



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
FÈS



Année 2017

Thèse N° 045/17

AMYLOSE AL (à propos de 25 cas)

THÈSE
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/02/2017

PAR
Mme. ENNAJI HIND
Née le 01 Mars 1989 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Amylose AL - Atteinte cardiaque - Atteinte rénale - Chimiothérapie

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED.....	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....	JUGES
Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme. RABHI SAMIRA.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. OUARSSANI AZIZ.....	
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	
M. EDDOU Hicham.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Hématologie Clinique	

PLAN

Introduction	8
Objectifs de l'étude :	10
Rappel sur l'amylose AL	11
I- Historique :	12
II- Physiopathologie :	13
A- les anomalies des protéines amyloïdes ;	16
1- Les fibrilles amyloïdes :	16
2- Les précurseurs protidiques et leurs variations :	16
3- Structure :	16
4- Modifications quantitatives :	17
5- Polymorphisme :	18
6- Mutations :	19
7- Altérations post-traductionnelles :	19
B- Fibrinogénèse :	20
1- Thermodynamique :	20
2- Rôle de la conformation spatiale :	20
3- Agrégation à partir d'un nucléus :	21
4- Rôle de la protéolyse :	22
C- Composants non fibrillaire de l'amylose :	24
1- Le facteur stimulant la formation de l'amylose AEF (amyloid enhancing factor) :	24
2- Composants communs :	24
III- Classification	26
IV- Épidémiologie :	28
V- Etiologie :	28
VI- Manifestation Clinique et biologique :	30
A- Formes systémiques d'amylose AL :	31
1- Atteinte cardiaque	33
a- Arguments en faveur de l'atteinte cardiaque :	33

b- Marqueurs biologiques cardiaques.....	36
2- Atteinte Rénale.....	37
a- Clinique :.....	37
b- Diagnostic	37
3- Atteinte neurologique :.....	39
a- Clinique :.....	39
b- Diagnostic :	40
c- Evolution	41
4- Atteinte du TRACTUS GASTRO-INTESTINALE ;	42
5- Atteinte hépatique.....	44
6- Atteinte splénique :	45
7- Atteinte cutanée :	45
8- Atteinte pulmonaire :.....	46
9- Atteinte ostéo-articulaire :.....	47
10- Atteinte hématologique - anomalie d'hémostase :	47
B- Formes localisées d'amylose AL :.....	48
C- Critères des atteintes organiques dans l'amylose.....	49
VII- Diagnostic :.....	50
A- Diagnostic de l'amylose.....	50
B- Typage de l'amylose :	52
VIII- diagnostic différentiel :.....	54
A- Amylose AA.....	54
B- Amylose AA et fièvre méditerranéenne familiale (FMF).....	54
C- Amylose des hémodialysés	54
D- Amyloses héréditaires	55
IX- Bilan d'extension :	55
X- Pronostic :.....	58
A- Marqueurs biologiques :.....	58

B- Paramètres échographique cardiaque :.....	60
C- Paramètres cytogénétiques :.....	60
XI- Traitement et suivi :	61
A- Les buts et objectifs thérapeutiques :.....	61
B- Suivi et réponse au traitement :	62
1- Réponse hématologique :.....	62
2- Réponse Clinique ou d'organe:	64
C- Les moyens thérapeutiques :	66
1- Chimiothérapie conventionnelle :.....	66
2- Corticoïdes :.....	67
3- Immuno- modulateurs.....	67
4- Inhibiteur de protéasome.....	68
5- Anticorps monoclonaux	69
6- Intensification et autogreffe.....	69
7- Autres (en cours d'essai).....	69
D- Indications thérapeutiques.....	70
1- en première ligne :.....	70
2- en deuxième ligne ou les patients réfractaires et en rechute :.....	77
3- Le traitement symptomatique des différentes atteintes :.....	77
Matériels et méthodes.....	80
I- cadre d'étude :.....	81
II- Type et période d'étude :.....	81
III- Critères d'inclusion :	81
IV- Critères d'exclusion:	81
V- Recueil des données : Fiche d'exploitation d'Amylose AL	82
VI- Analyse statistique.	90
Résultats :	91
I- Données Epidémiologiques :	92

A- L'âge :	92
B- sexe :	92
C- Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges :	93
II- Données cliniques :	94
A- Le délai de consultation.....	94
B- Motif de la consultation:	94
C- Manifestations cliniques :	95
1- l'état général :	95
2- Manifestations cardiaques :	95
3- Œdèmes des membres inférieurs	95
4- Manifestations digestifs :	95
5- Manifestations Hématologiques :	95
6- Manifestations neurologiques :	96
7- Manifestations Ostéo-articulaires :	96
III- Diagnostic positif :	97
IV- Données biologiques :	98
A- Hématologiques :	98
1- Numération et la formule sanguine :	98
2- Myélogramme : Ponction médullaire.....	99
3- Caryotype :	99
B- Immuno-biochimique :	100
1- EEP : L'électrophorèse des protides (dans le sang)	100
2- Immuno-fixation sérique :	100
3- Dosage des chaînes légères libres :	100
4- Albuminémie :	100
5- Beta 2microglobuline :	100
V- Bilan d'extension :	101
A- Cardiaque :	101

1. ECG :	101
2. ETT :	101
3. IRM cardiaque :	101
4. Scintigraphie :	101
B- Bilan rénale :	102
1- la fonction rénale : Créatinémie.....	102
2- PU de 24h :	102
3- La calcémie :	102
C- Bilan Hépatique.	102
D- Explorations Digestives :	102
E- Explorations neurologiques	102
F- Bilan osseux :	102
VI- Les marqueurs pronostiques :	103
A- score pronostique d'atteinte cardiaque : Mayo Clinic.....	103
B- Nombre d'organe atteints:.....	103
VII- PEC thérapeutiques :	104
A- En première ligne :	104
1- Réponse thérapeutique	105
2- Tolérance au traitement :	105
B- La survie (figure 20,21):.....	106
C- Mortalités :	108
Discussion	109
I- Les aspects épidémiologiques :	110
A- Incidence.....	110
B- Age :	110
C- Sexe	112
II- Diagnostic positif :	113
III- Aspects Cliniques :	114

A- l'état général :.....	114
B- Manifestations cardiaques :	115
C- Manifestations digestifs :.....	115
D- Manifestations cutanées :	116
E- Manifestations Ostéo-articulaires :	116
F- Manifestations neurologiques :.....	117
IV- aspect Biologique : manifestations biologiques.....	118
A- Albuminémie.....	118
B- Créatinine :	118
C- Syndrome néphrotique :	118
D- β 2 micro globuline :	119
E- Immunoélectrophorèse et immuno-fixation des protéines sériques.....	119
V- Pronostic :.....	120
A- Les bio-marqueurs cardiaques : MAYO CLINIC	120
B- Le nombre des organes atteints :.....	121
VI- Le traitement :	123
A. Les moyens thérapeutiques :	123
1- Chimiothérapies conventionnelles.....	123
2- Nouvelles molécule.....	124
a- Inhibiteur de protéasome :	124
b- IMIDS :	125
3- Traitement intensif :	127
CONCLUSION.....	129
RESUME.....	131
BIBLIOGRAPHIE	138

INTRODUCTION

L'amylose est une pathologie de surcharge, secondaire à un dépôt d'une substance protéique fibrillaire amorphe, constituée à partir de différents précurseurs protéiques, au niveau de différents organes. Il s'agit d'une entité polymorphe sur le plan clinique, histologique et thérapeutique.

Il existe trois principaux types d'amylose : primitive, secondaire et héréditaire. Chaque type est classé en vertu de ses causes sous-jacentes et du type de protéine qui s'accumule dans les organes. Elle peut être localisées ou disséminées, asymptomatique ou au contraire de pronostic redoutable.

L'amylose AL est la forme la plus répandue d'amylose. Elle est toujours en rapport avec une population monoclonale de cellule de la lignée lymphoïde B synthétisant une chaîne légère. Il peut s'agir de prolifération maligne d'un point de vue carcinologique (myélome multiple, maladie de Waldenström, certains lymphomes...) mais le plus souvent ils sont de nature bénigne (dyscrasie plasmocytaire). C'est une maladie multi viscérale pouvant toucher tous les organes avec une prédilection pour le cœur et le rein. Le diagnostic est histologique par biopsie des organes atteints et compléter par immunohistochimie pour typage d'amylose.

Le pronostic historiquement sombre, du fait de certaines atteintes organiques et problèmes thérapeutiques, s'est significativement amélioré pour certains sous-groupes en lien avec les progrès thérapeutiques réalisés dans le myélome multiple et transposés secondairement à l'amylose AL. Mais pour le moment il n'existe aucun traitement permettant une élimination rapide des dépôts dans l'amylose AL. Les traitements efficaces utilisés actuellement agissent en réduisant la production de la protéine amyloïdogène, permettant à l'organisme d'éliminer de façon lente les dépôts existants. Des recherches sont en cours pour développer des stratégies permettant d'accélérer l'élimination des dépôts.

v Objectifs de l'étude :

Les objectifs de ce travail sont :

1. Décrire les aspects épidémiologiques de l'ensemble des patients atteints d'amylose AL.
2. Analyser les données cliniques chez ces patients.
3. Préciser les principaux moyens thérapeutiques et comparer l'apport des nouveaux traitements par rapport aux anciennes molécules.
4. Discuter les aspects évolutifs.

RAPPEL SUR

L'AMYLOSE AL

I- Historique :

L'amylose est décrite pour la première fois en 1842 par Rokitanski, qui rapporte la présence dans le foie et dans la rate des patients cachectiques, d'un matériel amorphe et lardacé.

Virchow, en 1855, appelle cette substance amylose car, comme l'amidon, elle se colore en bleu-violet après traitement par l'acide sulfurique et l'iode. Bien que sa nature protéique ait été par la suite reconnue, ce nom lui est resté. L'amylose fut étudiée au cours des autopsies jusque dans les années 1920, puis par des biopsies grâce à son identification par le rouge Congo (coloration introduite par Benhold en 1922).

L'amylose était, au début de sa description, considérée comme une affection rare, puis l'association avec de nombreuses maladies (essentiellement des infections) fut ensuite reconnue. La troisième étape fut la découverte des relations étroites qu'une variété d'amylose entretient avec les immunoglobulines et leurs pathologies.

Magnus Levy, en 1931, relevait la fréquente association de l'amylose avec l'existence d'une protéinurie de Bence-Jones au cours du myélome. Apitz, en 1941 rapportait la présence de plasmocytes anormaux dans la moelle des sujets atteints d'amylose sans qu'il y ait d'infection associée. Ces relations étroites entre amylose, para-protéines et dyscrasie plasmocytaire furent confirmées par de nombreuses études ultérieures.

Ces différentes formes d'amylose furent à l'origine des classifications cliniques. Par la suite furent décrites les amylose héréditaires et l'amylose sénile, dont la fréquence est mieux appréciée. A cette dispersion clinique de l'amylose, le microscope électronique vint alors apporter un élément unificateur: toutes les amyloses ont en commun une structure fibrillaire en microscopie électronique et un aspect plissé en cristallographie aux rayons X. Cette apparente unicité de l'amylose qui

contrastait avec ce que l'on savait de l'amylose sur le plan clinique fut battue en brèche par les études immunochimiques. Les différentes variétés d'amylose correspondent à différentes molécules : l'amylose liée aux immunoglobulines dérive des fragments variables de chaînes légères, l'amylose associée à différentes affections et l'amylose héréditaire ont une structure originale sans analogie avec aucune protéine connue, l'amylose sénile elle aussi différente. Les progrès les plus récents concernent les précurseurs de la substance amyloïde.

II- Physiopathologie :

Les amyloses sont définies par la présence de dépôts tissulaires extracellulaires de protéines amyloïdes, spécifiquement colorés par le rouge Congo à l'examen anatomo-pathologique, ayant un aspect fibrillaire et une conformation dite bêta plissée [1].

Ces protéines sont polymérisées et s'assemblent en fibrilles insolubles et résistantes à la protéolyse [2]. Biochimiquement chacun des différents types d'amylose est défini par la protéine trouvée majoritairement dans le dépôt amyloïde. Il s'agit le plus souvent d'un produit de dégradation protéolytique d'une protéine plasmatique. Cette protéine majoritaire est associée à une série de composés, principalement de nature protéique, retrouvés de manière constante dans tous les dépôts amyloïdes. Une grande variété de protéines peut être à l'origine de la formation de la substance amyloïde, reflétant des mécanismes physiopathologiques différents [3].

La classification des amyloses repose sur l'éventail des signes cliniques et sur la nature biochimique de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts. (Tableau 1)

L'amylose est la voie finale commune du métabolisme aberrant de nombreuses protéines, qui n'ont en commun que cette forme originale d'agrégation pathologique. Cette agrégation résulte de l'acquisition par la protéine d'une structure spatiale beta-plissée et de son interaction avec la matrice extracellulaire (figure1, 2).

La compréhension des mécanismes de l'amylose a fait un bond en avant grâce à l'utilisation de nouvelles techniques d'étude in vitro et de divers modèles expérimentaux [4]. S'il n'y a pas encore de théorie unifiée de l'amylogénèse, les progrès accomplis permettent d'envisager de nouveaux traitements de ces maladies.

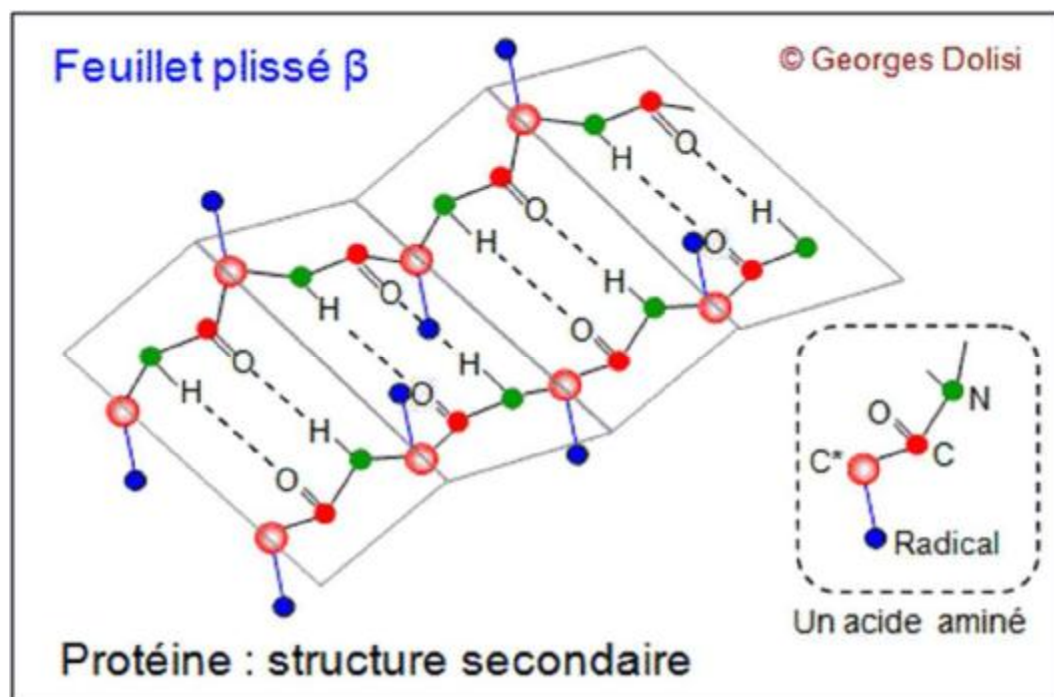


Figure 1 : la structure spatiale beta plissé de la protéine.

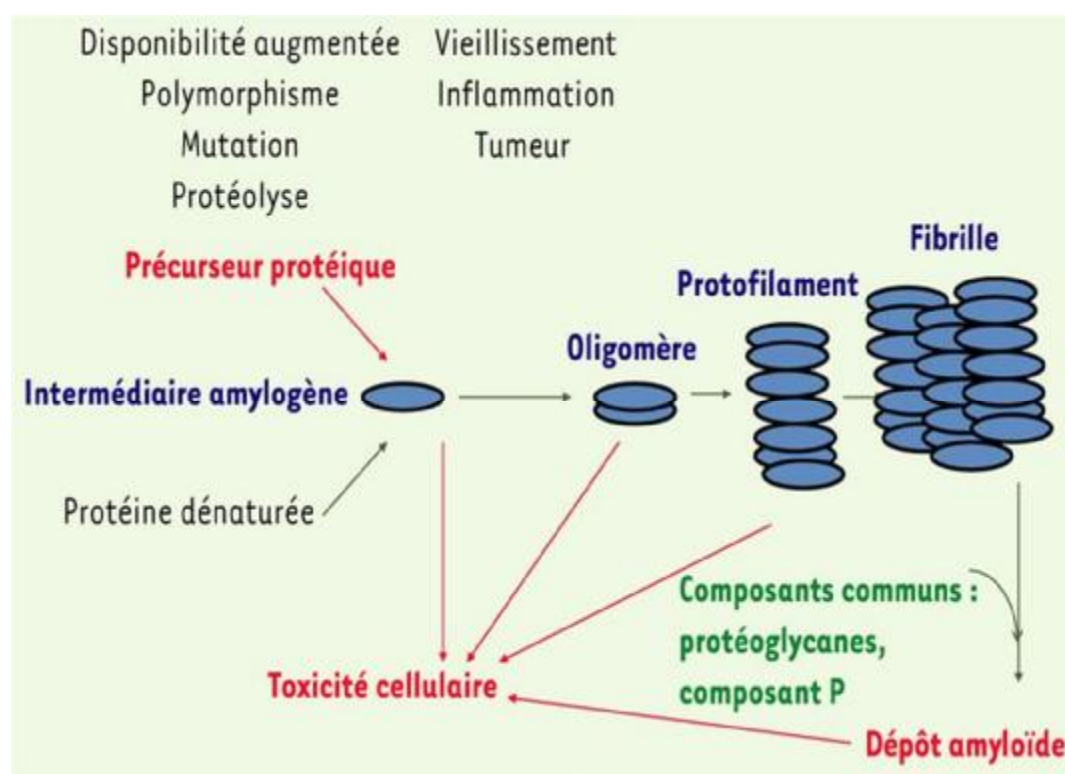


Figure 2 : Mécanismes généraux des amyloses.

A- les anomalies des protéines amyloïdes :

1- Les fibrilles amyloïdes :

La principale caractéristique ultra structurale de l'amylose est son aspect fibrillaire. Les fibrilles qui définissent la maladie ont un diamètre de 7 à 10 nm, une longueur variable et sont disposées dans l'espace extracellulaire sous la forme d'un dépôt désorganisé. On sait maintenant que derrière ces fibrilles se cachent au moins 18 protéines différentes, qui dérivent de 31 précurseurs protéiques après des modifications plus ou moins importantes (tableau 1) [5].

2- Les précurseurs protéiques et leurs variations :

Les protéines amyloïdes proviennent de précurseurs, synthétisés à distance et véhiculés par le plasma dans les formes généralisées d'amylose et produits in situ dans les formes localisées. Ce modèle du précurseur protéique a été confirmé par plusieurs types de travaux notamment par les animaux transgéniques pour des gènes codant des protéines amyloïdes humaines [6]. Ces précurseurs, aux structures primaires et spatiales disparates, sont l'objet d'altérations pathologiques, héréditaires ou acquises dans un contexte clinique spécifique.

3- Structure :

De façon surprenante, la structure spatiale des précurseurs des protéines amyloïdes est très variable dans son contenu en portions bêta-plissées [4]. On peut ainsi distinguer :

- Des précurseurs riches en portions bêta-plissées : la transthyretine (TTR), les chaînes légères d'immunoglobulines (Ig), la β 2-micro globuline (β 2M) ;
- Ceux dont le contenu est équilibré en feuillets β et en hélice α : la gelsoline et le lysozyme ;
- Ceux qui sont plus riches en hélice β qu'en feuillet comme l'Apo lipoprotéine AI.

La structure spatiale de plusieurs précurseurs de protéines amyloïdes, dont la protéine SAA, n'est pas connue de façon détaillée. L'existence d'une grande diversité structurale dans les précurseurs des protéines amyloïdes suggère que des mécanismes différents interviennent dans la création du fragment amylogène.

4- Modifications quantitatives :

Il existe le plus souvent une augmentation de la disponibilité du précurseur de la protéine amyloïde. Cela est particulièrement démonstratif pour la β 2M qui est normalement éliminée par le rein. En situation d'insuffisance rénale chronique terminale, la concentration sérique de la β 2M est multipliée par 40 environ [7]. Cette élévation considérable par défaut d'élimination rénale est le facteur essentiel de la formation de cette amylose. Le rôle d'autres facteurs qui contribueraient à élever la concentration sérique de β 2M en augmentant sa production semble mineure.

Au cours des maladies chroniques qui s'accompagnent de façon intermittente ou permanente d'une réaction inflammatoire, l'élévation de la concentration sérique de SAA est certainement un facteur qui favorise la survenue d'une amylose de type AA. Mais cette élévation n'explique pas tout, car :

- Tous les malades souffrant d'une maladie inflammatoire chronique ne développent pas une amylose ;
- Il n'y a pas de parallélisme absolu entre la sévérité de l'inflammation et la survenue d'une amylose au cours des états inflammatoires chroniques [8].
- Il existe quelques observations de malades atteints une amylose AA sans maladie inflammatoire sous-jacente.

Dans l'amylose AL, l'emploi de techniques sensibles permet de détecter dans 90 % des cas des chaînes légères d'immunoglobulines circulantes dans le sang ou dans l'urine. Dans les 10 % restants, des techniques plus élaborées montrent qu'il

existe la aussi une production accrue de chaines légères par les plasmocytes médullaires [9].

Peu de données ont été établies sur le métabolisme des protéines amyloïdes et de leurs précurseurs alors que de nombreux éléments indirects suggèrent qu'il est anormal. Les malades atteints d'amylose associée à la mutation Arg26 de l'Apo AI ont une concentration plasmatique basse de lipoprotéines de haute densité, ce qui suggère que le catabolisme de l'Apo AI est augmenté par la mutation [10]. Les concentrations sériques de certains mutants de la TTR et du fibrinogène sont inférieures à celle de la protéine normale ce qui suggère aussi de manière indirecte que le catabolisme de ces mutants est augmenté [11].

5- Polymorphisme :

L'amylogénicité des chaines légères est variable suivant leur structure primaire. Ainsi, les chaines λ sont plus amylogènes que les K et le sous-groupe $\lambda V6$ est particulièrement représenté [12, 13]. Cette propension de certaines chaines légères d'immunoglobulines a formée des fibrilles, a conduit à rechercher des variations originales de leurs structures primaires qui pourraient être déterminantes dans l'acquisition d'une structure spatiale spécifique. Cette recherche est rendue particulièrement compliquée par le caractère naturellement très variable des chaines légères.

Comme chez l'animal, certains variants de la protéine SAA semblent chez l'homme particulièrement amylogènes. L'analyse des protéines AA extraites des dépôts d'amylose chez malades atteints a montré la présence exclusive ou prédominante de protéines AA dérivées de SAA1 par rapport à SAA2 [14]. Chez un malade papou, un nouveau variant SAA1 δ a été isolé de dépôts d'amylose AA [15]. Ce variant pourrait expliquer la très forte prévalence d'amylose AA sans cause apparente dans cette population [16]. Chez des malades japonais atteints d'amylose

secondaire a une polyarthrite rhumatoïde un autre variant rare, SAA γ , est représenté en excès [17].

6- Mutations :

Les mutations ponctuelles, associées aux différentes formes d'amylose héréditaire, constituent un excellent modèle pour étudier l'amylogénicité de ces protéines car dans la plupart des cas la mutation porte sur la protéine amyloïde ou sur son précurseur, et il est légitime de penser qu'elle est l'élément essentiel qui modifie la protéine et la rend amylogène. Les mutations sont la source de plusieurs types d'altérations, qui peuvent s'associer pour une même protéine : changement de conformation pour la TTR, augmentation de la synthèse pour la protéine A β PP (précurseur de la protéine A β), libération d'un fragment central par protéolyse pour la gelsoline [18], augmentation du catabolisme pour l'apolipoprotéine AI Arg26.

7- Altérations post-traductionnelles :

Certaines modifications des protéines amyloïdes peuvent être acquises. Ainsi, les chaînes légères d'immunoglobulines sont glycosylées, mais le rôle pathogène de cette glycosylation dans l'amylose est probablement faible. La β 2M des malades en insuffisance rénale chronique est le siège d'une glycation, glycosylation particulière qui intervient dans la pathogénie des complications du diabète et également du vieillissement. Sa participation aux mécanismes de l'amylose de la β 2M reste à établir [19].

B- Fibrinogènèse :

Nos connaissances sur les mécanismes de la fibrillogenèse in vitro ont beaucoup progressé dans l'étude des aspects thermodynamique et cinétique de la formation des fibrilles et du repliement anormal des protéines. Le rôle des composants non fibrillaires de l'amylose est l'objet d'intenses recherches in vivo, essentiellement sur des modèles expérimentaux.

1- Thermodynamique :

La fibrillogenèse est gouvernée par les règles fondamentales de la thermodynamique, comme toute autre réaction chimique. De façon simplifiée, la fibrillogenèse peut être vue comme une réaction en deux étapes, conduisant d'un état natif à un état fibrillaire de la protéine (figure 2). La première étape de cette transition est réversible et conduit à la formation d'un intermédiaire amylogène réel ou imaginaire. Si cet intermédiaire n'est pas complètement éliminé par le métabolisme cellulaire physiologique, il s'assemble en une fibrille insoluble dans une seconde étape irréversible de la réaction. Il existe des arguments expérimentaux en faveur d'un important avantage énergétique de la structure fibrillaire en feuillets β caractéristique de la fibrille amyloïde [5].

2- Rôle de la conformation spatiale :

L'absence de points communs entre les structures primaires, et les fonctions, des différentes protéines amyloïdes a suggéré que ce qui relie ces protéines réside dans l'acquisition d'une conformation spatiale spécifique. Reste à comprendre comment des protéines qui ont une conformation native plus ou moins riche en structure β -plissée adoptent cette conformation de manière extensive et répétée dans les fibrilles [20].

Il est possible de créer de l'amylose in vitro à partir de la TTR normale par simple dénaturation en milieu acide [21]. Au cours de la dénaturation du tétramère de TTR,

qui est la forme physiologique, il y a formation des monomères intermédiaires amylogènes qui précèdent la formation des fibrilles amyloïdes. L'effet des mutations de la TTR aurait le même effet déstabilisant du tétramère [22].

L'étude par diffraction aux rayons X de plusieurs variants de la TTR n'a pas montré de changement important de structure du monomère. L'analyse des fibrilles de TTR en microscopie électronique et par diffraction aux rayons X a suggéré que les monomères β -plissés s'enrouleraient sous la forme d'une ((hélice β -plissée)) [23].

Les diverses substitutions observées dans les chaînes légères d'immunoglobuline amylogènes créent de nouvelles interactions de plusieurs types - chimiques, ponts hydrogène, forces de van der Waals - entre deux chaînes légères. Ce sont les dimères de chaînes légères ou des intermédiaires amylogènes mal repliés qui seraient le motif répété, comme pour la TTR. Certaines substitutions d'acides aminés seraient directement responsables du changement de conformation de la chaîne légère et de son agrégation sous forme d'amylose alors que d'autres substitutions pourraient gouverner la formation d'un dépôt de chaînes légères non amyloïdes [24-26].

Le changement de conformation d'hélice α en feuillet β est maintenant bien établi pour la protéine PrP et correspond au passage de la forme cellulaire PrP^c à la forme pathogène PrP^{Sc} [27, 28]. Le même type de transconformation avec formation d'intermédiaires amylogènes a été récemment montré pour les deux variants du lysozyme responsables de formes héréditaires d'amylose [29].

3- Agrégation à partir d'un nucléus :

L'étude in vitro de l'agrégation de plusieurs variétés de protéines amyloïdes - les protéines A β et APR - et Aca et de divers peptides synthétiques, a montré que la cinétique d'agrégation comportait deux phases : la première est la formation du

noyau, ou nucléation, la seconde est une phase de croissance à partir du noyau préformé [30- 32].

Ce type d'agrégation obéit aux mêmes lois que celles qui régissent le mieux connu des phénomènes d'agrégation protéique pathologique, la polymérisation de l'hémoglobine S [25]. Cette agrégation peut être réversible in vitro. Ces données confortent la pratique clinique des tentatives de diminuer la disponibilité en protéine amyloïde en dessous d'un certain seuil, correspondant in vitro à la formation du noyau.

4- Rôle de la protéolyse :

La plupart des protéines amyloïdes sont des fragments de précurseurs - de taille parfois largement supérieure - c'est le cas notamment des protéines AA et A β , et AGel. A l'inverse d'autres protéines amyloïdes sont formées de leur précurseur dans son intégralité : Lysozyme, facteur natriuretique auriculaire. Enfin pour d'autres protéines, le précurseur entier figure dans les dépôts au même titre que ses fragments. La protéolyse apparaît donc inconstante. A travers les diverses espèces étudiées, la protéine AA est presque toujours un fragment de son précurseur, la protéine SAA. La plupart des fragments de la protéine SAA qui sont trouvés dans les dépôts ont 76 acides aminés avec des variations interindividuelles et d'un organe à l'autre. Le lieu exact de la dégradation de la SAA n'est pas connu avec certitude. Plusieurs travaux ont montré qu'il existait une dégradation de la SAA dans le sérum, mais aussi associée à la membrane des macrophages et des polynucléaires neutrophiles [33]. D'autres ont rapporté chez l'homme une diminution de la capacité du sérum à dégrader la protéine SAA en cas d'amylose AA. Des produits de dégradation de la protéine SAA ont été plus récemment identifiés dans le sérum, ils seraient présents en plus grande quantité chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde compliquée d'amylose AA que chez les malades sans amylose [34].

