SENSIBILISATION À L'AMYLOSE

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



3e édition

Publié en octobre 2026.

Cette brochure a été conçue en suivant les conseils de groupes de soutien sur l'amylose. Nous souhaitons tout particulièrement remercier les docteurs Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Anita D'Souza, Morie Gertz, Steven M. Greenberg, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Heather Landau, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Ahmad Masri, Mathew Maurer, Joshua Mitchell, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Nitasha Sarswat, Sascha Alexander Tuchman, Marcus Anthony Urey, Joban Vaishnav, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder et Paula Schmitt.

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

Conception graphique des illustrations © 2013-2026, Fairman Studios, LLC.

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

TABLE DES MATIÈRES

1	Un bref aperçu	1
2	Qu'est-ce que l'amylose ?	2
3	Types d'amyloses	7
4	Diagnostic	17
5	Traitements	27
6	Principaux centres pour l'amylose	38
7	Ressources en ligne	39

1. UN BREF APERÇU

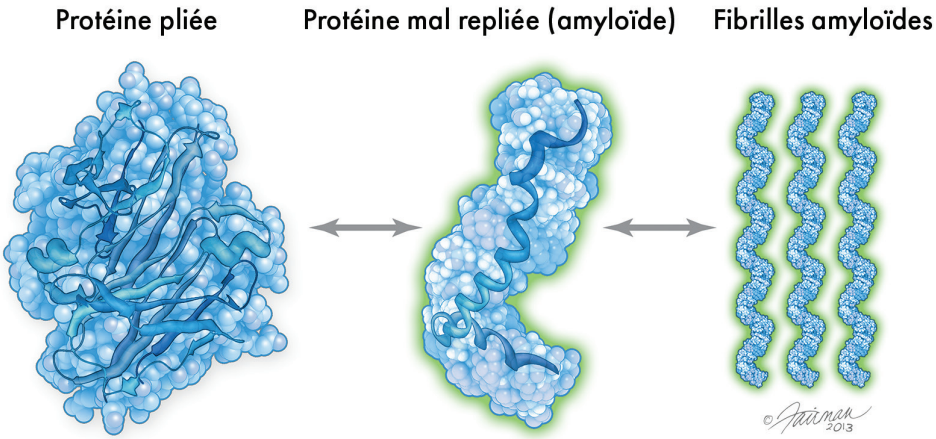
Toutes les protéines normales de notre organisme sont biodégradables et recyclables. L'amylose est une maladie caractérisée par des protéines anormales qui se replient mal et forment des fibrilles résistantes à la décomposition. Les fibrilles de la protéine amyloïde se déposent et s'accumulent dans les tissus de l'organisme. Lorsque l'amyloïde s'accumule dans un rein, le cœur, le foie, le système gastro-intestinal ou les nerfs, ces organes ne fonctionnent pas à leur meilleur. Les symptômes de l'amylose sont le résultat d'un fonctionnement anormal des organes en cause. La probabilité qu'un organe particulier soit atteint dépend de la protéine sous-jacente qui se replie de manière incorrecte. Selon les organes touchés, les patients présenteront les symptômes suivants : perte de poids inexpliquée, fatigue, essoufflement, urine mousseuse, palpitations cardiaques, gonflement (dans l'abdomen, les chevilles et les jambes), formation facile d'hématomes, syndrome du canal carpien, sténose rachidienne lombaire, rupture de tendons ou engourdissement et picotements dans les mains et les pieds. Ces symptômes sont des manifestations des dommages ou du dysfonctionnement affectant les organes sous-jacents causés par la protéine amyloïde. Les traitements sont conçus soit pour arrêter la production des protéines amyloïdes, soit pour les stabiliser afin d'éviter un mauvais repliement et la formation de fibrilles. Des recherches sont également en cours pour développer des thérapies susceptibles de dissoudre les dépôts de substance amyloïde existants. Sans traitement, la maladie systémique peut mettre en jeu le pronostic vital. En conséquence, un diagnostic précoce et précis est essentiel pour favoriser des résultats positifs.

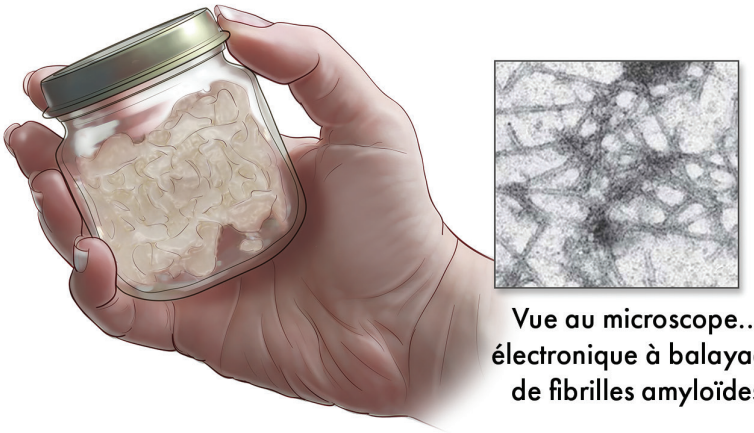
2. QU'EST-CE QUE L'AMYLOSE ?

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

Une fois produites dans l'organisme, les protéines se replieront naturellement dans une forme particulière. Ce repliement naturel d'une protéine lui permet de fonctionner normalement. En termes simples, lorsque les protéines sont repliées adéquatement, elles fonctionnent de la manière prévue, et nous sommes relativement en bonne santé. Lorsque les protéines sont mal repliées, la capacité de notre organisme à fonctionner s'en trouve affectée, et des problèmes peuvent se manifester au fil du temps.

Des protéines mal repliées peuvent être produites en raison de modifications de notre code génétique (mutations), de facteurs liés à une inflammation chronique ou simplement en raison du vieillissement. Peu importe la cause, notre organisme est habituellement apte à identifier et à supprimer ces protéines anormales.



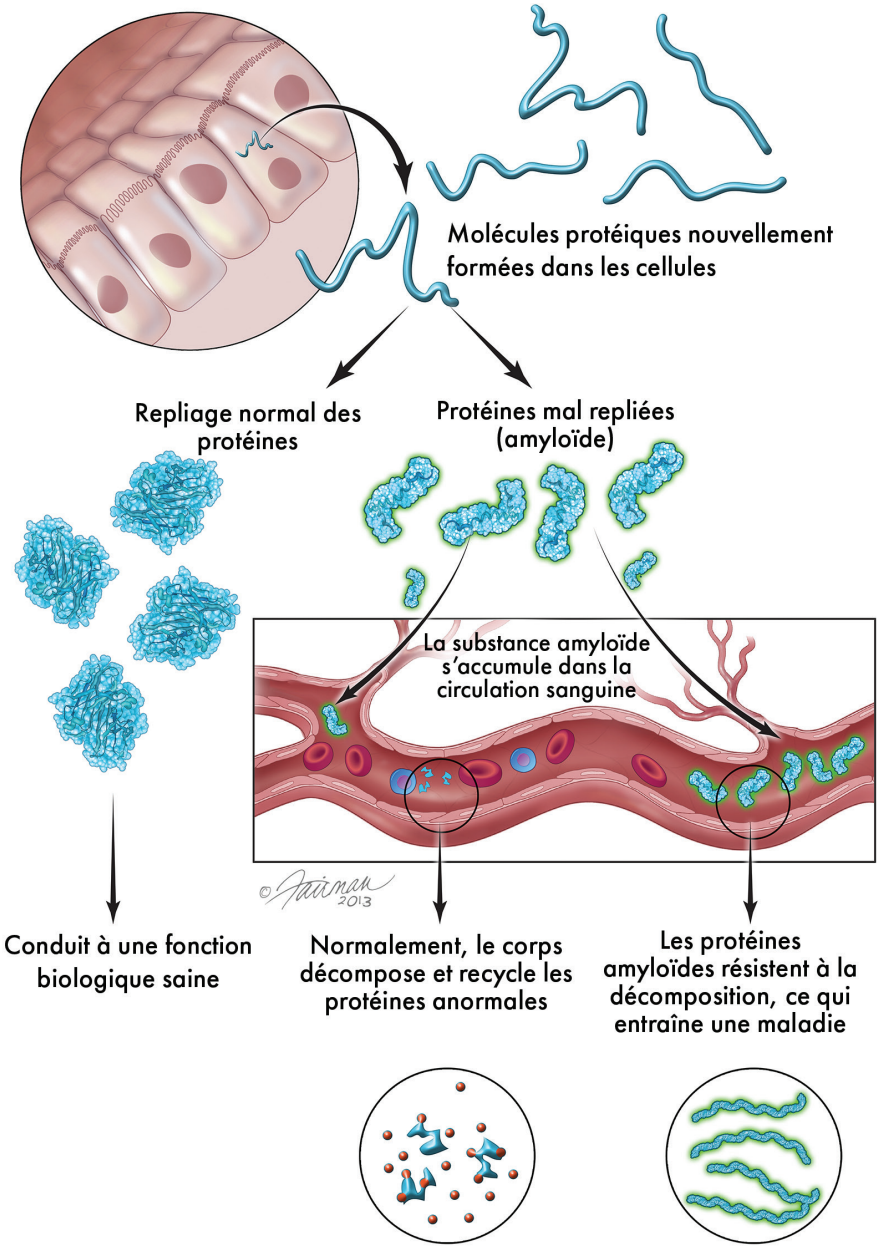


L'amyloïde est une substance qui est causée par un mauvais repliement des protéines. L'amyloïde se lie en fibres rigides et linéaires (fibrilles) qui se déposent dans les tissus et les organes.

