

Année: 2021

Thèse N°: 412

LES AMYLOSES CARDIAQUES :  
A propos de 13 cAs  
avec revue de la littérature

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

**Madame Sarra CHADLI**

*Née le 07 Septembre 1992*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Amyloses systémiques; Atteinte cardiaque; Thérapies ciblées

Membres du Jury :

**Monsieur Mohamed ADNAOUI**

Professeur de Médecine Interne

**Madame Mouna MAAMAR**

Professeur de Médecine Interne

**Madame Zoubida TAZI MEZALEK**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Hicham HARMOUCHE**

Professeur de Médecine Interne

**Madame Nawal DOGHMI**

Professeur de Cardiologie

**Madame Rabia BAYAHIA**

Professeur de Néphrologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

**Juge**



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**  
**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**  
Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS  
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

\*Enseignant militaire

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Réanimation médicale  
Pneumo ptisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo ptisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

\*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

#### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSCHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie

\*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr.EL HARTI Jaouad  
 Pr.EL JAOUADI Rachid \*  
 Pr.EL KABABRI Maria  
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr.EL KHLOUFI Samir  
 Pr.EL KORAICHI Alae  
 Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
 Pr.ERRGUIG Laila  
 Pr.FIKRI Meryem  
 Pr.GHFIR Imade  
 Pr.IMANE Zineb  
 Pr.IRAQI Hind  
 Pr.KABBAJ Hakima  
 Pr.KADIRI Mohamed \*  
 Pr.LATIB Rachida  
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr.MEDDAH Bouchra  
 Pr.MELHAOUI Adyl  
 Pr.MRABTI Hind  
 Pr.NEJJARI Rachid  
 Pr.OUBEJJA Houda  
 Pr.OUKABLI Mohamed \*  
 Pr.RAHALI Younes  
 Pr.RATBI Ilham  
 Pr.RAHMANI Mounia  
 Pr.REDA Karim \*  
 Pr.REGRAGUI Wafa  
 Pr.RKAIN Hanan  
 Pr.ROSTOM Samira  
 Pr.ROUAS Lamiaa  
 Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr.SALIHOUN Mouna  
 Pr.SAYAH Rochde  
 Pr.SEDDIK Hassan \*  
 Pr.ZERHOUNI Hicham  
 Pr.ZINE Ali \*

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr.BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
  
 Toxicologie  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Pharmacologie  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

\*Enseignant militaire

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\*Enseignant militaire

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b><u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u></b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\*Enseignant militaire

# *Dédicaces*

## ***À ma très chère Maman Ouafaa Marsil***

*Les mots ne sauraient exprimer tout l'amour que je te porte ni la gratitude infinie que je te dois.*

*Je n'aurai certainement pu rêver d'une mère plus aimante, attentionnée et à l'écoute plus que toi. Tu t'es toujours impliquée corps et âme dans ma vie, aussi bien personnelle que professionnelle, et je te remercie sincèrement pour ton investissement sans borne.*

*Tu seras toujours ma première référence dans la vie, mon plus grand modèle d'abnégation, de bonté, de générosité et de gentillesse. Je tâcherai du mieux que je peux d'honorer les principes et les nobles valeurs que tu m'as inculquées, en espérant de tout cœur ne jamais faillir à ton éducation.*

*Merci de m'avoir transmis ton sens du détail, c'est d'abord en t'observant que j'ai réalisé l'importance cruciale d'un travail consciencieux et méticuleux.*

*A travers toi, j'ai aussi compris qu'il fallait toujours exiger le maximum de soi-même et être dans la perpétuelle quête de l'excellence.*

*J'espère être à la hauteur de tes attentes et de tes enseignements.*

*Je te dédie ce travail en gage de mon admiration profonde et de mes sentiments les plus affectueux.*

## ***À mon très cher Papa El Mostafa Chadli***

*Je suis très heureuse de pouvoir enfin réaliser ton rêve de me voir diplômée de la faculté de Médecine.*

*Tu ne te lasses pas de me répéter quotidiennement à quel point tu es fier de moi, et je t'en suis réellement reconnaissante. Cela ne manque pas de me toucher en profondeur, à chaque fois.*

*Merci d'avoir toujours été aux petits soins, et d'avoir constamment veillé à satisfaire mes besoins afin que je ne puisse jamais manquer de rien.*

*Je te remercie également pour ton ouverture d'esprit remarquable. J'ai toujours vécu ma vie comme je l'entendais sans que tu n'aies jamais essayé d'être un frein à ma liberté, et c'est tout à ton honneur.*

*Ton impressionnant bagage culturel, ton sens critique et ta plume sont pour moi une véritable source d'inspiration.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour sincère et de ma profonde gratitude.*

## ***À la mémoire de mon très cher Papi Brahim Marsil***

*J'aurai tellement aimé que tu sois encore parmi nous. Cela me fend le cœur que tu ne puisses assister à ce jour, toi qui l'attendais tant.*

*Tu disais que tu avais pour coutume de me tenir par la main pour m'emmener à la maternelle et que tu étais tellement heureux d'assister à mon évolution, et ce, jusqu'aux dernières années de Médecine.*

*Depuis mon plus jeune âge, tu as été la personne qui m'a le plus souvent répété que le travail était sacré, qu'il fallait s'y donner de façon dévouée et sans relâche.*

*Je te suis profondément reconnaissante pour tes sages paroles que je garde précieusement en mémoire, en espérant de tout cœur ne pas te décevoir.*

*Merci d'avoir été un grand-père en or et probablement la meilleure personne que j'ai eu la chance de connaître, dotée de l'âme la plus pure qui soit.*

*Tu me manques plus que tout au monde.*

*J'espère que tu reposes en paix et je te dédie ce travail en gage de mon amour et de ma reconnaissance éternels.*

## ***À ma très chère grand-mère maternelle Khadija Ibrahimi***

*Je suis extrêmement heureuse et honorée de pouvoir t'offrir une petite parcelle de bonheur par le biais de la concrétisation de ce travail.*

*Tu as toujours été tellement investie durant tout mon parcours scolaire et universitaire et je ne saurai t'en remercier assez.*

*Je garderai toujours le doux souvenir de tes appels systématiques la veille de tout examen que j'ai pu passer, afin de me souhaiter une bonne chance et de me faire parvenir tes prières.*

*J'ai également le sourire aux lèvres en repensant à toutes ces heures pendant lesquelles tu m'as tenue compagnie en période de préparations. Tu m'offrais une présence rassurante qui prenait soin de ne faire aucun bruit tout en me rappelant gentiment à l'ordre dès que mon esprit divaguait.*

*Je te remercie de tout cœur de m'avoir tant inondée de ton amour, de ton affection et de ta bienveillance.*

*J'espère que cette thèse te sera source de fierté, je te la dédie en symbole de ma profonde gratitude et de mon amour incommensurable.*

## ***À ma grande sœur adorée Meriem Chadli***

*A toi qui a été tant de fois mon bouclier et mon refuge, d'une façon que nul autre ne peut comprendre, je te réitère ma profonde gratitude.*

*Tu es indubitablement la personne la plus forte et la plus courageuse que je connaisse, et je suis si fière d'être ta sœur. Merci d'être un exemple si précieux auquel je pourrai toujours m'accrocher.*

*Malgré la distance qui nous sépare, tu n'as jamais cessé d'être à mes côtés et je t'en remercie sincèrement.*

*Je suis sincèrement comblée de te savoir heureuse et épanouie là où tu es. Puisse ton bonheur être éternel, tu n'en mérites pas moins.*

*Je t'aime infiniment.*

## ***À ma petite sœur chérie Soukaina Chadli***

*A toi, mon amie-ennemie préférée, qui a tant pimenté mes journées, tu ne peux savoir à quel point ta présence me manque. Je te suis très reconnaissante pour ton soutien moral, ton écoute patiente, et tes paroles toujours pleines de réconfort.*

*Nous avons prouvé que malgré toutes les différences qui peuvent opposer deux caractères, une relation belle et solide est de mise quand le cœur y est.*

*Je suis tellement fière de toi et de tout ce que tu accomplis et il me tarde de te voir également concrétiser tes rêves.*

*Vois cette dédicace comme un verre que je lève à ton succès imminent...*

*Je t'aime de tout mon cœur.*

## ***À mon oncle maternel Mohammed Marsil***

*Je salue ta capacité à porter si bien la double casquette de l'homme à la fois le plus sage et le plus cool de la famille. Je te remercie de m'offrir constamment ta sagesse, tes analyses critiques et tes réflexions pleines de bon sens.*

*Tu as toujours su merveilleusement bien jouer le rôle de l'ami et du confident, et je te suis reconnaissante pour tous tes conseils qui m'ont guidée dans les moments difficiles et les périodes de doutes.*

## ***À ma tante Sabyne Marsil***

*Je te remercie pour ta gentillesse, ton sens de l'humour et tes chaleureux encouragements. Je me souviendrai toujours avec amusement des mille « M... ! » souhaités la veille de mes examens.*

## ***À ma cousine adorée Kenza Marsil,***

*Ma chère future consœur et merveilleuse petite étoile qui n'a jamais cessé de briller, je te dédie ce travail, célébrant à l'occasion notre passion commune.*

*Je suis très touchée par la confiance que tu me portes et j'espère être réellement à la hauteur de ton estime.*

## ***À mon cousin chéri Rayane Marsil,***

*Tu as toujours été et tu resteras mon chouchou et mon petit protégé.*

*Je te dédie ce travail en gage de tout mon amour et de mon affection.*

## ***À mes tantes Oumnia Dinia et Najlaa Smiyej***

*Vous avez toujours été comme de secondes mères, toujours présentes et prêtes à subvenir aux divers besoins de mes sœurs et de moi-même.*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour toute l'affection et le soutien que vous m'avez apporté durant les épreuves difficiles.*

## ***À la mémoire de cher oncle, Mokhtar Adel***

*Avec toi j'ai eu les entretiens les plus importants et marquants qui soient.*

*Tu avais l'unique capacité de voir le monde en profondeur, avec une sagesse digne de celle d'un moine.*

*Je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis en si peu de temps.*

*Ton départ a été une très grande perte pour moi, mais j'espère que ton âme a trouvé la tranquillité qu'elle mérite.*

## ***À ma chère grand-mère paternelle, Khadija Semlali***

*Je me souviendrais toujours de tes talents de conteuse à travers lesquels tu ne manquais jamais de me transmettre de belles leçons de vie.*

*Je te dédie cette thèse en gage de ma gratitude et de la réciprocity sincère de mes sentiments affectueux.*

## ***À la mémoire de mon cher grand-père paternel, Mohammed Chadli***

*L'image que je garde de toi est celle d'un grand-père aimant, attentionné et plein de gaieté. Je te remercie pour ton sourire qui s'illuminait toujours lorsque tu me voyais, j'en garde le plus beau des souvenirs.*

*Puisse ton âme reposer en paix.*

## ***À ma très chère Mahjouba Boutarbouch***

*You love to say that I'm your daughter and you've indeed always made me feel that way. It's been only few years, though I feel like I've known you forever.*

*I'm so grateful for the unspeakable beautiful and strong connection that we have. Thank you for always being there for me and offering me your unconditional love, moral support, pep talks and great advices.*

*You are such a blessing in my life.*

*I love to you the moon and back.*

## ***À ma petite Sofia Chiboub***

*Sache que je t'ai portée dans mes bras dès ta naissance et que je porterai dans mon cœur jusqu'à la fin de mes jours.*

*A l'instar de ta grande sœur, je promets d'être toujours là pour toi et de te protéger contre vents et marées.*

*Je te dédie ce travail en symbole de mon amour infini et de ma grande affection.*

***À minha família brasileira : Mariluce Bezerra, Marta Bezerra,  
Roberta Coutinho, Marcelo Bezerra e Avó Maria José Bezerra***

*Fiquei com vocês apenas por um mês, mas nossa relação permanecerá para sempre. É como se fizéssemos parte da mesma família.*

*Muito obrigada por todo el carinho e sua ayuda.*

*Amo muito vocês et espero vê-los em breve.*

***À ma sœur de cœur Maha Lemtiri***

*Nous avons grandi et évolué côte à côte, depuis la première année du collège jusqu'aux dernières années de la faculté de Médecine. Ensemble, nous avons traversé tant d'épreuves et partagé tant de choses. Un livre entier ne saurait dépeindre notre amitié à sa juste valeur.*

*Tu as toujours été une personne extraordinaire et je te remercie pour tout le bonheur que tu m'apportes. Je te souhaite beaucoup de chance dans le nouveau chemin que tu as entrepris.*

***À mi hermana Zineb Fassi Fehri***

*Je suis très heureuse d'avoir fait avec toi ce voyage exceptionnel à Cuba qui a nous a valu tant d'aventures et a scellé notre amitié à jamais.*

*Ta bonté et ta gentillesse sans égales font de toi cette personne sublime qu'on ne peut qu'adorer. Tu es rapidement devenue un pilier dans ma vie et je ne peux te remercier suffisamment pour toute la joie que tu instilles à mon quotidien.*

*Je trinque à notre belle relation, aux histoires passées et aux prochaines à venir. Te quiero con todo mi corazón.*

### ***À ma très chère amie Rim El Abboudi***

*Je te remercie pour ta constante bonne humeur, ton incroyable sens de l'humour et ton grain de folie. Je suis très heureuse de voir que notre amitié est restée toujours aussi forte malgré les années et la distance.*

*Tu es un véritable rayon de soleil dans ma vie.*

*Je t'aime.*

### ***À ma très chère amie Meryeme Bikri***

*Il me revient souvent à l'esprit nos multiples souvenirs hilarants du lycée, notamment les examens d'anglais que l'on préparait la veille au téléphone.*

*Et puis il y eut l'ère de la faculté avec ses challenges et montagnes russes émotionnelles ... Merci pour toutes ces années de partage, je suis si fière de notre belle amitié de longue date.*

### ***À ma très chère amie Rime Bouziane***

*J'aurai tant voulu que tu sois là aujourd'hui, toi qui m'as accompagnée de si près durant toutes ces années de médecine.*

*Danke schöne für deiner Liebe, Freundschaft und Vertrauen.*

*Viel Mut und Erfolg wünsche ich dir bei der Suche nach deinem Traumjob.*

### ***À mon très cher ami Kamal Majdoubi***

*Mon geek adoré, je te remercie pour ton amitié que je chéris tant.*

*Merci pour les deux mois de cohabitation pendant lesquels tu as veillé à ce que je ne meure pas de faim.*

*Je te suis également profondément reconnaissante pour les nombreuses fois où tu m'as sauvée du pétrin et pour toutes celles à venir...*

### ***À mon très cher ami Anas Bahij***

*Je te remercie sincèrement pour ton amitié sincère et fidèle, tu as toujours su être là quand il le fallait et comme il le fallait.*

*Je chéris également ces nombreux moments de folie et d'euphorie que nous avons vécus ensemble.*

### ***À mon cher ami Mahmoud El Gueddari***

*Je te remercie pour ton amitié qui m'est si chère.*

*Et merci aussi pour les mille et une Casa au Tapeo, notre éternel QG.*

*Ton unique sens de l'humour et nos afterworks me manquent beaucoup.*

### ***À mon cher ami Ilyass Touzani***

*Ton éternel optimisme et ta bonne humeur permanente sont uniques.*

*Merci pour tous les beaux moments que l'on a partagés, ainsi que pour toutes ces heures passées à décortiquer nos vies. Tu seras toujours mon conseiller particulier numéro 1.*

### ***À ma chère amie Fatine El Mechrafi***

*Je te remercie pour tes encouragements et tes innombrables attentions qui me touchent toujours en profondeur. Je suis heureuse que l'on ait préservé notre amitié depuis tant d'années.*

### ***À ma chère amie Yousra Mossadik***

*Je suis très heureuse et profondément reconnaissante d'être tombée sur une perle aussi rare dans mon milieu de travail. Tu es une personne digne de confiance, dotée d'un grand cœur et de nobles valeurs.*

*Je te remercie pour ton amitié fidèle et sincère, qui, j'espère, durera très longtemps.*

### ***À ma chère amie Salma Mechhor***

*Je te remercie pour tous les bons moments que l'on a partagés ensemble.*

*Je suis très heureuse que l'on ait emprunté un chemin similaire nous permettant de nous voir régulièrement.*

### ***À ma chère amie Yousra Dahou***

*Je te suis reconnaissante pour ton amitié sincère. Ton courage, ta persévérance et ta capacité de rebondir sont admirables.*

### ***À ma chère amie Faouz El Mansouri***

*Merci pour tous ces fous rires et ces belles soirées dont je garde de magnifiques souvenirs. Je te suis également reconnaissante pour ton hospitalité et ton accueil chaleureux lors de ce superbe séjour au Sénégal.*

### ***À mes chères amies Wissal Chentoufi et Meriem Zaouri,***

*Je ne pourrai jamais oublier cette 4ème année de médecine que vous avez marquée à l'encre indélébile. Ce fut sans nul doute l'année la plus folle, la plus festive et la plus joyeuse de mon existence.*

*Merci pour tous ces délires et ces soirées déjantées dont les mémorables souvenirs n'ont pas de prix à mes yeux.*

### ***À mon cher ami Sidi Mohamed El Mechrafi***

*Je te remercie pour tous ces cafés et diners à débattre inlassablement pendant des heures de sujets philosophiques et existentiels. Ton esprit perspicace ne cessera jamais de m'impressionner.*

### ***À Hamid Chiboub***

*C'est un privilège de te connaître et un plaisir de converser avec une personne aussi intellectuelle et cultivée que toi.*

*Je te remercie très sincèrement pour tes conseils pertinents qui m'ont été d'une grande aide.*

***To my dear friend Holly Ambrozic McKee***

*I've traveled quite a bit and met a whole bunch of people, but I've rarely been so deeply touched by someone I've known for only few weeks. Thank you for your friendship, your kindness and all your support.*

***To the roommate of a lifetime Oscar Barczewki***

*Thanks for all the delicious meals and the fun nights on your balcony. It's been such a blast.*

***To Pr Thomas Häüpl, Dr. Biljana Smiljoviksy, and the wonderful research team of Charité***

*It was a great honor and a dream come true working with you. Thank you for your humility, kindness and availability. I am extremely grateful for everything you have taught me, and I really hope that we will be able to collaborate soon.*

***À mon petit groupe d'externat : Rime Bouziane, Othman Bouzoubaa, Khalil Chafi, Rania Chafi, Ali Boussaid, Youssef Cherkaoui et Oumaima Chadili***

*Je suis vraiment reconnaissante d'avoir évolué à vos côtés. Ensemble, nous avons examiné nos premiers patients, dans un mélange de curiosité, de passion et d'enthousiasme. Notre bande phénoménale est l'un de mes meilleurs souvenirs de ces années de Médecine. Merci pour l'atmosphère joviale qui a tant égayé mes journées.*

## ***A ma promotion d'internat de 2018 « Black Friday »***

*Je suis heureuse de tous les obstacles que nous avons surmontés ensemble, avec courage, passion et solidarité. Je vous remercie pour votre esprit infailible de promo et je vous souhaite à tous beaucoup de bonheur et de succès.*

## ***À la famille de l'Association des Médecins Internes de Rabat,***

*C'est un immense honneur et une fierté absolue d'avoir intégré cette belle communauté dont le principal motto est de servir au mieux les patients et de toujours viser plus haut.*

*Le foyer qui nous réunit a toujours été un endroit unique à mes yeux, synonyme de partage scientifique, de convivialité et de pur bonheur.*

*Merci à tous les membres de l'AMIR qui font de cette association sa force et sa légende. Interne un jour, interne toujours.*

## ***Au service de Médecine interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat***

*Je suis plus qu'honorée et comblée d'avoir enfin rejoint ce temple de la science. Ma fidélité et mon respect vont à cette merveilleuse équipe, unique en son genre.*

*A mes chers amis Kaoutar Berrag, Lina Boualila, Sara Tadlaoui,  
Marouane Eddegdag, Maja Pesut, Zineb Agoumy, Omar Azizi, Yassine  
Haimeur, Imad El Berkani, Salim Chajai, Omar Kettani, Badria Zeino,  
Badra Idrissi, Meriem Karimi, Oriol Cunat, Duygu Atik,*

*A mes tantes maternelles Bahaa, Rajaa et Hanane Bennani.*

*A mon oncle paternel Farid Chadli et mes tantes paternelles Jamila,  
Bouchra, Soumia et Leila Chadli*

*A mes cousins Hanaa et Chifaa Adel, Rym et Lyna Bechekroun, Zineb et  
Kenza et Yassine Alaoui, Nassim Ait Oumghar, Sidi Mohammed  
Derouich*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.*

# *Remerciements*

## ***À mon très cher Maître et Rapporteur de thèse***

### ***Madame le Professeur Mouna Maamar***

*Il y a cinq ans, je vous ai vue pour la première fois donner un cours à la faculté de Médecine. L'impression magistrale que vous avez laissée en moi est restée à jamais gravée dans ma mémoire, et ce fut le début d'un tournant dans ma vie.*

*Car peu de temps après, j'ai été affecté au service de la Médecine A pour mon stage d'externat de 6<sup>ème</sup> année, au sein même de votre secteur. Ce passage a indéniablement changé mon choix de parcours professionnel, et tout mon destin par la même occasion.*

*Vous êtes vite devenue une grande source d'inspiration pour moi, tant sur le plan intellectuel, pédagogique, que humain. C'est essentiellement grâce à vous que j'ai réalisé ma passion pour la médecine interne et que j'ai suivi la voie exceptionnelle de l'internat. Rien que pour cela, je vous serai éternellement redevable.*

*C'est avec beaucoup d'émotion que je vous ai choisie comme rapporteur de ma thèse, à l'instar du mentor extraordinaire que vous avez été pour moi durant ces dernières années.*

*Merci infiniment pour vos précieux conseils, vos encouragements, votre écoute attentive, votre disponibilité et votre soutien indéfectible.*

*Avec mes sentiments les plus sincères, je peux vous assurer que ma fidélité vous sera toujours acquise, en toutes circonstances.*

***À mon très cher Maître et juge de thèse***

***Madame le Professeur Zoubida Tazi Mezalek***

*C'est pour un grand honneur de vous avoir comme membre de ce jury.*

*J'ai conscience de la chance incommensurable que j'ai de profiter de votre érudition, expérience et expertise au quotidien. C'est avec beaucoup d'intérêt que j'écoute et prends note de tout ce que vous avez à dire.*

*Je vous remercie pour votre encadrement rapproché, vos analyses pointues et vos critiques constructives. Je vous suis également très reconnaissante pour tout le temps que vous m'accordez et la patience avec laquelle vous répondez à mes innombrables questions, malgré vos occupations professionnelles.*

*Votre savoir-être et savoir-faire font de vous un chef d'exception et un leader hors-pair. Je salue sincèrement votre noblesse d'âme qui vous vaut l'admiration et le respect de tous.*

*Je suis aussi très touchée par toute l'aide que vous m'avez apportée à diverses occasions et pour laquelle je ne saurais vous remercier assez.*

*J'espère être digne de votre confiance et à la hauteur de votre investissement.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma plus haute estime.*

***À mon très cher Maître et juge de thèse***

***Monsieur le Professeur Hicham Harmouche***

*Je suis plus qu'honorée de pouvoir vous compter parmi les membres du jury de cette thèse.*

*C'est un véritable bonheur et un réel privilège de travailler sous votre tutelle et de pouvoir apprendre de vos impressionnantes compétences professionnelles qui font votre prestigieuse réputation.*

*Vos perpétuels encouragements me vont droit au cœur. Vous cherchez sans cesse à me pousser vers l'avant, ce qui est pour moi une grande source de motivation.*

*Je suis profondément touchée par l'intérêt bienveillant que vous me portez depuis mon stage d'externat de 6<sup>ème</sup> année. Vous m'avez fait l'immense honneur de me prêter votre propre référentiel d'infectiologie pour la préparation du concours d'internat, chose que je ne saurai oublier.*

*Je vous remercie très sincèrement pour votre accueil toujours si chaleureux, convivial et fort aimable qui me donne à chaque fois la sensation d'avoir intégré la plus belle des familles.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon estime les plus sincères.*

***À mon Maître et Président de thèse***

***Monsieur le Professeur Mohammed Adnaoui***

***Chef de service de Médecine interne et Doyen de la faculté de  
Médecine et de Pharmacie de Rabat***

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette  
thèse.*

*Je vous suis très sincèrement reconnaissante de l'aide que vous m'avez  
apportée, me permettant ainsi de mener à terme ce travail aujourd'hui.*

*Votre savoir, vos compétences et votre expérience dans le domaine de la  
médecine interne sont plus qu'admirables.*

*Nous estimons que votre présence dans ce jury sera source de critiques qui  
enrichiront certainement ce travail.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de mes vifs remerciements  
et de ma haute considération.*

***À mon Maître et juge de thèse***

***Madame le Professeur Nawal Doghmi***

***Professeur de Cardiologie à la faculté de Médecine et de  
Pharmacie de Rabat***

*Vous avez accepté avec une grande amabilité de siéger parmi le jury de  
cette thèse.*

*Votre expérience et votre analyse critique seront fortement utiles dans  
l'évaluation de ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance sincère.*

***À mon Maître et juge de thèse***

***Madame le professeur Rabia Bayahia***

***Professeur et Chef de service de Néphrologie à la faculté de  
Médecine et de Pharmacie de Rabat***

*C'est un grand honneur que de vous compter parmi les membres de ce  
jury.*

*Je vous remercie sincèrement de la cordialité de votre accueil ainsi que de  
l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail.*

*Je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma sincère  
gratitude.*

## ***Liste des abréviations***

**99mTc-DPD** : 99-Technétium diphosphates

**AA** : Amylose à protéine sérique amyloïde A

**ACE** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

**AEF** : Amyloid enhancing factor

**AGel** : Amylose à Gelsoline.

**AHA** : American Heart Association

**AL** : Amylose à chaînes légères d'immunoglobulines

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ApoA-I** : Amylose à Apolipoprotéine I

**ApoA-II** : Amylose à Apolipoprotéine II

**ApoA-IV** : Amylose à Apolipoprotéine IV

**ApoE** : Apolipoprotéine E

**ARA-II** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

**ARN** : Acide ribonucléique

**ASAT** : Aspartame aminotransférase

**ATTR** : Amylose à Transthyrétine

**ATTR-m** : ATTR mutée

**ATTR-wt** : ATTR sauvage ou wild type

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**BGSA** : Biopsie des glandes salivaires accessoires

**BNP** : Brain natriuretic peptide

**CL** : Chaines légères

<b>CRAB</b>	: Calcium elevation -Renal dysfunction –Anemia - Bone disease
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>D-VCd</b>	: Association daratumumab-bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone
<b>DCI</b>	: Défibrillateur implantable
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>dFLC</b>	: Différence de concentration des chaînes légères libres sériques
<b>ECG</b>	: Électrocardiogramme
<b>ECV</b>	: Volume extracellulaire
<b>EGCG</b>	: Epigallocatechine-3-gallate
<b>ETT</b>	: Échographie transthoracique
<b>FAP</b>	: Neuropathies amyloïdes familiales
<b>FDA</b>	: Food and Drugs Administration
<b>FEVG</b>	: Fraction d'éjection du ventricule gauche
<b>GAGs</b>	: Glycosaminoglycanes
<b>GCS</b>	: Score de Glasgow
<b>GGT</b>	: Gamma-GT
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>HE</b>	: Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine
<b>HLA</b>	: Human Leucocyte Antigen
<b>Hs-TnT</b>	: Troponine ultrasensible
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IF</b>	: Immunofluorescence
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A

<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IL-1</b>	: Interleukine-1
<b>IL-6</b>	: Interleukine-6
<b>IMiDS</b>	: Traitements immunomodulateurs
<b>IRCT</b>	: Insuffisance rénale chronique au stade terminal
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LAA</b>	: Appendice auriculaire gauche
<b>LECT-2</b>	: Leukocyte chemotactic factor-2
<b>MD</b>	: Melphalan-dexaméthasone
<b>MGUS</b>	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
<b>MIBG</b>	: Métaïodobenzylguanidine
<b>MP</b>	: Melphalan-prednisone
<b>MV</b>	: Valve mitrale
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal pro Brain natriuretic peptide
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association
<b>PAD</b>	: Pression artérielle diastolique
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>PAS</b>	: Pression artérielle systolique
<b>PR</b>	: Polyarthrite rhumatoïde
<b>RC</b>	: Rouge Congo

<b>RSA</b>	: Rouge Sirius Amylose
<b>RTU</b>	: Recommandation temporaire d'utilisation
<b>SAA</b>	: Serum amyloid A
<b>SAP</b>	: Serum amyloid P component
<b>SSA</b>	: Amylose systémique sénile
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positrons
<b>Ti</b>	: Temps d'inversion
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor necrosis factor alpha
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TTR</b>	: Transthyréline
<b>TUDCA</b>	: Acide tauro-ursodéoxycholique
<b>VCd</b>	: Association bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone
<b>VD</b>	: Ventricule droit
<b>VG</b>	: Ventricule gauche
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b><math>\beta</math>2M</b>	: Bêta 2-microglobuline
<b><math>\kappa</math></b>	: Kappa
<b><math>\lambda</math></b>	: Lambda

## ***Liste des illustrations***

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Schéma représentant la synthèse des protéines .....	10
<b>Figure 2</b> : Fibre amyloïde en microscopie électronique .....	13
<b>Figure 3</b> : Structure en feuillets $\beta$ plissés .....	14
<b>Figure 4</b> : Vue tridimensionnelle du composant amyloïde P .....	15
<b>Figure 5</b> : Vue tridimensionnelle d'un Glycosaminoglycane .....	16
<b>Figure 6</b> : Vue tridimensionnelle d'une apolipoprotéine E .....	17
<b>Figure 7</b> : Schéma représentant la formation des fibres amyloïdes à partir d'un précurseur protéique ayant subi des altérations pathologiques .....	21
<b>Figure 8</b> : Différentes phases de la fibrillogénèse .....	23
<b>Figure 9</b> : Schéma représentant le processus de la fibrillogénèse .....	23
<b>Figure 10</b> : Thrombus intracardiaque au niveau de l'appendice auriculaire gauche (LAA), au regard de la valve mitrale (MV), chez un patient ayant une amylose cardiaque de type AL...30	
<b>Figure 11</b> : Vue en microscopie optique de dépôts amyloïdes glomérulaires .....	33
<b>Figure 12</b> : Vue en microscopie optique des dépôts amyloïdes au niveau des membranes basales tubulaires (à gauche) avec biréfringence jaune-vert sous lumière polarisée (à droite), (Helmut Rennke, 2013). .....	33
<b>Figure 13</b> : Vue en microscopie optique des dépôts amyloïdes au niveau des parois vasculaires, avec un glomérule épargné, (Helmut Rennke, 2013).....	34
<b>Figure 14</b> : Macroglossie importante chez un patient ayant une amylose AL, empêchant l'occlusion de la cavité buccale .....	37
<b>Figure 15</b> : Purpura péri-orbitaire sous forme d'ecchymoses chez deux patients ayant une amylose AL. (Iconographie du service de Médecine interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat) 38	
<b>Figure 16</b> : Purpura sous forme de stries chez un patient suivi pour une amylose AL. (Iconographie du service de Médecine interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat) .....	38
<b>Figure 17</b> : Mains pseudo-rhumatoïdes .....	40
<b>Figure 18</b> : Signe de l'épaulette .....	41
<b>Figure 19</b> : Manifestations conjonctivales. (a) : tuméfactions amyloïdes conjonctivales. (b) : infiltration conjonctivale nodulaire associée à une hémorragie sous-conjonctivale spontanée.....	43
<b>Figure 20</b> : Atteintes des différents organes et tissus dans le cadre d'une amylose systémique .....	44
<b>Figure 21</b> : ECG d'un patient ayant une amylose cardiaque, objectivant une absence d'onde R dans les dérivations précordiales droites et un microvoltage dans les dérivations standards.....	47
<b>Figure 22</b> : Hypertrophie des parois cardiaques, du septum inter-auriculaire et des valves auriculo-ventriculaires ; dilatation auriculaire avec aspect de petits ventricules ; aspect granité et brillant du myocarde ; lame d'épanchement péricardique .....	50

<b>Figure 23 :</b> Doppler transmitral montrant une onde E proéminente avec une décélération rapide indiquant un profil restrictif. L'onde A est petite, caractéristique d'une insuffisance atriale .....	51
<b>Figure 24 :</b> Image échocardiographique montrant un strain global altéré avec un strain régional diminué en région basale et conservé en région apicale .....	52
<b>Figure 25 :</b> Séquence CINE montrant une hypertrophie symétrique du VG à FE conservée, classique de l'amylose cardiaque .....	53
<b>Figure 26 :</b> Rehaussement sous-endocardique diffus typique de l'amylose cardiaque .....	55
<b>Figure 27 :</b> Rehaussements atypiques de cœurs amyloïdes : sous-endocardique focal (gauche), sous-épiscardique (milieu), transmural (droite) .....	55
<b>Figure 28 :</b> (a) : Patient ayant une amylose cardiaque présentant des taux significativement élevés de T1 natif (1562 ms) et ECV (63%). (b) : Patient ayant une insuffisance cardiaque non liée à l'amylose avec un T1 à 1291 ms et ECV à 27% .....	56
<b>Figure 29 :</b> Images en T2 mapping montrant des valeurs de T2 plus élevées en cas d'amylose cardiaque de type AL (78ms), comparativement à une amylose à TTR (52ms) et à une cardiopathie non amyloïde (45ms) .....	57
<b>Figure 30 :</b> Segmentation des territoires myocardiques selon l'American Heart Association (AHA) .....	58
<b>Figure 31 :</b> Fixation cardiaque à la scintigraphie aux biphosphonates selon les grades visuels de Perugini. Grade 0 : pas de fixation cardiaque avec fixation osseuse normale. Grade 1 : fixation cardiaque plus faible que la fixation osseuse. Grade 2 : fixation cardiaque modérée similaire à la fixation osseuse. Grade 3 : fixation cardiaque intense avec atténuation de la fixation osseuse [315].....	59
<b>Figure 32 :</b> TEP au 18F-flobetaben (colonne gauche), Scanner low-dose (colonne du milieu) et TEP-scanner (colonne de droite). A : amylose AL ; B: amylose ATTR; C: cardiomyopathie hypertensive .....	62
<b>Figure 33 :</b> Coloration des fibres amyloïdes au rouge Congo sous lumière claire (gauche) avec biréfringence jaune-vert à la lumière polarisée (droite) .....	66
<b>Figure 34 :</b> Technique de Wright : disparition de la couleur rouge brique des dépôts amyloïdes dans le cadre d'une amylose AA .....	67
<b>Figure 35 :</b> Technique de typage des amyloses par protéomique .....	69
<b>Figure 36 :</b> Exemple d'une identification de protéines amyloïdes par typage protéomique ..	70
<b>Figure 37 :</b> Processus de formation de fibres amyloïdes à partir d'un clone d'immunoglobulines dans l'amylose AL .....	72
<b>Figure 38 :</b> Survie de 517 patients français selon le score de la Mayo Clinic modifié .....	76
<b>Figure 39 :</b> Formation des fibres amyloïdes à partir des monomères instables d'une transthyrétine dénaturée .....	77
<b>Figure 40 :</b> Hétérogénéité phénotypique de l'amylose ATTR selon le génotype .....	78

<b>Figure 41</b> : Dépôts vitréens dans le cadre d'une amylose héréditaire .....	79
<b>Figure 42</b> : Signe de Popeye chez un patient ayant une amylose sénile .....	81
<b>Figure 43</b> : Études évaluant le daratumumab dans l'amylose AL réfractaire/récidivante ou nouvellement diagnostiquée. (*): essais cliniques dans l'amylose réfractaire/récidivante. (**): essais cliniques dans l'amylose nouvellement diagnostiquée.....	97
<b>Figure 44</b> : Mécanismes d'action des différents agents thérapeutiques utilisés dans l'amylose ATTR.....	103
<b>Figure 45</b> : Nombre de cas d'amylose cardiaque par an.....	116
<b>Figure 46</b> : Prévalence de l'amylose cardiaque. ....	117
<b>Figure 47</b> : Répartition du sexe des patients. ....	117
<b>Figure 48</b> : Tableau d'insuffisance cardiaque droite à l'admission. ....	120
<b>Figure 49</b> : Différentes anomalies échocardiographiques observées. ....	122
<b>Figure 50</b> : Différentes anomalies à l'imagerie par résonance magnétique observées. ....	123
<b>Figure 51</b> : Types d'amylose systémique. ....	124
<b>Figure 52</b> : Pourcentage de plasmocytose médullaire dans le cadre d'une amylose AL. ....	128
<b>Figure 53</b> : Différents protocoles de chimiothérapie indiqués chez les patients ayant une amylose AL.....	131

### **Liste des tableaux**

<b>Tableau I</b> : Liste des protéines amyloïdes et de leurs précurseurs protéiques avec les types et tropismes des amyloses engendrées .....	12
<b>Tableau II</b> : Liste des pathologies fortement associées à l'amylose AA rapportées dans une revue systématique de 2020 .....	84
<b>Tableau III</b> : Différents types d'amylose cardiaque selon les protéines impliquées .....	85
<b>Tableau IV</b> : Symptômes cliniques rapportés dans notre série.....	119
<b>Tableau V</b> : Principales données biologiques des patients.....	126
<b>Tableau VI</b> : Dosage des chaînes légères chez les patients ayant une amylose AL. ....	127

# ***Sommaire***

<b>I. Introduction</b> .....	1
<b>II. Historique</b> .....	4
<b>III. Physiopathologie</b> .....	8
A. Structure physiologique des protéines.....	9
B. Composition de la substance amyloïde.....	10
1. Composant fibrillaire.....	11
1.1. Précurseur protéique.....	11
1.2. Structure fibrillaire.....	13
2. Composant non fibrillaire.....	14
2.1. Composant amyloïde P.....	14
2.2. Glycosaminoglycanes.....	15
2.3. Apolipoprotéine E.....	16
2.4. Amyloid enhancing factor (AEF).....	17
C. Fibrillogénèse.....	18
1. Mécanismes altérant les précurseurs protéiques.....	18
1.1. Augmentation de la concentration d'une protéine normale.....	18
1.2. Polymorphisme.....	19
1.3. Mutations.....	19
1.4. Protéolyse.....	20
2. Étapes de la fibrillogénèse.....	21
2.1. Phase de latence.....	22
2.2. Phase de croissance.....	22
D. Tropisme des dépôts amyloïdes.....	24
<b>IV. Présentations cliniques</b> .....	25
A. Manifestations cardiaques.....	26
1. Manifestations générales.....	26
1.1. Signes fonctionnels.....	26
1.2. Signes physiques.....	27
2. Troubles du rythme et de la conduction.....	28

3.	Atteinte péricardique .....	29
4.	Atteintes thrombo-emboliques.....	29
4.1.	Thromboses intracardiaques .....	29
4.2.	Manifestations emboliques .....	30
5.	Atteinte de la microcirculation.....	31
B.	Manifestations extra-cardiaques .....	32
1.	Manifestations rénales .....	32
1.1.	Atteinte glomérulaire.....	32
1.2.	Atteinte tubulo-interstitielle.....	33
1.3.	Atteinte vasculaire.....	34
2.	Manifestations neurologiques .....	34
2.1.	Atteinte du système nerveux périphérique .....	34
2.2.	Atteinte du système nerveux autonome.....	35
2.3.	Atteinte du système nerveux central .....	36
3.	Manifestations cutanéomuqueuses.....	37
3.1.	Macroglossie .....	37
3.2.	Purpura.....	38
3.3.	Autres lésions.....	39
4.	Manifestations digestives.....	39
5.	Manifestations otéo-articulaires et musculo-tendineuses .....	40
6.	Manifestations pleuro-pulmonaires.....	41
7.	Manifestations hématologiques.....	42
8.	Manifestations oculaires .....	43
V.	Examens complémentaires .....	45
A.	Électrocardiogramme.....	46
B.	Biomarqueurs cardiaques .....	48
C.	Imagerie.....	50
1.	Échographie cardiaque transthoracique.....	50
2.	Imagerie par résonance magnétique cardiaque .....	52
2.1.	Séquences morphologiques.....	53

2.2.	Séquences fonctionnelles.....	53
2.3.	Séquences de viabilité .....	54
2.4.	Séquences de relaxométrie .....	55
3.	Scintigraphie au <sup>123</sup> I-MIBG .....	58
4.	Scintigraphie aux dérivés phosphatés.....	59
5.	TEP-scanner .....	61
<b>VI.</b>	<b>Histologie.....</b>	<b>63</b>
A.	Site de la biopsie.....	64
B.	Méthodes de coloration.....	65
C.	Méthodes de typage .....	67
1.	Typage par la technique de Wright .....	67
2.	Typage par immunomarquage .....	67
3.	Typage par protéomique .....	68
<b>VII.</b>	<b>Principaux types d'amylose cardiaque.....</b>	<b>71</b>
A.	Amylose AL .....	72
B.	Amylose ATTR .....	76
1.	Amylose ATTR héréditaire .....	77
2.	Amylose ATTR sénile .....	80
C.	Amylose AA.....	81
D.	Autres.....	84
<b>VIII.</b>	<b>Principes thérapeutiques.....</b>	<b>86</b>
A.	Traitement symptomatique.....	87
B.	Traitement spécifique.....	88
1.	Amylose AL.....	88
1.1.	Chimiothérapies conventionnelles .....	89
1.2.	Traitement intensif avec autogreffe de cellules souches .....	89
1.3.	Traitements immunomodulateurs.....	90
1.4.	Inhibiteurs du protéasome.....	91
1.5.	Anticorps monoclonaux.....	95
1.6.	Inhibiteur de BCL-2 .....	97

2.	Amyloses ATTR .....	98
2.1.	Arrêt de la synthèse de la transthyrétine.....	98
2.2.	Stabilisation du tétramère de la transthyrétine.....	101
2.3.	Destruction des fibrilles.....	103
3.	Amylose AA .....	104
3.1.	Mesures générales .....	104
3.2.	Thérapies ciblées.....	105
<b>IX.</b>	<b>Matériel et Méthodes</b> .....	<b>109</b>
A.	Type d'étude.....	110
B.	Critères d'inclusion.....	110
C.	Critères d'exclusion .....	110
D.	Collection de données .....	111
1.	Épidémiologie : .....	111
2.	Clinique.....	111
2.1.	Antécédents médicaux.....	111
2.2.	Symptomatologie clinique .....	111
2.3.	Examen clinique.....	111
3.	Examens complémentaires .....	112
3.1.	Électrocardiogramme .....	112
3.2.	Biomarqueurs cardiaques.....	112
3.3.	Échographie cardiaque transthoracique.....	112
3.4.	Imagerie par résonance magnétique cardiaque .....	113
3.5.	Scintigraphie osseuse .....	113
4.	Histologie et typage.....	113
5.	Bilan étiologique et de retentissement.....	113
6.	Traitement et évolution.....	114
<b>X.</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>115</b>
A.	Épidémiologie.....	116
1.	Prévalence .....	116
2.	Âge .....	117

3. Sexe .....	117
B. Clinique .....	118
1. Antécédents médicaux.....	118
2. Symptômes cliniques.....	118
3. Examen physique .....	119
3.1. Examen général.....	119
3.2. Examen cardiovasculaire .....	120
3.3. Examen des autres appareils .....	120
C. Examens complémentaires .....	121
1. Électrocardiogramme .....	121
2. Biomarqueurs cardiaques.....	121
3. Radiographie thoracique.....	121
4. Échographie cardiaque transthoracique.....	122
5. Imagerie par résonance magnétique cardiaque .....	123
6. Scintigraphie osseuse.....	124
D. Histologie et typage .....	124
E. Bilan étiologique et de retentissement .....	125
F. Traitement et évolution .....	130
1. Traitement symptomatique .....	130
2. Traitement spécifique et survie .....	130
2.1. Amylose AL.....	130
2.2. Amylose ATTR.....	132
2.3. Amylose AA .....	132
<b>XI. Discussion .....</b>	<b>133</b>
A. Épidémiologie.....	134
1. Prévalence .....	134
2. Âge .....	134
3. Sexe .....	135
B. Clinique .....	136
1. Manifestations cardiaques.....	136

2. Manifestations extracardiaques.....	137
C. Examens complémentaires.....	139
1. Électrocardiogramme .....	139
2. Biomarqueurs cardiaques.....	140
3. Radiographie thoracique.....	141
4. Échographie cardiaque transthoracique.....	141
5. Imagerie par résonance magnétique cardiaque .....	143
D. Histologie et typage .....	144
E. Types d'amylose et étiologies .....	145
F. Traitement et évolution .....	146
<b>XII. Conclusion.....</b>	<b>150</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>154</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>158</b>

# ***I. Introduction***

L'amylose est une entité de maladies de surcharge et de repliement protéique, caractérisée par l'accumulation extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles qui se déposent dans les différents tissus et organes. Elle peut être aussi bien héréditaire ou acquise, isolée ou associée à des pathologies sous-jacentes qu'elle complique.

