

Amylose AA

L. Savey, D. Buob, M. Delplanque, A. Terré, A. Fayand, R. Bourguiba, G. Grateau, S. Georgin-Lavialle

Résumé : L'amylose AA est une des trois grandes variétés d'amylose multisystémique, avec l'amylose AL et l'amylose à transthyrétine (TTR). Une inflammation prolongée est un prérequis au développement d'une amylose AA ; la protéine majoritaire des dépôts est un fragment de la protéine serum amyloid A (SAA), une des protéines de la réaction inflammatoire. Cependant, d'autres facteurs, notamment génétiques, sont impliqués dans la susceptibilité à la survenue de l'amylose AA. Le rein est l'organe le plus fréquemment atteint au cours de cette amylose. La recherche de protéinurie et la mesure de la créatinine sanguine sont donc les éléments de dépistage de l'amylose au cours de toute maladie qui comporte une inflammation chronique. Le diagnostic précis de l'amylose AA nécessite de confronter l'ensemble des données cliniques et histologiques, et notamment de l'immunohistochimie, afin de ne pas la confondre avec une des autres variétés. Les traitements actuels sont ciblés sur la maîtrise de l'inflammation et donc le traitement de la maladie causale lorsqu'elle est identifiée ou un traitement ciblant la cascade inflammatoire cytokinique, le plus souvent un anti-IL-1, ou un anti-IL-6 lorsque la cause de l'inflammation reste inconnue. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ou une atteinte digestive symptomatique sont de mauvais pronostic, et tout doit être mis en œuvre pour éviter d'atteindre ces stades de gravité.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Amylose ; Protéine AAA ; Néphropathie ; Immunohistochimie

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	1
■ Étiologies	2
■ Aspects cliniques	3
Néphropathie	3
Atteinte des autres organes	3
■ Diagnostic d'amylose AA	3
Diagnostic différentiel d'amylose AA.	4
■ Physiopathologie	4
■ Pronostic de l'amylose AA	5
■ Cas particulier de la grossesse	5
■ Thérapeutique	5
Traitement de l'inflammation	5
Traitement « supplétif »	6
Traitements à venir	6
■ Conclusion	7

■ Introduction

L'amylose AA (*amyloid associated*) ou amylose « inflammatoire » est une des grandes variétés d'amylose généralisée, au même titre que l'amylose AL (immunoglobulinique) et que l'amylose à transthyrétine (TTR). L'amylose AA est secondaire au clivage de la

protéine *serum amyloid associated protein* (SAA) puis à son autoaggrégation pour aboutir à une protéine amyloïde AA de conformation complexe en fibrilles. La protéine SAA est, au même titre que la CRP une protéine majeure de la réaction inflammatoire. Toutes les maladies qui s'accompagnent d'une inflammation chronique, quelle qu'en soit la cause – infectieuse, tumorale ou inflammatoire – peuvent donc se compliquer d'amylose AA. La raréfaction des maladies infectieuses chroniques et la meilleure maîtrise de nombreuses maladies inflammatoires chroniques ont conduit, au moins dans les pays développés, à un changement de l'épidémiologie de cette complication de l'inflammation qui semble moins fréquente, mais qui reste, une fois installée, le plus souvent de mauvais pronostic. En l'absence de traitement ciblant spécifiquement les dépôts amyloïdes, les traitements actuels sont essentiellement fondés sur la maîtrise de l'inflammation.

■ Épidémiologie

Beaucoup de données épidémiologiques sont biaisées parce qu'elles ont été obtenues à partir d'autopsies ou proviennent de centres spécialisés. En Angleterre, l'incidence estimée en 2008 était de 0,166 pour 100 000. L'amylose AA représentait 10,5 % des nouveaux cas annuels d'amyloses. La même équipe a analysé l'évolution de l'épidémiologie de l'amylose AA sur 25 ans et constaté une stabilité de son incidence comparativement à la hausse des autres causes d'amylose soulignant probablement un effet positif de l'utilisation des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires notamment ^[1].

Tableau 1.Liste non exhaustive des causes d'amylose AA (d'après [1, 13]⁴).

Maladies inflammatoires	Infections	Autres
Rhumatismes inflammatoires : - polyarthrite rhumatoïde - spondyloarthropathies - rhumatisme psoriasique - arthrite chronique juvénile/maladie de Still - goutte	Infections chroniques : - ostéomyélite - tuberculose - lèpre - maladie de Whipple - pyélonéphrites récidivantes - aspergillose	Causes tumorales <i>Malignes</i> : - carcinomes pulmonaire, rénal - phéochromocytome malin - diverses <i>Non malignes</i> : - maladie de Castleman - adénome hépatique
Maladies inflammatoires de l'intestin : - maladie de Crohn - rectocolite - maladie coeliaque	Conditions prédisposantes aux infections chroniques : - DDB - mucoviscidose - paraplégie - toxicomanie injectable sous-cutanée ou intraveineuse	<i>Hémopathies</i> : - maladie de Waldenström - lymphome de Hodgkin et non hodgkinien <i>Maladies métaboliques</i> : - glycoséoses - maladie de Fabry
Maladies auto-inflammatoires : - FMF - CAPS - TRAPS - MKD - DADA2 - maladies associées aux mutations de <i>PSTPIP1</i> - hémato-poïèse clonale et auto-inflammation : VEXAS		Maladies métaboliques : - troubles du stockage du glycogène
Maladies inflammatoires cutanées : - hidrosadénite suppurée - épidermolyse bulleuse		Autres : - obésité ? - mutation du promoteur de <i>SAA1</i>
Vascularites(?) : - artérite à cellules géantes - PPR - artérite de Takayasu		

DDB : dilatation des bronches ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine ; TRAPS : tumor necrosis factor-receptor-associated periodic syndrome ; MKD : Déficit en mévalonate kinase ; DADA2 : déficit en ADA2 ; VEXAS : vacuoles, enzyme E1, X-linked, autoinflammatory, somatic ; PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique.

La majorité des données épidémiologiques, notamment scandinaves, indiquent qu'après plusieurs décennies où l'incidence est restée stable l'incidence de l'amylose AA au cours des maladies inflammatoires chroniques a commencé à baisser [2, 3]. Elle est estimée entre 1 et 2 cas/million de personne-année [1, 4, 5]. Les données diffèrent également selon le pays d'origine et notamment selon l'accès aux ressources diagnostiques et thérapeutiques. Les données rétrospectives à partir de biopsies rénales d'études portugaise ou tunisienne montrent une prépondérance d'amylose AA par rapport aux autres amyloses de respectivement 56,9 % et 82,3 %, avec essentiellement des infections chroniques, notamment la tuberculose et des bronchectasies post-tuberculeuses [6, 7]. A contrario, parmi 474 amyloses diagnostiquées sur biopsie rénale à la Mayo Clinic, entre 2007 et 2011, l'amylose AA représentait seulement 7 % des cas [8]. Plus récemment, une analyse par protéomique de 16 175 prélèvements obtenus entre 2008 et 2018 à la Mayo Clinic ne retrouvait que 2,9 % d'amylose AA contre 59 % d'amylose AL et 28,4 % d'amylose à TTR [9]. En France, il n'y a pas d'étude épidémiologique récente, et on estimait la prévalence de l'amylose AA entre 500 et 700 cas en 2019 pour l'ensemble de la population [10].