Cependant, dans certains cas, soit nous produisons trop de protéines anormales pour que notre organisme puisse les gérer, soit nous sommes complètement incapables de les décomposer et de les éliminer. Les erreurs de production et de traitement des protéines (appelées protéostase) sont associées à de nombreuses maladies.

Globalement, l'amylose (prononcée « a-mi-lo-ze ») est une classe dans une liste croissante de troubles du repliement anormal des protéines. Bien qu'il existe de nombreux types distincts d'amylose, dans tous les cas, les protéines mal repliées, appelées amyloïdes, prennent une forme particulière qui rend difficile leur décomposition par l'organisme. Le terme « amyloïde » découle du latin pour « semblable à l'amidon » car on pensait auparavant que ces protéines étaient composées de molécules de sucre complexes. Il a par la suite été démontré qu'il s'agissait de protéines mal repliées. Ce mauvais repliement permet aux protéines amyloïdes de se lier pour former des fibres rigides et linéaires (ou fibrilles) qui s'accumulent dans les organes et les tissus de notre organisme. Selon l'endroit où s'accumule l'amyloïde, notamment les reins, le cœur et les nerfs, divers symptômes et des maladies mettant potentiellement en jeu le pronostic vital peuvent se manifester.

Bien que l'on connaisse l'amylose depuis le 19e siècle, ce n'est que depuis quelques décennies que nous la comprenons mieux. Actuellement, 42 protéines différentes ont été identifiées comme étant associées à l'amylose, lorsqu'elles sont mal repliées. Les formes principales sont décrites dans la section suivante. D'autres types de protéines précurseurs qui peuvent causer la formation d'amyloïde continuent d'être découverts grâce aux recherches en cours.



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

Bien que l'on pense historiquement qu'il s'agit d'une maladie rare, des recherches récentes suggèrent que certains types sont plus fréquents qu'on ne le pensait auparavant. Par exemple, l'incidence de l'amylose AL est d'environ 74 000 par an dans le monde et on estime à 4 000 personnes le nombre de personnes diagnostiquées uniquement en Amérique du Nord. Cela représente environ 1/5 de l'incidence du myélome multiple, et cette incidence est semblable à la maladie de Hodgkin ou à la leucémie myélogène chronique. L'amylose ATTR, qui a des formes héréditaires et liées à l'âge, est plus fréquente que l'amylose AL, représentant jusqu'à 10 à 15 % des cas d'insuffisance cardiaque congestive chez les personnes âgées. Cependant, le diagnostic est souvent négligé. Étant une maladie historiquement perçue comme très rare, les étudiants en médecine et les médecins ne s'attendent peut-être pas à rencontrer l'amylose dans le cadre de leur pratique. En outre, en raison du fait que des symptômes non spécifiques (p. ex., fatigue ou essoufflement) peuvent être attribués à tort à des causes plus courantes de maladie pulmonaire ou cardiaque, il est très vraisemblable que la prévalence de l'amylose est plus importante que celle reconnue actuellement. Il est impératif que les cliniciens et les pathologistes envisagent l'amylose chez les patients présentant des symptômes évocateurs (abordés dans la section 4). Étant donné les propriétés colorantes et chimiques des protéines amyloïdes, effectuer un dépistage de la maladie est simple. Un diagnostic précoce et précis est essentiel pour que les patients puissent bénéficier des traitements disponibles (sujet traité à la section 5).

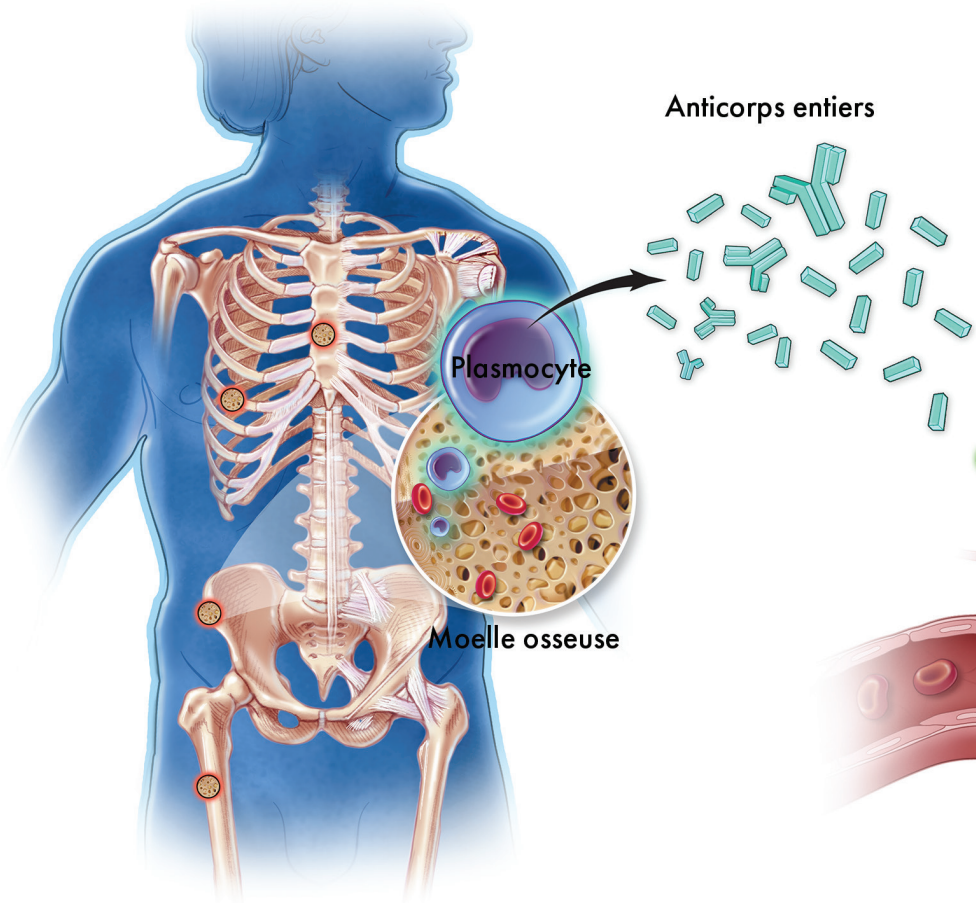
3. TYPES D'AMYLOSE

Il existe de nombreuses protéines différentes dans notre organisme qui peuvent mal se replier et produire l'amylose. La prédisposition à former des protéines anormales peut être un facteur héréditaire transmis par nos parents ou même découler de mutations d'ADN acquises en cours de vie. Dans certains cas, l'amylose est due à des maladies inflammatoires chroniques ou infectieuses, ou (dans de rares cas) à la dialyse rénale à long terme. Une partie importante des cas est causée par une maladie de la moelle osseuse qui présente des similitudes avec un type de cancer du sang appelé myélome multiple.

À mesure que les protéines amyloïdes s'accumulent dans notre circulation sanguine, elles finissent par se déposer dans les organes et les tissus sous forme de fibrilles. Ces dépôts peuvent altérer plusieurs systèmes d'organes ou être limités (localisés) à une région du corps. L'amyloïde se dépose le plus fréquemment dans les reins, le cœur et les nerfs. Le foie, la rate, le système gastro-intestinal, la peau et les voies respiratoires peuvent également être touchés. Même si les protéines précurseurs qui causent l'amylose se présentent sous diverses formes et tailles, elles partagent toutes la même structure de mauvais repliement lorsqu'elles forment des dépôts de substance amyloïde. Les différents types d'amylose peuvent être classés en fonction de la protéine précurseur impliquée. Tel qu'illustré dans le tableau 1 (page ci-contre), un système de nomenclature pratique est utilisé ; le préfixe « A » fait référence à l'amyloïde, suivi par une abréviation de la protéine qui en est la cause. Par exemple, « AL » désigne l'amyloïde dérivée d'une chaîne légère d'anticorps ; « AA » désigne la protéine amyloïde sérique A, tandis que « ATTR » désigne l'amyloïde à transthyrétine.

