédiaire d'une fixation sur une protéine présente dans les dépôts, la SAP, sont actuellement testés avec des résultats très prometteurs.



## Le Rouge Congo

La coloration au Rouge Congo permet de révéler la présence de fibrilles amyloïdes dans les tissus prélevés lors des biopsies.

Lorsqu'un filtre polarisant est utilisé, les dépôts amyloïdes apparaissent dans une couleur verte lumineuse.

Cette méthode reste le seul moyen de faire le diagnostic de certitude de l'amylose.

# Les amyloses localisées

Pr. Gilles Grateau

La plupart des amyloses sont caractérisées par l'atteinte de plusieurs tissus et organes, on les nomme ainsi formes systémiques ou, mieux, multisystémiques. Cependant, certaines formes d'amylose **ne concernent qu'un organe**.

Elles sont dans la très grande majorité des cas **des amyloses AL** (ou immunoglobuliniques). Le dépôt d'amylose formé de chaînes légères d'anticorps se fait ici au contact d'une prolifération de plasmocytes localisée dans un organe en particulier. Il n'y a pas de passage dans le sang de la chaîne légère d'immunoglobuline et, par conséquent, les dépôts ne se constituent pas à distance dans d'autres organes.

*Les formes localisées touchent préférentiellement certains sites : les voies aériennes supérieures et inférieures (larynx, trachée et bronches essentiellement), et le bas appareil urinaire (vessie, uretère).*

### **Comment fait-on le diagnostic des amyloses localisées ?**

Ce sont des maladies exceptionnelles et le diagnostic est rarement évoqué par les médecins qui pensent d'abord à une maladie plus fréquente notamment à une tumeur.

### **Les symptômes de ces amyloses sont en rapport avec les organes atteints :**

- *Dysphonie, avec une voix qui se modifie progressivement, toux, essoufflement pour l'atteinte des voies aériennes inférieures (trachée, bronches).*
- *Présence de sang dans les urines, difficultés à la miction, douleur du bas ventre pour les amyloses urinaires.*

Comme pour toutes les amyloses le diagnostic repose sur une biopsie des organes touchés. C'est alors le spécialiste en anatomie pathologique qui découvre sur les biopsies qu'il n'y a pas de tumeur, mais des dépôts d'amylose. Ces dépôts sont rarement caractérisés de façon précise en immunohistochimie, technique qui peut permettre de déterminer de quel type d'amylose il s'agit. L'important est de pouvoir affirmer le caractère localisé des lésions et d'être certain qu'il n'y a pas d'amylose dans d'autres organes. C'est l'examen clinique et des examens complémentaires simples qui permettent de répondre au mieux à cette question.

### **Évolution et traitement.**

L'évolution est très variable et nécessite une surveillance locale par le spécialiste de l'organe touché, par exemple otorhinolaryngologiste en cas d'amylose du larynx et une ***surveillance générale pour vérifier que l'amylose reste localisée.***

Le traitement se discute au cas par cas en fonction du retentissement de l'amylose sur les fonctions de l'organe touché. La chirurgie peut être indiquée pour enlever une partie des dépôts. Pour certaines lésions, on peut aussi utiliser la radiothérapie. Un traitement médical par voie générale est rarement indiqué. Dans certaines formes d'amylose de la vessie on peut mettre en place un traitement médical local.

# Les amyloses cardiaques

Pr. Thibaud Damy

## **Qu'est ce que l'amylose cardiaque?**

On parle d'amylose cardiaque quand le cœur ne peut plus fonctionner correctement à cause de l'accumulation en son sein de fibrilles amyloïdes. Cette infiltration cardiaque altère progressivement la structure et la fonction du myocarde. Plusieurs protéines peuvent être en cause et vont donner son nom à la maladie (ex : Amylose Cardiaque de type AL). On ne peut pas parler à priori « d'une » amylose cardiaque au singulier, puisqu'il existe plusieurs maladies pouvant conduire à la création de protéines fibrillaires.

## **Quelles sont les maladies responsables de l'amylose cardiaque ?**

Selon la protéine en cause, les autres organes atteints et le mode de transmission (héréditaire ou non) on distingue différents types d'amyloses pouvant être à l'origine d'une amylose cardiaque :

## Les maladies de l'amylose cardiaque

	<b>Type</b>	<b>Protéine concernée</b>	<b>Organes concernés</b>	<b>Cause</b>
Amyloses acquises	Amylose AL	Chaîne légère d'immunoglobuline (anticorps)	Cœur, reins, foie, nerfs	Production en excès d'immunoglobuline
	Amylose sénile	Transthyrétine	Cœur, canal carpien, appareil auditif, canal lombaire	Vieillesse
	Amylose AA	Sérum amyloïde A	Rarement le cœur, rein, foie, nerfs	Maladies inflammatoires
Amyloses héréditaires	Amylose à transthyrétine	Transthyrétine mutée	Cœur, nerfs, canal carpien, œil, rein	Mutation du gène de la transthyrétine
	Autres protéines mutées	Fibrinogène, ApoAI, ApoAII, Gelsoline, Lysozyme...	Variable selon la maladie	Mutation du gène de la protéine concernée

Les principaux types d'amylose atteignant le cœur sont l'amylose AL, l'amylose sénile et certaines amyloses héréditaires, dont l'amylose à transthyrétine.