L'autre élément notable est lié à l'âge de survenue de l'amylose, qui augmente régulièrement au cours des maladies inflammatoires chroniques [3, 11, 12].

■ Étiologies

Les recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de l'amylose AA reprennent l'enquête diagnostique à proposer en cas de découverte d'une amylose AA [10]. Il est rappelé que les explorations doivent être guidées par les antécédents personnels et familiaux du patient, en cherchant si possible à obtenir des résultats de marqueurs inflammatoires antérieurs. La

liste des examens à proposer en fonction du tableau clinicobiologique est suggérée. Les causes d'amylose AA ont été reprises et classées par probabilité d'association dans cette revue récente et résumées dans le **Tableau 1** [13, 14]. La polyarthrite rhumatoïde reste la cause la plus fréquente suivie par la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite chronique juvénile, les maladies inflammatoires du tube digestif et les maladies auto-inflammatoires, au premier rang desquelles la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [15, 16]. L'amylose AA reste encore le mode de diagnostic de la FMF dans certains pays [17]. La fréquence de l'amylose AA secondaire aux infections a diminué de plus de 50 % à moins de 20 % après les années 2000 [18]. Les infections pulmonaires et les bronchiectasies auxquelles on peut rattacher la mucoviscidose restent les plus fréquentes causes infectieuses devant la tuberculose. L'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est, quant à elle, une cause d'amylose AA incertaine, puisqu'il existe un sur risque de complications infectieuses surajoutées et une surreprésentation des consommateurs de drogues injectables dans cette population de patients [19]. L'analyse récente des causes d'amylose AA a permis de décrire 18 nouvelles associations telle que l'hydrosadénite suppurée, l'acné conglobata, la pyélonéphrite xanthogranulomateuse et d'autres maladies infectieuses telles que le paludisme, la filariose, l'aspergillose, etc. [13]. Parmi les tumeurs bénignes, l'adénome hépatique est une cause rare mais classique pour laquelle il a été montré un réarrangement du chromosome 7, responsable d'une hyperexpression de l'IL-6 au sein de la tumeur et au sein du parenchyme non tumoral, probablement par un mécanisme d'activation paracrine via la voie JAK-STAT3 [20]. La maladie de Castleman est une autre cause tumorale inflammatoire à rechercher, qu'elle soit unicentrique ou multicentrique [21]. Différents cancers ont été associés à l'amylose AA, principalement le cancer du rein et les cancers pulmonaires, mais leurs diagnostics étant maintenant plus précoces, cette association est devenue beaucoup plus rare. Parmi les hémopathies, les lymphomes de Hodgkin et non hodgkinien, la maladie de Waldenström sont le

plus souvent associés [13, 22]. Le concept de gammopathie monoclonale de signification inflammatoire a récemment été décrit [23]. Le diagnostic d'amylose AA doit bien sûr être retenu avec précaution chez tout patient porteur d'une gammopathie pour ne pas méconnaître une amylose AL. Certains patients peuvent cependant développer une authentique amylose AA et bénéficier d'un traitement ciblant le clone ou ciblant l'inflammation en l'absence de critère hématologique de traitement.

Dans certaines populations, ces dernières années, on peut noter une augmentation des patients avec infections chroniques secondaires à l'utilisation de drogues injectables (*skin popping*). Cela concernait notamment 100 % des cas d'amylose AA diagnostiqués sur biopsie rénale dans une série de patients de San Francisco [1, 24].

L'obésité a également été associée à un surrisque de développer une amylose AA et est parfois la seule cause potentielle mise en évidence [25, 26]. La majorité des patients obèses avec amylose AA étaient porteurs du génotype *SAA1.1/SAA1.1*, facteur de susceptibilité démontré d'amylose AA (cf. infra) [25]. Néanmoins, des zones d'ombre persistent, car l'incidence de l'amylose AA aux États-Unis ne semble pas avoir augmenté malgré un taux d'obésité majeur.

Les descriptions croissantes de nouvelles maladies inflammatoires monogéniques augmentent le spectre étiologique. Notamment, des cas d'amylose AA secondaire au syndrome VEXAS (vacuoles, znnzyme E1, X-linked, autoinflammatory, somatic), syndrome auto-inflammatoire de l'adulte causé par une mutation somatique du gène *UBA1* dans les cellules hématopoïétiques de découverte récente, ont été rapportés [27].

Une cause monogénique d'amylose AA a par ailleurs été récemment rapportée [28]. La présence d'une mutation du promoteur du gène *SAA1*, responsable d'une augmentation de son activité basale avec une élévation persistante de la SAA ségréant de façon autosomique dominante, a été décrite chez 12 apparentés. Les patients développent une amylose AA en l'absence de maladie inflammatoire sous-jacente.

Il est important de noter que, chez certains malades, l'amylose AA peut être considérée comme la résultante de la combinaison de plusieurs maladies inflammatoires, par exemple lorsqu'une tuberculose complique une polyarthrite rhumatoïde.

Enfin, il faut rappeler que le nombre de patients souffrant d'une amylose AA de cause inconnue s'accroît, estimé à 15-20 % des cas, et reste un champ d'action majeure pour la recherche, génétique et thérapeutique [1, 13].

■ Aspects cliniques

Il existe une phase dite « préclinique », ou « *lag-phase* », pendant laquelle les dépôts amyloïdes se forment, sans répercussion clinique. Chez certains sujets, la phase clinique n'est jamais atteinte, les dépôts ne sont découverts qu'à l'autopsie. Cette phase préclinique se déroule sur plusieurs années, et la survenue d'une atteinte clinique dépend du degré d'inflammation et de facteurs génétiques et environnementaux [29, 30].

Néphropathie

Le signe clinique révélateur est essentiellement la protéinurie, qui reflète l'atteinte rénale, essentiellement glomérulaire. La néphropathie amyloïde devrait être dépistée par la recherche de protéinurie au cours de toute maladie inflammatoire chronique.

La néphropathie amyloïde est présente chez 80 à 90 % des patients atteints d'amylose AA et évolue majoritairement vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale chronique, dans un délai de 2 à 10 ans. L'absence d'hypertension artérielle, voire l'hypotension artérielle, est évocatrice d'amylose en présence d'un syndrome néphrotique. De même, l'augmentation ou l'absence de diminution de la taille des reins en présence d'une insuffisance rénale est évocatrice, bien que non spécifique de la néphropathie amyloïde. Jusqu'à 10 % des patients étaient déjà au stade d'insuffisance rénale terminale au diagnostic dans la cohorte de Lachman et al. [29]. Plusieurs aspects histologiques ont été décrits. Les dépôts glomérulaires sont prédominants, avec une répartition qui est variable : mésangiale segmentaire, mésangiale nodulaire,

mésangiocapillaire et hilare [31]. Dans 15 à 25 % des cas, les dépôts sont exclusivement vasculaires, et dans ces cas, l'atteinte rénale se manifeste par l'apparition d'une insuffisance rénale sans protéinurie, son pronostic est meilleur que celui de la forme glomérulaire [32]. Une réaction inflammatoire, sous la forme d'un infiltrat granulomateux avec cellules géantes, peut être observée au contact des dépôts avec une fréquence variable, suivant les séries [33].