On distingue plusieurs types d'amyloses selon le tropisme localisé ou systémique, et selon la nature de la protéine amyloïde mise en cause. Il existe à ce jour une trentaine de protéines impliquées, les principales étant :

- Les chaînes légères d'immunoglobulines Kappa ( $\kappa$ ) et Lambda ( $\lambda$ ) de l'amylose primitive AL.
- La protéine amyloïde sérique A ou serum amyloid A (SAA) de l'amylose secondaire AA.
- La transthyrétine de l'amylose ATTR héréditaire et sénile.

Plus de 85% des amyloses sont représentées par ces trois types, qui sont responsables d'une grande hétérogénéité clinique et biologique, avec des tableaux pouvant se chevaucher entre les différentes formes d'amyloses. La toxicité des dépôts amyloïdes se traduit le plus souvent par une hypertrophie et dysfonction d'organes, les plus fréquemment touchés étant les reins, le système nerveux, le foie, le tube digestif et le cœur. L'atteinte cardiaque est la plus grave, car pouvant engager rapidement le pronostic vital.

Malgré une meilleure connaissance de la maladie depuis une dizaine d'années, l'errance diagnostique reste fréquente. D'évolution longtemps silencieuse, l'amylose cardiaque est généralement découverte tardivement à un stade avancé de la maladie, d'où l'importante mortalité engendrée. Il existe donc un enjeu pronostique majeur à poser rapidement le diagnostic afin de prévenir

l'altération irréversible de la fonction cardiaque et le décès qui en résulte. Le diagnostic de certitude repose idéalement sur l'étude anatomopathologique d'une biopsie endomyocardique. Cependant, celle-ci étant rarement pratiquée en routine clinique, l'amylose cardiaque est le plus souvent confirmée en présence d'un tableau clinico-bio-radiologique évocateur, associé à la preuve histologique de dépôts amyloïdes systémiques.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et très variable. Elle dépend du type d'amylose, des différentes atteintes d'organes et de leur sévérité, de la pathologie sous-jacente, ainsi que du terrain du patient.

L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et morphologiques des patients atteints d'amylose cardiaque, ainsi que d'évaluer leur survie et leur évolution, comparativement aux données de la littérature.

## ***II. Historique***

**1842** : au cours des autopsies de patients ayant une tuberculose et syphilis, *Carl Rokitansky* remarque la présence, au niveau hépatique et splénique, d'une infiltration inconnue, qu'il décrit comme étant « lardacée » et « cireuse » [1].

**1854** : l'anatomopathologiste Berlinois *Rudolf Virchow* crée le terme « amylose » pour désigner une substance observée dans les tissus animaux, ayant des affinités morphologiques et tinctoriales communes avec l'amidon, convaincu qu'elle était composée d'hydrates de carbones, intermédiaires entre l'amidon et la cellulose. Bien que sa nature protéique ait été ultérieurement reconnue, le nom d'amylose lui est resté [2].

**1856** : la première amylose primitive a probablement été décrite par *Wilks*, qui a rapporté le cas d'un patient ayant une infiltration viscérale cireuse, en l'absence de tuberculose, de syphilis, ou d'ostéomyélite [3].

**1857** : *Virchow* relate les résultats d'une patiente décédée d'amylose systémique. L'infiltration amyloïde ayant été mise en évidence au niveau rénal, hépatique, cardiaque, pulmonaire et vasculaire [4].

**1859** : *Carl Friedrich* et *August Kekulé* démontrent l'absence d'hydrates de carbones dans la substance amyloïde, récusant ainsi l'hypothèse de *Virchow*. Ils concluent que l'amylose n'est pas composée de cellulose ni de substances voisines, mais de plusieurs protéines ayant une configuration spécifique et des propriétés identiques [3].

**1867** : *Weber* détecte une amylose chez une patiente ayant un myélome multiple. Les dépôts amyloïdes ont été retrouvés au niveau cardiaque, rénal et splénique [3].

**1875** : *Cornil, Heschl et Jurgens* rapportent, indépendamment, que les dépôts amyloïdes se colorent en violet par du méthyle. Cette méthode fut utilisée pendant de nombreuses années pour mettre en évidence l'amylose [1].

**1883** : *Balser* décrit pour la première fois une amylose localisée, au niveau trachéo-bronchique [5].

**1922** : *Bennhold* utilise la coloration au Rouge Congo, introduite depuis 1886, pour mettre en évidence les dépôts amyloïdes [6].

**1927** : *Divry* suspecte que l'amylose détient une organisation structurale non visible en microscopie optique. Il décrit la biréfringence jaune-vert à la lumière polarisée, puis observe le même phénomène de réfraction dans les dépôts expérimentaux d'amylose chez la souris, que dans des plaques séniles présentes dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il en conclut que ces deux substances possèdent une structure semblable [6].

**1932** : *Osterag* rapporte pour la première fois une forme héréditaire d'amylose, après avoir observé une atteinte rénale amyloïde touchant des patients de la même famille. Andrade s'intéresse particulièrement à cette forme d'amylose qu'il étudie en détail dans le début des années 50 [7,8].

**1956** : *Cohen et Calkins* confirment, par le biais des premières études en microscopie électronique, qu'il existe différentes formes d'amylose et que toutes ont la même organisation structurale. Ils démontrent également la présence d'une protéine constamment associée aux fibrilles amyloïdes, dite composant P [9].

**1965** : *Rune Andersson* découvre une amylose familiale chez des cousins suédois présentant une neuropathie périphérique [10]. Plusieurs cas similaires ont été rapportés en Suède, mais aussi au Portugal et au Japon, menant à la découverte de l'amylose à TTR [3].

**1972 :** *Levin et al* identifient chez un patient ayant une fièvre méditerranéenne familiale, une séquence d'acides aminés constituant près de la moitié des fibrilles amyloïdes, qu'ils ont pu confirmer auprès de trois autres patients atteints d'amylose secondaire. Ils ont nommée cette protéine A, car issue du clivage du SAA physiologique [11].

**1980 :** la structure en feuillets  $\beta$  plissés de la substance amyloïde a été objectivée à l'examen cristallographique aux rayons X. *Glennner*, qui a tant contribué à la connaissance de l'amylose, propose le terme de  $\beta$  fibrillose, qui ne sera malheureusement pas retenu [12].

**1985 :** *Geyjo et al* rapportent une nouvelle forme de protéine amyloïde associée aux hémodialysés chroniques et l'identifient à  $\beta$ 2 microglobuline [13].

# ***III. Physiopathologie***

## A. Structure physiologique des protéines

Les protéines sont des macromolécules constituées de différents acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptiques. Leur synthèse se fait en plusieurs étapes aboutissant à différentes structures (Figure 1) [14–16] :

- **la structure primaire** : elle correspond à la séquence linéaire des 20 différents acides aminés de la protéine, résultant de la traduction de la séquence des nucléotides correspondants dans le gène. Le premier acide aminé de la séquence possède une extrémité amine libre, dite N-terminale. Parallèlement, le dernier acide aminé possède une extrémité carboxylate libre, dite C-terminale.

- **la structure secondaire** : elle correspond au repliement local de la structure primaire de la protéine, soit à la rotation des atomes des acides aminés les uns par rapport aux autres. A partir des liaisons hydrogènes entre les groupements  $-NH$  et  $C=O$  des parties invariantes des acides aminés, deux principaux types de repliement sont possibles sous forme de :

- Hélices, dont l'hélice  $\alpha$  est de loin la plus fréquente, et où la chaîne carbonée pivote d'un tour par rapport à elle-même, une fois tous les 4 acides aminés environ.

- Feuillet, dits feuillet  $\beta$  ou feuillet plissés, où les chaînes polypeptidiques se replient les unes à côté des autres, dans le même sens (feuillet  $\beta$  parallèle), ou plus souvent, en sens opposés (feuillet  $\beta$  antiparallèle).

- **la structure tertiaire** : elle correspond au repliement de la structure secondaire dans l'espace. Elle résulte de la liaison entre des acides aminés de la même chaîne polypeptidique, mais non voisins dans la structure primaire, ce qui donne à la protéine une forme tridimensionnelle.

- **la structure quaternaire** : elle correspond à l'association des chaînes polypeptidiques repliées. Chacune de ces chaînes est appelée monomère ou sous-**unité**. Les liaisons se font entre des acides aminés de chaînes différentes, unies en une seule molécule, l'ensemble formant un oligomère ou un polymère protéique.

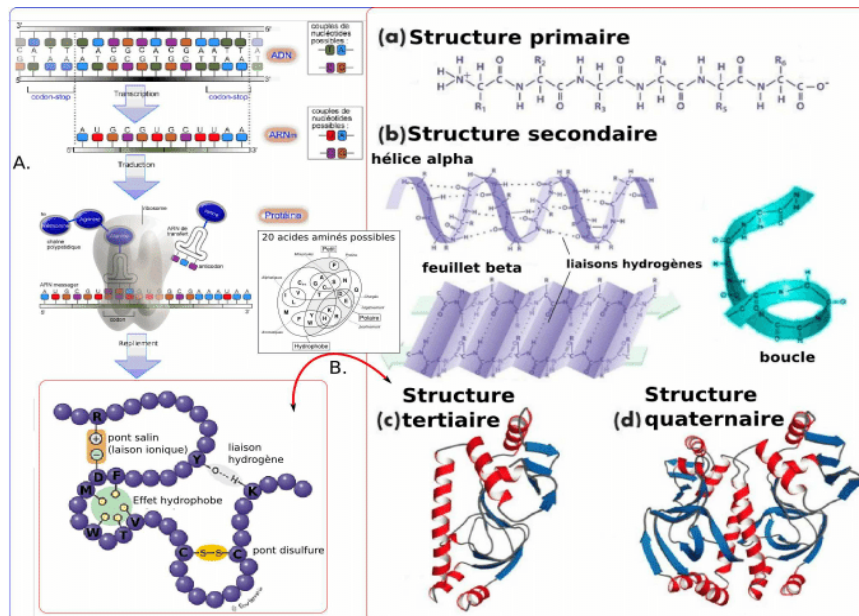


Figure 1 : Schéma représentant la synthèse des protéines [17].

## B. Composition de la substance amyloïde

L'analyse biochimique de la substance amyloïde extraite de tissus a montré qu'elle comporte :

- **un composant fibrillaire (90%)**, dérivant de précurseurs protéiques et déterminant le type d'amylose.
- **un composant non fibrillaire (10%)**, commun à toutes les amyloses, fait de protéines constantes de la matrice : une glycoprotéine nommée le composant P, une apolipoprotéine E, des glycosaminoglycanes sulfatés et l'amyloid enhancing factor [18].

## **1. Composant fibrillaire**

### **1.1. Précurseur protéique**

Toute substance amyloïde est issue d'un précurseur protéique initial constitué, soit d'une protéine circulante, pour les amyloses systémiques, soit d'une protéine produite localement, dans le cadre des amyloses localisées.

Anormaux dans leur structure et/ou concentration, ces précurseurs font l'objet d'altérations pathologiques, héréditaires ou acquises, survenant dans un contexte clinique favorisant la formation de fibres amyloïdes [19].

Une trentaine de précurseurs sont connus à ce jour (Figure 2) [20]. Leur grande diversité s'explique par l'existence de plusieurs mécanismes différents, pouvant intervenir de façon isolée ou associée, dans la formation de la substance amyloïde [21].

**Tableau I :** Liste des protéines amyloïdes et de leurs précurseurs protéiques avec les types et tropismes des amyloses engendrées [20].

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Lung, Ligaments, Tenosynovium
Aβ2M	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal System
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
Agel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
ACal	Prion protein variant	S	H	PNS
	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfurvitide	L	A	Iatrogenic
ACatK****	Cathepsin K	L	A	Tumor associated

\*Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

\*ADan is the product of the same gene as ABri.

\*\*Also called amylin.

\*\*\*Not proven by amino acid sequence analysis.

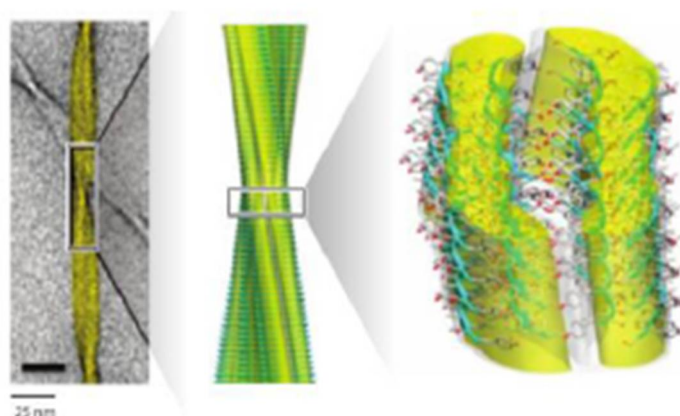
\*\*\*\*Full amino acid sequence to be established.

Accédez aux paramètres pour

## 1.2. Structure fibrillaire

Malgré la diversité des précurseurs protéiques, les fibres amyloïdes présentent des propriétés morphologiques et tinctoriales identiques, communes à toutes les amyloses [22].

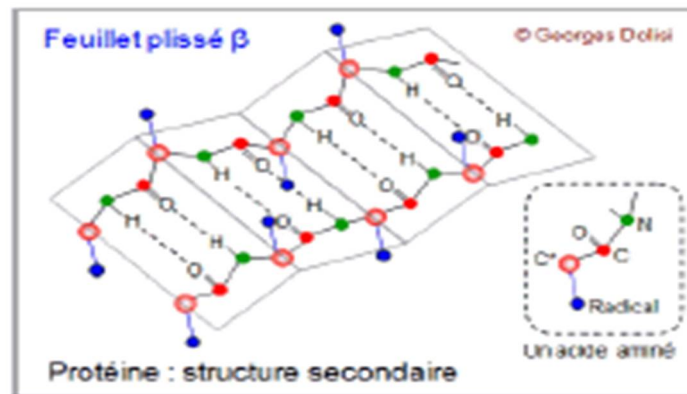
Ces fibrilles apparaissent en microscopie électronique comme étant linéaires, rigides, et non branchées les unes aux autres. L'étude ultra-structurale révèle qu'elles sont constituées d'environ 6 protofilaments, de 2 à 5 nm de diamètre chacun, qui se torsadent pour former au final une fibre de 7 à 13 nm d'épaisseur (Figure 2). Chaque protofilament est lui-même formé à partir de la succession des sous-unités de précurseurs protéiques [23–25].



**Figure 2 :** Fibre amyloïde en microscopie électronique [26].

La diffraction des rayons X a ultérieurement montré que, dans le protofilament, les chaînes polypeptidiques sont organisées de sorte à former des brins  $\beta$  perpendiculaires à l'axe de la fibre, tandis que les liaisons d'hydrogène lui y sont parallèles. Cette disposition singulière donne ainsi l'organisation des fibres dite en feuillets  $\beta$  plissés (Figure 3) [23,27]. C'est également cette

structure particulière, où les extrémités N et C-terminales sont orientées dans des directions opposées, qui est responsable de la fixation au Rouge Congo [28,29]. Toutefois, même si les fibrilles sont le composant principal de l'amylose, elles n'expliquent pas nécessairement toutes ses propriétés [20,30].



**Figure 3 :** Structure en feuillets β plissés [26].

## 2. Composant non fibrillaire

### 2.1. Composant amyloïde P

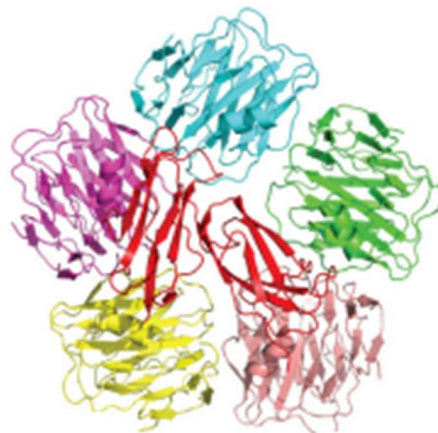
Le composant amyloïde P ou serum amyloid P component (SAP) est une protéine N-glycosylée qui appartient au groupe des Pentraxines (Figure 4).

C'est un pentamère plasmatique homologue à la protéine réactive C (CRP) et capable d'activer la voie classique du complément. Il est synthétisé et métabolisé par les hépatocytes dans les états inflammatoires, sous l'action de l'Interleukine-1, sécrétée par les macrophages. C'est également un constituant physiologique de la membrane basale glomérulaire et de la membrane basale cutanée, pulmonaire, hépatique et vasculaire [31].

Le SAP, relie les glycosaminoglycanes et les fibrilles amyloïdes, qu'il protège également contre la protéolyse. Il joue donc un rôle considérable dans la stabilité des dépôts, responsable de leur caractère pratiquement insoluble en milieu organique [32].

Le composant P a été identifié dans toutes les formes d'amylose, ce qui est expliqué par le fait que, quelle que soit leur composition chimique, elles possèdent toutes une structure favorisant la liaison avec cette protéine [33].

Cependant, il a été démontré que des souris invalidées pour les gènes codant le SAP formaient de l'amylose splénique de la même manière que les souris non-invalidées. Il est donc possible que le SAP ne soit qu'un composant capturé par la substance amyloïde [34].



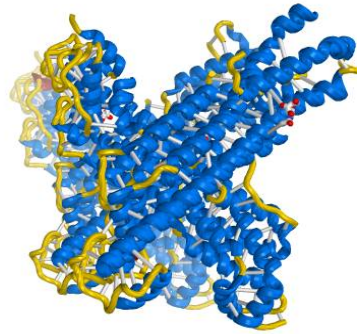
**Figure 4 :** Vue tridimensionnelle du composant amyloïde P [35].

## **2.2. Glycosaminoglycanes**

Les glycosaminoglycanes (GAGs) sont des macromolécules glucidiques qui sont retrouvés de façon constante dans les espaces extracellulaires associés aux dépôts amyloïdes (Figure 5) [36].

Il a été suggéré que les GAGs influençaient la fibrillogénèse amyloïde en favorisant l'interruption de la matrice interstitielle [36].

Dans des expériences *in vitro* utilisant différents GAGs, il a été démontré que seul l'héparane sulfate était capable d'accroître la composition en structure bêta-plissée de la protéine murine amyloïdogène SAA [37].



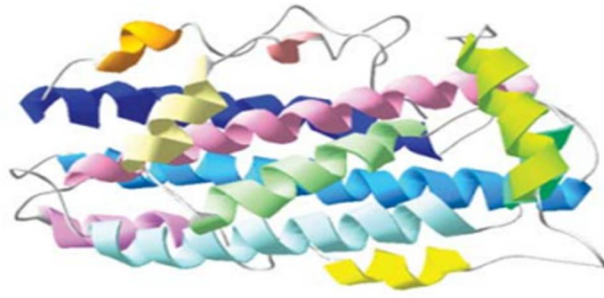
**Figure 5 :** Vue tridimensionnelle d'un Glycosaminoglycane [38].

### **2.3. Apolipoprotéine E**

L'apolipoprotéine E ou ApoE est une protéine retrouvée de façon inconstante dans divers types d'amylose (Figure 6) [39]. Elle est physiologiquement produite par la majorité des cellules, mais majoritairement retrouvée au niveau du foie et du cerveau [40].

Ses fonctions ne sont pas complètement comprises. On lui attribue essentiellement un rôle structural pour un certain nombre de lipoprotéines, dont elle participe à la régulation du métabolisme [41].

Il se pourrait qu'elle soit également impliquée dans l'immunorégulation. Son immunoréactivité a été décrite dans des pathologies associées à l'amylose, comme la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down et la maladie de Creutzfeldt-Jacob [42].



**Figure 6 :** Vue tridimensionnelle d'une apolipoprotéine E [43].

#### **2.4. Amyloid enhancing factor (AEF)**

L'injection d'extraits tissulaires spléniques de souris atteintes d'amylose AA à des souris dysgéniques 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) ou facteur stimulant de l'amylose.

L'AEF est donc défini comme étant une activité biologique favorisant la production et la croissance des dépôts amyloïdes, mais sa nature exacte n'est toujours pas connue avec certitude [44]. Les études s'accordent à dire qu'il s'agit de diverses glycoprotéines qui adoptent une conformation particulière leur permettant de jouer cette activité [45]. De fait, il a été démontré que plusieurs molécules ont une activité type AEF, notamment l'ubiquitine, protéine basique de la myéline [46].

L'AEF est considéré comme un « nid » ou « échafaudage », soit comme une sorte de noyau pour l'agrégation d'autres protéines amyloïdes, permettant le départ de la fibrillogénèse [47].

## **C. Fibrillogénèse**

### **1. Mécanismes altérant les précurseurs protéiques**

Les précurseurs protéiques peuvent aboutir à une substance amyloïde par le biais de plusieurs mécanismes (Figure 7).

#### **1.1. Augmentation de la concentration d'une protéine normale**

Il existe souvent au cours des amyloses une augmentation de la biodisponibilité d'une protéine physiologique. C'est le cas par excellence de la protéine sérique A ou SAA, une protéine qui joue plusieurs rôles dans les phénomènes inflammatoires et au cours desquels son taux augmente de façon significative, faisant le lit de l'amylose secondaire [48,49]. Ceci a été prouvé sur plusieurs modèles animaux, chez qui des taux sériques élevés de SAA observés de façon prolongée, ont précédé l'apparition de dépôts amyloïdes [50]. Cependant, cette élévation n'est pas suffisante à elle seule pour expliquer la survenue d'une amylose AA [51]. En effet, les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques sévères ne développent pas tous une amylose. Il existe également des observations de cas d'amylose AA sans maladie inflammatoire associée, dite amylose AA idiopathique [52].

Un autre exemple est celui de la bêta-2-microglobuline ( $\beta$ 2M), protéine normalement filtrée et excrétée par les reins. En cas d'insuffisance rénale chronique au stade terminal, le catabolisme de la  $\beta$ 2M est réduit de façon importante, et son taux sérique est multiplié par 40 fois environ [13,53]. Cette accumulation de la  $\beta$ 2M joue le rôle principal dans la survenue de l'amylose à  $\beta$ 2M, communément observée chez les hémodialysés chroniques [54].

Dans l'amylose AL, des chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines circulantes sont souvent retrouvées dans le sang et/ou les urines. Leur production accrue par des plasmocytes monoclonaux est souvent mise en évidence au niveau médullaire [55].

## **1.2. Polymorphisme**

Certaines protéines ont une tendance intrinsèque à changer de conformation, pouvant aboutir à une configuration favorisant l'auto-agrégation et l'interaction avec d'autres fragments. Ceci se fait généralement par le biais de réductions enzymatiques, qui dépendent de la structure initiale du précurseur amyloïde. Ainsi, certaines protéines sont dites amyloïdogènes et d'autres non.

A titre d'exemple, l'amylogénicité des chaînes légères d'immunoglobulines est très variable selon leur structure primaire. Les chaînes  $\lambda$  sont plus amyloïdes que les  $\kappa$ , et le sous-groupe  $\lambda$  V6 est particulièrement représenté [56,57].

Similairement, l'isotype 1 de la protéine SAA est retrouvé de façon prédominante par rapport à l'isotype 2, présent chez la majorité des patients souffrant d'une amylose AA [58].

## **1.3. Mutations**

La survenue de mutations ponctuelles sur le code génétique est impliquée dans les différentes formes d'amylose héréditaire, qui sont toutes à transmission autosomique dominante. Elles surviennent généralement sur le gène codant pour la protéine amyloïde ou son précurseur, aboutissant à une protéine anormale à tendance amyloïde.

Ces mutations peuvent engendrer diverses altérations, dont plusieurs peuvent être associées pour une même protéine. Parmi les phénomènes observés, nous pouvons citer :

- le changement de conformation pour la transthyrétine : les mutations déstabilisent le tétramère de la TTR, aboutissant à des monomères et oligomères aux propriétés auto-agrégantes favorisant la formation de fibrilles amyloïdes.

Les mutations des gènes de la chaîne alpha du fibrinogène, de l'apolipoprotéine AI, de l'apolipoprotéine AII et du lysozyme, entraînent également une dénaturation de ces protéines en des variants instables amyloïdes [59].

- la libération d'un fragment central par protéolyse pour la gelsoline de l'amylose héréditaire finlandaise (AGel) : la survenue de mutations sur les gènes D187N ou D187Y empêchent la liaison calcique au niveau du domaine 2 de la gelsoline qui reste vacant, laissant la protéine sujette au clivage par une protéase lors de son passage par le système de Golgi [60,61].

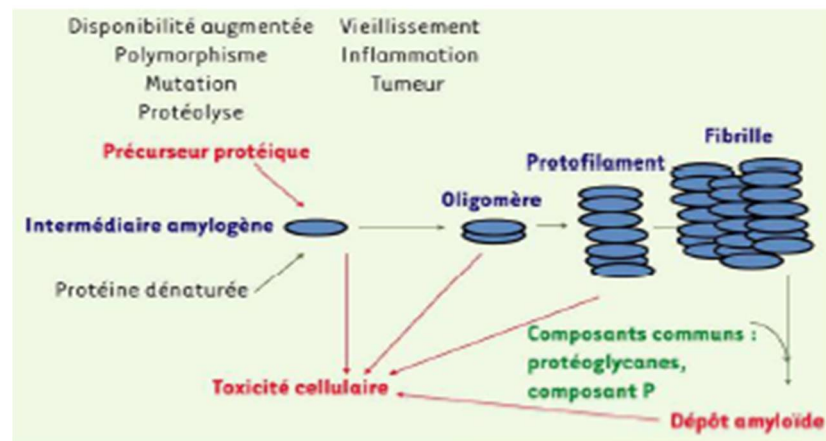
#### **1.4. Protéolyse**

Tandis que certaines protéines amyloïdes sont formées à partir de leur précurseur dans leur intégralité, comme le lysozyme, la plupart d'entre elles sont des fragments de précurseurs normaux [62,63]. Le clivage protéolytique résultant en un polypeptide à grande capacité d'agrégation, est un mécanisme fréquemment observé dans l'amylose [64–67].

C'est le cas notamment de la protéine AA, fragment du précurseur SAA. Les fragments de SAA retrouvés dans les dépôts amyloïdes comportent typiquement 76 acides aminés, avec des variations entre les organes et d'un patient à l'autre [68,69]. Plusieurs études ont démontré qu'il existait une dégradation protéolytique de la protéine SAA médiée par des cytokines, au niveau du plasma, des macrophages et polynucléaires neutrophiles [70,71]. Cette dégradation aboutit à des oligomères résistants, dont la conformation passe

d'hélice  $\alpha$  en feuillets  $\beta$ , en présence d'autres facteurs favorisants (pH acide, interactions avec des lipides...) [72]. En outre, des produits de dégradation de la SAA ont été retrouvés en grande quantité dans le sérum de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) compliquée d'amylose AA [73].

Dans l'amylose auriculaire isolée, une forme d'amylose localisée où les dépôts amyloïdes sont retrouvés au niveau atrial, des études ont montré que les fibres amyloïdes étaient constituées à la fois de la protéine intégrale du facteur natriurétique atrial, mais aussi de la séquence N-terminale de son précurseur (NT-proBNP) [74–76].



**Figure 7 :** Schéma représentant la formation des fibres amyloïdes à partir d'un précurseur protéique ayant subi des altérations pathologiques [77].

## 2. Étapes de la fibrillogénèse

Il a largement été démontré que la fibrillogénèse dans l'amylose débute par un processus nucléation-dépendant qui se fait en deux étapes: une phase de latence, pendant laquelle il y a formation du noyau, puis une phase de croissance ou d'élongation des fibres. Ce phénomène particulier est appelé

« nucleation/condensation-dependent process » [78–80].

## **2.1. Phase de latence**

La première phase consiste en l'assemblage des protéines en un « noyau » ou « nucléus » stable. C'est la nucléation.

Ces réactions d'assemblages de protéines sont thermodynamiquement défavorables : la diminution d'énergie résultant de la liaison stabilisatrice entre deux protéines ne compense pas la diminution d'entropie, qui en thermodynamique classique, désigne le degré de désordre d'un milieu microscopique. Cette diminution d'entropie provient du fait que, lorsque les protéines sont liées, elles ne peuvent plus se mobiliser indépendamment et librement, et donc il y a moins de désordre dans le milieu.

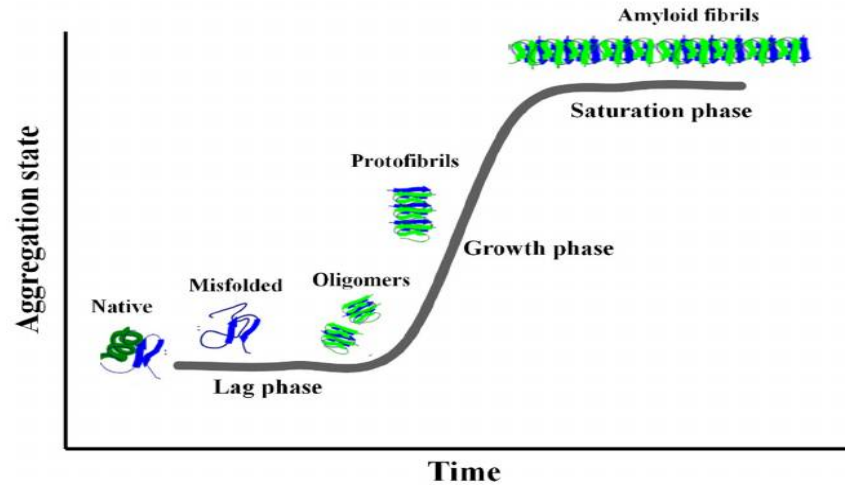
L'assemblage des protéines continue et augmente de taille, jusqu'à ce que la structure soit suffisamment stabilisée. C'est alors que l'agrégat, devenu thermodynamiquement stable, est appelé « noyau » [80–82].

## **2.2. Phase de croissance**

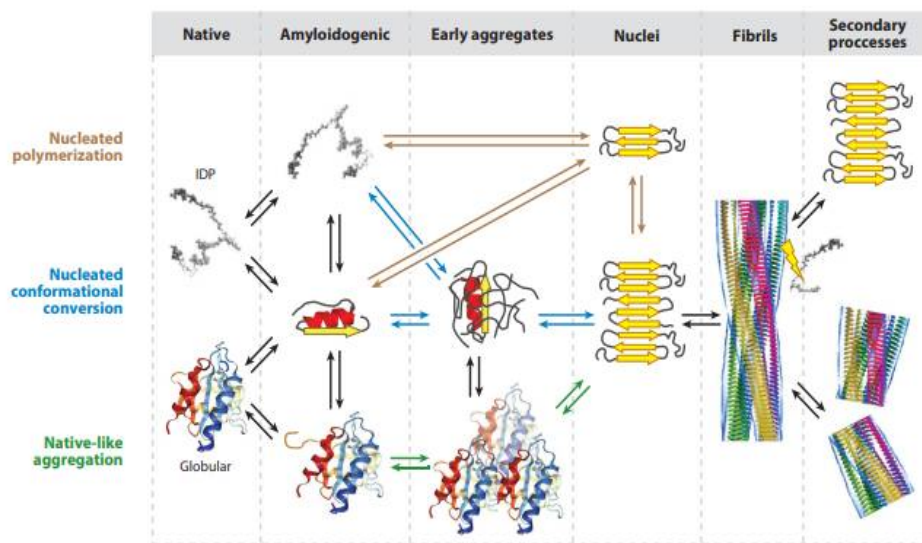
Une fois le noyau formé pendant la phase de latence, l'addition de monomères et d'oligomères protéiques entraîne la croissance et l'élongation des fibres de façon exponentielle, jusqu'à atteinte d'un seuil d'équilibre (Figure 9) [79].

Il arrive que cette phase de latence soit évitée lorsqu'il y a présence d'agrégats préformés. En effet, il existe une variété d'oligomères, dont certains non fibrillaires, qui se fixent parfois directement à cette structure sous forme de feuillet  $\beta$  : ce sont les protofibres intermédiaires. Ces protofibres s'organisent ensuite pour former le protofilament (Figure 10).

Il convient toutefois de noter que les mécanismes moléculaires et les différents facteurs déterminant l'organisation structurale riche en feuillets bêta, ne sont pas clairement élucidés [83–86].



**Figure 8 :** Différentes phases de la fibrillogénèse [87].



**Figure 9 :** Schéma représentant le processus de la fibrillogénèse [26].

## **D. Tropisme des dépôts amyloïdes**

L'atteinte des organes dans l'amylose est très variable selon la protéine impliquée.

Des études sur l'amylose AL ont révélé des corrélations entre certains précurseurs et une topographie donnée. A titre d'exemple, les mutations portant sur le domaine variable 6 de la chaîne légère Lambda sont associées à des dépôts rénaux, tandis que les mutations du domaine variable 2 de la chaîne légère Kappa sont associées à des dépôts cardiaques [88].

Il reste néanmoins à ce jour beaucoup de zones d'ombre en ce qui concerne l'ensemble des facteurs conditionnant le tropisme particulier des différentes amyloses.

## ***IV. Présentations cliniques***

## **A. Manifestations cardiaques**

L'amylose cardiaque se manifeste le plus souvent tardivement dans un tableau de cardiomyopathie hypertrophique au profil hémodynamique restrictif, avec insuffisance cardiaque diastolique [89].

L'atteinte cardiaque est fréquente dans les amyloses de type AL et ATTR, moins commune dans l'amylose AA. Elle a également été décrite dans l'amylose à  $\beta$ 2M et dans certaines formes héréditaires, notamment l'amylose à fibrinogène alpha et à apolipoprotéine A [160].

### **1. Manifestations générales**

#### **1.1. Signes fonctionnels**

Ils sont pauvres et peu spécifiques :

- Dyspnée : elle représente le maître symptôme, elle survient à l'effort puis au repos, évoluant selon les stades de la NYHA :
  - I : pas de limitation de l'activité physique.
  - II : dyspnée pour des efforts importants.
  - III : dyspnée pour des efforts modérés.
  - IV : dyspnée au repos.
- Asthénie : constante, elle peut constituer pendant longtemps le seul signe de la maladie, souvent négligé par le patient.
- Amaigrissement : fréquemment retrouvé, malgré la prise de poids liée aux œdèmes. Il est généralement plus marqué en cas d'amylose AL.
- Syncopes : elles sont régulièrement décrites chez les patients atteints d'amylose cardiaque. La présence de syncope à l'effort est un signal

d'alarme, dans la mesure où elle peut être le reflet d'une incapacité à augmenter le débit cardiaque. Elle est associée à une mortalité élevée dans les trois mois suivant l'événement initial, avec un décès qui survient sous forme d'une mort subite. D'autres facteurs peuvent contribuer à la survenue d'une syncope dans l'amylose comme une hypotension orthostatique, une diurèse excessive, ou une neuropathie autonome associée [167,168].

## **1.2. Signes physiques**

➤ Signes d'insuffisance cardiaque droite :

Ils sont souvent présents et majeurs au moment du diagnostic :

- Œdèmes périphériques : bilatéraux, blancs, mous, indolores et prenant le godet. Souvent profonds, ils constituent généralement le 1er motif de consultation. Quand ils semblent disproportionnés au degré de l'atteinte cardiaque, un syndrome néphrotique associé est à rechercher.
- Hépatomégalie : souvent d'origine congestive, elle prend généralement un aspect ferme et sensible avec une flèche hépatique variable, réalisant le foie en accordéon caractéristique du foie cardiaque. Lorsqu'une infiltration amyloïde est associée, l'hépatomégalie de consistance dure, est importante,
- Turgescence de la veine jugulaire droite et reflux hépato-jugulaire qui peuvent être discrets ou marqués.
- Ascite : souvent présente dans les formes évoluées, elle est généralement de cause multifactorielle.

- Souffles cardiaques : des souffles de régurgitation sont parfois retrouvés au foyer mitral et foyer tricuspide.
- Bruits cardiaques : ils sont généralement normalement perçus avec un rythme régulier. Un bruit de galop est parfois entendu en cas d'atteinte sévère du ventricule droit (VD).
- Hypotension artérielle : souvent observée, elle peut être due à un faible débit cardiaque ou à une vasodilatation périphérique inadaptée. Lorsqu'elle est présente, elle doit faire suspecter une dysautonomie neurovégétative sous-jacente. La tension artérielle doit toujours être prise régulièrement chez ces patients aux deux bras, en position couchée, assise et debout.
- Hypertension artérielle : rare, même chez des patients connus hypertendus chez qui on observe souvent la normalisation spontanée de la tension artérielle quelques mois plus tôt.
- Les râles crépitants, synonymes d'insuffisance cardiaque gauche, sont généralement absents. Bien que les pressions cardiaques à gauche soient élevées, l'œdème pulmonaire survient rarement [90].

## **2. Troubles du rythme et de la conduction**

Au vu de l'infiltration des oreillettes et des fibres nerveuses cardiaques, les troubles de la conduction, du rythme, et les dissociations électromécaniques sont fréquemment observés.

Ces anomalies électriques sont souvent découvertes fortuitement à l'électrocardiogramme. Toutefois, la syncope, voire la mort subite engendrées, ne sont pas rares et sont considérées comme étant des manifestations classiques de l'amylose cardiaque [91].

### **3. Atteinte péricardique**

Les dépôts amyloïdes dans le péricarde peuvent entraîner un épanchement péricardique, souvent retrouvé dans l'amylose, mais généralement minime à modéré n'évoluant que rarement vers la tamponnade cardiaque [92–96]

Les épanchements péricardiques associés à l'amylose cardiaque ont probablement une origine multifactorielle. L'hypoalbuminémie, qui est souvent marquée, joue probablement un rôle majeur par le biais de la baisse de la pression oncotique, engendrant la fuite de liquide vers le milieu interstitiel. Parallèlement, une formation d'œdèmes peut avoir lieu de façon réactionnelle à l'infiltration amyloïde et à l'inflammation. D'autre part, la dysfonction cardiaque, quand elle survient, est une cause habituelle d'épanchements péricardiques [95].

### **4. Atteintes thrombo-emboliques**

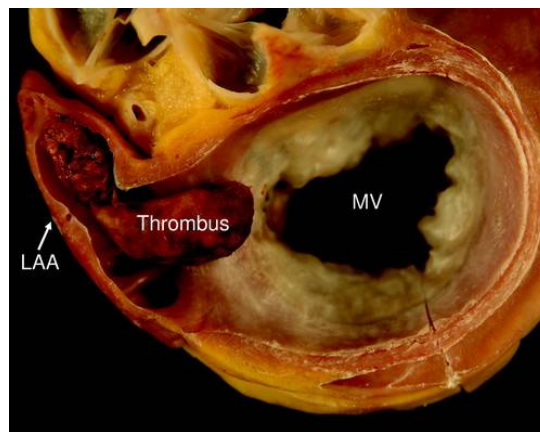
#### **4.1. Thromboses intracardiaques**

Les thromboses intracardiaques sont fréquentes, de site généralement intra-auriculaire. Les mécanismes exacts de leur genèse dans le cadre d'une amylose cardiaque sont mal connus, plusieurs hypothèses ont été avancées :

- l'association de l'infiltration amyloïde atriale, la dysfonction ventriculaire diastolique et la toxicité directe des dépôts sur le tissu myocardique [97], peut entraîner une dysfonction atriale, une dilatation auriculaire et une stase sanguine [98,99]. Cette dissociation électromécanique peut expliquer les thrombi intra-auriculaires retrouvés chez des patients en rythme sinusal [100–102].

- les lésions endothéliales liées aux dépôts amyloïdes peuvent aussi jouer un rôle dans la formation de thrombose [103,104], tout comme l'hypercoagulabilité sanguine, qui est parfois objectivée, surtout dans le cadre de l'amylose systémique AL [105–108].

- les troubles du rythme, notamment la fibrillation atriale, sont fréquents dans l'amylose cardiaque et représentent une cause majeure de thrombose intracardiaque [109].



**Figure 10 :** Thrombus intracardiaque au niveau de l'appendice auriculaire gauche (LAA), au regard de la valve mitrale (MV), chez un patient ayant une amylose cardiaque de type AL [109].

#### **4.2. Manifestations emboliques**

Les embolies pulmonaires et systémiques sont fréquemment rapportées dans l'amylose cardiaque, ceci pouvant être expliqué par l'état d'hypercoagulabilité lié à l'amylose systémique, mais aussi par la baisse de la contractilité des oreillettes droite et gauche [89].

Dans une étude de la Mayo Clinic portant sur 116 cas d'amylose cardiaque, 23 présentaient des complications emboliques, dont 19 étaient fatales. Ces phénomènes étaient nettement plus observés dans le cadre d'une amylose AL (26%) par rapport aux autres types d'amyloses (8%). Les embolies pulmonaires étaient sensiblement plus fréquentes que les embolies systémiques qui étaient de localisation : mésentérique, iliaque, brachiale et multiple [109].

Dans une autre étude réalisée sur une série de 40 patients présentant une amylose primitive, l'AVC ischémique était la manifestation révélatrice de la maladie dans 33% des cas, précédant le diagnostic d'en moyenne 9.6 mois. Chez 70% de ces patients, l'origine cardio-embolique avait été retenue [110].

Le traitement anticoagulant préventif doit être discuté chez ces patients [111].

## **5. Atteinte de la microcirculation**

Les dépôts amyloïdes peuvent obstruer la microcirculation, notamment au niveau cardiaque.

Les douleurs thoraciques, liées à l'infiltration microvasculaire, sont rares mais possibles. Elles peuvent aussi survenir au 1<sup>er</sup> plan, et être faussement mises sur le compte d'une cardiopathie ischémique, faisant retarder la découverte de l'amylose cardiaque.

La coronarographie ne contribue pas au diagnostic, elle est le plus souvent normale car les artères coronariennes épicaardiques sont épargnées [89,112,113].

## **B. Manifestations extra-cardiaques**

### **1. Manifestations rénales**

L'atteinte rénale est fréquente dans l'amylose et se présente le plus souvent sous forme de protéinurie asymptomatique ou d'un syndrome néphrotique patent.

Elle est le plus souvent retrouvée dans le cadre d'une amylose de type AL ou AA, parfois dans l'ATTR et rarement dans l'amylose à fibrinogène alpha, à apolipoprotéine I (AApoA-I), à apolipoprotéine II (AApoA-II) et à apolipoprotéine IV (AApoA-IV) [114,115].

L'amylose à Leucocyte chemotactic factor (Lect-2), récemment découverte à l'occasion d'un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale, semble être la plus observée parmi les causes rares [116–118].

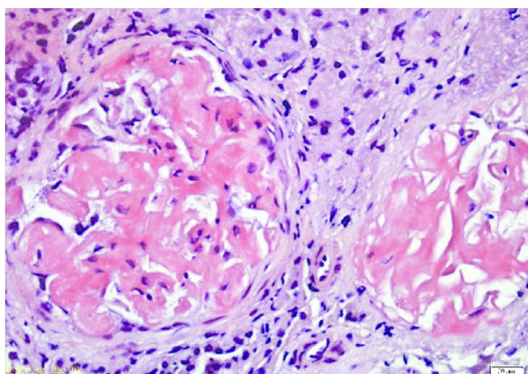
#### **1.1. Atteinte glomérulaire**

Représente la principale atteinte de l'amylose rénale, les dépôts glomérulaires étant souvent retrouvés aussi bien dans l'amylose AL que dans l'amylose AA (Figure 12).

La majorité des patients présentent une protéinurie pouvant être légère, modérée, ou massive allant jusqu'à 20 à 30g/j [115]. Elle est souvent observée en association avec les autres éléments du syndrome néphrotique. L'hypoalbuminémie peut être profonde et les œdèmes périphériques importants et souvent réfractaires aux diurétiques [115].

L'hématurie et la leucocyturie ne sont pas habituelles [119].

La fonction rénale peut être conservée mais est le plus souvent altérée, évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale, avec une survie globale médiocre [115,120].



**Figure 11 :** Vue en microscopie optique de dépôts amyloïdes glomérulaires [121].

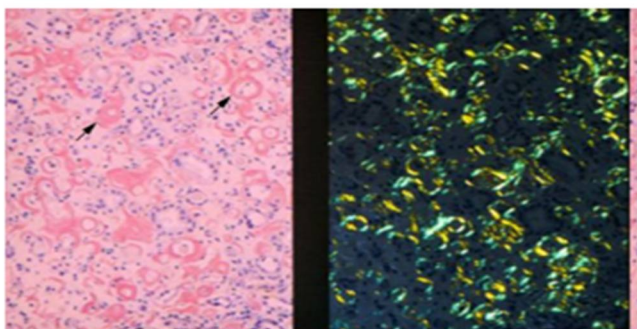
## 1.2. Atteinte tubulo-interstitielle

Les dépôts tubulaires sont moins fréquents, mais également observés dans l'amylose rénale (Figure 13).