Ainsi l'amylose cardiaque peut être isolée ou s'intégrer dans une maladie atteignant plusieurs autres organes, et donc être associée à de nombreux symptômes.

## **Quelles sont les manifestations de l'amylose cardiaque ?**

Les manifestations cliniques de la maladie sont dues à deux atteintes distinctes du cœur par le dépôt amyloïde : celle du muscle cardiaque et celle du rythme et de la conduction cardiaque.

### **Les dépôts dans le muscle cardiaque.**

Ils sont responsables d'un épaissement du cœur, appelé « hypertrophie myocardique ». Ceci a pour conséquence l'apparition d'une rigidité importante entraînant une limitation de la capacité du cœur à se remplir. Plus tardivement le cœur a du mal à se contracter. Ceci est à l'origine d'une baisse du débit cardiaque, occasionnant différents symptômes dits « d'insuffisance cardiaque » :

- Essoufflement à l'effort puis au repos (à la parole ou lorsque l'on est allongé).
- Fatigue à l'effort puis au repos.
- Rétention d'eau / œdèmes, notamment au niveau des jambes et prise de poids.
- Palpitations.

### **Les dépôts dans le circuit électrique.**

Ils perturbent le rythme du cœur, le rendant trop rapide ou trop lent, et peuvent même conduire à un arrêt cardiaque. Cette atteinte peut nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque (« pacemaker ») sous la peau qui permet de contrôler le rythme ou d'un défibrillateur. Les symptômes résultant de ces perturbations peuvent comprendre :

- Malaises
- Syncopes
- Palpitations

## Comment fait-on le diagnostic de l'amylose cardiaque ?

L'amylose cardiaque est recherchée dans **deux types de situation:**

a. **Devant des symptômes** comme décrits ci-contre. Certains examens permettent alors de montrer les atteintes cardiaques évocatrices d'amylose cardiaque. L'épaississement cardiaque, ou hypertrophie myocardique, est mise en évidence par l'échocardiographie trans-thoracique et l'IRM cardiaque. L'atteinte du rythme cardiaque est quant à elle montrée par un électrocardiogramme standard (ECG - enregistrement des signaux électriques du cœur) et prolongé, aussi appelé Holter-Electrocardiogramme (Holter ECG). Lorsque ces atteintes sont mises en évidence il faut alors prouver le dépôt amyloïde par une biopsie. Le cœur est alors le premier ou le seul organe atteint par l'amylose.

b. **Chez un patient atteint** d'amylose connue, lorsqu'il développe des symptômes évocateurs ou dans le cadre du dépistage annuel de l'atteinte cardiaque. On utilise là encore l'échocardiographie, l'IRM cardiaque, l'ECG et le Holter ECG.

Le diagnostic formel d'amylose est posé sur la mise en évidence du dépôt sur une pièce de biopsie. Dans le cas où l'atteinte cardiaque apparaît au cours de l'évolution d'une amylose déjà connue la biopsie n'est pas toujours renouvelée.

L'amylose est reconnue sur les biopsies grâce à la coloration Rouge Congo. Il faut ensuite faire un typage pour différencier les différents types d'amylose.

Les dépôts amyloïdes à transthyrétine (amylose sénile ou amylose TTR héréditaire) peuvent être révélés par un examen d'imagerie nucléaire appelé scintigraphie DPD/HMDP. Leur mise en évidence ne dispense cependant pas toujours d'une biopsie.

Une fois l'amylose diagnostiquée, il faut faire le **bilan précis des organes atteints**, variable selon le type.

*Un diagnostic **précoce et précis** est essentiel pour assurer une bonne prise en charge.*

### **Traitement de l'amylose cardiaque.**

Le traitement proposé dépend du type d'amylose et des symptômes associés. La prise en charge comprend deux grands types de traitements : ceux visant à améliorer les symptômes et prévenir les complications et ceux visant à stopper la formation des fibrilles amyloïdes.

### **Les traitements visant à améliorer les symptômes.**

Les traitements symptomatiques, ne sont pas propres aux amyloses. Les symptômes d'insuffisance cardiaque sont traités par des diurétiques (tels que le FUROSEMIDE) et un régime pauvre en sel. Les troubles du rythme cardiaque, liés à la défaillance électrique, peuvent être traités ou prévenus par un stimulateur cardiaque (« pacemaker »). Par ailleurs certains médicaments peuvent aggraver les symptômes et doivent être arrêtés : il s'agit par exemple des bêtabloquants

(médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque) ou des vasodilatateurs (médicaments qui dilatent les vaisseaux). Enfin dans certains cas où le cœur devient très rigide et ne peut plus se contracter, le sang stagne et crée des caillots qui peuvent aller boucher des artères à distance du cœur, occasionnant par exemple un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une embolie pulmonaire. Pour prévenir ce type de complications le médecin peut prescrire un traitement anticoagulant pour fluidifier le sang.

### **Les traitements anti-amyloïdes.**

Les amyloses cardiaques à transthyrétine qu'elles soient héréditaires ou sauvages (appelées également séniles) bénéficient désormais d'un traitement. Il s'agit du Tafamidis (Vyndaqel®). Il permet d'améliorer la survie de 30% et de réduire les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque de 32%. C'est un grand progrès. Ce médicament peut être prescrit actuellement dans le cadre d'une procédure d'accès précoce - avant autorisation d'accès au marché - par les centres hospitaliers spécialisés dans l'amylose.