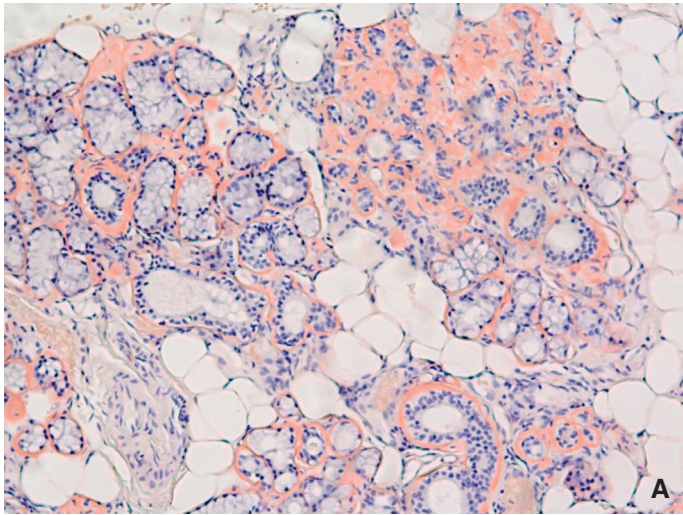
Certains auteurs ont décrit la notion d'orage amyloïde au cours de la FMF. Leur définition arbitraire consistait en la survenue d'une dégradation rapide (habituellement en moins de 2 semaines) de la fonction rénale associée à une majoration franche de la protéinurie. Tous les patients avaient un facteur déclenchant retrouvé avant cette dégradation brutale, principalement infectieux (n = 17), mais aussi grossesse et accouchement (n = 2, dont un par césarienne, compliqué d'un syndrome de myalgies fébriles prolongées) et une toxicité de la colchicine (n = 1). Il s'agissait d'une évolution de mauvais pronostic, car à 1 mois 12 sur 20 évoluaient vers l'insuffisance rénale terminale, dont deux étaient décédés [30]. La physiopathologie en est mal comprise. Des modèles de souris avec une amylose devenue indétectable déclenchent le développement d'une amylose massive après un nouveau stimulus inflammatoire important [34].

Atteinte des autres organes

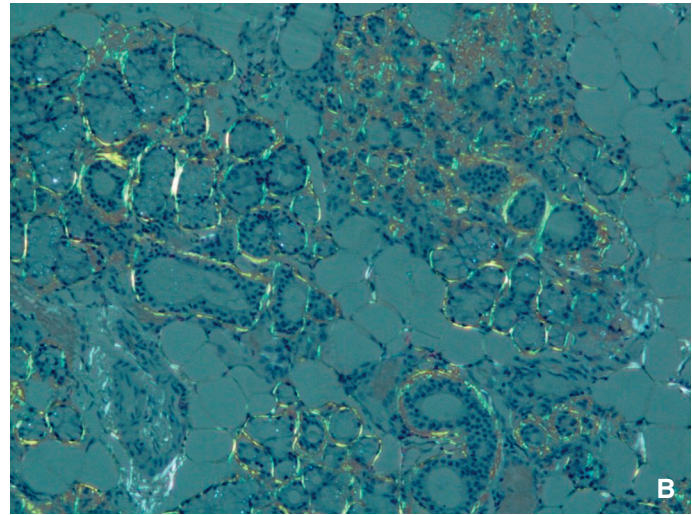
Les manifestations digestives sont variées et non spécifiques : achalasie, nausées, vomissements, diarrhée chronique, malabsorption, douleurs abdominales et hémorragies digestives. Elles peuvent être invalidantes voir graves et engager le pronostic vital [35]. L'aspect endoscopique est très semblable, quel que soit l'étage œsophagien, gastroduodénal ou rectocolique : anomalies muqueuses (granulation, érosion, ulcération) ou sous-muqueuses (épaississement des plis, nodule). L'aspect de la muqueuse est néanmoins rapporté le plus souvent normal, et seule l'analyse histologique peut parfois révéler l'amylose [36, 37]. L'atteinte de la rate est précoce, comme le montrent les données expérimentales et la scintigraphie au composant P, mais le plus souvent sans splénomégalie ni conséquence clinique. Les signes hématologiques d'hypersplénisme sont inhabituels dans l'amylose AA. L'atteinte du foie est plus tardive et se traduit par une hépatomégalie avec cholestase, habituellement sans conséquence clinique. Une atteinte cardiaque de l'amylose AA est parfois rapportée, mais son existence est controversée. En effet, l'imagerie cardiaque (imagerie par résonance magnétique [IRM], échographie) n'est pas spécifique et peut difficilement distinguer une véritable infiltration amyloïde du myocarde d'une cardiopathie secondaire à l'insuffisance rénale, en particulier au stade terminal [38]. Dans cette situation complexe, la mise en évidence de dépôts amyloïdes AA lors d'une biopsie endomyocardique reste également d'interprétation difficile et ne permet pas de porter le diagnostic de cardiopathie amyloïde de manière univoque. Seuls 2 des 374 patients de la plus grande série d'amylose AA suivis sur 15 ans avaient des signes d'atteinte cardiaque amyloïde en échographie [29]. Le goitre amyloïde est une autre atteinte classique de l'amylose AA, et notre équipe a rapporté une prévalence de 15,2 % dans notre cohorte de patients suivis pour amylose AA secondaire à la FMF [39]. L'atteinte des glandes surrénales peut s'accompagner d'insuffisance surrénale et mérite d'être recherchée [40].

■ Diagnostic d'amylose AA

La preuve histologique de l'amylose AA peut être obtenue par biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), biopsie rectale, aspiration de la graisse sous-cutanée, biopsie gastrique ou biopsie rénale positive dans 90 % des cas. La bonne sensibilité de la BGSA, de l'ordre de 85 %, sa facilité d'exécution et sa relative innocuité en font un site privilégié de première intention pour le diagnostic [41]. Le diagnostic histologique est porté par la coloration par le rouge Congo des dépôts amyloïdes et leur dichroïsme jauneverd en lumière polarisée. Une technique anatomopathologique

**Figure 1.**

A. Biopsie de glandes salivaires accessoires. Coloration par le rouge Congo. Lumière non polarisée. Présence de dépôts périglandulaires colorés par le rouge Congo.



B. Biopsie de glandes salivaires accessoires. Coloration par le rouge Congo. Lumière polarisée. Biréfringence jaune-vert des dépôts.

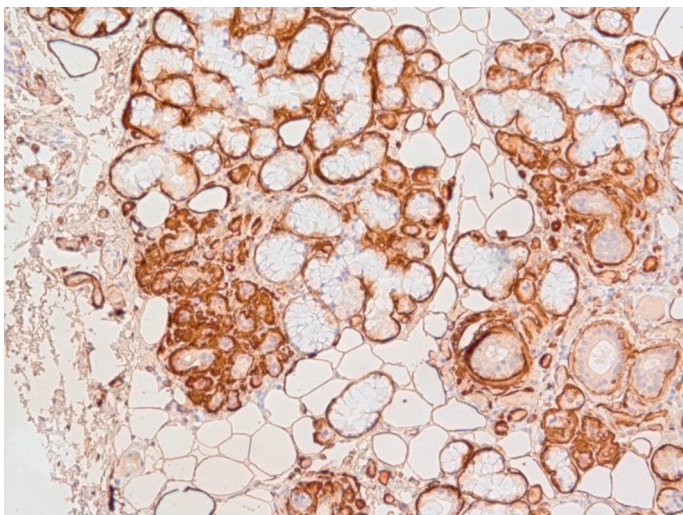


Figure 2. Biopsies de glandes salivaires accessoires. Immunohistochimie avec un anticorps anti-SAA. Marquage de forte intensité des dépôts amyloïdes.

rigoureuse est nécessaire pour éviter le risque de résultats faussement positifs ou négatifs.