D'autre part diverses données histologiques ont apporté de sérieux arguments pour une formation intra cytoplasmique et plus encore intralysosomiales des fibrilles amyloïdes AA [35]. La capacité de diverses enzymes lysosomiales à dégrader les fibrilles AA a été testée in vitro. La cathepsine B est capable de dégrader la partie C-terminale de la SAA et de former, entre autres, le résidu de 76 acides aminés [36]. En outre, la cathepsine B est présente dans les macrophages, mais contrairement à d'autres enzymes lysosomiales elle n'a été détectée que dans les dépôts d'amylose A β . Des études immunochimiques avec un double marquage ont montré que les protéines SAA sont présentes dans les endosomes des macrophages actifs [37]. Tous ces résultats suggèrent indirectement que la protéolyse de la SAA précède la formation des fibrilles et serait ainsi un événement indispensable. Cependant d'autres travaux faisant appel à des anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines SAA et AA, suggèrent que la protéolyse serait un événement postérieur à la formation des fibrilles [38]. Ces données ne sont nullement transposables à certaines variétés où le rôle de la protéolyse dans la formation des fragments amylogènes repose sur des résultats solides comme dans les amyloses A β et AGel.

La création de fibrilles amyloïdes de diverses natures in vitro en présence d'extraits lysosomiaux pourrait être déterminée par le caractère acide de ces extraits et non par leur activité protéolytique [21]. Le rôle des macrophages serait dans cette perspective lui aussi restreint. Dans l'amylose AA expérimentale, les macrophages sont certes présents là où les fibrilles amyloïdes se forment : zone périfolliculaire de la rate, sinusoiide hépatique, mésangium rénal. Mais dans le rein, les fibrilles pourraient se former dans les cellules tubulaires [39]. Ainsi le lieu de formation des fibrilles amyloïdes - intra ou extracellulaire - reste à déterminer avec certitude dans la plupart des variétés, y compris dans l'amylose AL [40].

C- Composants non fibrillaire de l'amylose :

1- Le facteur stimulant la formation de l'amylose AEF (amyloid enhancing factor) :

L'injection de tissu splénique de souris atteinte d'amylose AA à des souris syngéniques provoque une réduction du temps de formation des dépôts amyloïdes chez les souris receveuses. Le facteur contenu dans les extraits tissulaires responsable de ces propriétés spectaculaires a été appelé *amyloid enhancing factor* (AEF). L'AEF a été obtenu dans plusieurs variétés d'amyloses humaines. Mais sa nature n'est toujours pas connue avec certitude [41]. Diverses molécules ont une activité de type AEF, notamment l'ubiquitine, la protéine basique de la myéline et les protéines amyloïdes elles-mêmes en voie d'organisation. Toutes ces molécules joueraient ainsi le rôle de noyau pour l'agrégation d'autres protéines amyloïdes. Cependant l'AEF peut être obtenu chez des rats complètement résistants à l'amylose AA induite ce qui exclut dans ce cas que l'AEF soit forme d'un noyau de fibrilles AA [42].

2- Composants communs :

On désigne habituellement sous ce terme des molécules, essentiellement des glycoprotéines de la matrice extracellulaire, qui sont isolées de façon quasi constante des dépôts amyloïdes. Les composants communs jouent probablement un rôle dans l'amylogenèse in vivo, mais les interactions des fibrilles amyloïdes avec les divers composants communs sont loin d'être complètement analysées. Le composant amyloïde P pourrait être l'un des facteurs qui empêche la protéolyse physiologique des dépôts amyloïdes in vivo. In vitro, le composant P protège diverses fibrilles amyloïdes de la dégradation enzymatique. Cette protection peut être prévenue par la liaison aux fibrilles d'une molécule dérivée du galactose, le Mo β DG [43]. Des souris dont le gène du composant P a été invalidé par recombinaison homologue, forment moins d'amylose AA que les souris normales [44]. Elles constituent par ailleurs de

façon inattendue, un nouveau modèle de lupus érythémateux disséminé, invitant à creuser le rôle du composant P dans le transport de la chromatine.

Pour les glycosaminoglycanes (GAG) les arguments proviennent surtout de l'amylose AA expérimentale dans laquelle le perlécane ou héparane sulfate se dépose en même temps que la protéine AA à laquelle il est intimement lié [45]. La transcription du gène du perlécane est précoce et a lieu avant l'apparition des fibrilles amyloïdes [46]. Cette liaison se fait probablement par l'intermédiaire des groupes sulfate et elle accroît le caractère β -plissé de la protéine SAA.

L'apoE est présenté dans la plupart des variétés d'amyloses, ou elle pourrait jouer le rôle de protéine chaperonne pathologique [47]. Une susceptibilité particulière conférée par l'allèle apoE4 à l'amylose n'est établie que pour la maladie d'Alzheimer. Dans cette forme d'amylose, le risque de développer la maladie augmente et l'âge de début diminue avec le nombre d'allèles E4 [48]. Dans les autres variétés d'amylose les résultats sont pour le moment plus limités. L'apoE4 ne semble pas être un facteur de susceptibilité des amyloses AL et ATTR [49, 50]. Dans l'amylose AA des résultats contradictoires ont été obtenus : l'apoE4 est associée à l'amylose AA des malades japonais atteints de polyarthrite rhumatoïde, mais sans lien dans une autre série [50, 51]. Une association avec l'amylose A β 2M a également été trouvée chez les malades japonais traités par hémodialyse chronique [52].

III- Classification :

Bien qu'il existe différents types de classification, une méthode simple consiste à répartir cette maladie complexe en deux groupes : systématique (généralisée) avec atteinte de plusieurs organes, et limitée à un organe (localisée) avec des dépôts limités à un seul organe.

Cependant, récemment les types de classification ont tendance à être fondés sur la nature biochimique de protéine précurseur impliquée (tableau1).

Tableau 1 : Le tableau présente la nomenclature des formes d'amylose humaines. Certaines d'entre elles sont des entités essentiellement histopathologiques, parfois fréquentes mais sans conséquence clinique.

Nomenclature et classification actuelle des amyloses			
Protéine amyloïde	Précurseur	Généralisée (G) ou localisée (L)	Amylose
AL	Chaîne légère d'Ig (κ , λ)	G L	Immunoglobulinique (primaire), isolée ou associée au myélome ou à la maladie de Waldenström Voies aérodigestives supérieures, appareil urinaire, os, tube digestif
AH	Chaîne lourde d'IgG (γ)	G, L	(Primaire) ou associée au myélome
ATTR	Transferrine mutée	G	Familiale
	Transferrine normale	G L	Sénile Tendons
AA	SAA	G	Inflammatoire (réactionnelle ou secondaire)
AApoAI	ApoAI	G L	Familiale Aorte, ménisque
AApoAII	ApoAII	G	Familiale
AApoAIV	ApoAIV	L L	Sénile Médullaire rénale
A β 2M	β 2-microglobuline	G G	Associée à l'insuffisance rénale chronique terminale Familiale
AGel	Gelsoline	G	Familiales (finlandaises)
AFib	Chaîne α du fibrinogène	G	Familiale
ALys	Lysozyme	G	Familiale
ALect2	<i>Leucocyte Chemotactic Factor 2</i>	G	Rénale
ACys	Cystatine C	G	Hémorragie cérébrale familiale
A β	Précurseur de la protéine β APP	L	Maladie d'Alzheimer, angiopathie amyloïde cérébrale
ABri*	ABriPP	L	Démence familiale, britannique
ADan	ADanPP	L	Démence familiale, danoise
APrP	Précurseur de la protéine prion	L	Maladies à prion
ACal	Procalcitonine	L	Associée au cancer médullaire de la thyroïde
AIAPP	Polypeptide amyloïde des îlots	L	Îlots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
APro	Prolactine	L	Hypophyse sénile, prolactinome
AMed	Lactadherine	L	Média artérielle aorte sénile
AIns	Insuline	L	Iatrogénique
AKer	Kérato-épithéline		Dystrophies cornéennes familiales
ALac	Lactoferrine		Cornée
AOaap	<i>Odontogenic Ameloblast Associated Protein</i>		Tumeur odontogène
ASeml	Séménogline I		Vésicule séminale

IV- Épidémiologie :

L'amylose AL est une pathologie rare, l'incidence est d'environ 9 cas par million d'habitants par an ; soit 500 nouveaux cas par an en France [54]. Cependant, il reste la plus fréquente des amyloses dans les pays industrialisés [53]. On note une prédominance masculine modérée. L'âge moyen du diagnostic varie selon les séries entre 60 et 65 ans et 10% des patients ont moins de 50 ans. Elle est le plus souvent primitive mais peut compliquer une hémopathie maligne évoluant le plus souvent sur un mode indolent.

V- Etiologie :

L'amylose AL est une maladie liée au dépôt extracellulaire des chaînes légères libres (ou plus rarement de chaînes lourdes : amylose AH) d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B. Cette population est le plus souvent plasmocytaire avec une infiltration médullaire faible, en moyenne de 7 % [55,56] mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur la ponction médullaire et donc pose le diagnostic de myélome. L'évolution vers un myélome symptomatique est rare. L'hémopathie sous-jacente peut également être une maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale étant alors souvent une IgM.

Malgré le caractère non évolutif de la prolifération plasmocytaire dans les amyloses AL, des anomalies caryotypiques sont retrouvées avec sensiblement la même fréquence que dans le myélome [57] avec cependant une fréquence moindre d'hyperdiploïdie. En revanche, les translocations t (11;14) semblent plus communes, vraisemblablement parce qu'elles s'accompagnent en général de l'excrétion de chaînes légères libres en excès [58], ce qui favorise la formation des dépôts. Une

majorité des patients avec une amylose AL ont une immunoglobuline monoclonale détectable avec un excès de chaînes légères libres monoclonales associé ou non à une immunoglobuline complète. Environ 5 % à 10 % des patients n'ont pas d'excès de chaînes légères libres et une minorité n'a pas de protéine monoclonale détectable quelle que soit la technique utilisée.

L'événement clé dans la survenue d'une amylose est le changement dans la structure secondaire ou tertiaire de la protéine monoclonale responsable d'un repliement anormal de la chaîne légère formant des protofilaments de 2 à 5 nanomètres de diamètre, qui s'organisent en fibrilles constituées de faisceaux de 2 à 6 protofilaments tressés ensemble à la façon d'un câble d'acier [59,60]. L'empilement perpendiculaire à l'axe des protofilaments des feuillets de la chaîne légère permet la fixation des colorants comme le rouge Congo ou la Thio flavine T. La variation des lieux d'assemblage où se constituent les dépôts est à l'origine de l'extrême diversité des présentations cliniques des amyloses. Le dysfonctionnement d'organe induit par l'amylose est dépendant de l'effet mécanique des dépôts de fibrilles, induisant notamment dans l'amylose cardiaque un épaissement et une rigidité importante du myocarde, mais il existe aussi un effet toxique direct des chaînes légères ou d'oligomères de ces chaînes sur certains tissus en particulier le myocarde. Une chimiothérapie induisant une réponse hématologique complète rapide (disparition de la protéine monoclonale) peut permettre une amélioration spectaculaire d'une atteinte cardiaque sévère [61] avec baisse rapide du NT-pro BNP, marqueur d'atteinte cardiaque [62], alors que les dépôts myocardiques persistent inchangés en échocardiographie.

VI- Manifestation Clinique et biologique :

Les manifestations cliniques (tableau 2) et biologique (tableau 3) sont le reflet de l'atteinte multi viscérale (figure 3). L'amylose AL est de présentation très polymorphe dépendant beaucoup de l'organe atteint avec principalement une forme systémique et dans certaines circonstances des formes très localisées.

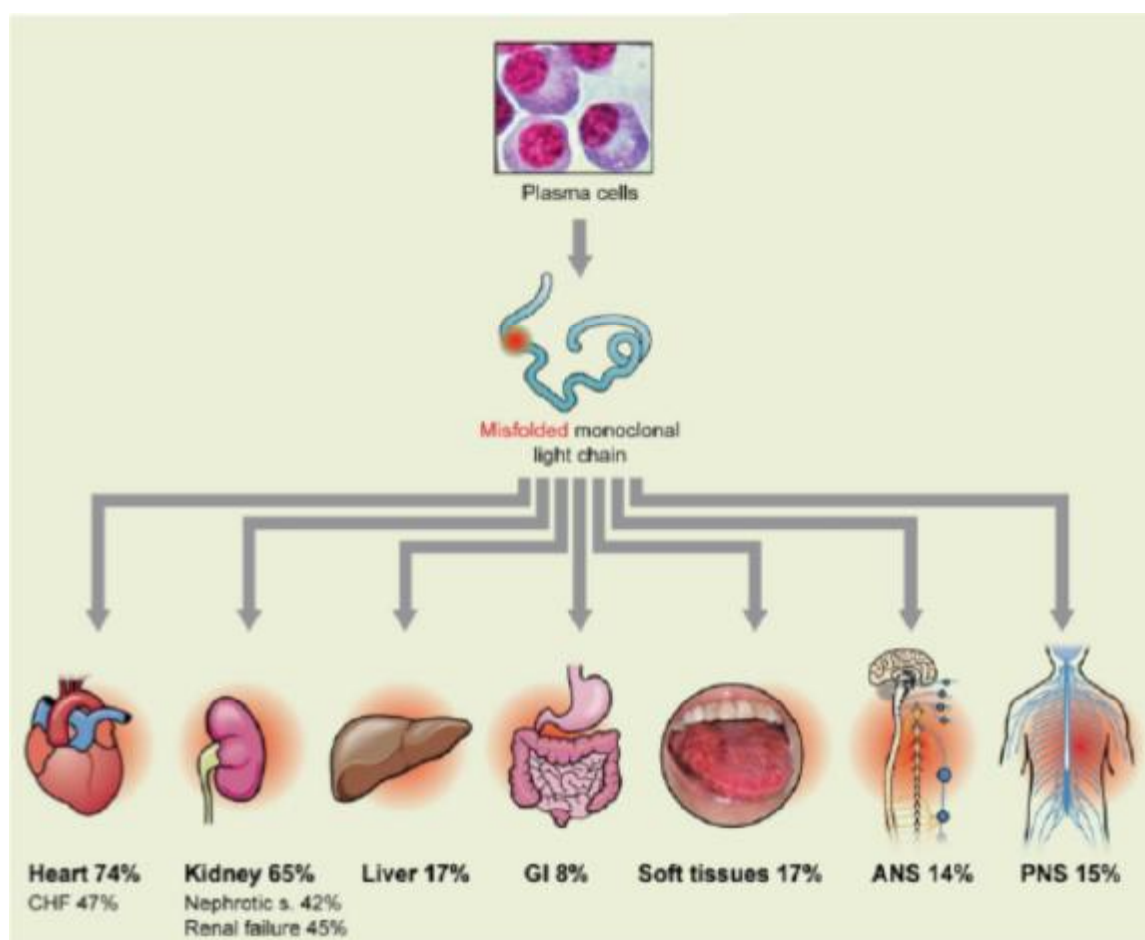


Figure 3 : Les différentes atteintes multi viscérale rencontrées lors d'une d'amylose AL systémique.

A- Formes systémiques d'amylose AL :

L'amylose AL systémique peut s'accompagner de manifestations cliniques très variées, puisque tous les organes peuvent être atteints à l'exception du système nerveux central avec une prédilection pour le cœur et le rein. Les symptômes au diagnostic sont donc très divers et souvent peu spécifiques, expliquant le délai diagnostique parfois long : les plus fréquents étant l'asthénie et la dyspnée [63]. Des associations doivent faire évoquer le diagnostic, d'autant plus qu'il existe une gammapathie monoclonale comme :

- Une insuffisance cardiaque et un syndrome néphrotique,
- Une hypertrophie myocardique et un micro voltage sur l'ECG,
- Une polyneuropathie périphérique et une dysautonomie,
- Une hépatomégalie et une baisse du facteur X et
- Certains signes ou symptômes comme des hématomes palpébraux (Fig.10), une macroglossie (Fig. 7A), une agueusie responsable d'un amaigrissement.

Le pronostic étant bien meilleur si le traitement intervient avant la survenue d'une atteinte cardiaque symptomatique ou d'une insuffisance rénale, il est indispensable de faire le diagnostic le plus rapidement possible en étant très attentif aux signes cliniques décrits ci-dessus et par la recherche systématique d'une albuminurie chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale. Il a été également proposé un dosage du NT-pro BNP dans toute exploration d'une gammapathie monoclonale avec excès de chaînes légères libres [64]

Tableau 2 : Principaux signes cliniques et syndromes observés au moment du diagnostic d'amylose AL [63].

Symptômes initiaux	%
1. Fatigue	54
2. Perte de poids	42
3. Douleur osseuses	15
4. Purpura	16
5. Saignement	8
Signes physiques	
1. Hépatomégalie	34
2. Splénomégalie	4
3. Lymphoadénopathie	4
4. Macroglossie	22
5. Lésions ostéolytiques	8
Syndrome cliniques	
1. Syndrome néphrotique	37
2. Syndrome du canal carpien	21
3. Insuffisance cardiaque congestive	23
4. Neuropathie périphérique	20
5. Hypotension orthostatique	16

Tableau 3 : Principaux données biologiques initiales dans l'amylose AL [63]

signes	pourcentage
• Plasmocytes > 6%	56
• Hémoglobine < 10 g/dl	11
• Créatininémie > 1,3 mg/dl	45
• Phosphatases alcalines élevées	26
• Calcémie > 11 mg/dl	2
• Protéinurie > 1 g/j	55
• CL urinaire	73
• chaîne lambda	50
• chaîne kappa	23

1- Atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque est présente dans environ 50% des cas au diagnostic. Elle est responsable de 75% des décès et représente le facteur pronostique majeur. Il s'agit d'une cardiopathie hypertrophique (par dépôts amyloïdes myocardiques et non par dilatation des cavités cardiaques) restrictive (se manifeste cliniquement par dyspnée, œdème des membres inférieures, Turgescence jugulaire, Reflux hépato jugulaire).

La symptomatologie est marquée par une asthénie précédant de quelques mois une dyspnée croissante. L'évolution se fait vers une insuffisance cardiaque diastolique fréquemment accompagnée de troubles du rythme (fibrillation atriale), auriculaires et ventriculaires, et de troubles de conduction (BAV se traduit par une malaise ou syncope). La dysfonction systolique plus tardive est probablement liée à la toxicité directe des chaînes légères sur les cellules myocardiques. On peut observer aussi des embolies artérielles ou veineuses avec un épanchement péricardique (récidivant)

a- Arguments en faveur de l'atteinte cardiaque :

L'échographie cardiaque (Fig. 4A), Transthoracique couplée au doppler retrouve un aspect brillant et granité du myocarde et surtout une hypertrophie concentrique des parois droites et gauches notamment du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du ventricule gauche ce qui se traduit sur la radiographie du thorax en cardiomégalie (Fig. 4b) . A un stade évolué, il existe une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi qu'une dilatation de l'oreillette gauche.

L'IRM cardiaque (Fig. 4B), fait partie depuis peu de l'arsenal paraclinique mais n'est à priori pas encore complètement validée. Un rehaussement tardif de type sous endocardique circonférentiel serait admis comme le signe le plus spécifique : il reflèterait la distribution des dépôts amyloïdes au sein du myocarde [67].

Les signes électrocardiographiques ECG les plus caractéristiques (environ 50% des patients) incluent un micro voltage (Fig. 4C), dans les dérivations périphériques ($QRS < 5\text{mm}$) et des pseudo-ondes Q principalement dans les dérivations précordiales [68]. Les autres signes retrouvés sont, par ordre de fréquence [68] :

- Arythmie complète par fibrillation auriculaire.
- Flutter et bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (20%).
- Trouble de conduction ventriculaire non spécifique (16%).
- Tachycardie ventriculaire (5%).
- Bloc de branche droit ou gauche (3%).

La scintigraphie au technétium peut aider à différencier l'amylose cardiaque AL de l'amylose à transthyrétine (à la fois mutée et native) du fait d'une fixation beaucoup plus importante dans cette dernière, permettant d'éviter une biopsie myocardique [69].

La biopsie myocardique est rarement réalisée dans l'amylose AL systémique.

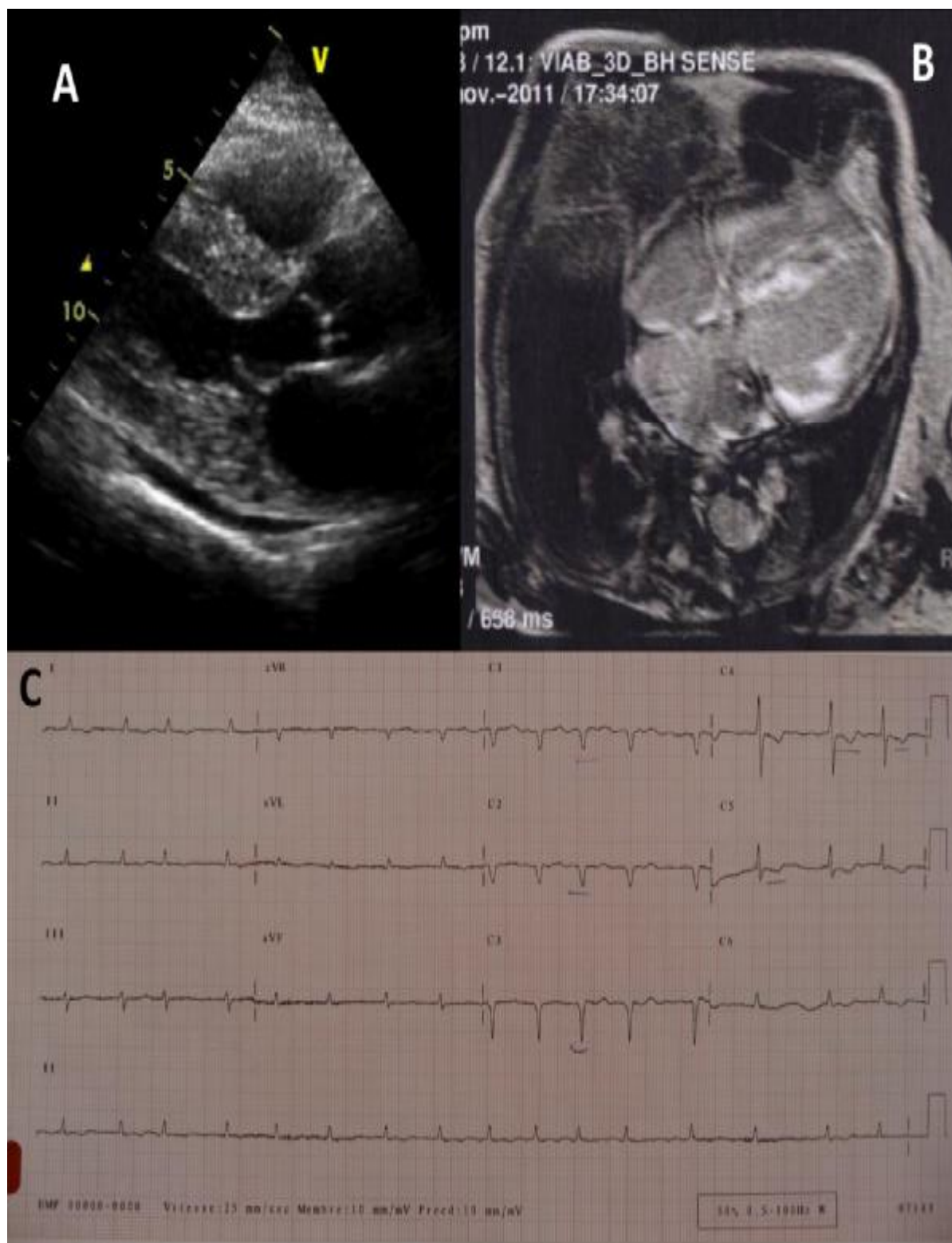


Figure 4 : Atteinte cardiaque. A. Échographie, hypertrophie des parois, dilatation oreillette gauche et épanchement péricardique. B. IRM, aspect de rehaussement tardif après injection de gadolinium. C. ECG, microvoltage dans les dérivations périphériques et aspect de pseudo-nécrose en V1, V2

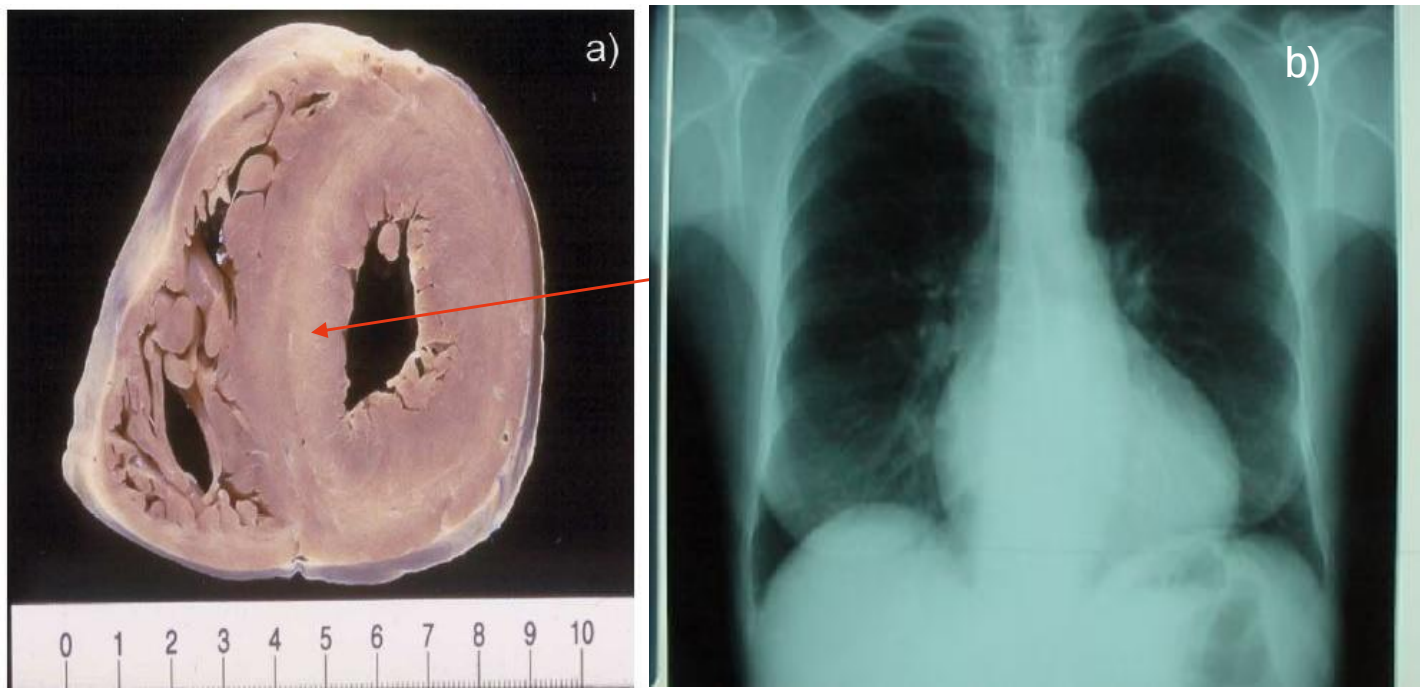


Fig. 4 :a. Epaisseur septal > 15 mm

b. Rx thoracique face : cardiomégalie.

b- Marqueurs biologiques cardiaques

Les marqueurs cardiaques biologiques sont augmentés dans l'amylose cardiaque, souvent de manière disproportionnée en comparaison aux symptômes d'insuffisance cardiaque congestive [70].

La nécrose myocardique et l'ischémie due aux dépôts amyloïdes sont liées à l'atteinte des petits vaisseaux et entraînent une augmentation des troponines cardiaques [71] ; la dysfonction diastolique avec la surexpression des gènes de peptide natriuretique dans les ventricules infiltrés par les dépôts amyloïdes entraînent une augmentation du BNP [72].

Les troponines I et T ainsi que le NT-pro BNP ont par ailleurs une valeur pronostique.

Dans une étude de Dispenzieri et al [73], Les marqueurs cardiaques peuvent permettre d'apprécier la réponse au traitement dans l'amylose AL, le NT -pro BNP peut diminuer rapidement sous chimiothérapie ; une diminution de 30 % est associée à une

augmentation de la survie sans événement sans modification significative échographique [62].

2- Atteinte rénale :

L'atteinte rénale est avec l'atteinte cardiaque la localisation la plus fréquente, présente dans environ deux tiers des cas. Il est rare que les manifestations rénales apparaissent ultérieurement lorsqu'elles n'existent pas au diagnostic.

a- Clinique :

Les symptômes sont peu spécifiques, dominés par une protéinurie abondante de type glomérulaire conduisant à un syndrome néphrotique (association pour rappel d'une protéinurie supérieure à 3g/24h à une hypo albuminémie inférieure à 30g/l et/ou une protidémie inférieure à 60g/l) souvent pur sans hématurie (sa présence doit donc conduire à la recherche de lésions hémorragiques des voies urinaires), ni hypertension artérielle. Il peut aussi exister une atteinte interstitielle ou vasculaire, rarement isolées, et se traduisant alors par une insuffisance rénale progressive nue, la néphromégalie est inconstante.

b- Diagnostic :

La biopsie rénale permet la mise en évidence et le typage des dépôts dans plus de 80% des cas [74] (Fig. 5). L'atteinte d'organe dans l'amylose AL est définie, selon les critères de consensus établis au congrès de Rome en 2010 [66].