Des études sont en cours ou vont débiter afin d'évaluer d'autres traitements dans l'amylose TTR cardiaque.

En particulier avec des médicaments qui ont été mis au point pour contrôler et réduire l'expression du gène de la transthyrétine, et qui bénéficient d'une AMM dans la polyneuropathie amyloïde familiale et également un traitement par immunothérapie pour retirer les dépôts d'amylose TTR.

### **Suivi et évolution de l'amylose cardiaque.**

Le suivi est fondamental dans la prise en charge d'un patient avec une amylose. Ses objectifs sont de surveiller la progression de l'atteinte cardiaque, de s'assurer de l'efficacité et de l'absence de toxicité des médicaments mis en place et de détecter précocement les atteintes d'autres organes. Cela implique un examen clinique détaillé répété, des examens d'imagerie (Echographie, IRM) et des examens biologiques (dosage des chaînes légères libres dans le sang, marqueurs cardiaques : BNP, NT-proBNP ; marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, micro-albuminurie, bandelette urinaire).

La fréquence de consultation est variable : annuelle ou biannuelle en cas de pathologie stable, plus rapprochée en cas de mauvais contrôle de la maladie ou de modifications thérapeutiques à réévaluer. Le pronostic de l'amylose cardiaque dépend largement du type d'amylose en cause et des autres organes atteints. Quoiqu'il en soit l'amylose cardiaque constitue une atteinte grave. Toutefois lorsqu'elle est identifiée et prise en charge à temps sa progression peut être stoppée de manière prolongée. Dans certains cas une amélioration progressive de l'atteinte cardiaque est même possible si le traitement a été débuté avant que des dégâts irréversibles n'aient été causés par les dépôts d'amylose.



### **Centre de référence national des amyloses cardiaques et filière CARDIOGEN**

- voir Annexes p. 87

LES 10 QUESTIONS LES PLUS FRÉQUEMMENT POSÉES SUR LES AMYLOSES CARDIAQUES.

**1. On suspecte une amylose cardiaque, pourquoi faire des examens ?**

Il est important d'aller jusqu'au diagnostic formel car l'atteinte cardiaque amyloïde est due à plusieurs maladies (amyloses) très différentes pour lesquelles la prise en charge thérapeutique va différer.

Le diagnostic d'amylose cardiaque va donc entraîner une prise en charge spécifique en fonction du type d'amylose pour lutter contre l'infiltration des organes par les fibrilles amyloïdes.

Le diagnostic d'amylose cardiaque va également nécessiter une prise en charge cardiologique particulière différente du traitement classique de l'insuffisance cardiaque. Cette prise en charge va impliquer de revoir le traitement cardiologique et prévenir les complications de cette maladie qui sont malheureusement très fréquentes.

Dans les amyloses cardiaques, la prévention des complications est fondamentale !

**2. Je suis âgé, mon proche est âgé... Quel est l'intérêt d'aller jusqu'au bout du bilan ?**

Le bilan est indiqué à partir du moment où le diagnostic va changer la prise en charge. C'est le cas dans cette maladie en cas d'atteinte cardiaque.

Si le diagnostic est fait notamment chez un patient avec des antécédents cardiologiques, la première étape va être de revoir la totalité du traitement en cours et d'arrêter les médicaments potentiellement néfastes ou inutiles. Puis il va falloir proposer les traitements qui peuvent prévenir les complications. Il n'y a donc pas d'âge limite pour cela.

L'amylose cardiaque est plus fréquente chez le sujet de plus de 60 ans notamment dans les formes à transthyrétine. Pour autant la pathologie peut être héréditaire et donc le bilan pourra avoir des conséquences pour toute la famille (frères, sœurs, enfants, cousins...).

Même à 90 ans, je peux avoir une amylose à transthyrétine héréditaire. Le diagnostic d'amylose sauvage ou sénile ne peut donc se faire qu'en cas d'analyse du gène de la transthyrétine réalisée où aucune mutation n'aura été détectée.

### **3. Pourquoi aller dans un centre spécialisé, j'ai un hôpital à côté de chez moi ?**

Les amyloses cardiaques sont des maladies nouvelles pour les cardiologues dont la prise en charge et les traitements évoluent jour après jour et très rapidement. Il existe beaucoup de maladies cardiaques rares et les médecins ne peuvent pas les connaître toutes, ni suivre les dernières nouveautés thérapeutiques. D'autre part, le diagnostic des différents types d'amyloses cardiaques ainsi que leur prise en charge n'est pas facile. Tout cela nécessite une prise en charge multidisciplinaire dans les centres experts.

Dans un centre spécialisé, le cardiologue que vous consulterez connaîtra la maladie, sera au courant des dernières avancées et vous proposera le meilleur traitement au moment où vous le rencontrerez. Vous ne serez pas obligé de le suivre par la suite et il pourra se mettre en relation avec votre médecin pour l'aider dans votre prise en charge. S'il vous connaît, il aura toutes les informations nécessaires pour prendre les bonnes décisions.