Le diagnostic d'amylose AA est évoqué en présence d'une amylose touchant préférentiellement certains organes – reins, tube digestif, foie, rate, thyroïde – et associée à une maladie inflammatoire susceptible d'entraîner cette complication et potentiellement connue depuis longtemps. L'immunohistochimie est ensuite la technique la plus utilisée pour démontrer que les dépôts sont formés de protéine SAA. Il est nécessaire, en parallèle, que l'étude immunohistochimique utilise des anticorps dirigés contre les chaînes légères d'immunoglobulines, idéalement par immunofluorescence sur prélèvement frais ou congelé, pour éliminer une amylose AL. Les dépôts d'amylose AA sont ainsi reconnus spécifiquement par des anticorps spécifiques de la protéine SAA et ne le sont pas par les anticorps antichaînes légères d'immunoglobulines (Fig. 1, 2).

En cas de biopsie rénale, l'atteinte glomérulaire est quasi constante, avec des dépôts amorphes dans le mésangium. Les dépôts sont aussi retrouvés le long des parois vasculaires (artérioles et artères) dans plus de 95 % des cas. L'atteinte peut être parfois à prédominance vasculaire ou encore tubulo-interstitielle, de diagnostic pouvant être piégeux car la protéinurie peut manquer. On peut noter dans certains cas une atteinte inflammatoire (réactions

à cellules géantes multinucléées et infiltrat inflammatoire) autour des dépôts. Une glomérulonéphrite extracapillaire avec croissants est exceptionnelle [33].

Diagnostic différentiel d'amylose AA.

Le typage de l'amylose peut être complexe, et il est recommandé d'écartier formellement le diagnostic d'amylose AL, tant son pronostic est grave et dépend de la rapidité de mise en route des traitements. Il convient de rechercher une protéine monoclonale dans le sang et les urines et d'effectuer un dosage des chaînes légères libres sériques et urinaires. La mise en évidence d'une gammopathie monoclonale chez un patient ayant un diagnostic d'amylose AA doit faire remettre en cause ce diagnostic et faire discuter la réalisation d'une analyse protéomique des dépôts par spectrométrie de masse [42]. Cette technique est plus sensible et spécifique que la plupart des méthodes immunologiques pour la détermination des protéines amyloïdes.

Il faut également savoir évoquer une amylose héréditaire à présentation rénale prédominante. Le diagnostic repose sur l'enquête familiale, en sachant que de nombreux cas se présentent de façon isolée, sur les signes cliniques, sur la topographie précise de l'atteinte rénale et sur l'étude immunohistochimique des dépôts avec des anticorps dirigés contre les protéines amyloïdes impliquées dans ces variétés et sur l'analyse génétique. En l'absence de conclusion définitive après toutes ces étapes, les techniques de protéomique peuvent là encore être proposées.

■ Physiopathologie

L'amylose correspond à des dépôts d'un matériel résistant amorphe et insoluble provenant de l'agrégation spontanée de fibrilles composées de protofilaments torsadés. Ils dérivent de la transition de protéines natives vers leurs intermédiaires amylo-gènes, qui s'assemblent sous forme de feuilletés bêta très compacts. Les protéines amyloïdes constituent la majeure partie des dépôts, mais d'autres composants comme le composant amyloïde P, l'apolipoprotéine E, l'apolipoprotéine A4 et des glycoamynoglycans sont également présents.

Au cours de l'amylose AA, le précurseur amyloïde est la SAA, principalement codée par le gène *SAA1*, plus rarement par *SAA2*. Il s'agit d'une apolipoprotéine qui s'associe dans la circulation avec la lipoprotéine de haute densité HDL. Elle est comme la CRP (*C-reactive protein*), une protéine de la phase aiguë de l'inflammation synthétisée principalement par le foie mais aussi d'autres cellules (macrophages, cellules endothéliales, cellules musculaires

lisses), via une stimulation par les cytokines pro-inflammatoires : TNF alpha, interleukine-6 (IL-6) et interleukine-1 (IL-1β). La SAA est donc une protéine de la phase aiguë de l'inflammation avec une cinétique d'évolution comparable à la CRP. Elle peut, en cas d'inflammation, augmenter jusqu'à 1000 fois son taux basal. Dans la majorité des cas, CRP et SAA évoluent en parallèle, mais on peut observer chez certains patients une dissociation avec une CRP normale et une SAA élevée, comme cela a été montré chez certains patients avec une FMF [43]. Il est donc important de vérifier chez les patients la bonne concordance des deux dosages avant de ne suivre que la CRP.

AA est le nom générique d'une famille de protéines de 103-104 acides aminés qui partagent des homologies de séquence mais sont codées par quatre gènes différents (SAA1, SAA2, SAA3 et SAA4). L'amylogénèse est la conséquence d'une surproduction et d'une transformation aberrante principalement de SAA1. SAA1 a cinq allèles codants polymorphes (SAA1.1, SAA1.2, SAA1.3, SAA1.4 et SAA1.5) [44]. Les protéines SAA1 ont des propensions différentes au changement conformationnel en fibrilles amyloïdes. Elles subissent des clivages par des metalloprotéases dont les différents fragments sont retrouvés au sein des dépôts amyloïdes. La région N-terminale de SAA1 comporte un site de fixation pour HDL, alors que le segment C-terminal contraint la structure globale, et son clivage rend la protéine plus instable, ce qui facilite l'agrégation en fibrilles amyloïdes. Ce processus dépend notamment de l'interaction avec l'héparane sulfate, un composant glycoaminoglycane de la matrice extracellulaire [45, 46].

Le rôle exact de la SAA n'est pas clairement élucidé, elle aurait un rôle dans la régulation de l'inflammation et la réponse immunitaire, induirait l'expression de cytokines pro-inflammatoires et l'activation de cellules immunes au site de l'inflammation. Son rôle dans le métabolisme lipidique a été suspecté mais n'est pas identifié. L'élévation chronique de la SAA sérique est le facteur essentiel qui contribue à la formation de l'amylose au cours des maladies inflammatoires chroniques [29]. Cependant, tous les malades qui ont une maladie inflammatoire chronique et une augmentation prolongée de la SAA sérique ne développent pas d'amylose. Il existe donc des facteurs supplémentaires génétiques et environnementaux qui favorisent cette complication. Un variant commun en position -13 dans la séquence du promoteur de SAA1 et l'homozygotie SAA1.1 ont été décrits comme facteurs de risque d'amylose AA pour diverses maladies, dont la polyarthrite rhumatoïde et la fièvre méditerranéenne familiale, et pour différentes populations européennes, méditerranéennes et japonaises [47-49]. L'isoforme SAA1.1 augmente 7 fois le risque de développer une amylose AA [50].

D'autres facteurs interviennent également, dont l'âge, le sexe, le pays d'origine.