L'atteinte tubulaire peut entraîner une protéinurie faible à modérée et une altération progressive de la fonction rénale. Son pronostic est moins sévère que celui de l'atteinte glomérulaire [115].

Les dépôts tubulaires peuvent également se manifester par un dysfonctionnement tubulaire tel une acidose tubulaire rénale distale, ou un diabète insipide néphrogénique avec une polyurie franche [122–124].

Le syndrome de Fanconi a été rapporté dans quelques cas [125].



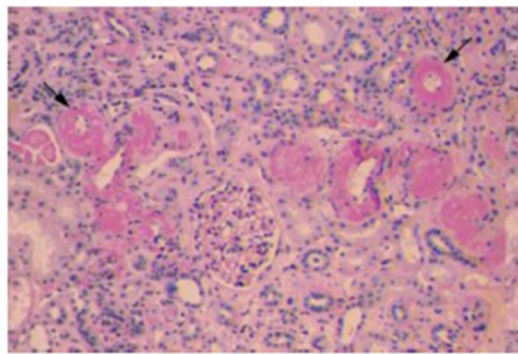
**Figure 12 :** Vue en microscopie optique des dépôts amyloïdes au niveau des membranes basales tubulaires (à gauche) avec biréfringence jaune-vert sous lumière polarisée (à droite), (Helmut Rennke, 2013).

### 1.3. Atteinte vasculaire

L'amylose peut être limitée aux vaisseaux rénaux, conduisant au rétrécissement de leurs lumières (Figure) [126].

Cette atteinte vasculaire s'accompagne régulièrement d'une hypertension artérielle [115].

Elle se manifeste généralement par une insuffisance rénale chronique avec peu ou pas de protéinurie [126,127]. Le pronostic est généralement favorable [120].



**Figure 13 :** Vue en microscopie optique des dépôts amyloïdes au niveau des parois vasculaires, avec un glomérule épargné, (Helmut Rennke, 2013).

## 2. Manifestations neurologiques

### 2.1. Atteinte du système nerveux périphérique

#### ➤ Neuropathie périphérique

Les neuropathies périphériques amyloïdes sont fréquentes. Elles peuvent être soit héréditaires, de transmission autosomique dominante, qui se voient surtout dans l'amylose à TTR, soit acquises, généralement dans le cadre d'une amylose AL. Elles sont de type axonales, sensitivomotrices, ascendantes et progressives, pouvant être associées ou non à une dysautonomie nerveuse.

Les fibres les plus petites sont touchées en premier, à partir de leur distalité, puis les grosses fibres sont progressivement lésées : c'est une « length-dependant axonal polyneuropathy » [128–130]. On lui décrit trois stades cliniques :

- Stade 1 : neuropathie sensitive essentiellement, à prédominance thermoalgique. Elle dure en moyenne 5 ans.
- Stade 2 : neuropathie sensitivo-motrice, compromettant progressivement la marche. Elle dure généralement 5 ans également.
- Stade 3 : neuropathie sensitivomotrice sévère des 4 membres, entraînant un état grabataire et accompagnée de troubles neurovégétatifs sévères [131–133].

➤ **Syndrome du canal carpien**

Les dépôts amyloïdes au niveau des tendons et tissus adjacents réduisent l'espace du canal carpien, comprimant le nerf médian.

Le syndrome du canal carpien dans l'amylose est souvent bilatéral, occasionnant des douleurs et paresthésies des doigts du territoire du nerf médian [134]. C'est une manifestation fréquente dans les amyloses surtout de type AL et ATTR, d'apparition précoce, précédant la cardiopathie de 5 à 9 ans, à laquelle elle est souvent corrélée [135–138].

## **2.2. Atteinte du système nerveux autonome**

La dysautonomie nerveuse dans l'amylose est habituelle, elle est retrouvée dans 75% des amyloses ATTR héréditaires et 66% des amyloses AL. Elle peut toucher aussi bien le système cardiovasculaire, que gastro-intestinal et uro-génital [139–142].

L'hypotension orthostatique en est la manifestation la plus fréquente. Elle peut être asymptomatique ou causer une fatigue persistante, des troubles visuels, des vertiges au lever et des syncopes [129,141].

### **2.3. Atteinte du système nerveux central**

L'atteinte du système nerveux central est moins commune mais parfois décrite chez des patients porteurs d'amylose.

#### ➤ Accident vasculaire cérébral ischémique

L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique peut être la manifestation inaugurale de la maladie, auquel cas, le pronostic est sévère avec une moyenne de survie de 7 mois après la pose du diagnostic [110].

Ces facteurs de risques chez les patients ayant une amylose sont similaires à ceux de la population générale [143,144].

Les troubles du rythme, dont la fibrillation atriale, qui sont régulièrement présents en cas d'amylose cardiaque, sont connus pour être pourvoyeurs d'emboles cérébraux [145–149].

L'origine cardio-embolique est généralement retenue chez la majorité des patients (70%), chez qui une atteinte myocardique et valvulaire est confirmée à l'échographie cardiaque transthoracique [109,110,150,151].

#### ➤ Angiopathie amyloïde cérébrale

L'angiopathie amyloïde cérébrale est une cause importante d'hémorragies intracrâniennes spontanées (10%). Elle est due à la présence de dépôts amyloïdes au niveau cortical et leptoméningé essentiellement [152,153].

Elle se voit régulièrement chez le sujet âgé normotendu, et engendre des hémorragies corticales et sous-corticales lobaires, qui se distinguent des hémorragies intracrâniennes profondes des artériopathies hypertensives [153–156].

La symptomatologie clinique varie selon la localisation et le volume de l'hémorragie, elle est commune à celle de tout accident vasculaire cérébral hémorragique [157].

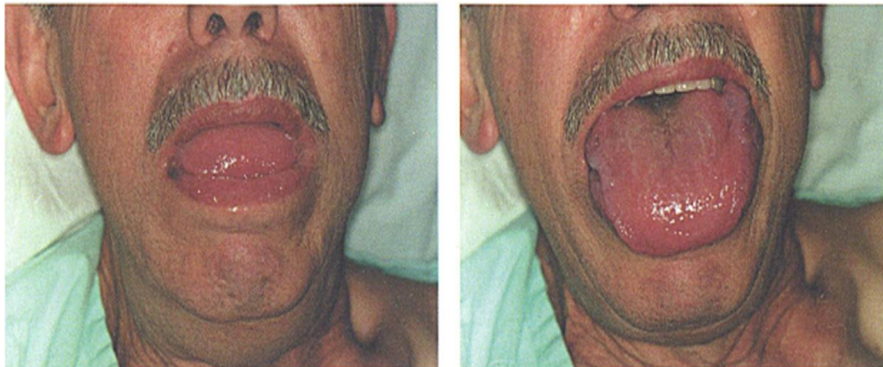
### **3. Manifestations cutanéomuqueuses**

Les lésions cutanées sont fréquentes dans l'amylose AL, rares, voire exceptionnelles dans les autres types d'amylose.

#### **3.1. Macroglossie**

La macroglossie représente la manifestation la plus évocatrice de l'amylose dont elle peut même être le signe révélateur (Figure 15). Elle est fréquente, retrouvée dans 20% à 30% des amyloses AL [158,159].

La macroglossie peut être diffuse ou localisée, de teinte jaune-orangée, marquée par l'empreinte des dents et parfois déformée par des nodules et bulles hémorragiques [160–162]. L'augmentation de volume se fait progressivement, en poussées douloureuses. Elle est généralement modérée mais peut aller jusqu'à entraîner des difficultés alimentaires et respiratoires [163,164].



**Figure 14 :** Macroglossie importante chez un patient ayant une amylose AL, empêchant l'occlusion de la cavité buccale [165].

### 3.2. Purpura

Le purpura représente le signe cutané le plus fréquent de l'amylose. Toutefois, il est inconstant et souvent de manifestation tardive [166,167]. Souvent déclenché par une toux, un éternuement, ou un traumatisme minime, il peut prendre une disposition sous forme d'ecchymoses (Figure 15) ou de stries (Figure 16) [168,169].

Son atteinte préférentielle est périorbitaire, très caractéristique de l'amylose AL. Il peut également être retrouvé au niveau des aisselles, de l'ombilic et en région génito-anale [170].



**Figure 15 :** Purpura péri-orbitaire sous forme d'ecchymoses chez deux patients ayant une amylose AL. (Iconographie du service de Médecine interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat)



**Figure 16 :** Purpura sous forme de stries chez un patient suivi pour une amylose AL. (Iconographie du service de Médecine interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat)

### **3.3. Autres lésions**

D'autres lésions moins fréquentes ont été décrites comme les papules, nodules, bulles, xanthomes et aspects sclérodermiformes [170–175].

Une atteinte des phanères à type de lésions unguéales (atrophie, fragilité, hémorragies, onycholyse, onychie ...) est parfois observée [171,176,177]. Des cas d'alopécie diffuse ont aussi été rapportés [178,179].

## **4. Manifestations digestives**

Les amyloses AL et AA sont régulièrement accompagnées d'une symptomatologie digestive. L'amylose ATTR peut également provoquer une atteinte gastro-intestinale, soit directement par infiltration amyloïde, soit par le biais d'une neuropathie autonome [180–183]. L'amylose familiale à lysozyme peut engendrer un dysfonctionnement digestif important [59,184–186].

Les hémorragies digestives sont les manifestations les plus fréquentes, présentes dans 25 à 45% des amyloses digestives. Elles s'observent aussi bien d'origine basse que haute, pouvant être foudroyantes et engager le pronostic vital [187–192].

L'atteinte hépatique est fréquente, retrouvée dans jusqu'à 90% des amyloses AL et 60% des amyloses AA. Elle est généralement bénigne, accompagnée de symptômes mineurs, tels l'anorexie et l'asthénie. L'hépatomégalie est souvent présente, mais modérée et non corrélée aux dépôts. L'augmentation des phosphatases alcalines est généralement marquée, avec ou sans légère cytolysse associée. L'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale sont rares [181,182,193–195].

Un syndrome de malabsorption peut survenir suite à l'infiltration muqueuse, occasionnant une diarrhée, une stéatorrhée et un amaigrissement [196–199].

Un tableau de gastropathie exsudative est possible, responsable d'une diarrhée, d'une ascite, d'œdèmes périphériques et d'épanchements pleuropéricardiques [200].

Une dysmotilité gastro-intestinale est parfois rapportée [201,202]. Un tableau de pseudo-instruction intestinale a également été décrit [203–205].

### **5. Manifestations otéo-articulaires et musculo-tendineuses**

L'arthropathie amyloïde est rare. Le tableau le plus souvent réalisé mime celui d'une polyarthrite rhumatoïde et survient sous forme de polyarthrite bilatérale et symétrique, d'installation progressive, mais d'allure mécanique [206–209]. Des gonflements péri-articulaires sont souvent associés, qui ne sont pas des ténosynovites, mais plutôt des infiltrations locales amyloïdes, responsables d'une limitation articulaire douloureuse (Figure 18) [206].



**Figure 17** : Mains pseudo-rhumatoïdes [206].

Les tuméfactions péri-articulaires sont caractéristiques au niveau des épaules, réalisant le signe de l'épaulette, considéré par certains comme étant pathognomonique de l'amylose AL (Figure 19) [210–212].



**Figure 18 :** Signe de l'épaulette [206].

## **6. Manifestations pleuro-pulmonaires**

L'atteinte pulmonaire est fréquemment observée dans l'amylose AL, aussi bien sous forme diffuse que localisée. Les amyloses ATTR séniles et héréditaires peuvent également s'accompagner de dépôts parenchymateux.

Parmi les manifestations les plus décrites, on retrouve :

- les épanchements pleuraux persistants : ils sont présents chez à 1 à 2% des amyloses systémiques, d'origine probablement multifactorielle (infiltration pleurale, cardiomyopathie, hypoalbuminémie, atteinte pulmonaire...). Ils sont généralement réfractaires à la ponction évacuatrice et au traitement par les diurétiques [213–215].

- la pneumopathie interstitielle diffuse : elle est observée principalement dans l'amylose AL et l'amylose à transthyrétine sénile, elle est généralement modérée et peu symptomatique. Les signes dépendent de la taille et de la localisation des dépôts amyloïdes [216–218].

- les nodules parenchymateux : ils sont aussi appelés amyloïdomes pulmonaires, et sont généralement asymptomatiques et de découverte fortuite. Ils sont le plus souvent sous-pleuraux et périphériques et peuvent être aussi bien solitaires que multiples, allant de quelques millimètres à plus de 15 cm [219–221].

- les adénopathies hilaires et médiastinales : elles s’observent parfois dans les amyloses systémiques, surtout en cas d’atteinte parenchymateuse ou trachéo-bronchique associée. Elles sont souvent bilatérales, parfois calcifiées [222–225].

- l’infiltration trachéo-bronchique : fréquente, elle peut être responsable d’une sténose des voies aériennes, occasionnant : une toux, un stridor, une dysphonie et des hémoptysies. Selon le degré de la sténose, une dyspnée et une dysphagie peuvent être observées [226–228].

- L’hypertension pulmonaire : elle est le plus souvent post-capillaire secondaire à la cardiomyopathie. L’origine pré-capillaire en rapport avec une atteinte vasculaire pulmonaire est rare [229–231].

## **7. Manifestations hématologiques**

Des manifestations hémorragiques sont régulièrement rapportées dans les amyloses, surtout de type AL (28% des cas). Elles sont habituellement cutanéomuqueuses bénignes, mais peuvent aussi être viscérales et engager le pronostic vital [232].

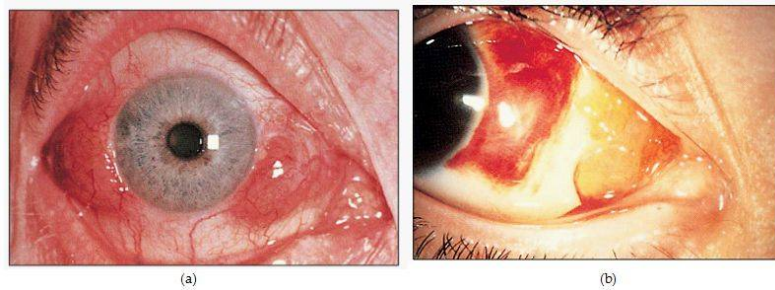
Elles sont habituellement liées à des troubles de la coagulation généralement par un déficit en un ou plusieurs facteurs de la coagulation, surtout le facteur X, caractéristique de l’amylose [233–238]. On observe également des hémorragies associées à une hyperfibrinolyse et à une dysfonction plaquettaire [239–244].

L'infiltration amyloïde vasculaire et l'insuffisance hépato-cellulaire en cas d'amylose hépatique peuvent être aussi mises en cause [232,245–249].

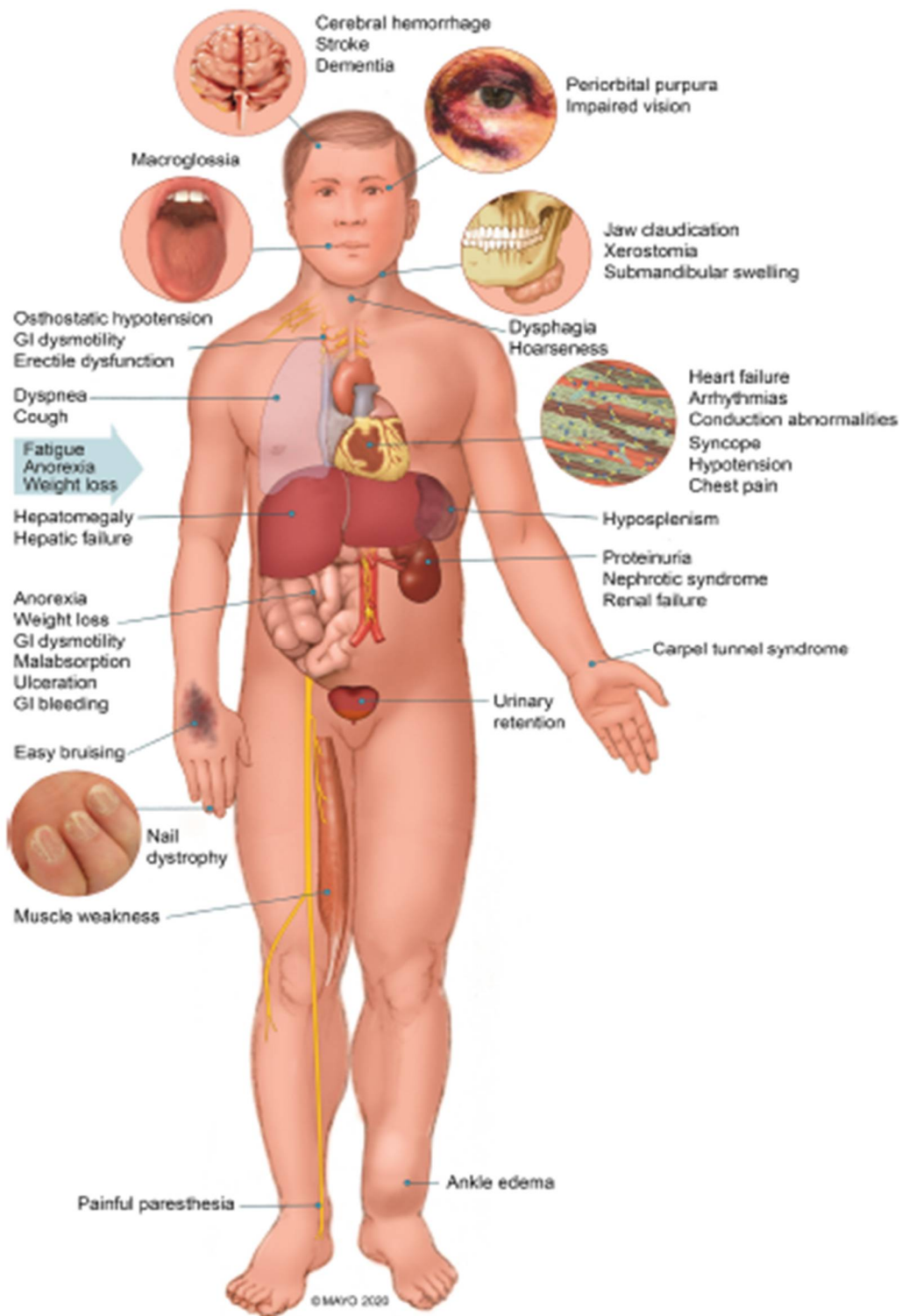
## 8. Manifestations oculaires

Les atteintes oculaires se voient essentiellement dans l'amylose ATTR héréditaire et comprennent l'infiltration conjonctivale, la kérato-conjonctive sèche, les dépôts vitréens, le glaucome secondaire, les atteintes choroïdiennes et rétiniennes [250–255].

Elles touchent surtout les femmes et peuvent entraîner une baisse de l'acuité visuelle de sévérité variable [252].



**Figure 19** : Manifestations conjonctivales. (a) : tuméfactions amyloïdes conjonctivales. (b) : infiltration conjonctivale nodulaire associée à une hémorragie sous-conjonctivale spontanée.



**Figure 20 :** Atteintes des différents organes et tissus dans le cadre d'une amylose systémique [256].

## ***V. Examens complémentaires***

## A. Électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est anormal chez la majorité des patients ayant une amylose cardiaque (Figure 21). On retrouve :

- le microvoltage, défini par des QRS < 5 mm dans les dérivations périphériques et < 10 mm dans les dérivations précordiales. Il est très évocateur de l'amylose, mais inconstant (50% des cas), en étant plus souvent observé dans l'amylose AL que dans l'amylose ATTR. Une amplitude diminuée ou normale du QRS discordant avec une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) doit faire suspecter le diagnostic [257,258].

- l'aspect de pseudo-ondes Q est aussi fréquent, régulièrement observé dans les territoires : antérieur, septal, inférieur, et latéral. Les troubles non spécifiques de la repolarisation, comme le ST -, sont également courants [257–259].

- des signes d'hypertrophie auriculaire, ou plus rarement ventriculaire sont parfois mis en évidence [260].

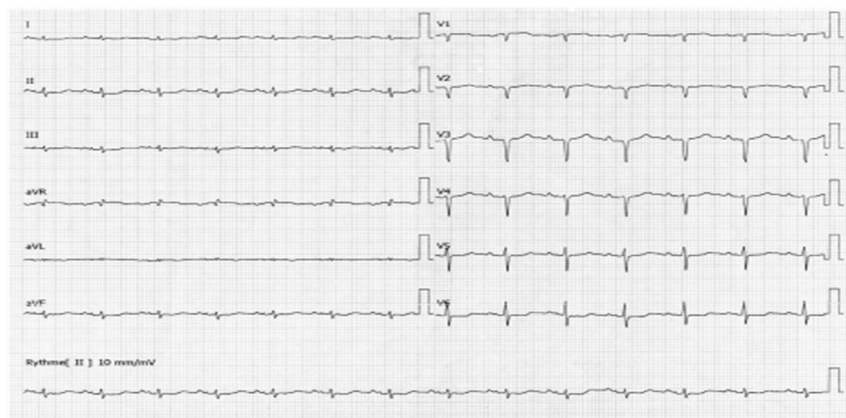
- les troubles conductifs sont courants, généralement à type de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (21%), ou plus rarement sino-atrial [257]. Le blocage auriculoventriculaire à degré élevé est inhabituel [89]. Un bloc de branche gauche et un aspect fragmenté des QRS sont aussi fréquents dans les amyloses ATTR séniles [261]. Le système de conduction peut être affecté par toutes les formes de maladie cardiaque amyloïde. Dans les amyloses ATTR séniles, l'atteinte progressive du système de conduction est habituelle et nécessite souvent l'implantation d'un pacemaker. Les patients atteints d'amylose AL ou ATTR héréditaire peuvent également présenter une maladie de la conduction progressive dont la gravité peut ne pas être apparente à partir de l'ECG [172].

- la bradycardie est souvent rapportée, généralement résultante d'un bloc auriculo-ventriculaire complet ; elle est fréquente dans les formes évoluées de la maladie [262].

- les troubles du rythme supra-ventriculaires, à type de flutter ou de fibrillation atriale, sont retrouvés dans 10 à 15% des cas et sont souvent graves [258].

- les troubles du rythme ventriculaires, notamment les tachycardies ventriculaires et les arythmies ventriculaires, sont moins communs (5%), mais probablement aussi sous-diagnostiqués. Dans une étude sur 195 patients avec amylose AL, une pose d'Holter-ECG pendant 24h a révélé une incidence de 27% de tachycardies ventriculaires chez des patients ayant une atteinte cardiaque évoluée [263]. Ils sont généralement décrits au stade terminal de l'insuffisance cardiaque [89,264].

Un ECG normal n'élimine pas des troubles paroxystiques du rythme et de la conduction. En cas de forte suspicion, un Holter-ECG doit être réalisé, permettant par la même occasion de rechercher une variabilité du rythme cardiaque en rapport avec une dysautonomie nerveuse [265].



**Figure 21** : ECG d'un patient ayant une amylose cardiaque, objectivant une absence d'onde R dans les dérivations précordiales droites et un microvoltage dans les dérivations standards [266].

## **B. Biomarqueurs cardiaques**

L'augmentation des enzymes cardiaques, à savoir la troponine et les peptides natriurétiques, témoigne de l'élévation des pressions intramyocardiques et de la souffrance tissulaire cardiaque secondaire à l'infiltration amyloïde [89].

Les troponines cardiaques I et T, surtout les ultrasensibles (hs-TnT), ont démontré leur utilité dans le diagnostic de l'amylose cardiaque dans de nombreuses études. Dans une cohorte de 114 patients suivis pour une amylose AL, dont 82 présentaient une atteinte cardiaque, la troponine ultrasensible présentait une sensibilité de 84% et une spécificité de 87% dans le diagnostic de l'amylose cardiaque à partir d'un cut-off de 35 ng/L. Le score diagnostique utilisé, combinant la hs-TnT ( $\geq 35$  ng/l), le strain longitudinal global ( $\geq -17\%$ ) et le gradient apex-base ( $>0.90$ ), a révélé une efficacité supérieure en analyse multivariée par rapport aux critères diagnostiques internationaux actuels définissant l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL (HVG  $\geq 12$  mm avec NT-proBNP  $\geq 332$  ng/l). Ces résultats ont été confirmés dans une autre cohorte de 73 amyloses de type AL [267].

Par ailleurs, l'augmentation de la troponine est légèrement plus importante dans l'amylose AL que dans l'amylose ATTR, reflétant la plus grande toxicité cardiaque des chaînes légères d'immunoglobulines [268–270]. En outre, la hs-TnT aurait également un rôle dans le diagnostic différentiel des autres cardiomyopathies hypertrophiques. Une valeur cut-off de 31 ng/l a montré une sensibilité de 74% et une spécificité de 76% dans le diagnostic de l'amylose cardiaque auprès de 187 patients ayant une hypertrophie myocardique [271].

Le peptide natriurétique de type B (BNP), un facteur natriurétique sécrété par les myocytes ventriculaires, a également démontré son intérêt dans le diagnostic de la maladie. Lors d'une étude japonaise incluant 63 patients atteints d'amylose cardiaque de type AL, l'augmentation du BNP de plus de 412 ng/l avait une sensibilité de 83% et une spécificité de 70% dans le diagnostic de l'amylose cardiaque [272]. De plus, dans une étude portant sur 152 cas d'amylose AL, l'augmentation de son précurseur, la fraction N-terminale du pro-BNP ou NT-proBNP, avait une sensibilité de 93% et une spécificité de 90% dans le diagnostic de l'amylose cardiaque, à partir d'une valeur cut-off de 1288 ng/ml [273]. L'élévation de ce biomarqueur survient avant les signes échographiques et pourrait ainsi prédire la progression vers une amylose cardiaque cliniquement symptomatique [274–276].

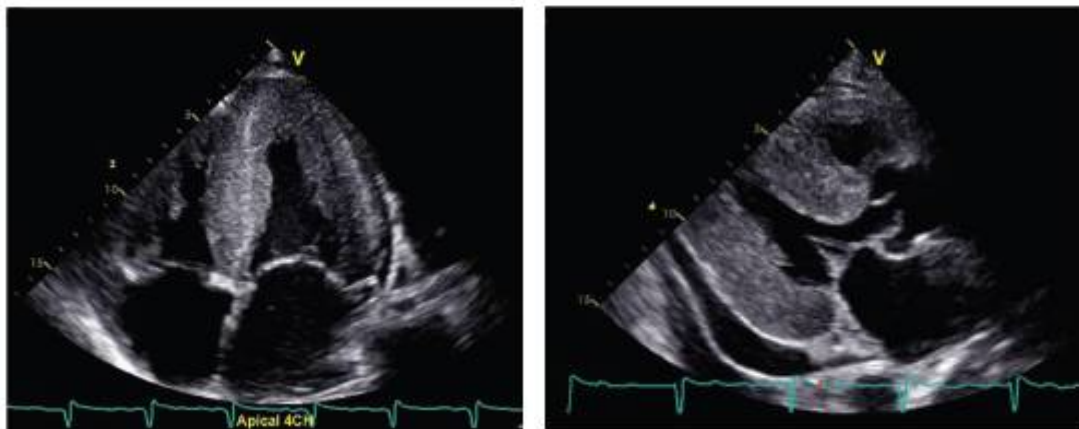
Il est cependant à signaler que la concentration sérique des peptides natriurétiques est influencée par le débit de filtration glomérulaire (DFG), surtout en ce qui concerne le NT-proBNP qui est entièrement éliminé par les reins [277]. Dans le travail publié de Palladini et al sur 248 patients atteints d'amylose AL, l'utilisation du NT-proBNP gardait son intérêt en cas d'altération de la fonction rénale en utilisant des valeurs cut-offs plus élevées : 332ng/l, 54 ng/l et 2642 ng/l pour un DFG respectivement supérieur ou égal à 60, entre 60 et 15, et inférieur à 15ml/min/m<sup>2</sup>. Étant donné que le BNP est moins affecté par la fonction rénale, une valeur cut-off plus élevée n'a été conseillée (221ng/ml vs 73-78 ng/l) qu'en cas de DFG inférieur à 15 ml/min/m<sup>2</sup> [276]. De plus, le taux des peptides natriurétiques devrait également être interprété en fonction de l'âge, de l'obésité, d'une éventuelle fibrillation atriale, d'un infarctus du myocarde ou d'une embolie pulmonaire concomitants [277].

Ainsi, la troponine et les peptides natriurétiques ont à la fois une valeur diagnostique, pronostique et de suivi dans l'amylose cardiaque. Ils pourraient également avoir une valeur prédictive dans la progression symptomatique de la maladie. Toutefois, aucune étude à grande échelle n'a été réalisée à ce jour pour évaluer l'intérêt de ces biomarqueurs dans le cadre du dépistage de l'amylose cardiaque parmi la population générale ou la population à risque [278].

## C. Imagerie

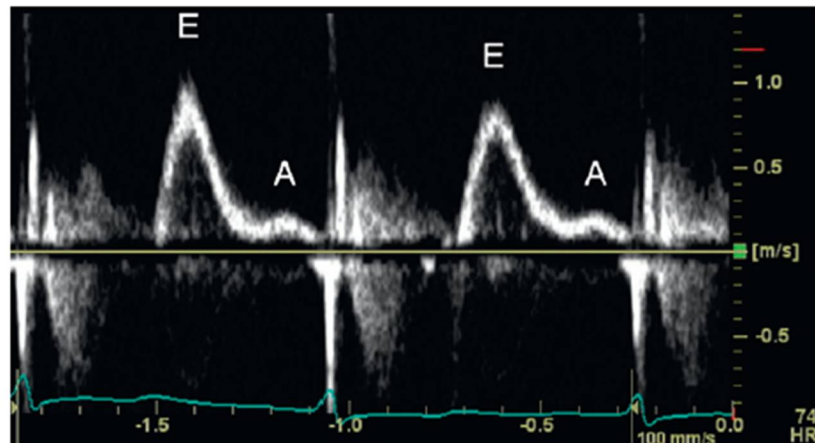
### 1. Échographie cardiaque transthoracique

L'amylose cardiaque prend à l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) l'aspect d'une cardiomyopathie hypertrophique avec un épaissement pariétal symétrique  $\geq$  à 12mm, évocatrice, lorsqu'elle touche les deux ventricules, en l'absence d'hypertension artérielle ou pulmonaire associée. L'épaississement  $\geq$  à 15 mm, généralement l'apanage des amyloses séniles, est de mauvais pronostic. On retrouve également un épaissement homogène des valves atrio-ventriculaires et du septum atrial. L'aspect granité et brillant est souvent observé, et l'association à un léger épanchement péricardique est fréquente et évocatrice (Figure 22) [89,258,279,280].



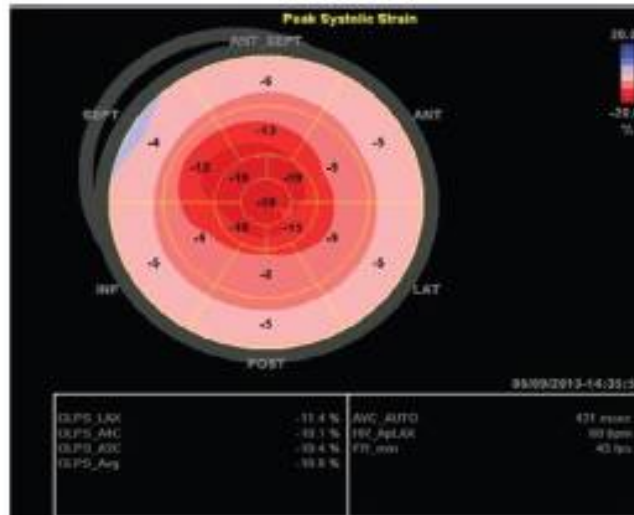
**Figure 22 :** Hypertrophie des parois cardiaques, du septum inter-auriculaire et des valves auriculo-ventriculaires ; dilatation auriculaire avec aspect de petits ventricules ; aspect granité et brillant du myocarde ; lame d'épanchement péricardique [281].

Le doppler pulsé transmitral retrouve un profil pseudo-normal (type 1) ou un trouble de la relaxation (type 2), jusqu'au stade avancé de la maladie où il objective le profil restrictif (type 3). La triade, hypertrophie biventriculaire, épanchement péricardique et profil restrictif, est très évocatrice de l'amylose, mais souvent de survenue tardive [282,283].



**Figure 23 :** Doppler transmitral montrant une onde E proéminente avec une décélération rapide indiquant un profil restrictif. L'onde A est petite, caractéristique d'une insuffisance atriale [284].

La Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est généralement conservée ou peu altérée, sauf dans les stades avancés. L'évaluation de la fonction systolique par doppler tissulaire ou analyse de déformation est rapidement altérée. Cette diminution du « Speckle tracking » ou « 2D-strain » global du ventricule gauche (VG) prédomine sur les segments basaux et épargne l'apex : c'est le gradient apex-base ou « apical sparing » (Figure 24). Ceci s'explique par le fait que l'infiltration amyloïde commence au niveau basal, altérant les paramètres de déformation à ce niveau, puis progresse lentement en direction de l'apex qui reste longtemps préservé. Le 2D-strain est un moyen performant pour appréhender la fonction longitudinale du VG et se révèle un outil de grande valeur diagnostique et pronostique dans l'amylose [285–287].



**Figure 24** : Image échocardiographique montrant un strain global altéré avec un strain régional diminué en région basale et conservé en région apicale [281].

Les pressions de remplissages sont souvent élevées, objectivées à l'aide d'une dilatation des oreillettes et de la veine cave inférieure [279].

La thrombose intracardiaque, surtout intra-auriculaire, n'est pas rare et doit être systématiquement recherchée à l'échocardiographie [109,288,289].

## 2. Imagerie par résonance magnétique cardiaque

Quoique les nouvelles techniques d'imagerie échographiques aient un apport important dans le diagnostic, elles restent cependant opérateur-dépendantes et ne sont caractéristiques qu'à un stade tardif. C'est ce qui explique l'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque, qui met en évidence les mêmes éléments avec une sensibilité plus élevée, tout en permettant une appréciation des anomalies diastoliques et une caractérisation tissulaire objectives.

## 2.1. Séquences morphologiques

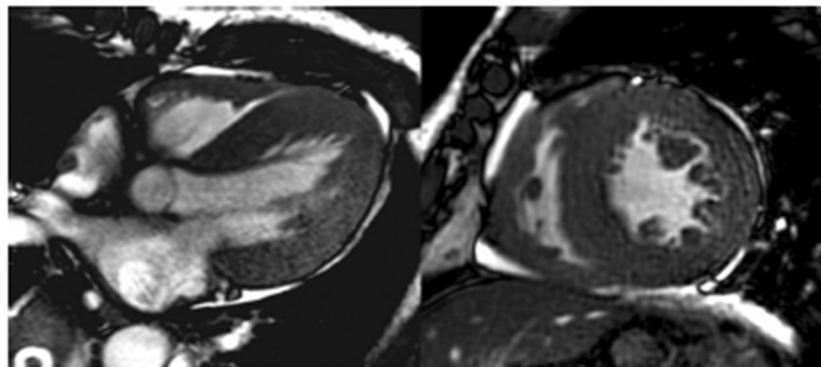
L'IRM retrouve une hypertrophie concentrique du myocarde dans 60% des cas. Une hypertrophie excentrique, un remodelage concentrique ou un VG normal sont plus rarement décrits [290].

L'hypertrophie du septum inter-auriculaire et inter-ventriculaire, des parois auriculaires et de la paroi libre du VD est généralement objectivée. On retrouve fréquemment aussi une dilatation bi-auriculaire, un épanchement péricardique et des thrombi intra-cavitaires [289–291].

L'étude des séquences staging permet d'évaluer la contractilité cardiaque intrinsèque, équivalent au strain de l'ETT. Elle se fait par le biais d'une grille appliquée au myocarde et qui permet d'analyser la déformation, aussi bien sur le plan quantitatif, que qualitatif [286].

## 2.2. Séquences fonctionnelles

Les séquences CINE mettent en évidence une hypokinésie globale, avec une fonction systolique longtemps conservée (Figure 25). La dysfonction diastolique avec dysfonction VG permet de distinguer les cardiomyopathies restrictives et hypertrophiques [292].



**Figure 25** : Séquence CINE montrant une hypertrophie symétrique du VG à FE conservée, classique de l'amylose cardiaque [293].

### **2.3. Séquences de viabilité**

#### ➤ Temps d'inversion (Ti)

La séquence Ti scouting est d'une importance capitale dans le diagnostic de l'amylose cardiaque puisqu'elle recherche un signe pathognomonique qui consiste en la difficulté ou l'impossibilité de déterminer le temps d'inversion myocardique.

En situation physiologique, le signal du pool sanguin s'annule avant celui du myocarde en séquence Ti scouting. En cas d'infiltration amyloïde du myocarde, on observe un virage myocardique, soit une annulation du signal du myocarde avant celui du pool sanguin.

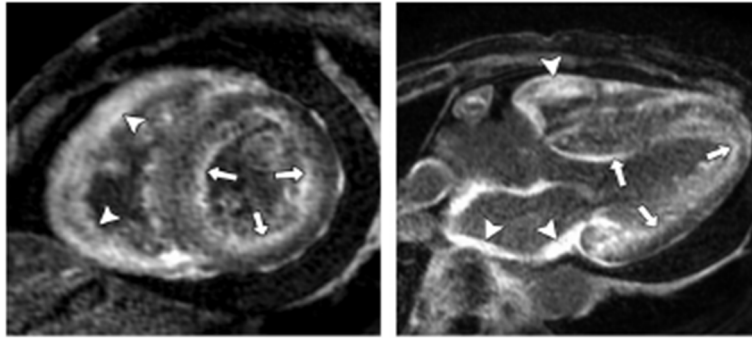
Si ce virage n'est pas présent, l'opérateur est confronté à la difficulté de déterminer le temps d'inversion myocardique, ceci étant dû à une perturbation de la cinétique du Gadolinium capté par les dépôts amyloïdes [294,295].

#### ➤ Rehaussements tardifs

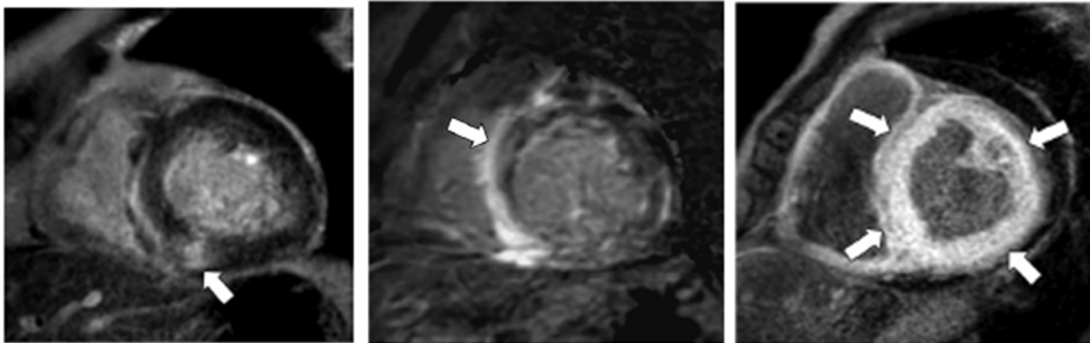
Les séquences de rehaussement tardif sont réalisées en T1, environ 10 minutes après injection du Gadolinium, suite à l'inversion du signal myocardique.

On observe un rehaussement sous-endocardique intéressant majoritairement le VG, mais également le septum interventriculaire, la paroi libre du VD, et les oreillettes. Ce rehaussement sous-endocardique diffus, retrouvé dans la majorité des cas, est très caractéristique de l'amylose cardiaque, dans laquelle il est retrouvé avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 92% [296].

Cependant il peut être moins typique, surtout en début de maladie, rendant son interprétation difficile [297,298].



**Figure 26 :** Rehaussement sous-endocardique diffus typique de l'amylose cardiaque [293].



**Figure 27 :** Rehaussements atypiques de cœurs amyloïdes : sous-endocardique focal (gauche), sous-épicaudique (milieu), transmural (droite) [293].

#### 2.4. Séquences de relaxométrie

Les cartographies paramétriques T1 et T2, réalisées avec une synchronisation prospective à l'ECG, sont des séquences qui permettent d'étudier le temps de relaxation des différents tissus,

##### ➤ Cartographie T1

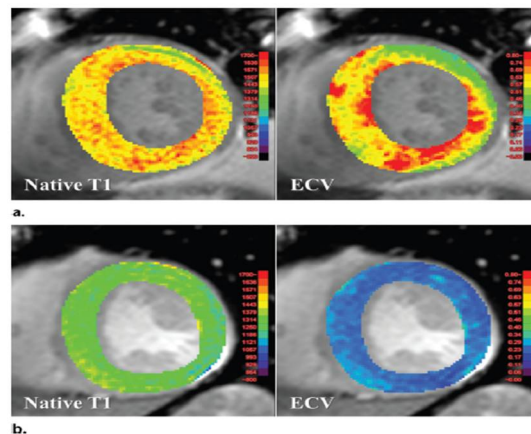
Après le pulse d'inversion-récupération, plusieurs images sont acquises en single shot, au même moment du cycle cardiaque et à différents battements, permettant ainsi une quantification pixel par pixel du T1 myocardique [299,300].

Les séquences T1 mapping permettent de différencier, au niveau tissulaire, le myocarde normal du myocarde atteint de fibrose interstitielle et du myocarde atteint d'œdème.

En pratique, l'acquisition des images se fait à partir d'une incidence petit axe, avec contournage du septum et du pool sanguin en T1, avant et après l'administration du produit de contraste. Selon le temps de mesure, on distingue le T1 pré-Gadolinium ou natif et le T1 post-Gadolinium.

La présence d'un œdème ou d'une fibrose myocardique allonge le T1 mapping pré-Gadolinium tandis qu'elle raccourcit le T1 mapping post Gadolinium, en raison de la rétention du produit de contraste. Le delta T1 mapping pré et post gadolinium permet de calculer le volume extracellulaire (ECV), dont l'élévation est un bon reflet de la fibrose myocardique (Figure 28) [299–301].

Par ailleurs, dans une étude publiée en 2020 incluant 868 patients ayant bénéficié d'une IRM pour suspicion d'amylose cardiaque, le T1 natif inférieur à 1036 ms a été associé à l'absence d'amylose cardiaque, avec une valeur prédictive négative de 98%, tandis que le T1 natif supérieur à 1164 ms a été associé à la présence d'amylose cardiaque, avec une valeur prédictive positive de 98%. L'équipe a proposé ces valeurs comme cut-offs pour confirmer ou infirmer le diagnostic, suggérant également de limiter l'administration du produit de contraste aux patients ayant des chiffres intermédiaires [302].

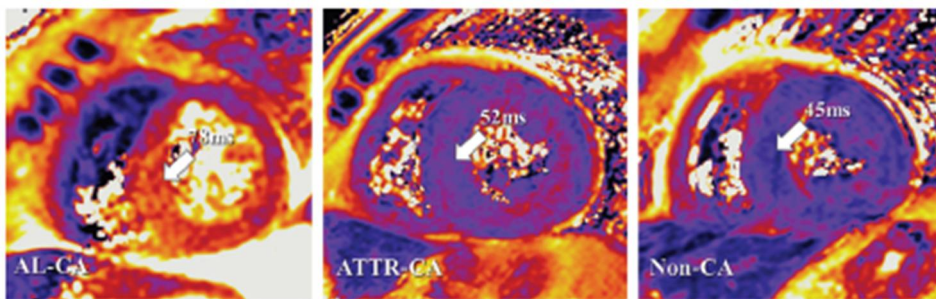


**Figure 28 :** (a) : Patient ayant une amylose cardiaque présentant des taux significativement élevés de T1 natif (1562 ms) et ECV (63%). (b) : Patient ayant une insuffisance cardiaque non liée à l'amylose avec un T1 à 1291 ms et ECV à 27% [293].

## ➤ Cartographie T2

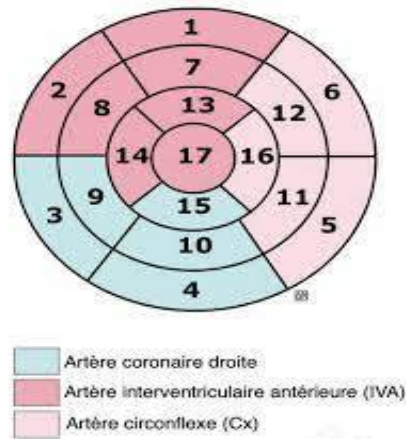
Trois images sont acquises en *single shot*, après trois préparations T2, avec la même fenêtre d'acquisition pour chaque diastole. Après correction du mouvement entre les trois images par le biais d'un algorithme spécifique, une cartographie T2 est obtenue, pixel par pixel (Figure 29) [303].