### **4. On m'a déjà fait des examens (échocardiographie, prise de sang...), pourquoi en refaire dans le centre de référence ?**

Votre médecin expert sera sûrement amené à refaire quelques examens que vous avez déjà réalisés. La plupart des examens que vous avez réalisés avant d'arriver au centre expert étaient pour identifier l'amylose parmi des centaines d'autres maladies cardiaques. Les examens ne pouvaient donc pas se focaliser à l'amylose.

Dans le centre de référence, tous les médecins ont l'habitude de voir des amyloses cardiaques et tirent beaucoup d'informations des examens réalisés au sein du centre. Les examens que nous réalisons sont très poussés, dédiés à l'amylose et réalisés pour répondre à des questions spécifiques et précises pour nous guider au mieux dans votre prise en charge.

Chaque patient atteint d'amylose cardiaque est différent et nécessite un traitement personnalisé.

### **5. On me propose une biopsie cardiaque, n'est-ce pas trop risqué ?**

La biopsie cardiaque est un examen de deuxième intention, si votre médecin vous l'a proposé c'est qu'il ne pouvait malheureusement pas faire autrement pour identifier la cause de votre maladie ou adapter votre traitement.

Cet examen se fait sous anesthésie locale. Le médecin va rentrer un petit cathéter (équipé d'une pince microscopique) dans une veine du cou ou de l'aîne. Vous ne sentirez que l'anesthésie. Le cathéter sera poussé jusqu'au cœur en suivant vos vaisseaux. Vous ne sentirez rien de particulier. La pince sera déployée et un petit fragment de la taille d'une tête épingle sera retiré. Les complications sont rares mais nulles. C'est pourquoi il est nécessaire de discuter avec le médecin le rapport bénéfice/risque.

### **6. Quelle est la différence entre insuffisance cardiaque et amylose cardiaque ?**

L'insuffisance cardiaque est un syndrome qui regroupe beaucoup de maladies dont l'amylose cardiaque. On est insuffisant cardiaque quand le cœur n'arrive pas à assurer sa fonction de pomper le sang vers les organes à l'effort ou au repos. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque peuvent donc concerner plusieurs maladies. Le traitement de l'insuffisance cardiaque est basé sur des recommandations européennes de l'insuffisance cardiaque. Grâce à ces recommandations la prise en charge de l'insuffisance cardiaque a nettement progressé et s'est uniformisée dans toute l'Europe. Malheureusement, l'amylose est un cas particulier et il est difficile de transposer ces recommandations à la prise en charge particulière des amyloses.

### **7. Quelles sont les conséquences pour mon cœur de l'atteinte amyloïde ?**

L'infiltration amyloïde peut aller jusqu'à tripler l'épaisseur du cœur. En fonction du type d'amylose toutes les parois du cœur peuvent être touchées. Les dépôts d'amyloses entourent les cellules cardiaques et les isolent bloquant ainsi leur fonctionnement.

Le cœur va être atteint dans sa fonction principale qui est d'amener le sang aux organes. Un des symptômes le plus fréquent est donc l'essoufflement à l'effort puis au repos. Le cœur malade va entraîner une réaction paradoxale de l'organisme sous perfusé, qui va, dans l'idée d'augmenter sa perfusion, retenir l'eau et sel. D'où une rétention hydrosodée importante qui peut atteindre plusieurs kilos et la survenue d'œdèmes qui prédominent au niveau des jambes et du ventre.

L'amylose peut également toucher les cellules électriques du cœur. Les conséquences sont la survenue de pauses qui peuvent aller jusqu'à l'arrêt du cœur, un emballement du cœur, la non accélération de la fréquence cardiaque à l'effort et la diminution progressive de la fréquence cardiaque au repos.

L'amylose peut également abîmer les valves cardiaques et entraîner fuites et rétrécissement valvulaire (rétrécissement aortique).

L'amylose peut également toucher le péricarde et entraîner un afflux de liquide autour du cœur.

### **8. Pourquoi les bêtabloquants sont dangereux pour mon cœur amyloïde ?**

Tous les médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque sont dangereux dans l'amylose. Les bêtabloquants sont le plus souvent discutés car ils sont un des meilleurs traitements de l'insuffisance cardiaque. Malheureusement ce n'est pas le cas dans l'amylose, sauf cas particulier.

Le cœur amyloïde est en effet très rigide. Tellement rigide qu'il a du mal à se remplir et que son volume contenu, qui va être éjecté dans la circulation, rétrécit au fur et à mesure que le cœur grossit. Or, le débit cardiaque est dépendant du nombre de battements par minute et du volume éjecté à chaque battement. Donc, si vous diminuez votre fréquence cardiaque tout en ayant un volume fixe (imposé par la rigidité cardiaque dans l'amylose), vous diminuerez d'autant le débit cardiaque. Il est donc important d'adapter la fréquence cardiaque à la sévérité de l'atteinte cardiaque. C'est d'autant plus important qu'avec le temps, la fréquence cardiaque se ralentit du fait de l'atteinte électrique.

Les bêtabloquants ont également la propriété de diminuer la contraction des cardiomyocytes et de diminuer la conduction intracardiaque. Or c'est également ce que l'on souhaite préserver dans l'amylose.