■ Pronostic de l'amylose AA

Le pronostic de l'amylose AA dépend de nombreux facteurs, notamment la maladie causale, le degré d'atteinte rénale au diagnostic et, bien sûr, de l'accès à d'éventuels traitements permettant de réduire le taux de SAA à moins de 10 mg/l [51].

Les progrès thérapeutiques, notamment au cours des maladies inflammatoires chroniques, ont amélioré la survie globale des patients. Les données issues d'études du début des années 2000 rapportaient une médiane de survie de 6 à 9 ans [29, 52]. Certains auteurs rapportent un taux de survie de 68 % à 1 an chez les patients ayant atteint le stade d'insuffisance rénale terminale et de 30 % à 5 ans pour les patients en dialyse [53].

Dans une série plus récente de 26 patients suivis pour amylose AA compliquant une MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), dont dix avaient atteint le stade d'insuffisance rénale terminale, la médiane de survie estimée selon Kaplan-Meier était de 16,9 ans. Les auteurs insistent sur les bénéfices d'un bon contrôle de l'inflammation chez ces patients. La détérioration de la fonction rénale vers l'insuffisance rénale terminale pouvant être rapide, un contrôle strict des paramètres de l'inflammation, le maintien de l'hémodynamique au cours d'un sepsis ou une chirurgie sont vivement recommandés [54].

Il est montré que les niveaux de créatinine et d'albumine sont d'importants facteurs prédictifs de survie chez les patients avec amylose AA [55, 56].

Lachman et al. avaient mis en évidence que l'atteinte hépatique était un facteur pronostique de l'amylose AA, probablement parce qu'elle reflétait une charge amyloïde systémique importante [29]. Au sein de la cohorte de patients suivis dans notre centre de référence, l'analyse des causes de décès retrouvait en premier lieu les infections (39 %) et en second les causes cardiovasculaires (30 %). L'amylose AA secondaire à des infections chroniques était un facteur de risque de mortalité en analyse multivariée [57].

Les données de survie des patients en hémodialyse au cours de l'amylose AA par rapport à des patients contrôlés sont variables d'une étude à l'autre, rapportées entre 8,5 et 32 mois, mais reposent sur beaucoup d'études anciennes [58-61]. La dialyse péritonéale semblerait de moins bon pronostic chez les patients avec amylose AA, du fait probablement d'un taux d'albumine plus bas chez ces patients [62].

En ce qui concerne la transplantation rénale, la médiane de survie du greffon était de 10,3 ans dans une série de patients avec amylose AA toutes causes confondues [63]. La survie du greffon à 5 et 10 ans étaient rapportée entre 84 et 93,5 % et entre 59 et 77,5 % respectivement dans ces trois séries [63-65]. La récurrence de dépôts amyloïdes sur le greffon était retrouvée chez 14 et 21 % des patients respectivement. L'étude de Kofman et al. avait mis en évidence que la récurrence de l'amylose sur le greffon et l'âge plus avancé du receveur étaient associés au décès par rapport à une population contrôle de patients greffés sur néphropathie non amyloïde. Les événements cardiovasculaires aigus et sepsis sévères représentaient les causes majeures de décès [63]. Dans une série de 20 patients recevant une transplantation rénale pour amylose AA compliquant une FMF, 91 % mourraient dans les 7 premières années de suivi, avec une médiane de 61 mois, là encore principalement en raison d'infections ou maladies cardiovasculaires. Les taux de survie étaient moins bons pour ces patients par rapport à des contrôles avec néphropathies non amyloïdes, et le risque de décès était estimé deux fois supérieur [53]. Une étude récente ne retrouvait, quant à elle, pas de différence significative de survie à 10 ans entre des patients avec FMF et AA et patients contrôlés non AA [66].

■ Cas particulier de la grossesse

Il s'agit d'une situation rare mais potentiellement à risque de complications. Les données émanent essentiellement de *case reports* ou petites séries, principalement chez des patientes suivies pour FMF. La grossesse peut être un mode de découverte de l'amylose AA via la mise en évidence d'une protéinurie ou l'apparition d'un syndrome néphrotique. Dans une série ancienne de 29 grossesses pour 17 patientes suivies pour amylose AA compliquant une FMF, la dégradation de la fonction rénale était rapportée chez 7 patientes qui avaient toutes déjà une maladie rénale avancée au moment de la conception (créatinine > 130 μmol/l et/ou protéinurie > 2 g/24 h) [67]. Des données plus récentes sont nécessaires, notamment depuis l'utilisation des biothérapies. La grossesse doit donc être encadrée et étroitement surveillée, avec un suivi pluridisciplinaire impliquant le médecin référent de la maladie inflammatoire, le néphrologue et l'obstétricien.

■ Thérapeutique

Traitement de l'inflammation

Le traitement de l'amylose AA repose sur le traitement de la maladie causale. Il doit conduire à abaisser autant que possible la concentration sérique de protéine SAA, ou de la protéine C-réactive quand le dosage de la SAA n'est pas disponible. Gillmore et al. avaient pu démontrer que la diminution de la SAA à moins de 10 mg/l permettait une amélioration significative de la survie [51]. La même équipe avait par la suite montré que l'amélioration de la fonction rénale était significativement plus importante en cas

Tableau 2.

Propositions thérapeutiques au cours des maladies inflammatoires.

Biothérapie	Anti-IL-1	Anti-IL-6	Anti-TNF
Maladies fréquentes	Goutte	Polyarthrite rhumatoïde Spondyloarthropathies Rhumatisme psoriasique	Polyarthrite rhumatoïde Spondyloarthropathies Rhumatisme psoriasique MICI
Maladies inflammatoires rares	Inflammasomopathies : - FMF - CAPS - TRAPS - MKD - maladie de Still - maladies auto-inflammatoires inclassées	Inflammasomopathies si échec anti-IL-1 : - MKD - FMF - maladie de Still - maladies auto-inflammatoires inclassées - maladie de Castleman - syndrome VEXAS	DADA2
Cause inconnue/obésité	Oui	Oui (si échec de l'anti-IL-1 en 1 ^{re} intention ?)	

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; CAPS : CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine ; TRAPS : *tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrom* ; MKD : déficit en mévalonate kinase ; VEXAS : vacuoles, enzyme E1, X-linked, autoinflammatory, somatic ; DADA2 : déficit en ADA2.

de SAA inférieure à 6 mg/l [29]. Le contrôle de l'inflammation peut s'accompagner d'une régression des dépôts amyloïdes et d'une amélioration de la fonction rénale.