Le suivi se fait par le bilan biologique : créatinémie, protidémie, albuminémie, protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatinurie sur échantillon.

La topographie des dépôts amyloïdes est, par ordre de fréquence :

- Glomérulaire expliquant ainsi la protéinurie.
- Pariétale au niveau des vaisseaux capillaires entraînant l'insuffisance rénale par hypo perfusion glomérulaire.
- Tubulo-interstitielle.

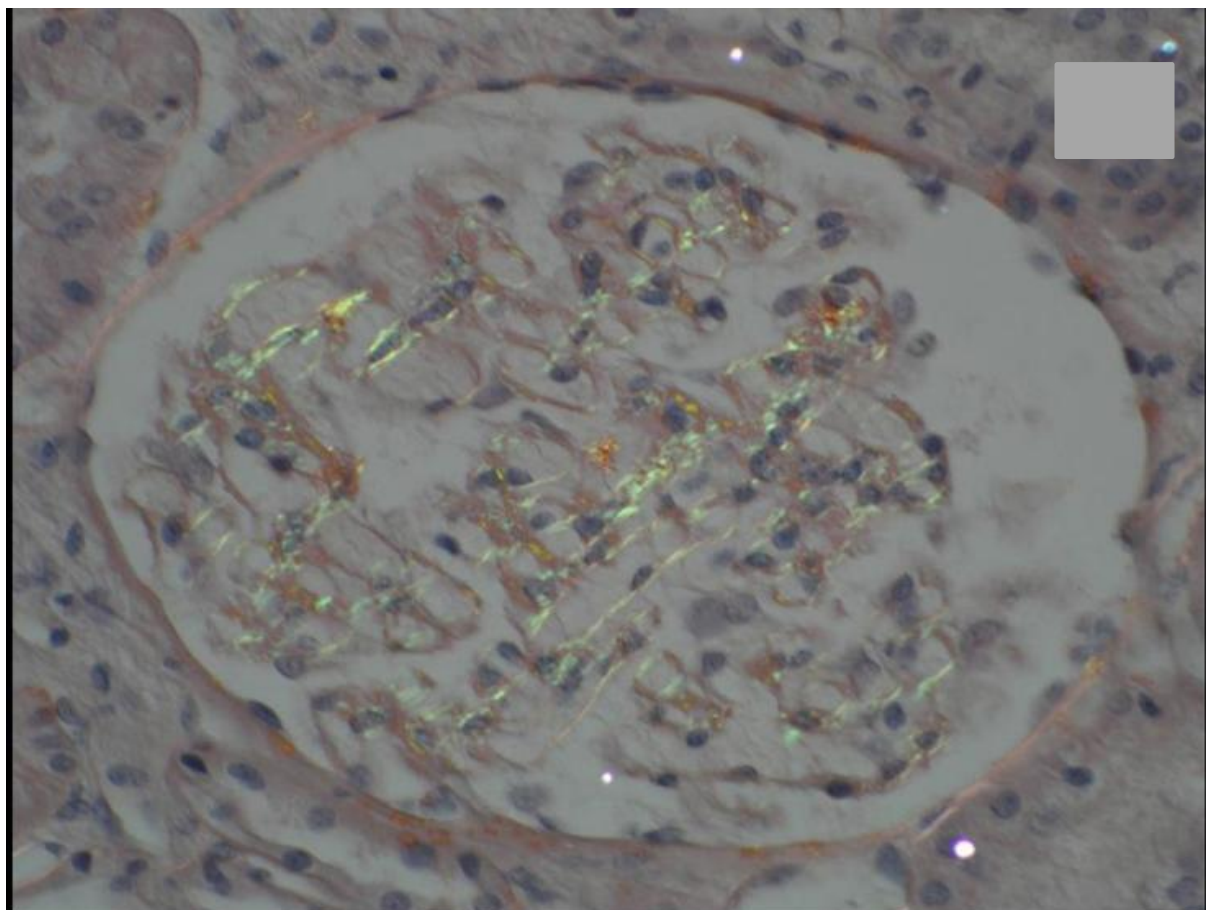


Figure 5 : Amylose rénale glomérulaire, rouge Congo, biréfringence avec dichroïsme jaune-vert.

3- Atteinte neurologique :

a- Clinique :

L'atteinte neurologique est présente chez environ 20 % des patients.

a-1- Neuropathie périphérique :

Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice axonale douloureuse longueur dépendante, d'aggravation progressive (figure 6A) ressemblant à la neuropathie diabétique. Plus rarement, elle se manifeste par une mono-neuropathie. Le syndrome du canal carpien est fréquent ; touchant en premier des petites fibres= il s'agit :

- D'une hypo-anesthésie thermo-algique symétrique (la sensibilité thermo-algique) :
- Début la plupart du temps au niveau des pieds
- Progressivement ascendante
- Commence au niveau des mains quand il arrive au niveau des genoux
- Petit nombre de cas avec début et prédominance au niveau des mains (+ - canal carpien)
- Puis s'évolue vers l'atteinte des grosses fibres = déficit moteur

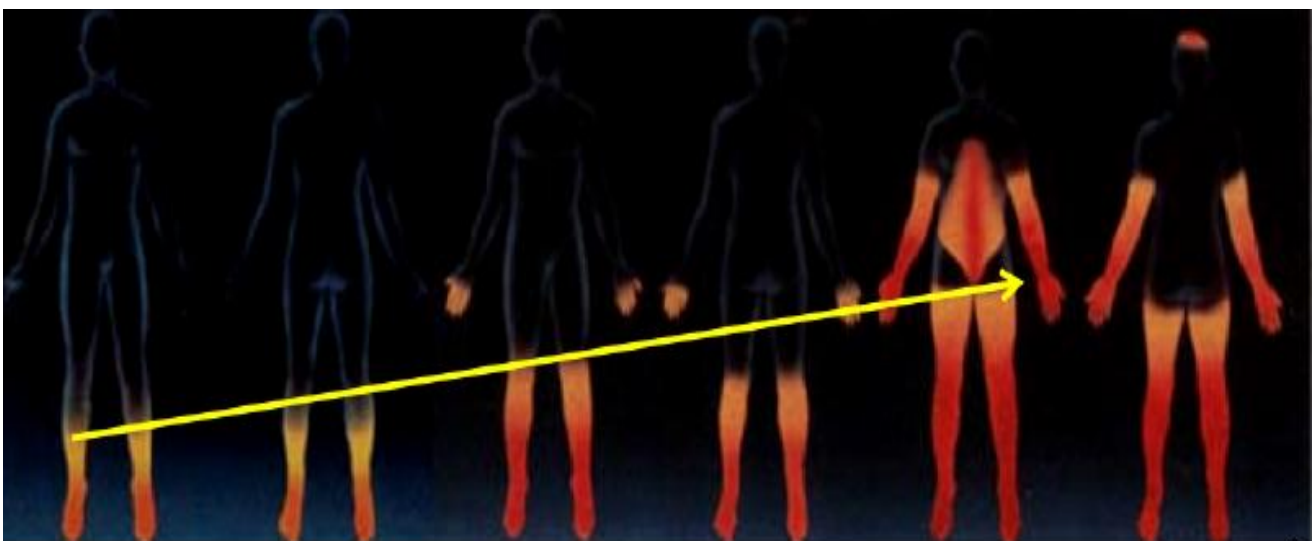


Fig 6 A : L'évolution de l'atteinte sensitivo-motrice.

a-2- Neuropathie dysautonomique :

Parfois inaugurale, se manifeste par :

- Atteinte cardiovasculaire : Hypotension orthostatique, souvent très invalidante
- Troubles gastro-intestinaux : diarrhée/ constipation, gastroparésie
- Génito-urinaire :
 - o Dysérection, trouble d'éjaculation, Impuissance : précoces
 - o Dysurie, rétention urinaire : plus tardifs
- Troubles vaso-moteurs : mains et pieds froids
- Ophtalmologique : Troubles de l'accommodation, vision floue
- Troubles de la sudation
- Syndrome sec
- Apnée du sommeil

a-3- Neuropathie centrale :

L'atteinte du système nerveux central est respectée dans les amyloses systémiques

b- Diagnostic :b-1- Neurophysiologiques : EMG :

- Atteinte plutôt axonale
- Peut-être normal (atteinte des petites fibres)

b-2- Histologique :

- Dépôts amyloïdes de taille variable, endoneuraux/ périvasculaires (figure 6B a).
- Raréfaction des fibres myélinisées (figure 6B b).

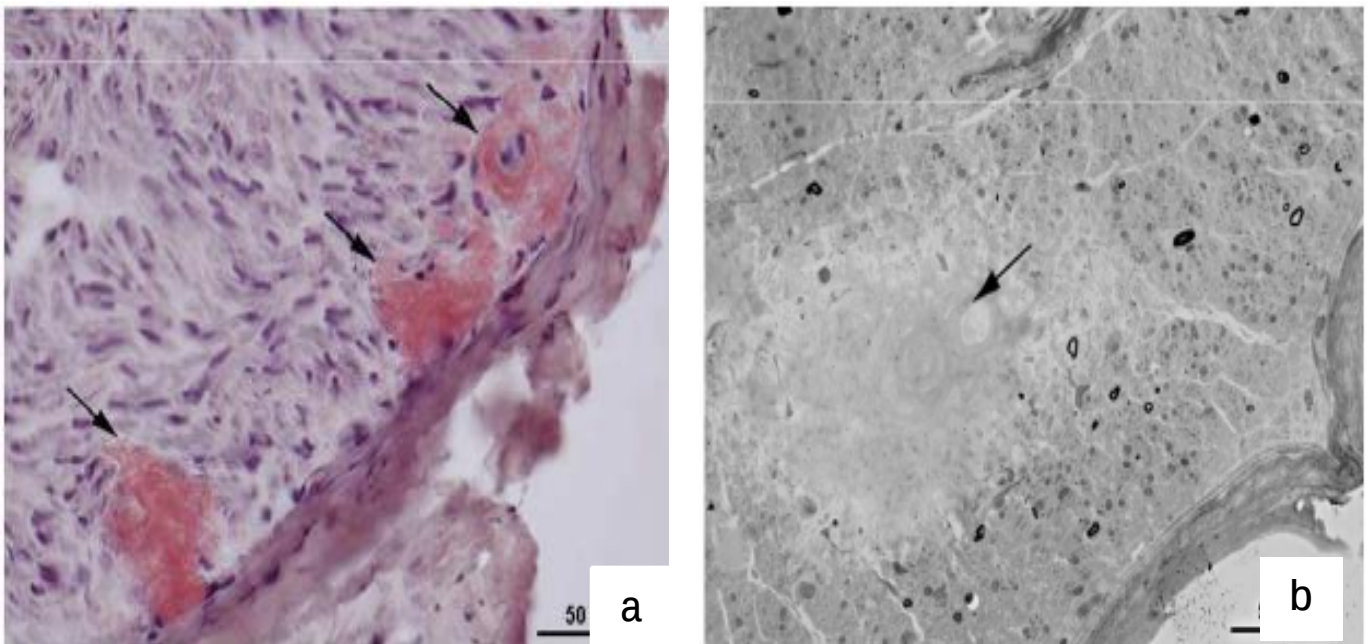
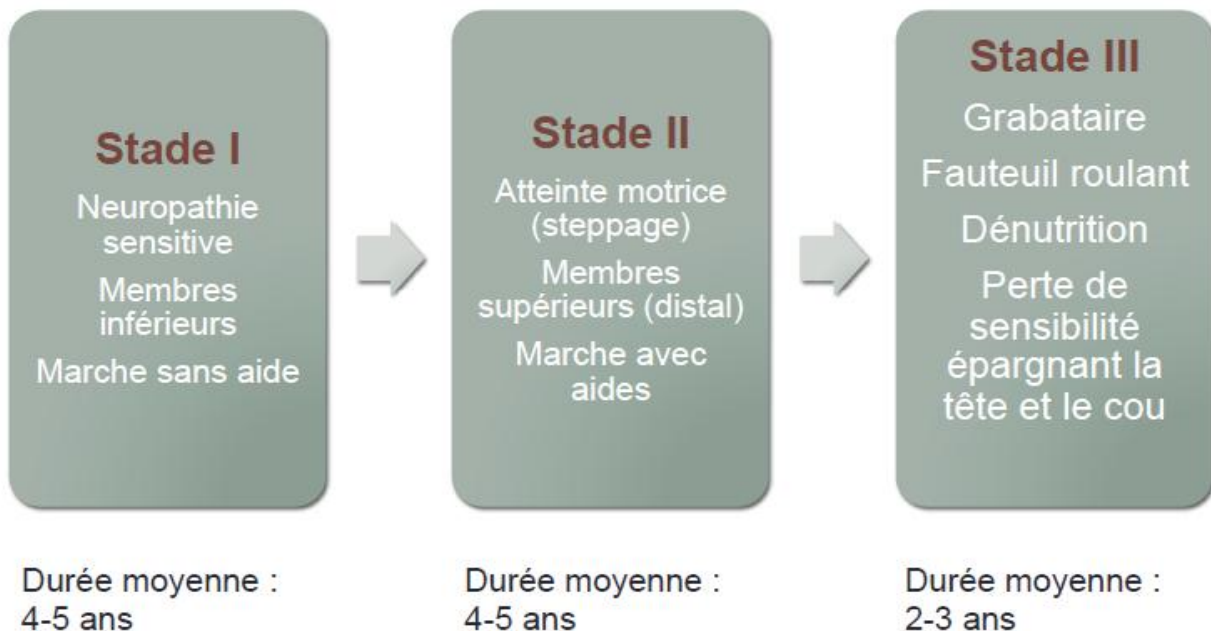


Fig. 6B: Atteinte neurologique : biopsie nerveuse avec des dépôts amyloïde endoneuraux de tailles variables (5a), avec des raréfactions des fibres myélinisées (5b).

c- Evolution



4- Atteinte du tractus gastro-intestinale :

L'atteinte du tractus gastro-intestinal est fréquente, mise en évidence sur plus de 80 % des prélèvements biopsiques de muqueuse gastrique ou rectale. Cette atteinte peut-être responsable de troubles de la motilité digestive (possiblement aggravés par une neuropathie autonome) associés à des saignements occultes, plus rarement de malabsorption ou de complications aiguës, telles que perforations, hémorragies (figure 7B) ou obstructions intestinales. L'infiltration de la muqueuse buccale se manifeste par une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète [75] entraînant une limitation de l'alimentation et un amaigrissement. La macroglossie (Figure 7A), fortement évocatrice d'amylose AL, n'est retrouvée que dans 15 % des cas et peut être également responsable de troubles de l'alimentation ou d'obstruction des voies aériennes secondaire à l'hypertrophie des glandes salivaires (figure 8).



Figure 7A : Augmentation anormale du volume de la langue >>> macroglossie

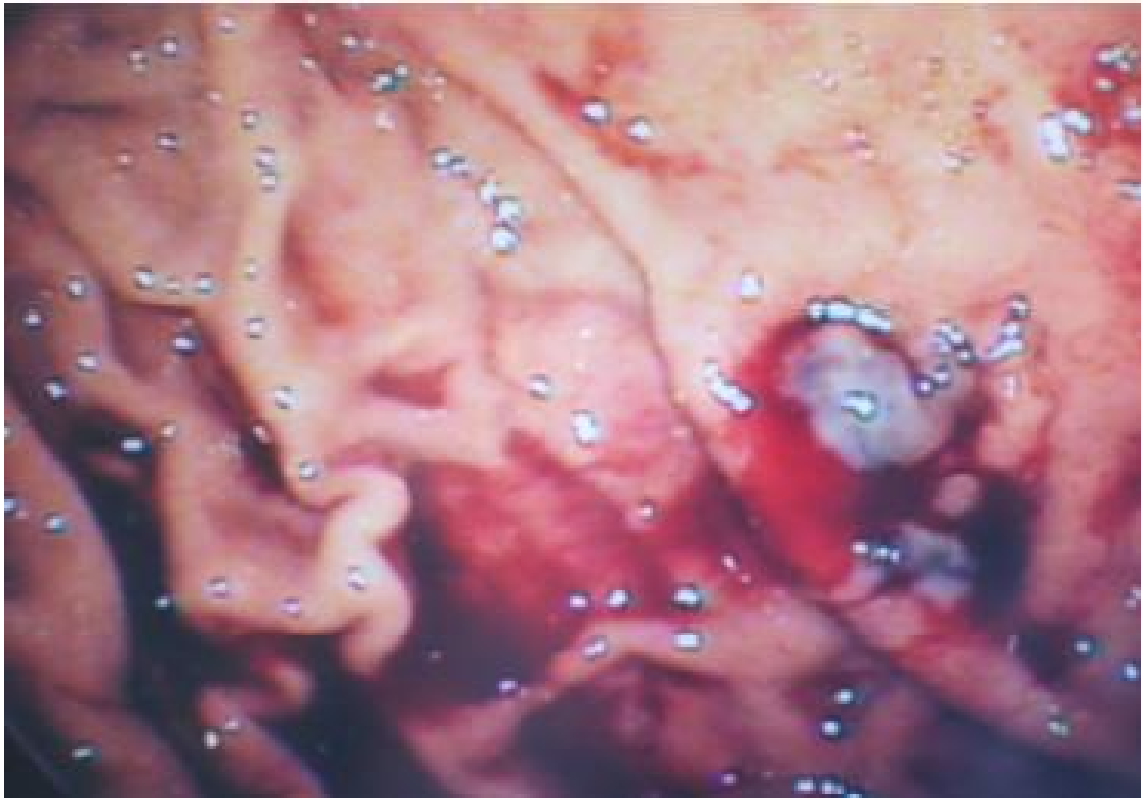


Fig. 7B: Une hémorragie intestinale objectivée par la FOGD chez un patient atteint d'amylose

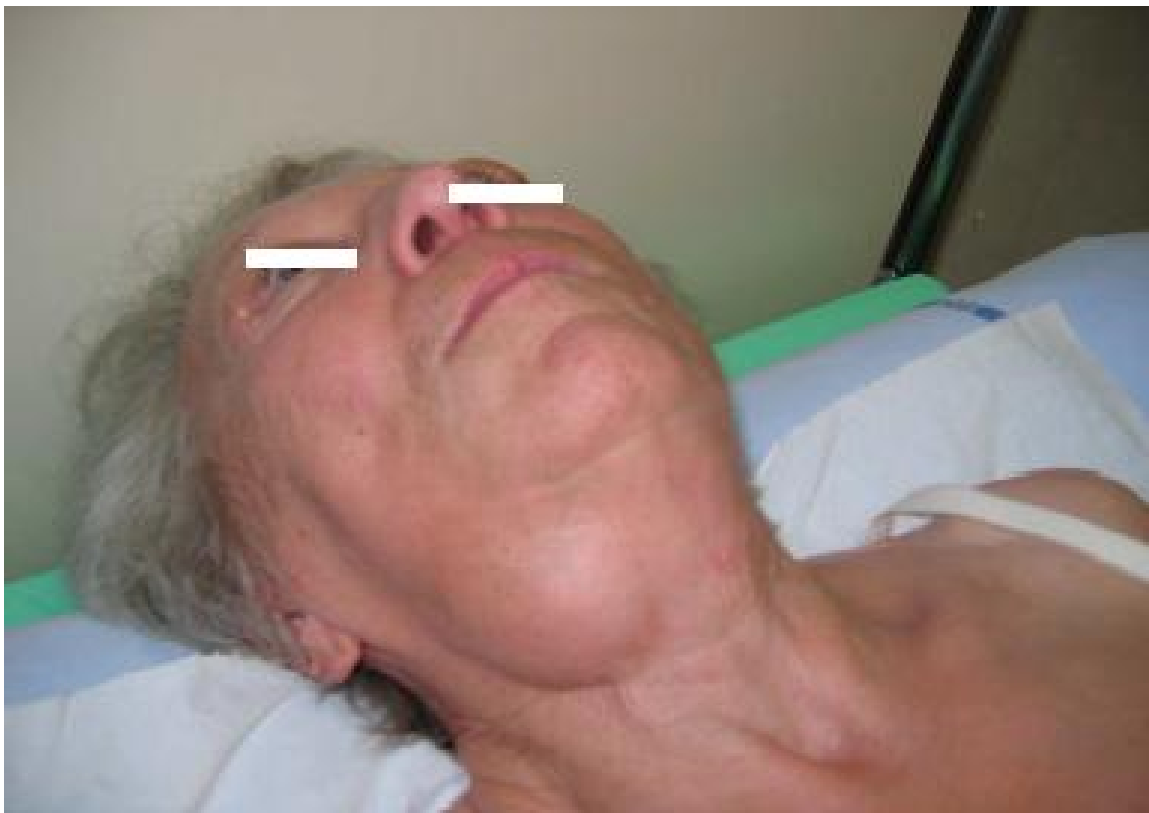


Fig. 8 : Hypertrophie des glandes salivaires chez un patient diagnostiqué atteint d'amylose AL

5- Atteinte hépatique :

L'atteinte hépatique se manifeste par une hépatomégalie (fig. 9) associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines, sans insuffisance hépatocellulaire, et détectée chez 30 % des patients. Le fibroscan peut poser le diagnostic [76]. À noter l'existence d'une forme rare d'ictère cholestatique d'évolution très rapidement péjorative en l'absence de traitement efficace.



Figure 9: Atteinte Hépatique : coupe axiale de TDM sans injections de produit de contraste, montrant une volumineuse hépatomégalie.

6- Atteinte splénique :

L'atteinte splénique se manifeste lorsque les dépôts sont massifs, par des signes d'hypersplénisme, avec corps de Howell-Jolly sur le frottis sanguin et une hyperplaquettose révélant parfois le diagnostic.

7- Atteinte cutanée :

L'atteinte cutanée est pléomorphe : peut prendre la forme d'un purpura (typiquement), un hématome périorbitaire est très évocateur (Fig. 10), de papules, de nodules, plaques ou plus rarement de bulles atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc.



Fig. 10 : Taches purpuriques sous forme d'hématome périorbitaire témoignant l'atteinte cutanée amyloïdique.

8- Atteinte pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est le plus souvent interstitielle (Fig. 11) et son expression clinique dépend de la localisation des dépôts. Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive lorsqu'elle intéresse les bronchioles terminales et les alvéoles. Elle semble plus fréquente lorsque l'immunoglobuline monoclonale responsable est d'isotype IgM [77]. Les formes nodulaires isolées correspondent le plus souvent à une amylose localisée.



Figure 11 A: Radiographie face de thorax montrant un syndrome interstitiel chez un patient atteint d'amylose



Fig. 11 B : coupe axiale scanographique thoracique montrant une atteinte interstitielle pulmonaire.

9- Atteinte ostéo-articulaire :

L'atteinte articulaire est d'installation progressive et se traduit par une polyarthropathie bilatérale et symétrique des doigts, des poignets, des épaules et des genoux. L'infiltration des gaines tendineuses par les dépôts est responsable de l'aspect en «épaulette» et celle des ceintures musculaires se caractérise par une hypertrophie musculaire d'aspect «pseudo-athlétique» (Fig. 12). (Souvent associée à la cardiopathie amyloïde)



Fig. 12: Pseudo-hypertrophie musculaire d'aspect pseudo athlétique secondaire à l'infiltration de la gaine tendineuse.

10- Atteinte hématologique - anomalie d'hémostase :

L'amylose AL s'associe à un risque de complications hémorragiques potentiellement graves secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou encore à une fibrinolyse accrue [78–79].

B- Formes localisées d'amylose AL :

Il existe également des formes localisées d'amylose AL, liées au dépôt de chaînes légères monoclonales près de leur lieu de synthèse par un clone de cellules lymphoïdes B. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de gammapathie monoclonale détectable. L'hémopathie responsable est le plus souvent un plasmocytome extra-osseux ou un lymphome de bas grade localisé dont le diagnostic histologique est difficile du fait de la dispersion des cellules au sein des dépôts d'amylose. Ces dépôts localisés intéressent fréquemment la vessie et les voies urinaires, l'arbre trachéo-bronchique, les poumons, le larynx, le globe oculaire ou la peau. Ils relèvent d'un traitement local souvent efficace et ne constituent pas en général une indication à une chimiothérapie systémique [80]. Certaines formes sévères, en particulier trachéo-bronchiques, peuvent justifier d'une radiothérapie visant à éradiquer le clone producteur de la chaîne légère monoclonale.

C- Critères des atteintes organiques dans l'amylose

La conférence de consensus de Rome en 2010 a permis de définir des critères d'atteinte d'organe (Tableau 4) [65,66]

Tableau 4 : Critères d'atteinte d'organe pour le cœur et le rein sans autre cause décelable et avec un diagnostic d'amylose AL confirmé.

Organe	Critères d'atteinte
Cœur	• Épaississement de la paroi cardiaque > 12 mm à l'échographie sans aucune autre cause - ou • NT proBNP > 332 ng / l en l'absence d'insuffisance rénale
Rein	Protéinurie de 24 heures > 0,5 g/j, principalement l'albumine
Foie	• Hépatomégalie > 15 cm en l'absence d'insuffisance cardiaque - Ou • Phosphatase alcaline > 1 à 5 fois Limite supérieure de la normale
Gastro-intestinale	• Vérification directe de la biopsie avec symptômes
Tissus mous	• Macroglossie, Arthropathie, signes d'épaulette, • Purpura périorbitaire • Épaississement cutané confirmé par biopsie positive • Myopathie par biopsie ou pseudo-hypertrophie • Biopsie des ganglions lymphatiques positive • Syndrome du canal carpien
Système nerveux	• Atteinte périphérique clinique : Neuropathie périphérique symétrique sensitivomoteur des membres inférieurs. • Atteinte dysautonomique: trouble de vidange gastrique, pseudo-obstruction, dysfonctionnement vésicale évocateur
poumon	• Signes respiratoires avec présence de dépôts amyloïdes sur biopsie • Syndrome interstitiel à la radiographie pulmonaire

VII- Diagnostic :

Se fait en deux étapes :

A- Diagnostic de l'amylose

Le diagnostic des amyloses est uniquement histologique et repose sur la mise en évidence de dépôts amorphes colorés par le rouge Congo en microscopie optique et présentant un dichroïsme et une biréfringence jaune/vert en lumière polarisée (Fig. 5), ou par l'observation en microscopie électronique de fibrilles amyloïdes de 7 à 10 nm de diamètre, disposées en tous sens.

En première intention, il convient de réaliser une biopsie non invasive et de bonnes rentabilités (tableau 5): graisse abdominale sous ombilicale [81,82] ou glandes salivaires accessoires complétée en cas d'échec (si les précédentes biopsies sont non informatives) par la biopsie d'un organe atteint (biopsie rénale, hépatique, digestive, etc.) [56]. Les étapes d'une biopsie de glandes salivaires sont expliqués dans la figure 13.

Tableau 5 : les types des biopsies fréquemment réalisés.

	SENSIBILITE
Biopsie de sous-muqueuse rectale	85 à 97%
Aspiration de graisse sous-cutanée	54 à 82%
Biopsie de glandes salivaires accessoires	54 à 82%

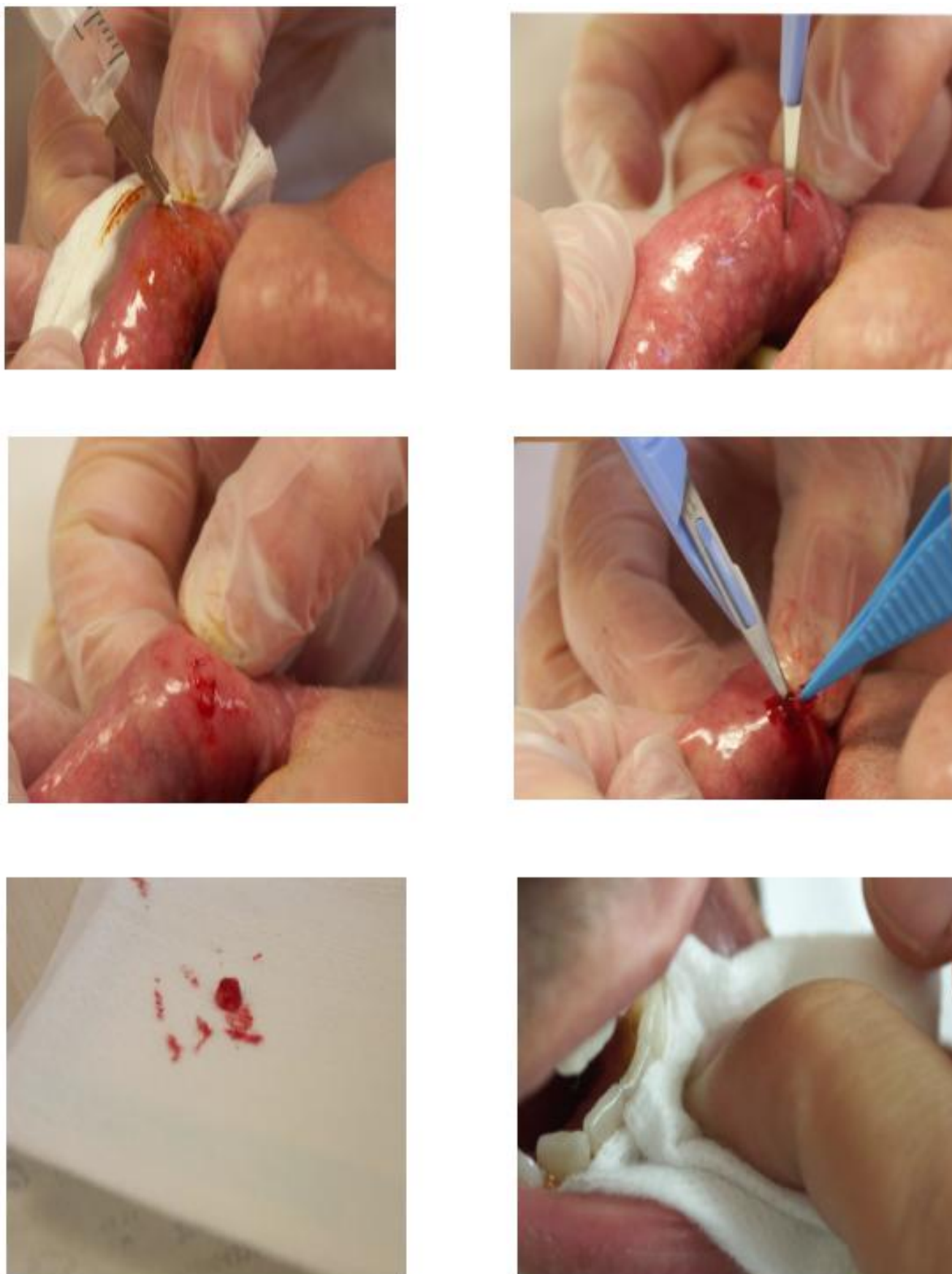


Figure 13: les étapes de réalisation d'une biopsie de glandes salivaires accessoires

B- Typage de l'amylose :

Une fois le diagnostic d'amylose établi, la nature des dépôts doit être précisée.