### **9. Pourquoi doit-on me poser un pacemaker ou un défibrillateur ?**

L'amylose peut toucher les cellules électriques du cœur. Les conséquences sont la survenue de pauses qui peuvent aller jusqu'à l'arrêt du cœur, un emballement du cœur, la non accélération de la fréquence cardiaque à l'effort et la diminution progressive de la fréquence cardiaque au repos.

Il existe beaucoup de types différents de matériels électriques implantables. Les pacemakers permettent d'écouter le cœur et de le stimuler si besoin. Les défibrillateurs en cas d'emballement rapide du cœur peuvent délivrer un choc électrique au cœur et calmer les cellules cardiaques excitées.

### **10. Je suis atteint d'amylose cardiaque, quel est mon devenir ?**

L'atteinte cardiaque est un élément clef du pronostic des amyloses. Il est effectivement difficile de vivre sans cœur. C'est pourquoi, en cas d'atteinte cardiaque, il est essentiel de le préserver au mieux et d'optimiser son fonctionnement. Les cardiologues des centres experts sont là pour vous aider.

Il ne faut pas oublier que chaque patient est particulier dans le cadre des amyloses et que les traitements et la prise en charge évoluent très rapidement.

Enfin pour les patients les plus sévères, il est possible dans certains cas d'envisager une greffe cardiaque, c'est-à-dire un remplacement du cœur.





# Annexes

Toutes les ressources pour vous aider  
à construire votre parcours de patient

	<b>Les centres experts :</b>
p. 80 -	Amylose AA
p. 84 -	Amylose héréditaire TTR
p. 87 -	Amylose AL
p. 87 -	Amyloses Cardiaques
p. 88 -	<b>L'Association Française Contre l'Amylose</b>



## **Les centres de référence des amyloses d'origine inflammatoire.**

Ces centres font partie de la Filière nationale des maladies AutoImmunes et AutoInflammatoires Rares (**FAI2R**).

Cette filière comporte sept centres de référence consacrés aux maladies immuno-inflammatoires répartis en métropole et dans les DOM-TOM. Dans chacun de ces centres existent des correspondants médicaux spécialistes formés à la prise en charge des amyloses inflammatoires. Ils sont à même de diagnostiquer la maladie et d'assurer un suivi régulier.

Il est proposé lors de la découverte de la maladie pour chaque nouveau cas en France, de prendre contact avec **le centre de référence national CERAIF** à l'hôpital Tenon pour une consultation initiale où seront discutés l'ensemble des aspects de la maladie (traitement anti-amyloïde, dépistage génétique si besoin, bilan d'étendue de la maladie et éventuels essais cliniques en cours).

Pour tout renseignement sur la prise en charge des patients : <https://sites.google.com/site/ceraiftenon/home>

---

## **Les centres de référence pour l'amylose d'origine inflammatoire**

### **CENTRE NATIONAL**

**CEREMAIA**, *Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire*  
**Hôpital TENON, bâtiment Gabriel**  
*Service de médecine interne*  
4 Rue de la Chine, 75020 Paris  
**Dr. Sophie Georgin-Lavialle**  
[sophie.georgin-lavialle@aphp.fr](mailto:sophie.georgin-lavialle@aphp.fr)

01 56 01 72 04

**Pr. Gilles Grateau**  
[gilles.grateau@aphp.fr](mailto:gilles.grateau@aphp.fr)  
01 56 01 60 77

### **HAUTS-DE-FRANCE**

**CHU de Lille, Hôpital Claude Huriez**  
*Rue Michel Polonovski*  
59037 Lille Cedex  
**Pr. Eric Hachulla**  
*Maladies du sang et médecine interne*  
03 20 44 50 48  
[ehachulla@chru-lille.fr](mailto:ehachulla@chru-lille.fr)

**CHU d'Amiens-Picardie, Site Nord**

Place V. Pauchet  
80054 Amiens cedex 1

**Pr. Pierre Duhaut**

Médecine interne  
03 22 66 82 30  
[duhaut.pierre@chu-amiens.fr](mailto:duhaut.pierre@chu-amiens.fr)

**NORMANDIE****CHU de Caen**

Avenue de la Côte de Nacre  
14033 Caen Cedex

**Pr. Achille Aouba**

Médecine interne  
02 31 06 45 84  
[aouba-a@chu-caen.fr](mailto:aouba-a@chu-caen.fr)

**CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle**

1 rue de Germont, 76000 Rouen

**Pr. Hervé Levesque**

Médecine interne et rhumatologie  
02 32 88 90 03  
[herve.levesque@chu-rouen.fr](mailto:herve.levesque@chu-rouen.fr)

**CENTRE - VAL DE LOIRE****CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau**

2 boulevard Tonnellé  
37044 Tours Cedex 9

**Dr. Elizabeth Diot**

Médecine interne  
02 47 47 98 15 - 02 47 47 37 15  
[ediot@med.univ-tours.fr](mailto:ediot@med.univ-tours.fr)

**CHU d'Angers**

4 rue Larrey, 49933 Angers

**Dr. Christian Lavigne**

Médecine interne  
02 41 35 77 00  
[chlavigne@chu-angers.fr](mailto:chlavigne@chu-angers.fr)