L'utilisation, depuis plusieurs années maintenant, de traitements anti-inflammatoires plus ciblés a certainement contribué à la diminution de l'incidence de l'amylose compliquant les maladies inflammatoires chroniques. Il a bien été montré un déclin marqué de l'incidence des traitements de suppléance rénale pour amylose secondaire liée aux rhumatismes inflammatoires, dans un registre finlandais de 1999 à 2008 [68]

La FMF représente un exemple aussi particulier que spectaculaire, puisqu'il est établi que le traitement au long cours de cette maladie par la colchicine prévient autant les accès inflammatoires que l'amylose qui en est la conséquence [69]. La colchicine peut encore faire disparaître les signes cliniques d'atteinte rénale, même lorsqu'il existe un syndrome néphrotique [70]. Elle est prescrite à 1 mg/j jusqu'à un maximum de 2,5 à 3 mg/j. L'analyse des facteurs associés à la persistance de la survenue d'amylose AA au cours de la FMF a montré que, dans près de la moitié des cas, les patients étaient insuffisamment traités (44 %), avec persistance d'une inflammation chronique délétère [16]. Au cours des maladies inflammatoires, aucune biothérapie n'a fait preuve d'une supériorité dans le traitement de l'amylose AA. Il faut noter que les données sont issues essentiellement de rapports de cas ou de petites séries. Les anti-TNF utilisés au cours de la polyarthrite rhumatoïde ou les maladies inflammatoires de l'intestin ont montré leur efficacité sur la stabilisation ou la régression de l'insuffisance rénale pour un peu plus de la moitié des patients, dans des séries pour certaines déjà anciennes de plus de 10 ans. L'incidence de la mortalité, notamment en raison de sepsis, restait importante. Quant à savoir si les anti-TNF sont plus à risque qu'une autre biothérapie, peu d'études répondent à cette question spécifique. La première démonstration d'une efficacité du tocilizumab, chez un patient suivi pour arthrite chronique juvénile compliquée d'amylose AA, date de 2006 [71]. Beaucoup de *case reports* ont suivi, démontrant son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, la maladie de Behçet, la maladie de Castleman, également la maladie Crohn [72-74]. Le tocilizumab permettrait une décroissance plus rapide de la CRP et de la SAA, en comparaison aux thérapeutiques plus anciennes. Okuda et al. avaient montré que les taux de poursuite du traitement étaient plus importants chez les patients traités par tocilizumab que par anti-TNF α , avec une décroissance de SAA plus importante également [75]. Il faut souligner que cette étude n'est pas une étude comparative randomisée. L'utilisation des anti-IL-1 (anakinra, canakinumab) a été montrée efficace au cours de la fièvre méditerranéenne familiale et autres syndromes auto-inflammatoires IL-1 médiés [76-80]. La tolérance des anti-IL-1 est rapportée bonne dans ces séries. À noter que l'amélioration semblait plus franche dans le sous-groupe de patients avec créatinine inférieure à 133 μ mol/l, soulignant l'importance de traiter tôt ces patients [76]. L'utilisation des anti-IL-1 (anakinra) a été rapportée chez 11 patients avec amylose de cause inconnue. Neuf patients ont été répondeurs, avec une

normalisation de leur taux de SAA. Aucun effets indésirables sévères n'étaient rapportés [81].

Les données de sécurité d'utilisation des anti-IL-1 en post-transplantation sont rassurantes, et notamment cette petite série a montré une bonne tolérance de la poursuite des anti-IL-1 avant, pendant et après transplantation, avec des effets indésirables infectieux mineurs [82]. Cependant, un cas de rejet aigu cellulaire postgreffe a été rapporté, suggérant l'imputabilité de l'anti-IL-1 [83].

Il existe pour l'heure trop peu de données sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK dans cette indication. Nous proposons des orientations thérapeutiques en fonction des maladies inflammatoires en [Tableau 2](#).

Traitement « supplétif »

Les agressions rénales potentielles telles que l'hypoperfusion, l'hypertension, les néphrotoxiques doivent être, dans la mesure du possible, évitées. Le traitement diurétique est celui d'un syndrome néphrotique classique. Les inhibiteurs de l'angiotensine de conversion réduisent le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale et la protéinurie, mais le bénéfice au long terme dans l'amylose AA n'est pas démontré. La tolérance est parfois limitée, en raison d'une tendance habituelle à l'hypotension en cas d'amylose AA. Il est important de rappeler au patient l'importance de suspendre ce traitement en cas de situation à risque d'hypovolémie.

En cas d'insuffisance rénale terminale, le recours à l'hémodialyse est préféré en première intention. Le risque de complications infectieuses, voire de décès, sont plus élevés en cas de dialyse péritonéale au cours de l'amylose par rapport à d'autres pathologies [62]. En cas de syndrome néphrotique difficile à contrôler, l'artériomolisation rénale a été rapporté avec succès [84]. Le pronostic des patients avec amylose AA en hémodialyse étant jusqu'à présent considéré sévère, la transplantation rénale doit être rapidement considérée chez des patients bien présélectionnés. La maladie inflammatoire doit cependant être contrôlée avant la greffe, afin d'éviter une récurrence rapide sur le greffon.

Traitements à venir

L'amylose AA ne bénéficie pas autant des avancées thérapeutiques qu'on put connaître l'amylose AL et l'amylose à TTR. Pour cette dernière, les techniques de *gene silencing* (telles que l'ARN interférent ou la technologie CRISPR-Cas9) sont actuellement en plein essor [85]. Une telle approche dans l'amylose AA représente une perspective d'avenir intéressante. Les traitements visant à promouvoir la dégradation des dépôts amyloïdes n'ont jusqu'alors pas montré de résultats convaincants mais restent également des options thérapeutiques attrayantes.

573

■ Conclusion

L'amylose AA est une complication grave de l'inflammation chronique, dont l'incidence a diminué grâce à la raréfaction de certaines maladies infectieuses chroniques et grâce à des traitements plus précoces et plus efficaces des maladies inflammatoires chroniques, en particulier les biothérapies. Une fois qu'elle est installée, son pronostic reste néanmoins préoccupant. De nombreux défis persistent alors, notamment diagnostiques, en raison de l'incidence croissante des amyloses AA de cause inconnue et thérapeutiques, avec l'espoir de la découverte prochaine d'un traitement permettant l'augmentation de la clairance des dépôts amyloïdes.

“ Points essentiels

- La néphropathie amyloïde doit être dépistée au cours des maladies inflammatoires chroniques par la recherche systématique et régulière d'une protéinurie.
- La proportion d'amylose AA sans cause identifiée est croissante et mérite une recherche active.
- Le rôle potentiel de l'obésité en tant que facteur de risque d'amylose AA reste à mieux définir.
- Le traitement de l'amylose AA nécessite la négativation du syndrome inflammatoire, si possible en surveillant la SAA ou après vérification préalable d'une concordance des dosages CRP/SAA.
- Des avancées thérapeutiques ciblant spécifiquement les dépôts amyloïdes sont vivement attendues.

584

585

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de liens d'intérêts en relation avec cet article.

588

■ Références

[1] Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid* 2017;**24**:162–6.

[2] Magy-Bertrand N, Dupond JL, Mauny F, Dupond AS, Duchene F, Gil H, et al. Incidence of amyloidosis over 3 years: the AMYPRO study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;**26**:1074–8.

[3] Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Grönhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – Data from the Finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol* 2008;**35**:1334–8.

[4] Papa R, Lachmann HJ, Secondary AA. Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;**44**:585–603.

[5] Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM. All the members of the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest* 2013;**43**:767–73.

[6] Oliveira-Silva C, Marques N, Pinho A, Poínhos R, Bergantim R, Nunes AT, et al. Lessons from four decades of systemic amyloidosis with renal involvement. *Nephron* 2023;**147**:158–69.

[7] Kaaroud H, Harzallah A, Hajji M, Chargui S, Barbouch S, Turki S, et al. Renal amyloidosis: epidemiological, clinical, and laboratory profile in adults from one nephrology center. *Int J Nephrol* 2022;**2022**, 8493479.

[8] Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2013;**8**:1515–23.

[9] Dasari S, Theis JD, Vrana JA, Rech KL, Dao LN, Howard MT, et al. Amyloid typing by mass spectrometry in clinical practice: a comprehensive review of 16,175 samples. *Mayo Clin Proc* 2020;**95**:1852–64.