Le T2 mapping augmente en présence d'œdème ; il est habituellement utilisé pour évaluer l'inflammation du myocarde [293]. Des études ont démontré des valeurs considérablement élevées du T2 mapping dans l'amylose cardiaque, surtout de type AL : 56.6 -63.2 versus 54.2 - 56.2 dans l'ATTR et 48.9 - 51.1 pour les cas contrôles. Dans l'amylose AL, le T2 mapping pourrait également avoir une valeur pronostique [304,305].



**Figure 29 :** Images en T2 mapping montrant des valeurs de T2 plus élevées en cas d'amylose cardiaque de type AL (78ms), comparativement à une amylose à TTR (52ms) et à une cardiopathie non amyloïde (45ms) [293].

Les mesures du T1 et T2 sont effectuées à l'aide des régions d'intérêt (ROI), suivant la segmentation de l'American Heart Association (Figure 30). Le placement des ROI sur les séquences T1 et T2 mapping doivent comprendre uniquement le myocarde et exclure le pool sanguin, les cavités cardiaques et la graisse épicaudique [294,306].



**Figure 30** : Segmentation des territoires myocardiques selon l'American Heart Association (AHA) [307].

### 3. Scintigraphie au $^{123}\text{I}$ -MIBG

La scintigraphie au  $^{123}\text{I}$ -MIBG est une technique d'imagerie nucléaire non invasive utilisée depuis une vingtaine d'années pour mettre en évidence la dénervation sympathique myocardique dans l'amylose.

Le MIBG (métaïodobenzylguanidine) est un agent neuronal, analogue adrénergique, agissant comme bloqueur sur le système sympathique. Il adopte le même système de captation et de stockage que la noradrénaline, mais n'est pas soumis au même métabolisme.

Ce composant marqué au  $^{123}\text{I}$  permet ainsi l'imagerie du système nerveux sympathique de nombreux organes, et en particulier celui du cœur [308]. Deux indicateurs du fonctionnement sympathique myocardique sont employés :

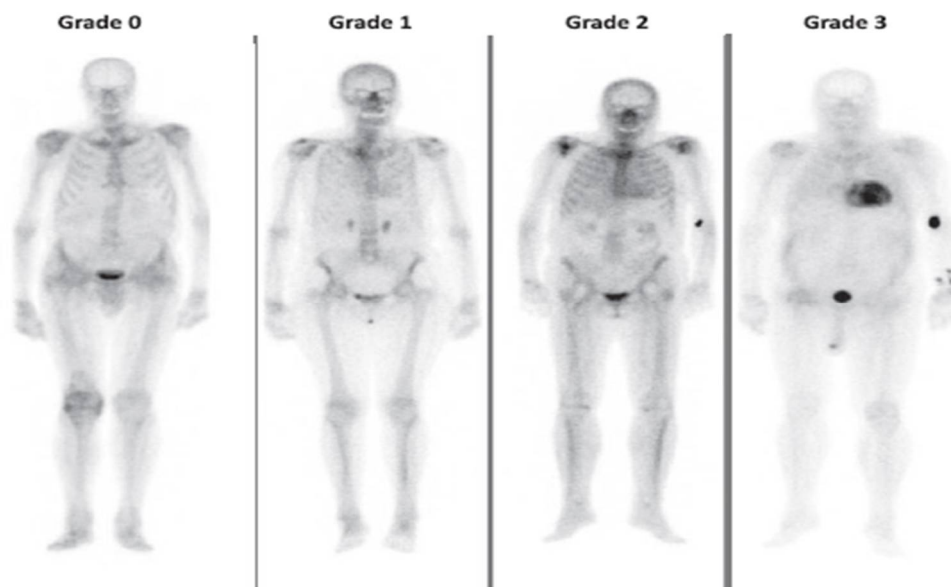
- le ratio H/M (heart/mediastinum) : il est déterminé par le rapport entre la captation précoce du traceur (15-30 minutes) et la captation tardive (4 heures) ; il évalue la distribution cardiaque sympathique et la fonction de captation des terminaisons nerveuses ;

- le taux de washout : il permet d'évaluer la sympathicotonie par le biais de la capacité de stockage du traceur radioactif : plus le ratio H/M est bas, plus l'atteinte du système nerveux sympathique cardiaque est sévère [309–311].

La dénervation cardiaque est essentiellement observée dans les neuropathies amyloïdes familiales et dans les amyloses AL, avec atteinte du système nerveux autonome. Il existe une corrélation importante entre l'atteinte du système nerveux autonome au cours de l'amylose et la sévérité de la dénervation cardiaque [310,312,313].

#### 4. Scintigraphie aux dérivés phosphatés

La scintigraphie aux dérivés phosphatés, radiotraceurs habituels des tissus osseux, est utilisée depuis les années 70 dans le diagnostic de l'amylose cardiaque [314].



**Figure 31 :** Fixation cardiaque à la scintigraphie aux biphosphonates selon les grades visuels de Perugini. Grade 0 : pas de fixation cardiaque avec fixation osseuse normale. Grade 1 : fixation cardiaque plus faible que la fixation osseuse. Grade 2 : fixation cardiaque modérée similaire à la fixation osseuse. Grade 3 : fixation cardiaque intense avec atténuation de la fixation osseuse [315].

Plusieurs types de dérivés phosphatés peuvent être utilisés pour détecter les dépôts amyloïdes, se liant aux composants calciques présents dans ces dépôts. [308] Le 99-Technétium diphosphates (99mTc-DPD) est le produit le plus souvent administré en cas de suspicion d'amylose cardiaque. En effet, la captation de ce traceur radiomarqué est beaucoup plus intense en cas d'amylose ATTR qu'en cas d'amylose AL [316–318].

Une étude multicentrique a retenu une sensibilité supérieure à 99% et une spécificité de 86% avec une valeur prédictive de 100%, pour le diagnostic de l'amylose ATTR, en cas de scintigraphie osseuse très positive (grade 2 ou 3), qui serait associée à l'absence d'immunoglobuline monoclonale dans le sang et les urines [319]. Une méta-analyse faite en 2018 est venue confirmer l'efficacité de la scintigraphie osseuse dans le diagnostic de l'amylose cardiaque ATTR, avec une sensibilité de 92.5% et une spécificité de 95.4%, y compris à des stades précoces [320].

D'autre part, une étude récente, publiée en 2021 et portant sur 292 patients atteints d'une amylose cardiaque de type AL, a démontré que la fixation au 99mTc-DPD était de mauvais pronostic, corrélée à une faible fonction systolique et à un taux élevé de NTproBNP [317].

Il n'est pas clairement expliqué pourquoi le 99mTc-DPD et les autres radiotraceurs ostéotropes permettent de différencier entre les deux types d'amylose cardiaque, toutefois il a été stipulé que le contenu plus riche en calcium dans les dépôts amyloïdes ainsi que la structure particulière des fibres dans l'amylose ATTR joueraient un rôle important dans la fixation cardiaque des radiotraceurs ostéotropes.

La scintigraphie aux dérivés phosphatés est certes très utile dans la détection d'une amylose cardiaque de type ATTR, mais elle peut parfois présenter des faux positifs et négatifs qui peuvent égarer le diagnostic [315].

## **5. TEP-scanner**

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une technique d'imagerie nucléaire ayant démontré ces dernières années son utilité dans le diagnostic de l'amylose cardiaque [321].

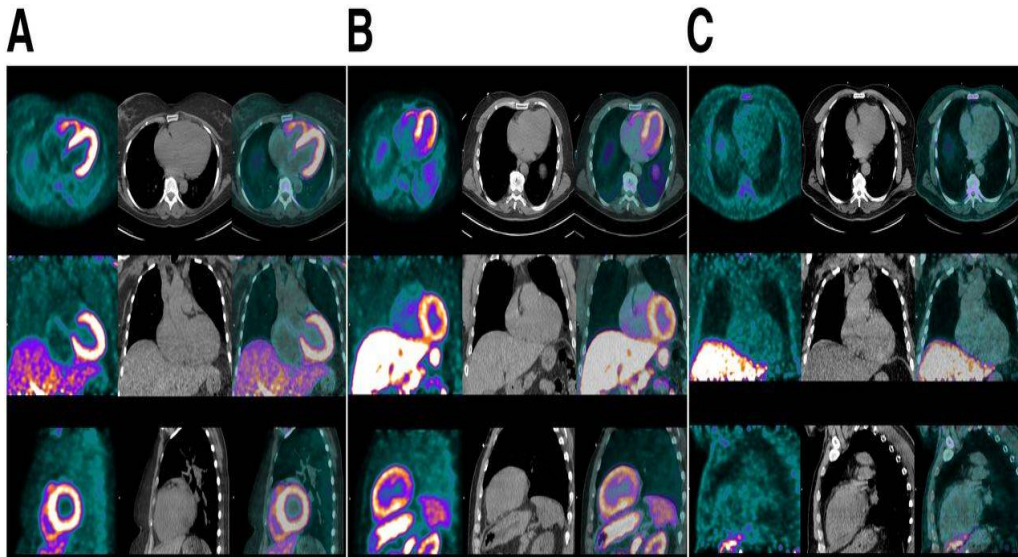
En effet, le TEP a démontré plus d'efficacité dans la détermination précise de la quantité des dépôts amyloïdes, et ceci par l'utilisation de traceurs radiomarqués qui se lient directement à la substance amyloïde [322]. Les traceurs les plus utilisés sont le 11C-Pittsburgh, le 18F-florbetapir, le 18F-florbetaben [323].

Ces traceurs étaient initialement utilisés pour mettre en évidence les dépôts bêta-amyloïdes cérébraux des patients ayant une maladie d'Alzheimer, puis il a été rapporté ultérieurement qu'ils pourraient également avoir une utilité dans le diagnostic de l'amylose cardiaque [324].

Des études ont démontré qu'il existait constamment une captation importante des trois radiotraceurs dans l'amylose AL et ATTR, comparativement aux cas-contrôles [325–330].

Par ailleurs, l'activité de ces radiotraceurs a été objectivée comme étant plus élevée dans l'amylose cardiaque AL que dans l'amylose ATTR. Une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2020 a combiné ces résultats avec ceux de trois études pilotes, confirmant ces données et concluant que le TEP-scanner a le potentiel de mettre en évidence l'amylose cardiaque et de différencier entre le type AL et le type ATTR [331].

L'utilisation du TEP-scanner dans l'amylose cardiaque est toujours à ces débuts, mais un futur développement et une globalisation de cette technique est à prévoir dans l'avenir.



**Figure 32 :** TEP au  $^{18}\text{F}$ -flobetaben (colonne gauche), Scanner low-dose (colonne du milieu) et TEP-scanner (colonne de droite). A : amylose AL ; B : amylose ATTR ; C : cardiomyopathie hypertensive [329].

## ***VI. Histologie***

## **A. Site de la biopsie**

Le diagnostic de certitude repose dans la grande majorité des cas sur la mise en évidence des dépôts amyloïdes.

La biopsie d'un organe symptomatique est la méthode la plus sensible pour détecter l'amylose (>95%), toutefois le moyen le plus simple et le moins invasif est celui qui est le plus recommandé.

En pratique, les sites à biopsier en cas de suspicion d'amylose sont ceux des glandes salivaires accessoires labiales, de la graisse sous-cutanée abdominale et de la muqueuse rectale. Toutefois, le choix des sites biopsiques, dépend en grande partie de l'expérience et des habitudes de chaque centre [259,332].

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) est la méthode utilisée en 1<sup>ère</sup> intention (sensibilité de 54 à 82%) car elle est simple, entraîne moins de saignements que la biopsie rectale (sensibilité de 85 à 97%) et fournit un matériel plus facile à analyser que celui de l'aspiration de la graisse sous-cutanée abdominale (sensibilité de 54 à 82%) [333–343].

La sensibilité de la biopsie de la graisse sous-cutanée abdominale est significativement corrélée à la taille de l'échantillon prélevé [344]. Elle varie également selon le type d'amylose, en étant particulièrement rentable dans l'amylose AL, mais peu utile dans l'amylose ATTR, surtout dans les formes non mutées (sensibilité de 10-15%) [344,345].

La répartition des dépôts amyloïdes dans les tissus et organes étant variable, une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic et doit faire multiplier les prélèvements et varier les sites (ostéo-médullaire, gastrique, rénale...).

Dans de nombreux cas, seule la biopsie endomyocardique permettra de confirmer le diagnostic avec certitude. Il s'agit de la technique de référence dont la sensibilité et la spécificité avoisinent les 100%, cependant un plateau technique spécifique et des opérateurs formés sont nécessaires pour sa réalisation [346]. En raison du caractère souvent focal des lésions, il est recommandé de réaliser au moins 3 prélèvements, généralement au niveau du VD [347]. Même s'il s'agit d'un geste invasif, les risques de perforation sont minimes en raison du degré important d'hypertrophie cardiaque [348–350].

Quel que soit le site de la biopsie, il est conseillé de disposer des échantillons frais secondairement congelés pour un éventuel typage, voire de disposer de prélèvements en glutaraldéhyde pour l'analyse en microscopie électronique [351].

## **B. Méthodes de coloration**

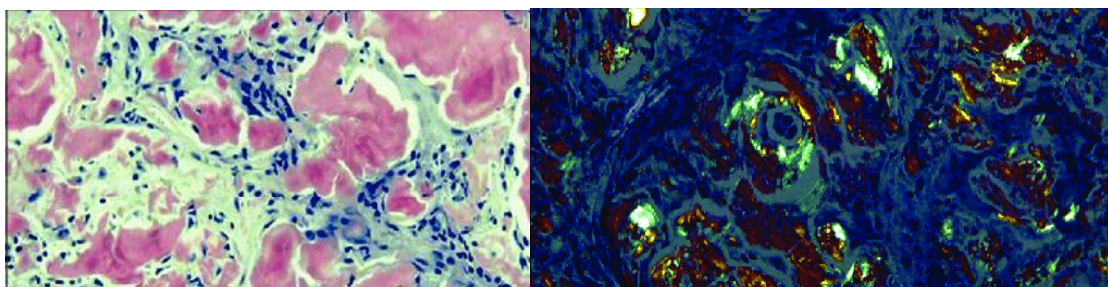
Les colorations effectuées sont la coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine (HE) et la coloration spécifique de l'amylose, le Rouge Congo (RC), qui permet d'identifier les dépôts amyloïdes grâce à l'affinité tinctoriale entre le colorant rouge Congo et la structure bêta-plissée des fibres amyloïdes.

Au microscope optique, la topographie des dépôts dans les tissus est très variable. Dans la BGSA, les dépôts peuvent être intra-lobulaires, ou extra-lobulaires, au sein du tissu adipeux, musculaire ou péri-nerveux [352]. Dans la biopsie rénale, ils sont typiquement glomérulaires, mais peuvent être également tubulo-interstitiels, comme dans les amyloses à Apolipoprotéine, ou uniquement vasculaires, notamment dans les amyloses AL [353].

Les fibres amyloïdes apparaissent typiquement amorphes (sans structure particulière), anhistes (ne ressemblent à aucun autre tissu), acellulaire (ne renferment pas de noyau ou de cellule) et éosinophiles en coloration standard [354]. En coloration Rouge Congo, sous lumière claire, elles se colorent en rouge brique ou rose saumon. Cette coloration n'est pas suffisante pour confirmer le diagnostic d'amylose car d'autres substances, comme le collagène, peuvent aussi fixer le Rouge Congo. En revanche, sous lumière polarisée, les substances amyloïdes présentent un dichroïsme jaune-vert spécifique (Figure 33). Cette propriété biréfringente est pathognomonique de l'amylose dont elle permet de poser le diagnostic avec certitude [6,29,355,356].

Il existe d'autres méthodes de coloration qui détectent les dépôts amyloïdes, telles la Thioflavine T et le cristal violet, mais leur usage n'est pas fréquent, car leur spécificité est inférieure à celle du rouge Congo [357–359]. Le Rouge Sirius Amylose (RSA) et le Violet de Paris étaient également des méthodes de coloration antérieurement utilisées dans l'amylose [351,360].

La microscopie électronique n'est pas indispensable, mais elle peut être utile au diagnostic en mettant en évidence des fibrilles de 8 à 10 nm de diamètre, linéaires, enchevêtrées mais non branchées dans les dépôts, prenant l'aspect d'épingles jetées [361–363].



**Figure 33** : Coloration des fibres amyloïdes au rouge Congo sous lumière claire (gauche) avec biréfringence jaune-vert à la lumière polarisée (droite) [364].

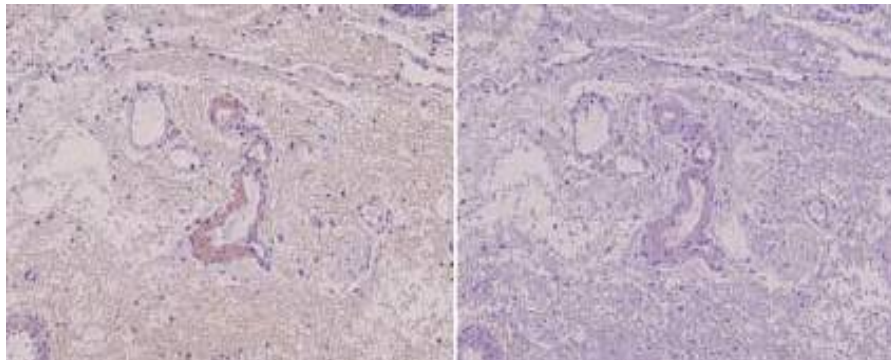
## C. Méthodes de typage

### 1. Typage par la technique de Wright

Après traitement des tissus inclus en paraffine par du permanganate de potassium et de l'acide sulfurique dilué, la coloration au rouge Congo peut différencier l'amylose AA des amyloses non AA.

En effet, avec cette technique, l'amylose AA se distingue des autres types d'amylose par la perte de sa fixation du rouge Congo, perdant ainsi sa coloration caractéristique et biréfringence associée (Figure 34).

Cette méthode n'est plus autant utilisée depuis l'avènement des nouvelles techniques immunologiques. Toutefois, elles peuvent toujours être associées pour confirmer les résultats [365–368].



**Figure 34 :** Technique de Wright : disparition de la couleur rouge brique des dépôts amyloïdes dans le cadre d'une amylose AA [369].

### 2. Typage par immunomarquage

L'isolement des précurseurs amyloïdes a permis le développement d'anticorps dirigés contre leurs épitopes, permettant ainsi le développement des techniques d'immunomarquage. L'immunohistochimie (IHC) permet ainsi d'évaluer la fixation sur les dépôts tissulaires des anticorps dirigés contre les

protéines amyloïdes. Elle utilise des anticorps anti sérum amyloid P (anti-SAP) qui confirment la nature amyloïde du dépôt, la substance P étant commune à toutes les amyloses. Elle emploie également des anticorps plus spécifiques comme les anti-chaînes légères pour l'amylose AL, anti-SAA pour l'amylose AA et anti-transthyrétine pour l'amylose ATTR. D'autres anticorps existent pour la majorité des protéines amyloïdes identifiées [370,371].

Il est actuellement reconnu que l'IHC a une bonne fiabilité avec les anti-SAA et anti-TTR, mais moyenne avec les anti-chaînes légères. Cette limite est probablement multifactorielle, liée à l'hétérogénéité des domaines variables des chaînes légères, modifications conformationnelles (fragmentation, masquage des épitopes, ...), ainsi qu'à la possible contamination du prélèvement par les chaînes légères sanguines. [351,372].

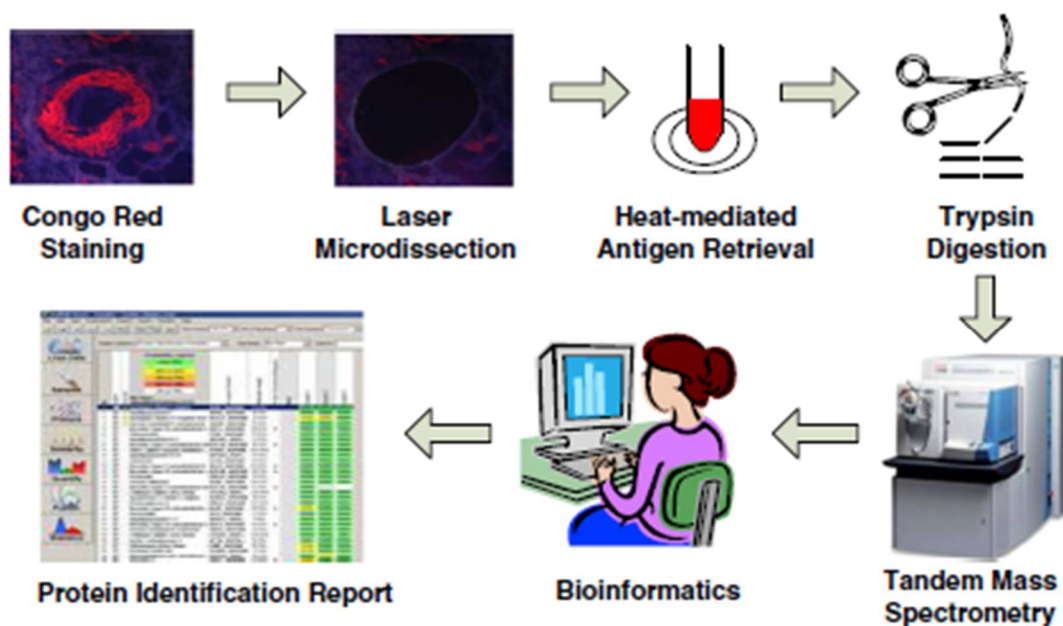
L'immunofluorescence (IF) est une méthode beaucoup plus fiable pour le typage de l'amylose AL, mais elle nécessite un prélèvement congelé [373,374]. Elle a également l'avantage de détecter les dépôts non amyloïdes de chaînes légères au niveau cardiaque présents dans jusqu'à 15% des cas dans la maladie de Randall, pouvant présenter des caractéristiques proches en imagerie de l'amylose cardiaque [91,375].

### **3. Typage par protéomique**

Une nouvelle technique moléculaire a été mise en place en 2008 par une équipe de la Mayo Clinic aux États-Unis. Cette nouvelle méthode consiste en la microdissection au laser des dépôts amyloïdes à partir d'un bloc tissulaire fixé et inclus en paraffine, puis l'identification par spectrométrie de masse de la protéine amyloïde ainsi que d'autres protéines présentes dans tous les types d'amylose (composant P, apoE), avec une sensibilité et spécificité avoisinant les 100% (Figure 35).

Elle détient également d'autres avantages par rapport à l'IHC classique, comme le fait qu'elle peut être réalisée sur tout type de tissus, qu'elle ne nécessite pas de fragment congelé, qu'elle s'affranchit des limites liées à la faible abondance des dépôts, qu'elle permet de détecter tous les types de protéines, y compris les plus rares et voire même en identifier de nouvelles (Figure 36).

Actuellement, l'indication du typage par protéomique est retenue en cas de coloration rouge Congo douteuse, d'immunomarquage non contributif ou discordant avec le contexte, et de doute sur une protéine amyloïde non encore caractérisée [332,376–379].



**Figure 35** : Technique de typage des amyloses par protéomique [376].

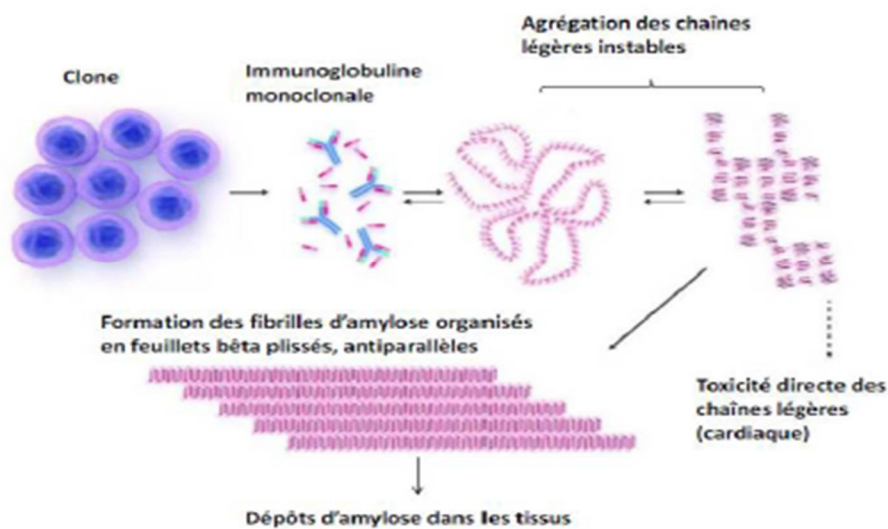
#	Scanned Bio View: Identified Proteins (1348/1361)	Accession Number	Molecular Weight	Probability Legend:															
				over 95%				80% to 94%				50% to 79%				20% to 49%			
				A-ApoA1 Patient S1	A-ApoA1 Patient S2	AL-Kappa Patient S1	AL-Kappa Patient S2	ATTR Patient S1	ATTR Patient S2	AL-Lambda Patient S1	AL-Lambda Patient S2	ANF Patient S1	ANF Patient S2	AA Patient S1	AA Patient S2	ALys Patient S1	ALys Patient S2		
1	★ Apolipoprotein E	APOE_HUMAN	36 kDa	6	32	25	21	38	26	26	34	6	7	22	28	42	31		
2	★ Apolipoprotein A-I	APOA1_HUMAN	31 kDa	78	77														
3	★ Serum amyloid P-component	SAMP_HUMAN	25 kDa	27	36	12	11	51	47	7	4	9	4	13	21	23	25		
4	★ Ig kappa chain C region	IGKC_HUMAN	12 kDa			77	64												
5	★ Transthyretin	TTHY_HUMAN	16 kDa					92	84										
6	★ Ig lambda-2 chain C regions	LAC2_HUMAN	11 kDa							66	60								
7	★ Natriuretic peptides A	ANF_HUMAN	17 kDa									67	63						
8	★ Serum amyloid A-1 protein	SAA1_HUMAN	14 kDa											42	42				
9	★ Ig kappa chain V-I region Scw	KV117_HUMAN	12 kDa			29	22												
10	★ Lysozyme C	LYSC_HUMAN	17 kDa													22	18		
11	⬢ Vitronectin	VTNC_HUMAN	54 kDa	46	66	55	42	58	39	57	44	63	54	31	37	40	35		
12	⬢ Serum albumin	ALBU_HUMAN	69 kDa	20	51	10	8	70	28	4	66	30	43	48	45	43	17		
13	⬢ Keratin, type II cytoskeletal 1	K2C1_HUMAN	66 kDa	6	22	60	51	53	118	7	15	27	13		8	17	56		
14	⬢ Apolipoprotein A-IV	APOA4_HUMAN	45 kDa	17	16	28	21	55	29	11	14			30	34	25	14		
15	⬢ Keratin, type I cytoskeletal 10	K1C10_HUMAN	59 kDa	9		19	36	52	73			11	12		10	14	20		
16	⬢ Myosin-7	MYH7_HUMAN	223 kDa					39	12			1	8	64	75	1	25		
17	⬢ Hemoglobin subunit beta	HBB_HUMAN	16 kDa	14	11	2	4	11				50	66	3	5	11	23		
18	⬢ Clusterin	CLU5_HUMAN	52 kDa	11	21	19	21	23	20	8	11	9	3	13	12	15	8		
19	⬢ Keratin, type I cytoskeletal 9	K1C9_HUMAN	62 kDa		13	26	5	12	67	6	6	19	3			8	29		
20	⬢ Hemoglobin subunit alpha	HBA_HUMAN	15 kDa	12	4	1		4		2		38	45	5	5	8	14		

Figure 36 : Exemple d'une identification de protéines amyloïdes par typage protéomique [376].

## ***VII. Principaux types d'amylose cardiaque***

## A. Amylose AL

L'amylose à chaînes légères d'immunoglobulines, dite aussi amylose primitive, représente la forme la plus fréquente d'amylose systémique dans les pays occidentaux. Cette pathologie est caractérisée par l'accumulation, la précipitation puis le dépôt dans les milieux extracellulaires des chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines circulantes, dites libres, sous forme de fibres amyloïdes (Figure 37).



**Figure 37 :** Processus de formation de fibres amyloïdes à partir d'un clone d'immunoglobulines dans l'amylose AL [380].

En situation physiologique, les lymphocytes B deviennent des plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines ou anticorps. Ces protéines sont composées de deux chaînes lourdes (H), et de deux chaînes légères (L), de type Lambda ou Kappa. Dans certaines situations, une production accrue de chaînes légères, généralement de type lambda, se fait à partir d'une population monoclonale de cellules lymphocytaire B, le plus souvent plasmocytaire [381]. Cette infiltration

médullaire est généralement faible, en moyenne de 7%, mais environ 40% des patients ont plus de 10% de plasmocytose médullaire et donc un diagnostic de myélome. L'hémopathie sous-jacente peut être aussi une maladie de Waldenström, un lymphome non hodgkinien B, ou une leucémie lymphoïde chronique, avec une immunoglobuline clonale de type M (IgM) le plus souvent [382].

Les dépôts amyloïdes toxiques des chaînes légères concernent principalement le cœur (70-80%) et le rein (50-60%), mais peuvent être retrouvés dans tous les organes, à l'exception du système nerveux central [89].

L'amylose AL représente la deuxième cause d'atteinte cardiaque après l'amylose ATTR. Cette dernière est définie dans l'amylose AL, selon les critères internationaux actuels, par une HVG  $\geq 12$ mm associée à un NT-proBNP  $\geq 332$ ng/ml [383]. Les dépôts amyloïdes épaississant les parois du myocarde aboutissent à une cardiopathie hypertrophique à profil restrictif, responsable d'une asthénie et d'une dyspnée d'installation progressive. Le diagnostic est généralement difficile et retardé devant les signes peu spécifiques, il est souvent posé tardivement au stade d'insuffisance cardiaque droite voire globale [90].

L'atteinte rénale, qui est également fréquente, est le plus souvent glomérulaire, se présentant habituellement par un syndrome néphrotique, associé à une insuffisance rénale dans 45% des cas, qui évolue rapidement vers le stade terminal (20%), avec une survie globale médiocre [55,115,384]. Le diagnostic de l'amylose rénale, selon les critères du 10ème consensus international de l'amylose, repose sur la présence de dépôts amyloïdes rénaux ou sur la preuve histologique d'une amylose systémique associée à une protéinurie  $\geq 0.5$ g/j, constituée principalement d'albumine [383]. Si l'atteinte rénale n'est pas présente au diagnostic, il est rare qu'elle apparaisse au cours du suivi [114].

L'atteinte neurologique est retrouvée chez environ 20% des patients, le plus souvent à type de polyneuropathie périphérique sensitivo-motrice d'évolution progressive, affectant en premier la sensibilité thermo-algique. Le syndrome du canal carpien est également fréquent, tout comme la dysautonomie neuro-végétative qui se manifeste principalement par une hypotension orthostatique pouvant être très invalidante [381].

L'atteinte du tractus digestif est souvent asymptomatique, mais peut entraîner des troubles de la motilité digestive favorisés par une neuropathie dysautonomique associée. Les saignements digestifs occultes sont également décrits, mais les troubles de malabsorption et les complications aiguës sont rares [385,386].

L'infiltration de la muqueuse buccale génère une xérostomie et une altération du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète, qui favorise l'anorexie et l'amaigrissement des patients [387,388]. La macroglossie, retrouvée dans 15% des cas environ, est généralement l'apanage de l'amylose AL et entraîne elle aussi des troubles de l'alimentation voire une obstruction des voies aériennes, pouvant nécessiter le recours à la chirurgie [159,389]. L'atteinte cutanée de l'amylose AL est pléomorphe, le purpura, voire hématome péri-orbitaire, en représente la manifestation la plus typique. [166,167]

L'atteinte articulaire à type de polyarthrite bilatérale et symétrique des doigts, ainsi que l'infiltration des gaines tendineuses responsable du signe de l'épaulette, sont également des signes évocateurs de l'amylose AL [390,391].

Par ailleurs, ce type d'amylose est associé à un risque hémorragique important du fait de l'infiltration vasculaire amyloïde, mais surtout à un déficit en facteur X (plus rarement en V ou IX) en raison de son adsorption par les fibres amyloïdes, ou encore à une fibrinolyse accrue [233,237,238,244,392,393].

La confirmation de l'amylose AL repose sur l'histologie. Quand celle-ci est non contributive, le diagnostic peut être retenu à partir d'un faisceau d'arguments : contexte clinique compatible avec une AL, présence d'une gammopathie monoclonale sérique/ urinaire ou d'une population plasmocytaire médullaire clonale avec un dosage des chaînes légères libres sériques anormal, et absence d'histoire familiale d'amylose héréditaire. Il est préférable de réaliser également une recherche génétique des principales mutations amyloïdogènes [381].

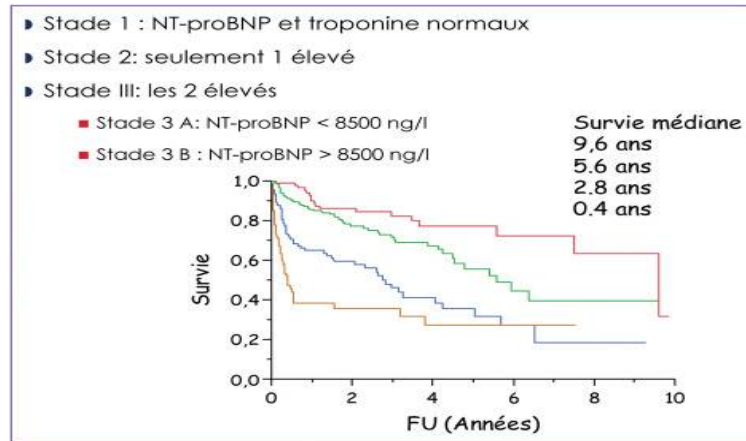
Le pronostic de l'amylose AL est plus sombre que celui des autres amyloses systémiques, avec une évolution rapide vers la dysfonction d'organes. Plusieurs études ont démontré la toxicité élevée des chaînes légères d'immunoglobulines amyloïdes, ceci même à des concentrations plus faibles que pour d'autres types de fibres amyloïdes [394–398]. Le pronostic est jugé à partir de la sévérité des atteintes viscérales, en particulier cardiaque, et non à partir de la prolifération plasmocytaire sous-jacente, même si un taux supérieur à 10% semble être associé à une survie moins bonne [399]. Toutefois, malgré le caractère non évolutif de la prolifération plasmocytaire dans les amyloses AL, des anomalies caryotypiques sont retrouvées à la même fréquence que dans le myélome, avec cependant moins d'hyperdiploidies et plus de translocations t (11;14) [400–402].

La gravité de l'atteinte cardiaque est généralement évaluée à partir du score de la Mayo Clinic qui utilise les marqueurs cardiaques biologiques : la fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) et la troponine. Ce score distingue trois stades :

- Stade I : les deux marqueurs sont normaux.
- Stade II : un des deux marqueurs est élevé.
- Stade III : les deux marqueurs sont élevés.

- IIIA : NT-proBNP < 8500ng/L
- IIB : NT-proBNP > 8500ng/L

Ce dernier stade IIB est associé à un pronostic particulièrement sévère, avec seulement 40% des patients en vie à 6 mois du diagnostic (Figure 38) [403].



**Figure 38** : Survie de 517 patients français selon le score de la Mayo Clinic modifié [403,404].

## B. Amylose ATTR

Les amyloses à transthyréline (TTR) ont comme précurseur la transthyréline (pré-albumine), protéine plasmatique synthétisée par les hépatocytes, qui a pour rôle le transport de la thyroxine et du complexe Retinol binding protein/vitamin A (Figure 39).

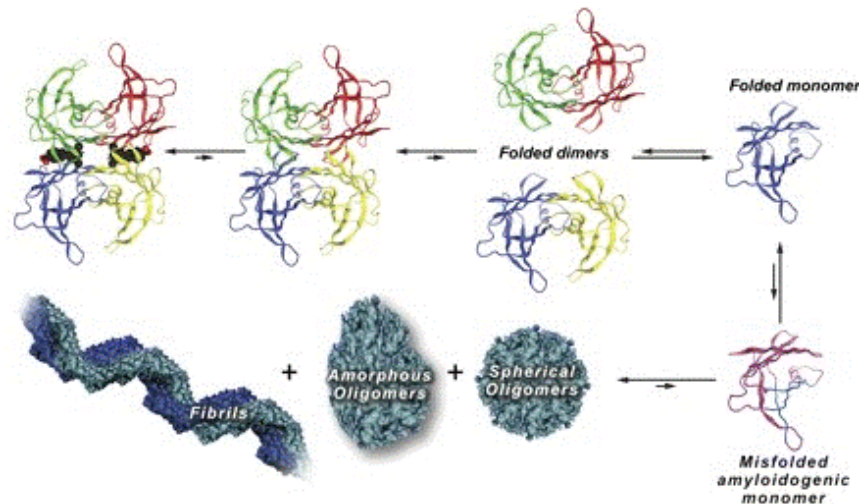
Il existe deux types d'amylose à TTR :

- l'amylose à TTR héréditaire ou mutée (Mt-ATTR) en rapport avec une mutation de la transthyréline.
- l'amylose à TTR sauvage ou non mutée (Wt-ATTR), dite aussi amylose systémique sénile, car généralement observée chez des patients de plus de 50 ans.

## 1. Amylose ATTR héréditaire

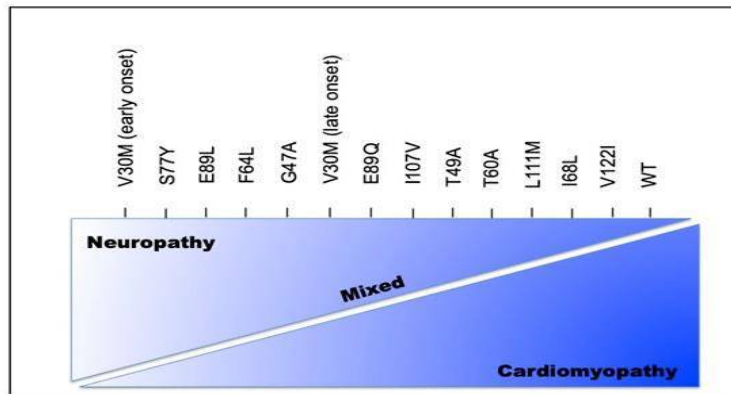
L'amylose à transthyréine mutée (Mt-ATTR) est une pathologie autosomique dominante à pénétrance incomplète, avec un sexe ratio de 1 et un âge moyen de découverte de 35,3 ans (18-83ans).

La transthyréine est une protéine de 127 acides aminés, codés par un gène localisé sur le chromosome 18 (18q23). En analyse tridimensionnelle, il s'agit d'un tétramère fait de deux dimères stables, dont chaque monomère est organisé en feuillets  $\beta$  plissés antiparallèles. Les mutations de la TTR altèrent sa structure moléculaire entraînant sa dénaturation en monomères instables qui vont s'agréger sous forme de fibres amyloïdes (Figure 39).



**Figure 39 :** Formation des fibres amyloïdes à partir des monomères instables d'une transthyréine dénaturée [405].

Plus de 120 mutations de la protéine ont été identifiées, s'agissant de mutations simples, doubles voire de délétions. Selon l'origine géographique et les mutations impliquées, diverses manifestations cliniques sont possibles, principalement de type neurologique, cardiaque, rénale et oculaire (Figure 40).



**Figure 40** : Hétérogénéité phénotypique de l'amylose ATTR selon le génotype [250].

La mutation de la TTR la plus classiquement observée dans le monde, est la Val30Met, qui induit, dans la très grande majorité des cas (>95%), une atteinte neurologique, responsable de la neuropathie amyloïde familiale initialement décrite par Andrade [8]. Elle est caractérisée par une polyneuropathie axonale d'abord sensitive puis sensitivo-motrice, qui débute aux quatre extrémités puis évolue de façon ascendante vers les racines des membres [131,406].

Les mutations associées aux atteintes cardiaques prédominantes sont la Val122Ile (4% de la population afro-américaine), la Ser77Tyr (courante en France), la Thr60Ala (originaire d'Irlande et 2ème plus fréquente aux Etats-Unis), la Ile68Leu (endémique en Italie du nord et centrale), avec la mutation His56Arg qui est à l'origine d'une cardiomyopathie isolée. L'atteinte cardiaque débute généralement à partir de l'âge de 60 ans, avec des variations selon les mutations (médiane de 48 ans pour la mutation Leu111Met, et de 74 ans pour la Val122Ile) [407,408]. Les caractéristiques de l'atteinte cardiaque dans l'amylose à TTR mutée sont similaires à celles de l'amylose AL, avec toutefois une infiltration moins sévère et un meilleur pronostic [90,409].

L'atteinte oculaire, consiste le plus souvent en des dépôts vitréens qui apparaissent comme du coton ou de la laine de verre et sont caractéristiques de l'amylose à transthyrétine héréditaire (Figure 41). Ils peuvent être isolés, ce qui est généralement l'apanage de la mutation Tyr69His, ou associés à d'autres manifestations cliniques, notamment en présence des mutations telles la Leu58Arg, la Gly38Arg et la Ile84ser [250,251,410].

L'atteinte rénale, est plus rare, retrouvée dans 10 à 20% des cas en présence de certaines mutations comme la Phe57Ile, W64R et la Ser77Tyr [186,411,412].

Au vu de la grande hétérogénéité des phénotypes de l'amylose ATTR, son pronostic reste difficile à déterminer. Sa survie semble être moins bonne en présence de la mutation Val122Ile, avec une médiane de 16% à 4ans, versus 84% dans une population générale comparable [413]. Le test génétique à la recherche d'une mutation du gène de la TTR est donc nécessaire dans le bilan d'une amylose cardiaque, même en l'absence d'histoire familiale. Il permettra notamment un conseil génétique aux patients [408,414].



**Figure 41** : Dépôts vitréens dans le cadre d'une amylose héréditaire [415].

## 2. Amylose ATTR sénile

L'amylose à transthyréline non mutée ou sauvage (Wt-ATTR), également appelée, amylose systémique sénile (SSA), est due à l'accumulation de la protéine de la transthyréline. C'est une pathologie qui est sous-diagnostiquée car généralement rapportée à l'occasion d'autopsies ou de découverte fortuite. Elle touche essentiellement les hommes (90%), avec un âge de survenue moyen de 75 ans.

Sa prévalence exacte est inconnue, mais est probablement élevée. En effet, elle a été retrouvée dans 25% des autopsies cardiaques de patients âgés de plus de 85 ans [416]. D'autres études non autopsiques ont rapporté une fréquence de 16% chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire sur sténose aortique serrée, 13% chez des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée, 5% dans des séries de cardiomyopathies hypertrophiques et 7 à 8% sur des biopsies ténosynoviales de syndromes de canal carpien [407,417–419].

La présentation clinique de l'amylose à TTR sauvage est souvent uniquement cardiaque au diagnostic. Il s'agit classiquement d'une cardiopathie hypertrophique, avec un degré d'hypertrophie plus important que dans les autres amyloses cardiaques et avec des troubles électriques plus fréquents également. Elle se manifeste généralement tardivement par une insuffisance cardiaque droite ou globale, retrouvée dans les deux tiers des cas[90]. Elle peut être également révélée par un syndrome du canal carpien isolé, souvent bilatéral, dont la survenue précède de 5 à 10 ans le diagnostic d'amylose chez 30 à 50% des patients

En dehors de l'atteinte cardiaque et du syndrome du canal carpien parfois occasionnés, l'amylose sénile est souvent peu symptomatique. Certains cas de canal lombaire étroit par infiltration du ligament jaune et de rupture spontanée du tendon bicipital ou « signe de Popeye » (Figure 42), ont été rapportés, et

doivent faire suspecter le diagnostic en l'absence de contexte favorisant [422–426]. D'autres localisations ont été décrites, notamment au niveau des reins, des poumons, du tube digestif, du bas système urinaire, toutefois en l'absence de symptomatologie clinique.[409]



**Figure 42 :** Signe de Popeye chez un patient ayant une amylose sénile [423].

La progression de la maladie est habituellement lente, son pronostic reste difficile à déterminer au vu de la rareté des cas décrits.

Le principal diagnostic différentiel de l'amylose ATTR cardiaque reste l'amylose AL, d'autant plus que les gammopathies monoclonales sont fréquentes chez les sujets de plus de 70ans, surtout ceux atteints d'amylose ATTR. Dans ce contexte, la scintigraphie osseuse n'est pas suffisante pour écarter une amylose AL et la preuve histologique devient alors nécessaire au vu de l'impact thérapeutique majeur.