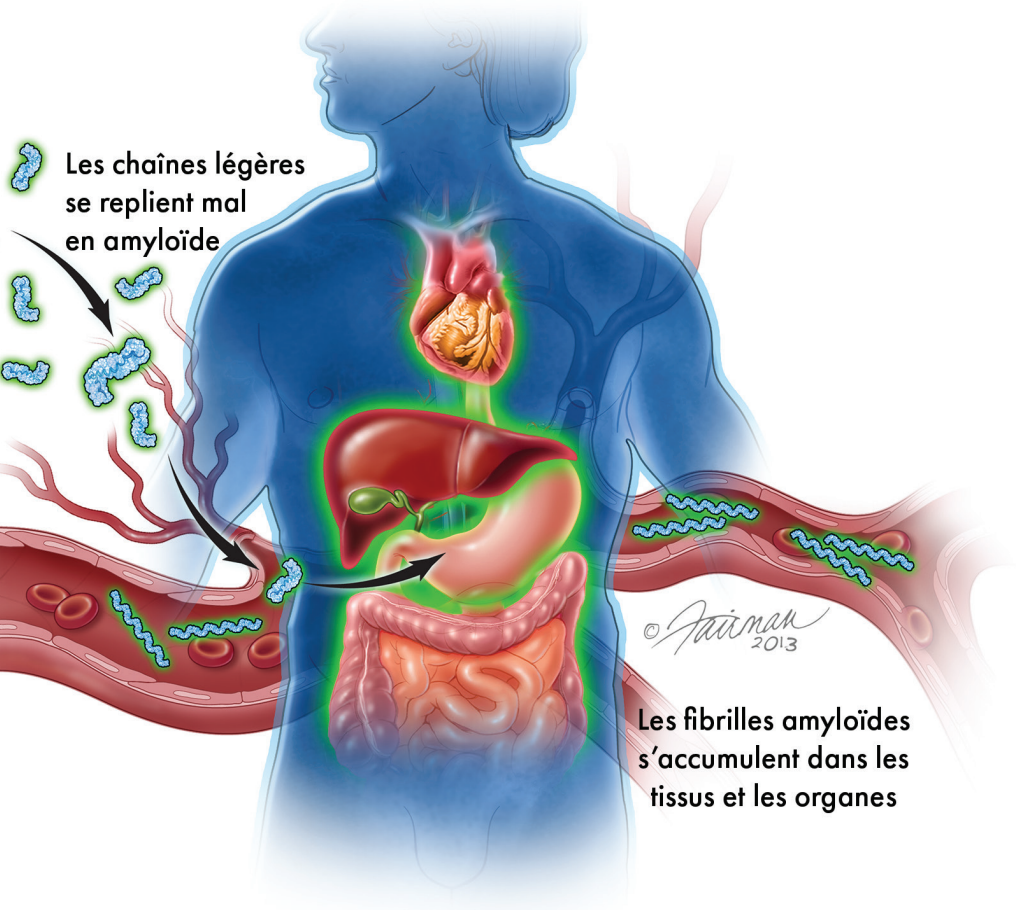
TYPE	SOURCE DE SUBSTANCE AMYLOÏDE (Protéine précurseur)	SYNDROME
AL, AH, ALH	Plasmocytes dans la moelle osseuse (Immunoglobuline à chaînes légères ou lourdes, ou les deux)	Forme primaire d'amylose, similaire au myélome multiple, affectant les reins, le cœur, le foie, le système gastro-intestinal et les nerfs.
AA	Protéine inflammatoire circulante (Amyloïde A sérique)	Secondaire à des maladies inflammatoires et infectieuses chroniques, affectant les reins et le foie.
ALECT2	Globules blancs (Facteur chimiotactique des leucocytes 2)	Particulièrement fréquent dans certains groupes ethniques, affectant les reins et le foie.
Aβ2M	Protéine sérique circulante (β2-microglobuline)	Liés à la dialyse, affectant les articulations et les tendons.
ATTR	Protéine mutante et de type sauvage produite dans le foie (Transthyrétine)	**ATTRv** : Peut être héréditaire, avec plus de 130 mutations, affectant le système nerveux, le système GI, le cœur et, rarement, les reins. La mutation 122I/V142I, provoquant une maladie cardiaque, affecte 4 % des Noirs américains. **ATTRwt** : Un type non héréditaire, appelé type sauvage, est plus fréquent et provoque une maladie cardiaque chez les personnes âgées.
AFib	Protéine mutante produite dans le foie (chaîne a du fibrinogène A)	Héréditaire, affectant les reins.
AApoAI	Protéine sérique circulante (Apolipoprotéine AI)	Héréditaire, affectant le foie, le cœur, les reins et les nerfs.
ALys	Protéine sérique circulante (Lysozyme)	Héréditaire, affectant le système gastro-intestinal et les reins.
AGél	Protéine sérique circulante (Gelsoline)	Héréditaire, affectant les yeux, la peau, les nerfs et les reins.
Localisée	Plasmocytes dans les tissus locaux (Chaînes légères d'immunoglobulines)	Survient principalement dans la vessie, la peau et les voies respiratoires.

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



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

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



Amylose AL

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

souvent diagnostiqué, en particulier chez les patients adultes plus âgés. Le trouble se manifeste tout d'abord dans la moelle osseuse, le tissu souple qui remplit les cavités de nos os, là où se forment les globules rouges et blancs. Un type de globule blanc, appelé « plasmocyte », produit les anticorps qui nous protègent des infections. Ces protéines anticorps (immunoglobulines) sont constituées de chaînes légères et lourdes de molécules. Normalement, nos plasmocytes produisent des anticorps entiers, et notre organisme décompose ces protéines et les recycle peu de temps après. Toutefois, dans le cas de l'AL, de trop nombreuses chaînes légères mal repliées sont produites. Ces « chaînes légères libres » (et, dans de rares cas, des chaînes lourdes mal repliées) ne peuvent être décomposées de manière efficace. Elles se lient pour former des fibrilles amyloïdes qui s'accumulent dans l'espace extracellulaire des organes et des tissus. Ainsi, le fonctionnement normal de l'organisme se trouve altéré. Les problèmes se manifestent habituellement dans un ou plusieurs organes : les reins, le cœur, le foie, la rate, les nerfs, les intestins, la peau, la langue et les vaisseaux sanguins.

Amylose AA

L'amylose AA (ou secondaire) découle de niveaux accrus de la protéine amyloïde sérique A circulante. L'amyloïde sérique A s'élève dans notre sang en réponse naturelle à l'infection et à l'inflammation. En général, si un patient a une infection ou une maladie inflammatoire pendant six mois ou plus, ce dernier est à risque de développer l'amylose AA. Des exemples de maladies inflammatoires chroniques pouvant donner lieu à une amylose AA comprennent les maladies rhumatismales (telles que la polyarthrite rhumatoïde juvénile et adulte), les maladies inflammatoires de l'intestin, la tuberculose, l'ostéomyélite chronique, le lupus et les syndromes de fièvre héréditaire, tels que la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Avec le

traitement de l'affection inflammatoire sous-jacente, cette forme d'amylose est moins fréquemment rencontrée. Les dépôts de substance amyloïde commencent habituellement dans les reins, mais le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, le cœur et les intestins peuvent aussi être touchés.

Amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRv ou hATTR)

Comme son nom l'indique, l'amylose héréditaire résulte d'une modification (mutation ou variant) du gène codant pour la protéine affectée. Les mutations sont généralement héritées des parents. Dans de rares cas, une toute nouvelle mutation qui n'a pas été héritée d'un parent survient dans l'ADN d'une personne qui peut ensuite être transmise aux générations futures. La forme la plus fréquente d'amylose héréditaire est due à des mutations du gène codant pour la protéine transthyrétine (TTR), produite principalement dans le foie. Ce type est souvent appelé ATTRv ou « ATTR variant », mais on l'a également souvent désigné ATTRh (TTR héréditaire) ou ATTRm (TTR mutée). La TTR est une protéine qui aide à transporter la thyroxine (une hormone thyroïdienne) et le rétinol (vitamine A) autour de l'organisme. Il existe plus de 130 mutations connues de TTR causant l'instabilité de la protéine qui se replie mal pour ensuite se transformer en amyloïde. Divers organes sont touchés, particulièrement le système nerveux et le cœur, avec des symptômes se manifestant le plus souvent en milieu ou en fin de vie. Si les nerfs sont principalement touchés, la maladie est appelée amylose héréditaire ou variante avec polyneuropathie (ATTRv-PN) ; si le cœur est principalement touché, elle est connue sous le nom d'amylose héréditaire ou variante avec cardiomyopathie (ATTRv-CM).