[10] Geogin-Lavialle S, Savey L, Buob D, Bastard JP, Fellahi S, Karras A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev Med Interne* 2023;**44**:62–71.

[11] Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 2014;**6**:369–77.

[12] Okuda Y, Yamada T, Matsuura M, Takasugi K, Goto M. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2011;**18**:108–11.

[13] Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid* 2020;**27**:1–12.

[14] Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidosis: what an internist should know. *Eur J Intern Med* 2013;**24**:729–39.

[15] Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:1116–21.

[16] Terré A, Savey L, Buob D, Grateau G, Geogin-Lavialle S, AA Amyloidosis Study Group. Identification of factors for persistence of AA amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Intern Med* 2023;**108**:128–30.

[17] Khellaf G, Benziane A, Kaci L, Ait-Idir D, Missoum S, Benabadjji M. Renal involvement in familial Mediterranean fever in an Algerian population. *Clin Nephrol* 2023;**99**:172–9.

[18] Deshayes S, Aouba A, Grateau G, Geogin-Lavialle S. Infections and AA amyloidosis: An overview. *Int J Clin Pract* 2021;**75**:e13966.

[19] Breillat P, Pourcher V, Deshayes S, Buob D, Cez A, Michel PA, et al. AA amyloidosis in the course of HIV infection: a report of 19 cases including 4 new French cases and a comprehensive review of literature. *Nephron* 2021;**145**:675–83.

[20] Calderaro J, Letouze E, Bayard Q, Boulai A, Renault V, Deleuze JF, et al. Systemic AA amyloidosis caused by inflammatory hepatocellular adenoma. *N Engl J Med* 2018;**379**:1178–80.

[21] Fayand A, Boutboul D, Galicier L, Kahn JE, Buob D, Boffa JJ, et al. Epidemiology of Castleman disease associated with AA amyloidosis: description of 2 new cases and literature review. *Amyloid* 2019;**26**:197–202.

[22] Bharati J, Lahoud OB, Jhaveri KD, Izzedine H. AA amyloidosis associated with cancers. *Nephrol Dial Transplant* 2022;**38**:1366–74.

[23] Terré A, Colombat M, Cez A, Martin C, Diet C, Brechignac S, et al. AA amyloidosis complicating monoclonal gammopathies, an unusual feature validating the concept of “monoclonal gammopathy of inflammatory significance”? *Int J Clin Pract* 2021;**75**:e14817.

[24] Lejmi H, Jen KY, Olson JL, James SH, Sam R. Characteristics of AA amyloidosis patients in San Francisco. *Nephrology* 2016;**21**:308–13.

[25] Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid* 2018;**25**:37–45.

[26] Stankovic Stojanovic K, Geogin-Lavialle S, Poitou C, Buob D, Amselem S, Grateau G, et al. AA amyloidosis is an emerging cause of nephropathy in obese patients. *Eur J Intern Med* 2017;**39**:e18–20.

[27] Euvrard R, Fournier T, Georgescu D, Bourbon E, Sujobert P, Lega JC, et al. VEXAS syndrome-related AA amyloidosis: a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2021;**61**:e15–6.

[28] Sikora J, Kmochová T, Mušáľková D, Pohludka M, Prikryl P, Hartmannová H, et al. A mutation in the SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. *Kidney Int* 2022;**101**:349–59.

[29] Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:2361–71.

[30] Kukuy OL, Beckerman P, Dinour D, Ben-Zvi I, Livneh A. Amyloid storm: acute kidney injury and massive proteinuria, rapidly progressing to end-stage kidney disease in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)* 2021;**60**:3235–42.

[31] Sen S, Sarsik B. A proposed histopathologic classification, scoring, and grading system for renal amyloidosis: standardization of renal amyloid biopsy report. *Arch Pathol Lab Med* 2010;**134**:532–44.

[32] Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol* 2006;**33**:1482–7.

[33] Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noël LH, Beaufile H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007;**38**:1798–809.

[34] Hawkins PN, Pepys MB. A primed state exists in vivo following histological regression of amyloidosis. *Clin Exp Immunol* 1990;**81**:325–8.

[35] Kim SH, Kim JH, Gu MJ. Secondary intestinal amyloidosis presenting intractable hematochezia: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;**7**:1805–8.

[36] Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, et al. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011;**3**:157–61.