**CHU de Nantes, Hôtel Dieu**

1 place Alexis Ricordeau, 44903 Nantes

**Pr. Mohamed Hamidou**

Médecine interne  
02 40 08 31 46  
[mohamed.hamidou@chu-nantes.fr](mailto:mohamed.hamidou@chu-nantes.fr)

**BOURGOGNE - FRANCHE - COMTÉ****CHU de Dijon Bourgogne**

2 Bd. Mal de Lattre de Tassigny,  
BP 1542, 21034 Dijon cedex

**Pr. Bernard Bonnotte**

Médecine interne  
03 80 29 34 32  
[bernard.bonotte@chu-dijon.fr](mailto:bernard.bonotte@chu-dijon.fr)

**CHRU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz**

2 boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex

**Pr. Nadine Magy-Bertrand**

Médecine interne  
03 81 66 82 33  
[medecine-interne@chu-besancon.fr](mailto:medecine-interne@chu-besancon.fr)  
[nadine.magy-bertrand@univ-fcomte.fr](mailto:nadine.magy-bertrand@univ-fcomte.fr)

## GRAND EST

### **CHRU de Nancy, Hôpital de Brabois**

Allée du Morvan

54511 Vandœuvre-Lès-Nancy

#### **Pr. Denis Wahl**

Unité de médecine interne, thromboses,  
maladies vasculaires

03 83 15 36 14

[d.wahl@chru-nancy.fr](mailto:d.wahl@chru-nancy.fr)

### **CHU de Reims, Hôpital Robert Debré**

Avenue du Général Koenig

51092 Reims Cedex

#### **Pr. Jean-Loup Pennaforte**

Médecine interne

03 26 78 71 40

[jlpennaf@chu-reims.fr](mailto:jlpennaf@chu-reims.fr)

## NOUVELLE-AQUITAINE

### **CHU de Bordeaux, groupe hospitalier Pellegrin**

Place Amélie Raba-Léon

33000 Bordeaux

#### **Pr. Patrick Blanco**

Service d'immunologie  
et d'immunogénétique

05 56 79 56 45

[patrick.blanco@ch-bordeaux.fr](mailto:patrick.blanco@ch-bordeaux.fr)

### **CHU de Limoges - Dupuytren**

2 avenue Martin Luther King

87042 Limoges cedex 1

#### **Pr. Anne-Laure Fauchais**

Médecine interne

05 55 05 66 41

[anne-laure.fauchais@unilim.fr](mailto:anne-laure.fauchais@unilim.fr)

## **CHU de Poitiers**

2 rue de la milétrie

86 021 Poitiers cedex

#### **Pr. Pascal Roblot**

Médecine interne et infectieuse

05 49 44 44 22

[p.robplot@chu-poitiers.fr](mailto:p.robplot@chu-poitiers.fr)

## BRETAGNE

### **CHU de Rennes, Hôpital Sud**

16 boulevard de Bulgarie, BP 90347

35203 Rennes

#### **Pr. Patrick Jego**

Médecine interne

02 99 26 71 28

[patrick.jego@chu-rennes.fr](mailto:patrick.jego@chu-rennes.fr)

## AUVERGNE-RHÔNE-ALPES

### **CHU de Lyon, Hôpital Édouard Herriot**

5 place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03

#### **Pr. Arnaud Hot**

Médecine interne – Pathologie vasculaire

04 72 11 75 71

[arnaud.hot@chu-lyon.fr](mailto:arnaud.hot@chu-lyon.fr)

### **CHU de Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied**

58 rue Montalembert

63003 Clermont-Ferrand cedex 1

#### **Pr. Olivier Aumaitre**

Médecine interne

04 73 75 14 40

[oaumaitre@chu-clermontferrand.fr](mailto:oaumaitre@chu-clermontferrand.fr)

**CHU de Grenoble, Hôpital Nord**

CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9

**Pr. Laurence Bouillet**

Médecine interne

04 76 76 68 98

[lbouillet@chu-grenoble.fr](mailto:lbouillet@chu-grenoble.fr)

**PROVENCES ALPES CÔTE D'AZUR****CHU de Marseille, Hôpital de la Timone**

264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

**Pr. Jean-Robert Harle**

Médecine interne

04 91 38 60 33

[jharle@ap-hm.fr](mailto:jharle@ap-hm.fr)

**CHU de Nice, Hôpital de l'Archet 1**

151, route de Saint-Antoine de Ginestière

BP 3079, 06202 Nice Cedex 3

**Pr. Jean-Gabriel Fuzibet**

Médecine interne

04 92 03 58 23

[fuzibet.jg@chu-nice.fr](mailto:fuzibet.jg@chu-nice.fr)

**OCCITANIE****CHU de Toulouse, Hôpital de Rangueil**

1, Avenue Jean Poulhes TSA 50032

31059 Toulouse cedex 9

**Pr. Dominique Chauveau**

Néphrologie

05 61 32 32 79

[pourrat.j@chu-toulouse.fr](mailto:pourrat.j@chu-toulouse.fr)

**CHRU de Montpellier, Hôpital Saint Éloi**

80, avenue Augustin Fliche

34295 Montpellier cedex 5

**Pr. Alain Le Quellec**

Médecine interne - Rhumatologie

04 67 33 73 32

[a-lequellec@chu-montpellier.fr](mailto:a-lequellec@chu-montpellier.fr)