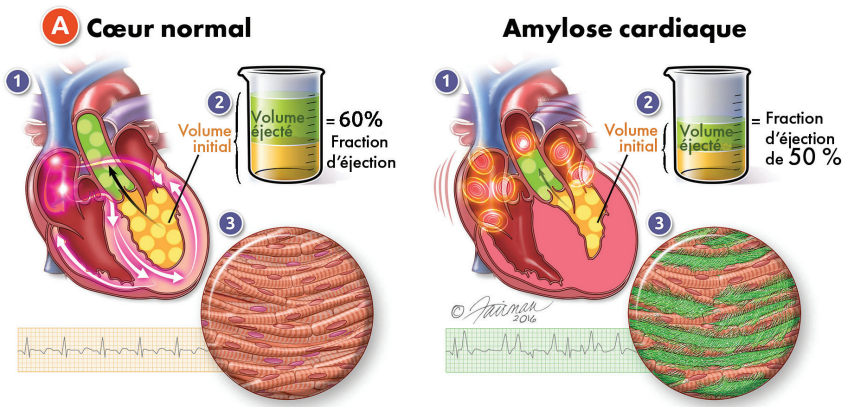
La mutation la plus étudiée de la TTR dans le monde est appelée Val30Met. Elle provoque des lésions nerveuses et parfois des

problèmes cardiaques. Une autre mutation fréquente aux États-Unis est la Thr60Ala, qui provoque un épaississement du muscle cardiaque et des lésions nerveuses. Elle affecte le plus fréquemment des personnes d'ascendance irlandaise, notamment dans la région américaine des Appalaches. Bien que l'amylose médiée par la transthyrétine (ATTRv) affecte des familles de presque tous les groupes ethniques, il existe un variant particulier de la TTR, le V122I/V142I, qui semble particulièrement fréquent au sein des populations afro-américaine et afro-caribéenne. On estime que 3 à 4 % des Noirs américains sont porteurs de ce variant du gène TTR, ce qui représente plus de 1,35 million de personnes porteuses de ce variant aux États-Unis uniquement. De ce fait, l'ATTRv représente une grande proportion des cas totaux d'amylose survenant chez les Noirs américains (25 % de l'ensemble des cas d'amylose dans cette population). Il est important que les médecins considèrent cela comme une cause possible d'insuffisance cardiaque congestive chez les Américains d'origine africaine.

Amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt)

L'amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt, anciennement appelée amylose systémique sénile ou liée à l'âge) est le plus souvent une maladie d'apparition tardive qui est acquise, et non héréditaire. En d'autres termes, il n'y a pas de mutation du gène TTR dans cette forme d'ATTR. Des dépôts de substance amyloïde provenant des protéines transthyrétine normales (de type sauvage) s'accumulent dans l'organisme. Dans l'ATTRwt, les dépôts de substance amyloïde s'accumulent principalement dans le cœur des personnes âgées. Les patients affectés présentent généralement des symptômes cardiaques à progression lente. Qu'elle soit héréditaire ou de type sauvage, l'amylose médiée par TTR semble plus courante que l'amylose AL, même si elle demeure souvent non diagnostiquée. Par exemple,

des dépôts dans le cœur dus à l'ATTR sont présents chez jusqu'à 20 à 25 % de toutes les personnes âgées de plus de 75 ans. L'accumulation est suffisamment importante dans certains cas pour provoquer une insuffisance cardiaque congestive, même si la fonction de pompe du cœur peut sembler préservée sur des études diagnostiques telles qu'une échocardiographie (échographie du cœur). Malgré l'utilisation antérieure du mot « sénile » pour décrire ce groupe de sous-types d'amylose, cette affection n'a pas de relation avec la sénilité ou la démence.



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

Amylose ALECT2

L'un des plus récents ajouts à la liste des protéines amyloïdes est l'ALECT2, dérivée d'une protéine fabriquée par les globules blancs (leucocytes). Cette maladie est le plus souvent observée chez les Amérindiens, les Mexicains et les Premières Nations. Elle a également été observée en Inde et au Moyen-Orient. Bien qu'il existe des recherches en cours sur les raisons pour lesquelles LECT2 se replie mal et forme des dépôts de substance amyloïde chez les personnes affectées, il n'existe aucune preuve certaine indiquant qu'ALECT2 soit le résultat de mutations génétiques. Comme c'est le cas pour les

types d'amylose systémique associés à l'âge, l'ATTRwt et les amyloses énumérées dans la section ci-dessous (« Autres types d'amylose »), les dépôts de substance amyloïde se forment à partir de protéines non mutées (type sauvage). Cette forme de la maladie peut être mal diagnostiquée ou sous-diagnostiquée. En fait, une étude suggère que l'ALECT2 est un type assez courant d'amylose affectant les reins, particulièrement chez les patients de souche mexicaine. Dans le cadre d'une analyse d'échantillons rénaux contenant de l'amyloïde, l'ALECT2 s'est avérée être le troisième type le plus courant (2,5 %), comparativement à l'AL (86 %), l'AA (7 %) et l'ATTR (1,4 %).

Amylose Aβ_2M

Une amylose Aβ_2M (ou liée à la dialyse) peut survenir chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, qui sont sous dialyse depuis de nombreuses années. Une protéine sérique circulante, la bêta-2 microglobuline (β_2M), s'accumule dans le sang parce qu'elle est incapable de passer à travers le filtre de dialyse. Cela peut être moins problématique avec les filtres de dialyse modernes, et l'incidence de cette forme d'amylose semble en baisse. Dans cette forme d'amylose, les fibrilles constituées de β_2M s'accumulent dans les tissus, en particulier dans les articulations et les tendons. Cela cause de la douleur, de la raideur et la présence de liquide dans les articulations, ainsi que le syndrome du canal carpien.

Autres types d'amyloses

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

En outre, bien que l'ATTRwt soit la forme d'amylose liée à l'âge la plus fréquente, d'autres exemples d'amylose liée à l'âge comprennent : APro (provenant de la prolactine), ACal (provenant de la calcitonine), AIAPP (provenant de l'amyline) et AANF (provenant du facteur natriurétique auriculaire). Dans chacune d'entre elles, l'amylose est causée par le mauvais repliement de protéines de type sauvage non mutées (comme dans l'ATTRwt).

Amylose localisée

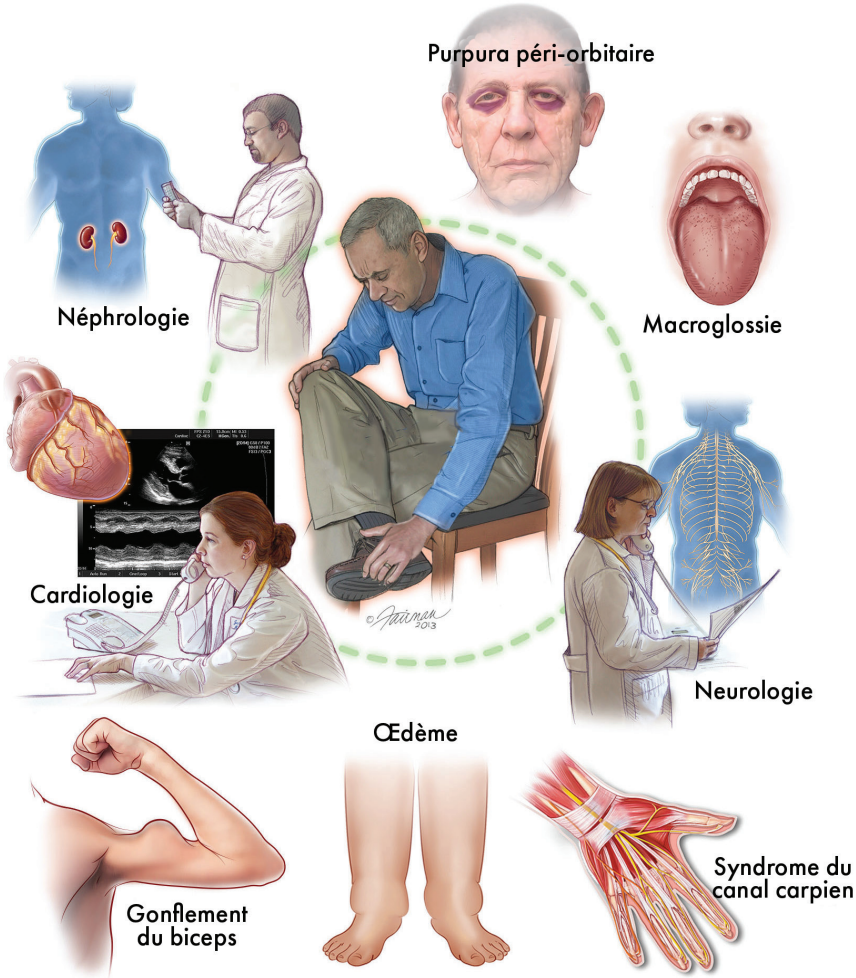
Bien que les principales formes d'amylose systémique soient décrites plus haut, il est important de reconnaître que les dépôts de substance amyloïde peuvent occasionnellement se présenter dans des zones isolées, sans preuve de maladie systémique. Ces dépôts localisés semblables à une tumeur se produisent le plus souvent dans la vessie et les voies respiratoires (p. ex. la trachée ou les poumons). Des dépôts ont aussi déjà été diagnostiqués dans l'œil, le système gastro-intestinal, la peau et la poitrine. Le plus souvent, les dépôts de substance amyloïde localisés sont composés de protéines à chaîne légère d'immunoglobuline (comme dans l'amylose AL). Toutefois, dans le cas de l'amylose localisée, les plasmocytes anormaux produisant les chaînes légères d'amyloïde se trouvent dans les tissus touchés, et non dans la moelle osseuse.