- 697 [37] Iida T, Yamano H, Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointest- 775
698 tinal involvement: diagnosis from endoscopic and histological views. *J* 776
699 *Gastroenterol Hepatol* 2018;**33**:583–90. 777
- 700 [38] Ylinen K, Grönhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, Metsärinne K, 778
701 Kuhlback B. Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis 779
702 treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992;**7**:908–12. 780
- 703 [39] Vergneault H, Terré A, Buob D, Buffet C, Dumont A, Ardois S, 781
704 et al. Amyloid goiter in familial Mediterranean fever: description of 782
705 42 cases from a French cohort and from literature review. *J Clin Med* 783
706 2021;**10**:1983. 784
- 707 [40] Danby P, Harris KP, Williams B, Feehally J, Walls J. Adrenal dysfunction 785
708 in patients with renal amyloid. *Q J Med* 1990;**76**:915–22. 786
- 709 [41] Lecadet A, Bachmeyer C, Buob D, Cez A, Georjin-Lavialle S. Minor 787
710 salivary gland biopsy is more effective than normal appearing skin biopsy 788
711 for amyloid detection in systemic amyloidosis: a prospective monocen- 789
712 tric study. *Eur J Intern Med* 2018;**57**:e20–1. 790
- 713 [42] Dogan A. Amyloidosis: insights from proteomics. *Annu Rev Pathol* 791
714 2017;**12**:277–304. 792
- 715 [43] Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al. A 793
716 single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treat- 794
717 ment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 795
718 2007;**37**:182–8. 796
- 719 [44] Sun L, Ye RD. Serum amyloid A1: structure, function and gene poly- 797
720 morphism. *Gene* 2016;**583**:48–57. 798
- 721 [45] Aguilera JJ, Zhang F, Beudet JM, Linhardt RJ, Colón W. Divergent 800
722 effect of glycosaminoglycans on the in vitro aggregation of serum amy- 801
723 loid A. *Biochimie* 2014;**104**:70–80. 802
- 724 [46] Haines MS, Ramirez E, Moore KBE, Fortin JS. Revisiting misfolding 803
725 propensity of serum amyloid A1: special focus on the signal peptide re- 804
726 gion. *Biochem Biophys Rep* 2022;**31**:101284. 805
- 727 [47] Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. SAA1 806
728 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid* 807
729 1998;**5**:262–5. 808
- 730 [48] Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. 809
731 The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amylo- 810
732 idosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. 811
733 *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1149–55. 812
- 734 [49] Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève 813
735 D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying 814
736 genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 815
737 2000;**67**:1136–43. 816
- 738 [50] Liberta F, Rennegarbe M, Rösler R, Bijzet J, Wiese S, Hazenberg BPC, 817
739 et al. Morphological and primary structural consistency of fibrils from 818
740 different AA patients (common variant). *Amyloid* 2019;**26**:164–70. 819
- 741 [51] Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid 820
742 load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating 821
743 concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;**358**:24–9. 822
- 744 [52] Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, 823
745 Brugnano R, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an It- 824
746 alian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial* 825
747 *Transplant* 2008;**23**:941–51. 826
- 748 [53] Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R, Livneh A, Chagnac A, Mor E, 827
749 et al. Familial Mediterranean fever is associated with increased morta- 828
750 lity after kidney transplantation – A 19 years’ single center experience. 829
751 *Transplantation* 2017;**101**:2621–6. 830
- 752 [54] Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, Gibbs SDJ, Wechalekar 831
753 AD, Gilbertson JA, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA 832
754 amyloidosis. *Dig Dis Sci* 2013;**58**:1689–97. 833
- 755 [55] Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, et al. 834
756 Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp* 835
757 *Rheumatol* 2003;**21**:343–6. 836
- 758 [56] Ahbap E, Kara E, Sahutoglu T, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, et al. Out- 837
759 come of 121 patients with renal amyloid a amyloidosis. *J Res Med Sci* 838
760 2014;**19**:644–9. 839
- 761 [57] Terré A, Deshayes S, Savey L, Grateau G, Georjin-Lavialle S. Cause 840
762 of death and risk factors for mortality in AA amyloidosis: a French 841
763 retrospective study. *Eur J Intern Med* 2020;**82**:130–2. 842
- 764 [58] Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, et al. Out- 843
765 come of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid 844
766 arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006;**26**:1147–53. 845
- 767 [59] Sanai T, Nanishi F, Nagata M, Hirano T, Suematsu E, Esaki Y, et al. Role 846
768 of amyloidosis in determining the prognosis of dialyzed patients with 847
769 rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;**27**:363–7. 848
- 770 [60] Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, Hollingworth P, Kingswood C, 849
771 Mackenzie JC, et al. Ten years’ experience of an amyloid clinic – A 850
772 clinicopathological survey. *Q J Med* 1985;**54**:213–27. 851
- 773 [61] Lindqvist B, Andersen S, Isacson B, Lundberg E. The course of renal 852
774 amyloidosis with uraemia. *Int Urol Nephrol* 1989;**21**:555–9. 853
854
- [62] Koc Y, Basturk T, Unsal A, Sakaci T, Ahbap E, Sinangil A, et al. Effects 775
of AA amyloidosis on survival in peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press* 776
Res 2012;**36**:182–90. 777
- [63] Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Wechalekar 778
AD, Venner CP, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis- 779
importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am* 780
J Transplant 2013;**13**:433–41. 781
- [64] Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitrine F, Zuber J, Garrigue V, Mous- 782
son C, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis 783
nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant* 784
2011;**11**:2423–31. 785
- [65] Law S, Cohen O, Lachmann HJ, Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D, 786
et al. Renal transplant outcomes in amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 787
2021;**36**:355–65. 788
- [66] Bitik B, Hatipoğlu B, Sayin B, Kanbur AY, Bursa N, Oygur CŞ, et al. 789
Long-term results of kidney transplantation in patients with familial 790
Mediterranean fever. *Clin Transplant* 2023;**37**:e14888. 791
- [67] Cabili S, Livneh A, Zemer D, Rabinovitch O, Pras M. The effect of 792
pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean 793
fever. *Am J Reprod Immunol* 1992;**28**:243–4. 794
- [68] Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka 795
T, Kautiainen H, et al. A marked decline in the incidence of renal 796
replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheu- 797
matic diseases – Data from nationwide registries in Finland. *Amyloid* 798
2011;**18**:25–8. 799
- [69] Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchi- 800
cine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N* 801
Engl J Med 1974;**291**:934–7. 802
- [70] Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the 803
prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean 804
fever. *N Engl J Med* 1986;**314**:1001–5. 805
- [71] Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 806
receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis compli- 807
cating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2997–3000. 808
- [72] Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier 809
B, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and upda- 810
ted literature review. *Amyloid* 2015;**22**:84–92. 811
- [73] Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann 812
HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the 813
management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disor- 814
ders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 815
2015;**33**(6 Suppl. 94):S46–53. 816
- [74] Miyagawa I, Nakayama S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai 817
N, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 818
receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with 819
AA amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2014;**24**:405–9. 820
- [75] Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, et al. 821
Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy 822
in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 823
2014;**24**:137–43. 824
- [76] Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. Safety and effi- 825
cacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single 826
centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. 827
Rheumatology (Oxford) 2020;**59**:3892–9. 828
- [77] Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu 829
S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Medi- 830
terranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol* 831
2019;**29**:363–6. 832
- [78] Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, Savey L, Rivière E, Silva NM, 833
et al. Tumour necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome 834
(TRAPS)-related AA amyloidosis: a national case series and systematic 835
review. *Rheumatology (Oxford)* 2021;**60**:5775–84. 836
- [79] Rodrigues F, Cuisset L, Cador-Rousseau B, Giurgea I, Neven B, Buob D, 837
et al. AA Amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syn- 838
drome: a study on 86 cases including 23 French patients and systematic 839
review. *Rheumatology (Oxford)* 2022;**61**:4827–34. 840
- [80] Rodrigues F, Philit JB, Giurgea I, Anglicheau D, Roux JJ, Hoyeau N, 841
et al. AA amyloidosis revealing mevalonate kinase deficiency: a report 842
of 20 cases including two new French cases and a comprehensive review 843
of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2020;**50**:1370–3. 844
- [81] Lane T, Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN, Lachmann HJ. 845
Safety and efficacy of empirical interleukin-1 inhibition using anakinra 846
in AA amyloidosis of uncertain aetiology. *Amyloid* 2017;**24**:189–93. 847
- [82] Mulders-Manders CM, Baas MC, Molenaar FM, Simon A. Peri- and 848
Postoperative treatment with the interleukin-1 receptor antagonist ana- 849
kinra is safe in patients undergoing renal transplantation: case series and 850
review of the literature. *Front Pharmacol* 2017;**8**:342. 851
- [83] Yeter HH, Yetkin N, Akcay O, Derici U, Arinsoy T. Late acute cellular 852
rejection after anakinra treatment in a kidney transplant patient, is it a 853
coincidence? *Iran J Kidney Dis* 2020;**14**:318–20. 854

855 [84] Solak Y, Polat I, Atalay H, Turk S. When urine is no longer beneficial:
856 renal artery embolisation in severe nephrotic syndrome secondary to
857 amyloidosis. *Amyloid* 2010;**17**:24–6.

[85] Obici L, Mussinelli R. Current and emerging therapies for hereditary
transthyretin amyloidosis: strides towards a brighter future. *Neurothera-
peutics* 2021;**18**:2286–302.

858
859
860

861 L. Savey (lea.savey@aphp.fr).
862 Service de médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), Hôpital Tenon, AP-HP,
863 Université Sorbonne, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

864 D. Buob.
865 Service d'anatomie pathologique, Université Sorbonne, Hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

866 M. Delplanque.

867 A. Terré.

868 A. Fayand.

869 R. Bourguiba.

870 G. Gâteau.

871 S. Georgin-Lavialle.

872 Service de médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), Hôpital Tenon, AP-HP,
873 Université Sorbonne, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

874 Toute référence à cet article doit porter la mention : Savey L, Buob D, Delplanque M, Terré A, Fayand A, Bourguiba R, et al. Amylose AA. EMC - Néphrologie
875 2023;0(0):1-9 [Article 18-053-B-10].
876