Du fait de la difficulté de porter un diagnostic de certitude du type d'amylose sur la présentation clinique, il est fondamental de réaliser un typage des dépôts amyloïdes.

- Examen d'orientation : Technique de Wright : différencier entre AA/AL

Oxydation par le permanganate de K⁺ :

à Les amyloses AA sont sensibles

à Les autres (AL) sont résistantes

- Le diagnostic précis du type d'amylose fait appel à des techniques d'immunofluorescence directe ou d'immunohistochimie en utilisant un panel d'anticorps spécifiques (anticorps anti-chaînes légères kappa et lambda, anticorps anti-SAA, anti-lysozyme, anti-Apo lipoprotéine A1, et anti-transthyrétine).
- Le diagnostic précis du type d'amylose n'est pas toujours possible et, dans ce cas, il repose sur un faisceau d'arguments :
 - o Existence d'une protéine monoclonale,
 - o Antécédents familiaux,
 - o Histoire clinique
 - o Nature des atteintes amyloïdes.
- Les techniques d'identification de la nature des dépôts amyloïdes par protéomique (biologie moléculaire), actuellement en cours de développement, devraient permettre à l'avenir d'identifier de façon précise le type d'amylose dans la majorité des cas [83].
- Des techniques permettant un séquençage des gènes sont parfois réalisées en cas d'impossibilité de typer l'amylose ou de forte suspicion d'amylose

héréditaire. Dans certains centres de référence, la protéine responsable des dépôts amyloïdes peut être identifiée par spectrographie de masse.

- Dans l'amylose AL, L'étude conjointe du sérum et des urines par des techniques immunochimiques permet la détection d'une protéine monoclonale dans environ 90 % des cas d'amylose AL. Une protéinurie de Bence-Jones est retrouvée par des techniques classiques dans 70 % des cas.
- L'intérêt pour le diagnostic et le suivi des amyloses AL du dosage sérique des chaînes légères libres a été récemment rapporté. Il paraît permettre la mise en évidence d'un excès de chaînes légères libres d'un type donné dans pratiquement tous les cas (98 %) d'amylose AL, alors qu'un rapport j/k anormal ne s'observe que chez un tiers des cas.

VII- Diagnostic différentiel :

A- Amylose AA

- L'amylose AA est associée à trois groupes de pathologies : les maladies inflammatoires chroniques, les maladies infectieuses chroniques et les cancers.
- La présentation la plus habituelle est un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale.
- Par rapport à l'amylose AL, l'amylose AA est moins sévère mais l'atteinte rénale est plus constante et peut conduire à une insuffisance rénale terminale qui conditionne le pronostic. Les patients peuvent avoir une hépato-splénomégalie, une atteinte des glandes surrénales, histologique cardiaque et digestive. La fonction de ces organes est en général préservée.

B- Amylose AA et fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

- L'amylose accompagnant la FMF est une amylose AA systémique dont l'atteinte principale est rénale.
- De façon remarquable, le traitement continu par colchicine réduit la fréquence des accès fébriles et prévient le développement d'une amylose.

C- Amylose des hémodialysés

L'amylose à β_2M des hémodialysés chroniques a une expression quasi exclusivement ostéo-articulaire et péri articulaire.

Elle survient après plusieurs années de dialyse,

D- Amyloses héréditaires

Elles sont secondaires à la mutation dans un gène codant une protéine capable de former des fibrilles amyloïdes.

Elles peuvent être classées en trois groupes suivant les signes cliniques prédominants : neuropathie périphérique, cardiopathie, néphropathie.

IX- Bilan d'extension :

Une fois le diagnostic est posé, il est nécessaire d'évaluer les différentes atteintes d'organe et leur gravité qui conditionnent le pronostic, notamment l'atteinte cardiaque (Tableau 6).

Un bilan de base comprend pour l'étude :

- La fonction rénale : urée, créatinémie, clairance de la créatinémie, ionogramme sanguin, albuminémie, protidémie et protéinurie des 24h (avec recherche d'une albuminurie, d'une protéinurie de Bence- Jones).
- Le cœur: le dosage des marqueurs Nt-proBNP et troponine ultrasensible, un électrocardiogramme et l'échocardiographie doppler avec mesure de l'épaisseur du septum interventriculaire en diastole (très bonne sensibilité et spécificité mais opérateur-dépendant)

Deux équipes ont également démontré l'intérêt de la scintigraphie au composant SAP radio marqué pour établir une cartographie des différentes atteintes mais celle-ci n'est pas disponible en routine (figure 14). Il semble tout de même que la mise en évidence de foyers d'hyperfixation rénale et myocardique soit décevante en cas d'atteinte prouvée histologiquement [84,85].

Tableau 6 : Tableau résumant les bilans initiaux à demander en cas d'amylose AL

Examens complémentaires	systématiques	Selon contexte cliique
rein	protéinurie créatininémie échographie	
coeur	électrocardiogramme radio thoracique échographie cardiaque BNP (ou NT-pro BNP), troponine	Holter de 24 heure Imagerie par résonance magnétiques
tube digestif	électrophorèse des protides sériques	endoscopie
foie	tests hépatiques échographie	
rate	hémogramme échographie frottis sanguin	
nerf	EMG	
appareil respiratoire	radiographie de thorax	gaz du sang, scanner thoracique fibroscopie bronchique
glandes endocrines	Cycle cortisol, ACTH TSH, FT4	
hémostase	TP, TCA, Facteur X	

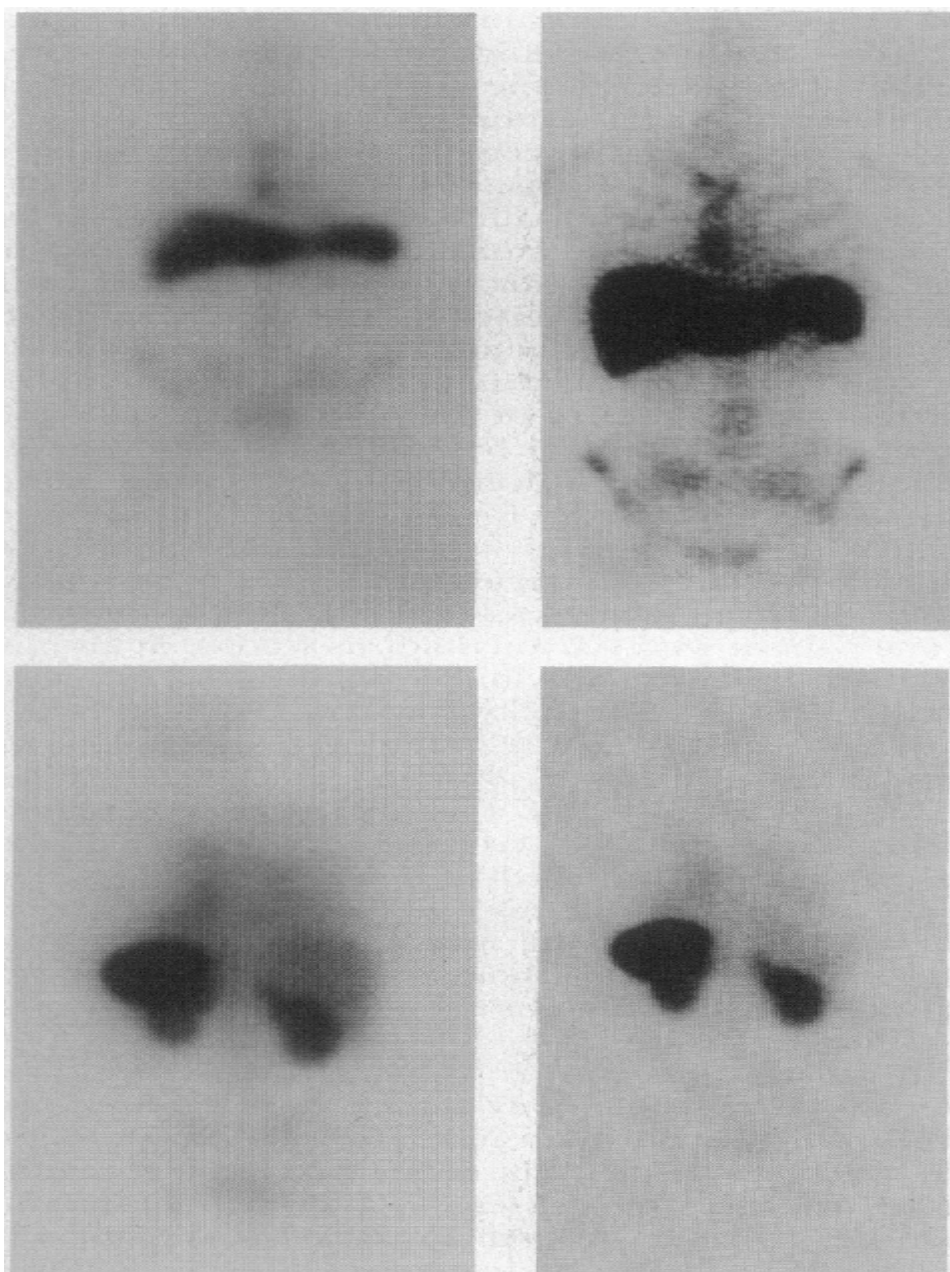


Figure 14: Scintigraphie à la SAP marquée à l'iode 123 montrant la présence de dépôts amyloïdes splénique, rénal et surrénal.

X- Pronostic :

L'amylose AL est une maladie grave, responsable de décès lorsque la prise en charge est tardive, alors que les nouveaux traitements, efficaces chez la majorité des patients, permettent une rémission hématologique et une médiane de survie prolongée, supérieure à 5 ans. Un diagnostic précoce est donc essentiel.

C'est le nombre et la sévérité des atteintes viscérales, en particulier cardiaque, et non la prolifération plasmocytaire sous-jacente qui conditionnent le pronostic, même si un taux de plasmocytes médullaires supérieur à 10 % semble associé à une survie moins bonne [86].

A- Marqueurs biologiques :

Plusieurs études ont souligné le rôle pronostique de deux marqueurs (troponine et du NT-Pro BNP) sensibles et précoces de l'atteinte cardiaque. L'élévation du Nt-pro BNP est corrélée à la taille de l'oreillette gauche et reflète l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche par adiestolie.

L'équipe de la MAYO CLINIC a élaboré un score cardiaque pronostique en fonction des concentrations plasmatiques initiales de la troponine T et du Nt-pro BNP réparti en 3 stades [73] (tableau 7) :

Tableau 7 : Score pronostique d'atteinte cardiaque de la MAYO Clinic.

Stades	Troponine T et NT-proBNP
I	Troponine T < 0,035 µg/L et NT-proBNP < 332ng/L
II	Troponine T > 0,035 µg/L ou NT-proBNP > 332ng/L
III	Troponine T > 0,035 µg/L et NT-proBNP > 332ng/L

Avec le BNP : seuil à 100 ng/L ; avec la troponine ultra-sensible : seuil à 0,07 ng/L.

Ces trois stades sont respectivement associés à des survies estimées de 26.4, 10.5 et 3.5 mois (figure 15).

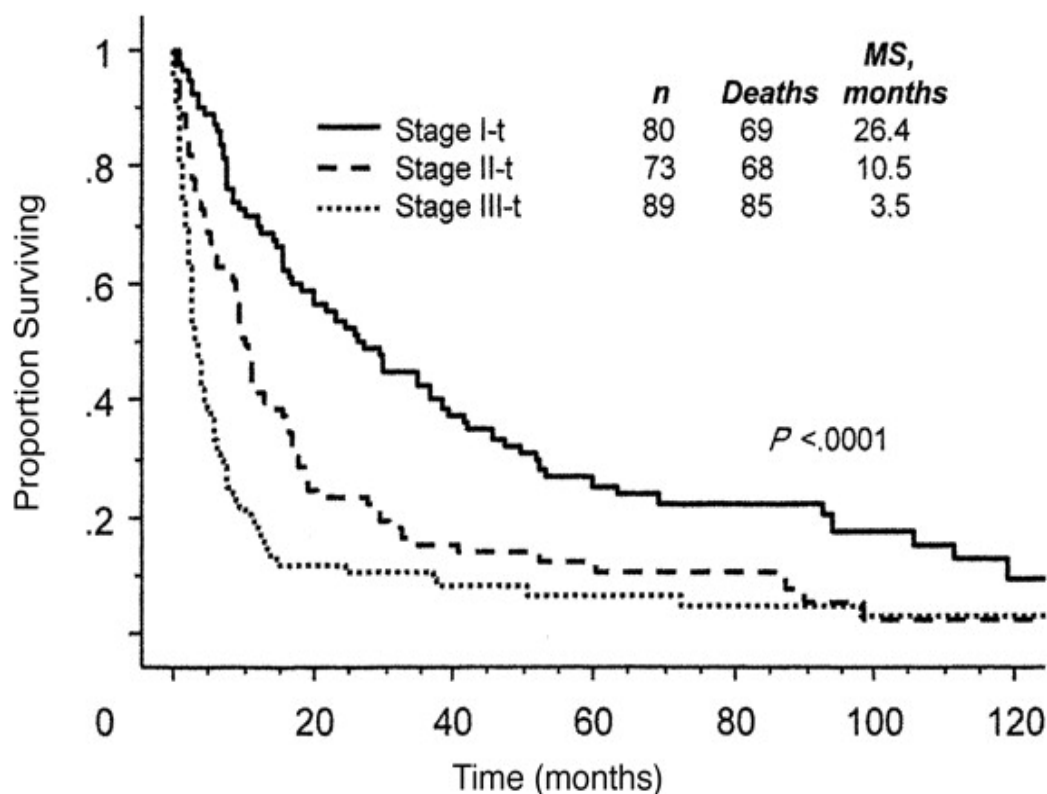


Figure 15: Survie en fonction des différents stades de la Mayo Clinic dans l'amylose AL [73].

Un autre score prenant en compte la concentration sérique des chaînes légères libres monoclonales a été récemment proposé par la même équipe [87]. Le suivi régulier de ces marqueurs couplé à celui du taux de chaînes légères libres sériques est essentiel dans le pronostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique [88]. La baisse rapide du Nt-pro BNP sous traitement est un facteur pronostique favorable [89].

B- Paramètres échographique cardiaque :

L'échographie cardiaque a un rôle pronostic en montrant un épaissement du septum interventriculaire > 15 mm est corrélé à une médiane de survie inférieure à 6 mois sans traitement [90].

L'étude de la déformation (strain) du myocarde par le doppler tissulaire permettrait de déceler des signes de dysfonctionnement du myocarde plus précocement et représenterait un facteur pronostique dans l'amylose AL [91]. Cet examen est non réalisé en routine et nécessite un appareillage pointu disponible uniquement dans certains centres spécialisés.

C- Paramètres cytogénétiques :

Il existe aussi d'autres facteurs de mauvais pronostiques d'ordre moléculaire et cytogénétique notamment la surexpression cycline D1 et T (11,14).

XI- Traitement et suivi :

A- Les buts et objectifs thérapeutiques :

Le but du traitement est de réduire au minimum la protéine monoclonale responsable des dépôts, grâce à des chimiothérapies efficaces sur le clone qui synthétise la protéine amyloïdogène.

Les dépôts d'amylose AL résultent d'un déséquilibre entre leur formation et leur élimination par l'organisme. La diminution ou l'arrêt de la production de la protéine amyloïdogène grâce au traitement déplace l'équilibre vers l'élimination des dépôts permettant leur régression. Le degré de réduction de la protéine monoclonale nécessaire pour entraîner une réduction des dépôts d'amylose dépend à la fois de facteurs individuels et de l'organe atteint : la diminution des dépôts hépatiques sera souvent apparente cliniquement en 3 ou 4 mois, même si la réduction de la protéine monoclonale n'est pas totale, alors que la régression d'une hypertrophie du muscle cardiaque nécessitera plusieurs années.

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale (du taux de rémission complète et rémission partielle).
- Améliorer le confort de vie (morbidité cardiaque surtout).
- Eviter les complications
- Limiter la toxicité du traitement (sujets >65 ans).

B- Suivi et réponse au traitement :

1- Réponse hématologique :

L'efficacité du traitement est évaluée par le dosage des chaînes légères libres sériques (sFLC test kappa et lambda) qui représente une mesure directe et fiable de la protéine responsable de la formation des fibrilles. La réponse hématologique est ainsi définie par la réduction d'au moins 50% de la différence entre la concentration sérique initiale de la chaîne légère amyloïdogène et celle de l'autre isotype (dFLC)

Un consensus a été établi au Congrès de l'International Society of Amyloidosis à Rome en 2010. Il a permis de définir précisément des critères de réponse et de progression hématologique (Tableau 8, 9).

La corrélation entre la réponse hématologique et la survie des patients a été prouvée par de nombreuses équipes [92] (figure 16). Ainsi, en pratique, l'évaluation de la réponse hématologique permet une adaptation rapide du traitement en cas d'échec ou de réponse insuffisante.

Tableau 8 : Critères actuels de réponse hématologique dans l'amylose AL [66].

<u>Réponse hématologique</u>	<u>Critères</u>
Réponse complète (CR)	Absence de composant monoclonal sérique et urinaire avec rapport kappa/lambda normal.
Très bonne réponse partielle (VGPR)	Différence de concentration des chaînes légères libres (dFLC)<40mg/L.
Réponse partielle (PR)	Diminution de la dFLC $\geq$ 50 %.
Absence de réponse	Toute autre situation.

Tableau 9 : Critères actuels de progression hématologique dans l'amylose AL [66].

<u>Progression hématologique</u>	<u>Critères</u>
Depuis une réponse complète (CR)	Tout composant monoclonal détectable ou rapport kappa/lambda anormal avec doublement de la chaîne légère incriminée.
Depuis une réponse partielle (PR)	Augmentation de 50% de la protéine monoclonale sérique (au moins 5g/l) Augmentation de 50% de la protéine monoclonale urinaire (au moins 200mg/24h avec un pic visible) Augmentation de 50% des chaînes légères libres (au delà de 100mg/l)

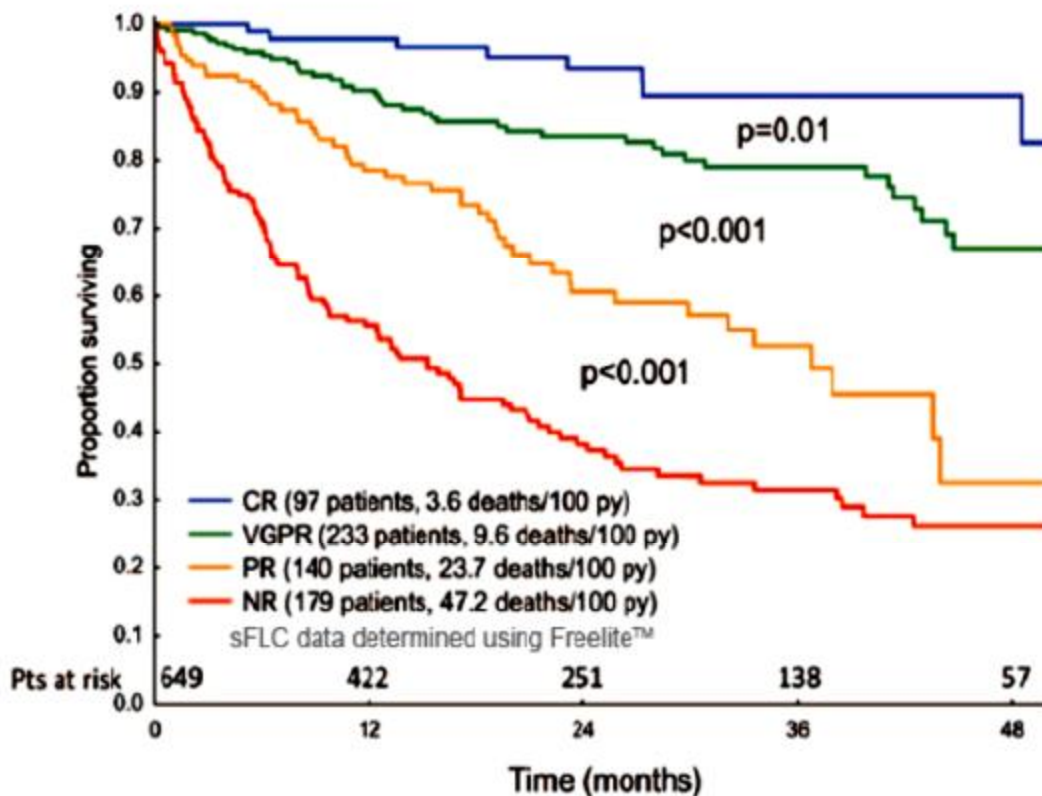


Figure 16 : Courbes de survie en fonction des différentes réponses hématologiques [93].

2- Réponse Clinique ou d'organe:

La réponse clinique (ou d'organe) souvent retardée ne permet pas une évaluation rapide du traitement.

Le dosage du taux sérique de Nt-pro BNP est également essentiel dans le suivi des patients porteurs d'une atteinte cardiaque. Il constitue une valeur pronostique majeure. La survie médiane des patients en réponse partielle associée à une baisse de 30% du taux sérique de Nt-proBNP est comparable à celle des patients en réponse hématologique complète [75].

Des critères de réponse organique au traitement ont également été établis à Rome [66,93] (tableau 10 et 11).

Tableau 10 : Critères actuels de réponse cardiaque et rénale dans l'amylose AL
[66,93].

organe	Critères
Cœur	• Diminution de 2mm de l'épaisseur du septum interventriculaire • Augmentation de 20% de la fraction d'éjection ventriculaire • Amélioration de 2 points de la classification de la NYHA sans augmentation des diurétiques ni augmentation de l'épaisseur du septum interventriculaire • Réduction ($\geq 30\%$ ou $\geq 300\text{ng/l}$) du NT-pro BNP chez les patients ayant une clairance de la créatinine $\geq 45\text{ml/min/1.73m}^2$
Rein	• Diminution de 50% (au moins 0,5g/24h) de la protéinurie des 24h sans diminution de plus de 25% de la clairance de la créatinine ni augmentation de plus de 25% de la créatinine sérique
Foie	• Une diminution $\geq 50\%$ des taux de phosphatase alcaline et / ou • Diminution $\geq 2\text{ cm}$ de la taille du foie (évaluée par imagerie)
Système nerveux périphérique	• Amélioration de la vitesse de conduction nerveuse à l'électromyogramme

Tableau 11 : Critères actuels de progression cardiaque et rénale dans l'amylose AL
[66, 93].

organe	Critères
Cœur	• Augmentation de 2mm du septum interventriculaire • Augmentation d'1 point de la classification NYHA associé à une diminution de la fraction d'éjection $\geq 10\%$
Rein	• Augmentation de 50% de la protéinurie des 24h (doit être $>$ à 1g/24h) • Aggravation de 25% de la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique
Foie	• augmentation $\geq 50\%$ des taux de phosphatase alcaline de la plus basse valeur enregistrée
Système nerveux périphérique	• Neuropathie progressive à l'électromyogramme

C- Les moyens thérapeutiques :

1- Chimiothérapie conventionnelle :

- Melphalan :
 - o Agent alkylant ;
 - o Dose : 0,2-0,25 mg/kg/j x4j/mois.
 - o Utilisé en association.
 - o Principal effet secondaire est la cytotoxicité médullaire.
- Chlorambucil :
 - o Agent alkylant.
 - o Administré en continu ou en discontinu
 - o Durée de traitement maximal est de 18 mois
 - o La réponse est lente ; avec un délai de 4 à 6 mois
 - o Effets secondaires : Myélodysplasie et leucémie secondaire
- Bendamustine :
 - o Structure chimique proche des alkylants et des anti-métabolites.
 - o Formes réfractaires.
- Analogue de purine :
 - o Utilisé chez les cas avec amylose AL associé à une maladie de Waldenstrom en rechute.
 - o Surtout la fludarabine et la leustatine
 - o Un taux de réponse de 30%
 - o Une durée de réponse de 13 à 36 mois.
 - o Toxicité principalement hématologique nécessitant chez les sujets âgés ou fragiles l'utilisation des facteurs de croissance, Certaines études font cependant suspecter un risque accru de leucémie aiguë ou de

myélodysplasie, voire de transformation histologique chez les patients traités par fludarabine [94].

2- Corticoïdes :

- Prednisone :

- o Souvent associé au protocole du sujet âgé
- o Dose : 2 mg/kg/j x4j/mois

- Dexaméthasone :

- o Drogue majeure dans l'amylose AL
- o Plusieurs protocoles sont basés sur cette drogue
- o Dose 40mg/j x 4 mono, bi ou quadri mensuel
- o Chez le sujet âgé : faible dose : 40 mg : 1 x/sem. ou 10mg/sem.
- o Toxicité : infection, diabète, HTA.

3- Immuno-modulateurs

- Thalidomide :

- o Mécanisme d'action :
 - § Inhibe les interactions plasmocyte-stroma médullaire,
 - § Effet anti-angiogénique (anti-VEGF),
 - § Diminue la sécrétion des facteurs de croissance tumoraux (IL6, TNF, IL-1b)
- o Dose : 50- 200 mg/j .
- o Effets secondaires :
 - § Neuropathie périphérique invalidante,
 - § Thrombose surtout si association avec la dexaméthasone (anti-coagulation prophylactique),
 - § Constipation,
 - § Somnolence;

- Lenalidomide :

- o Analogue structurale de la thalidomide avec mécanisme d'action sensiblement identique.
- o Moins toxique sur le plan neurologique et vasculaire.
- o Toxicité hématologique importante + + +
- o Dose : 5- 25mg/j 21j/28j

- Pomalidomide :

- o Analogue structurelles des 2 premiers imids.
- o Activité anti-inflammatoire et immuno-modulatrice plus puissante
- o Possède le même profil de toxicité (thrombose-cytopénies)

4- Inhibiteur de protéasome:

- Bortézomib:

- o Petite molécule qui inhibe le complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines endommagées, notamment celle ayant un rôle dans le cycle cellulaire.
- o Dose : 1-1,3mg/m² une à deux fois par semaines.
- o Principaux effet secondaire : neurologique, hématologique et cardiaque.

- Carfilzomib:

- o Inhibe d'une façon plus prolongée et moins spécifique plusieurs sites catalytiques du protéasome.
- o Pas de neurotoxicité

5- Anticorps monoclonaux : [95].

- Anti-CD20 : Rituximab

- Administré à la dose conventionnelle de 375mg /m² souvent en association
- Bonne tolérance
- Utilisé avec précaution chez sujets ayant un taux élevé d'IgM ou un syndrome d'hyperviscosités

- Anti-CD52 ; Alemtuzumab :

- Dose : 4mg/m²
- Principales effets secondaires : les infections et également des cas de purpura thrombopénique idiopathique

6- Intensification et autogreffe

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection intraveineuse de Melphalan à hautes doses (140- 200mg/m²) suivie de l'autogreffe [96].

Les tentatives d'optimisation du conditionnement à la greffe associant le Melphalan à hautes doses et une irradiation totale à hautes doses ou un autre antimitotique ont le plus souvent majoré toxique [96].

L'association de bortezomib et Melphalan à hautes doses a été utilisé comme alternative de conditionnement dans l'IFM chez des patients atteints de MM et s'est avérée bien tolérée et particulièrement efficace [97].

7- Autres (en cours d'essai):

- Les inhibiteurs de protéases (sécrétase)
- Composés qui interfèrent avec la liaison des GAG aux protéines amyloïdes (eprodiate)

- Molécules stabilisant le précurseur de l'amyloïde et inhibant l'agrégation (diflunisal, tafamidis).
- Les anti-SAP(CPHPC) : permettent l'épuration des dépôts amyloïdes

D- Indications thérapeutiques

1- en première ligne :

Le traitement de l'amylose AL est donc celui de la prolifération plasmocytaire, lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire sous-jacente, responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.

a- Recommandation en première ligne si la protéine monoclonale est une IgG, une IgA ou une chaîne légère seule:

a-1- Chimiothérapies conventionnelles

Le protocole le plus utilisé est l'association :

- Melphalan 10 mg/m²/j, 4 jours par mois et
- Dexaméthasone 40 mg/j, 4 jours par mois (protocole M-Dex),
- Pendant 6 à 12 mois, en fonction de la réponse hématologique, en général 3 mois après la réponse complète ou l'obtention d'un plateau, en adaptant les doses selon la fonction rénale et l'âge du patient.
- Envisageable chez tous les patients n'ayant pas de contre-indication aux fortes doses de corticoïdes
- Variante : Melphalan pouvant également être administré par voie IV, 25 mg / m² 1 fois par mois.