**MARTINIQUE****CHU Fort de France**

BP 632, 97261 Fort De France

**Pr. Serge Arfi**

Médecine interne

0596 55 22 55

[serge.arfi@chu-fortdefrance.fr](mailto:serge.arfi@chu-fortdefrance.fr)

**ÎLE DE LA RÉUNION****CHR Réunion, site CH Félix Guyon****Dr. Jean-Luc Yvin**

Médecine interne

02 62 90 54 50

02 62 90 54 56

[jean-luc.yvin@chr-reunion.fr](mailto:jean-luc.yvin@chr-reunion.fr)

# ATTR

## Héréditaire

### **Le centre de référence national de l'amylose héréditaire**

Le centre de référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales et Autres Neuropathies Périphériques Rares fait partie de la Filière nationale des maladies NEuroMUSculaires **FILNEMUS**.

Cette filière comporte une quinzaine de centres de référence consacrés aux maladies neuromusculaires rares répartis en métropole et dans les DOM-TOM. Dans chacun de ces centres existent des équipes pluridisciplinaires de correspondants médicaux spécialistes, formés à la prise en charge des Neuropathies Amyloïdes Familiales.

Ils sont à même de réaliser un dépistage génétique et d'assurer un suivi régulier. Il est proposé lors de la découverte de la maladie pour chaque nouveau cas en France, de prendre contact avec le centre

de référence national NNERF à Bicêtre pour une consultation initiale où seront discutés l'ensemble des aspects de la maladie (traitement anti-amyloïde, conseil génétique, bilan d'étendue de la maladie et éventuels essais cliniques en cours).

---

### **Les centres de référence pour les neuropathies amyloïdes familiales**

#### **CENTRE NATIONAL**

#### **CHU Bicêtre, CRMR**

*Service neurologie*

*78 rue du Général Leclerc*

*94275 Le Kremlin Bicêtre cedex*

**Coordinateur:** Pr. David Adams

[david.adams@aphp.fr](mailto:david.adams@aphp.fr)

*01 45 21 31 59*

**Neurologues:** Pr. David Adams,

*Dr. Cécile Cauquil, Dr. Cécile Labeyrie*

**Cardiologues:** Pr. Michel Slama,

*Dr. Syvlie Dinanian, Dr. Vincent Algalarrondo*

## NORD

### **CHU de Lille Pierre Swynghdauw**

Rue André Verhaegue, 59037 Lille cedex

**Coordinateur:** Pr. André Thevenon,  
[andre.thevenon@chru-lille.fr](mailto:andre.thevenon@chru-lille.fr)

03 20 44 58 08

**Neurologues:** Pr. P. Vermersch, Dr. C. Tard,  
Dr. E. Hachulla

**Cardiologues:** Pr. Nicolas Lamblin,  
Dr. Pascal Degrotte

## PAYS DE LOIRE

### **CHU Hôtel Dieu**

Laboratoire d'exploration fonctionnelle,  
44093 Nantes cedex

**Coordinateur:** Pr. Yann Pereon,  
[yann.pereon@univ-nantes.fr](mailto:yann.pereon@univ-nantes.fr)

02 40 08 36 17

**Neurologue:** Dr. Armelle Magot

**Cardiologue:** Dr. Jean-Noël Trochu

## ALSACE

### **CHU Hôpital Hautepierre**

Service neurologique

91 avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex

**Coordinateur:** Pr. Ch. Tranchant  
[christine.tranchant@chru-strasbourg.fr](mailto:christine.tranchant@chru-strasbourg.fr)

03 88 12 85 59

**Neurologue:** Dr. Andoni Echaniz-Laguna

**Cardiologue:** Dr. Hélène Kremer

## AQUITAINE

### **Hôpital Haut-Levêque**

Service neurologique

Avenue Magellan, 33604 Pessac cedex

**Coordinateur:** Dr. Guilhem Sole  
[guilhem.sole@chu-bordeaux.fr](mailto:guilhem.sole@chu-bordeaux.fr)

05 57 65 61 19

**Neurologue:** Dr. Guilhem Sole

**Cardiologue:** Dr. Patricia Reant

## LIMOUSIN

### **CHU Dupuytren**

2 avenue Martin Luther King

87042 Limoges cedex

**Coordinateur:** Pr. Laurent Magy  
[laurent.magy@unilim.fr](mailto:laurent.magy@unilim.fr)

05 55 05 86 74

**Neurologue:** Pr. Laurent Magy

**Cardiologue:** Pr. Dania Mohty

## AUVERGNE-RHÔNE-ALPES

### **Hôpital de la Croix-Rousse**

Service neurologique

103 Grande Rue de la Croix-Rousse

69004 Lyon cedex

**Coordinateur:** Pr. Jean-Christophe Antoine  
[j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr](mailto:j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr)

04 72 35 71 64

**Neurologues:** Dr. Philippe Petiot,

Dr. Christophe Vial

**Cardiologues:** Dr. Guy Durand De Gevigney,  
Pr. Philippe Chevalier

**Centre Hospitalier La Tronche**

Fédération de neurologie

BP 217, 38043 Grenoble

**Coordinateur:** Pr. Jean-Christophe Antoine

[j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr](mailto:j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr)