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

4. DIAGNOSTIC

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

L'amylose se manifeste habituellement chez des personnes d'âge moyen ou mûr, mais elle peut aussi se manifester durant la trentaine ou la quarantaine, et occasionnellement à un âge plus jeune. Selon l'endroit du corps où ils se produisent, les dépôts de substance amyloïde peuvent entraîner une perte de poids, de la fatigue, de l'essoufflement, des étourdissements au lever, une enflure des chevilles et des jambes, un engourdissement et des picotements dans les mains et les pieds, une urine mousseuse, des accès de constipation et de diarrhée en alternance et un sentiment de satiété rapidement après avoir mangé. Le syndrome du canal carpien peut souvent être observé chez les patients atteints d'amylose AL et ATTR, et la sténose lombaire peut également être fréquente chez les patients atteints d'ATTR. De plus, si un patient développe facilement des ecchymoses, particulièrement autour des yeux (purpura périorbital), ou s'il présente une enflure de la langue (macroglossie), l'amylose AL est très vraisemblablement la cause sous-jacente.



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

Même lorsqu'un groupe de symptômes révélateurs persiste et s'aggrave, de nombreux médecins n'envisagent pas une maladie aussi peu fréquente et insidieuse que l'amylose (ou ils ne se souviennent pas). Il n'est pas inhabituel qu'une personne affectée consulte plusieurs médecins sur une période de plusieurs mois, voire de plusieurs années, avant qu'un diagnostic d'amylose ne soit envisagé. Certains patients développent une insuffisance organique avant qu'un diagnostic approprié ne soit posé. À l'exception de l'amylose ATTR touchant le cœur, qui peut être diagnostiquée à l'aide d'un examen d'imagerie particulier présenté en détail plus loin dans cette brochure, l'amylose est toujours confirmée par biopsie. Lorsqu'une biopsie est pratiquée, il est extrêmement important que le pathologiste soit informé du diagnostic suspecté, afin de garantir une analyse appropriée de l'échantillon (voir la section suivante). Si on ne lui transmet pas les informations cliniques, le pathologiste pourrait n'envisager que des diagnostics plus fréquents et manquer une amylose.

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

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

1. *Perte de quantités massives de protéines dans les urines (protéinurie ; également appelée syndrome néphrotique) Cela suggère une atteinte rénale.*
2. *Rigidité ou épaississement du muscle cardiaque (cardiomyopathie restrictive) observé à l'échocardiographie ;*

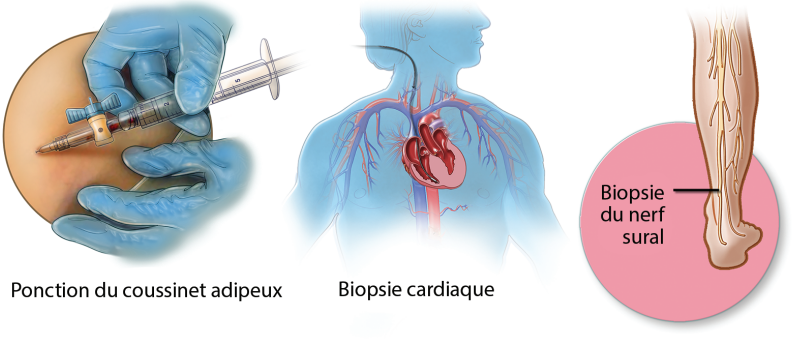
microvoltage observé à l'électrocardiogramme (ECG) ; rythme cardiaque irrégulier (arythmie) résistant aux traitements conventionnels, souvent associé à une tension artérielle artérielle normale ou basse ; ou insuffisance cardiaque inexpliquée. Ces résultats suggèrent une atteinte cardiaque.

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

Test pour l'amylose

En cas de suspicion d'amylose, une détection précoce et une évaluation précise sont essentielles pour que les patients puissent bénéficier des nombreux traitements maintenant offerts (sujet traité dans la prochaine section). Des analyses de sang et d'urine peuvent apporter des indices sur le diagnostic mais ce dernier doit être confirmé soit par une biopsie tissulaire, soit par un type spécial de TDM (scintigraphie nucléaire) cardiaque chez les patients chez lesquels l'on suspecte une amylose cardiaque ATTR. En cas d'atteinte cardiaque, l'amylose AL doit être exclue en réalisant certaines analyses de sang et d'urine.

Si une amylose AL est suspectée ou n'a pas été exclue par des analyses de sang et d'urine, la norme de référence pour la détection des dépôts amyloïdes consiste à effectuer une coloration au rouge Congo sur un échantillon de tissu obtenu à partir d'une ponction du coussinet adipeux et d'une biopsie de moelle osseuse.



Ponction du coussinet adipeux

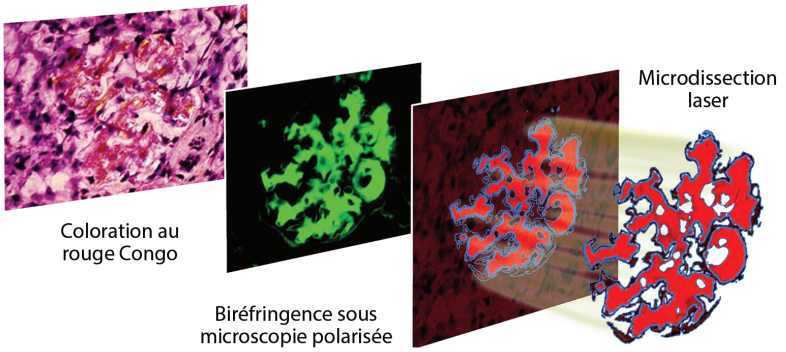
Biopsie cardiaque

Microscopie électronique
à balayage



Microscope
polarisant





Coloration au
rouge Congo

Biréfringence sous
microscopie polarisée

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

Bien que les biopsies puissent être effectuées sur les gencives, les nerfs, les reins, le foie, la langue, le cœur, le rectum ou d'autres organes, la manière la plus simple d'obtenir un échantillon de tissu est d'aspirer de la graisse de l'abdomen. Pour cette procédure minimalement invasive, la peau du ventre est engourdie par anesthésie locale et une aiguille est utilisée pour procéder à une mini liposuccion de graisse sous-cutanée. L'échantillon obtenu est généralement de la taille d'un pois chiche ou d'une gomme de crayon. En raison de la structure de mauvais repliement commune à toutes les amyloïdes, il prend une couleur rosée lorsqu'il est coloré au rouge Congo en laboratoire et comporte une apparence vert pomme caractéristique lorsqu'il est observé au microscope polarisant. Dans le cas de l'amylose AL, une ponction du coussinet adipeux et une biopsie de la moelle osseuse sont deux des tests initiaux réalisés. Si l'aspiration du coussinet adipeux et la biopsie de moelle osseuse révèlent un résultat négatif et une absence d'amylose, mais que le soupçon de maladie reste élevé, une biopsie directe de l'organe en question (p. ex, le cœur, les reins ou le foie) doit être effectuée. En présence de substance amyloïde, l'utilisation de la coloration au rouge Congo confirmera un diagnostic positif dans près de 100 % des cas. Il est important que le pathologiste travaillant sur la biopsie ait l'expérience de la coloration au rouge Congo, car une coloration excessive de l'échantillon de tissu peut donner de faux résultats. L'observation du tissu avec un microscope électronique montrera la structure conventionnelle des fibrilles amyloïdes, ce qui aidera à confirmer la présence de l'amylose.