Cette association est plus rapidement efficace que le traitement classique par Melphalan et prednisone, permettant 60 % de réponse hématologique, dont 25 % de réponse complète et 50 % de réponse clinique [56,98]. L'étude randomisée multicentrique française a montré une efficacité comparable du protocole M-Dex par rapport à un traitement intensif avec autogreffe, mais avec une toxicité moindre résultant en une survie nettement accrue (56,9 vs 22,2 mois) [56]. Le traitement intensif par forte dose de Melphalan puis autogreffe semble particulièrement efficace [99].

a-2- Traitement intensif :

Le traitement intensif n'est donc plus proposé en première ligne en France. Il est encore utilisé aux États-Unis chez des patients jeunes sans atteinte d'organe sévère ; le protocole utilisé comprend alors un recueil de cellules souches sous facteurs de croissance type G-CSF et une chimiothérapie par Melphalan 100 à 200 mg/m² suivant la sévérité des différentes atteintes.

Cette approche thérapeutique est responsable d'une mortalité liée à la procédure non négligeable, pouvant être diminuée par une sélection précise des patients [100].

Elle est contre-indiquée en cas de :

- Cardiopathie amyloïde sévère,
- D'hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg),
- De syncope, d'épanchements pleuraux récidivants ou d'atteinte disséminée.

Donc les Critères d'éligibilité pour l'autogreffe au cours de l'amylose AL sont :

- Age < 70 ans
- Troponine T < 0,06 ng/ml

- T-pro BNP < 5000 ng/L (Gertz et al. BoneMarrow Transplantation (2013) 48, 557–561)
- Clairance de la créatinine > 30 ml/min
- ECOG performance status < 2
- NYHA classe I ou II
- Pas plus de 2 organes symptomatiques
- Pas d'épanchement pleural abondant
- Pas d'oxygène -dépendance

a-3- Place des nouvelles molécules :

Les nouvelles molécules utilisées dans le myélome, thalidomide, lénalidomide et surtout bortézomib, permettant une réponse chez la majorité des patients [101]. Utilisée en première ligne, l'association M-Dex plus bortézomib a permis d'obtenir 94 % de réponse hématologique dont 60 % de réponse complète dans une étude de phase II rapportée à l'ASH 2009 [102]. Cette association est actuellement comparée au M-Dex dans un protocole multicentrique européen randomisé.

a-4- En résumé :a-4-1- Recommandation en France (fig. 18)

La stratégie actuellement utilisée en France est adaptée initialement en fonction de la gravité de l'atteinte cardiaque jugée sur le score de la Mayo Clinic [73] et ensuite en fonction de la réponse hématologique. :

- Les patients de stade I (sans atteinte cardiaque) et II (avec une atteinte cardiaque modérée) sont traités initialement par M-Dex, le bortezomib étant ajouté chez les non répondeurs (baisse de la dFLC inférieure à 50 %) après 3 cures chez les patients de stade I, et après une cure chez les patients de stade II (Fig. 17).

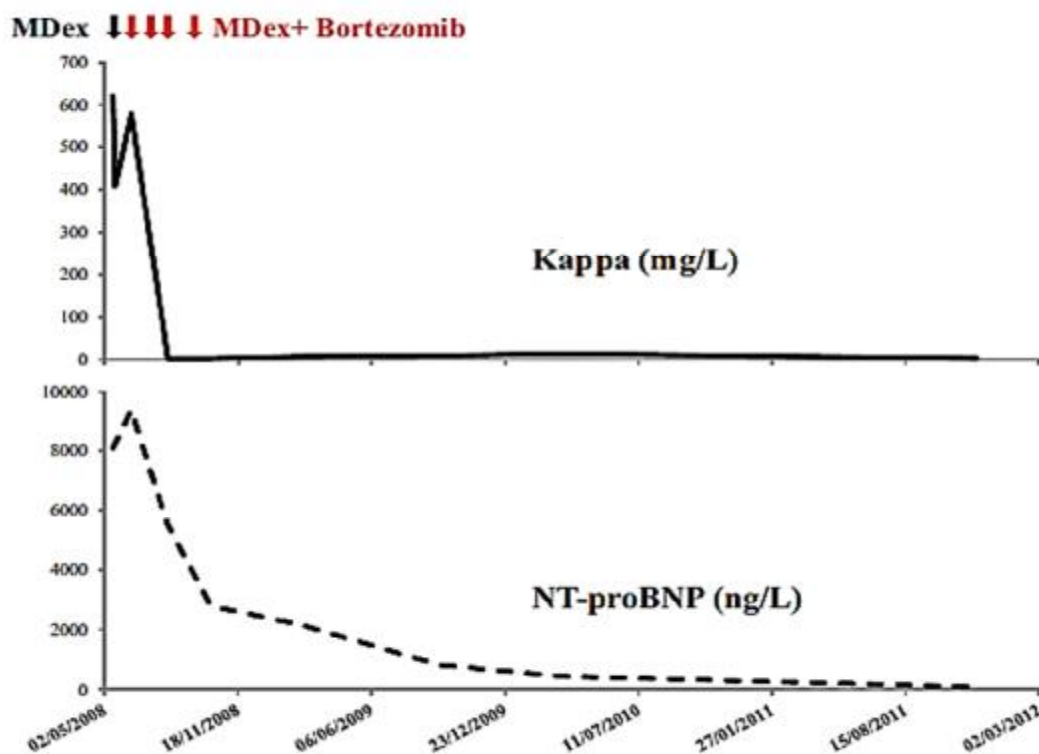


Fig. 17: Patiente de 50 ans avec atteinte cardiaque modérée, sans réponse après 1 cycle de melphalan, dexaméthasone (M-Dex), mais avec réponse complète après ajout de bortezomib, plus une évolution favorable avec baisse progressive du taux de NT-pro BNP.

- Les patients avec une atteinte cardiaque sévère (stade III) sont traités d'emblée par une association de bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD), protocole ayant montré une efficacité spectaculaire dans 2 séries récentes [103,104], pour essayer d'obtenir la réponse la plus complète et la plus rapide possible. Le traitement vise, chez l'ensemble des patients, la meilleure réponse hématologique possible avec au moins une très bonne réponse partielle (Tableau 8). Cette stratégie s'accompagne d'une excellente survie chez les patients sans atteinte cardiaque trop sévère.

Malgré la lenteur d'élimination des dépôts, la réponse clinique au traitement doit être régulièrement évaluée car elle conditionne le pronostic à court (atteinte cardiaque symptomatique) et long terme (évolution de la fonction rénale).

Le suivi du taux de NT-pro BNP chez les patients avec une atteinte cardiaque reflète l'évolution de l'atteinte cardiaque et est particulièrement intéressant chez les patients en réponse partielle, dont le pronostic, si le NT-pro BNP baisse d'au moins 30 %, est identique à celui des patients en réponse complète [93].

En l'absence de réponse hématologique, jugée sur le dosage des chaînes légères libres sériques (Tableau 9), le pronostic est rapidement péjoratif et la modification du traitement doit être d'autant plus rapide que la maladie est sévère (cardiopathie amyloïde symptomatique, insuffisance rénale rapidement progressive, atteinte hépatique avec ictère, etc.).

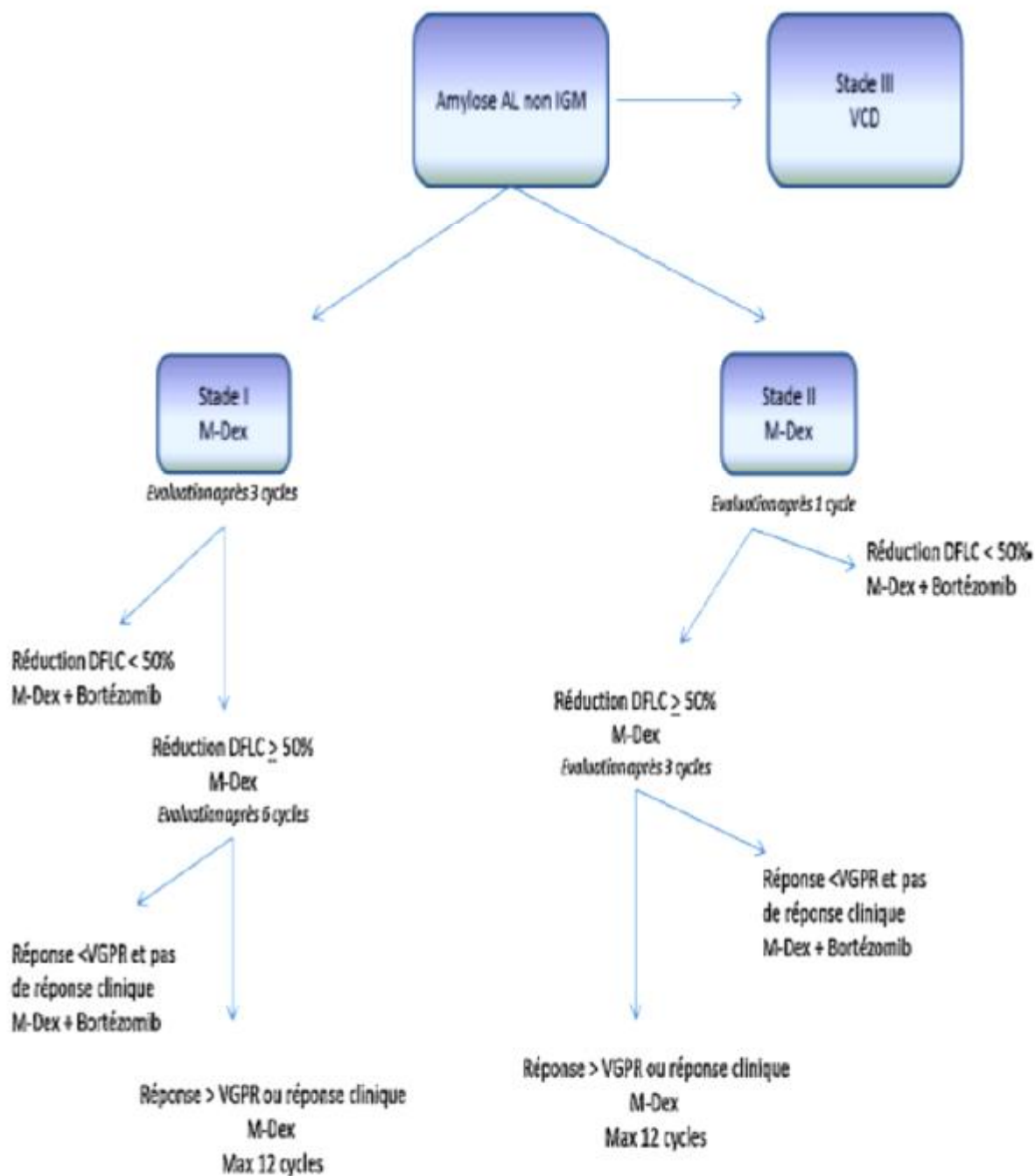


Fig. 18 : Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL en France. [105]

a-4-2- recommandation aux USA (Fig. 19)

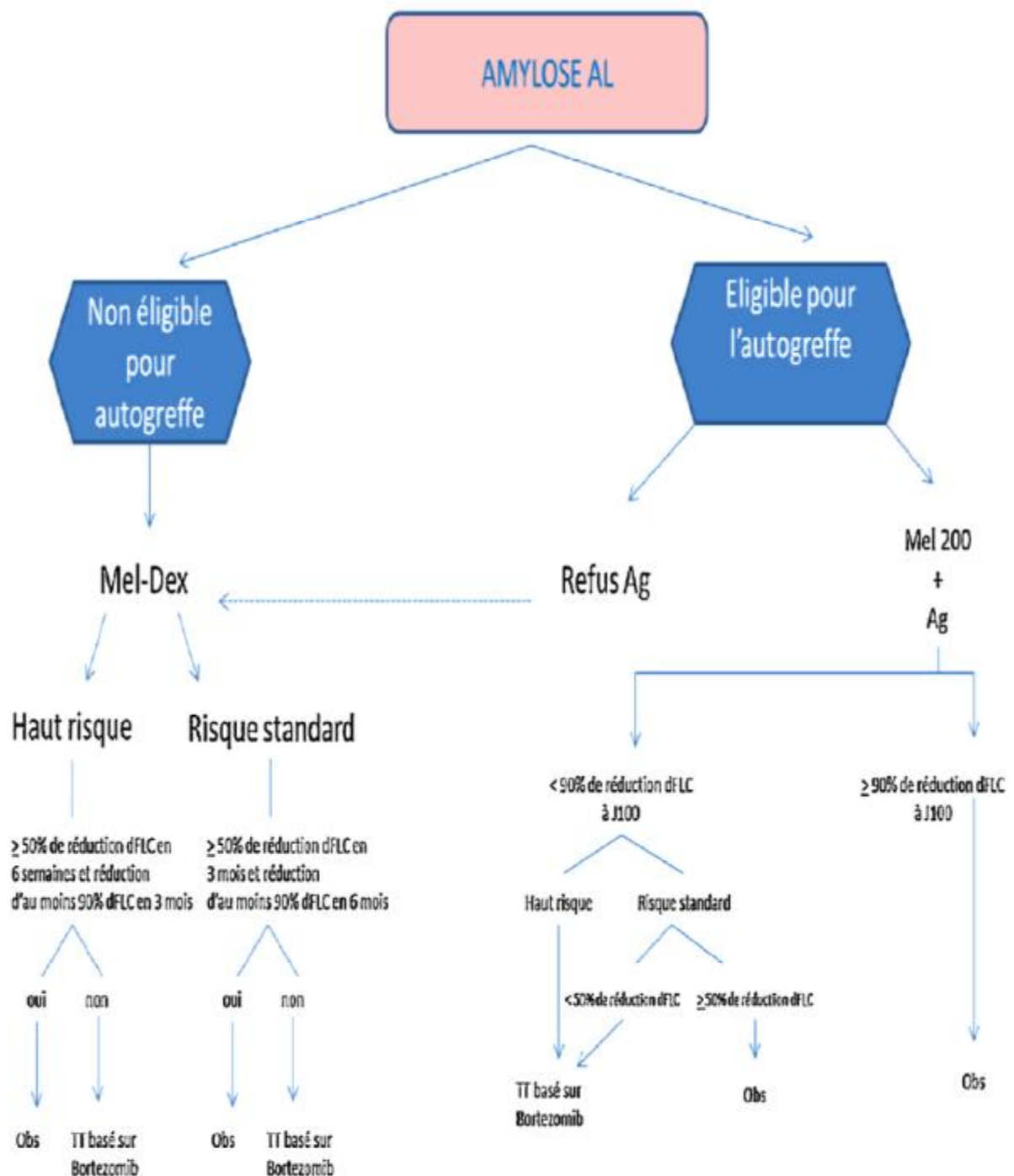


Fig. 19 : Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL aux USA [105]

b- Lorsque l'hémopathie responsable est lympho-plasmocytaire (le plus souvent la protéine monoclonale est alors une IgM), Le traitement de l'amylose AL est celui de la maladie de Waldenström :

- Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab,
- Cyclophosphamide–dexaméthasone–rituximab ou
- Bendamustine–rituximab sont utilisés,
- Les traitements intensifs par forte dose de Melphalan suivie d'autogreffe semblent efficaces.

2- En deuxième ligne ou les patients réfractaires et en rechute :

Les nouvelles molécules semblent efficaces chez les patients réfractaires et plusieurs associations thérapeutiques peuvent être proposées permettent d'obtenir 40 à 70 % de réponses durables tels [106,107]:

- Association alkylant, inhibiteur du protéasome et dexaméthasone,
- Association IMiDs , dexaméthasone et/ou alkylant

3- Le traitement symptomatique des différentes atteintes :

En dehors du traitement spécifique de l'hémopathie, il est nécessaire de prendre en charge les défaillances d'organes.

a- Atteinte cardiaque:

La prise en charge est compliquée et deux médicaments sont particulièrement utiles:

- L'amiodarone dans les troubles du rythme ventriculaires
- Les diurétiques de l'anse en cas de défaillance cardiaque droite ou gauche

D'autres traitements sont à éviter dans ce contexte :

- Les inhibiteurs calciques sont contre indiqués

- Les bêtabloquants sont déconseillés
- Les digitaliques dans les troubles auriculaires avec réponse ventriculaire rapide sont à utiliser avec prudence
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion inhiberaient certaines chimiothérapies.

La pose d'un pacemaker est envisagée en cas de bradycardie ou trouble de conduction symptomatique.

Enfin, la transplantation cardiaque peut être envisagée dans certains cas très spécifiques.

Lorsqu'une transplantation d'organe est discutée (cœur, foie, rein), celle-ci doit être absolument précédée ou suivie d'un traitement spécifique de l'amylose de façon à éviter la récurrence des dépôts amyloïdes dans l'organe greffé.

b- Atteinte rénale

Dans le cadre d'un syndrome néphrotique, des médicaments peuvent être utilisés pour diminuer les œdèmes tels que les diurétiques de l'anse et les diurétiques épargneurs de potassium.

Sans traitement, l'atteinte rénale évolue vers une insuffisance rénale chronique progressive ou terminale nécessitant le recours à l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale, en moyenne 13,8 mois après le diagnostic [108]. Au stade d'insuffisance rénale terminale, les reins restent de taille souvent conservée [109] et le syndrome néphrotique peut persister, conduisant parfois à un arrêt thérapeutique de la diurèse par embolisation des artères rénales.

La transplantation rénale est envisageable et donne de bons résultats chez des patients sélectionnés.

c- Hypotension orthostatique :

L'hypotension orthostatique secondaire à la neuropathie autonome est responsable d'une morbidité importante et peu de traitements efficaces sont disponibles. On peut proposer une :

- Bonne hydratation,
- Bas de contention
- Midodrine : Gutron ®, 2,5 mg × 3/j, à augmenter jusqu'à 10 mg × 3/j.
- La Fludrocortisone peut être essayée mais elle est souvent mal tolérée car elle favorise la rétention hydro-sodée.

MATERIELS ET METHODES

I- cadre d'étude :

Notre travail est une étude multicentrique menée au sein de 3 centres :

- Service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismaïl à Meknès, Maroc.
- Service d'hématologie clinique, hôpital d'instruction des armées Percy, Clamart, France.
- Service de médecine interne, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, Toulon, France.

II- Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive multicentrique portant sur l'ensemble des amyloses AL colligées durant une période s'étalant de juillet 2000 à juin 2015.

III- Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation des critères cliniques, biologiques, biochimique, histologiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic d'amylose AL.

IV- Critères d'exclusion:

Les dossiers incomplets ou inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude.

V- Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre des services sus cité. L'étude de ces dossiers s'est basée sur une fiche d'exploitation comportant les données suivantes pour chaque malade :

Fiche d'exploitation d'Amylose AL

IP :

Date d'hospitalisation :

I- Identité

N de dossier	
Sexe :	Féminin / Masculin
Age :	
Profession :	
Niveau socio-économique :	Bas /moyen
Couverture médicale :	Oui/non
Origine géographique :	Rural/urbain

II- Antécédents :

Personnels :

- ☐ Médicaux :
- ☐ Chirurgicaux :
- ☐ Toxiques :
- ☐ Gynéco-obstétricaux :

Familiaux :

III- Motif de consultation :

- Asthénie : oui non
- Perte de poids : oui non
- Altération de l'état général : oui non
- Douleur : oui non
- Pâleur cutanée : oui non
- Douleur abdominale : oui non
- Vomissement
- Diarrhée ☐
- Constipation ☐
- Sécheresse buccale ☐
- Distension abdominale ☐
- Masse abdominale ☐
- Purpura ☐
- Saignement ☐

- Adénopathie cervicale ☐
- Œdèmes ☐
- Dyspnée ☐
- Dysphagie ☐
- Douleurs osseuse ☐
- Autres ☐

Durée entre l'apparition des symptômes et la consultation :

IV- Examen clinique :

1. General :

- o Poids.....Taille.....SCTA...
- o Trophicité normale ☐ maigre ☐ cachexie ☐
- o Pâleur ☐ Purpura-périorbitaire ☐ ictère ☐
- o Œdèmes
- o l'indice d'ECOG : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

2. Abdominal:

- o masse abdominal : <5cm ☐ 5 à 10 cm ☐ >10 cm ☐
- o SMG : oui ☐ non ☐
- o HMG: oui ☐ non ☐
- o ascite: oui ☐ non ☐

3. Cardiaque :

- o ECG :
 - ü microvoltage (QRS <0,5 cm) oui ☐ non ☐
 - ü trouble de rythme auriculo ventriculaire oui ☐ non ☐
 - ü Trouble de conduction oui ☐ non ☐
- o OMI ☐ RHJ ☐ TJ ☐
- o Dyspnée ☐ NYHA I II III IV

4. Neurologique:

- o Raideur

- ☐ Paralysie des nerfs crâniens : oui ☐ non ☐ lequel:(agueusie).....
- ☐ Paraplégie
- ☐ Paresthésies (la sensibilité thermo-algique)

5. **ORL:**

- ☐ Atteinte buccale : macroglosie
- ☐ Masse cervicale
- ☐ PF
- ☐ hypertrophie amygdalienne
- ☐ ADP périphérique (lymphoadenopathie)

6. **Osteo-articulaire**

- ☐ Douleur osseuse (sd du canal carpien)
- ☐ Polyarthropathie
- ☐ Aspect pseudo-athlétique
- ☐ Aspect en épaulette

7. **Pulmonaire :**

- ☐ Epanchement pleurale:

8. **Aires ganglionnaires et loge thyroïdienne :**

V- Diagnostic :

- ☐ Biopsie de la glande salivaire accessoire ☐
- ☐ Biopsie de graisse périombilicale ☐
- ☐ Biopsie rectale ☐
- ☐ Biopsie gingivale ☐
- ☐ Biopsie Cutanée ☐
- ☐ BPR ☐
- ☐ Autres ☐

Date du diagnostic (date d'examen anatomo-path)

VI- Bilan d'extension :**1- Bilan biologique :****a) Hématologique****o NFS :**

Hb= VGM = CCMH= Hte =
 GB= Lym= PNN= PLQ=

o Myélogramme :

plasmocyte médullaire significative oui ☐ non ☐

Nombre des Plasmocyte : $\geq 10\%$ ☐ $< 10\%$ ☐

o Caryotype :

Normal oui ☐ non ☐ lequel:.....

b) Immuno-biochimique :**o EPP :**

Albumine..... alpha 1..... alpha 2..... beta 1..... beta 2

o IEPP :

Gamma Chaîne légère lambda/kappa Ig : A D G M

o Protéinurie de 24h=**o Albuminémie=****o B2 micro globuline=****o Ionogramme :**

urée = Créatinine =

Calcium = Albumine=

GOT = GPT = γ GT = Bili
 T= Bil Conj= Bil l= PAL :

2- Bilan :**a) Bilan osseux :****a-1 Radio du thorax :**

Normale ☐ Anormale : pleurésie ☐ élargissement médiastinal ☐

a-2 Radio de crâne :

Normale ☐ Anormale ☐

a-3 Radio de rachis :Normale ☐ Anormale**a-4 Radio de bassin**Normale ☐ Anormale**a-5 Radio de la main**Normale ☐ Anormale**a-6 Radio d'humérus :**Normale ☐ Anormale**a-7 Radio de fémur :**Normale ☐ Anormale**b) Exploration cardiaque :****b-1 ETT :**

- ☐ cardiopathie restrictive oui ☐ non ☐
- ☐ épaissement septal >15 mm oui ☐ non ☐
- ☐ FEVG conservée oui ☐ non ☐
- ☐ Dilatation d'OG oui ☐ non ☐

b-2 IRM cardiaque : oui ☐ non ☐**c) Exploration digestive :****c-1 Echographie abdominale** oui ☐ non ☐HMG ☐SMG ☐Ascite ☐Epaissement ☐ADP profonde ☐

Autres

c-2 FOGD : oui ☐ non ☐**c-3 Coloscopie :** oui ☐ non ☐a- **Scintigraphie au SAP marque :** oui ☐ non ☐b- **Exploration neurologique : EMG :** oui ☐ non ☐☐ type d'anomalie :

VII- Pronostic :**Marqueurs biologiques d'atteintes cardiaques:**

- o Troponine =
- o NT-pro BNP=
- o stade de la MAYO CLINIC I ☐ II ☐ III ☐

VIII- Prise en charge :**1- 1ere ligne :**

- a) **Date de 1ere cure**
- b) **Nombre de cure :**
- c) **Réponse après 3cures :**

c-1 Réponse hématologique :

- o RC ☐
- o TBRP ☐
- o RP ☐
- o Pas de réponse
- o progression

c-2 Réponse clinique :

- o Bonne réponse
- o Pas de réponse
- 4- aggravation

d) Tolérance :**d-1 hématologique ☐:** Grade.....**d-2 : cardiaque :** ☐ Grade.....**d-3 Rénale ☐.** Grade.....**d-4 Hépatique ☐.** Grade.....**d-5 Neurologiques ☐.** Grade.....**d-6 Autres****2- Rechute : 2eme ligne :...**

- a) **Le protocole :.....**
- b) **Date de 1ere cure**
- c) **Nombre de cure :**
- d) **Réponse après 3cures :**

c-1 Réponse hématologique :

- ☐ RC ☐
- ☐ TBRP ☐
- ☐ RP ☐
- ☐ Pas de réponse
- ☐ progression

c-2 Réponse clinique :

- ☐ Bonne réponse
- ☐ Pas de réponse
- 5- aggravation

e) Tolérance :**d-1 hématologique** ☐: Grade.....**d-2** : cardiaque : ☐ Grade.....**d-3 Rénale** ☐. Grade.....**d-4 Hépatique** ☐: Grade.....**d-5 Neurologiques** ☐: Grade.....**d-6 Autres**3- **Intensification** : oui ☐ non ☐Melphalan : 140 mg/m² 200 mg/m²4- **Traitements adjuvants :****Traitement symptomatique :**

- Diurétiques de l'anse :

-Amiodarone

IX- Evolution a long terme☐ **Toujours suivi** : oui ☐ non ☐☐ **Décès** ☐

Quand : Date:

Phase du traitement :

*Cause : Toxicité du TTT : type de toxicité

Par progression : ou rechute

*Où :

o Perdu de vue ☐

Date de dernière nouvelle

VI- Analyse statistique :

Tous les paramètres ont été recueillis à partir des dossiers médicaux des patients dans un tableau Excel permettant l'analyse statistique et descriptive.

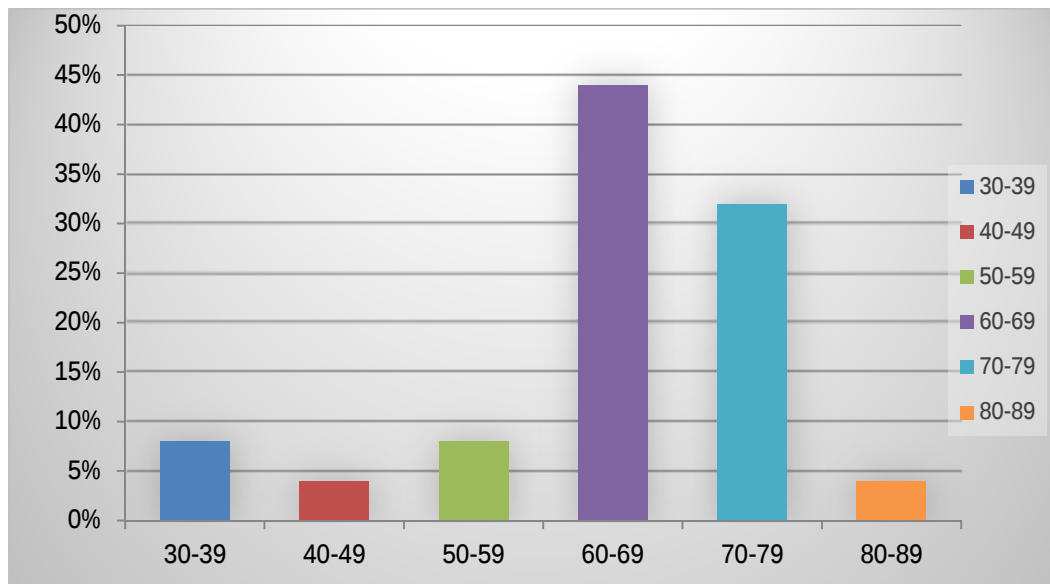
Les courbes de survie ont été déterminées avec la méthode de Kaplan Meier et le test du log-Rank était utilisé pour comparer les variables. Pour chaque variable, les hazard ratio (HRs) étaient calculés avec la méthode de Cox. Des valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. Toutes les médianes de survie sont présentées avec leur intervalle Min- Max et un intervalle de confiance à 95% (IC95). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 20.0.