### **C. Amylose AA**

L'amylose systémique AA est la première forme d'amylose répertoriée, isolée, séquencée, ainsi que la plus étudiée sur les modèles expérimentaux [47,427,428]. Elle est dite secondaire ou réactionnelle car souvent observée en association à des

pathologies inflammatoires ou infectieuses chroniques [47]. C'est la forme la plus fréquemment rapportée dans les pays en voie de développement [58].

La protéine amyloïde A de l'amylose AA, est issue du précurseur protéique sérique SAA. Chez l'homme, 4 gènes codant la protéine SAA ont été identifiés sur le bras court du chromosome 11 : *SAA1*, *SAA2*, *SAA3* et *SAA4*. Les *SAA1* et *SAA2* ont 90% d'analogie et codent à eux deux la protéine SAA. Le gène *SAA3* est un pseudo-gène qui ne code aucune protéine, tandis que le gène *SAA4* code une protéine constitutive peu sensible à l'inflammation [47,429].

La protéine SAA est une apolipoprotéine de petite taille qui intervient dans la phase aiguë de l'inflammation. Elle est synthétisée essentiellement par les hépatocytes, mais aussi par des cellules inflammatoires comme les monocytes et macrophages [429]. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la protéine SAA ainsi que ses molécules d'ARNm de ont été retrouvées dans les cellules inflammatoires de la membrane synoviale [430]. La sécrétion de la SAA est stimulée par un grand nombre de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le Tumor Necrosis Factor alpha, (TNF $\alpha$ ), les interleukines IL-1, IL-6, IL-2, IL-11 et l'interferon gamma. Le TNF $\alpha$  demeure toutefois son principal facteur stimulant qui agit de manière synergique avec l'IL-6 [47].

Les rôles décrits de la protéine SAA sont multiples et complexes. Parmi ses fonctions immunomodulatrices, on lui reconnaît le chimiotactisme vers un certain nombre de cellules inflammatoires, l'inhibition de l'activation et agrégation plaquettaire, l'activation des neutrophiles avec stimulation de leur activité antifongique, la stimulation de la production des métalloprotéases permettant le renouvellement des tissus lésés, ainsi que plusieurs autres fonctions cytokines-like [431–436].

L'amylose AA se manifeste par une atteinte rénale au 1<sup>er</sup> plan, qui consiste généralement en un syndrome néphrotique, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale au stade terminale (IRCT). Dans une étude prospective menée sur 5 ans sur des patients avec une néphropathie amyloïde de type AA compliquant une polyarthrite rhumatoïde, 85% des patients ont développé une insuffisance rénale au stade de dialyse [120]. Au cours d'une autre étude menée sur 374 patients suivis pour une amylose AA, 97% avaient une atteinte rénale avec 11% en IRCT. Les autres organes souvent atteints sont le foie, la rate et le tube digestif. L'atteinte cardiaque est rare [437–439].

Les maladies inflammatoires et infectieuses chroniques associées à l'amylose AA sont nombreuses. La polyarthrite rhumatoïde apparaît comme étant la cause la plus souvent mise en cause, suivie de la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite chronique juvénile, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la fièvre méditerranéenne familiale. Les infections chroniques sont fréquentes également, dominées par la tuberculose, surtout dans les pays endémiques. De fortes associations ont également été décrites avec des hémopathies malignes, notamment les lymphomes et la maladie de Waldenström, ainsi qu'avec certaines causes tumorales bénignes comme la maladie de Castelman. Une liste exhaustive a été récemment publiée dans une revue systématique de la littérature (Tableau 1) [52,437].

**Tableau II :** Liste des pathologies fortement associées à l'amylose AA rapportées dans une revue systématique de 2020 [52].

Disease	
I	Chronic infection
A	Bacterial infections Tuberculosis Leprosy Whipple's disease Osteomyelitis Skin popping/injected-drug abuse Chronic ulcers/decubitus Bronchiectasis Abdominal infection/abscess* Recurrent urinary infections
B	Other infections Aspergillus* Hepatitis B/C
C	Diseases prone to infection Cystic fibrosis Paraplegia
II	Chronic inflammation
A	Rheumatic diseases Rheumatoid arthritis Psoriatic arthritis Seronegative spondyloarthropathy  Juvenile idiopathic arthritis Gout Systemic lupus erythematosus Mixed connective tissue disease*
B	Vasculitis Polymyalgia rheumatica Giant cell arteritis Takayasu's arteritis Behçet's disease
C	Skin and subcutaneous tissue Epidemiolysis bullosa Hidradenitis suppurativa*
D	Gut Crohn's disease Colitis ulcerosa Coeliac disease*
E	Other Sarcoidosis Obesity
III	Hereditary
A	Inflammatory syndromes Familial Mediterranean Fever CAPS TRAPS Hyper IgD syndrome/ MKD
B	Immunodeficiency CVID Congenital/cyclic neutropenia
C	Metabolic Glycogen storage diseases*
IV	Haematologic diseases
A	Neoplastic diseases Waldenström's macroglobulinemia Hodgkin's disease Non-Hodgkin's Lymphoma*
V	Tumours
A	Malignant Diverse tumours, not specified Lung carcinoma Mesothelioma Renal cell carcinoma
B	Benign Castleman's disease Hepatocellular adenoma
VI	Idiopathic Idiopathic*

## D. Autres

D'autres types d'amyloses héréditaires cardiaques non-TTR sont connus, mais restent exceptionnels. Ils sont listés dans le Tableau 2. Parmi ces amyloses qui se transmettent sur un mode autosomique dominant, les amyloses à Apolipoprotéine A-I sont les plus fréquentes au niveau cardiaque. Leur diagnostic est suspecté sur les antécédents familiaux et les organes atteints. Leur confirmation nécessite généralement l'analyse protéomique par spectrométrie de masse [91].

**Tableau III :** Différents types d'amylose cardiaque selon les protéines impliquées [91].

Type d'amylose	Nature de la protéine	Organes les plus fréquemment touchés en plus du cœur		Héréditaire (O/N)	Méthode(s) de typage
ATTR	Transthyrétine	ATTRwt (forme non héréditaire)	Canal carpien "	N	IHC (IF dans certains centres)
AL	Chaîne légère d'Ig Chaîne lourde d'Ig*	ATTRv (forme héréditaire)	SNP, canal carpien, SNA	O	Spectrométrie de masse
AH*		Atteinte systémique diffuse – tous les organes sauf SNC		N	IHC IF Spectrométrie de masse
AA	Protéine SAA	Rein, tube digestif		N	ME et immunogold IHC (IF dans certains centres) Spectrométrie de masse
ApoAI	Apolipoprotéine AI	Rein, foie, SNP, peau, larynx		O	Spectrométrie de masse
ApoAII	Apolipoprotéine AII	Rein		O	Spectrométrie de masse
ApoAIV	Apolipoprotéine AIV	Rein, peau		N	Spectrométrie de masse
AGel	Gelsoline	SNP/nerfs crâniens Dystrophie grillagée de la cornée Rein		O	Spectrométrie de masse
Aβ2M	β2 microglobuline	Forme non héréditaire (dialyse prolongée)	Ostéo-articulaire, tendons, canal carpien	N	Spectrométrie de masse
		Forme héréditaire	SNA, tube digestif	O	
Alys	Lysazyme	Rein, tube digestif, foie		O	Spectrométrie de masse
AANF	Facteur atrial natriurétique	/		N	Spectrométrie de masse

O : oui; N : non; SNP : système nerveux périphérique; SNA : système nerveux autonome; IHC : immunohistochimie; Ig : immunoglobuline; SNC : système nerveux central; IF : immunofluorescence.  
\* Dépôts de chaînes lourdes moins fréquents que les dépôts de chaînes légères; "canal carpien précédant de plusieurs années le diagnostic d'amylose ATTRwt.

## ***VIII. Principes thérapeutiques***

## **A. Traitement symptomatique**

Dans le cadre du syndrome œdémateux, voire état d'anasarque fréquemment retrouvé dans l'amylose cardiaque, la restriction hydro-sodée est recommandée en association à un diurétique de l'anse et à un inhibiteur de l'aldostérone [281,440].

L'hypotension orthostatique peut être traitée par un vasopresseur telle la midodrine, ainsi que par le port de bas de contention [441].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ACE) de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARAII), ainsi que les bêtabloqueurs sont habituellement efficaces dans l'insuffisance cardiaque. Cependant, dans l'amylose cardiaque, ces molécules peuvent être délétères. Les ACE et ARAII peuvent entraîner des hypotensions dues à la dysautonomie nerveuse, tandis que les bêtabloqueurs peuvent engendrer des bradycardies [442].

Pareillement, les inhibiteurs calciques sont connus pour être particulièrement utiles dans l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée. Mais dans les cas particuliers des amyloses cardiaques, ils sont inefficaces en raison de la forte liaison du médicament aux fibres amyloïdes, entraînant la détérioration de la fonction cardiaque accompagnée d'hypotension et de syncope [443,444].

Cette forte fixation aux fibres amyloïdes peut également se produire avec la digoxine, aboutissant à une toxicité digitalique dont la manifestation la plus redoutable est l'arythmie [445]. Son utilisation reste possible sous monitoring rapproché [446].

Les anti-arythmiques les plus utilisés sont l'amiodarone et le dofetilide pour leur efficacité avec peu d'effets inotropes négatifs [281]. En cas de troubles du rythme résistants aux anti-arythmiques, la pose d'un Pacemaker ou d'un défibrillateur implantable cardiaque (DCI) est souvent indiquée. Cependant, les études n'ont pas montré d'amélioration de survie avec la pose d'un DCI [447].

La transplantation cardiaque est recommandée dans l'amylose AL, mais pour l'amylose ATTR, c'est une double transplantation foie-cœur qui est parfois nécessaire [448].

## **B. Traitement spécifique**

### **1. Amylose AL**

Le traitement spécifique de l'amylose AL repose sur la chimiothérapie visant à réduire, voire à éliminer le clone B responsable de la sécrétion monoclonale des chaînes légères amyloïdogènes.

Tous les traitements ayant démontré leur efficacité dans le myélome multiple (si la prolifération plasmocytaire), ou dans les lymphomes et leucémie lymphoïde chronique (si la prolifération est lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire), peuvent être utilisés dans l'amylose AL.

Le choix des molécules doit prendre en considération les potentielles toxicités du traitement en fonction du terrain du patient et des autres atteintes d'organes.

La stratégie thérapeutique de la 1<sup>ère</sup> ligne repose sur le fait que, plus la maladie est sévère, plus la réponse hématologique doit être rapide et profonde. Il est indispensable de contrôler l'évolution des chaînes légères libres sériques de façon d'autant plus rapprochée que la maladie est grave, notamment dès le 1<sup>er</sup> mois, afin de réadapter rapidement le traitement.

## **1.1. Chimiothérapies conventionnelles**

Des avancées majeures ont été observées depuis le début des années 2000 dans le traitement de l'amylose AL, avec l'introduction de la Dexaméthasone à fortes doses. Le remplacement de l'association melphalan-prednisone (MP) par melphalan-dexaméthasone (MD) a permis d'améliorer la réponse hématologique (définie comme une baisse d'au moins 50% de la protéine monoclonale) de 30% à 65%, avec une médiane de survie passée de 18 mois à 5 ans [449,450].

L'efficacité du MD a été relatée par plusieurs équipes ayant confirmé ces résultats sur le long terme, en présence d'une toxicité acceptable. Ce traitement est ainsi devenu envisageable chez la majorité des patients qui ne présentent pas de contre-indications majeures [450,451].

Cependant, l'efficacité du protocole melphalan-dexaméthasone est pauvre en cas d'atteinte cardiaque sévère, en particulier de stade IIIb, avec une médiane de survie de 10.5 mois, sous ce protocole thérapeutique [452,453].

## **1.2. Traitement intensif avec autogreffe de cellules souches**

En 1995, l'introduction des traitements intensifs avec autogreffe de cellules souches après induction par le melphalan, a permis d'atteindre un taux de réponse hématologique de 65% avec un taux de réponse complète de 40% et une médiane de survie de 4.5 ans, mais cela au prix d'une toxicité plus importante [454,455].

Les critères d'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches dans l'amylose AL sont : l'âge  $\leq 70$  ans, la troponine T  $< 0,06$  ng/mL, la pression artérielle systolique  $\geq 90$  mm Hg, la clairance de la créatinine  $\geq 30$  mL/min (sauf en dialyse stable chronique), le score de la NYHA de classe I/II, l'absence d'épanchement pleural important, l'absence de dépendance à l'oxygénothérapie et pas plus de deux organes significativement impliqués.

Les patients ayant une amylose cardiaque n'y sont généralement pas éligibles [455–457].

### **1.3. Traitements immunomodulateurs**

#### **➤ Thalidomide**

Dans un essai clinique phase 2 sur 12 patients ayant reçu de la thalidomide, à raison de 200 mg/j, pour une amylose AL, une toxicité importante a été rapportée. Tous les patients se sont retirés de l'essai, dont la durée n'était pas suffisante pour évaluer la réponse. L'équipe a suggéré de réévaluer l'utilisation du thalidomide à de moindres doses [458].

Le thalidomide a été ultérieurement associé, à raison de 100mg/j, au melphalan et à la dexaméthasone chez 22 patients ayant une atteinte cardiaque avancée. Huit réponses hématologiques et 4 réponses d'organes ont été obtenues. Cependant, six patients sont décédés avant la fin du 3<sup>ème</sup> cycle, en rapport avec une détérioration de la fonction cardiaque [459].

Le thalidomide a également été associé à dose de 100mg/j, au cyclophosphamide et à la dexaméthasone chez 75 patients ayant une amylose AL avancée, dont 44 en rechute après une ligne thérapeutique. La réponse hématologique était de 74%, complète chez 21% des patients. La survie globale médiane était de 41 mois, la survie médiane sans progression de 32 mois. Le taux de toxicité rapporté était de 8%, de grade 2 dans plus de la moitié des cas, et la mortalité liée au traitement était de 4% [460].

Il est actuellement recommandé d'introduire le thalidomide à une dose ne dépassant pas les 50 mg, avec possibilité de l'augmenter si la tolérance est bonne [461].

### ➤ **Lenalidomide**

Dans un essai clinique de phase 1/2 (NCT00890552), l'association du lenalidomide au melphalan et à la prednisone a été évaluée dans une série de 25 patients ayant une amylose AL récidivante ou réfractaire, avec une atteinte cardiaque dans 92% des cas, dont 36% de stade IIIb. Une réponse hématologique de 58% a été obtenue, mais avec une réponse d'organes de seulement 8%. Ce schéma thérapeutique était toxique : 10 patients sont décédés au cours de l'étude, et le taux d'arythmies cardiaques était élevé, de 33% [462].

### ➤ **Pomalidomide**

Le pomalidomide a démontré son efficacité dans l'amylose AL avec des réponses profondes et une tolérance acceptable.

Dans un essai de phase 2 (NCT01510613), incluant 28 patients préalablement traités par du bortézomib, des alkylants et d'autres immunomodulateurs, la réponse hématologique sous pomalidomide et dexaméthasone était de 68%, avec un délai de réponse médian d'un mois. La médiane de survie globale était de 26 mois, et de survie sans progression de 16 mois. L'association pomalidomide et dexaméthasone paraît prometteuse dans l'amylose AL [463].

## **1.4. Inhibiteurs du protéasome**

### ➤ **Bortézomib**

L'introduction du bortézomib a apporté une amélioration supérieure à la prise en charge de ces patients, avec des taux de réponse dépassant les 80% [464,465].

Les stratégies françaises pour le traitement initial reposent sur la double association melphalan-dexaméthasone pour les patients sans atteinte cardiaque grave, avec renforcement par le bortézomib chez les non-répondeurs, et sur la triple association bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone en cas d'atteinte cardiaque grave de stade III [404].

Une étude européenne récente a comparé l'association melphalan-dexaméthasone à l'association bortézomib-melphalan-dexaméthasone, retenant la supériorité de la triple association avec une différence de survie essentiellement pour les patients ayant une atteinte cardiaque intermédiaire (stade II). Ainsi, l'utilisation en première ligne d'une association bortézomib-alkylant-dexaméthasone paraît être adaptée chez les sujets ayant une atteinte cardiaque [466].

Certains paramètres doivent guider le choix de l'alkylant comme par exemple le cyclophosphamide chez les patients jeunes éligibles à la greffe (pour éventuel recueil ultérieur de cellules souches) ou ayant une insuffisance rénale, et le melphalan pour les patients ayant un taux de chaîne légères élevé (dFLC>180mg/l) ou une translocation t (11 ; 14) [467,468].

La durée minimale est de 6 cycles pour les patients ayant une réponse complète, ou d'au moins deux cycles après la meilleure réponse, sans dépasser 9 cycles, afin d'éviter les myélodysplasies secondaires.

Avec des associations comprenant un inhibiteur du protéasome, la meilleure réponse est en général obtenue rapidement après deux cycles, et le traitement doit être modifié en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque, par le remplacement de l'alkylant par un immunomodulateur, en général le lénalinomide [404].

### ➤ **Carfilzomib**

Le carfilzomib paraît être efficace, mais présente une importante toxicité avec un taux élevé de complications cardiaques [469].

Dans un essai clinique phase I (NCT01789242), le carfilzomib a été testé en monothérapie, de façon bihebdomadaire, chez 12 patients présentant une amylose AL en rechute (11 ayant reçu du bortézomib, dont 5 réfractaires). Un taux de 78% de réponse hématologique a été obtenu, mais sans aucune réponse d'organe. Sept cas d'effets indésirables graves (grade  $\geq 3$ ) ont été rapportés, dont 4 d'origine cardiaque. Ultérieurement, 3 complications cardiaques sont survenues, possiblement liées au médicament [470].

Une autre étude rétrospective menée sur 5 patients ayant une amylose AL avec atteinte cardiaque (4 de stade II et 1 de stade III) ainsi qu'une atteinte neurologique avancée (contre-indiquant le bortézomib) a évalué la réponse et la tolérance du carfilzomib, administré de façon hebdomadaire. La réponse hématologique rapportée était rapide, de 80%, sans aucun cas de cardiotoxicité ni de neurotoxicité. L'équipe a suggéré que le carfilzomib pourrait être une alternative au bortézomib en cas de neuropathie, et que l'administration d'une dose hebdomadaire au lieu de deux pourrait éviter la survenue d'événements cardiaques [471]. Des études prospectives et à plus grand effectif sont attendues pour confirmer ces résultats.

### ➤ **Ixazomib**

L'ixazomib (+/- dexaméthasone) a été testé dans un essai de phase 1/2 (NCT01318902) auprès de 27 patients ayant une amylose AL en rechute ou réfractaire, le taux de réponse hématologique était de 52%, avec réponse

cardiaque chez 5 patients. Le taux de survie global était de 85% à un an, avec un taux de survie sans progression de 60%. Une phase 3 de cet essai est en cours (NCT01659658) [472].

Dans un essai clinique phase 3 (NCT01659658) récent, comprenant 168 cas d'amylose AL récidivante ou réfractaire à 1 ou 2 lignes thérapeutiques, l'association ixazomib et dexaméthasone a été comparée à une association du choix du médecin (dexaméthasone +/- melphalan, cyclophosphamide, thalidomide ou lénalidomide). La réponse hématologique du bras ixazomib-dexaméthasone était de 53%, tandis que celle du second bras était de 51%, avec une survie médiane de 34.8 versus 26 mois. La tolérance était cependant moins bonne avec l'ixazomib, avec notamment plus d'arythmies cardiaques (26% vs 15%) [473].

Une autre étude rétrospective a évalué la triple association ixazomib-lénalidomide-dexaméthasone chez 40 patients ayant une amylose AL récidivante. Après trois mois de traitement, la réponse était complète dans 20.5% des cas et très bonne réponse partielle dans 20.5% des cas, avec une réponse d'organe cardiaque dans 5.6%. La médiane globale de survie était de 29 mois et la médiane de survie sans progression de 17 mois. La toxicité était gérable, avec notamment 2 cas d'arythmies cardiaques (13.3%) [474].

Des essais cliniques évaluant l'ixazomib comme traitement de maintien en monothérapie (NCT03618537), en association avec le daratumumab (NCT03283917) et avec le cyclophosphamide (NCT03236792) sont actuellement en cours [474].

## **1.5. Anticorps monoclonaux**

### **➤ Daratumumab**

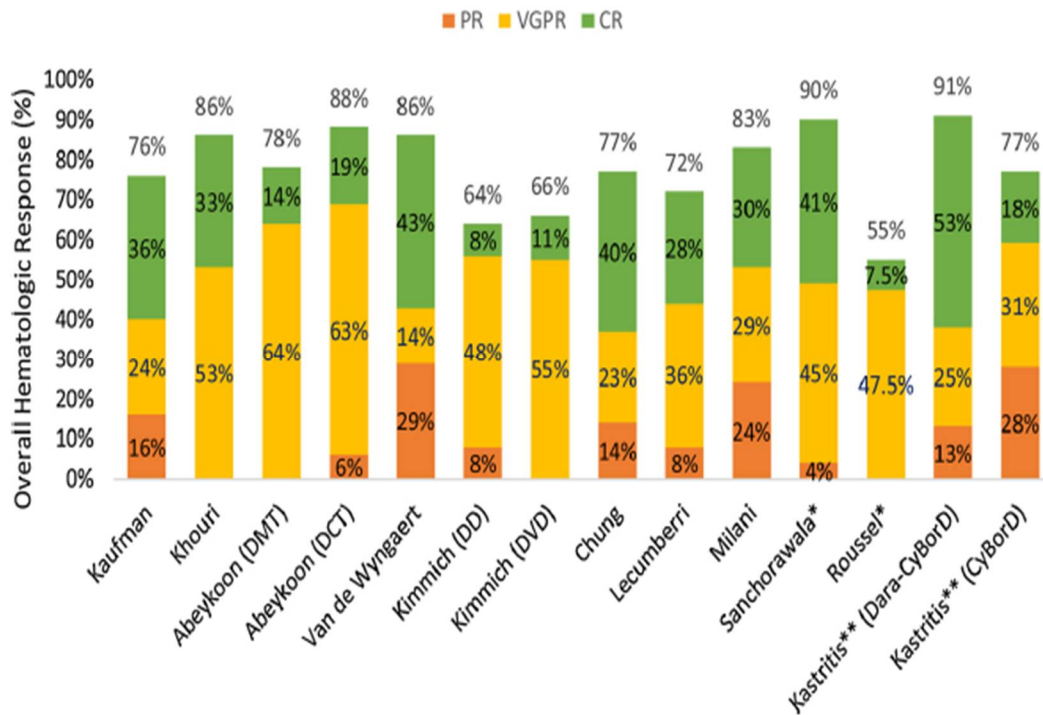
Le daratumumab, un anticorps monoclonal plasmocytaire anti-CD138, a été récemment introduit dans l'arsenal thérapeutique de l'amylose AL pour laquelle il a donné des résultats rapides et impressionnants, à la fois en monothérapie et en association.

La première publication parue en 2016 concernant l'utilisation du daratumumab dans l'amylose AL se rapportait à deux patients ayant une amylose AL en progression avec une atteinte cardiaque dans un cas et une atteinte rénale dans l'autre. Après un échec de traitement par association d'un inhibiteur du protéasome (bortézomib /carfilzomib), d'un immunomodulateur et d'une greffe de cellules souches, les deux patientes ont reçu le daratumumab en monothérapie et ont obtenu une réponse complète avec normalisation du taux de chaînes légères sanguines [475]. Après les résultats encourageants des essais cliniques de phase II, plusieurs études rétrospectives ont été publiées ces 5 dernières années, confirmant l'efficacité et la tolérance de ce traitement (Figure 43) [476,477].

A titre d'exemple, dans une étude rétrospective menée auprès de 44 patients en rechute ou réfractaires, traités par un seul agent, l'utilisation du daratumumab a permis d'obtenir une très bonne réponse hématologique (78% seul, 88% en association) avec une réponse cardiaque dans 43% des cas en monothérapie et 46% des cas en association. La médiane de survie sans progression était de 15,5 mois et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. La tolérance était globalement bonne [478].

Par ailleurs, dans une série de 21 patients ayant reçu une médiane de trois lignes de traitements, le taux de réponse hématologique était de 76% après introduction du daratumumab, avec un délai médian de réponse d'un mois. Le traitement était bien toléré, même chez les 72% des patients présentant une atteinte cardiaque [479].

La place du daratumumab en 1<sup>ère</sup> ligne dans les amyloses AL nouvellement diagnostiquées, a été évaluée au cours de l'essai clinique de phase III « Andromeda », récemment terminé. L'essai a comparé un bras recevant 6 cycles de bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (VCd), et un autre bras recevant le daratumumab mensuellement pendant 2 ans, après 6 cures de VCd (D-VCd). Les patients ayant une atteinte cardiaque sévère, de stade IIIb ont été exclus. Les résultats ont montré qu'une deuxième ligne thérapeutique a été initiée chez 42% des patients mis sous protocole VCd, et 10% des patients mis sous D-VCd. A six mois, la réponse hématologique complète/très bonne partielle était sensiblement meilleure dans le bras D-VCd par rapport au bras VCd (78% vs 49%). Pareillement, la réponse d'organe était supérieure (91% vs 77%), y compris cardiaque (42% vs 22%). Globalement, l'association D-VCd a été bien tolérée (effets indésirables dans 7.4%, de grade 1 ou 2) et a prouvé son efficacité supérieure à l'association VCd. Après publication de ces résultats, l'approbation de la Food and Drugs Administration (FDA) a été obtenue le 15 Janvier 2021 permettant l'utilisation du D-VCd dans le traitement des amyloses AL nouvellement diagnostiquées.



**Figure 43 :** Études évaluant le daratumumab dans l’amylose AL réfractaire/récidivante ou nouvellement diagnostiquée. (\*) : essais cliniques dans l’amylose réfractaire/récidivante. (\*\*): essais cliniques dans l’amylose nouvellement diagnostiquée [480].

## 1.6. Inhibiteur de BCL-2

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur du gène BCL-2 qui entraîne une apoptose cellulaire [481]. Il a donné des résultats intéressants dans le myélome multiple associé à une translocation t (11 ; 14) ou à une surexpression du BCL-2 [482,483].

Plus de la moitié des patients ayant une amylose AL, présentent une translocation t (11 ; 14) d’où l’intérêt du vénétoclax [484–486]. Il semblerait qu’il pourrait induire une réponse complète chez les patients réfractaires au bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (VCd) [487].

Dans une série de 7 cas d'amylose AL avec atteinte cardiaque en rechute/réfractaire au bortézomib et daratumumab, deux des quatre patients traités par au moins deux cycles de vénétoclax, avaient une translocation t (11 ; 14) et ont obtenu une réponse complète [488].

Une autre étude a été menée auprès de 12 patients ayant une amylose AL en rechute ou réfractaire, dont la majorité était traitée par du vénétoclax en monothérapie ou associé à la dexaméthasone. Parmi les 8 patients chez qui la réponse hématologique était évaluable, 4 ont obtenu une réponse complète et 3 une très bonne réponse partielle, pour un taux de réponse global était de 88%. Tous les patients avaient une translocation t (11 ; 14), sauf celui qui n'a pas répondu au vénétoclax. La tolérance au traitement était généralement bonne.

Le vénétoclax semblerait donc efficace et bien toléré, toutefois des études à plus grande échelle sont attendues pour confirmer ces résultats, notamment chez les patients ayant une atteinte cardiaque évoluée [489].

## **2. Amyloses ATTR**

Il existe actuellement plusieurs molécules pour le traitement de l'amylose cardiaque ATTR, qui interviennent à différents niveaux du processus d'amylogénèse : suppression de la synthèse de la transthyréline, stabilisation du tétramère, et destruction des fibres amyloïdes.

### **2.1. Arrêt de la synthèse de la transthyréline**

#### **➤ Transplantation hépatique**

La transplantation hépatique a été, pendant plus de 25 ans, la méthode principale de traitement de l'amylose ATTR héréditaire, visant à supprimer la production hépatique de la protéine mutée de la transthyréline [490].

Un registre international a été publié résumant les résultats des 20 dernières années de transplantation hépatique pour une ATTR-mt chez 1940 patients. Le taux de survie à 20 ans était de 55%, avec comme bons facteurs pronostiques le diagnostic précoce, la courte durée d'évolution de la maladie, l'état nutritionnel correct et la présence de la mutation V30M [491].

Bien que la transplantation hépatique ait prouvé son efficacité dans la survie globale, elle n'empêcherait pas toujours l'évolution de la maladie. En effet, la transplantation n'agit pas sur la synthèse extra-hépatique de la transthyrétine au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des plexus choroïdes, ne prévenant pas l'atteinte oculaire et neurologique chez ces patients [492–494]. Par ailleurs, la transthyrétine sauvage, produite par le foie sain transplanté, vient se complexer aux fibres antérieurement formées de transthyrétine mutée. Ceci a été démontré par l'augmentation de cette protéine sauvage dans les dépôts fibrillaires, de 40-50% avant la transplantation, et à 75-80% après, engendrant la progression de la maladie [495,496].

Certains experts proposent donc une double transplantation hépatique et cardiaque pour les patients présentant une amylose cardiaque sévère à ATTR mutée [497–499].

Toutefois, cette méthode thérapeutique est de moins en moins pratiquée actuellement, au vu de l'avènement de thérapies moins invasives [256].

### ➤ **ARN interférents**

Les ARN interférents sont des petites molécules d'ARN double brin portant une séquence génétique identique à celle du gène ciblé, activant la destruction de son ARN messager et empêchant alors la synthèse de la protéine. Deux molécules ont été développées pour le traitement de l'amylose ATTR : le patisiran et le revisiran.

### ❖ **Patisiran**

Dans « APOLLO », l'essai multicentrique contrôlé et randomisé en double-aveugle (NCT01960348), le patisiran a montré une régression de l'atteinte neurologique chez 56% des patients, avec une mortalité totale de 4.7% dans le groupe traité par rapport à 7.7% dans le groupe placebo [500]. Au sein d'une sous-population cardiaque, qui représentait plus de la moitié de l'effectif, une amélioration considérable des paramètres échographiques et des biomarqueurs cardiaques a également été rapportée [501]. Suite aux résultats de cet essai, le patisiran a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'amylose héréditaire à ATTR chez les adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 3 (ASMR III).

Cependant, il est à signaler que le nombre de décès d'origine cardiovasculaire dans l'essai clinique semble être plus important dans le groupe traité.

### ❖ **Revisiran**

Cet interférent a été évalué dans l'amylose cardiaque ATTR héréditaire au cours de l'étude « ENDEAVOUR » menée auprès de 206 patients. Les premiers résultats publiés ont révélé une surmortalité avec le revisiran, de 13% par rapport à 3% dans le groupe placebo, aboutissant à l'arrêt de l'essai clinique [502].

Par conséquent, les résultats de ces études appellent à la prudence quant à l'utilisation des interférents de l'ARN chez les patients ayant une atteinte cardiaque.

### ➤ **Oligonucléotides anti-sens : inotersen**

Les oligonucléotides anti-sens sont des petites molécules composées de fragments d'ARN monobrin, dont les nucléotides sont complémentaires de l'ARN messager du gène de l'ATTR, qu'ils inactivent en se liant à lui.

L'inotersen a obtenu l'AMM en 2018 (ASMR IV) après avoir été évalué au cours de l'étude « NEURO-TTR », qui a retrouvé une amélioration significative de l'atteinte neurologique chez 112 patients ayant une neuropathie héréditaires de stade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la glomérulonéphrite (3%) et la thrombopénie (3%), cette dernière ayant occasionné chez un patient un décès par hémorragie intracrânienne [503].

Les seules données actuellement disponibles concernant l'usage de l'inotersen dans l'amylose cardiaque sont celles d'une étude ouverte menée auprès de 15 patients (8 wt-ATTR ; 7 mt-ATTR) qui a rapporté une bonne tolérance globale du médicament avec stabilisation de la maladie cardiaque. La masse du VG, l'HVG, le strain global, ainsi que le test de marche de 6min, sont restés stationnaires chez ces patients [504].

La phase 3 d'un essai clinique international, contrôlé et randomisé en double aveugle, dit « CARDIO-TTRansform » est en cours pour évaluer spécifiquement cette molécule dans l'amylose cardiaque à TTR. (NCT04136171) [505].

### **2.2. Stabilisation du tétramère de la transthyrétine**

Etant donné que la synthèse des fibres amyloïdes dans l'amylose à transthyrétine se fait à partir de la destabilisation du tétramère en des monomères amyloïdogènes, des molécules ont été développées pour empêcher cette dénaturation du tétramère.

### ➤ **Tafamidis**

Le tafamidis est une molécule qui se lie au site de fixation de la thyroxine, stabilisant ainsi la molécule de la transthyrétine.

L'essai ATTR-ACT, réalisé chez 441 patients ayant une amylose cardiaque ATTR (75% sauvage, 25% mutée), a montré une réduction de 30% de la mortalité de toutes causes, 32% des hospitalisations pour cause cardiovasculaire, ainsi qu'une amélioration du test de marche des 6 minutes et de la qualité de vie [506].

Ces résultats ont abouti à la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2018, du Tafamidis dans l'amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire ou sénile, chez les patients ayant une insuffisance cardiaque restrictive de NYHA I, II ou III (les patients de stade IV n'ayant pas fait partie de l'essai).

Le complément de résultats de cette étude à 51 mois a été publié récemment, retrouvant une efficacité supérieure de la dose de 80 mg par rapport à la dose de 20mg dans la survie globale des patients [507].

### ➤ **Diflunisal**

Cet anti-inflammatoire non stéroïdien a la capacité de se fixer à la thyroxine, augmentant la stabilité du tétramère de la transthyrétine.

La seule étude non contrôlée réalisée jusqu'à présent dans l'amylose cardiaque à TTR, a été menée auprès de 13 patients sans montrer de différence significative sur la masse du VG, la fraction d'éjection et les biomarqueurs cardiaques [508]. Son utilisation peut être en revanche limitée par les effets indésirables potentiels liés à sa nature anti-inflammatoire.

D'autres études à plus grand effectif sont attendues pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ce traitement sur le long terme.

### 2.3. Destruction des fibrilles

#### ➤ Doxycycline et acide tauro-ursodéoxycholique

La doxycycline et l'acide tauro-ursodéoxycholique (TUDCA), sont deux molécules ayant présenté d'intéressantes propriétés de dégradation de l'amylose TTR.

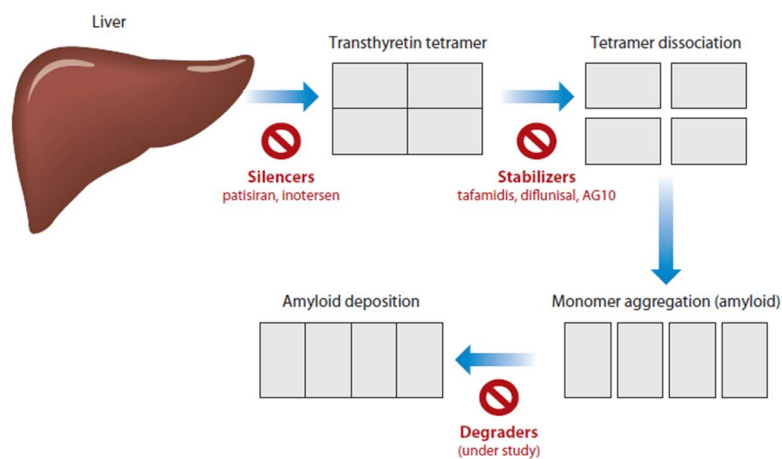
Un essai clinique phase 2 a évalué l'association de ces deux molécules chez 20 patients atteints d'amylose ATTR, et a rapporté l'absence de progression de la cardiopathie et de la neuropathie au bout d'un an, sans aucun effet indésirable majeur rapporté.

La combinaison des deux traitements semble être donc synergique et bien tolérée, stabilisant l'évolution de la maladie [509].

#### ➤ Epigallocatechine-3-gallate

L'Epigallocatechine-3-gallate (EGCG), un extrait du thé vert, est capable in vitro d'inhiber la fibrillo-formation et de rompre les fibrilles de TTR préformées.

Une équipe Allemande a montré, chez 25 patients ayant une amylose cardiaque à TTR sauvage, une diminution significative de la masse VG à l'IRM après un an de traitement par l'EGCG [510].



**Figure 44 :** Mécanismes d'action des différents agents thérapeutiques utilisés dans l'amylose ATTR [281].

### **3. Amylose AA**

La prise en charge thérapeutique de l'amylose AA repose entièrement sur le contrôle rapide et efficace de l'étiologie sous-jacente, par un traitement agressif, le but étant de normaliser, sur le long terme, le taux de SAA, condition nécessaire pour l'amélioration du pronostic vital et rénal des patients. [437, 511, 512].

Le contrôle inflammatoire à long terme peut être accompagné, non seulement d'une stabilisation, mais également d'une régression progressive des dépôts d'amyloïdes, entraînant une amélioration de la fonction rénale des patients [513,514].

L'incidence de l'amylose AA a drastiquement baissé dans les pays développés grâce à la grande disponibilité d'agents efficaces pour contrôler la maladie sous-jacente (antibiotiques, immunosuppresseurs, biothérapies...). Toutefois, elle reste courante dans certains pays en voie de développement, essentiellement au vu de la fréquence des infections chroniques comme la tuberculose [515–517].

#### **3.1. Mesures générales**

Etant donné que le rein représente l'organe le plus touché dans l'amylose AA, toute cause d'agression lui doit être évitée (hypoperfusion, hypertension, infection, médicaments néphrotoxiques, chirurgie ...). En cas de syndrome néphrotique, une restriction hydro-sodée devra être conseillée [119,518].

Au vu de la fréquence des infections chez les patients ayant une amylose rénale, les vaccinations sont recommandées chez ces patients. Toutefois, l'antibioprophylaxie n'est pas validée [519–521].

Les diurétiques sont souvent nécessaires, comprenant le plus souvent une association d'un diurétique de l'anse et d'un thiazidique ou épargneur de potassium [522].

Les inhibiteurs de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II réduisent le risque d'augmentation de la protéinurie et d'aggravation de la fonction rénale, mais leur bénéfice à court et à long terme dans l'amylose rénale AA n'est pas connu [523,524].

En cas d'insuffisance rénale chronique terminale, le traitement de suppléance est nécessaire. La dialyse péritonéale est mieux tolérée car elle est moins pourvoyeuse de surinfections que l'hémodialyse [525].

La transplantation rénale améliore la qualité de vie des patients, cependant leur pronostic vital est moins bon par rapport aux transplantés pour d'autres causes d'IRCT. Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée sur une période de 26 ans portant sur 940 cas transplantés rénaux dont 44 avaient une amylose. Les taux de survie étaient meilleurs dans le bras de l'amylose versus le bras contrôle, qui étaient respectivement de : 87.6% vs 93.2% à 1 an, de 75.4% vs 80.3% à 5 ans et de 56.4% vs 60.6% à 10 ans [518]. Par ailleurs, la récurrence de l'amylose rénale sur le greffon a été rapportée, dans des cas où l'inflammation n'est pas contrôlée [526].

### **3.2. Thérapies ciblées**

#### **➤ Inhibiteurs de la production de SAA**

##### **❖ Anti-TNF $\alpha$**

L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans le traitement des amyloses AA, surtout à court terme mais aussi à long terme, a été rapportée dans un grand nombre de travaux. L'Infliximab et l'Etanercept sont les molécules les plus utilisées, avec de meilleurs résultats pour l'Infliximab [527–530].

Dans une étude de cohorte contrôlée, prospective et multicentrique portant sur 36 patients ayant une amylose AA (94% d'atteinte rénale), le traitement par anti-TNF $\alpha$  a engendré une réponse rénale dans 54% des cas et une stabilisation de la maladie chez 44% des patients. Le taux de survie était de 90% à 5 ans et de 78.5% à 10 ans [531].

D'autre part, certaines études ont démontré une régression, voire une disparition des dépôts amyloïdes sous anti-TNF $\alpha$  [532].

L'effet indésirable majeur et souvent rapporté de ce traitement est la surinfection, pouvant être grave et même entraîner le décès [531].

#### ❖ **Anti-interleukine 6 (Il-6)**

L'interleukine 6, combinée à d'autres cytokines pro-inflammatoires, joue un rôle synergique dans la stimulation du gène SAA. Le tocilizumab, un anti Il-6, a donné de bons résultats dans le traitement de l'amylose AA. [533]. Ce fut notamment le cas d'une patiente suivie pour une arthrite juvénile idiopathique réfractaire et compliquée d'amylose AA, chez qui l'utilisation du tocilizumab a entraîné une normalisation rapide et persistante du taux de SAA et de la CRP, ainsi qu'une amélioration importante des capacités fonctionnelles. En outre, la symptomatologie rénale et gastro-intestinale en rapport avec l'amylose a disparu, et la biopsie de gastrique de contrôle a noté une régression marquée des dépôts amyloïdes de type AA [513].

Une étude rétrospective a comparé l'anti Il-6 à l'anti-TNF $\alpha$ , dans le cadre d'une amylose secondaire où 22 patients ont reçu le tocilizumab et 32 ont été traités par un anti-TNF $\alpha$ . La rémission clinique, l'amélioration de la fonction rénale et la régression du syndrome inflammatoire biologique, étaient plus importantes dans le bras ayant reçu le tocilizumab, concluant en sa supériorité [534].

Dans une étude nationale japonaise menée auprès de 199 patients atteints d'amylose AA, le tocilizumab a été administré chez 66 patients, avec une bonne réponse dans 95.5% des cas, tandis que les 27 patients ayant été mis sous anti-TNF $\alpha$  ont montré des signes de bonne réponse au traitement dans 74% des cas [535].

#### ❖ **Anti-interleukine 1 (IL-1)**

L'interleukine 1 bêta, qui joue également un rôle principal dans la formation des fibres amyloïdes de type AA, a montré son efficacité chez des patients atteints d'amylose AA [536].

Dans une étude rétrospective incluant 7 patients prédisposés génétiquement au « TNF receptor associated periodic syndrome », l'administration de l'anakinra, un anti-IL1, a été associée à une résolution complète des symptômes et une normalisation des paramètres inflammatoires en un mois [537].

Une autre étude a été menée auprès de patients présentant une fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine (n=7) ou compliquée d'amylose (n=6), traités par un anti-IL1 (anakinra ou canakinumab). Une disparition des crises a été observée chez tous les patients, avec amélioration de leur qualité de vie globale [538].

#### ➤ **Inhibiteur de l'agrégation et déposition des fibres**

##### ❖ **Éprodisate**

L'éprodisate (1,3 propanedisulfonate) est une molécule sulfatée de bas poids moléculaire qui présente une similitude structurale avec l'héparane sulfate. Elle se lie au site de fixation de la protéine SAA pour empêcher son interaction avec les glycosaminoglycanes, composés non fibrillaires communs à toutes les amyloses [539].

Dans un essai multicentrique randomisé en double insu contre placebo mené pendant 2 ans auprès de 18 patients ayant une amylose AA, la détérioration de la maladie était plus fréquente dans le groupe contrôle versus le groupe traité (40.4% vs 27%).

Au cours d'une autre étude multicentrique internationale évaluant l'éprodisate dans l'amylose rénale de type AA, l'éprodisate a été associé à une réduction de 41% du risque de présenter un événement péjoratif (diminution de la clairance de la créatine, doublement de la créatininémie, progression vers la dialyse et le décès) [540].

## ***IX. Matériel et Méthodes***

## **A. Type d'étude**

Nous avons mené une étude rétrospective au sein du service de Médecine Interne du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période s'étalant sur 5 ans, de 2015 à 2020.

Tous les patients hospitalisés dans notre formation pour une amylose systémique ont été colligés. Les patients présentant une atteinte cardiaque confirmée ont été retenus.

## **B. Critères d'inclusion**

Dans notre étude, la population étudiée était constituée exclusivement de patients adultes (> 18 ans), qui avaient tous un contexte clinique, biologique et échographique en faveur d'une amylose cardiaque.

Hormis les cas d'amylose ATTR retenus après une scintigraphie typique, l'amylose systémique a été confirmée histologiquement à partir d'une biopsie extracardiaque par un anatomopathologiste expérimenté.

## **C. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de l'étude :

- les dossiers de patients comportant des données capitales manquantes.
- les patients ayant une amylose systémique objectivée à l'histologie, mais avec des signes écho cardiographiques douteux, chez qui une IRM cardiaque était indiquée, mais n'a pas pu être réalisée pour confirmer l'atteinte cardiaque.
- les patients présentant un tableau clinico-biologique évocateur avec des signes échographiques en faveur, mais n'ayant pas eu de preuve anatomopathologique confirmant l'amylose systémique, en l'absence de scintigraphie osseuse évocatrice d'une ATTR.