Détermination du type d'amylose

Établir la présence de substance amyloïde dans un organe n'est que le début du processus. Il faut ensuite déterminer quel type d'amyloïde est à l'origine de la maladie afin de prévoir un traitement approprié et personnalisé. Dans tous les cas, la détermination du type d'amyloïde doit être effectuée en fonction

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

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

Si ces tests s'avèrent négatifs, il faut alors chercher d'autres formes de la maladie, y compris les types ATTR. Des analyses moléculaires et génétiques peuvent être effectuées sur des échantillons de sang pour déterminer si le patient présente l'un des types d'amylose héréditaire (p. ex., TTR, fibrinogène, lysozyme, apolipoprotéines AI et AII, et gelsoline). Si un patient présente une telle mutation, ses enfants auront 50 % de chance d'en hériter. Il convient de souligner que la présence d'une mutation génétique ne garantit pas que la personne développera une amylose. De plus, il est possible, quoique rare,

de développer des types d'amylose non héréditaires (par exemple, AL ou AA) même lorsque l'on est porteur d'une mutation ou d'un variant génétique associé à une amylose héréditaire, ou même de développer deux types d'amylose en même temps. Le travail de détective compliqué nécessaire pour démêler les cas de ce type requiert souvent l'expertise clinique et des tests diagnostiques avancés qui sont uniquement disponibles dans les principaux centres spécialisés dans l'amylose.

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

Il est important de noter que parfois, les autres antécédents médicaux d'un patient fournissent des indices sur le type d'amylose le plus probable. Pour les patients atteints d'affections inflammatoires ou infectieuses chroniques, ou sous dialyse rénale à long terme, on envisagerait en priorité l'amylose AA ou l'amylose $A\beta_2M$, respectivement. Des AVC récurrents ou une démence progressive avec des signes de petits saignements cérébraux récurrents à l'IRM suggèrent une amylose cérébrovasculaire (CAA). Chez une personne âgée de plus de 50 ans, présentant une insuffisance cardiaque congestive avec une augmentation de l'épaisseur de la paroi à l'échocardiographie en l'absence d'hypertension, on envisagerait en priorité l'amylose ATTR de type sauvage (ATTRwt).

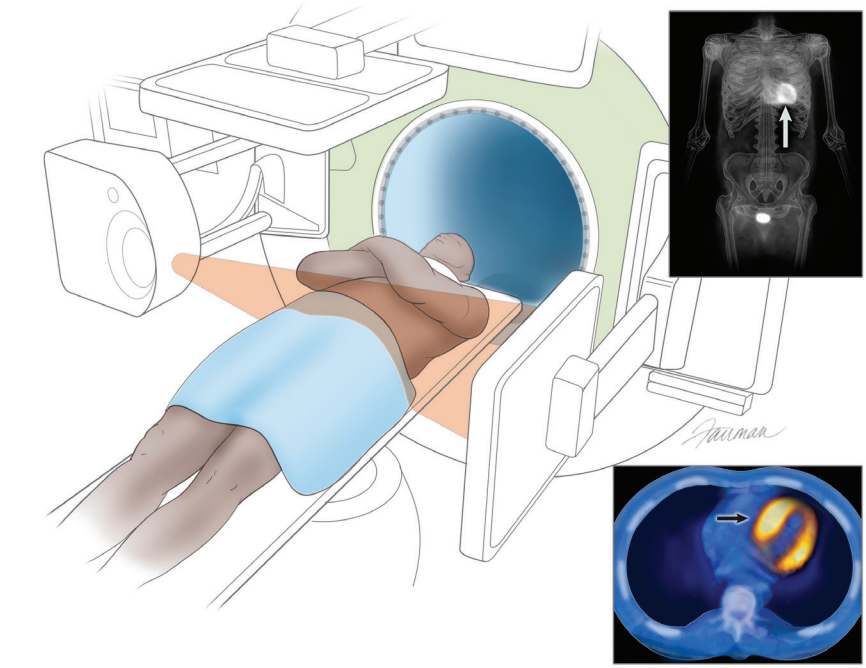
Entre-temps, de récents progrès dans le domaine de la protéomique promettent de révolutionner un diagnostic précis de l'amylose. La protéomique implique l'étude de l'ensemble intégral des protéines dans un organisme ou un environnement.

Contrairement aux techniques d'immunochimie standards, qui, dans de nombreux cas, ne permettent pas de diagnostiquer avec précision quelle protéine précurseur est responsable des dépôts de substance amyloïde, la protéomique peut identifier la protéine spécifique dans les dépôts de substance amyloïde avec ou sans mutations génétiques. La microdissection au laser suivie d'une spectrométrie de masse (LMD-MS) est la technique de choix en matière d'établissement du type d'amylose. Afin de procéder au test, les échantillons positifs au rouge Congo sont disséqués et décomposés en composants de molécules de protéines de plus petite taille (appelés peptides). Les peptides sont ensuite analysés au moyen d'un procédé connu sous le nom de « spectrométrie de masse en tandem avec chromatographie en phase liquide », également appelé spectrométrie de masse ou LMD-MS, en abrégé. Des études ont démontré que la LMD-MS est capable d'identifier la plupart des protéines amyloïdes connues avec une précision d'à peu près 100 %, ainsi que d'en caractériser de nouvelles. Certaines formes d'amylose qui ont été historiquement sous-diagnostiquées, telles que Val122Ile, le variant de TTR qui provoque l'amylose cardiaque chez les Noirs américains, et la protéine ALECT2 de type sauvage qui provoque la maladie rénale chez les patients d'ascendance mexicaine, sont facilement identifiées par LMD-MS.

Comme indiqué précédemment, il existe une circonstance dans laquelle l'amylose cardiaque peut être diagnostiquée sans biopsie. En cas de suspicion d'amylose cardiaque ATTR, un diagnostic peut être posé à l'aide d'une scintigraphie de médecine nucléaire, le Tc-99m PYP (scintigraphie au pyrophosphate) aux États-Unis, ou le DPD/HMDP en Europe. En cas d'absorption anormale du traceur dans le cœur, avec des résultats typiques d'une échocardiographie ou d'une IRM cardiaque, et de résultats négatifs pour l'analyse de dépistage de l'AL dans le sang et l'urine, le diagnostic d'ATTR peut être confirmé. Il convient de noter que d'autres types d'amylose,

tels que l'AL ou apolipoprotéine, peuvent parfois entraîner un résultat positif à l'examen d'imagerie de médecine nucléaire, tout comme cela est possible avec d'autres problèmes techniques, tels qu'une accumulation de sang. Le diagnostic de l'amylose basé uniquement sur l'imagerie cardiaque nécessite une expertise considérable et doit impliquer des cardiologues et/ou des spécialistes en médecine nucléaire ayant une expérience dans l'évaluation de l'amylose.

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



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

5. TRAITEMENTS

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

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

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

(1) Prendre en charge les symptômes afin de favoriser le bien-être du patient, d'améliorer sa qualité de vie et ses capacités fonctionnelles et de prolonger sa survie.

(2) Réduire ou stabiliser la protéine amyloïde pour empêcher la poursuite de la formation de dépôts de substance amyloïde.

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

Il existe trois approches générales pour interrompre la formation et le dépôt de protéine amyloïde, qui varient selon le type d'amylose. La stratégie la plus courante consiste à arrêter la production de la protéine

précurseur conduisant à la maladie. Une deuxième méthode fait appel à un traitement médicamenteux pour stabiliser la structure normale de la protéine précurseur, la protégeant ainsi d'un mauvais repliement conduisant à sa transformation en substance amyloïde. Une troisième stratégie, utilisée dans des essais cliniques à la date de cette parution, consiste à cibler directement les dépôts de substance amyloïde, soit par des stratégies immunitaires expérimentales, soit en déstabilisant les fibrilles amyloïdes afin qu'elles soient plus facilement dissoutes par l'organisme. Des experts de l'amylose peuvent examiner les meilleurs traitements pour chaque cas ainsi que leurs éventuels effets secondaires.