RESULTATS

I- Données Epidémiologiques :

A- L'âge :

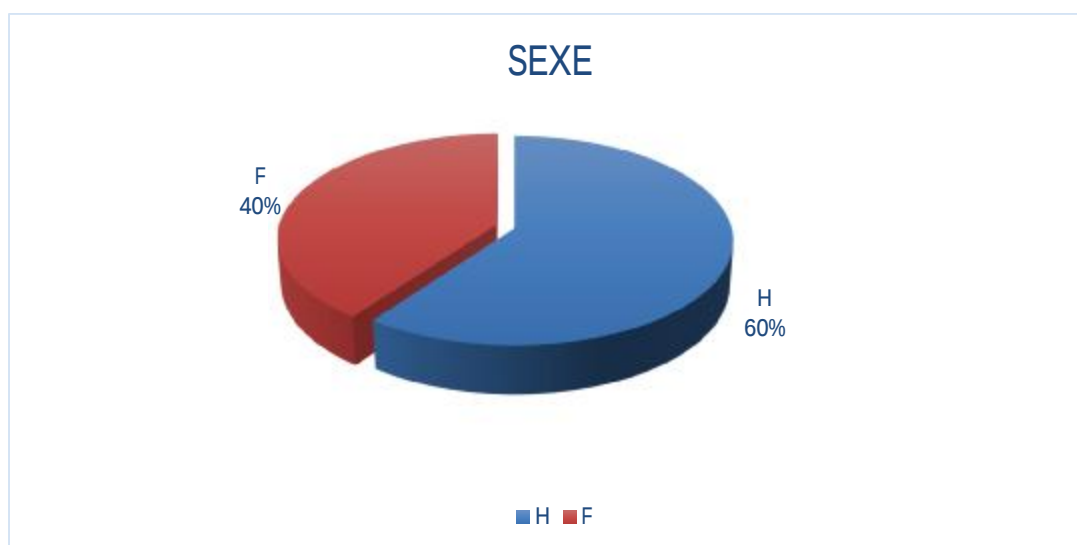
L'âge moyen est de 65 ans avec des valeurs extrêmes de 34 et 87 ans. Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60-69 ans



Graphique n°1: Répartition selon les tranches d'âge

B- sexe :

Notre série a compris 15 hommes et 10 femmes soit un sexe ratio de 1,5.

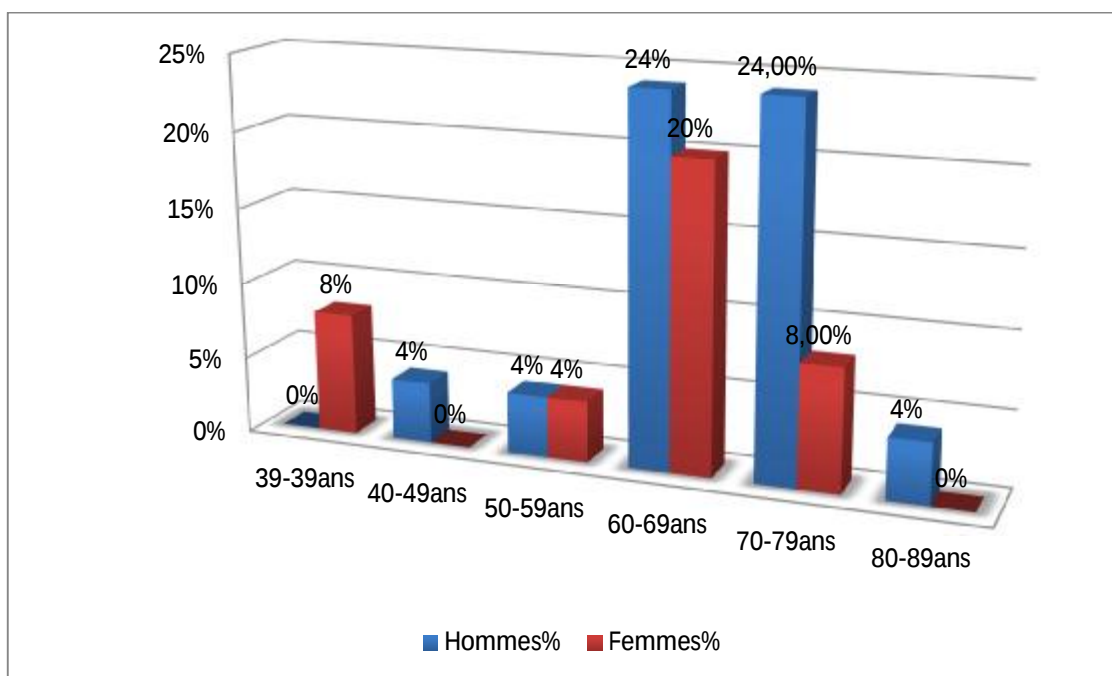


Graphique n°2: Répartition selon le sexe.

C- Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges :

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges fait apparaître :

- Un pic de fréquence entre 60-69 ans avec un pourcentage presque égal dans les deux sexes.
- Une prédominance masculine dans toutes les tranches sauf chez les patients jeunes de moins de 40 ans ou on note une exclusivité féminine.



Graphique n°3: Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.

II- Données cliniques :

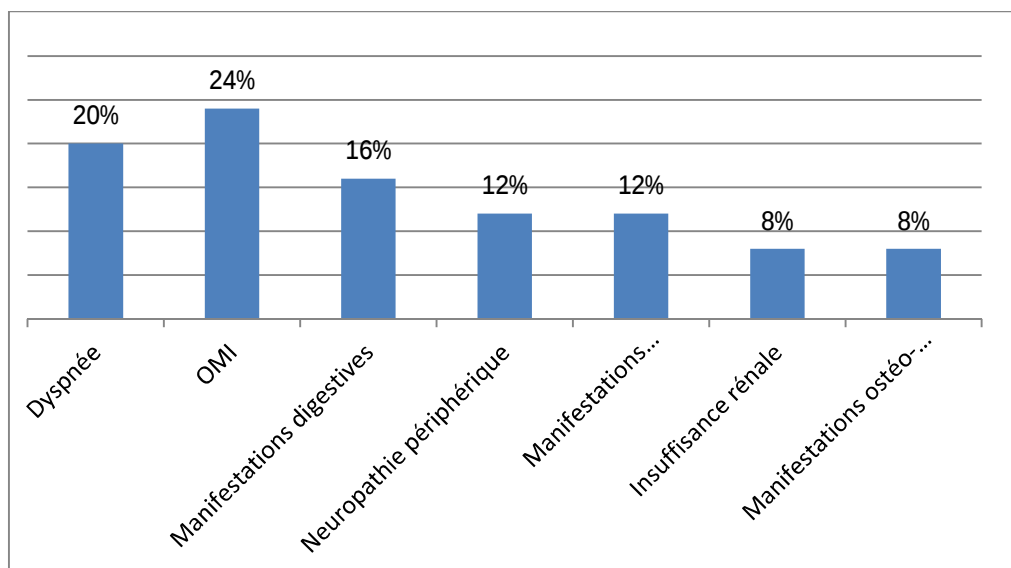
A- Le délai de consultation.

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la consultation était de 6 mois [1 mois-13mois].

B- Motif de la consultation:

Les motifs amenant les patients à consulter sont très variables dans notre série et comprennent :

- Une dyspnée d'effort d'installation progressive chez 5 cas soit 20%.
- Des œdèmes des membres inférieures chez 6 cas soit 24%.
- Des manifestations digestives (diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, macroglossie) chez 4 patients soit 16%.
- Une neuropathie périphérique chez 3 cas soit 12%.
- Des manifestations hématologiques chez 3 cas (anémie et hématome orbitaire (n=2))
- L'insuffisance rénale dans 2 cas
- Des manifestations ostéo-articulaires chez 2 patients (douleur osseuse, syndrome du canal carpien).



Graphique n° 4: répartition des circonstances de découverte de la maladie

C- Manifestations cliniques :

1- l'état général :

L'état général des patients a été évalué selon le score ECOG, également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod ».

Dans notre série on notait que plus de la moitié de nos patients (52%) avaient un score ≥ 2 .(Tableau n°12).

Tableau n°12: Répartition des patients selon indice d'ECOG

ECOG	0	1	2	3	4
Nombre de cas	2	10	9	4	0
Pourcentage%	8%	40%	36%	16%	0%

2- Manifestations cardiaques :

Les manifestations cardiaques étaient dominées par une dyspnée (stade > 2 selon la classification NYHA) retrouvée chez 20% des cas.

3- Œdèmes des membres inférieurs

Des Œdèmes des membres inférieurs ont été retrouvés chez 8 patients (32%).

4- Manifestations digestifs :

Une atteinte digestive clinique a été objectivée chez 9 patients (36%) à type de:

- Macroglossie : 4 patients (16%),
- Hépatomégalie : 2 patients (8%),
- Diarrhée : 3 patients (12%)

5- Manifestations Hématologiques :

Les manifestations hématologiques sont objectivées chez 9 des patients (36%) :

- Syndrome anémique: 6 patients (24%)
- Syndrome hémorragique: 2 patients (8%)
- Splénomégalie : 1 patient (4%)

6- Manifestations neurologiques :

Les complications neurologiques ont été constatées chez 3 des cas soit 12%, sous forme de :

- Neuropathie périphérique (type d'hypo-anesthésie thermo algique): 2cas (8%),
- Hypotension orthostatique : 1cas (4%).

7- Manifestations Ostéo-articulaires :

Une atteinte ostéo-articulaire a été objectivée chez 6 patients soit 28% :

- Syndrome du canal carpien : 3 patients (12%).
- Poly arthropathie bilatéral symétrique des petites articulations : 1 patient (4%).
- Signe d'épaulettes : 1 patient (4%).
- Douleurs osseuses : 1 patient (4%).

III- Diagnostic positif :

Le diagnostic positif a fait appel à une biopsie avec étude histologique (coloration rouge Congo) et immunochimique (anti- lambda et anti-Kappa) qui a confirmé l'amylose AL dans tous les cas.

Les organes biopsiés sont résumés dans le tableau n°13 :

6 patients ont bénéficiés de plus d'une biopsie après échec ou le non rentabilité de la première biopsie.

Tableau n°13: Répartition des différentes biopsies réalisée pour le diagnostic.

Biopsie	BGSA	PBR	Biopsie digestive			BGA	MO
			rectale	gastrique	colique		
Nombre des cas	13	9	3	1	1	2	2
pourcentage	52%	36%	12%	4%	4%	8%	8%

IV- Données biologiques :

A- Hématologiques :

1- Numération et la formule sanguine :

• Taux de l'hémoglobine :

L'anémie a été observée dans 6 cas soit 24%. Cette anémie était normo chrome normocytaire aregénartive chez tous les cas.

• Taux de globules blancs :

Le taux de globules blancs était normal chez 20 cas soit 80% alors que 4 patients présentaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophile. A noter qu'un patient avait une neutropénie à 1G/L

• Taux de plaquettes :

- Le taux de plaquettes était normal chez 22 cas soit 88%.
- La thrombopénie a été trouvée dans 2 cas soit.
- Une thrombocytose à 650G/L a été trouvée dans un cas.

Tableau n°14: Répartition des différents éléments de la NFS

NFS	Nombre des cas	Pourcentage%
Taux d'Hb		
<10	6	24%
>10	19	76%
Taux GB		
< 4.1 0 ³ G/L	1	4%
4.10 ³ < GB < 10 ⁴	20	80%
> 10 ⁴ G/L	4	16%
Taux de plaquettes		
< 150.G/L	2	8%
150 < PLQ < 400	22	88%
> 400.G/L	1	4%

2- Myélogramme : Ponction médullaire.

Une plasmocytose médullaire significative $\geq 10\%$ est retrouvée chez 16% des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes est de 12%. Parmi ces patients, il y a 2 cas ont une infiltration lympho-plasmocytaire.

3- Caryotype :

Un caryotype médullaire a été réalisé chez 21 patients, parmi eux 14 sont revenus normal, alors que 7 présentaient une anomalie réparti comme suit :

- 5 avaient une Délétion 13p
- 2 cas une translocation (14,4) dont un avec une délétion 17p associée.

B- Immuno-biochimique :

1- IEEP : L'électrophorèse des protides (dans le sang) :

Une électrophorèse de protides a été réalisée chez tous nos patients et qui a montré :

- Une hypo gamma monoclonal (< 6g/l) chez 15 cas soit 60%
- Un Pic monoclonal dans 5 cas, soit 20%.
- Alors que 5 patients avaient un tracé normal

2- Immuno-fixation sérique :

L'IEEP a été complété par la réalisation d'une immuno-fixation sérique, dont la répartition de protéine monoclonale est présentée dans le tableau n°15

Tableau n15: Répartition des différentes classes de protéine monoclonale :

IEEP	Chaines lourdes				Chaines légères	
	Ig G	IgM	Ig A	Ig D	Kappa	Lambda
Nombre des cas	7	2	2	1	11	14
Pourcentage%	28%	8%	8%	4%	44%	56%

3- Dosage des chaînes légères libres :

Un dosage des chaînes légères libres plasmatiques a été réalisé chez tous nos patients montrant un rapport CLL kappa/lambda anormal.

4- Albuminémie :

L'hypo albuminémie a été notée dans 9 cas soit 36 %.

5- Beta 2microglobuline :

Elle a été recherchée chez 21cas. Elle était augmentée chez 7 patients soit 28%.

V- Bilan d'extension :

A- Cardiaque :

1- ECG :

L'ECG a été réalisé chez tous les patients montrant dans 5 d'entre eux un micro voltage.

2- ETT :

L'ETT a été réalisée chez tous nos patients montrant :

- Des signes d'insuffisance cardiaque gauche chez 4 patients
- Une cardiomyopathie restrictive chez 2 patients
- Un épaissement du septum inter ventriculaire (SIV) chez 2 patients
- Un aspect « scintillant et granité » du SIV chez un seul patient

3- IRM cardiaque :

L'IRM a été réalisée uniquement chez 3 patients qui présentaient des signes cardiaques fonctionnels avec une ETT normale, montrant une distribution des dépôts amyloïdes au sein du myocarde.

4- Scintigraphie :

La scintigraphie a été faite chez deux cas objectivant un aspect granité qui est en faveur d'une amylose AL.

B- Bilan rénale :**1- la fonction rénale : Créatinémie**

L'hyper créatinémie $> 120 \mu\text{mol/L}$ a été observée chez 5 cas soit 20 %. Parmi les 5 cas ayant présenté une insuffisance rénale.

2- PU de 24h :

- La protéinurie de 24H a été réalisée chez tous les patients de notre série.
- Une protéinurie $> 1\text{g/j}$ a été noté chez 15 cas soit 60%, dont 9 patients ont une protéinurie type néphrotique.

3- La calcémie :

L'hypercalcémie a été notée dans 2 cas soit 8% dont la plupart est supérieure à 100mg/l.

C- Bilan Hépatique :

Un bilan hépatique complet a été réalisé ; montrant une cholestase chez 4 patients sans insuffisance hépatocellulaire.

D- Explorations Digestives :

Une exploration digestive a été réalisée chez les patients symptomatiques, à type de FOGD et coloscopie. L'atteinte du tractus gastro-intestinal est mise en évidence sur 20 % des prélèvements biopsiques de muqueuse gastrique ou rectale.

E- Explorations neurologiques

Un EMG a été réalisé, objectivant une polyneuropathie axonale démyélinisante chez 2 patients.

F- Bilan osseux :

Un bilan radiologique complet fait chez les patients ayant un myélome multiple associé montrant des lésions de déminéralisation chez 4 patients.

VI- Les marqueurs pronostiques :

A- score pronostique d'atteinte cardiaque : Mayo Clinic

Tous les patients ont bénéficié de dosage de troponine et de pro-BNP ;
objectivant (Tableau n°16) :

- 12 des cas sont de stade I.
- 2 cas sont de stade II.
- 10 cas sont de stade III.

Tableau n°16: Répartition des patients selon le score de Mayo Clinic d'atteinte
cardiaque

	Stade I	Stade II	Stade III	Non fait
Nombre des patients	12	2	10	1
Pourcentage	48%	8%	40%	4%

B- Nombre d'organe atteints:

Les organes atteints selon notre série de façon décroissant :(Tableau n°17)

- rénale (n=16),
- cardiaque (n=15),
- digestif (n=9),
- hépatique (n=6),
- articulaire (n=4),
- neurologique (n=4),
- cutanée (n=2), et
- thyroïdien (n=1)

Tableau n°17 : Répartition des patients selon le nombre des organes atteints

Nombre d'organe atteints	1	2	3	4
Nombre des cas	9	5	6	5
pourcentage	36%	20%	24%	20%

VII- PEC thérapeutiques :

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez tous nos malades

A- En première ligne :

- 11 patients ont bénéficié d'un traitement classique par Melphalan-dexaméthasone.
- 14 patients ont été traités par de Nouvelles molécules répartis :
 - VMD (velcade, mélpahan, Déxamethasone) était utilisé chez 6 patients
 - VD (velcade, Déxamethasone) chez 4 cas.
 - VRD (Vélcade, Révlimide, Dexamethasone) chez 2 cas.
 - RCD (Rituximab,Cyclophosphamide,Dexamethasone) chez 2 cas.

A noter que 5 patients ont bénéficié d'intensification thérapeutique par Melphalan à haut dose dont :

- 3 patients traités selon protocole classique et ;
- 2 patients traités par les nouvelles molécules.

Tableau n° 18: Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de première ligne

Traitement	MD	Nouvelle molécule
Nombre des Cas	11	14
pourcentage	44%	56%

Tableau n°19: Répartition des différents protocoles de chimiothérapie en fonction des stades de Mayo Clinic

Traitement	MD	Nouvelle molécules
Stade		
Stade I	12%	36%
Stade II	4%	4%
Stade III	24%	12%

1- Réponse thérapeutique :

L'évaluation de la réponse au traitement d'amylose AL chez nos patients a été faite selon les critères de la réponse hématologique et clinique. Les résultats sont présentés dans le tableau 20.

Tableau n°20: Réponse hématologique chez les patients traités par la première ligne

	Traitement	MD	Nouvelle molécule
Réponse hématologique%	Réponse complète (CR)	27%	7%
	Très bonne réponse partielle (VGPR)	9%	21%
	Réponse partielle (PR)	27%	21%
	Absence de réponse	36%	50%
	Progression	0	0

Tableau n°21: Réponse clinique chez les patients traités par la première ligne

	Traitement	MD	Nouvelle molécule
Réponse clinique%	Bonne réponse	36%	43%
	Pas de réponse	46%	43%
	aggravation	18%	14%

2- Tolérance au traitement :

Seuls 3 patients sous MD ont présenté une toxicité hématologique ≥ 2 .

Pour les patients sous la nouvelle thérapie :

- 4 patients ont présentés une neurotoxicité
- Un seul patient a présenté une toxicité hématologique ≥ 2

Tableau n°22 : Toxicité relevée pour les patients traités par la première ligne

	Traitement	MD	Nouvelle molécule
Toxicité %	Hématologique ≥ 2	27%	7%
	Neurologique	0	36%
	Digestive	0	14%
	Infectieuse	0	14%
	Cutanée	0	7%

B- La survie (figure 20,21) :

Le suivi médian des patients était de 42 mois. La survie médiane globale pour l'ensemble de la série était de 55 mois (figure 20) sans différence entre les 2 groupes (54 mois pour le groupe Mel-Dex et 60 mois pour le groupe nouveau traitement) ($P = 0,96$). Concernant la survie sans progression (figure 21), elle était de 12 mois avec un avantage pour le groupe traitement standard (18 mois) par rapport au nouveau traitement (11 mois) mais qui reste non significative ($P = 0,08$).

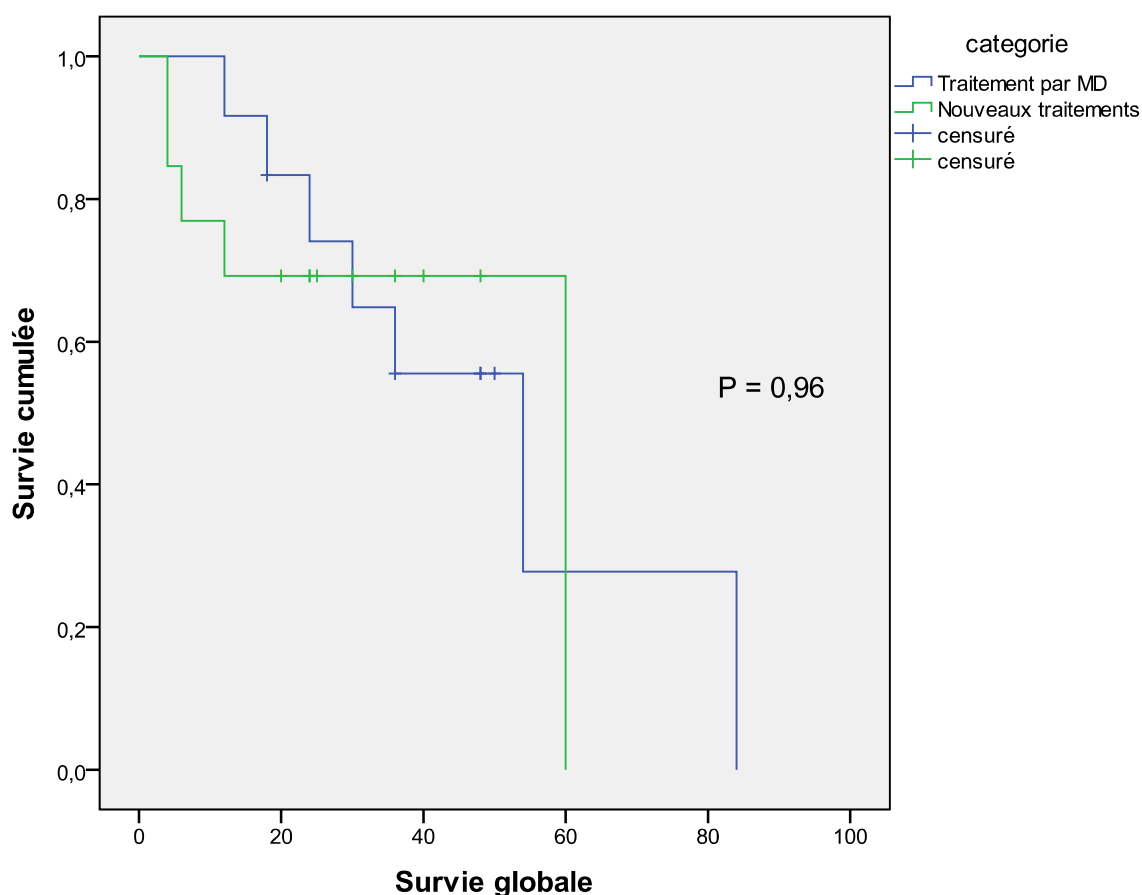


Figure 20: Survie globale en fonction du type de traitement

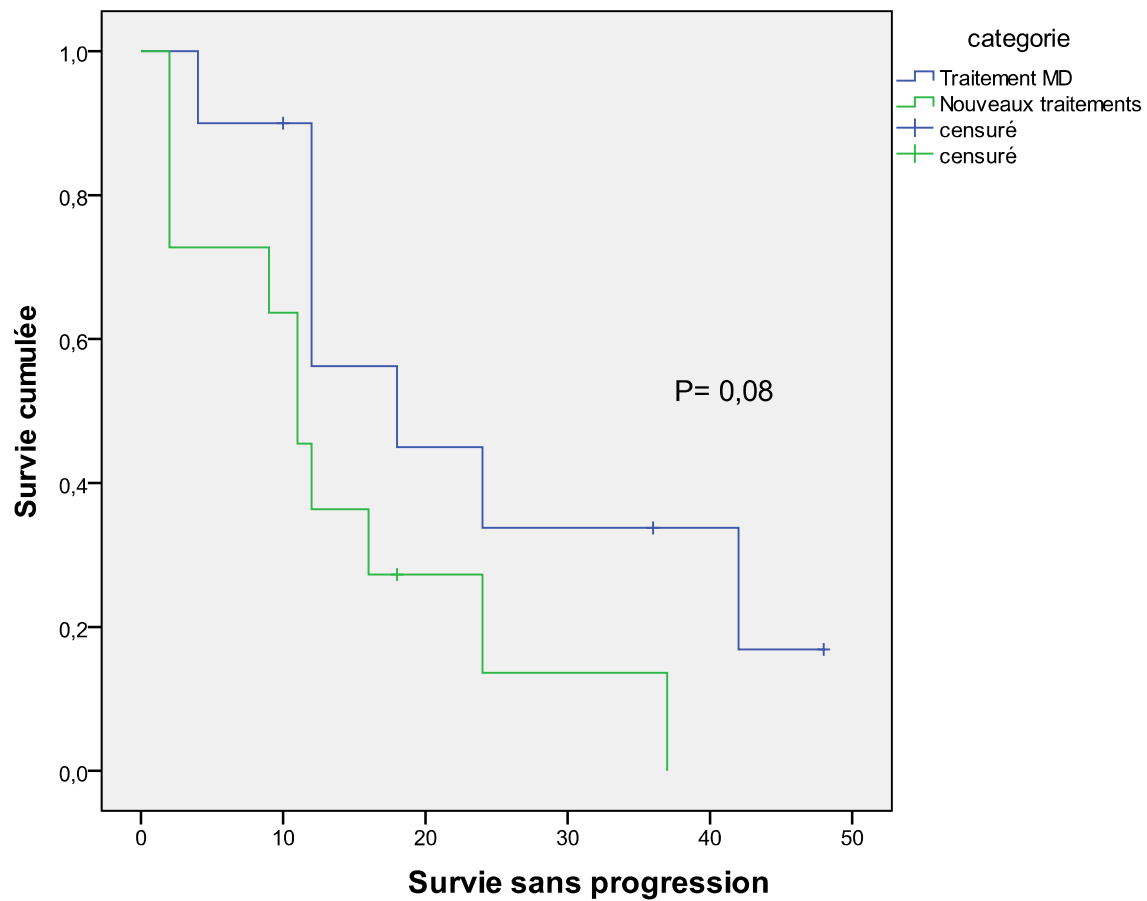
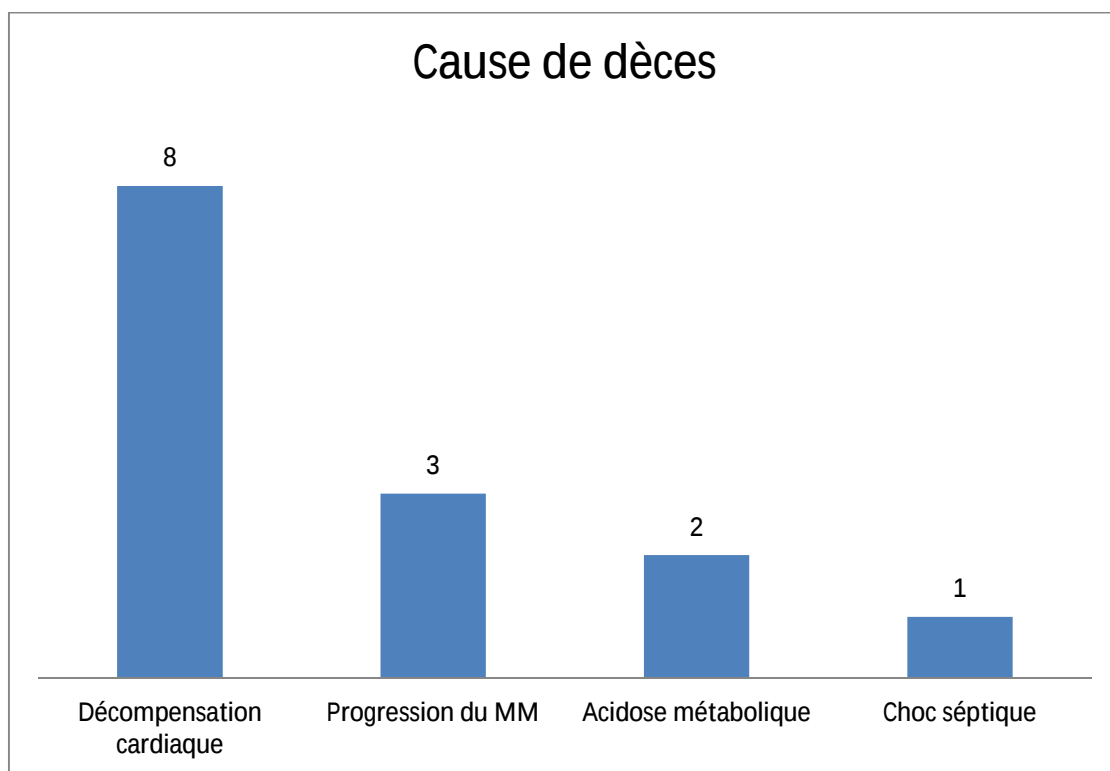


Figure 11: Survie sans progression en fonction du type de traitement

C- Mortalités :

14 patients de notre série sont décédés à cause de la progression de leurs hémopathies: les causes de décès sont:

- Une décompensation cardiaque chez 8 patients.
- Progression du myélome multiple chez 3 patients.
- Une acidose métabolique chez 2 patients.
- Un choc septique chez un seul cas.



Graphique n° 5: Répartition des causes de décès observés dans notre série.

DISCUSSION

I- Les aspects épidémiologiques :

A- Incidence

La prévalence des différents types d'amylose varie de manière géographique. Dans les pays dits développés, le type AL est le plus courant alors que, dans les pays en voie de développement et ceux du pourtour méditerranéen, on observe une prédominance du type AA

L'amylose AL est relativement rare. L'incidence est environ 500 nouveaux cas / an en France, et 6 à 10 cas/ million habitants/an en pays occidentaux. Aux Etats-Unis, il y a entre 1275 et 3200 nouveaux cas par an [110]. L'incidence dans notre pays ainsi que ceux du voisinage n'est pas connu en raison de l'absence d'un registre national pour colliger ces cas et les données dont on dispose viennent de séries unicentriques dans la majorité des cas.