## **D. Collection de données**

### **1. Épidémiologie :**

- Prévalence
- Âge
- Sexe

### **2. Clinique**

#### **2.1. Antécédents médicaux**

#### **2.2. Symptomatologie clinique**

- Cardiovasculaire : dyspnée, douleurs thoraciques, syncope, lipothymies, palpitations, vertiges ...
- Générale : asthénie, anorexie, prise de poids ou amaigrissement ...
- Cutanéomuqueuse : éruption cutanée, ecchymoses spontanées, œdèmes des membres inférieurs, hémorragies ...
- Articulaire : arthralgies, déformations articulaires, gonflements péri-articulaires ...
- Digestive : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, dysphagie...
- Pulmonaire et ORL: toux, hémoptysie, stridor, dysphonie ...
- Oculaire : baisse de l'acuité visuelle, douleurs oculaires, photophobie ...

#### **2.3. Examen clinique**

- Examen général :
  - Fonctions vitales : score de Glasgow (GCS), fréquence cardiaque (battements par minute), tension artérielle (mmHg), fréquence respiratoire (cycles par minute) et saturation pulsée en oxygène en air ambiant (%).

- Etat général : conservé ou altéré
- Examen cardio-vasculaire :
  - Auscultation cardiaque
  - Signes d'insuffisance cardiaque droite
- Autres examens :
  - Cutanéomuqueux
  - Ostéo-articulaire
  - Abdominal
  - Pulmonaire
  - Oculaire

### **3. Examens complémentaires**

#### **3.1. Électrocardiogramme**

- Troubles de la conduction : bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche gauche complet, bloc de branche droit ...
- Troubles du rythme : fibrillation atriale, bradycardie, tachycardie supraventriculaire ...

#### **3.2. Biomarqueurs cardiaques**

- HS Troponine/ Troponine
- NT-proBNP/BNP

#### **3.3. Échographie cardiaque transthoracique**

- Hypertrophie concentrique du VG, du septum, des valves auriculo-ventriculaires
- Aspect granité et/ou scintillant du myocarde
- Altération du 2D strain global (%) avec aspect en cocarde
- Dysfonction diastolique
- Fraction d'éjection (%)

- Dilatation des cavités
- Hypertension pulmonaire
- Épanchement péricardique
- Thrombus intracardiaque

### **3.4. Imagerie par résonance magnétique cardiaque**

- Rehaussement tardif sous-endocardique diffus ou localisé
- Difficulté de déterminer le temps d'inversion myocardique
- Dilatation des oreillettes
- Hypertrophie du VG, du septum, des valves auriculo-ventriculaires
- Hypokinésie globale
- Fraction d'éjection
- Épanchement péricardique
- Thrombus intracardiaque

### **3.5. Scintigraphie osseuse**

## **4. Histologie et typage**

- Site de biopsie: Glandes salivaires accessoires - Graisse sous-cutanée abdominale – Rectum - Graisse péri-rénale - Rein – Foie - Tube digestif – Thyroïde – Conjonctives.
- Méthode de coloration et de typage
- Type d'amylose

## **5. Bilan étiologique et de retentissement**

- Hémogramme : Hémoglobine (g/dl), Globules blancs (éléments/champs) ; Plaquettes (éléments/champs)
- Bilan rénal : Urée (g/l), Créatinine (mg/l), Protéinurie (g/j), albuminémie (g/l), protidémie (g/l)
- Bilan hépatique : ASAT (UI/l), ALAT (UI/l), Gamma-GT (UI/l),

Phosphatases alcalines (UI/l), bilirubinémie (mg/l), Facteur V (%)

- Bilan thyroïdien : TSH, T3, T4
- Bilan inflammatoire : CRP (mg/l), VS (mm/h), Ferritine (mg/l)
- Électrophorèse des protéines sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines (g/l)
- Immunoélectrophorèse des protéines sériques ± urinaires
- Dosage des chaînes légères sanguines ± urinaires
- Différentielle des chaînes légères libres sériques (dFLC)
- Rapport des chaînes légères (K/L ou L/K)
- Médullogramme
- Biopsie ostéo-médullaire
- TDM coprs entier low-dose
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne
- TEP-scanner

## **6. Traitement et évolution**

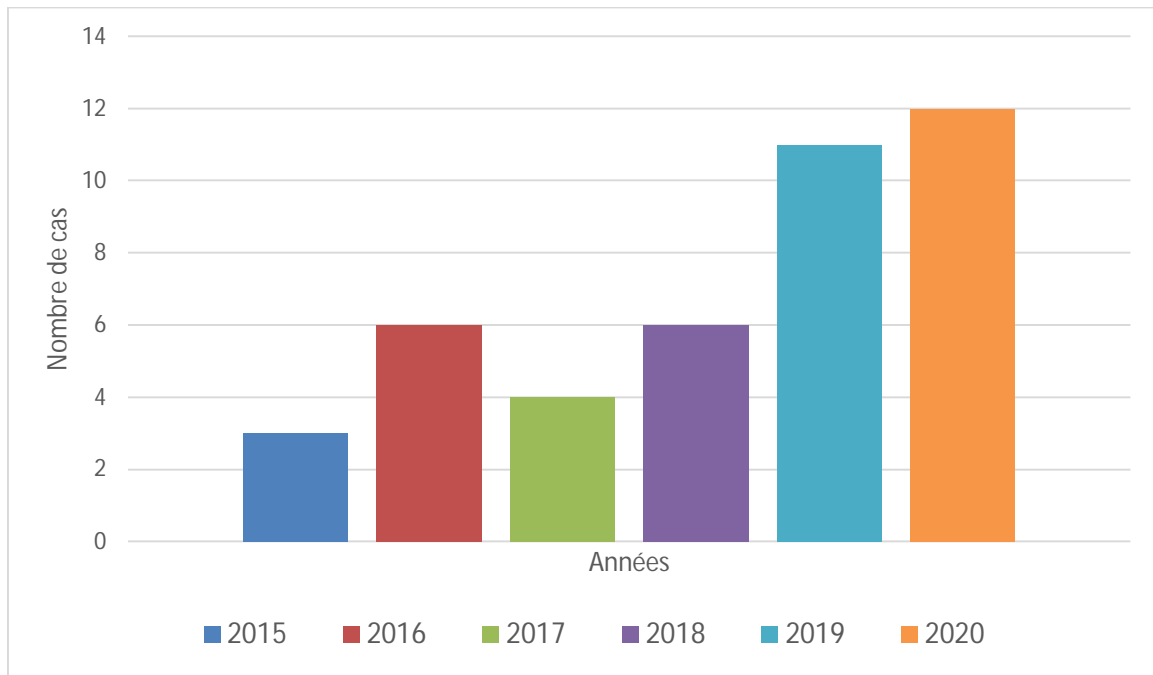
- Traitement symptomatique
- Traitement spécifique :
  - Amylose AL : chimiothérapie ; greffe de moelle osseuse.
  - Amylose ATTR : Tafamidis ou abstention
  - Amylose AA : anti-TNF $\alpha$  ou autre biothérapie.
- Évolution
  - Complications
  - Décès/ Survie

## ***X. Résultats***

## A. Épidémiologie

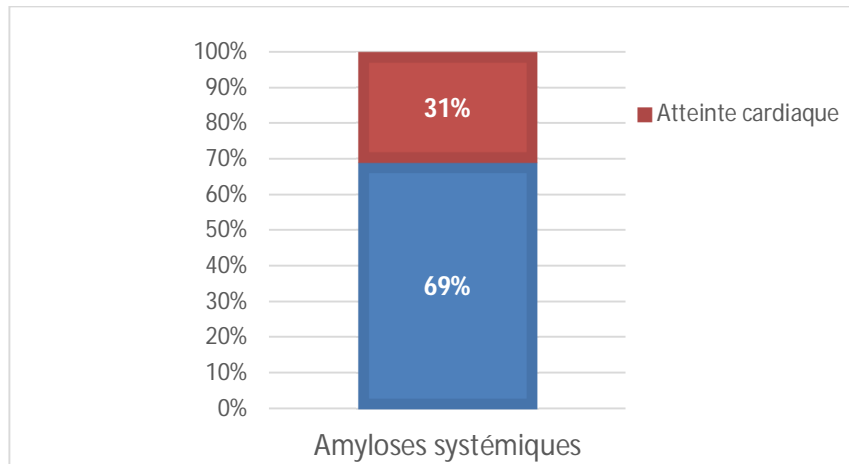
### 1. Prévalence

Dans notre série, 42 patients ont été hospitalisés pour une amylose systémique entre 2015 et 2020, avec une recrudescence progressive des cas observée au cours de ces dernières années (Figure 44).



**Figure 45** : Nombre de cas d'amylose cardiaque par an.

Sur les 42 patients, 13 cas d'amylose cardiaque ont été retrouvés, soit une prévalence de 31 % (Figure 45).



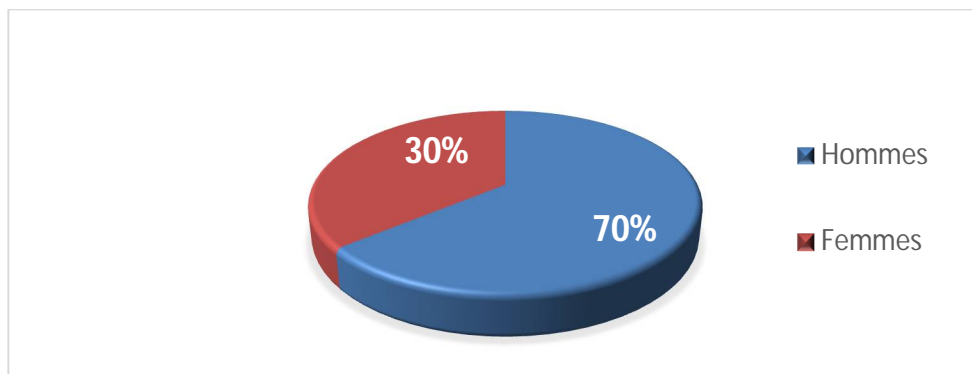
**Figure 46 :** Prévalence de l'amylose cardiaque.

## 2. Âge

L'âge moyen des patients au moment où l'amylose cardiaque était diagnostiquée était de 60 ans  $\pm$  16, avec des extrêmes allant de 26 à 84 ans.

## 3. Sexe

Notre série comprenait une nette prédominance masculine : 70 % des patients étaient des hommes, et 30% des femmes.



**Figure 47 :** Répartition du sexe des patients.

## **B. Clinique**

### **1. Antécédents médicaux**

Les principaux antécédents personnels rapportés des patients étaient :

- une hypertension artérielle : 27%
- un diabète de type 2 : 27 %
- une gammopathie monoclonale de signification indéterminée : 10%
- un lymphome T en rémission : 10%
- une tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie : 10%
- une amylose systémique de type AA : 10%

D'autre part, aucun patient n'avait d'histoire familiale similaire à notre connaissance.

### **2. Symptômes cliniques**

La symptomatologie clinique de nos patients était d'ordre cardiovasculaire (n=10), digestive (n=2), neurologique (n=1), articulaire (n=1), et oculaire (n=1). Les principaux symptômes sont listés dans le tableau ci-dessous (Tableau IV).

La durée de la symptomatologie était en moyenne de 12 mois, avec des extrêmes allant de 2 mois à 2 ans.

**Tableau IV** : Symptômes cliniques rapportés dans notre série.

Augmentation du volume des membres inférieurs	81 %
Dyspnée	72 %
Douleurs thoraciques	18 %
Syncope	18 %
Paresthésies des quatre membres	9%
Diarrhée chronique	9%
Douleurs abdominales	9 %
Arthralgies	9 %
Exophtalmie	9%

### **3. Examen physique**

#### **3.1. Examen général**

- Sur le plan neurologique : tous les patients étaient conscients, bien orientés dans le temps et l'espace, avec un score de Glasgow à 15/15.

- Sur le plan respiratoire : la fréquence respiratoire était en moyenne de  $19 \pm 4$  cycles par minute [16-30]. Aucun patient ne présentait de désaturation en oxygène à l'air ambiant.

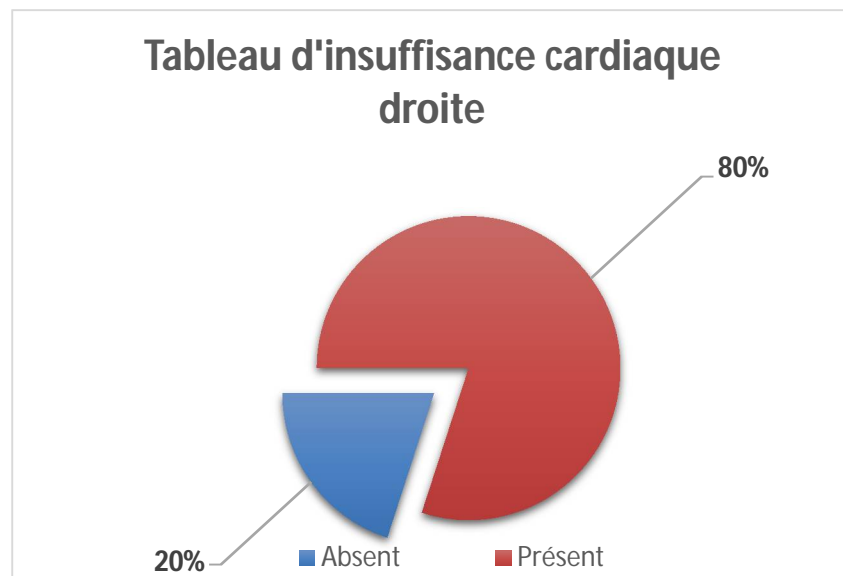
- Sur le plan hémodynamique : la fréquence cardiaque était en moyenne de  $82 \pm 15$  battements par minute [66-120]. La pression artérielle systolique était en moyenne de  $116 \pm 13$ mmHg [90-140]. La pression artérielle diastolique était en moyenne de  $70 \pm 10$ mmHg [50-90].

Par ailleurs, tous les patients présentaient à l'admission une altération marquée de l'état général.

### 3.2. Examen cardiovasculaire

- Des signes d'insuffisance cardiaque droite ont été observés chez 10 patients, dont 2 présentaient un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

- L'auscultation cardiaque retrouvait un souffle de régurgitation chez 2 patients et une diminution des bruits du cœur chez 1 patient. Il n'y a pas eu de bruits cardiaques surajoutés ou de frottement péricardique objectivés.



**Figure 48 :** Tableau d'insuffisance cardiaque droite à l'admission.

### 3.3. Examen des autres appareils

- L'examen cutanéomuqueux a objectivé une macroglossie (n=2), un purpura ecchymotique (n=2), des papulopustules (n=2) et un lichen (n=1).

- A l'examen neurologique, trois patients présentaient un tableau de neuropathie périphérique (n= 3) avec une amyotrophie manifeste chez l'un d'entre eux (n=1). Une dysautonomie neurovégétative a également été rapportée dans un cas (n=1).

- L'examen ostéo-articulaire a trouvé une déformation des épaules en « signe de l'épaulette » chez un patient (n=1).

- A l'examen ophtalmologique, une exophtalmie a été objectivée auprès de deux patients (n=2) dont l'un avait une tuméfaction conjonctivale associée (n=1).

## **C. Examens complémentaires**

### **1. Électrocardiogramme**

Des signes électriques ont été objectivés à l'électrocardiogramme de 7 patients, mettant en évidence :

- un microvoltage (n=3)
- un bloc de branche droit avec troubles secondaires de la repolarisation (n=1)
- une tachycardie supraventriculaire d'allure jonctionnelle (n=1)
- une arythmie complète par fibrillation auriculaire (n=1)
- des signes d'hypertrophie ventriculaire et auriculaire gauches (n=1).

### **2. Biomarqueurs cardiaques**

- La troponine était supérieure à 0.35 ng/mL chez 8 patients, avec une médiane de 0.95 ng/mL [0.1 ; 1.87].
- Le BNP était supérieur à > 500 pg/mL chez 4 patients, avec une médiane de 1227 pg/mL [249 ; 15 486].

### **3. Radiographie thoracique**

La radiographie thoracique objectivait une cardiomégalie dans la moitié des cas. Aucune anomalie associée notable n'a été rapportée.

## 4. Échographie cardiaque transthoracique

Les principales anomalies observées à l'échocardiographie étaient :

- l'HVG : 80%
- l'hypertrophie septale : 40%, avec une moyenne de  $13.8\text{mm} \pm 2.2$
- l'hypertrophie des valves auriculo-ventriculaires : 40%
- l'aspect brillant du myocarde : 20%
- la dilatation des oreillettes : 30%, dilatation du VD : 30%
- la dysfonction diastolique et le caractère restrictif : 40%
- le strain longitudinal global altéré : 100%, en moyenne de  $-13.2 (\pm 1.9)$ , avec un aspect en cocarde dans la moitié des cas.
- l'épanchement péricardique léger à modéré : 30%
- l'hypertension pulmonaire modérée : 30%

La fraction d'éjection à l'admission était en moyenne de  $53 \pm 6$ , avec un minimum de 42%.

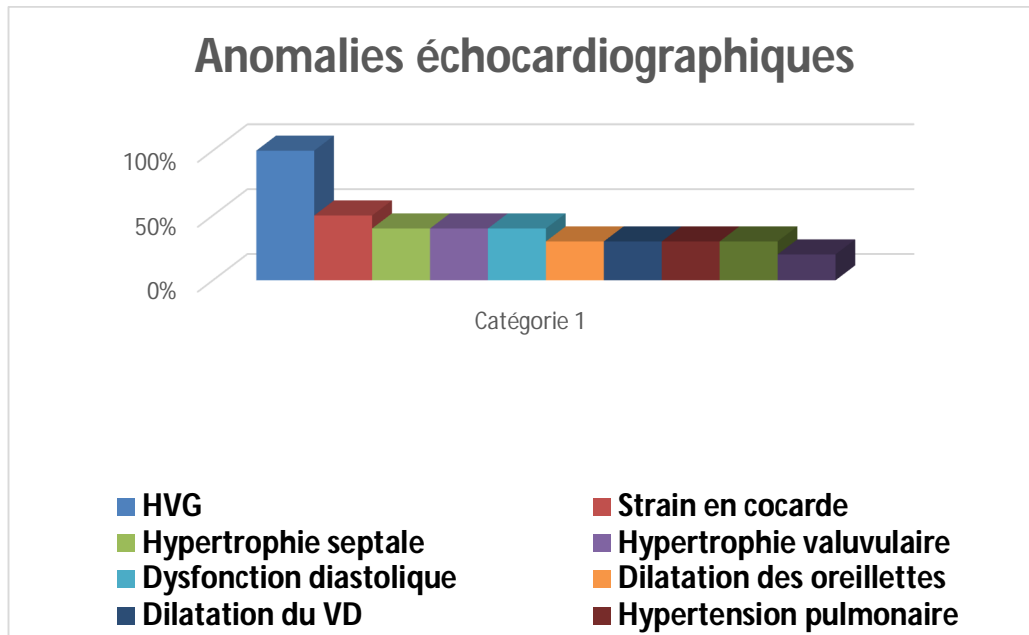
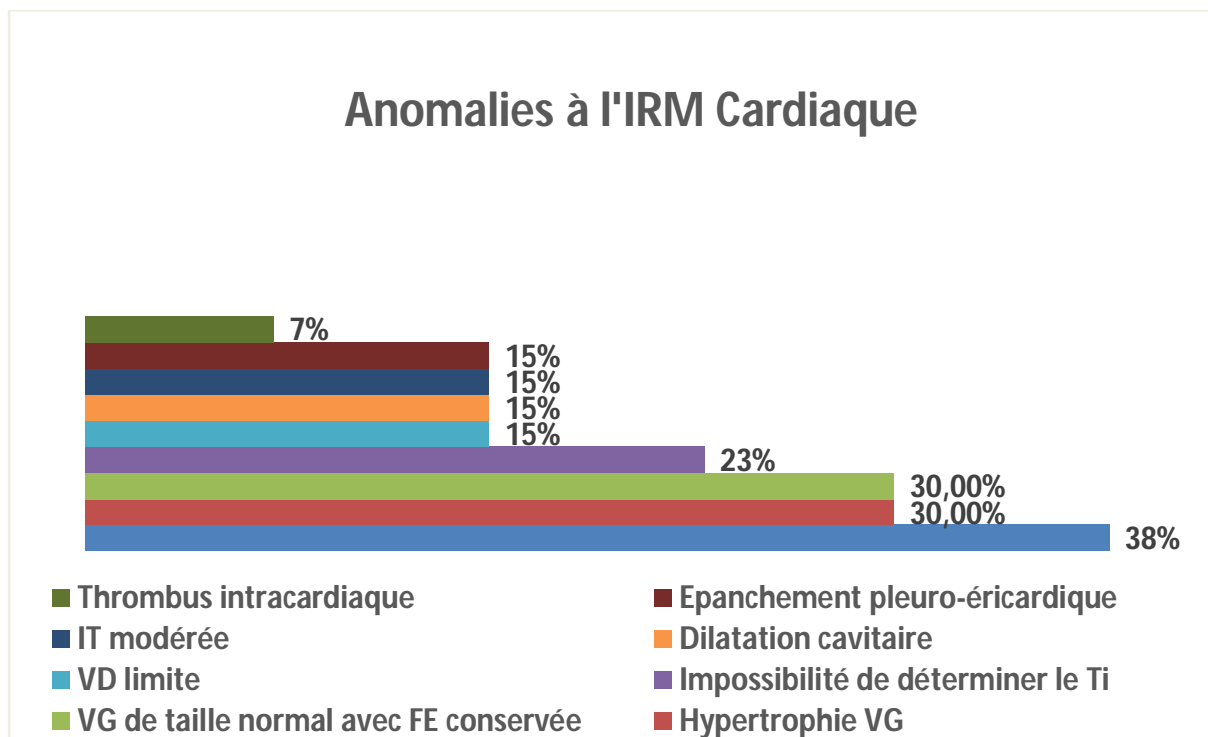


Figure 49 : Différentes anomalies échocardiographiques observées.

## 5. Imagerie par résonance magnétique cardiaque

L'IRM cardiaque a été réalisée chez 8 patients sur 13, elle montrait, diversement associés :

- un rehaussement tardif sous-endocardique diffus (n=5)
- une hypertrophie des segments basaux et médians septaux (n=4)
- un VG de taille normale avec une FE conservée (n=4)
- une impossibilité à déterminer le Ti (n=3)
- un VD de taille limite (n=2)
- une dilatation cavitaire (n=2)
- une insuffisance tricuspидienne (IT) modérée (n=2)
- un épanchement pleuro-péricardique (n=2)
- un thrombus auriculaire gauche (n=1)



**Figure 50** : Différentes anomalies à l'imagerie par résonance magnétique observées.

## 6. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse a objectivé une hyperfixation cardiaque chez trois patients, sans hyperfixation osseuse associée.

### D. Histologie et typage

Trente-deux biopsies extracardiaques ont été réalisées : 15 ont confirmé la présence de dépôts amyloïdes (46%), tandis que 17 étaient non concluantes (54%).

L'amylose systémique a été confirmée par coloration au rouge Congo sous lumière polarisée.

Le typage des amyloses s'est fait par les techniques usuelles d'immunomarquage (IHC et/ou IF) chez tous nos patients.

Les dépôts amyloïdes objectivés sur les diverses coupes tissulaires provenaient de la graisse sous-cutanée abdominale (n=3), des glandes salivaires accessoires (n=3), de la moelle osseuse (n=3), du rectum (n=2), de la graisse péri-rénale (n=1), des reins (n=1), du foie (n=1), du tube digestif (n=1), de la thyroïde (n=1) et des conjonctives (n=1).

Les types d'amylose retenus chez nos patients étaient : AL (n=8), AA (n=2), Wt-ATTR (n=2), et Mt-ATTR (n=1).

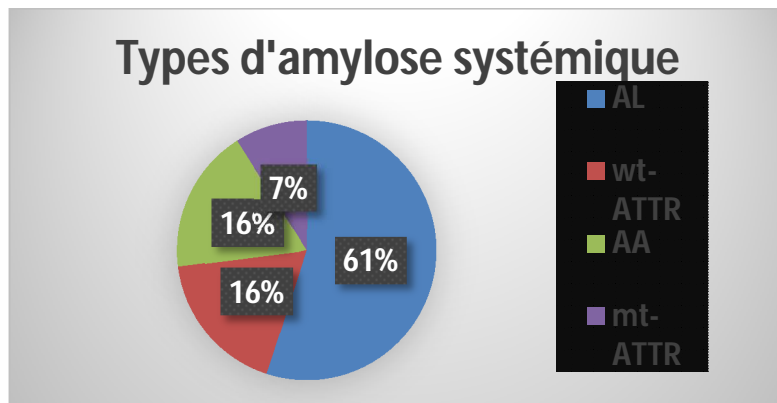


Figure 51 : Types d'amylose systémique.

## **E. Bilan étiologique et de retentissement**

L'hémogramme des patients ne révélait pas d'anomalie significative, seule une anémie de dilution a été fréquemment retrouvée chez eux.

Les paramètres inflammatoires étaient augmentés avec des médianes de 34 mg/l (1-66) pour la CRP, 45mm/h 45 (3-90) pour la VS et 89 mg/l pour la Ferritine.

L'urée était en moyenne de 0.45 g/l. Elle était supérieure au seuil de normalité de 0.50 g/l chez 4 patients, avec un taux maximal de 0.80 g/l. La clairance de créatinine médiane, calculée selon le MDRD, était de 45 ml/min/m<sup>2</sup> (10-82). Cinq patients étaient déclarés en insuffisance rénale chronique avec une clairance de 33, 25, 22, 18 et 10 ml/min/m<sup>2</sup> respectivement.

La protéinurie de 24h était positive chez les 4 patients, d'allure néphrotique dans deux cas.

Le taux d'albumine était diminué chez tous les patients, avec une médiane de 25 g/l (15-37).

Le bilan hépatique était perturbé chez 2 patients, avec une cytolyse modérée (2 fois la normale), et une cholestase importante (4 à 5 fois la normale). Le facteur V, réalisé chez 3 patients, était normal.

La TSH était élevée chez un seul patient, à 100 000 UI/L, dont l'atteinte thyroïdienne était confirmée à l'histologie.

Le tableau ci-dessous présente les principales données biologiques.

**Tableau V** : Principales données biologiques des patients.

<b>Hémoglobine (g/dl)</b> , en moyenne $\pm$ écart type	11 $\pm$ 2
<b>CRP (mg/L)</b> , en médiane $\pm$ IQR	34 (1-66)
<b>VS (mm/h)</b> , en médiane $\pm$ IQR	45 (3-90)
<b>Ferritine (mg/l)</b> , en médiane $\pm$ IQR	89 (60-390)
<b>Urée (g/l)</b> , en moyenne $\pm$ écart type	0.45 $\pm$ 0.17
<b>Créatinine (mg/l)</b> , en moyenne $\pm$ écart type	11.93 $\pm$ 4.56
<b>Clairance de créatinine (ml/m<sup>2</sup>/min)</b> en médiane $\pm$ IQR	45 (10-82)
<b>Protéinurie de 24h (g/j)</b> en médiane $\pm$ IQR	0.4 (0.04-3.5)
<b>Albumine (g/l)</b> , en médiane $\pm$ IQR	25 (15-37)
<b>ASAT (UI/L)</b> , en médiane $\pm$ IQR	35 (24-65)
<b>ALAT (UI/L)</b> , en médiane $\pm$ IQR	35 (24-38)
<b>GGT (UI/L)</b> , en médiane $\pm$ IQR	61 (37-883)
<b>PAL (UI/L)</b> , en médiane $\pm$ IQR	78 (44-797)
<b>TSH (UI/L)</b> , en médiane $\pm$ IQR	3.95(0.7-10 <sup>4</sup> )

Par ailleurs, l'électrophorèse des protéines sériques a objectivé :

- un pic monoclonal en zone gammaglobulines (n=4)
- une hypergammaglobulinémie polyclonale (n=2)
- un pic monoclonal en zone alpha-globulines associé à une hypogammaglobulinémie.
- une hypogammaglobulinémie isolée (n=1)
- un bloc B-Y (n=1)

En fonction du type de l'amylose, un complément de bilan a été réalisé :

➤ Dans le cadre d'une amylose AL :

**L'immunoélectrophorèse des protéines sériques** a retrouvé des immunoglobulines monoclonales de type :

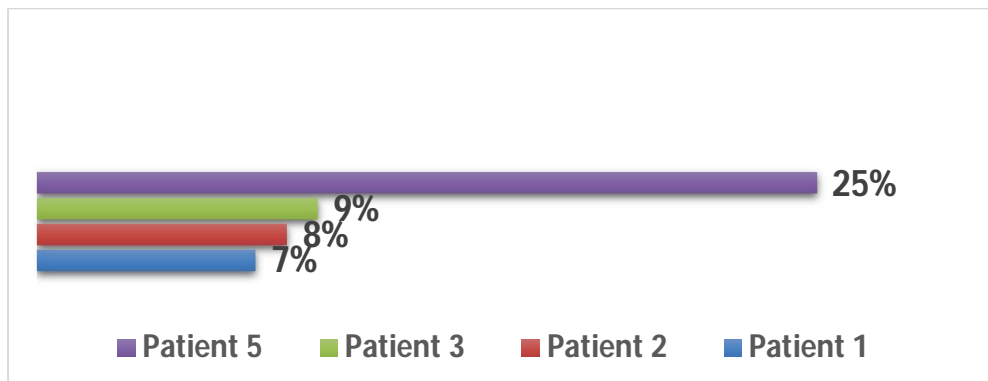
- Immunoglobuline G (IgG) chez 4 patients, de type Kappa (n=1) et Lambda (n=3), avec un dosage pondéral de 6, 8, 9 et 14 g/l respectivement.
- Immunoglobuline A (IgA) chez un patient, de 71g/l.

**Le dosage des chaînes légères sanguines** était pathologique chez 5 patients, à prédominance Lambda majoritairement (n=4).

**Tableau VI :** Dosage des chaînes légères chez les patients ayant une amylose AL.

<b>Lambda (mg/l)</b>	<b>Kappa (mg/l)</b>	<b>dFLC</b>	<b>k/L ou L/k</b>
173	43	130	4.02
72	625	553	8.68
323	110	213	2.93
603	9	594	70
333	37	296	9

**Le médullogramme** a mis en évidence une plasmocytose chez 5 patients avec une médiane de 8.5% (7 ; 25). La plasmocytose était élevée chez un patient à raison de 25%, tandis qu'elle était modérée chez les quatre autres patients : de 7, 8, 9 et 11%.



**Figure 52 :** Pourcentage de plasmocytose médullaire dans le cadre d'une amylose AL.

**Le caryotype médullaire** a retrouvé une translocation t (11 ; 14) chez un seul patient.

**La biopsie ostéo-médullaire** a objectivé une plasmocytose chez 3 patients, et une hypoplasie chez 1 patient. Elle était normale chez le cinquième patient.

**L'immunoélectrophorèse urinaire** a retrouvé une protéinurie de type Bence Jones chez deux patients.

**Les critères CRAB** ont été retrouvés chez un seul patient qui avait une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 9.4 g/dl, une hypercalcémie corrigée à 117.7 mg/l, une clairance à 33 ml/min/m<sup>2</sup>, sans lésions ostéolytiques ou ostéocondensantes objectivées au scanner low-dose.

**Le TEP-scanner :** a objectivé une hyperfixation cutanée (n=1) et une hyperfixation cardiaque avec hyperfixation recto-sigmoïdienne (n=1)

L'Amylose AL était associée à un myélome multiple chez un patient, de type IgA lambda et à un Lymphome T chez un autre patient. Elle était isolée dans le reste des cas.

➤ Dans le cadre d'une Amylose AA :

**Le bilan inflammatoire** était positif chez les deux patientes atteintes d'amylose secondaire :

- Patiente n°1 : VS : 45mm/h, CRP : 70 mg/l et Ferritine : 613 mg/l.
- Patiente n°2 : VS : 125mm/h, CRP : 52 mg/l et Ferritine : 167 mg/l.

**La protéinurie de 24h** était initialement de 0.4 g/j chez la première patiente qui avait une atteinte rénale de type glomérulaire et vasculaire à la biopsie. Elle était positive à 3 g/j liée à un syndrome néphrotique chez la seconde patiente, qui avait une atteinte glomérulaire, tubulaire et vasculaire, compliquée d'une insuffisance rénale chronique avec un DFG initial à 38 ml/min/m<sup>2</sup> selon le Cockcroft-Gault.

**Les enzymes de cholestase** étaient augmentées chez les deux patientes, en l'absence de cytolysse notable et avec un Facteur V normal :

- Patiente n°1 : PAL : 883 UI/L, GGT : 222 UI/L, ASAT : 69 UI/L, ALAT : 24 UI/L et FV : 85%.

- Patiente n°2 : PAL : 769 UI/L, GGT : 699 UI/L, ASAT : 34 UI/L, ALAT : 35 UI/L et FV : 90%.

**L'électrophorèse des protéines sériques** montrait un bloc B-Y chez la première patiente, tandis qu'une hypergammaglobulinémie polyclonale était observée chez la deuxième patiente.

**Le TEP-scanner** a été réalisé chez les deux patientes et n'a pas objectivé de foyer hypermétabolique.

Les pathologies inflammatoires sous-jacentes étiquetées chez les deux patientes étaient :

- la sarcoïdose pour la patiente n°1: elle a été retenue devant des adénopathies hilaires bilatérales avec un infiltrat interstitiel (stade 2), associé à un bilan phosphocalcique perturbé et une enzyme de conversion de l'angiotensine élevée.

- la spondylarthropathie ankylosante pour la patiente n°2 : elle a été retenue devant des oligoarthralgies des grosses articulations et des rachialgies lombaires avec une sacro-iliite bilatérale objectivée à l'IRM du bassin et un gène HLA B27 positif.

## **F. Traitement et évolution**

### **1. Traitement symptomatique**

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique, essentiellement à base de restriction hydrique et de diurétiques.

Un patient ayant un myélome multiple avec hypercalcémie maligne a bénéficié de 12 cures de biphosphonates.

Aucune greffe cardiaque, de foie ou de moelle osseuse n'a été réalisée.

### **2. Traitement spécifique et survie**

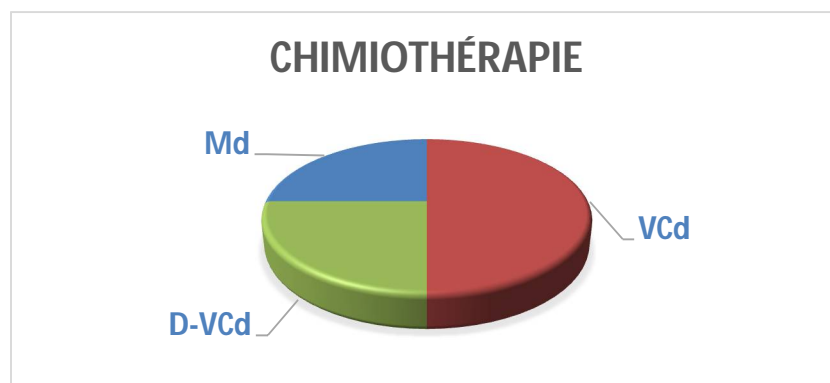
#### **2.1. Amylose AL**

La chimiothérapie a été indiquée pour tous les patients ayant une amylose AL, associée ou non à une gammopathie monoclonale :

- Deux patients ont été mis sous melphalan-dexaméthasone. Leur évolution n'a pas été documentée.

- Le protocole VCd a été décidé pour quatre patients. Une rémission hématologique complète a été obtenue chez un patient de 70 ans après 6 cures de VC (dexaméthasone non reçue), avec disparition du pic monoclonal en alpha 2 globulines, normalisation du taux de chaînes légères (Lambda : 17 vs 603 mg/l, Kappa : 12 vs 8 mg/l, L/K :0.73), et amélioration des critères CRAB (hémoglobine : 11 g/dl vs 9 g/dl, calcémie corrigée à 95mg/l vs 111mg/l, clairance rénale stationnaire à 33ml/min/m2). La réponse d'organes n'a pas été documentée. Le second patient a reçu une seule cure, puis est décédé d'un état de choc septique à point de départ urinaire. Le troisième patient est décédé à domicile et l'évolution du quatrième patient n'est pas connue.

- Le protocole D-VCd a été indiqué chez deux patients. Le premier est décédé en attente de démarrer le traitement. La seconde patiente âgée de 71 ans est actuellement en cours de traitement, une amélioration clinico-biologique a été notée après sa deuxième cure et la réévaluation complète de sa maladie est prévue après la 3<sup>ème</sup> cure.



**Figure 53 :** Différents protocoles de chimiothérapie indiqués chez les patients ayant une amylose AL.

## **2.2. Amylose ATTR**

Deux patients ayant une amylose ATTR sénile et héréditaire ont été mis sous traitement symptomatique, leur évolution n'a pas été documentée. Le troisième patient, ayant une Wt-ATTR, est actuellement sous traitement symptomatique, en attente de démarrer le Tafamidis.

## **2.3. Amylose AA**

Une patiente ayant une amylose AA compliquant une sarcoïdose sous-jacente, a été mise sous un anti-TNF $\alpha$ , l'Infliximab. La patiente est décédée par troubles de rythme après la 1<sup>ère</sup> cure.

La deuxième patiente, suivie pour amylose secondaire à une spondylarthropathie ankylosante, a reçu initialement un anti-IL17, le Sécukinumab. Devant l'aggravation de son tableau clinico-biologique après deux cures, avec une détérioration sévère de la FEVG (25% versus 55% en un mois), la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire a été de la mettre sous Infliximab. Cependant, la patiente est décédée par état de choc cardiogénique avant d'avoir pu recevoir sa 1<sup>ère</sup> cure.

Le taux de mortalité des 8 patients dont l'évolution est connue est de 62.5%, avec une médiane de survie de 7 mois à partir de la pose du diagnostic.

## ***XI. Discussion***

## **A. Épidémiologie**

### **1. Prévalence**

Dans notre série, 42 patients ont été hospitalisés pour une amylose systémique entre 2015 et 2020, avec une nette augmentation des cas au cours des dernières années. Ceci a également été notifié par une étude faite aux États unis sur des patients âgés de plus de 65 ans, dont les données ont été recueillies à partir des registres nationaux d'une assurance médicale. Les résultats ont également montré une prévalence et une incidence d'amylose en hausse entre 2000 à 2012 [541]. Cela est probablement dû à la sensibilisation grandissante des cliniciens à ce sujet, d'où l'évocation plus fréquente du diagnostic.

La prévalence de l'amylose cardiaque est difficile à déterminer au vu de la rareté des séries de cas, et diffère considérablement d'une étude à l'autre. Nous avons retrouvé 13 cas d'atteinte cardiaque parmi les 42 patients hospitalisés pour une amylose systémique, soit une fréquence de 31%. Dans la série de Rappezi et al, portant sur 500 cas d'amylose systémique, 233 avaient une atteinte cardiaque, soit une fréquence de 47% [261]. Une autre étude rétrospective a retrouvé seulement 11% cas d'atteinte cardiaque sur 127 cas d'amylose systémiques diagnostiquées [542].

### **2. Âge**

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 60ans  $\pm$  16, avec des extrêmes allant de 26 à 84 ans. La plus grande série d'amylose cardiaque publiée à notre connaissance a elle aussi trouvé une moyenne d'âge de 60 ans chez les 233 patients inclus [261]. D'autres études ont rapporté des moyennes d'âge proches, à savoir : 66,5 ans dans une série portant sur 14 cas

d'amylose cardiaque, 58.6 ans dans une série de 38 patients ayant une amylose cardiaque de type AA, et 62 ans dans une étude faite à partir d'autopsies de 54 cœurs amyloïdes [542–544].

D'autre part, nous avons remarqué que les patients ayant une amylose ATTR étaient significativement plus âgés que ceux des autres groupes, avec des moyennes d'âge respectives de 77 ans versus 54.7 ans. Plusieurs études comparant les types d'amylose cardiaque ont également notifié un âge plus avancé dans l'amylose ATTR comparativement à l'amylose AL [109,545]. Ce fut notamment le cas d'une série de sujets afro-américains, dont l'âge moyen au diagnostic était de 56.2 ans dans le bras AL versus 70.3 ans dans le bras ATTR. Les auteurs ont trouvé que la survenue d'une amylose cardiaque chez les patients de plus de 60 ans était 2 fois plus associée à l'ATTR (93% vs 39%), tandis que l'amylose cardiaque chez les patients de moins de 60 ans, avait 8 fois plus de probabilité d'être de type AL [546].

### **3. Sexe**

Nous avons relevé une nette prédominance masculine chez nos patients, dont 70% étaient des hommes. Ceci se rapproche des données de la littérature, comme celles relatées par Roberts et al qui ont trouvé que 59% de leurs patients atteints d'amylose étaient de sexe masculin [543]. Une étude danoise récemment publiée est venue elle aussi conforter ces résultats après avoir trouvé une prédominance masculine de 62 % entre 1998 et 2002, et de 66 % entre 2013 et 2017 [547].

Dans notre série, les hommes représentaient 66.7% (n=2/3) du groupe ATTR et 50% (n=5/10) des autres amyloses. Plusieurs études ont rapporté la plus grande fréquence du sexe masculin dans le cadre d'une amylose ATTR que dans celui d'une amylose AL [109,545]. Ce fut notamment relaté au cours d'une étude américaine qui

a comparé 30 cas d'amylose cardiaque ATTR et 31 cas d'amylose cardiaque AL, retrouvant une différence significative de la proportion d'hommes dans les deux groupes, de 78% dans le bras ATTR et de 58% dans le bras AL [546].

## **B. Clinique**

### **1. Manifestations cardiaques**

Soixante-dix-huit pour cent de nos patients présentaient des signes d'insuffisance cardiaque. Les œdèmes des membres inférieurs (81%) et la dyspnée (73%) étaient les symptômes les plus fréquents, suivis des syncopes (18%) et des douleurs thoraciques (18%). Le délai médian entre le début de la symptomatologie et la pose du diagnostic était de 12 mois.

Nos résultats se rapprochent de ceux d'une série de patients afro-américains suivis pour une amylose cardiaque, chez qui le délai médian de diagnostic était également d'un an. Les signes d'insuffisance cardiaque dominaient le tableau (AL : 93% ; ATTR : 100%), suivis de la dyspnée (AL : 83% ; ATTR : 100%) et des œdèmes périphériques (AL : 66% ; ATTR : 97%) [546].

Dans une autre série de 14 cas d'amylose cardiaque, le délai médian était également de 1 an et les principales manifestations étaient les signes d'insuffisance cardiaque (64%), les syncopes (14%) et les douleurs thoraciques (7%) [542].

Dans la série de Roberts et al, 85% des patients avaient des signes de congestion, dont 7% avaient également présenté un épisode ou plus de syncope, et 15% des douleurs thoraciques. La symptomatologie a duré entre 1 et 108 mois, avec une durée d'évolution plus longue pour les hommes, en moyenne de 22 mois, versus 18 mois pour les femmes [543].

Tous nos patients étaient stables à l'admission, notamment sur le plan hémodynamique où la pression artérielle systolique (PAS) moyenne était de  $116 \pm 14$ mmHg (90-140) et la pression artérielle diastolique (PAD) moyenne de  $70 \pm 10$ mmHg (50-90). Bien que trois de nos patients fussent hypertendus, aucun d'eux n'a présenté de chiffres élevés. Ceci a également été observé dans la série de Roberts et al, où aucun des 24 patients hypertendus n'avait pas de valeurs de pression artérielle augmentées, ces dernières étant plutôt normales voire basses, avec une PAS moyenne de 102mmHg (80-130) et une PAD moyenne de 60mmHg (40-90) [543].

## **2. Manifestations extracardiaques**

Parmi les 13 patients de notre étude, 61% présentaient une ou plusieurs manifestations extra-cardiaques d'amylose systémique. Ceci se rapproche des résultats d'Isabel et al, qui ont rapporté 57% de localisations extracardiaques liées à l'amylose dans une série de 14 patients [542].

Nous avons également noté une différence dans les sites de prédilection extracardiaques entre les groupes AL, ATTR et AA. Chez les 8 patients diagnostiqués d'une amylose AL, les lésions cutanées, la neuropathie périphérique symptomatique et l'atteinte rénale étaient les plus observées (37.5%), suivis d'une atteinte digestive à type de diarrhée chronique et de mélénas. Par ailleurs, les deux patientes ayant une amylose AA avaient toutes les deux une atteinte rénale isolée, dont l'une avec un syndrome néphrotique compliqué d'insuffisance rénale chronique. En revanche, les 3 patients porteurs d'une amylose ATTR ne présentaient aucune atteinte extracardiaque, notamment pas de syndrome du canal carpien ou de neuropathie périphérique objectivée à l'électromyogramme.