Amylose AL

Dans le cas de l'amylose AL (ou primaire), la forme la plus couramment diagnostiquée de la maladie, une atteinte importante des organes est habituellement observée. Sans traitement, la durée de survie moyenne est d'environ 12 à 18 mois, et de seulement six mois environ pour les patients dont la fonction cardiaque est sévèrement altérée. S'ils sont diagnostiqués suffisamment tôt et reçoivent un traitement approprié, de nombreux patients peuvent vivre des décennies avec une bonne qualité de vie. L'objectif du traitement est de réduire le nombre de protéines d'anticorps à chaîne légère anormales que produisent les cellules plasmatiques.

Auparavant, les médicaments de chimiothérapie melphalan (également connu sous le nom d'Alkeran) ou cyclophosphamide (Cytoxan) étaient utilisés en premier choix, généralement en association avec la dexaméthasone, un stéroïde qui agit en synergie avec eux pour tuer les plasmocytes. Ces médicaments ainsi que d'autres étaient utilisés dans le traitement du myélome multiple (cancer des plasmocytes). La chimiothérapie pouvant provoquer des effets secondaires, tels que des nausées, des vomissements, une perte de cheveux, une infection ou une fatigue extrême, la ou les dose(s) et/ou schéma(s) du ou des médicaments étaient souvent modifiés ou arrêtés en faveur de nouveaux médicaments et traitements.

Le traitement de première intention actuellement privilégié, récemment approuvé par la FDA, est une association de daratumumab (Darzalex-Faspro), de bortézomib (Velcade), de cyclophosphamide (Cytoxan) et de dexaméthasone (Decadron). Le daratumumab cible la molécule CD38 sur les plasmocytes. De nouveaux anticorps ciblant les plasmocytes de différentes manières sont en cours de développement comme traitement du myélome multiple ainsi que d'autres cancers du sang et il est probable qu'ils seront tôt ou tard également testés contre l'amylose AL. Nous avons inclus un QR code à scanner à la fin de cette section qui présente certaines des thérapies utilisées dans l'AL à la date de cette parution. Beaucoup sont administrées dans le cadre d'essais et d'études cliniques menés auprès de patients atteints d'amylose AL.

Une autre façon d'utiliser les anticorps pour traiter l'amylose AL est de les utiliser pour cibler directement les dépôts de substance amyloïde à chaîne légère qui se sont accumulés dans l'organisme (plutôt que de cibler les cellules qui fabriquent les chaînes légères anormales, comme le fait le daratumumab).
Ces « dépléteurs » constituent une approche expérimentale actuellement étudiée dans le cadre d'essais cliniques. En ciblant les dépôts de substance amyloïde de cette manière, le système immunitaire d'une personne peut potentiellement les identifier, les déstabiliser et les supprimer de manière plus efficace.

Les immunothérapies plus récentes comprennent les anticorps bispécifiques et les thérapies par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Les anticorps bispécifiques sont une classe d'anticorps capables de cibler deux molécules différentes, dont l'une est la CD3, protéine exprimée sur les lymphocytes T. L'autre cible est souvent une protéine exprimée sur les plasmocytes, telle que BCMA, GPRC5D ou FCRH5. Il existe actuellement plusieurs anticorps bispécifiques approuvés dans le myélome multiple qui peuvent également être utilisés dans l'amylose AL, notamment le téclistamab (BCMA x CD3), l'elranatamab (BCMA x CD3), le linvoseltamab (BCMA x CD3) ou le talquétamab (GPRC5D x CD3). La thérapie par

cellules CAR-T est un nouveau type de traitement dans lequel des lymphocytes T sont prélevés chez les patients, puis traités de manière à exprimer un nouveau récepteur capable d'identifier des molécules telles que BCMA sur les plasmocytes. Deux thérapies par cellules CAR-T dirigées contre BCMA sont actuellement approuvées dans le myélome multiple, l'ide-cel et le cilta-cel, et ont été utilisées dans l'amylose AL. Des essais cliniques évaluant des anticorps bispécifiques et des thérapies par cellules CAR-T dans l'amylose AL sont actuellement menés.
Chez des patients soigneusement sélectionnés, l'association d'une dose très élevée de chimiothérapie (melphalan par voie intraveineuse) et d'une greffe de cellules souches s'est avérée efficace. Les cellules souches se trouvent dans la moelle osseuse et sont les cellules qui se développent en divers types de cellules sanguines normales, y compris les globules rouges et les globules blancs. Une fois les plasmocytes anormaux détruits par une chimiothérapie à fortes doses, la moelle osseuse est réapprovisionnée en cellules souches fraîches précédemment prélevées dans le corps du patient (c'est ce qu'on appelle une « greffe autologue ». L'autre type de greffe de cellules souches, une « allogreffe », utilisant les cellules d'un donneur, n'est pas utilisé pour traiter l'amylose AL).
La chimiothérapie suivie d'une transplantation de cellules souches permet souvent d'obtenir d'excellents résultats, avec une amélioration importante ou une stabilisation de la fonction de l'organe. Toutefois, les patients ne peuvent pas tous tolérer ce traitement agressif, particulièrement ceux qui ont des problèmes cardiaques avancés ou une dysfonction autonome importante.

Un tableau des traitements (approuvés et expérimentaux) actuellement utilisés et/ou faisant l'objet d'essais cliniques peut être téléchargé en scannant le QR code suivant :

Amylose AA

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

ATTRv (amylose héréditaire)

Dans le cas de l'amylose ATTRv, le cœur et le système nerveux sont le plus souvent affectés. Quand l'atteinte touche principalement le cœur, on parle d'ATTR-CM, et quand elle touche principalement les nerfs, on parle d'ATTR-PN. En l'absence d'intervention, le taux de survie varie entre 5 et 15 ans à compter de l'apparition des symptômes de la maladie, selon la mutation spécifique.

Pendant de nombreuses années, la greffe de foie à l'aide d'un foie de cadavre ou d'une section du foie d'un donneur vivant en bonne santé était le traitement définitif, puisque la majeure partie de la protéine transthyrétine est produite dans le foie. Les obstacles potentiels à la greffe de foie comprennent le mauvais état de santé de nombreux patients atteints d'ATTRv, ainsi que le manque de foies de donneurs disponibles. Dans la période plus récente, la greffe de foie n'est plus un traitement courant aux États-Unis et dans de nombreux autres pays, alors que des traitements thérapeutiques approuvés sont

devenus disponibles et que de nouveaux médicaments sont en cours de développement.

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

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

Le premier stabilisateur approuvé par la FDA pour les patients atteints d'ATTR est le tafamidis (Vyndamax). Ce médicament empêche la TTR mutante de se replier de manière incorrecte en amyloïde. Le deuxième stabilisateur ayant obtenu l'approbation de la FDA était l'acoramidis (Attruby), tandis qu'un autre stabilisateur pouvant potentiellement être utilisé hors AMM est le diflunisal (Dolobid). Ces petites molécules se lient aux protéines précurseurs et stabilisent leur structure, afin qu'elles ne forment pas de fibrilles amyloïdes et ne s'accumulent pas dans l'organisme.

Comme dans l'amylose AL, divers traitements par anticorps sont en cours d'étude, qui peuvent cibler directement les dépôts de substance amyloïde qui se sont accumulés dans l'organisme. Souvent appelés dépléteurs, ils font actuellement l'objet d'essais cliniques. En ciblant les dépôts de substance amyloïde de cette manière, le système immunitaire d'une personne peut potentiellement les identifier, les déstabiliser et les supprimer de manière plus efficace.

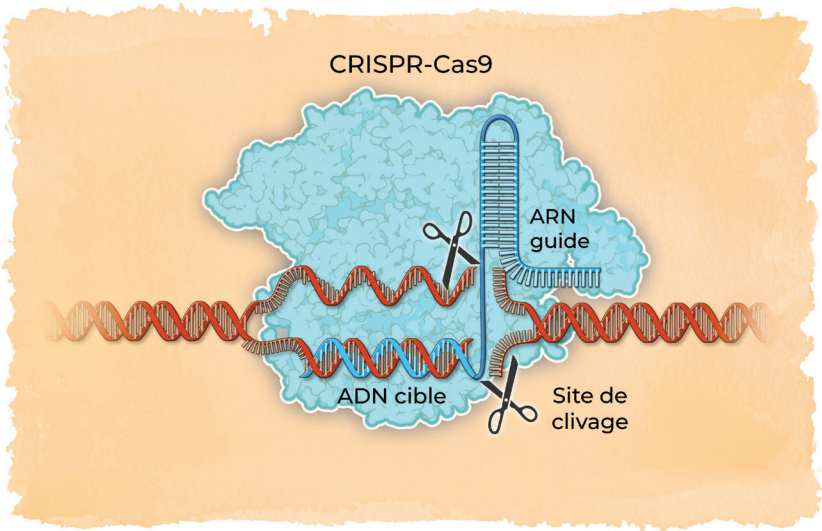
ATTRwt (amylose de type sauvage)

(Anciennement appelée « Amylose systémique sénile ou liée à l'âge »)

Dans l'amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt), souvent appelée ATTR-CM, le cœur est le plus atteint. Le pronostic dépend généralement de l'importance de l'atteinte cardiaque au moment du diagnostic.