04 76 76 61 61

**Neurologue:** Dr. Emeline Lagrange

**Cardiologues:** Dr. Murielle Salvat,

Dr. Gilles Barone-Rochette

**Hôpital Nord St-Étienne**

Service neurologie

Bd. A. Raymond, 42055 St-Étienne cedex 2

**Coordinateur:** Pr. Jean-Christophe Antoine,

[j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr](mailto:j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr)

04 77 12 78 05

**Neurologue:** Pr. Jean-Christophe Antoine

**Cardiologue:** Pr. Antoine Dacosta

**PROVENCE ALPES CÔTE D'AZUR****Hôpital l'Archet 1**

Service neurologique

151 route St-Antoine de Ginestière

06200 Nice

**Coordinateur:** Pr. Claude Desnuelle

[desnuelle.c@chu-nice.fr](mailto:desnuelle.c@chu-nice.fr)

04 92 03 57 57

**Neurologues:** Dr. Claude Desnuelle,

Pr. Sabrina Sacconi

**Cardiologue:** Dr. Fabien Squara

**CHU La Timone**

Service neurologie

264 rue St-Pierre, 13385 Marseille cedex

**Coordinateur:** Pr. Jean Pouget

[jean.pouget@ap-hm.fr](mailto:jean.pouget@ap-hm.fr)

04 91 38 65 78

**Neurologue:** Pr. Shahram Attarian

**Cardiologue:** Pr. Pierre Ambrosi

**MARTINIQUE****CHU Zoda Quitman**

Service de Neurologie

BP 632, 97261 Fort De France cedex

**Coordinateur:** Dr. Rémi Bellance

+5 96 55 22 61

**Neurologue:** Dr. Aissatou Signate

**Cardiologue:** Dr. Jocelyn Inamo

**ÎLE DE LA RÉUNION****CH Sud Réunion St-Pierre**

BP 350, 97448 St-Pierre cedex

**Coordinateur:** Dr. Ariane Choumert,

[ariane.choumert@chr-reunion.fr](mailto:ariane.choumert@chr-reunion.fr)

02 62 71 68 67

**Neurologue:** Dr. Ariane Choumert

**Cardiologue:** Dr. Xavier Ranouil

# AL

# A

## Cardiaques

---

### **Centres experts français pour la prise en charge des patients avec une amylose AL.**

La liste des centres experts, ainsi que beaucoup de renseignements concernant la prise en charge des patients avec une amylose AL, est disponible sur notre site internet :

<http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/>

Ces centres font partie de la filière nationale : Maladies Rares Immuno-Hématologiques, **MaRIH**.

---

### **Le centre de référence national des amyloses cardiaques et la filière CARDIOGEN.**

Le Centre de Référence National des amyloses cardiaques fait partie de la filière nationale **CARDIOGEN** regroupant des centres spécialisés dans les cardiomyopathies et les troubles du rythme héréditaires ou rares.

Cette filière comporte de nombreux centres de référence consacrés aux maladies cardiaques héréditaires ou rares répartis en métropole et dans les DOM-TOM.

### **Vous pouvez contacter le Centre de Référence National via son site web :**

[www.reseau-amylose-chu-mondor.org](http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org)

ou par email : [amylose.mondor@gmail.com](mailto:amylose.mondor@gmail.com);

ou par téléphone : 0149812253



## **L'AFCA soutient les patients atteints d'amylose.**

Tous les malades peuvent, quel que soit le type d'amylose dont ils sont atteints, bénéficier au sein de l'association d'un espace d'information constamment mis à jour, de discussion et d'échanges autour de leur parcours de patient.



**Association Française  
contre l'Amylose**

66 rue Saint Jacques  
13006 Marseille  
*(+33).04.91.81.17.16*  
[\*contact@amylose.asso.fr\*](mailto:contact@amylose.asso.fr)  
[\*www.amylose.asso.fr\*](http://www.amylose.asso.fr)



[www.facebook.com/AssociationAmylose](http://www.facebook.com/AssociationAmylose)

## LES AUTEURS DU LIVRET

**Dr. Sophie Georgin-Lavialle,**

**Pr. Gilles Grateau**

*Centre de référence des amyloses  
d'origine inflammatoire et de la fièvre  
méditerranéenne familiale (CERAIIF),  
CHU Tenon, Paris. AP-HP*

**Pr. David Adams, Dr. Céline Labeyrie,**

**Dr. Térésa Antonini, Dr. Cécile Cauquil,**

**Dr. Antoine Rousseau, Pr. Michel Slama**

*Centre de référence neuropathies  
amyloïdes familiales et autres neuropathies  
périphériques rares (NNERF)  
CHU Bicêtre, HUPS. APHP.*

**Pr. Arnaud Jaccard**

*Centre national de référence  
amylose AL et autres maladies de dépôts  
d'immunoglobulines monoclonales.  
CHU Limoges.*

**Pr. Thibaud Damy**

*Centre de référence maladies rares  
(CRM), des cardiomyopathies et des troubles  
du rythme héréditaires ou rares.  
CHU Henri Mondor, Créteil.*

*Textes mis à jour en mars 2020*

*Design graphique, illustrations:*

*Abdelkader Hamza*

**LE PROJECTOR**

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

*Identité visuelle de l'association:*

*Classe 35*

[www.classe35.com](http://www.classe35.com)