Certains travaux se sont intéressés à la variabilité des manifestations entre les types d'amyloses, essentiellement AL et ATTR, qui sont les plus courantes. Ce fut par exemple le cas d'une publication américaine qui a décrit que le groupe ATTR avait, non seulement une plus grande fréquence d'atteinte cardiaque (100% vs 84%), mais aussi de syndrome du canal carpien (47% vs 10%), tandis que la morbidité rénale était l'apanage de l'amylose AL (77% vs 0%) [546].

Une autre étude rétrospective réalisée auprès de 120 patients suivis pour une amylose cardiaque n'a pas retrouvé de différence significative dans la prévalence de la neuropathie périphérique entre les groupes AL et ATTR (11% vs 15%). Cependant, l'amylose AL était plus pourvoyeuse d'atteinte rénale (39% vs 0%), digestive (27% vs 9%) et des parties molles (23% vs 4%), similairement à nos résultats [545].

Ceci a été confirmé par l'équipe de Belinda et al, qui ont comparé 18 Wt-ATTR et 18 AL, décrivant la neuropathie périphérique symptomatique comme étant présente à la même fréquence dans les deux types d'amylose. Le syndrome du canal carpien était plus souvent rencontré dans l'amylose sénile, tandis que l'atteinte cutanéomuqueuse (notamment la macroglossie) et l'atteinte rénale (protéinurie supérieure à 1g/j) étaient exclusivement présentes dans l'amylose AL [548].

## **C. Examens complémentaires**

### **1. Électrocardiogramme**

Plus de la moitié de nos patients présentaient des troubles électriques à l'électrocardiogramme (61.5%). Ce résultat se rapproche de celui d'une série française, dans laquelle 8 patients sur 14 avaient un électrocardiogramme anormal, soit une fréquence de 57% [542].

Par ailleurs, le microvoltage était l'anomalie la plus souvent retrouvée chez nos patients (23%), tous de type AL, suivis des troubles du rythme (15%) et de la conduction (7%). Une étude a comparé 18 cas d'amylose cardiaque de type Wt-ATTR et 18 cas d'amylose cardiaque AL. À l'électrocardiogramme, le microvoltage était l'apanage de l'amylose AL, avec une fréquence de 69% versus 29% dans l'amylose Wt-ATTR. En revanche, les troubles du rythme étaient plus fréquents dans l'amylose sénile que dans l'amylose primitive (36% vs 6%), tout comme les troubles de conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire (56% vs 20%), hémibloc de branche antérieur (71% vs 19%) et bloc de branche droit (50% vs 6%) [548].

Dans la série de Rapezi et al portant sur 233 cas d'amylose cardiaque comparant les groupes AL et ATTR, l'équipe a rapporté que le microvoltage du QRS était négativement corrélé à une ATTR en analyse univariée. D'autres différences électriques significatives entre les types d'amylose ont été observées, à savoir le bloc de branche gauche qui était retrouvé chez 40% des Wt-ATTR, tandis qu'il était occasionnel chez les patients ayant une Mt-ATTR ou une AL [261].

Cependant, dans les stades avancés, les troubles de conduction deviennent plus courants dans l'amylose AL. A titre d'exemple, dans une série de 20 patients ayant une amylose AL avec atteinte cardiaque sévère (stade III de la Mayo Clinic), les troubles conductifs étaient présents chez plus de la moitié des patients, à type de bloc auriculo-ventriculaire (55%) et de blocs intraventriculaires non spécifiques (55%) [262].

D'autres anomalies électriques ont également été décrites dans certaines séries, comme celle de Roberts et al, dans laquelle tous les ECG réalisés durant les 6 derniers mois étaient anormaux, objectivant le plus souvent un syndrome coronarien aigu (83%), des anomalies de l'axe QRS (73%) et des arythmies (73%) [543].

## **2. Biomarqueurs cardiaques**

Dans notre série, la troponine était élevée chez 61% des patients, avec une médiane de 0.95 ng/mL [0.1 ; 1.87], et le te taux de BNP était augmenté chez 30% des patients, avec une médiane de 1227 pg/mL [249 ; 15 486].

Ces données diffèrent de ceux d'une autre série d'amylose retrouvant parmi 13 patients prélevés, une troponine et un BNP élevés chez respectivement 11 et 12 d'entre eux.

Ces différences dans les résultats peuvent être expliquées par le fait que l'augmentation des biomarqueurs cardiaques est très variable en fonction de l'âge, des comorbidités (cardiomyopathie et insuffisance rénale surtout), du type d'amylose cardiaque, ainsi que de sa sévérité. D'où l'intérêt de ces biomarqueurs à visée à la fois diagnostique, pronostique et de suivi dans l'amylose cardiaque [271,549–552].

### **3. Radiographie thoracique**

La moitié de nos patients avaient une cardiomégalie objectivée à la radiographie thoracique. Similairement, dans l'étude d'Isabel et al, la cardiomégalie était présente dans 54% des cas [542].

Dans la série de Roberts et al, 72% des patients avaient une cardiomégalie à la radiographie thoracique dans les derniers mois de vie, tandis que les radiographies antérieures étaient normales [543].

La cardiomégalie semble ainsi un signe tardif de la maladie, sa présence pourrait-être corrélée à un stade avancé et donc à un pronostic moins bon.

### **4. Échographie cardiaque transthoracique**

Les images échocardiographiques de nos patients réalisées au diagnostic révélaient une hypertrophie du VG à 80%, associée dans la moitié des cas à une hypertrophie septale et/ou des valves auriculo-ventriculaires, avec une altération du strain chez tous les patients dont 50% en cocarde. La FEVG était conservée ou légèrement altérée, de 53% en moyenne.

Ces données sont proches de celles de la série d'Isabel et al, qui a rapporté 78% d'HVG avec une FEVG moyenne de 56%. Toutefois, le caractère restrictif et la dysfonction diastolique étaient considérablement plus marqué dans notre série, avec une fréquence de 40% versus 7% dans la série française. Inversement, l'hypertension pulmonaire et les épanchements péricardiques qui étaient observés à une fréquence de 30% chez nos patients, étaient légèrement plus élevés dans la série française, de 43% et de 36% respectivement [542].

Dans notre étude, une dilatation biauriculaire était observée à l'imagerie initiale chez 50% des patients, dont 23% associées à une dilatation du VD, ce qui reflète le taux considérable de cas diagnostiqués à un stade avancé. En effet, au stade terminal de la maladie, la dilatation auriculaire est toujours retrouvée. Dans un travail basé sur les autopsies de 54 cœurs amyloïdes, tous avaient en commun une dilatation auriculaire. La dilatation ventriculaire était présente dans 11% des cas, généralement associée à d'autres causes [543].

D'autre part, une thrombose intra-auriculaire gauche était retrouvée dans notre série chez une patiente suivie pour une amylose AL, soit une fréquence de 7%. Ce taux est probablement sous-estimé en raison de la faible sensibilité reconnue de l'échographie cardiaque transthoracique à détecter la thrombose intracardiaque, surtout au niveau auriculaire [109]. Dans le travail autopsique de Roberts et al, la thrombose intracardiaque était présente chez 26% des patients, essentiellement auriculaire, comme dans le cas de notre étude [543]. De plus, une étude de la Mayo Clinic a également retrouvé un taux plus élevé de 33% de thrombose intracardiaque à partir de 112 autopsies et 4 transplantations cardiaques. L'amylose AL était la principale cause pourvoyeuse de thrombose intracardiaque, retrouvée dans 51% des cas, tandis que les autres types d'amylose ne dépassaient pas les 16%, malgré un âge plus élevé et une plus grande fréquence de fibrillation atriale du groupe non-AL [137].

En cas d'amylose cardiaque sévère (stade III de la Mayo Clinic), la dysfonction diastolique est généralement présente avec une altération de la fonction systolique. Dans un groupe de 20 patients ayant une amylose AL sévère, la dysfonction diastolique était constamment observée, modérée dans 60% des cas, et sévère dans 40% cas. La médiane du strain global longitudinal ventriculaire était de -10.3% avec une médiane de différence baso-apicale de -9.5% [262].

Certaines caractéristiques échographiques semblent varier d'une amylose à l'autre, comme cela a été rapporté par Belinda et al qui ont comparé les caractéristiques de 18 patients ayant une amylose cardiaque sénile, avec 18 autres ayant une amylose cardiaque primitive. A l'échocardiographie, l'hypertrophie du VG et du septum interventriculaire étaient sensiblement plus marquées dans l'amylose Wt-ATTR que dans l'amylose AL, avec des moyennes de 17.9 vs 15.3 mm et de 17.8 vs 14.3mm respectivement [548].

## **5. Imagerie par résonance magnétique cardiaque**

Dans notre série, les huit IRM cardiaques réalisées chez nos patients ont objectivé des anomalies, notamment un rehaussement tardif sous endocardique diffus dans 62% des cas et une impossibilité à trouver le temps d'inversion myocardique dans 37.5% des cas. D'autres signes indirects en faveur d'une amylose cardiaque ont été observés tels l'HVG concentrique (50%), la dilatation cavitaire (37.5%), l'IT modérée (25%), l'épanchement pleuropéricardique (25%) et la thrombose intracardiaque (12%).

Dans la série d'Isabel et al, les anomalies à l'IRM cardiaque étaient, par ordre de fréquence : une hypertrophie concentrique du VG (35%), une impossibilité à trouver le temps d'inversion du signal du myocarde (21%), un rehaussement tardif diffus (21%) ou localisé (14%) et une dilatation cavitaire (7%) [542].

Dans une autre publication française portant sur 38 patients ayant une amylose cardiaque de type AA, un seul patient présentait un rehaussement tardif après injection de Gadolinium à l'IRM cardiaque [544].

## **D. Histologie et typage**

Dans notre série, 32 biopsies extra-cardiaques ont été réalisées, dont 17 d'entre elles (54%) étaient non informatives. L'immunomarquage non concluant a été effectué sur différents types de prélèvements : biopsie des glandes salivaires accessoires (9/13), biopsie de la graisse sous-cutanée abdominale (4/4), biopsie rectale (1/2), biopsie ostéo-médullaire (3/4). Similairement, dans une étude autopsique de 54 amyloses cardiaques, seulement 18 d'entre elles (33%) avaient été diagnostiquées en pré-mortem sur des prélèvements extracardiaques [543].

En effet, la biopsie a une sensibilité élevée essentiellement au niveau de l'organe atteint. Dans d'autres situations, la stratégie repose sur la recherche de dépôts amyloïdes silencieux, retrouvés à une fréquence variable selon les sites et types d'amylose [553]. A titre d'exemple, dans la série de Belinda et al, la biopsie de la graisse sous-cutanée abdominale était considérablement plus sensible dans le groupe de l'amylose primitive (93%) que dans celui de l'amylose sénile (27%) [548].

Par ailleurs, bien que l'analyse des coupes tissulaires par IHC et/ou IF soit le moyen le plus couramment utilisé pour le typage des amylose, ses limites sont nombreuses avec un taux de faux négatifs considérable, allant de 15 à 58% selon les études [114,376]. Des méthodes de protéomique ont été développées ces dernières années pour un typage optimal, avec détermination de la nature exacte de la protéine amyloïde dans plus de 95% des cas. Cette approche est de plus en plus utilisée aux États-Unis et en Europe, notamment en France, où une technique de protéomique proche de celle développée par la Mayo Clinic a été mise en place avec des résultats similaires [332].

## **E. Types d'amylose et étiologies**

Dans notre série, l'amylose de type AL était prédominante (n=8), suivie de l'amylose ATTR (n=3), dont deux séniles et une héréditaire, puis de l'amylose AA (n=2).

La majorité des séries rapportées retrouvaient essentiellement l'amylose AL et ATTR, rarement l'amylose AA. Ce fut le cas notamment d'une série de 233 amyloses cardiaques, dont 157 étaient de type AL, 61 de type Mt-ATTR et 15 de type Wt-ATTR.[261] Pareillement, dans une cohorte de 120 patients ayant une amylose cardiaque, 62% était de type AL et 38% de type ATTR.[545]. Le travail publié par Roberts et al, a également rapporté que 78% des patients avaient une amylose primitive, 9% une amylose à transthyrétine, tandis qu'aucun n'avait une amylose secondaire [543].

En effet, l'amylose AA est plus courante dans les pays en voie de développement où les infections chroniques et les maladies inflammatoires non contrôlées sont plus fréquentes. Une étude marocaine menée entre 2010 et 2012 ans auprès de 30 patients atteints d'amylose rénale, a montré que les étiologies principales étaient d'ordre infectieuses (60%), dues à la tuberculose dans 33% des cas [554]. Identiquement, une autre série réalisée au Maroc entre 2013 et 2014, incluant 25 cas d'amylose rénale, a retenu l'imputabilité de la tuberculose dans 20% des cas [517].

Ces résultats se rapprochent également des données tunisiennes, notamment ceux d'une étude rétrospective portant sur 127 amyloses systémiques chez les sujet âgés de plus de 65 ans, qui a rapporté une nette prédominance de l'amylose AA (66.6%), compliquant généralement des infections chroniques, dont la tuberculose dans 47% des cas [555]. Dans une autre étude tunisienne s'étalant sur une période de

40 ans, colligeant 635 cas d'amylose rénale, 423 (86%) étaient secondaires, ayant comme principale cause l'infection chronique (72%), majoritairement liée à la tuberculose (38.5%) [556].

## **F. Traitement et évolution**

Dans notre série, l'évolution était connue chez 8 patients sur 13, dont 5 sont décédés : trois patients avaient une amylose de type AL et deux une amylose de type AA. Pour les patients ayant une amylose AL, deux ont reçu le melphalan-dexaméthasone, mais leur évolution n'est pas connue. Parmi les quatre patients mis sous protocole VCd, l'un a obtenu une réponse complète après 6 cures, deux sont décédés avant de terminer le traitement, et l'évolution du 4<sup>ème</sup> n'est pas connue. En ce qui concerne les deux patients pour lesquels le protocole D-VCd a été indiqué, un patient est décédé avant de pouvoir démarrer sa chimiothérapie et la seconde patiente est toujours en cours de traitement, une amélioration clinico-biologique a été observée après sa deuxième cure. Ainsi, le taux de mortalité dans notre étude était de 62.5%, avec une médiane de survie globale de 7 mois. Toutefois, un biais considérable pourrait exister compte tenu du manque de données exhaustives relatives à l'évolution des patients.

Dans une série de 14 amyloses cardiaques, le taux de mortalité était de 57% avec un délai médian de survie globale de 13 mois. Les 12 patients ayant une amylose AL ont tous été mis sous chimiothérapie. Cinq patients ont été traités par Md seuls, dont deux sont décédés, deux ont obtenus une réponse complète, tandis que le dernier était toujours en cours de traitement. En association à un traitement par melphalan et dexaméthasone, un patient a reçu du bortézomib (en rémission complète à 24 mois du diagnostic, après six cures), un, du lénalidomide (décédé après huit cures, à 24 mois du diagnostic) et un, du

thalidomide (décédé dans le mois suivant le diagnostic). Deux autres patients ont reçu du bortézomib en association avec de la dexaméthasone (un, en rémission complète hématologique à 12 mois du diagnostic, après cinq cures, et un, décédé dans le mois suivant le diagnostic). Les principaux éléments de mauvais pronostic au moment du diagnostic étaient l'insuffisance cardiaque (7 sur les 8 décès), l'élévation des marqueurs d'atteinte cardiaque (8 sur 8), la dysfonction VG ou l'HVG (5 sur 8) ainsi que l'amylose de type AL (7 sur 8) [542].

L'amylose primitive a en effet été décrite comme étant associée à un pronostic défavorable. Dans une étude sur 20 cas d'amylose AL avec atteinte cardiaque, 65% des patients sont décédés, avec une survie médiane de 61 jours. Tous les patients ont reçu de la chimiothérapie, le plus souvent à base de bortézomib (0.7-1.0 mg/m<sup>2</sup>/semaine), de cyclophosphamide (250-500mg/semaine) et de dexaméthasone. Les cofacteurs relevés prédictifs de mortalité étaient l'altération du strain global et le test des 6 minutes de marche [262].

De multiples travaux ont comparé la survie des patients avec amylose primitive et amylose à transthyrétine héréditaire et/ou sénile, notamment dans une série de 233 amyloses cardiaques, où le décès résultant de cause cardiovasculaire est survenu dans 20% des amyloses AL, dans 13% des ATTR sauvages et dans 5% des ATTR mutées. Tous les patients atteints d'amylose AL ont reçu de la chimiothérapie à base de melphalan ± dexaméthasone, dont 5% à fortes doses, associées à une autogreffe de cellules souches. 29 patients ayant une Mt-ATTR (49%) ont bénéficié d'une transplantation hépatique, seule (n=20), ou avec transplantation cardiaque associée (n=9). En analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic étaient l'amylose AL, l'âge avancé, l'insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV) et l'hypertrophie du septum interventriculaire.

Belinda et al ont mené une étude comparant 18 cas d'amyloses cardiaques de type AL versus 18 cas de type Wt-ATTR. 9 patients ayant une amylose primitive ont reçu de fortes doses de melphalan-dexaméthasone associées à une autogreffe, avec obtention d'une réponse hématologique complète dans 4 cas et partielle dans un cas. Un patient a bénéficié d'une transplantation cardiaque, tandis que les autres sont décédés. L'équipe a relaté un pronostic plus sombre dans le bras de l'amylose primitive, avec une médiane de survie globale de 11 mois versus 75 mois dans le bras de l'amylose sénile et ce, malgré l'âge plus avancé et l'HVG plus importante, caractérisant ce groupe [548].

Dans une série de sujets afro-américains porteurs d'amylose cardiaque, 31 étaient de type AL et 30 de type ATTR. Dans le groupe AL, 20 des 31 patients ont reçu de la chimiothérapie orale, dont 3 étaient toujours vivants à la fin de l'étude, respectivement à 4, 5 et 6 ans du diagnostic. Deux patients sont décédés après avoir reçu de la chimiothérapie à fortes doses avec autogreffe, et un patient est décédé dans l'attente de sa transplantation cardiaque. La médiane de survie globale était de 5 mois pour le groupe AL et de 27 mois pour le groupe ATTR [546].

Une autre étude rétrospective portant sur 120 patients ayant une amylose cardiaque, a rapporté une mortalité à un an de 42% pour le bras AL et 13% pour le bras ATTR, et à 5 ans de 61% pour le bras AL et 43% pour le bras ATTR. En analyse univariée, les facteurs de mauvais pronostic de l'amylose primitive étaient la troponine de haute sensibilité et la sévérité de l'insuffisance cardiaque, tandis que pour l'amylose ATTR, c'étaient la durée du QRS, la troponine de haute sensibilité et le NT-proBNP [545].

L'ethnie semble être elle aussi un facteur pronostique, comme en cas de présence de la mutation V1221 de l'amylose ATTR héréditaire, présente chez 4% de la population africaine. Une cohorte a été réalisée à cet effet, incluant 1034 cas d'amylose, dont 69% Wt-ATTR, 20% Mt-ATTR associée à la mutation V1221, et 11% Mt-ATTR non associée à la mutation V1221. La survie médiane était de 31 mois pour le groupe Mt-ATTR (V1221+), de 57 mois pour l'Wt-ATTR, et de 69 mois pour l'Mt-ATTR (V1221-). Les cofacteurs prédictifs de mortalité étaient le NT-proBNP, la dysfonction du VG et le test de marche des 6min, tous retrouvés considérablement plus élevés dans le bras ayant la mutation V1221 [557].

Le pronostic de l'amylose AA est difficile à déterminer au vue de la rareté des séries de cas. Toutefois, dans une série de 38 patients, 7 sont décédés (18%), ayant tous un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires [544].

## ***XII. Conclusion***

Les amyloses forment un large spectre de maladies liées à la présence, dans les milieux extracellulaires, de dépôts de protéines fibrillaires insolubles qui adoptent une structure en feuillets bêta plissés. Communément considérées comme étant rares, elles sont probablement sous-diagnostiquées en raison de leur présentation clinique extrêmement polymorphe et peu spécifique. Les manifestations les plus fréquemment observées sont la néphropathie, le plus souvent à type de syndrome néphrotique, et la cardiopathie hypertrophique à profil restrictif, qui représente l'atteinte la plus grave de l'amylose.

Le diagnostic est habituellement suspecté devant un contexte clinico-biologique évocateur, associé à des signes caractéristiques à l'échocardiographie et l'IRM cardiaque. Il est impératif de savoir y penser devant toute cardiopathie hypertrophique à FEVG conservée en l'absence d'hypertension artérielle, ou en présence d'autres signes indirects, à la fois cardiaques (dysfonction du VG à coronaire saine, cardiopathie restrictive avec hypertrophie myocardique ...) ou extracardiaques associés (macroglossie, purpura péri-orbitaire, syndrome du canal carpien bilatéral, canal lombaire étroit, signe de l'épaulette ou de Popeye...).

Le gold standard du diagnostic est histologique, basé sur la coloration au rouge Congo qui s'accompagne d'une biréfringence jaune-vert sous lumière polarisée, caractéristique spécifique conférée aux dépôts amyloïdes, de par leur repliement anormal. De nombreux sites sont utilisés pour limiter le recours à la biopsie endomyocardique. Toutefois, la sensibilité de l'analyse anatomopathologique n'est optimale que si elle est réalisée sur un tissu infiltré par les dépôts amyloïdes.

La détermination du type d'amylose est indispensable pour instaurer un traitement spécifique. Elle se base généralement sur les méthodes usuelles d'immunomarquage, qui restent cependant sujettes à de nombreuses limites. De nouvelles techniques ultra-performantes de protéomique ont récemment été développées pour pallier à ces difficultés, dont l'introduction en routine représente un progrès incontestable dans le typage optimal des protéines amyloïdes.

L'amylose AL, qui est la plus fréquente dans les pays développés est de pronostic plus réservé en raison de la nature habituellement maligne de la cause sous-jacente, ainsi que de la toxicité élevée des dépôts d'immunoglobulines. La chimiothérapie constitue la pierre angulaire du traitement, visant à supprimer le clone médullaire producteur de la chaîne légère monoclonale. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été mises en place, dont le choix dépend majoritairement de la gravité de l'atteinte. L'efficacité du traitement doit être régulièrement évaluée, notamment par le dosage sérique des chaînes légères libres sanguines, afin de permettre un changement rapide de molécules en cas de réponse insuffisante.

L'amylose à transthyrétine, mutée ou sauvage, est, quant à elle, de meilleur pronostic, surtout depuis l'utilisation des stabilisateurs de la transthyrétine. Elle représente la 1<sup>ère</sup> cause d'amylose cardiaque, dont la fixation à la scintigraphie osseuse lui est hautement spécifique, pouvant être une alternative à la preuve histologique en pratique clinique.

En revanche, l'atteinte cardiaque de l'amylose AA est plus rare mais reste possible. Elle n'est pas à méconnaître, ce type d'amylose étant le plus courant dans les pays en voie de développement où les infections chroniques comme la

tuberculose sont toujours endémiques et en représentent la 1<sup>ère</sup> cause. Le traitement repose sur le contrôle rapide et profond du processus inflammatoire par un traitement agressif de la pathologie sous-jacente.

Le diagnostic de l'amylose cardiaque est de nos jours de plus en plus évoqué, ceci compte tenu de la communication croissante à ce sujet et de l'engouement des cliniciens depuis l'émergence des nouvelles thérapies spécifiques qui ont prouvé une impressionnante efficacité dans le traitement de cette maladie. Toutefois, son pronostic reste sombre en raison de son évolution longtemps silencieuse jusqu'à un stade avancé. Au vu de notre expérience et des données de la littérature, nous recommandons de renforcer le dépistage dans les situations qui risquent de se compliquer d'amylose (lymphome, myélome multiple ou autre gammopathie monoclonale, maladie infectieuse ou inflammatoire chronique mal contrôlée...) afin de diagnostiquer précocement ces patients pour lesquels la rapidité de la prise en charge adaptée représente la clé de voûte de leur survie.

# *Résumés*

## Résumé

**Titre :** les amyloses cardiaques : à propos de 13 cas avec revue de la littérature

**Auteur :** Sarra CHADLI

**Rapporteur :** Pr Mouna MAAMAR

**Mots clés :** amyloses systémiques, atteinte cardiaque, thérapies ciblées

Les amyloses regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par les dépôts extracellulaires de protéines fibrillaires insolubles en feuillets bêta-plissés. Plus d'une trentaine de protéines imputées sont connues à ce jour, les trois principales définissent l'amylose AL, l'amylose ATTR et l'amylose AA

L'atteinte cardiaque est la plus grave de la maladie, dont elle conditionne le pronostic. Longtemps asymptomatique, elle est généralement révélée au stade d'insuffisance cardiaque d'où l'importante mortalité engendrée. L'amylose cardiaque est habituellement suspectée devant un tableau clinico-biologique évocateur avec des images caractéristiques à l'échocardiographie et à l'IRM cardiaque. Le diagnostic de confirmation est histologique. Le typage de l'amylose est nécessaire pour initier un traitement spécifique. Il se fait généralement à partir des méthodes d'immunomarquage qui comportent de nombreuses limites. Les nouvelles techniques de protéomique constituent un progrès majeur dans ce domaine.

Les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge de l'amylose cardiaque dont elles ont considérablement amélioré le pronostic lorsqu'elles sont administrées avant la dysfonction irréversible du VG. Il est ainsi primordial de mettre l'accent sur cette pathologie grave, mais curable, afin de renforcer son diagnostic précoce.

Notre travail a pour objectif de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, histologique et évolutif des patients atteints d'amylose cardiaque dans le service de Médecine interne de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat, et de les comparer aux données de la littérature.

## **Abstract**

**Title:** cardiac amyloidosis: case series of 13 patients with a systematic revue of the litterature

**Author :** Sarra CHADLI

**Rapporteur :** Pr Mouna MAAMAR

**Keys words:** systemic amyloidosis, cardiac amyloidosis, targeted therapies

Amyloidosis is a group of heterogeneous diseases characterized by the formation of extracellular deposits of insoluble fibrillar proteins adopting a beta-sheets conformation. More than thirty amyloid proteins are known to this date, the three more frequent are the basis of the AL amyloidosis, ATTR amyloidosis and AA amyloidosis.

The cardiac involvement is the most severe form of the disease, with a poor prognosis. Being asymptomatic for a long period of time, it is usually discovered at the late stage of cardiac failure, resulting in a high mortality. Cardiac amyloidosis is generally suspected in the case of evoking clinical and biological signs, associated to specific images on transthoracic echography and cardiac MRI. The diagnosis is established by histological analysis. Although the typing is generally made by immunolabeling, these methods have many limits. The newly used technics of proteomics are a major breakthrough in this field.

Targeted therapies have revolutionized the treatment of cardiac amyloidosis with significant improvement of patients survival, when given before the irreversible LV dysfunction. Hence, it is crucial to highlight this serious but curable disease, in order to increase early detections.

Our work aims to describe the epidemiological, clinical, biological, radiological histological profile of these patients, as well as their evolution, with a thorough comparison with the literature.

## ملخص

**العنوان :** الداء النشواني القلبي : عن 13 حالة مع مراجعة الأدبيات.

**المؤلف (ة):** سارة شادلي

**المقرر(ة):** البروفسور منى معمر

**الكلمات المفاتيح :** الداء النشواني، الإصابة القلبية، العلاجات المستهدفة.

إن الداء النشواني مرض غير متجانس يتميز برواسب خارج الخلية من البروتينات الرجفانية غير القابلة للذوبان في أوراق  $\beta$  مطوية. ومن المعروف تواجد أكثر من ثلاثين نوعا من البروتينات المنسوبة حتى الآن، وثلاثة منها رئيسية في تعريف ظاهرة الداء النشواني AL ، ATTR و AA. إن الإصابة القلبية من جراء الداء النشواني تعتبر من أخطر الأمراض والتي تكيف عملية التكهن، وغالبا ما تكون طويلة الأمد بدون أعراض، ويتم الكشف عنها في مرحلة قصور القلب وبالتالي تصبح الوفيات الناجمة عنها كبيرة.

وعادة ما يشتبه الداء النشواني القلبي أمام صورة سريرية بيولوجية استحضارية مع صور مميزة لتخطيط صدى القلب والتصوير بالرنين المغناطيسي القلبي.

إن التشخيص التأكيدي يمر عبر التحليل الهيستولوجي، مع العلم أن تحديد نوع الداء النشواني يظل ضروريا لبدء علاج محدد، وعادة ما يتم ذلك بالاعتماد على أساليب الترسيم المناعي التي تتسم بالكثير من المحدودية. فتقنيات البروتيوميك الجديدة تعتبر تقدما كبيرا في هذا المجال.

ولقد أحدثت العلاجات المستهدفة ثورة في إدارة الداء النشواني القلبي وحسنت بشكل كبير تشخيصها عند الإلمام بها قبل الخلل الذي لا رجعة فيه. لذلك فمن الضروري التركيز على هذا المرض الخطير ولكن القابل للشفاء من أجل تعزيز تشخيصه المبكر.

يهدف عملنا هذا إلى وصف الملف الوبائي والسريري والبيولوجي والإشعاعي و الهيستولوجي والتطوري للمرضى الذين يعانون من الداء النشواني القلب، ومقارنتها ببيانات من الأدبيات الطبية.

# ***Bibliographie***

- [1]. Kyle RA. Amyloidosis: a brief history. *Amyloid*. 2011 Jun;18(sup1):6–7.
- [2]. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the Amyloid Fibril. *J Struct Biol*. 2000 Jun;130(2–3):88–98.
- [3]. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story: Historical Review. *Br J Haematol*. 2001 Sep;114(3):529–38.
- [4]. Virchow R. Neue Beobachtungen über amyloide Degeneration. *Virchows Arch*. 1857 Feb;11(2):188–9.
- [5]. Balser W. Tracheo- und Bronchostenose mit Amyloid in der Wandung der Luftwege. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1883 Jan;91(1):67–76.
- [6]. Yakupova EI, Bobyleva LG, Vikhlyantsev IM, Bobylev AG. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci Rep*. 2019 Jan;39(1):BSR20181415.
- [7]. Azevedo EM, Scaff M, Canelas HM, Spina-França A. Type I primary neuropathic amyloidosis (Andrade, Portuguese): a clinical and laboratory study of 21 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1975 Jun;33(2):105–18.
- [8]. Andrade C. A Peculiar Form Of Peripheral Neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75(3):408–27.
- [9]. Cohen AS, Calkins E. Electron Microscopic Observations on a Fibrous Component in Amyloid of Diverse Origins. *Nature*. 1959 Apr;183(4669):1202–3.
- [10]. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;590:1–64.
- [11]. Levin M, Franklin EC, Frangione B, Pras M. The Amino Acid Sequence of a Major Nonimmunoglobulin Component of Some Amyloid Fibrils. *J Clin Invest*. 1972 Oct;51(10):2773–6.
- [12]. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med*. 1980 Jun;302(23):1283–92.

- [13]. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985 Jun;129(3):701–6.
- [14]. Buxbaum E. *Fundamentals of Protein Structure and Function*. Springer; 2015.
- [15]. Petsko GA, Ringe D, Charnot MD. *Structure et fonction des protéines*. De Boeck Supérieur; 2008.
- [16]. Whitford D. *Proteins: Structure and Function*. John Wiley & Sons; 2013.
- [17]. Férey N, Bouyer G, Martin C, Drif A, Bourdot P, Ammi M, et al. Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale. *Tech Sci Inform*. 2009 Oct;28:983–1015.
- [18]. Venturin C, Chauvenet M, Phelip G, Belkhodja H, Bouchra A, Flourié B, et al. Amylose digestive : du diagnostic au traitement. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2018 May;25(5):451–60.
- [19]. Buxbaum JN. Animal models of human amyloidoses: Are transgenic mice worth the time and trouble? *FEBS Lett*. 2009 Aug;583(16):2663–73.
- [20]. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018 Oct;25(4):215–9.
- [21]. Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, Obici L, Palladini G, Russo P, et al. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med*. 2007 Jan;39(3):200–7.
- [22]. Kaplan B, Shtrasburg S, Pras M. Micropurification techniques in the analysis of amyloid proteins. *J Clin Pathol*. 2003 Feb;56(2):86–90.
- [23]. Sunde M, Blake C. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. *Adv Protein Chem*. 1997;50:123–59.
- [24]. Shirahama T, Cohen AS. Structure of amyloid fibrils after negative staining and high-resolution electron microscopy. *Nature*. 1965 May;206(985):737–8.

- [25]. Shirahama T, Cohen AS. High-Resolution Electron Microscopic Analysis Of The Amyloid Fibril. *J Cell Biol.* 1967 Jun;33(3):679–708.
- [26]. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun;86(1):27–68.
- [27]. Serpell LC, Sunde M, Benson MD, Tennent GA, Pepys MB, Fraser PE. The protofilament substructure of amyloid fibrils. *J Mol Biol.* 2000 Jul;300(5):1033–9.
- [28]. Wu C, Scott J, Shea J-E. Binding of Congo Red to Amyloid Protofibrils of the Alzheimer A $\beta$ 9–40 Peptide Probed by Molecular Dynamics Simulations. *Biophys J.* 2012 Aug;103(3):550–7.
- [29]. Klunk WE, Pettegrew JW, Abraham DJ. Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J Histochem Cytochem.* 1989 Aug;37(8):1273–81.
- [30]. Pepys MB. Immunotherapeutic clearance of systemic amyloid deposits by antibodies to serum amyloid P component. *Amyloid.* 2017 Mar;24(sup1):5–6.
- [31]. Pepys MB, Booth DR, Hutchinson WL, Gallimore JR, Collins IM, Hohenester E. Amyloid P component. A critical review. *Amyloid.* 1997 Jan;4(4):274–95.
- [32]. Inoue S, Kisilevsky R. In situ electron microscopy of amyloid deposits in tissues. *Methods Enzymol.* 1999;309:496–509.
- [33]. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Oct;9(10):574–86.
- [34]. Usui I, Kawano H, Ito S, Hamada Y, Ishihara T, Maeda S. Homozygous serum amyloid P component-deficiency does not enhance regression of AA amyloid deposits. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2001 Jun;8(2):101–4.
- [35]. Xi D, Luo T, Xiong H, Liu J, Lu H, Li M, et al. SAP: structure, function, and its roles in immune-related diseases. *Int J Cardiol.* 2015 May;187:20–6.

- [36]. Woodrow SI, Stewart RJ, Kisilevsky R, Gore J, Young ID. Experimental AA amyloidogenesis is associated with differential expression of extracellular matrix genes. *Amyloid*. 1999 Jan;6(1):22–30.
- [37]. de Beer MC, de Beer FC, McCubbin WD, Kay CM, Kindy MS. Structural prerequisites for serum amyloid A fibril formation. *J Biol Chem*. 1993 Sep;268(27):20606–12.
- [38]. Svensson G, Awad W, Håkansson M, Mani K, Logan DT. Crystal Structure of N-Glycosylated Human Glypican-1 Core Protein. *J Biol Chem*. 2012 Apr;287(17):14040–51.
- [39]. Wisniewski T, Frangione B. Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurosci Lett*. 1992 Feb;135(2):235–8.
- [40]. Boyles JK, Pitas RE, Wilson E, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1501–13.
- [41]. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988 Apr;240(4852):622–30.
- [42]. Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*. 1991 Feb;541(1):163–6.
- [43]. Roda AR, Montoliu-Gaya L, Villegas S. The Role of Apolipoprotein E Isoforms in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019 Mar;68(2):459–71.
- [44]. Kisilevsky R, Gruys E, Shirahama T. Does amyloid enhancing factor (AEF) exist? Is AEF a single biological entity? *Amyloid*. 1995 Jan;2(2):128–33.
- [45]. Kisilevsky R. Preparation and propagation of amyloid-enhancing factor. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2005;299:237–41.

- [46]. Gonnerman WA, Kandel R, Cathcart ES. Amyloid enhancing factor is produced by rats and amyloid-resistant CE/J mice. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 1996 Jan;74(1):259–64.
- [47]. Magy N. Amylose AA: données actuelles sur la physiopathologie. *Rev Médecine Interne*. 2004;25(2):129–34.
- [48]. Arnhold J. Chapter 7 - Acute-Phase Proteins and Additional Protective Systems. In: Arnhold J, editor. *Cell and Tissue Destruction*. Academic Press; 2020; pp 205–28.
- [49]. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis*. 1993 Sep;102(2):131–46.
- [50]. Dwulet FE, Benson MD. Primary structure of amyloid fibril protein AA in azocasein-induced amyloidosis of CBA/J mice. *J Lab Clin Med*. 1987 Sep;110(3):322–9.
- [51]. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis: *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jan;13(1):67–73.
- [52]. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 2020 Jan;27(1):1–12.
- [53]. Vincent C, Revillard JP, Galland M, Traeger J. Serum  $\beta_2$ -Microglobulin in Hemodialyzed Patients. *Nephron*. 1978;21(5):260–8.
- [54]. Ohashi K. Pathogenesis of beta2-microglobulin amyloidosis. *Pathol Int*. 2001 Jan;51(1):1–10.
- [55]. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL Amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Aug;7(1):54.
- [56]. Kelly Jr JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol*. 1979;6(1):1–7.
- [57]. Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. Preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest*. 1982 Aug;70(2):453–60.

- [58]. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014 Oct;6:369–77.
- [59]. Granel B, Valleix S, Serratrice J, Chérin P, Texeira A, Disdier P, et al. Lysozyme Amyloidosis: Report of 4 Cases and a Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jan;85(1):66–73.
- [60]. Solomon JP, Page LJ, Balch WE, Kelly JW. Gelsolin Amyloidosis: Genetics, Biochemistry, Pathology and Possible Strategies for Therapeutic Intervention. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012 May;47(3):282–96.
- [61]. Zorgati H, Larsson M, Ren W, Sim AYL, Gettemans J, Grimes JM, et al. The role of gelsolin domain 3 in familial amyloidosis (Finnish type). *Proc Natl Acad Sci*. 2019 Jul;116(28):13958–63.
- [62]. Swaminathan R, Ravi VK, Kumar S, Kumar MVS, Chandra N. Lysozyme: a model protein for amyloid research. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2011;84:63–111.
- [63]. Dumoulin M, Bellotti V, Dobson CM. Lysozyme. In: Sipe JD, editor. *Amyloid Proteins*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2005; pp 635–56.
- [64]. Lebrazi H, Hachulla E, Saïle R. Mécanismes de l'amylose et protéines impliquées. *Rev Médecine Interne*. 2000 Jan;21(1):35–49.
- [65]. Mangione PP, Porcari R, Gillmore JD, Pucci P, Monti M, Porcari M, et al. Proteolytic cleavage of Ser52Pro variant transthyretin triggers its amyloid fibrillogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan;111(4):1539–44.
- [66]. Bohne S, Sletten K, Menard R, Bühling F, Vöckler S, Wrenger E, et al. Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsins B, K, and L. *J Pathol*. 2004 May;203(1):528–37.
- [67]. Hogg S, Kuhn P-H, Colombo A, Lichtenthaler SF. Determination of the Proteolytic Cleavage Sites of the Amyloid Precursor-Like Protein 2 by the Proteases ADAM10, BACE1 and  $\gamma$ -Secretase. *PLOS ONE*. 2011 Jun;6(6):e21337.

- [68]. De Buck M, Gouwy M, Wang JM, Van Snick J, Opdenakker G, Struyf S, et al. Structure and Expression of Different Serum Amyloid A (SAA) Variants and their Concentration-Dependent Functions During Host Insults. *Curr Med Chem*. 2016 May;23(17):1725–55.
- [69]. Sack GH. Serum amyloid A – a review. *Mol Med*. 2018 Aug;24:46.
- [70]. Migita K, Yamasaki S, Shibatomi K, Ida H, Kita M, Kawakami A, et al. Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes. *Clin Exp Immunol*. 2001 Mar;123(3):408–11.
- [71]. 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 Oct;148(4):1020–31.
- [72]. Jayaraman S, Gantz DL, Haupt C, Gursky O. Serum amyloid A forms stable oligomers that disrupt vesicles at lysosomal pH and contribute to the pathogenesis of reactive amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2017 Aug;114(32):E6507–15.
- [73]. 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 J Tech Methods Pathol*. 1996 Sep;75(3):371–5.
- [74]. Johansson B, Wernstedt C, Westermark P. Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987 Nov;148(3):1087–92.
- [75]. Kaye GC, Butler MG, d’Ardenne AJ, Edmondson SJ, Camm AJ, Slavin G. Isolated atrial amyloid contains atrial natriuretic peptide: a report of six cases. *Heart*. 1986 Oct;56(4):317–20.
- [76]. Louros NN, Iconomidou VA, Tsiolaki PL, Chrysina ED, Baltatzis GE, Patsouris ES, et al. An N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (NT-proANP) ‘aggregation-prone’ segment involved in isolated atrial amyloidosis. *FEBS Lett*. 2014 Jan;588(1):52–7.
- [77]. Cordier J-F. Amyloses et dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes pulmonaires. *Rev Mal Respir*. 2008 Jun;25(6):743–65.

- [78]. Pedersen JS, Christensen G, Otzen DE. Modulation of S6 Fibrillation by Unfolding Rates and Gatekeeper Residues. *J Mol Biol.* 2004 Aug;341(2):575–88.
- [79]. Jarrett JT, Lansbury PT. Seeding “one-dimensional crystallization” of amyloid: A pathogenic mechanism in Alzheimer’s disease and scrapie? *Cell.* 1993 Jun;73(6):1055–8.
- [80]. Sabaté R, Gallardo M, Estelrich J. Temperature dependence of the nucleation constant rate in  $\beta$  amyloid fibrillogenesis. *Int J Biol Macromol.* 2005 Mar;35(1–2):9–13.
- [81]. Gils JHM van, Dijk E van, Peduzzo A, Hofmann A, Vettore N, Schützmann MP, et al. The hydrophobic effect characterises the thermodynamic signature of amyloid fibril growth. *PLOS Comput Biol.* 2020 May;16(5):e1007767.
- [82]. Rezaei-Ghaleh N, Giller K, Becker S, Zweckstetter M. Effect of Zinc Binding on  $\beta$ -Amyloid Structure and Dynamics: Implications for A $\beta$  Aggregation. *Biophys J.* 2011 Sep;101(5):1202–11.
- [83]. Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB, Condron MM, Teplow DB. Amyloid beta-protein fibrillogenesis. Detection of a protofibrillar intermediate. *J Biol Chem.* 1997 Aug;272(35):22364–72.
- [84]. Walsh DM, Hartley DM, Kusumoto Y, Fezoui Y, Condron MM, Lomakin A, et al. Amyloid beta-protein fibrillogenesis. Structure and biological activity of protofibrillar intermediates. *J Biol Chem.* 1999 Sep;274(36):25945–52.
- [85]. Harper JD, Wong SS, Lieber CM, Lansbury PT. Observation of metastable Abeta amyloid protofibrils by atomic force microscopy. *Chem Biol.* 1997 Feb;4(2):119–25.
- [86]. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Functional Amyloid, and Human Disease. *Annu Rev Biochem.* 2006 Jun;75(1):333–66.
- [87]. Iannuzzi C, Irace G, Sirangelo I. The Effect of Glycosaminoglycans (GAGs) on Amyloid Aggregation and Toxicity. *Mol Basel Switz.* 2015 Feb;20:2510–28.

- [88]. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, Allmer C, Kyle RA, Gertz MA, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood*. 2003 May;101(10):3801–8.
- [89]. Bodez D, Galat A, Guellich A, Deux J-F, Rosso J, Le Bras F, et al. Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge. *Presse Médicale*. 2016 Oct;45(10):845–55.
- [90]. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. *Circulation*. 2005 Sep;112(13):2047–60.
- [91]. Pouillot E, Oghina S, Kalsoum S, Damy T. Les amyloses cardiaques. *Ann Pathol*. 2021 Feb;41(1):25–37.
- [92]. Brodarick S, Paine R, Higa E, Carmichael KA. Pericardial tamponade, a new complication of amyloid heart disease. *Am J Med*. 1982 Jul;73(1):133–5.
- [93]. Navarro JF, Rivera M, Ortuño J. Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int J Cardiol*. 1992 Jul;36(1):107–8.
- [94]. Cacoub P, Axler O, De Zuttere D, Hausfater P, Amoura Z, Walter S, et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000 Dec;151(8):611–7.
- [95]. Binder C, Duca F, Binder T, Retzl R, Dachs TM, Seirer B, et al. Prognostic implications of pericardial and pleural effusion in patients with cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol*. 2021 Apr;110(4):532–43.
- [96]. Natanzon A, Kronzon I. Pericardial and Pleural Effusions in Congestive Heart Failure—Anatomical, Pathophysiologic, and Clinical Considerations. *Am J Med Sci*. 2009 Sep;338(3):211–6.
- [97]. Liao R, Jain M, Teller P, Connors LH, Ngoy S, Skinner M, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*. 2001;104(14):1594–7.