B- Age :

L'amylose AL est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic dans notre série est de 65 ans, Cette notion est retrouvée dans la littérature avec un âge médian qui varie entre 60 et 65 ans selon les séries (tableau n 23). Les cas survenant chez des patients jeunes de moins de 40 ans sont décrits mais restent rares et ne représentant que 4%. Dans notre série seulement 8% des cas avaient un âge de moins de 40 ans

Tableau n°23: Les résultats de différentes séries concernant le moyen âge :

		Pays	Nombre des cas	L'âge moyen	Extrême d'âge
W. Lamm.al [111]		Austral	26	62 ans	42-83 ans
T. Ben Salem.al [113]		Tunisie	40	59ans	24 - 80ans
A. Jaccard.al [114]		France	100	—	18 - 70ans
M. Roussou.al [115]		Grèce	85	67ans	42-82ans
P. Moreau.al [116]		France	26	57ans	27 - 70ans
F. Thouy.al [117]		France	27	61,5 ans	33 - 77 ans
D. Hakem.al [118]		Algérie	11	35 ans	—
M.T.Cibeira.al [119]		USA	421	56 ans	28 - 78ans
Comenzo, al [120]		USA	25	48 ans	29 - 60ans
David H.al [122]		USA/Jord anie	107	55 ans	31 - 71ans
Ashutosh D.al [123]		Royaume - uni de grande - bretagne	75	60ans	30 - 81ans
David C. Seldin, al [124]		USA	16	62 ans	37 - 70 ans
Robert A. Kyle.al [125]		USA	30	54ans	27 - 68ans
G.Palladini.al	[112]	Italie	24	59ans	42-72ans
	[121]	Italie	46	62 ans	34 - 79 ans
	[126]	Italie	816	63ans	55 - 71ans
	[126]	Italie	374	64ans	56 - 70ans
Notre série		Maroc	25	65ans	34 - 87ans

C- Sexe :

Notre étude est en faveur d'une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,5. Ce constat a été déjà rapporté par un grand nombre d'auteurs (tableau n24). [111-113,116-117]. A l'opposé, une seule série celle de D. Hakem.al [118] bat en brèche cette notion.

Tableau 24: Distribution selon le sexe dans différentes séries

		Homme	Femme	Sexe ratio
W. Lamm.al [111]		50%	50%	1
T. Ben Salem.al [113]		60%	40%	1,5
A .Jaccard.al [114]		57%	43%	1,3
M. Roussou.al [115]		56.5%	43.5%	1,32
P.Moreau.al [116]		61.5%	38.5%	1,6
F. Thouy.al [117]		55.5%	44.5%	1,25
D. Hakem.al [118]		36.4%	63.6%	0,5
M.T.Cibeira.al [119]		60%	40%	1,5
Comenzo, al [120]		52%	48%	1,08
DAVID H.al [122]		60%	40%	1,5
Ashutosh D.al [123]		50%	50%	1
David C. Seldin, al [124]		56.25%	43.75%	1.28
Robert A. Kyle.al [125]		53%	47%	1.13
G.Palladini.al	[112]	67%	33%	2
	[121]	72%	28%	2,5
	[126]	60%	40%	1.5
	[126]	60%	40%	1.5
Notre série		60%	40%	1,5

II- Diagnostic positif :

Comme on l'a décrit dans la première partie, et pour tous nos cas, la confirmation du diagnostic a fait appel à une biopsie d'un tissu ou d'un organe avec une étude histologique (coloration rouge Congo) et immunochimique (anti- lambda et anti-Kappa). Le choix du tissu à biopsier a évolué au fil des années. Avant les années 2000 on privilégie la biopsie des organes atteints avec au premier plan une biopsie rénale (réalisé chez un tiers de nos patients) [118]. Mais le problème de ce type de prélèvement est la fréquence des complications hémorragique ce qui a motivé par la suite à proposer un geste moins invasive surtout la biopsie rectale (réalisé chez 20% de nos patients) [125]. Mais là aussi de nombreuses complications locales ont été notées. Actuellement les biopsies les plus réalisées (plus de la moitié de nos patients) restent celle des glandes salivaires accessoires et l'aspiration de la graisse abdominale beaucoup moins invasives et avec une bonne rentabilité [81,82 113]

Tableau 25: Distribution selon le type de biopsie réalisée

	Année de publication	BGSA	PBR	Biopsie digestive	BGA	MO	Autres
T.BenSalem.al [113]	2015	62,5%	12,5%	5%	10%		
D.Hakem.al [118]	2010		54,54%				18,18%***
Robert A. Kyle.al [125]	1999	10%	23,3%	64%**		65%	13,3%***
Notre série		52%	36%	20%*	8%	8%	

***biopsie cutanée et hépatique

**rectale

*12% biopsie rectale

III- Aspects Cliniques :

A- l'état général :

Dans les différentes séries, l'état général des patients a été évalué selon le score d'Eastern Cooperative Oncology Group ECOG (ou le score OMS) et qui permet de repartir les patients en 2 groupes :

- Groupe haut risque (score ≥ 2)
- Groupe bas risque (score < 2)

Dans notre série la moitié des patients avaient un score élevé ce qui rejoint la majorité des séries publiées telles celles de Palladini.al [112], A.Jaccard.al [114], M. Roussou.al [115], M.T.Cibeira.al [119], Ashutosh D.al [123], contrairement aux séries W. Lamm.al [111], Comenzo, al[120] ou on note que le groupe bas risque représente presque 90% des cas.

Tableau 26: Distribution des patients selon le score ECOG :

	≥ 2	< 2
W. Lamm.al [111]	11.45%	88.46%
Palladini.al [112]	54%	46%
A.Jaccard.al [114]	36%	64%
M. Roussou.al [115]	55%	45%
M.T.Cibeira.al [119]	38%	62%
Comenzo, al [120]	12%	88%
Ashutosh D.al [123]	39%	61%
Notre série	52%	48%

B- Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque constitue de nos jours la principale cause de décès. Dans notre série, les manifestations cardiaques ont été retrouvées chez 20% des cas, ce qui rejoint les données des principales séries de la littérature : [121, 122,125]

Tableau 27: Fréquence de la cardiopathie selon les auteurs

La série	T.Ben Salem.al [113]	D.Hake m.al [118]	Palladini.al [121]	David H.al [122]	David C. Seldin, al [124]	Robert A. Kyle.al [125]	Notre série
Cardiopathie	25%	18,18%	33%	45%	25%	36%	20%

C- Manifestations digestives :

Dans l'amylose, L'atteinte du tractus gastro-intestinal est fréquente et très variables. Parmi les signes les plus évocateurs on note la macroglossie, observée chez 16% des cas dans notre série, qui reste un chiffre proche de ce qui est noté dans la plupart des séries internationales [118], [124], [125]. D'autres séries rapportent des pourcentages plus importants comme celle de T. Ben Salem.al [113] qui retrouve 35% de macroglossie. Pour le syndrome hépatosplénique, il a été rapporté chez 12% de nos cas ; qui reste proche aux études publiées. [118, 124,125]

Tableau 28: Fréquence de la macroglossie et du syndrome hépatosplénique selon les auteurs

La série	T.Ben Salem.al [113]	D.Hakem.al [118]	David C. Seldin, al [124]	Robert A. Kyle.al [125]	Notre série
Macroglossie	35%	9%	13%	21%	16%
HMG et/ou SMG	—	18,18%	25%	31%	12%

D- Manifestations cutanées :

L'atteinte cutanée est polymorphe dans l'amylose alors que l'hématome périorbitaire constitue la forme la plus typique. Ce signe a été rapporté chez 8% de nos patients ; est resté très proche des séries de T. Ben Salem.al [113], D. Hakem.al [118], Robert A. Kyle.al [125] ; qui retrouvent successivement 15%,9% et 6,6%.

Tableau 29: Fréquence du syndrome hémorragique selon les auteurs

La série	T.Ben Salem.al [113]	D.Hakem.a I [118]	Robert A.Kyle.al [125]	Notre série
Ecchymoses périorbitaires	15%	9%	6,6%	8%

E- Manifestations Ostéo-articulaires :

Dans l'amylose, l'atteinte articulaire est d'installation progressive et de traduction polymorphe. Dans notre série la principale manifestation était le syndrome du canal carpien présent chez 12% cas au diagnostic. Ce chiffre reste proche de la plupart des études publiées notamment celles de T. Ben Salem.al [113], D. Hakem.al [118], Robert A. Kyle.al [125].

Tableau 30:Fréquence du syndrome du canal carpien SCC selon les auteurs

La série	T. Ben Salem.al [113]	D. Hakem.al [118]	Robert A. Kyle.al [125]	Notre série
SCC	2,5%	9%	20%	12%

F- Manifestations neurologiques :

Concernant l'atteinte neurologique, elle a été rapportée chez environ 12 % des patients de notre série répartit entre :

- Une neuropathie périphérique chez 8% des cas responsable d'une neuropathie sensitivomotrice. dans la littérature la fréquence de cette atteinte est de 4-18% selon les séries.
- Une neuropathie autonome sous forme d'hypotension orthostatique chez un seul patient alors que dans la littérature la fréquence paraît beaucoup plus importante allant de 12,5% à 35%

Tableau 31: Fréquence de l'atteinte neurologique selon les auteurs

La série	T.Ben Salem.a I [113]	D. Hakem.al [118]	Palladini.a I [121]	David H.al [122]	RobertA.Kyl e.al [125]	Notre série
Polyneuropathie sensitivomotrice «PN»	–	18,18%	–	4%	6,6%	8%
Hypotension orthostatique	12,5%	–	35%	–	13,3%	4%

IV- aspect Biologique : manifestations biologiques

A- Albuminémie

Une hypoalbuminémie est présente dans 36% des cas de notre étude, résultat comparable à celui de l'étude W. Lamm.al [111], David H. al [122], David C. Seldin, al [124], Robert A. Kyle.al [125] où l'hypoalbuminémie a été trouvée respectivement chez 54%, 41%, 69%, et 37% des cas.

Tableau 32: Fréquence de l'hypo albuminémie selon les auteurs

La série	W.Lamm.al [111]	David H. al [122]	David C. Seldin, al [124]	Robert A. Kyle.al [125]	Notre série
Albumine <3.5 g/dl	54%	41%	69%	37%	36%

B- Créatinine :

Une hyper créatinémie a été retrouvée chez 20% des cas de notre étude, ce qui obéit aux données de la littérature [111.119.121.122.125]

Tableau 33: Fréquence de créatinine selon les auteurs

La série	W. Lamm.al [111]	M.T.Cibeira .al [119]	Palladini.al [121]	David H. al [122]	Robert A. Kyle.al [125]	Notre série
Créatinine >2 mg/dl	12%	16%	4%	29%	14%	20%

C- Syndrome néphrotique :

Une protéinurie significative, souvent supérieure à 1 g/24 heures, a été notée chez 60% des cas, dont 36% d'entre eux avaient une protéinurie de type néphrotique; des chiffres plus importants sont retrouvés dans d'autres études.

Tableau 34: Fréquence de la Protéinurie selon les auteurs

La série	W. Lamm.al [111]	David H. al [122]	Notre série
Sd néphrotique	81%	93%	36%

D- β 2 micro globuline :

C'est un marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire. Il reflète l'importance de la masse tumorale. Dans notre étude, la β 2-microglobuline était augmentée chez 28% des cas contre 42% dans l'étude de Lamm et al [111]

Tableau 35: Fréquence de β 2 microglobuline selon les auteurs

La série	W. Lamm.al [111]	Notre série
β 2 microglobuline >3.5 mg/l	42%	28%

E- Immunoélectrophorèse et immuno-fixation des protéines sériques

Elle précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immunochimique. Elle permet également de détecter la présence ou non d'un déficit associé en Ig normale. Dans notre série, la para protéine la plus fréquemment retrouvée est la présence de chaîne légère isolée dans presque la moitié des cas suivi des autres iso types : Ig G (28%), IgM (8%), Ig A (8%), puis l'Ig D (4%). cette répartition obéit aux données de la littérature comme le montre le tableau[111.122.125.126]

Tableau 36: Répartition en fonction des différents iso types

		Ig G	IgM	Ig A	Ig D	Chaîne légère seul
W. Lamm.al [111]		23%	—	8%	—	69%
David H.al [122]		35%	—	10%	—	46%
Robert A. Kyle.al [125]		23.3%	3.33%	10%	3.33%	16.6%
Palladini.al	[126] 816	38.8%	3%	10%	0.6%	47.6%
	[126] 374	32.3%	1.9%	9.1%	0.8%	55.9%
Notre série		28%	8%	8%	4%	48%

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères montre une prédominance non significative de la chaîne légère de type lambda (56% contre 44%). Dans la littérature cette prédominance est plus marquée allant de 69% à 83% [116.117.119-121.123-125]

Tableau 37:Variation des sous classe (K et L) au cours de l'amylose AL

		lambda	kappa
P. Moreau.al [116]		74%	26%
F. Thouy.al [117]		57%	43%
M.T.Cibeira.al [119]		80,8%	19,2%
Comenzo, al [120]		72%	20%
Palladini.al	[121]	69,5%	19,5%
	[126]	75,4%	24,6%
	[126]	77.8%	22.2%
Ashutosh D.al [123]		69%	31%
David C.Seldin, al [124]		81%	19%
Robert A. Kyle.al [125]		83%	17%
Notre série		56%	44%

V- Pronostic :

A- Les bio-marqueurs cardiaques : MAYO CLINIC

Dans notre série on note une prédominance des stades I et III (48% et 40% respectivement). Dans la plupart des séries publiées on note au contraire une prédominance du stade II.

Tableau 38: Distribution selon Stade mayo Clinic :

		Stade I	Stade II	Stade III
Palladini.al	[112]	25%	13%	62%
	[126]	30.9%	43.7%	25.4%
	[126]	16.4%	49.7%	33.9%
M. Roussou.al [115]		26%	42%	32%
Notre série		48%	12%	40%

B- Le nombre des organes atteints :

C'est une maladie multi viscérale pouvant toucher tous les organes avec une prédilection pour le cœur et le rein. Le nombre des organes atteints selon notre étude est >2 chez 44% des cas ce qui est rapporté dans la littérature.

Tableau 39:Distribution selon le nombre des organes atteints

	1	2	>2
W. Lamm.al [111]	35%	46%	19%
A.Jaccard.al [114]	33%	31%	34%
P. Moreau.al [116]	38%	62%	
M.T.Cibeira.al [119]	30%	27%	43%
Comenzo, al[120]	60%		40%
Palladini.al ² [121]	24%	76%	
DAVID H.al [122]	52%	25%	8%
Ashutosh D.al [123]	22%	45%	33%
Notre série	36%	20%	44%

Dans l'amylose AL, l'atteinte rénale est la plus fréquente, observée chez 64% des cas suivie de l'atteinte cardiaque chez 60% des cas. Le 3^{ème} site de prédilection reste le tube digestif atteint chez 36% des cas. Ces résultats rejoignent ceux d'autres auteurs [111-116.119-124.126]

Tableau 40: Distribution selon les principaux organes atteints :

		Rein	Cœur	TD	Foie	SN
W. Lamm.al	[111]	100%	35%	12%	15%	8%
Palladini.al	[112]	75%	67%	—	13%	4%
	[121]	63%	70%	—	13%	24%
	[126] 816	68.1%	64.8%	—	16%	18.7%
	[126] 374	64.7%	76.2%	—	13.6%	15.8%
T. Ben Salem.al	[113]	65%	35%	52,5%	—	—
A.Jaccard.al	[114]	69%	47%	—	26%	22%
M.Roussou.al	[115]	70%	67%	—	9%	29%
P. Moreau.al	[116]	58%	58%	—	27%	12%
M.T.Cibeira.al	[119]	84%	45%	20%	27%	36%
Comenzo, al	[120]	28%	32%	—	24%	12%
David H.al	[122]	79%	26%	—	28%	—
Ashutosh D.al	[123]	64%	59%	—	24%	0%
David C. Seldin, al	[124]	88%	25%	—	25%	—
Notre série		64%	60%	36%	24%	16%

VI- Le traitement :

Le débat concernant le traitement d'amylose AL existe depuis de nombreuses années, et le grand nombre de protocoles développés peut en témoigner.

A.Les moyens thérapeutiques :

1- Chimiothérapies conventionnelles

Historiquement, la grande approche thérapeutique est l'utilisation de protocole de chimiothérapie, principalement l'association du Melphalan à la prednisone (première publication par le Pr Alexanian dans les années 70 dans le myélome multiple) remplacée par un puissant corticoïde dont l'effet anti tumoral a été démontré : la dexaméthasone [121].

Une première étude de Palladini.al [121] testant ce protocole sur 46 patients atteint d'amylose, d'âge médian de 62 ans, a montré une réponse hématologique chez 67% des cas (dont 33% de réponse complète) et une réponse clinique chez 48% avec une survie médiane de 5,2 ans.

Les résultats encourageants de cette stratégie ont donc conduit à la réalisation d'un essai prospectif multicentrique (29 centres) français visant à comparer le traitement intensif au protocole M-Dex [114], et qui a montré qu'il n'y a pas de différence en termes de réponse ou de survie. Ces résultats confortent ceux trouvés dans notre série.

Tableau 41 : Récapitulatif des principales études concernant les traitements conventionnels dans l'amylose AL

TRAITEMENT	Nombre de patient	Réponse hématologique/réponse complète (%)	Réponse d'organe (%)	Effets secondaires (grade $\geq$ 2)	Médiane de survie (années)
A. Jaccard.al M-Dex [114]	43	68/32	39	16	4,6
G.Palladini.al M-Dex [121]	46	67/33	48	11	5,2
Notre série	11/25	63. /27.	36.	27.	3.8

2- Nouvelles molécule

Pour les patients non répondeurs au protocole M-Dex ou avec des critères de gravité, des nouvelles stratégies thérapeutiques ont vu le jour grâce aux avancées de la recherche réalisées dans le myélome. Dans notre petite série nous n'avons pas trouvé une supériorité de ces nouvelles thérapeutiques d'autant plus que ces traitements restent dans la plupart des cas non accessible en raison de leur prix exorbitant.

a- Inhibiteur de protéasome :

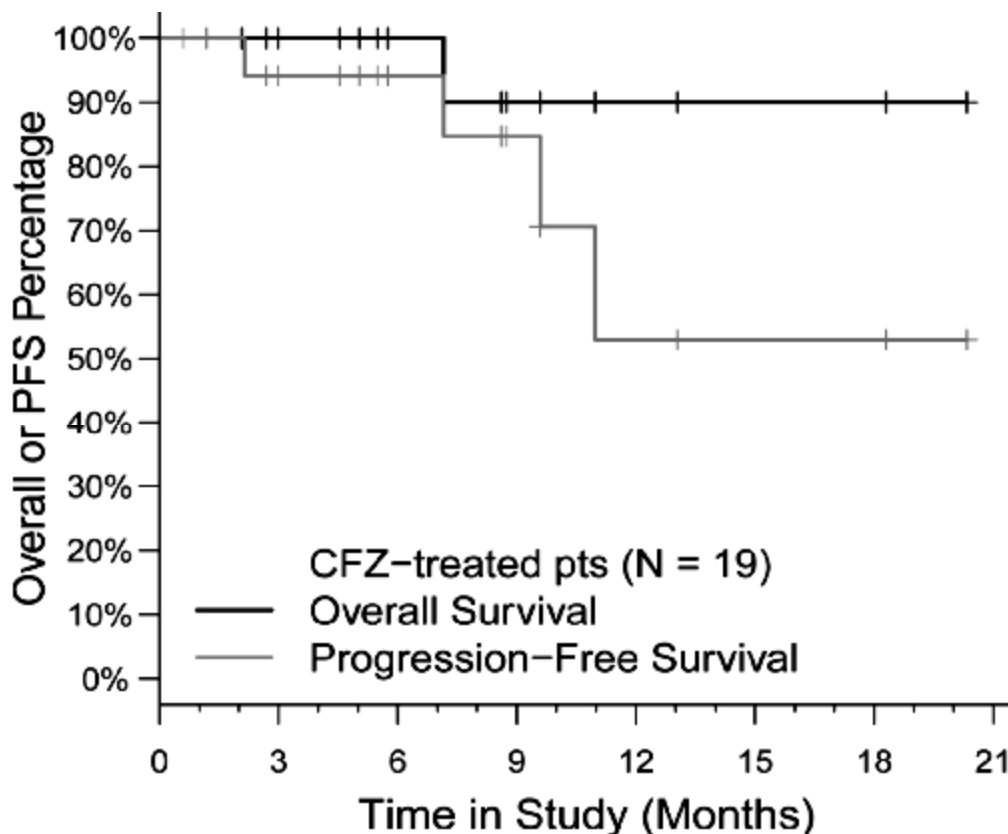
a-1 Bortézomib (Velcade)

Plusieurs études multicentriques ont démontré l'efficacité du bortézomib (Velcade) dans le traitement de l'amylose AL avec un taux de réponse hématologique autour de 77%, seul ou en association avec de la dexaméthasone et /ou un alkylant, avec des taux de réponse complète autour de 38% et un délai de survie médiane de 1,5 ans [111, 112, 115,120].

a-2 Carfilzomib CFZ

Inhibiteur de protéasome de 2^{ème} génération. Une seule étude rétrospective sur 19 patients en rechute ou réfractaires à 2 lignes thérapeutiques au moins (dont un

contenant le bortezomib) [127]. Le taux de réponse hématologique était de 68% (21% de RC ,21% de VGPR et 26% de RP) et le taux de réponse clinique était de 16%. Les principaux effets secondaires étaient pulmonaires et cardiaques. Après un suivi médian de 7,2 mois, il s'est enregistré : 3 patients en progression hématologique et 1 décès. (Graphique 9).



Graphique 6.Survie globale des patients traités par CFZ

b- IMiDS :

b-1 Thalidomide :

Deux études concernant le thalidomide, principalement chez des patients réfractaires ou en rechute, ont montré des taux de réponses hématologiques de 48% et 36% dont au moins 19% de réponse complète et une médiane de survie de 3,4 ans [112,120].

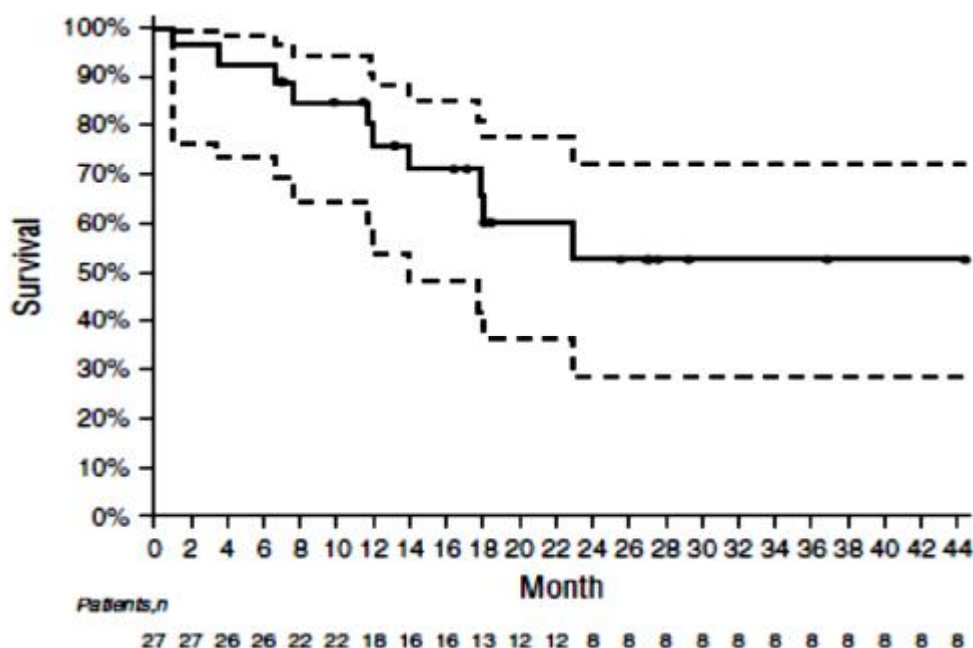
b-2 Lenalidomide :

Plusieurs études ont démontré l'intérêt du lenalidomide avec des réponses hématologiques autour de 47% dont au moins 42% de réponse complète et une survie globale de 2,5 ans [112,115,116,120] chez des patients réfractaires ou en rechute et de 58% de réponse hématologique chez des patients primo-traités dont au moins 20% de réponse complète et une bonne survie [115,116].

Il semblerait que la tolérance de ces deux molécules soit mauvaise avec un risque thrombotique majoré [115,116] et pour thalidomide, un risque de bradycardie et de neuropathie sévère. [120, 123,124].

b-3 Pomalidomide :

une série rétrospective de Sanchorawala .al [128] sur 27 patients; traités par pomalidomide , a trouvé un taux de réponse hématologique de 50% et Une survie médiane de 17,1 mois (graphique 7). Les effets indésirables liés au traitement sont résumés essentiellement en myélosuppression chez 25,9% des cas et des infections respiratoires chez 29,6% dont nul n'étant neutropénique. Aucune des complications thromboemboliques n'a été observée.



Graphique 7 : Survie globale des patients traités par pomalidomide

3- Traitement intensif :

Ce sont les travaux de R. Comenzo qui ont permis d'évaluer la faisabilité d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'amylose AL systémique suite au bénéfice rapporté et confirmé dans le myélome.

Le traitement intensif dans les centres expérimentés induit un taux de réponse hématologique de 65%, un taux de réponse complète de 34% et une médiane de survie de 6,3 ans [118] (tableau 42).

La toxicité élevée du traitement intensif est responsable d'un taux de mortalité lié à la procédure de plus de 10% même dans les centres experts après sélection rigoureuse des patients éligibles. L'augmentation de la survie des patients est donc en partie imputable aux critères d'éligibilité de la technique, les patients à haut risque étant écartés.

Le traitement intensif reste encore pour certaines équipes une option thérapeutique à envisager dans l'amylose AL sur des patients sélectionnés et sans atteintes graves

Tableau 42: Résultats des principales études mono et multicentriques concernant le traitement intensif dans l'amylose AL

Auteurs	Année de publication et nombre de patient	Réponse hématologique % (PR + CR)	Réponse complète%	Médiane de survie (année)
Cibeira et al. [118]	2011/421	65	34 **	6,3 **
Madan et al.	2012/187	66 **	30 **	4,5 **
Vesole et al. [122]	2003/107	32 **	16 **	3,9 **
Jaccard et al. [114]	2007/50	36 *	22 *	1,8 *
Notre série	2016/25	60	20	4

* En intention de traiter après inclusion dans un essai sur le traitement intensif

** Seulement après traitement intensif

CONCLUSION

C'est une maladie rare mais non exceptionnelle, Elle est liée à la précipitation dans les tissus intercellulaires de chaînes légères monoclonales d'immunoglobuline sous forme de fibrilles.

Son diagnostic est histologique reposant sur l'analyse de la biopsie d'un organe atteint ou sur des biopsies non invasives (graisse sous-cutanée, glandes salivaires accessoires, etc.) et la mise en évidence de dépôts amorphes colorés par le rouge Congo avec dichroïsme et biréfringence en lumière polarisée. Dans notre étude 52% des cas ont bénéficié de biopsie des glandes salivaires accessoires.

La présentation clinique est extrêmement polymorphe en raison d'atteintes multi -viscérales. L'atteinte la plus fréquente est rénale, la plus grave est l'atteinte cardiaque responsable d'une cardiopathie restrictive comme on a remarqué durant cette étude.

Le traitement repose sur des chimiothérapies visant à faire disparaître le clone médullaire producteur de la chaîne légère monoclonale. Son efficacité doit être régulièrement évaluée par le dosage sérique des chaînes légères libres d'immunoglobuline. Le traitement classique ou de référence actuelle est basé sur l'association de Melphalan et de fortes doses de dexaméthasone. Les nouvelles molécules récemment apparues dans le traitement du myélome sont actuellement testées. On a conclut d'après les 2 groupes étudiés qu'il n'y a aucune différences significatives entre les patients traités par M-Dex ou par nouvelles molécules.

Le pronostic est dépendant de l'importance des atteintes initiales, particulièrement cardiaque, et très fortement influencé par la réponse hématologique au traitement. De nouveaux traitements visant à éliminer les dépôts d'amylose sont en cours de développement

RESUMES

Résumé

Thème : Amylose AL à propos de 25 cas.

Auteur : ENNAJI Hind

Rapporteur : Pr BAAJ Mohamed

Introduction :

L'amylose est une affection rare. C'est une maladie de surcharge due à des dépôts extracellulaires de substance amyloïde, elle est multi viscérale avec un tropisme cardiaque et rénal. Le diagnostic est histologique sur une biopsie des organes atteints complété par une immunohistochimie pour le typage de l'amylose. Le pronostic est historiquement sombre, IL s'est significativement amélioré avec les progrès thérapeutiques réalisés dans le myélome multiple et transposés secondairement à l'amylose AL.

Le but de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints d'amylose AL, et comparer l'apport des nouveaux traitements par rapport aux anciennes molécules.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive multicentrique, durant une période s'étalant de juillet 2000 à juin 2015, portant sur des malades recrutés dans 3 centres hospitaliers militaires :

- Service de médecine interne de l'hôpital Moulay Ismaïl à Meknès, Maroc.
- Service d'hématologie clinique, hôpital d'instruction des armées Percy, Clamart, France.
- Service de médecine interne, hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, Toulon, France.