Les traitements actuellement approuvés par la FDA aux États-Unis sont les deux stabilisateurs tafamidis (Vyndamax) et acoramidis (Attruby) ainsi que l'agent de silençage vutrisiran (Amvuttra). Ces traitements ont été abordés plus en détail dans la section précédente sur l'ATTRv. Dans certains cas plus difficiles, lorsque le patient répond à des critères stricts, une transplantation cardiaque peut être envisagée.

Un autre essai clinique portant sur l'ATTRv et l'ATTRwt est le CRISPR. Certaines formes d'amylose résultant d'une mutation sur un gène contenu dans l'ADN d'une personne, on pourrait se demander s'il existe un moyen de cibler directement ou de modifier le gène lui-même pour résoudre le problème. En théorie, cela pourrait présenter des avantages par rapport à certaines des approches thérapeutiques précédemment abordées. Si les « agents de silençage génique » arrêtent



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

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

Un tableau des traitements (approuvés et expérimentaux) actuellement utilisés peut être téléchargé en scannant le QR code suivant :

Amylose $A\beta_2M$

Dans l'amylose $A\beta_2M$ (ou liée à la dialyse), la greffe de rein est considérée comme la meilleure option thérapeutique pour contrôler les symptômes. Les membranes de dialyse à faible teneur en cuivre peuvent prévenir ou retarder l'apparition de la maladie.

Amylose localisée

La radiothérapie peut ralentir la progression de la maladie dans le cas des dépôts de substance amyloïde qui se produisent dans des zones isolées, comme la vessie ou les voies respiratoires. Une fois la maladie systémique écartée, une ablation chirurgicale, une radiothérapie et des traitements

au laser peuvent être envisagés. Dans de nombreux cas plus bénins où la qualité de vie n'est pas un problème, le traitement des symptômes ou l'absence de traitement peuvent être recommandés, ainsi que des examens fréquents. Comme pour toutes les formes d'amylose, les patients sont encouragés à se soumettre à des examens médicaux périodiques pour contrôler leur état de santé. Heureusement, la plupart des patients atteints d'amylose localisée ne développent pas d'amylose systémique nécessitant une chimiothérapie. Dans l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), qui touche le cerveau, l'approche type consiste à s'assurer que l'hypertension artérielle, également connue sous le nom d'hypertension, soit correctement traitée et que tous médicaments réduisant la coagulation sanguine, tels que les anticoagulants ou l'aspirine, fassent l'objet d'un examen rigoureux afin de déterminer si leurs bénéfices l'emportent sur les risques de saignement. Il existe également des traitements pouvant contribuer à réduire les symptômes de l'AAC, tels que des médicaments favorisant la mémoire ou traitant des épisodes neurologiques temporaires survenant chez certains patients atteints d'AAC. Il n'existe pas encore de médicaments capables de ralentir la progression de l'AAC.

Traitement des symptômes de l'amylose

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

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

Pour traiter les symptômes liés à l'amylose affectant le rein et le cœur, les patients pourraient devoir procéder à ce qui suit : prendre un médicament diurétique pour faire augmenter la production d'urine, selon l'ordonnance de leur médecin ; limiter la quantité de sel dans leur régime alimentaire ; ou porter des bas de contention élastiques et élever leurs jambes pour atténuer le gonflement. Il arrive que des patients qui présentaient auparavant une tension artérielle élevée n'aient plus besoin d'antihypertenseurs car leur tension artérielle a pu baisser pour diverses raisons. Les patients qui présentent une tension artérielle très basse peuvent avoir besoin de médicaments visant à

l'augmenter afin de prévenir des vertiges ou des étourdissements. Concernant le système gastro-intestinal, certains aliments ou médicaments peuvent aider à soulager la diarrhée et la constipation. Parfois, des changements alimentaires peuvent contribuer à soulager les symptômes ou à maintenir le poids corporel.

Bien que les symptômes résultant d'une lésion des nerfs (neuropathie) puissent s'améliorer avec un traitement anti-amylose efficace, il peut s'écouler entre 12 et 24 mois ou plus avant que les nerfs se rétablissent. En attendant de déterminer si cette amélioration se produit, des médicaments peuvent être utilisés pour soulager la douleur. Ceux-ci peuvent être pris par voie orale ou appliqués sur la peau. Pour l'inconfort, les picotements et les brûlures, l'utilisation d'un appareil de massage des pieds avec de l'eau tiède pendant 15 minutes avant le coucher peut favoriser le sommeil. L'eau tiède et les vibrations stimulent les nerfs qui ne transmettent pas la douleur et bloquent ceux qui la transmettent. Il est souvent utile que des spécialistes (cardiologues ou néphrologues) connaissant l'amylose participent à la prise en charge des symptômes. La kinésithérapie ou l'ergothérapie peuvent également s'avérer utiles pour le maintien ou la récupération des forces et de la fonction pendant le traitement. Il peut aussi être intéressant de recourir aux services de thérapeutes spécialisés dans le traitement du lymphœdème et de l'accumulation de liquide dans les jambes ou d'autres tissus. La greffe d'organe est également une option envisageable dans les cas plus graves.

Participation à une recherche clinique

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

Les patients admissibles ont la possibilité de participer à des essais cliniques. De nouveaux traitements sont testés dans le cadre d'essais cliniques afin de déterminer s'ils sont aussi bons ou meilleurs que les traitements standards existants. Tous les essais cliniques proposés

doivent être approuvés et supervisés par un comité d'examen institutionnel (Institutional Review Board, IRB). L'IRB est composé de médecins, de scientifiques et de membres non scientifiques (qui peuvent inclure des membres du clergé et des non-spécialistes). Ils sont là pour assurer la sécurité des participants aux essais cliniques.

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

Participer à une recherche clinique permet potentiellement aux patients de bénéficier de nouveaux traitements expérimentaux avant que ces derniers ne soient offerts au grand public. À long terme, ces études mènent à des médicaments et des traitements améliorés pour tous. Pour savoir quels essais cliniques sont actuellement en recrutement, veuillez consulter les centres pour l'amylose ou visiter le site « www.ClinicalTrials.gov ». De plus, les patients peuvent consulter PubMed.gov pour trouver des articles scientifiques, évalués par des pairs, portant sur les recherches déjà terminées.



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

6. PRINCIPAUX CENTRES POUR L'AMYLOSE

Nous avons conscience que, pour diverses raisons, certains patients ne peuvent pas quitter l'État dans lequel ils résident pour un traitement ou un deuxième avis. Il existe de nombreux médecins compétents pour aider à diagnostiquer et à traiter l'amylose. En tant que patients, vous n'êtes pas seuls. Aux États-Unis, veuillez contacter les groupes de soutien sur l'amylose pour obtenir de l'aide et des conseils. Veuillez envoyer un e-mail à Info@AmyloidosisSupport.org.

L'International Society of Amyloidosis dispose d'un répertoire des centres spécialisés dans l'amylose. Leur site Web est le suivant https://www.isaamyloidosis.org/. Si vous êtes un centre spécialisé dans l'amylose mais que vous ne figurez pas dans le répertoire de l'ISA ou si vous avez des questions, veuillez contacter info@isaamyloidosis.org.

Si vous êtes un patient ou un aidant et que vous ne trouvez pas de centre près de chez vous, veuillez envoyer un e-mail à l'adresse info@AmyloidosisSupport.org pour plus d'informations.

L'Amyloidosis Research Consortium (Consortium de recherche sur l'amylose) nous a transmis l'outil suivant pour trouver des centres de traitement et des essais cliniques auxquels les patients peuvent être éligibles. Veuillez scanner le QR code pour plus de détails. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. RESSOURCES EN LIGNE

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

Amyloidosis Support Groups

AmyloidosisSupport.org

Autres ressources utiles :

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

Cette ressource est rendue possible grâce à une généreuse subvention de

The Chip Miller Amyloidosis Foundation

chipmiller.org

et de ces sociétés de diagnostic et de thérapie :

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

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com