Résultats :

25 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen a été de 65 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 34 à 87 ans. Les hommes ont été les plus touchés avec un sexe ratio H/ F de 1,5. Les signes cliniques révélateurs d'amylose AL sont dominés par les manifestations cardiaques. Le diagnostic est confirmé histologiquement, dans 52% par biopsie des glandes salivaires accessoires. Le bilan d'extension a révélé que l'atteinte rénale est la plus fréquente (64%), suivi de l'atteinte cardiaque (60%). Dans notre étude le nombre des organes atteints était supérieur à 2 chez 44% des cas.

Sur le plan thérapeutique, les patients ont été divisés en 2 groupes : 11 patients ont reçu un traitement classique par M-Dex et 14 patients ont été traités par des nouveaux agents. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de caractéristiques épidémiologiques, cliniques ou pronostiques. Après un suivi médian de 40 mois, la survie globale médiane était de 54 mois dans le groupe M-Dex et de 60 mois dans le groupe de nouvelles thérapeutiques. Concernant la survie sans progression, elle était de 18 mois pour le groupe de traitement standard contre 11 mois pour le 2^{ème} groupe.

Conclusion : Notre série n'a pas montré une supériorité des nouvelles thérapeutiques par rapport au protocole classique. Cependant les résultats doivent être confirmés par la réalisation d'une étude prospective tout en étudiant le coût de ces nouvelles molécules qui restent peu accessibles dans les pays en voie de développement.

Summary

Theme: Amylosis AL on 25 cases.

Author: ENNAJI Hind

Reporter: Prof. BAAJ Mohamed

Introduction:

Amylosis is a rare disease. It is a disease of overload due to extracellular deposits of amyloid, it is multi visceral with a cardiac tropism and kidney. The diagnosis is histologically by biopsy of the organs involved and immuno-histo-chemistry for typing the amylosis. The prognosis is historically dark, is significantly improved with the therapeutic progress made in multiple myeloma and transposed secondarily to the amylosis AL.

The purpose of this work is to study the epidemiological characteristics, clinical, therapeutic and evolution of patients with amylosis Al, and compare the contribution of new treatments compared to the old molecules.

Materials and methods:

This is a retrospective study, descriptive, multicenteric, during a period extending from July 2000 to June 2015, involving patients recruited in 3 military hospital centers:

- Internal medicine department of the hospital Moulay Ismail in Meknes, Morocco.
- Clinical Hematology, Teaching Hospital Percy Military, Clamart, France.
- Department of Internal Medicine, Teaching Hospital Sainte-Anne hosts, Toulon, France.

Results:

25 patients have been included in this study. The average age was 65 years, with extreme values ranging from 34 to 87 years. Men were the most affected with a sex ratio of M/ F 1,5. The clinical signs indicative of amylosis AL are dominated by the cardiac events. The diagnosis is confirmed histologically, in 52% by biopsy of the accessory salivary glands. The extension work up has revealed that renal disease is the most common (64%), followed by heart disease (60%). In our study the number of organs involved was greater than 2 in 44% of cases.

Therapeutically, patients were divided into 2 groups: 11 patients received a classic treatment (M-Dex) and 14 patients have been treated by the new agents. There was no significant difference between the 2 groups in terms of epidemiological, clinical or prognostic. After a median follow up of 40 months, the median overall survival was 54 months in the M-Dex group and 60 months in the group of new therapeutics. Concerning the progression-free survival, it was 18 months for the standard treatment group against 11 months for the second group.

Conclusion:

Our series did not show superiority of the new treatment compared to standard protocol. However, the results must be confirmed by realizing a prospective study while studying the cost of these new molecules which remains inaccessible in developing countries.

الموضوع: بدءاء الشوا اني AL حول 25 حالة.

المقرر: الأستاذ ا لبعاج محمد د

يعتبرداء الشواني مضادرا ، صايلعد يدمنالأضء خطءلاقولالكلىيتما لشخصلنسنلخز عة الؤز ةالصابة
 يلهلدر اسلكم ؤوالقنا عة. يظللذير مبهما لئل ىرربط بظورا علاجاتلمستخدمة فى مؤظف فومالعتدة اللقلم
 اسنءدامها فى مضاء الشواني AL أظبا.

الموا دوا لطق:

٥٠ ملاحظة الجبال الباطنية مستند في مواليمها على إمكانية المغرب.

ü صد لحة أمر طلال دېم لمستد فېا لتكو بېنا لعسكري برسي كلاماو فرنسا.

٥٠ رسالة الباطنية للمستبد في لتكوينها عسكري سدان آن قولن ،فرنسا.

النتائج :

تم تشخيص 25 مريضاً في هذا العيادة ، متوسط العمر هو 65 سنة ، مقرر داء قصى ما بين 34 سنة و 87 سنة.الرجل هم الأكثر عرضة لهذا المرض حيث أن نسبة الجنى هي 1,5.الأ عرطل لسريرية للأكثر عيا هي الأ عرطل لقلب يتأكد التشخيص عن طريق در اسلفسجية ، حيث أن 52 % من لصادا لينت فاما من خز لعالجدا لعالايل ثافو يته يذت لاستقصاات الزك لية هي الأكثر لصاية بنسبة 64 % ليهالقلب.

فيما يخص علاج، تم تقسيم المرض لـ مجموعتين: الأولى لمجموعة مكونة من 11 مريضاً كانوا من العلاج عديدياً (MDEX) بينما لمجموعة ثنائية مكونة من 14 مريضاً كانوا من علاج يدي، حيث أكد عدد من وفاء فارق مهم من حيث النتائج إلى زيادة نسبة الشفاء بعد متوسط متباعدة 40 شهراً، كان متوسط زيادة الإجمالي هو 54 شهراً في المجموعة MDEX، و 60 شهراً في مجموعة علاج الجدي، أما متوسط زيادة بدون تطور المرض هو 18 شهراً بالنسبة لمجموعة الأولى و 11 لمجموعة ثنائية.

خاتمة:

بذاتنا استنا أنه لا يوجد فرق بين علاجاتنا الجديدة والبروتوكول المعتاد. ومع ذلك، فإننا نحتاج إلى مزيد من الدراسات
استطلاعية مع اعطاء العلاجات الجديدة لذي يظل صلبتو فيرا في لد الالمانية.

BIBLIOGRAPHIE

1. Grateau G, Benson MD, Marc. Les amyloses. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 2000.
2. Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, et al. The workings of the amyloid diseases. Ann Med 2007;39:200-7.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2012;19:167-70.
4. Orpiszewski J, Benson MD. Fibrillogénèse. In : Grateau G, Benson MD, Delpech M, Cd. Les amyloses. Paris : Flammarion Medecine-Sciences ; 2000. p. 63-94.
5. Westermark P, Araki S, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, Masters CL, et al. Nomenclature of amyloid fibril proteins. Report of the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, August 8-9 1998. Amyloid. Int J Exp Clin Invest 1999 ; 6 : 63-7.
6. Teng M, Buxbaum JN. Transgenic mice in amyloid research : an interpretative review. Amyloid. Int J Exp Clin Invest 1996 ; 3 : 187-208.
7. Vincent C, Revillard JP, Galland M, Traeger J. Serum beta2- microglobulin in hemodialyzed patients. Nephron 1978; 21 : 260-8.
8. Scheinberg MA, Benson MD. SAA amyloid protein levels in amyloid-prone chronic inflammatory disorders. Lack of association with amyloid disease. J Rheumatol 1980 ; 7 : 724-6.
9. Preud'homme JL, Ganeval D, Grunfeld JP, Striker L, Brouet JC. Immunoglobulin synthesis in primary and myeloma amyloidosis. Clin Exp Immunol, 1988 ; 73 : 389-94.

10. Rader DJ, Gregg RE, Meng MS, Schaefer JR, Zech LA, Benson MD, et al. In vivo metabolism of a mutant apolipoprotein, ApoAI Iowa, associated with hypoalphalipoproteinemia and hereditary systemic amyloidosis. *J Lipid Res* 1992 ; 33 : 755-63.
11. Benson MD, Kluve-Beckerman B, Liepnieks JJ, Murrell JR, Hanes D, Uemichi T. Metabolism of amyloid proteins. *Ciba Found Symposium* 1996 ; 104-13 ; discussion 113-S.
12. Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulin: preferential association of the V lamda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest* 1982 ; 70 : 453-60.
- 13 Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992 ; 6 : 323-46.
- 14 Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B, Benson MD. Characterization of amyloid A protein in human secondary amyloidosis: the predominant deposition of serum amyloid Al. *Biochim Biophys Acta* 1995 ; 1270 : 81-6.
- 15 Westermarck P, Sletten K, Westermarck GT, Raynes J, McAdam KP A protein AA-variant derived from a novel serum AA protein, SAAI, in an individual from Papua New Guinea. *Biothem Biophys Res Commun* 1996 ; 223 : 320-3.
- 16 Anders RF, Price MA, Wilkey IS, Husby G, Takitaki F, Natvig JB, et al. Amyloid fibril protein AA in Papua New Guinean amyloidosis. *Clin Exp Immunol* 1976 ; 24 : 49-53
- 17 Baba S, Masago SA, Takahashi T, Kasama T, Sugimura H, Tsugane S, et al. A novel allelic variant of serum amyloid A, SAAI: genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1083-7.

- 18 Paunio T, Kangas H, Heinonen O, But-Caton MH, Robert JJ, Kaasinen S, et al. Cells of the neuronal lineage play a major role in the generation of amyloid precursor fragments in gelsolin- related amyloidosis. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 19319-24.
- 19 Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, A& N, Yamada N, et al. B2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1243-52.
- 20 Kelly JW. The alternative conformations of amyloidogenic proteins and their multi-step assembly pathways. *Curr Opin Struct Biol* 1998 ; 8 : 101-6
- 21 Colon W, Kelly JW. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 1992 ; 31 : 8654-60.
- 22 McCutchen SL, Lai Z, Miroy GJ, Kelly JW, Colon W. Comparison of lethal and non-lethal transthyretin variants and their relationship to amyloid disease. *Biochemistry* 1995 ; 34 : 13527-36.
- 23 Seroell LC. Sunde M. Fraser PE, Luther PK. Morris -F-p> Saigren O,'et al. The examination of the structure of the transthyretin amyloid fibril by image reconstruction from electron micrographs. *J Mol Biol* 1995 ; 254 : 113-8.
- 24 Helms LR, Wentzel R. Specificity of abnormal assembly in immunoglobulin light chain deposition disease and amyloidosis. *J Mol Biol* 1996 ; 257 : 77-86.
- 25 Wetzel R. Domain stability in immunoglobulin light chain deposition disorders. *Adv Protein Chem* 1997 ; 50 : 183-242.
- 26 Decourr C, Touchard G, Preud'homme JL, Vidal R, Beaufils H, Diemert MC, et al. Complete primary sequences of two lambda immunoglobulin light chains in myelomas with nonamyloid (Randall-type) light chain deposition disease. *Am J Pathol* 1998 ; 153 : 313-8.

- 27 Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, et al. Conversion of α -helices into β -sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 10962-6.
- 28 Wisniewski T, Aucoin P, Soto C, Frangione B. The prionoses and other conformational disorders. *Amyloid. Int J Exp. Clin Invest* 1998 ; 5 : 212-24.
- 29 Booth DR, Sunde M, Bellotti V, Robinson CV, Hutchinson WL, Fraser PE, et al. Instability, unfolding and aggregation of human lysozyme variants underlying amyloid fibrillogenesis. *Nature* 1997 ; 385 : 787-93
- 30 Arvinte T, Cudd A, Drake AF. The structure and mechanism of formation of human calcitonin fibrils. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 6415-22.
- 31 Jarrett JT, Lansbury PT. Seeding "One-dimensional crystallisation" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 1993 ; 73 : 1055-8.
- 32 Teplow DB. Structural and kinetic features of amyloid β -protein fibrillogenesis. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1998 ; 5 : 121-42.
- 33 Lavie G, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Degradation of serum amyloid A protein by surface-associated enzymes of human blood monocytes. *J Exp Med* 1978 ; 148 : 1020-31.
- 34 Migita K, Eguchi K, Tsukada T, Kawabe Y, Takashima H, Mine M, et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Lab Invest* 1996 ; 75 : 371-5.
- 35 Shirahama T, Cohen AS. Intralysosomal formation of amyloid fibrils. *Am J Pathol* 1975 ; 81 : 101-6.

- 36 Yamada T, Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B, Benson MD. Cathepsin B generates the most common form of amyloid A (76 residues) as a degradation product from serum amyloid A. *Stand J Immunol* 1995 ; 41 : 94-7.
- 37 Chan SL, Chronopoulos S, Murray J, Laird DW, Ah-Khan Z. Selective localization of murine ApoSAI/SAA2 in endosomes- lysosomes in activated macrophages and their degradation products. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1997 ; 4 : 40-8.
- 38 Kisilevsky R, Narindrasorasak S, Tape C, Tan R, Boudreau L. During AA amyloidogenesis is proteolytic attack on serum amyloid A a pre- or post-fibrillogenic event? *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1994 ; 1 : 174-83.
- 39 Miura K, Shirasawa H. Amyloid A (AA) fibril formation in renal tubules occurs intracytoplasmically, possibly at the site of membrane assembling structures. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1994 ; 1 : 107-13.
- 40 Olsen KE, Sletten K, Sandgren O, Olsson H, Myrvold K, Westermark P. Giant cells in AL amyloidosis: sign of localized fibril formation? *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1999 ; 6 : 89-97.
- 41 Kisilevsky R, Gruys E, Shirahama T. Does amyloid enhancing factor (AEF) exists? Is AEF a single biological entity? *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1995 ; 2 : 128-33.
- 42 Gonnerman WA, Kandel R, Cathcart ES. Amyloid enhancing factor is produced by rats and amyloid-resistant CE/J mice *Lab Invest* 1996 ; 74 : 259-64.
- 43 Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 4299-303
- 44 Botto M, Hawkins PN, Bickerstaff MC, Herbert J, Bygrave AE, McBride A, et al. Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. *Nature Med* 1997 ; 3 : 855-9.

- 45 Lyon AW, Narindrosorasak S, Young ID. Codeposition of basement membrane components during the induction of murine splenic AA amyloid. *Lab Invest* 1991 ; 64 : 785-90.
- 46 Ailles L, Kisilevsky R, Young ID. Induction of perlecan gene expression precedes amyloid formation during experimental murine AA amyloidosis. *Lab Invest* 1993 ; 69 : 443-8.
- 47 Wisniewski T, Frangione B. Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurosci Lett* 1992 ; 135 : 235-8.
- 48 Corder EH, Saunders AM, Strittmatter W'J, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science* 1993 ; 261 : 921-3.
- 49 Kindy MS, De Beer FC, Markesbery WR, Pras M, Aksentijevitch I, Kastner D, et al. Apolipoprotein E genotypes in AA and AL amyloidosis. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1995 ; 2 :159 62.
- 50 Lovat LB, Booth SE, Booth DR, Madhoo S, Holmgren G, Hawkins PN, et al. Apolipoprotein E4 genotype is not a risk factor for systemic AA amyloidosis or familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1995 ; 2 : 163-6.
- 51 Hasegawa H, Nishi S, Ito S. High prevalence of serum apolipoprotein E4 isoprotein in rheumatoid arthritis patients with amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1728-32.
- 52 Gejyo F, Suzuki S, Kimura H, Imura K, Hasegawa H, Arakawa M. Increased risk of dialysis-related amyloidosis in patients with the apolipoprotein E4 allele. *Amyloid. Int J Exp Clin Invest* 1997 ; 4 : 13-7.
53. Cazalets C, Cador B, Mauduit N, Decaux O, Ramée MP, Le Pogamp P. (2003) Epidemiologic description of amyloidosis diagnosed at the University Hospital of Rennes from 1995 to 1999. *Rev Méd Interne* 24, 424-430

54. Kyle R, Linos A, Beard C, Linke R, Gertz M, O'Fallon W, and al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992 ; 79 :1817-24
- 55 Perfetti V, Palladini G, Merlini G. Immune mechanisms of AL amyloidosis. *DrugDiscov Today* 2004;1:365–73.
- 56 Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *NEngl J Med* 2007;357:1083–93
- 57 Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, Benner A, Moos M, Seckinger A, et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared to monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood* 2011;10:1–31.
- 58 Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Smith L, Bradwell AR, Hawkins PN. Detection of monoclonal free light chains by nephelometry in systemic AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2002;117:94–100.
- 59 Serpell LC, Sunde M, Benson MD, Tennent GA, Pepys MB, Fraser PE. The proto-filament substructure of amyloid fibrils. *J Mol Biol* 2000;300:1033–9.
- 60 Sunde M, Serpell LC, Bartlam M, Fraser PE, Pepys MB, Blake CC. Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol* 1997;273:729–39.
- 61 Jaccard A. Traitement de l'amylose AL. Données actuelles. *Rev Med Interne* 2006;27:809–12.

- 62 Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival. *Blood* 2006;107:3854–8.
- 63 Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79:1817–22.
- 64 Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124–30.
65. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Sanchirawala V, Sezer O, Salomon A, Gâteaux G : Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) : a consensus opinion from the 48 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005, 79 ; 319-328.
66. Gertz MA, Merlini G : Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis : an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010, 17(Suppl 1) : 48-49
67. Sanzalone T, Thomson V, Dauphin R, Journe C, Berthezene Y. Diagnostic de l'amylose cardiaque par imagerie par résonance magnétique : une nouvelle méthode fiable, non invasive, en cours de validation. *2011 Rev Med Int* 32 ; 633-637
68. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis : a review. *2012 J Am Heart Assoc*

- 69 Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:470–8.
- 70 Nordlinger, M., et al., Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? *Am J Cardiol*, 2005 96(7): p. 982-4.
- 71 Miller, W.L., et al., Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 2001 88(7): p. 813-5.
- 72 Takemura, G., et al., Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(4): p. 754-65.
- 73 Disenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide : a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 ; 22(18) : 3751- 3757
- 74 Moumas E, Bridoux F, Desport E. Néphropathie amyloïde AL : données cliniques, épidémiologiques et pronostiques d'une série de 41 patients. *Nephrol Ther* 2009; 5:371.
- 75 Marinone MG, Marinone MG, Merlini G. Reduced taste perception in AL amyloidosis. A frequently unnoticed sensory impairment. *Haematologica* 1996; 81:110–5.
- 76 Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A, Yagoubi F, Abraham J, Fauchais AL, et al. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid* 2011;18:19–24.

- 77 Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, Delarue R, Tournilhac O, Hunault-Berger M, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine* 2008; 87:99–109
- 78 Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975; 54:271–99.
- 79 Bouma B, Maas C, Hazenberg BPC, Lokhorst HM, Gebbink KMFBG. Increased plasmin-a2-antiplasmin levels indicate activation of the fibrinolytic system in systemic amyloidoses. *J Thromb Haemost* 2005; 5:1139–42.
- 80 Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, Sebo TJ, Li CY, Kyle RA. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients. *MayoClin Proc* 2000;75:1264–8.
- 81 Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983;143:1549–52.
- 82 Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinical useful test *Diagn Cytopathol* 2004;30:178–81.
- 83 Theis JDL, Dasari S, Vrana JA, Kurtin PJ, Dogan A. Shotgun-proteomics-based clinical testing for diagnosis and classification of amyloidosis. *J Mass Spectrom* 2013; 48:1067–77.
84. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 508-13
85. Hachulla E, Grateau G. Moyens paracliniques du diagnostic des amyloses *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 1172-80

- 86 Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013;31:4319–24.
- 87 Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989–95.
88. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood*. 2006 ; 107(10) :3854-3858
89. Merlini G. Workshop Myelome. Kos 2007
90. Arnaud Jaccard, Philippe Moreau, Pierre Aucouturier, Pierre Ronco, Jean-Paul Femand, Olivier Hermine : Amylose immunoglobulinique 2003 *Hématologie*. Vol 9, N°6, 485-95
- 91 Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, Lacy M, Scott CG, Oh JK, Miller FA Jr.: Independent predictors of survival in primary systemic (AL) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jun; 23(6):643-52. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.027.
- 92 Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003 ; 122 : 78-84

- 93 Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastiris E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G :New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncology* 2012 Dec 20;30(36):4541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
94. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 2009;27:250-255.
95. V. Leblond, maladie de waldestrom ou macroglobulinémie, EMC-Hématologie ,13-013-E-10, volume 9 numero 1, fevrier 2014
- 96 Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200mg/m² melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial. *Blood* 2002;99:731–5.
- 97 Roussel M, Huynh A, Moreau P, et al. Bortezomib and high dose Melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation for de novo multiple myeloma: final results of the IFM phase II study VEL/MEL. *Blood* 2008;112:160 [abstract].
- 98 Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:2936–8

- 99 Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK. Transplantation for IgM amyloidosis and IgMmyeloma. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:77–9.
- 100 Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D, Leung N, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. Bone Marrow Transplant 2012;48:557–61.
- 101 Penot A, Abraham J, Debarri H, Desport E, Aguilar C, Lavergne D, et al. Effectiveness of second-line treatment in AL amyloidosis patient's refractory to M-Dex. Amyloid 2011;18(Suppl. 1):145–7.
- 102 Zonder JA, Sanchowala RM. Melphalan and dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ responses in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114 [Abstract 746].
- 103 Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. Blood 2012;119:4387–90.
- 104 Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood 2012;119:4391–4.
- 105 Magy-Bertrand N. Actualités sur les amyloses. Rev Med Interne (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.029>
- 106 Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, Roy V, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood 2012;119:4860–7.

- 107 Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119:5397–404.
- 108 Gertz MA, Kyle RA, O'Fallon WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:2245–50.
- 109 Ekelund L. Radiological findings in renal amyloidosis. *Am J Roentgenol* 1977; 129:851–3.
- 110-Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119:2490-7.
- 111-W. Lamm & W. Willenbacher & A. Lang & N. Zojer & E. Müldür & H. Ludwig & B. Schauer-Stalzer & C. C. Zielinski & J. Drach. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* (2011) 90:201–206 DOI 10.1007/s00277-010-1062-6
- 112-Giovanni Palladini & Paola Russo & Andrea Foli & Paolo Milani & Francesca Lavatelli & Laura Obici & Mario Nuvolone & Silvia Brugnattelli & Rosangela Invernizzi & Giampaolo Merlini. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol* (2011) DOI 10.1007/s00277-011-1244-x
- 113- M. Tougorti , T. Ben Salem*, J. Benlagha , I. Ben Ghorbel , A. Hamzaoui , M. Khanfir , F. Said , M. Lamloum , M.H. Houman Service de médecine interne, hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie. Les amyloses : série monocentrique de 40 patients. 71e Congrès de la Société nationale française de médecine interne, Besançon, 10–12 juin 2015 / *La Revue de médecine interne* 36S (2015) A76–A185. CA154

- 114-Arnaud Jaccard, M.D., Philippe Moreau, M.D., Veronique Leblond, M.D., Xavier Leleu, M.D., Lotfi Benboubker, M.D., Ph.D., Olivier Hermine, M.D., Ph.D., Christian Recher, M.D., Bouchra Asli, M.D., Bruno Lioure, M.D., Bruno Royer, M.D., Fabrice Jardin, M.D., Ph.D., Frank Bridoux, M.D., Ph.D., Bernard Grosbois, M.D., Jerome Jaubert, M.D., Jean-Charles Piette, M.D., Pierre Ronco, M.D., Ph.D., Fabrice Quet, M.Sc., Michel Cogne, M.D., Ph.D., and Jean-Paul Fermand, M.D., for the Myelome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) Intergroup*. High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *n engl j med* 2011 357;11
- 115-Efstathios Kastritis,* Maria Roussou, Maria Gavriatopoulou, Magdalini Migkou, Despina Kalapanida, Constantinos Pamboucas, Elisavet Kaldara, Argyrios Ntalianis, Erasmia Psimenou, Savvas T. Toumanidis, Anna Tasidou, Evangelos Terpos, and Meletios A. Dimopoulos. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *American Journal of Hematology*, Vol. 90, No. 4, April 2015. doi:10.1002/ajh.23936
- 116-Jean-Luc Harousseau and Jean-Paul Fermand Gilles Salles, Veronique Leblond, Murielle Roussel, May Alaki, Olivier Hermine, Lucie Planche, Philippe Moreau, Arnaud Jaccard, Lotfi Benboubker, Bruno Royer, Xavier Leleu, Franck Bridoux . Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase ½ dose-escalation study. 2010 116: 4777-4782. Prepublished online August 19, 2010; doi:10.1182/blood-2010-07-294405

- 117 -F. Thouy, D. Lavergne , D. Bordessoule , A. Jaccard , centre de référence « amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobuline monoclonale » . Bortezomib dans l'amylose AL, expérience monocentrique sur 27 patients. doi:10.1016/j.revmed.2010.03.152. CA067
- 118 -D. Hakem(a), N. Djenane(b), A. Boudjelida(a), A. Hamadane(a), D. Zemmour(a), A. Lafer (a), N. Ouadahi(a), R. Baba-Almed(b), A. Berrah(a) . Étiologies des amyloses vues en consultation ordinaire. doi:10.1016/j.revmed.2010.03.155. CA069
- 119 -Maria Teresa Cibeira,1-3 Vaishali Sanchorawala,1,2 David C. Seldin,1,2 Karen Quillen,1,2 John L. Berk,1 Laura M. Dember,1 Adam Segal,1 Frederick Ruberg,1 Hans Meier-Ewert,1 Nancy T. Andrea,2 J. Mark Sloan,1,2 Kathleen T. Finn,1,2 Gheorghe Doros,4 Joan Blade,3 and Martha Skinner1. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients BLOOD, 20 OCTOBER 2011 _ VOLUME 118, NUMBER 16. From www.bloodjournal.org by guest on May 11, 2016.
- 120 - Raymond L. Comenzo, Evan Vosburgh, Rodney H. Falk, Vaishali Sanchorawala, Johann Reisinger, Simon Dubrey, Laura M. Dember, John L. Berk, Gorgun Akpek, Michael LaValley, Carl O'Hara, Charles F. Arkin, Daniel G. Wright, and Martha Skinner. Dose-Intensive Melphalan With Blood Stem-Cell Support for the Treatment of AL (Amyloid Light-Chain) Amyloidosis: Survival and Responses in 25 Patients. Blood, Vol 91, No 10 (May 15), 1998: pp 3662-3670. www.bloodjournal.org by guest on May 13, 2016.
- 121 -Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini G : Association of melphalan and high dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. 2004 Blood 103 :2936-2938

- 122 -DAVID H. VESOLE, MD, PHD; WALESKA S. PÉREZ, MPH; MARWAN AKASHEH, MD; CHRISTIAN BOUDREAU, PHD; DONNA E. REECE, MD; AND CHRISTOPHER N. BREDESON, MD, MSC, FOR THE PLASMA CELL DISORDERS WORKING COMMITTEE OF THE CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD AND MARROW TRANSPLANT RESEARCH. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Primary Systemic Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. Mayo Clin Proc. • July 2006;81(7):880-888 • www.mayoclinicproceedings.com
- 123-Ashutosh D. Wechalekar, Hugh J. B. Goodman, Helen J. Lachmann, Mark Offer, Philip N. Hawkins, and Julian D. Gillmore. National Amyloidosis Centre, Centre for Amyloidosis & Acute Phase Proteins, Department of Medicine (Hampstead Campus), Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemicAL amyloidosis. BLOOD, 15 JANUARY 2007 _ VOLUME 109, NUMBER 2. From www.bloodjournal.org by guest on May 24, 2016.
- 124- David C. Seldin, Elie B. Choufani, Laura M. Dember, Janice F.Wiesman, John L. Berk, Rodney H. Falk, Carl O'Hara, Salli Fennessey, Kathleen T. Finn, Daniel G.Wright, Martha Skinner,Vaishali Sanchorawala. Tolerability and Efficacy of Thalidomide for the Treatment of Patients with Light Chain–Associated (AL) Amyloidosis. Clinical Lymphoma Vol. 3, No. 4, 241-246,March 2003
- 125- Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Philip R. Greipp, Thomas E. Witzig, John A. Lust, Martha Q. Lacy, and Terry M. Therneau. Long-Term Survival (10 Years or More) in 30 Patients With Primary Amyloidosis. Blood, Vol 93, No 3 (February 1), 1999: pp 1062-1066. From www.bloodjournal.org by guest on May 27, 2016. For personal use only.

- 126- Giovanni Palladini, Angela Dispenzieri, Morie A. Gertz, Shaji Kumar, Ashutosh Wechalekar, Philip N. Hawkins, Stefan Schönland, Ute Hegenbart, Raymond Comenzo, Efstathios Kastritis, Meletios A. Dimopoulos, Arnaud Jaccard, Catherine Klersy, and Giampaolo Merlini. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. Downloaded from jco.ascopubs.org on May 16, 2016. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2012 American Society of Clinical Oncology.
127. AD. Cohen, 1 M. Liedtke, 2 E.C. Scott, 3 J.L. Kaufman, 4 H. Landau, 5 D.H. Vesole, 6 C. Gasparetto, 7 S. Lentzsch, 8 C.L. Gomes, 9 M. Rosenzweig, 10 V. Sanchowala, 11 D.D. Smith, 12 R. Comenzo, 13 B. Durie 14. Safety and efficacy of carfilzomib (CFZ) in previously-treated systemic light-chain (AL) amyloidosis. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia September 2015
- 128 Vaishali Sanchowala, Anthony C. Shelton, Stephen Lo, Cindy Varga, J. Mark Sloan, and David C. Seldin. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. BLOOD, 25 AUGUST 2016 x VOLUME 128, NUMBER 8