- [98]. Murphy L, Falk RH. Left atrial kinetic energy in AL amyloidosis: can it detect early dysfunction? *Am J Cardiol.* 2000;86(2):244–6.
- [99]. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, Lacy M, Khandheria BK, Pellikka PA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J.* 2005;26(2):173–9.
- [100]. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart.* 1995;74(5):541–4.
- [101]. Stables RH, Ormerod OJM. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart.* 1996;75(4):426.
- [102]. Plehn JF, Southworth J, Cornwell III GG. Atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med.* 1992;327(22):1570–3.
- [103]. Berghoff M, Kathpal M, Khan F, Skinner M, Falk R, Freeman R. Endothelial dysfunction precedes C-fiber abnormalities in primary (AL) amyloidosis. *Ann Neurol.* 2003;53(6):725–30.
- [104]. Inoue H, Saito I, Nakazawa R, Mukaida N, Matsushima K, Azuma N, et al. Expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules in haemodialysis-associated amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(11):2077–82.
- [105]. Bever KM, Masha LI, Sun F, Stern L, Havasi A, Berk JL, et al. Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica.* 2016 Jan;101(1):86–90.
- [106]. Adamu B. Amyloidosis and Vascular Thrombosis. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2008 Jan;19(1):137.
- [107]. Halligan CS, Lacy MQ, Vincent Rajkumar S, Dispenzieri A, Witzig TE, Lust JA, et al. Natural history of thromboembolism in AL amyloidosis. *Amyloid.* 2006 Jan;13(1):31–6.

- [108]. Srkalovic G, Cameron MG, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Incidence and risk factors of venous thromboembolism (VTE) in patients with amyloidosis. *Int Semin Surg Oncol*. 2005 Dec;2(1):17.
- [109]. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2007 Nov;116(21):2420–6.
- [110]. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijdicks EFM. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology*. 2007 Sep;69(11):1136–41.
- [111]. Avula SR, Handa R, Balakrishnan B, Girard S. Missed opportunity for anticoagulation in a patient with AL cardiac amyloidosis and rapidly progressive heart failure. *Case Rep*. 2017 Aug;2017:bcr.
- [112]. Nguyen HT, Nguyen CTH. Cardiac amyloidosis mimicking acute coronary syndrome: a case report and literature review. *Eur Heart J - Case Rep*. 2020 Dec;4(6):1–7.
- [113]. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med*. 2000 Aug;109(3):181–8.
- [114]. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 Sep;8(9):1515–23.
- [115]. Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3458–71.
- [116]. Kowalski A, Cabrera J, Nasr S, Lerma E. Renal LECT2 amyloidosis: a newly described disorder gaining greater recognition. *Clin Nephrol*. 2015 Oct;84(4):236–40.
- [117]. Benson MD. LECT2 amyloidosis. *Kidney Int*. 2010 May;77(9):757–9.
- [118]. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int*. 2008 Jul;74(2):218–22.

- [119]. Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, Aoudia R, Fellah E, Hedri H, et al. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: A monocentric study and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2018 Jan;29(2):386.
- [120]. Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1482–7.
- [121]. Piskinpasa S, Akoglu H, Yenigun E, Boran M, Koc E, Dede F. Adrenal Insufficiency in a Patient with End Stage Renal Disease due to Secondary Amyloidosis. *Turk Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;22:310–2.
- [122]. Mendoza JM, Peev V, Ponce MA, Thomas DB, Nayer A. Amyloid A amyloidosis with subcutaneous drug abuse. *J Ren Inj Prev*. 2013 Nov;3(1):11–6.
- [123]. Neugarten J, Gallo GR, Buxbaum J, Katz LA, Rubenstein J, Baldwin DS. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers (“skin poppers’ amyloidosis”). *Am J Med*. 1986 Oct;81(4):635–40.
- [124]. Rocha A, Bravo F, Beirão I, Vizcaíno J, Oliveira J, Lobato L. Urinary Biomarkers for Kidney Disease in ATTR Amyloidosis. *J Nephrol Ther*. 2014 DOI: 10.4172/2161-0959.1000181
- [125]. Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Bernadet P, Suc JM. Fanconi’s syndrome, kappa light-chain myeloma, non-amyloid fibrils and cytoplasmic crystals in renal tubular epithelium. *Am J Nephrol*. 1991;11(4):345–9.
- [126]. Falck HM, Törnroth T, Wegelius O. Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. *Clin Nephrol*. 1983 Mar;19(3):137–42.
- [127]. Kurita N, Kotera N, Ishimoto Y, Tanaka M, Tanaka S, Toda N, et al. AA amyloid nephropathy with predominant vascular deposition in Crohn’s disease. *Clin Nephrol*. 2013 Mar;79(3):229–32.

- [128]. Tracy JA, Dyck PJ, Dyck PJB. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):710–5.
- [129]. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1086–97.
- [130]. Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1984 Aug;34(8):1025–32.
- [131]. Adams D, Samuel D, Slama M. Traitement des neuropathies amyloïdes héréditaires. *Presse Médicale*. 2012 Sep;41(9):793–806.
- [132]. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019 Oct;39(05):578–88.
- [133]. Kapoor M, Rossor AM, Jaunmuktane Z, Lunn MPT, Reilly MM. Diagnosis of amyloid neuropathy. *Pract Neurol*. 2019 Jun;19(3):250–8.
- [134]. Hakyemez ÖS, Arslanoğlu F, Birinci M, Çaçan MA, Kara A. Acute Carpal Tunnel Syndrome Secondary to Amyloidosis. *Case Rep Orthop*. 2019 Nov;2019:e1610430.
- [135]. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507–15.
- [136]. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, Schou M, Maurer MS, Kristensen SL, et al. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Amyloidosis, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul;74(1):15–23.
- [137]. Karam C, Dimitrova D, Christ M, Heitner SB. Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis. *Neurol Clin Pract*. 2019 Aug;9(4):309–13.
- [138]. Ikram A, Sperry B, Reyes B, Seitz W, Hanna M. Carpal Tunnel Syndrome and Amyloid Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2017 Aug;23(8):S11–2.

- [139]. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of Patients with Primary Systemic Amyloidosis Who Present with Dominant Neuropathy 11Supported in part by the Quade Amyloidosis Research Foundation and Program Project Grant No. CA 62242, National Cancer Institute (National Institutes of Health). *Am J Med.* 1998 Mar;104(3):232–7.
- [140]. Pearson KT, Vota S. Amyloidosis and its management: Amyloid neuropathies. *Curr Probl Cancer.* 2016 Sep;40(5–6):198–208.
- [141]. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of Neuropathy and Autonomic Failure in Patients With Amyloidosis. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* 2008 Nov;83(11):1226–30.
- [142]. Gonzalez-Duarte A, Valdés-Ferrer SI, Cantú-Brito C. Characteristics and natural history of autonomic involvement in hereditary ATTR amyloidosis: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019 Sep;29(1):1–9.
- [143]. Damorou F, Togbossi E, Pessinaba S, Klouvi Y, Balogou A, Belo M, et al. Accidents vasculaires cérébraux (avc) et affections cardio-vasculaires emboligènes. 2008;3.
- [144]. Gombet TR, Ellenga-Mbolla B, Ikama MS, Etitiele F. Facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux ischémiques au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville. *Med Afr Noire.* 2007 Jan;54:639–45.
- [145]. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *Clin Electrophysiol.* 2020;6(4):351–61.
- [146]. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(1):107–13.
- [147]. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):589–97.

- [148]. Sanchis K, Cariou E, Colombat M, Ribes D, Huart A, Cintas P, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid*. 2019;26(3):128–38.
- [149]. Mlcochova H, Saliba WI, Burkhardt DJ, Rodriguez RE, Cummings JE, Lakkireddy D, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation storm in patients with infiltrative amyloidosis of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Apr;17(4):426–30.
- [150]. Rice GP, Ebers GC, Newland F, Wysocki GP. Recurrent cerebral embolism in cardiac amyloidosis. *Neurology*. 1981 Jul;31(7):904–7.
- [151]. Zhang X-D, Liu Y-X, Yan X-W, Fang L-G, Fang Q, Zhao D-C, et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2017 Dec;14(6):6077–83.
- [152]. Kyriakides T, Silbert PL, Kakulas BA. Cerebral amyloid angiopathy and intracerebral hemorrhage with special reference to the pons. *Clin Neuropathol*. 1994 Mar;13(2):71–6.
- [153]. Maia LF, Mackenzie IRA, Feldman HH. Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neurol Sci*. 2007 Jun;257(1–2):23–30.
- [154]. Oxford University Press. *Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease*. [cited 2021 Sep 28]. Available from:  
<https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199641208.001.0001/med-9780199641208>
- [155]. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci*. 1993 Jun;116(2):135–41.
- [156]. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001 Feb;56(4):537–9.
- [157]. Sharma R, Dearaugo S, Infeld B, O’Sullivan R, Gerraty RP. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;62(4):451–63.

- [158]. Cambronne C, Catros S, Fenelon M, Fricain J-C. Amylose AL linguale compliquant un myélome multiple : à propos d'un cas. In: Boisramé S, Cousty S, Deschaumes J-C, Descroix V, Devoize L, Lesclous P, et al., editors. 64ème Congrès de la SFCO. Metz, France: EDP Sciences; 2016; p 02040.
- [159]. Xavier SD, Filho IB, Müller H. Macroglossia Secondary to Systemic Amyloidosis: Case Report and Literature Review. *Ear Nose Throat J.* 2005 Jun;84(6):358–61.
- [160]. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Jan;18(1):1–16.
- [161]. Fahrner KS, Black CC, Gosselin BJ. Localized amyloidosis of the tongue: a review. *Am J Otolaryngol.* 2004 Jun;25(3):186–9.
- [162]. Babburi S, B R, RV S, V A, Srivastava G. Amyloidosis of the Tongue-Report of A Rare Case. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2013 Dec;7(12):3094–5.
- [163]. Thibault I, Vallières I. Macroglossia due to Systemic Amyloidosis: Is There a Role for Radiotherapy. *Case Rep Oncol.* 2011;4(2):392–9.
- [164]. Vamanshankar H, Nair A, Marjorie C, Nayar R. 8. Macroglossia Secondary to Primary Amyloidosis of the Tongue.V Hemanth, N Arun, C Marjorie, R C Nayar. *Otolaryngology Clinics: An International Journal.* 2013; 5(2)94-97. *Otolaryngol Clin-Int J.* 2013 Jan;5:94–7.
- [165]. Xavier SD, Bussoloti Filho I, Müller H. Macroglossia decorrente de amiloidose sistêmica: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004 Oct;70:715–9.
- [166]. Lestre S, Gonçalves A, João A, Ferreira A, Apetato M. Purpura: primary systemic amyloidosis manifestation. *Acta Médica Port.* 2009;22(3):307–12.
- [167]. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Lacava V, Ricciardi CA, Di Mauro E, et al. [Periorbital purpura: a pathognomonic but late sign of AL amyloidosis]. *G Ital Nefrol.* 2015 Sep;32(5).
- [168]. Slagel GA. Postproctoscopic Periorbital Purpura. *Arch Dermatol.* 1986 Apr;122(4):465.

- [169]. Agarwal A, Chang DS, Selim MA, Penrose CT, Chudgar SM, Cardones AR. Pinch Purpura: A Cutaneous Manifestation of Systemic Amyloidosis. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):e3–4.
- [170]. Modiano P. Amyloses cutanées. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2005 Feb;132(1):62–70.
- [171]. Borowicz J, Gillespie M, Miller R. Cutaneous amyloidosis. *Skinmed.* 2011 Apr;9(2):96–100; quiz 101.
- [172]. Brownstein MH, Helwig EB. The cutaneous amyloidoses: I. Localized forms. *Arch Dermatol.* 1970;102(1):8–19.
- [173]. Fernandez-Flores A. Cutaneous amyloidosis: a concept review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(1):1–17.
- [174]. Weidner T, Illing T, Elsner P. Primary localized cutaneous amyloidosis: a systematic treatment review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(5):629–42.
- [175]. Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):105–9.
- [176]. Renker T, Haneke E, Röcken C, Borradori L. Systemic light-chain amyloidosis revealed by progressive nail involvement, diffuse alopecia and sicca syndrome: report of an unusual case with a review of the literature. *Dermatology.* 2014;228(2):97–102.
- [177]. Litaïem N, Chabchoub I, Gara S, Slouma M, Hamdi MS, Zeglaoui F. Nail changes in systemic amyloidosis. *Clin Case Rep.* 2021;9(8):e04685.
- [178]. Lutz ME, Pittelkow MR. Progressive generalized alopecia due to systemic amyloidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Mar;46(3):434–6.
- [179]. Wheeler GE, Barrows GH. Alopecia Universalis: A Manifestation of Occult Amyloidosis and Multiple Myeloma. *Arch Dermatol.* 1981 Dec;117(12):815–6.
- [180]. Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus.* 9(5):e1228.

- [181]. Petre S, Shah IA, Gilani N. Review article: gastrointestinal amyloidosis – clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1006–16.
- [182]. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal Manifestations of Amyloidosis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2008 Mar;103(3):776–87.
- [183]. Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;6(10):608–17.
- [184]. Granel B, Serratrice J, Disdier P, Weiller P-J, Valleix S, Grateau G, et al. Underdiagnosed amyloidosis: Amyloidosis of lysozyme variant. *Am J Med.* 2005 Mar;118(3):321–2.
- [185]. Pleyer C, Flesche J, Saeed F. Lysozyme amyloidosis – a case report and review of the literature. *Clin Nephrol Case Stud.* 2015 Dec;3:42–5.
- [186]. Yazaki M, Farrell SA, Benson MD. A novel lysozyme mutation Phe57Ile associated with hereditary renal amyloidosis. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1652–7.
- [187]. Reddy MB, Poppers DM, Uram-Tuculescu C. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding in a patient with gastric amyloid. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009 Jan;7(1):e1-2.
- [188]. Kim SH, Kang EJ, Park JW, Jo JH, Kim SJ, Cho JH, et al. Gastrointestinal amyloidosis presenting with multiple episodes of gastrointestinal bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009 May;32(3):577–80.
- [189]. Chan R, Carpentier S. Gastric amyloidosis presenting as acute upper gastrointestinal bleeding: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jul;21(1):300.
- [190]. Siau K, Elzubeir A, Cooper SC, Iqbal T. Amyloidosis: an unusual cause of upper gastrointestinal bleeding. *Case Rep.* 2016 Oct;2016:bcr2016217653.
- [191]. Khan Z, Darr U, Renno A, Tiwari A, Sofi A, Nawras A. Massive Upper and Lower GI Bleed from Simultaneous Primary (AL) Amyloidosis of the Stomach and Transverse Colon in a Patient with Multiple Myeloma. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11(3):633–9.

- [192]. Gjeorgjievski M, Purohit T, Amin MB, Kurtin PJ, Cappell MS. Upper Gastrointestinal Bleeding from Gastric Amyloidosis in a Patient with Smoldering Multiple Myeloma. *Case Rep Gastrointest Med.* 2015;2015:320120.
- [193]. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):291–8.
- [194]. Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;28(10):1109–21.
- [195]. Wang Y-D, Zhao C-Y, Yin H-Z. Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report. *Ann Hepatol.* 2012 Sep;11(5):721–7.
- [196]. Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med.* 2001 Nov;111(7):535–40.
- [197]. Beddow RM, Tilden IL. Malabsorption syndrome due to amyloidosis of the intestine secondary to lepromatous leprosy: report of a case. *Ann Intern Med.* 1960 Nov;53(5):1017–27.
- [198]. HERSKOVIC T, BARTHOLOMEW LG, GREEN PA. Amyloidosis and Malabsorption Syndrome. *Arch Intern Med.* 1964 Nov;114(5):629–33.
- [199]. K H, C G. Selective amyloidosis of the small intestine presenting as malabsorption syndrome. *Trop Gastroenterol.* 2009 Jul;29(1):37–8.
- [200]. Suzuki C, Higaki S, Nishiaki M, Mitani N, Yanai H, Tada M, et al. <sup>99m</sup>Tc-HSA-D scintigraphy in the diagnosis of protein-losing gastroenteropathy due to secondary amyloidosis. *J Gastroenterol.* 1997 Feb;32(1):78–82.
- [201]. Wixner J, Törnblom H, Karling P, Anan I, Lindberg G. Abnormal small bowel motility in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2018 Sep;30(9):e13354.

- [202]. Guirl MJ, Högenauer C, Santa Ana CA, Porter JL, Little KH, Stone MJ, et al. Rapid intestinal transit as a primary cause of severe chronic diarrhea in patients with amyloidosis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2219–25.
- [203]. Tada S, Iida M, Yao T, Kitamoto T, Yao T, Fujishima M. Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gut*. 1993 Oct;34(10):1412–7.
- [204]. Wetwittayakhleng P, Sripongpun P, Jandee S. Primary Gastrointestinal Amyloidosis: An Unusual Cause of Acute Intestinal Pseudo-Obstruction. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(3):462–7.
- [205]. Liapis K, Michelis FV, Delimpasi S, Karmiris T. Intestinal pseudo-obstruction associated with amyloidosis. *Amyloid*. 2011 Jun;18(2):76–8.
- [206]. M'Bappé P, Grateau G. Manifestations ostéoarticulaires des amyloses. *Rev Rhum Monogr*. 2011 Sep;78(4):279–85.
- [207]. de Ruiter EA, Ronday HK, Markusse HM. Amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1998 Sep;17(5):409–11.
- [208]. Pessler F, Ogdie AR, Mayer CT, Kretzschmar WW, Dai L, Elsaman AM, et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: polyarthrititis without synovial infiltration of CD20+ or CD38+ cells. *Amyloid*. 2014 Mar;21(1):28–34.
- [209]. Majumder MSM, Ahmed S, Shazzad MN, Khan MM, Haq SA, Kamal M, et al. AL amyloidosis presenting as inflammatory polyarthrititis: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021 Apr;5(2):391–8.
- [210]. Liepnieks JJ, Burt C, Benson MD. Shoulder-Pad Sign of Amyloidosis: Structure of an Ig Kappa III Protein. *Scand J Immunol*. 2001;54(4):404–8.
- [211]. Suganthan N, Navaradnam P, Sujanitha V. Shoulder pad and macroglossia: “two signs of AL amyloidosis.” *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1801–2.
- [212]. Felea I, Fodor D, Schiotis R, Georgiu C, Bojan A, Rednic S. Ultrasound findings in AL musculoskeletal amyloidosis. *Med Ultrason*. 2011 Mar;13(1):76–9.

- [213]. Berk JL, Keane J, Seldin DC, Sanchorawala V, Koyama J, Dember LM, et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest*. 2003 Sep;124(3):969–77.
- [214]. Ikeda S, Takabayashi Y, Maejima Y, Tachibana N, Ehara T, Nezu A, et al. Nodular lung disease with five year survival and unilateral pleural effusion in AL amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 1999 Dec;6(4):292–6.
- [215]. Maeno T, Sando Y, Tsukagoshi M, Suga T, Endo M, Seki R, et al. Pleural amyloidosis in a patient with intractable pleural effusion and multiple myeloma. *Respirol Carlton Vic*. 2000 Mar;5(1):79–80.
- [216]. Blavia R, Toda MR, Vidal F, Benet A, Razquin S, Richart C. Pulmonary diffuse amyloidosis and ankylosing spondylitis. A rare association. *Chest*. 1992 Nov;102(5):1608–10.
- [217]. Sumiya M, Ohya N, Shinoura H, Kinoshita M, Aotsuka S, Ishida T, et al. Diffuse interstitial pulmonary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996 May;23(5):933–6.
- [218]. Erdem H, Simşek I, Pay S, Dinc A, Deniz O, Ozcan A. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2006 Feb;12(1):34–6.
- [219]. Al-Umairi RS, Al-Lawati F, Al-Busaidi FM. Nodular Pulmonary Amyloidosis Mimicking Metastatic Pulmonary Nodules: A case report and review of the literature. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018 Aug;18(3):e393–6.
- [220]. Shah SP, Khine M, Anigbogu J, Miller A. Nodular amyloidosis of the lung from intravenous drug abuse: an uncommon cause of multiple pulmonary nodules. *South Med J*. 1998 Apr;91(4):402–4.
- [221]. Calatayud J, Candelas G, Gómez A, Morado C, Trancho FH. Nodular pulmonary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007 Oct;26(10):1797–8.

- [222]. Desai RA, Mahajan VK, Benjamin S, Ordstrand HSV, Cordasco EM. Pulmonary Amyloidoma and Hilar Adenopathy: Rare Manifestations of Primary Amyloidosis. *CHEST*. 1979 Aug;76(2):170–3.
- [223]. Hoch M, Wang C, Caroline D. Localized mediastinal amyloidosis: A misnomer? *Radiol Case Rep*. 2015 Dec;7(2):647.
- [224]. Yamada M, Takayanagi N, Yamakawa H, Ishiguro T, Baba T, Shimizu Y, et al. Amyloidosis of the respiratory system: 16 patients with amyloidosis initially diagnosed ante mortem by pulmonologists. *ERJ Open Res*. 2020 Jul;6(3):00313–2019.
- [225]. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, et al. Primary amyloidosis involving mediastinal lymph nodes diagnosed by EBUS-TBNA. *Respir Med CME*. 2009 Jan;2(1):51–3.
- [226]. Clark JM, Weissler MC. Localized laryngotracheobronchial amyloidosis: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2001 Sep;80(9):632–6, 638.
- [227]. Dedo HH, Izdebski K. Laryngeal amyloidosis in 10 patients. *The Laryngoscope*. 2004 Oct;114(10):1742–6.
- [228]. Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, Jantz MA. Tracheobronchial amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. *Chest*. 2004 Feb;125(2):784–9.
- [229]. Eder L, Zisman D, Wolf R, Bitterman H. Pulmonary Hypertension and Amyloidosis—an Uncommon Association: A Case Report and Review of the Literature. *J Gen Intern Med*. 2007 Mar;22(3):416–9.
- [230]. Lehtonen J, Kettunen P. Pulmonary hypertension as a dominant clinical picture in a case of amyloidosis and smoldering multiple myeloma. *Int J Cardiol*. 2007 Jan;115(1):E29–30.
- [231]. Sargsyan A, Narimanyan M. Pulmonary hypertension in familial Mediterranean fever: consequence or coincidence? *Pediatr Rheumatol*. 2015 Sep;13(1):O41.

- [232]. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol*. 2000 Aug;110(2):454–60.
- [233]. Choufani EB, Sancharawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright DG, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*. 2001 Mar;97(6):1885–7.
- [234]. Dejhansathit S, Suvannasankha A. Acquired Factor X Deficiency in Patients With Primary Light Chain Amyloidosis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019 Jan;7:2324709619832332.
- [235]. Manikkan AT. Factor X deficiency: An uncommon presentation of AL amyloidosis. *Ups J Med Sci*. 2012 Nov;117(4):457–9.
- [236]. Gatel A, Cacoub P, Piette JC. AL amyloidosis combined with acquired factor V deficiency. *Ann Intern Med*. 1998 Apr;128(7):604–5.
- [237]. Ericson S, Shah N, Liberman J, Aboulafia DM. Fatal bleeding due to acquired factor IX and X deficiency: a rare complication of primary amyloidosis; case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Jun;14(3):e81-86.
- [238]. Emori Y, Sakugawa M, Niiya K, Kiguchi T, Kojima K, Takenaka K, et al. Life-threatening bleeding and acquired factor V deficiency associated with primary systemic amyloidosis. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2002 Sep;13(6):555–9.
- [239]. Kiuru S, Javela K, Somer H, Kekomäki R. Altered platelet shape change in hereditary gelsolin Asp187Asn-related amyloidosis. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):491–5.
- [240]. Rezazadeh A, Laber DA, Sharma VR, Kloecker GH. Amyloidosis Presenting with Platelet Dysfunction and Recurrent Retroperitoneal Hemorrhage (RH). *Blood*. 2007 Nov;110(11):3944.

- [241]. Charyev BM, Kozlovskaja NL, Kozlovskaja LV, Mishchenko AL. [Characteristics of the aggregative function of thrombocytes in amyloidosis]. *Ter Arkh.* 1988;60(6):85–8.
- [242]. Chang JC, Kane KK. Pathologic Hyperfibrinolysis Associated with Amyloidosis: Clinical Response to Epsilon Amino Caproic Acid. *Am J Clin Pathol.* 1984 Mar;81(3):382–7.
- [243]. Takahashi T, Suzukawa M, Akiyama M, Hatao K, Nakamura Y. Systemic AL amyloidosis with disseminated intravascular coagulation associated with hyperfibrinolysis. *Int J Hematol.* 2008 May;87(4):371–4.
- [244]. Olagne L, Garrouste C, Kemeny JL, Grobost V, Rieu V, Ruivard M, et al. Hyperfibrinolyse acquise révélant une amylose AL. *Rev Médecine Interne.* 2016 Jun;37:A136.
- [245]. Szturz P, Kyclová J, Moulis M, Navrátil M, Adam Z, Vaníček J, et al. Extensive AL amyloidosis presenting with recurrent liver hemorrhage and hemoperitoneum: case report and literature review. *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti.* 2013;26(1):49–52.
- [246]. Mousa AY, Abu-Halimah S, Alhalbouni S, Hass SM, Yang C, Gill G, et al. Amyloidosis and spontaneous hepatic bleeding, transcatheter therapy for hepatic parenchymal bleeding with massive intraperitoneal hemorrhage: a case report and review of the literature. *Vascular.* 2014 Oct;22(5):356–60.
- [247]. Alhazmi L, Nuqali A, Assaly R. Bleeding manifestations in a patient with amyloidosis. *Case Rep.* 2016 Oct;2016:bcr2016216942.
- [248]. Rojo Martínez E, Guerrero Peral AL, Herrero Velázquez S, Núñez García J. Recurrent intracerebral haemorrhage in primary amyloidosis. *Neurol Engl Ed.* 2013 May;28(4):252–5.
- [249]. Alwitry A, Brackenbury ET, Beggs FD, Soomro I. Vascular amyloidosis causing spontaneous mediastinal haemorrhage with haemothorax. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Oct;20(4):871–3.

- [250]. Minnella AM, Rissotto R, Antoniazzi E, Di Girolamo M, Luigetti M, Maceroni M, et al. Ocular Involvement in Hereditary Amyloidosis. *Genes*. 2021 Jul;12(7):955.
- [251]. Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol*. 1995 Dec;40(3):173–96.
- [252]. Reynolds MM, Veverka KK, Gertz MA, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Leung N, et al. Ocular Manifestations of Familial Transthyretin Amyloidosis. *Am J Ophthalmol*. 2017 Nov;183:156–62.
- [253]. Dammacco R, Merlini G, Lisch W, Kivelä TT, Giancipoli E, Vacca A, et al. Amyloidosis and Ocular Involvement: an Overview. *Semin Ophthalmol*. 2020 Jan;35(1):7–26.
- [254]. Kakihara S, Hirano T, Matsuda Y, Takano D, Imai A, Miyahara T, et al. Deposits on Retinal Surface Seen on OCT in Ocular Amyloidosis. *Ophthalmol Retina*. 2021 Oct;5(10):1005–8.
- [255]. Knapp CM, Sarodia U, Brown L, Bibby K. Primary nonfamilial ocular amyloidosis. *Eye*. 2003 Mar;17(2):252–4.
- [256]. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268–92.
- [257]. 257 Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M. Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(5):522–6.
- [258]. Granstam S-O, Rosengren S, Vedin O, Kero T, Sörensen J, Carlson K, et al. Evaluation of patients with cardiac amyloidosis using echocardiography, ECG and right heart catheterization. *Amyloid*. 2013 Mar;20(1):27–33.
- [259]. Laraki R. L'amylose cardiaque. Revue générale. *Rev Médecine Interne*. 1994 Jan;15(4):257–67.

- [260]. Namdar M, Steffel J, Jetzer S, Schmied C, Hürlimann D, Camici GG, et al. Value of Electrocardiogram in the Differentiation of Hypertensive Heart Disease, Hypertrophic Cardiomyopathy, Aortic Stenosis, Amyloidosis, and Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2012 Feb;109(4):587–93.
- [261]. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic Cardiac Amyloidoses: Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation*. 2009 Sep;120(13):1203–12.
- [262]. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015 May;36(18):1098–105.
- [263]. Dubrey S. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998 Feb;91(2):141–57.
- [264]. John RM. Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018 Mar;9(3):3051–7.
- [265]. Damy T, Mohty D, Deux J-F, Rosso J, Benhaïem N, Lellouche N, et al. Amylose systémique sénile : définition, diagnostic, pourquoi y penser ? *Presse Médicale*. 2013 Jun;42(6):1003–14.
- [266]. Eicher JC, Audia S, Damy T. L'amylose cardiaque à transthyréine. *Rev Médecine Interne*. 2020 Oct;41(10):673–83.
- [267]. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, et al. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 May;21(5):542–8.
- [268]. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L, et al. Echocardiographic and Biohumoral Characteristics in Patients With AL and TTR Amyloidosis at Diagnosis. *Clin Cardiol*. 2015 Feb;38(2):69–75.
- [269]. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2016 Nov;17(11):810–7.

- [270]. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013 Apr;2(2):e000098.
- [271]. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Marume K, Yamamoto M, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):27–35.
- [272]. Kimishima Y, Yoshihisa A, Kiko T, Yokokawa T, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, et al. Utility of B-Type Natriuretic Peptide for Detecting Cardiac Involvement in Immunoglobulin Amyloidosis. *Int Heart J.* 2019;advpub. DOI: 10.1536/ihj.19-043
- [273]. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation.* 2003 May;107(19):2440–5.
- [274]. Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis. *Haematologica.* 2011 Jul;96(7):1079–80.
- [275]. Sharpley FA, Fontana M, Martinez-Naharro A, Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, et al. Cardiac biomarkers are prognostic in systemic light chain amyloidosis with no cardiac involvement by standard criteria. *haematologica.* 2020;105(5):1405.
- [276]. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol.* 2012 May;87(5):465–71.
- [277]. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):715–31.
- [278]. Castiglione V, Franzini M, Aimo A, Carecci A, Lombardi CM, Passino C, et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):217–30.

- [279]. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):125–31.
- [280]. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick Jr EC, Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1987;59(5):418–22.
- [281]. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020 Jan;71:203–19.
- [282]. Klein AL, Hatle LK, Taliercio C, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation.* 1991;83(3):808–16.
- [283]. Dubrey SW, Cha K, Simms RW, Skinner M, Falk RH. Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1996;77(4):313–5.
- [284]. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart Br Card Soc.* 2011 Jan;97(1):75–84.
- [285]. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart Br Card Soc.* 2012 Oct;98(19):1442–8.
- [286]. Williams LK, Forero JF, Popovic ZB, Phelan D, Delgado D, Rakowski H, et al. Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Aug;19(1):61.
- [287]. Nardozza M, Chiodi E, Mele D. Left Ventricle Relative Apical Sparing in Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Echography.* 2017;27(4):141–2.
- [288]. Santarone M, Corrado G, Tagliagambe LM, Manzillo GF, Tadeo G, Spata M, et al. Atrial thrombosis in cardiac amyloidosis: diagnostic contribution of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(6):533–6.

- [289]. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1733–4.
- [290]. Pozo E, Kanwar A, Deochand R, Castellano JM, Naib T, Pazos-López P, et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodelling distribution in cardiac amyloidosis. *Heart Br Card Soc*. 2014 Nov;100(21):1688–95.
- [291]. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186–93.
- [292]. Rubinshtein R, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Kirsch J, Syed IS, et al. Comparison of magnetic resonance imaging versus Doppler echocardiography for the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2009 Mar;103(5):718–23.
- [293]. Oda S, Kidoh M, Nagayama Y, Takashio S, Usuku H, Ueda M, et al. Trends in Diagnostic Imaging of Cardiac Amyloidosis: Emerging Knowledge and Concepts. *RadioGraphics*. 2020 Jul;40(4):961–81.
- [294]. Nam BD, Kim SM, Jung HN, Kim Y, Choe YH. Comparison of quantitative imaging parameters using cardiovascular magnetic resonance between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: inversion time scout versus T1 mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;34(11):1769–77.
- [295]. Pandey T, Jambhekar K, Shaikh R, Lensing S, Viswamitra S. Utility of the inversion scout sequence (TI scout) in diagnosing myocardial amyloid infiltration. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan;29(1):103–12.
- [296]. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jun;16:129.
- [297]. Raina S, Lensing SY, Nairooz RS, Pothineni NVK, Hakeem A, Bhatti S, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov;9(11):1267–77.

- [298]. Wan K, Sun J, Han Y, Liu H, Yang D, Li W, et al. Increased Prognostic Value of Query Amyloid Late Enhancement Score in Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2018;82(3):739–46.
- [299]. Duca F, Kammerlander AA, Panzenböck A, Binder C, Aschauer S, Loewe C, et al. Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Dec;11(12):1924–6.
- [300]. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):488–97.
- [301]. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):67–81.
- [302]. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1, Part 1):69–80.
- [303]. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Aug;20(1):58.
- [304]. Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Aug;20(1):58.
- [305]. Kotecha T, Martinez -Naharro Ana, Treibel TA, Francis R, Nordin S, Abdel -Gadir Amna, et al. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun;71(25):2919–31.
- [306]. Aquaro GD, Pugliese NR, Perfetto F, Cappelli F, Barison A, Masci PG, et al. Myocardial signal intensity decay after gadolinium injection: a fast and effective method for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 Aug;30(6):1105–15.

- [307]. Stănescu A, Suciuc Z, Nora R, Morariu M, Chițu M. CT-based Assessment of Myocardial Bridging in Patients with Acute Chest Pain and No Atherosclerotic Etiology. *J Cardiovasc Emergencies*. 2016 Mar;2. DOI: 10.1515/jce-2016-0011
- [308]. Noordzij W, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Dierckx RA, Hazenberg BPC. Clinical use of differential nuclear medicine modalities in patients with ATTR amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2012 Dec;19(4):208–11.
- [309]. Nakajima K, Nakata T. Cardiac <sup>123</sup>I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *J Nucl Med*. 2015 Jun;56(Supplement 4):11S-19S.
- [310]. Nakata T, Shimamoto K, Yonekura S, Kobayashi N, Sugiyama T, Imai K, et al. Cardiac sympathetic denervation in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: detection with iodine-123-MIBG. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1995 Jun;36(6):1040–2.
- [311]. Azevedo Coutinho M da C, Cortez-Dias N, Cantinho G, Conceição I, Guimarães T, Lima da Silva G, et al. Progression of myocardial sympathetic denervation assessed by 123I-MIBG imaging in familial amyloid polyneuropathy and the effect of liver transplantation. *Rev Port Cardiol Engl Ed*. 2017 May;36(5):333–40.
- [312]. Lekakis J, Dimopoulos MA, Prassopoulos V, Mavrikakis M, Gerali S, Sifakis N, et al. Myocardial adrenergic denervation in patients with primary (AL) amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2003 Jun;10(2):117–20.
- [313]. Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med*. 1999 Apr;26(4):416–24.
- [314]. Kula RW, Engel WK, Line BR. Scanning for soft-tissue amyloid. *The Lancet*. 1977 Jan;309(8002):92–3.
- [315]. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr;42(16):1554–68.

- [316]. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep;46(6):1076–84.
- [317]. Quarta CC, Zheng J, Hutt D, Grigore SF, Manwani R, Sachchithanantham S, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy in immunoglobulin light chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul;(jeab095). DOI: 10.1093/ehjci/jeab095
- [318]. De Haro-Del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Role of Cardiac Scintigraphy With  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis Subtype. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2012 May;65(5):440–6.
- [319]. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun;133(24):2404–12.
- [320]. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Oct;45(11):1945–55.
- [321]. Shukla AK, Kumar U. Positron emission tomography: An overview. *J Med Phys*. 2006 Jan;31(1):13.
- [322]. Lee JH, Lee GY, Kim SJ, Kim KH, Jeon E-S, Lee K-H, et al. Imaging Findings and Literature Review of  $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$  PET/CT in Primary Systemic AL Amyloidosis. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Sep;49(3):182–90.
- [323]. Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Sep;83(9):923–6.

- [324]. Lhommel R, Sempoux C, Ivanoiu A, Michaux L, Gerber B. Is 18F-Flutemetamol PET/CT Able to Reveal Cardiac Amyloidosis? *Clin Nucl Med*. 2014 Aug;39(8):747–9.
- [325]. Lee S-P, Lee ES, Choi H, Im H-J, Koh Y, Lee M-H, et al. 11C-Pittsburgh B PET Imaging in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):50–9.
- [326]. Dietemann S, Nkoulou R. Amyloid PET imaging in cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-flutemetamol positron emission tomography. *Ann Nucl Med*. 2019 Aug;33(8):624–8.
- [327]. Antoni G, Lubberink M, Estrada S, Axelsson J, Carlson K, Lindsjö L, et al. In Vivo Visualization of Amyloid Deposits in the Heart with 11C-PIB and PET. *J Nucl Med*. 2013 Feb;54(2):213–20.
- [328]. Genovesi D, Vergaro G, Giorgetti A, Marzullo P, Scipioni M, Santarelli MF, et al. [18F]-Florbetaben PET/CT for Differential Diagnosis Among Cardiac Immunoglobulin Light Chain, Transthyretin Amyloidosis, and Mimicking Conditions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):246–55.
- [329]. Law WP, Wang WYS, Moore PT, Mollee PN, Ng ACT. Cardiac Amyloid Imaging with 18F-Florbetaben PET: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2016 Nov;57(11):1733–9.
- [330]. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Sep;41(9):1652–62.
- [331]. Kim YJ, Ha S, Kim Y-I. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2020 Feb;27(1):123–32.
- [332]. Colombat M, Holifanjaniaina S, Onifarasoaniaina S, Valleix S, Maisonneuve H, Kahn JE. La protéomique, une nouvelle technique pour un typage optimal des amyloses. *Rev Médecine Interne*. 2015 May;36(5):346–51.
- [333]. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol*. 1989;32(1):82–5.

- [334]. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med.* 1987;82(3):412–4.
- [335]. Masouyé I. Diagnostic screening of systemic amyloidosis by abdominal fat aspiration: an analysis of 100 cases. *Am J Dermatopathol.* 1997;19(1):41–5.
- [336]. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1905–8.
- [337]. Gafnbi J, Sohar E. Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. 1960
- [338]. Westermark P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med.* 1973;132(4):522–3.
- [339]. Arapakis G, Tribe CR. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: investigated by means of rectal biopsy. *Ann Rheum Dis.* 1963;22(4):256.
- [340]. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid.* 2009;16(4):232–8.
- [341]. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2016;95(2):279–85.
- [342]. Delgado WA, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(5):310–4.
- [343]. Hachulla E, Janin A, Masson H, Lepoutre F, Smadja D, Bataille D, et al. Intérêt de la biopsie de glandes salivaires accessoires pour le diagnostic d'amylose. *Rev Médecine Interne.* 1990 Jul;11(4):329–32.
- [344]. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol.* 2018 Feb;72:71–9.

- [345]. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of Noncardiac Biopsy for the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014 May;113(10):1723–7.
- [346]. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
- [347]. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Jul;21(4):245–74.
- [348]. Thiene G, Bruneval P, Veinot J, Leone O. Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: a consensus statement. *Virchows Arch*. 2013 Jul;463(1):1–5.
- [349]. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010 Aug;122(9):900–9.
- [350]. Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*. 2008 Oct;118(17):1722–8.
- [351]. Flodrova P, Flodr P, Pika T, Vymetal J, Holub D, Dzubak P, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology (Phila)*. 2018 Apr;50(3):261–8.
- [352]. Jamet M-P, Gnemmi V, Hachulla É, Dhaenens C-M, Bouchindhomme B, Delattre C, et al. Distinctive Patterns of Transthyretin Amyloid in Salivary Tissue: A Clinicopathologic Study of 92 Patients With Amyloid-containing Minor Salivary Gland Biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2015 Aug;39(8):1035–44.

- [353]. Dasari S, Amin MdS, Kurtin PJ, Vrana JA, Theis JD, Grogg KL, et al. Clinical, biopsy, and mass spectrometry characteristics of renal apolipoprotein A-IV amyloidosis. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):658–64.
- [354]. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015 Nov;24(6):343–50.
- [355]. Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch.* 2000;436(5):439–48.
- [356]. Khurana R, Uversky VN, Nielsen L, Fink AL. Is Congo red an amyloid-specific dye? *J Biol Chem.* 2001;276(25):22715–21.
- [357]. Biancalana M, Koide S. Molecular mechanism of Thioflavin-T binding to amyloid fibrils. *Biochim Biophys Acta BBA-Proteins Proteomics.* 2010;1804(7):1405–12.
- [358]. Groenning M. Binding mode of Thioflavin T and other molecular probes in the context of amyloid fibrils—current status. *J Chem Biol.* 2010;3(1):1–18.
- [359]. Khurana R, Coleman C, Ionescu-Zanetti C, Carter SA, Krishna V, Grover RK, et al. Mechanism of thioflavin T binding to amyloid fibrils. *J Struct Biol.* 2005;151(3):229–38.
- [360]. Kosma VM, Collan Y, Kulju T, Aalto ML, Jantunen E, Karhunen J, et al. Reproducibility of morphometric measurements of amyloid after various staining methods. *Anal Quant Cytol Histol.* 1985 Dec;7(4):267–70.
- [361]. Helbert W. Données sur la structure du grain d'amidon et des produits de recristallisation de l'amylose. 1994
- [362]. Hinglais N, Zweibaum A, Richet G. Les lésions précoces de l'amylose expérimentale du hamster. Étude au microscope électronique. *Nephron.* 1964;1(1):16–30.
- [363]. Noël L-H. Amylose systémique: diagnostic en pratique. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010;6(2):88–96.
- [364]. Bajpai M. Peripheral variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with clear cell changes: An enigma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018 Apr;61:290.

- [365]. Wright JR, Calkins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1977;36(3):274–81.
- [366]. van Rijswijk MH, van Heusden CW. The potassium permanganate method. A reliable method for differentiating amyloid AA from other forms of amyloid in routine laboratory practice. *Am J Pathol.* 1979 Oct;97(1):43–58.
- [367]. Janssen S, Elema JD, Van Rijswijk MH, Limburg PC, Meijer S, Mandema E. Classification of amyloidosis: immunohistochemistry versus the potassium permanganate method in differentiating AA from AL amyloidosis. *Appl Pathol.* 1985;3(1–2):29–38.
- [368]. Powers JM, Sullivan L, Rosenthal CJ. Permanganate oxidation of senile cerebral amyloid and its relationship to AA protein. *Acta Neuropathol (Berl).* 1982;58(4):275–8.
- [369]. Maejima H, Kamata K, Katsuoka K, Matsui T. Secondary Amyloidosis Manifesting as Bilateral Blepharodema. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):532–3.
- [370]. Kebbel A, Röcken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(6):673–83.
- [371]. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho AD, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood J Am Soc Hematol.* 2012;119(2):488–93.
- [372]. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol.* 2018 Jun;31(3):343–50.
- [373]. Collins AB, Smith RN, Stone JR. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol.* 2009;18(4):205–16.
- [374]. Gallo GR, Feiner HD, Chuba JV, Beneck D, Marion P, Cohen DH. Characterization of tissue amyloid by immunofluorescence microscopy. *Clin Immunol Immunopathol.* 1986;39(3):479–90.

- [375]. Joly F, Cohen C, Javaugue V, Bender S, Belmouaz M, Arnulf B, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019 Feb;133(6):576–87.
- [376]. Theis JD, Dasari S, Vrana JA, Kurtin PJ, Dogan A. Shotgun-proteomics-based clinical testing for diagnosis and classification of amyloidosis: Shotgun-proteomics-based clinical testing. *J Mass Spectrom*. 2013 Oct;48(10):1067–77.
- [377]. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):665–72.
- [378]. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen III HR, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry–based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood J Am Soc Hematol*. 2009;114(24):4957–9.
- [379]. Rezk T, Gilbertson JA, Mangione PP, Rowczenio D, Rendell NB, Canetti D, et al. The complementary role of histology and proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *J Pathol Clin Res*. 2019;5(3):145–53.
- [380]. Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):209–21.
- [381]. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. *Rev Médecine Interne*. 2015 Feb;36(2):89–97.
- [382]. Perfetti V, Palladini G, Merlini G. Immune mechanisms of AL amyloidosis. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2004 Dec;1(3):365–73.
- [383]. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319–28.
- [384]. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018 May;2(10):1046–53.

- [385]. James DG, Zuckerman GR, Sayuk GS, Wang HL, Prakash C. Clinical Recognition of AL Type Amyloidosis of the Luminal Gastrointestinal Tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;5(5):582–8.
- [386]. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O’Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica*. 2013 Jan;98(1):141–6.
- [387]. Sattianayagam PT, Lane T, Fox Z, Petrie A, Gibbs SDJ, Pinney JH, et al. A prospective study of nutritional status in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2013 Jan;98(1):136–40.
- [388]. Marinone MG, Marinone MG, Merlini G. Reduced taste perception in AL amyloidosis. A frequently unnoticed sensory impairment. *Haematologica*. 1996 Jan;81(2):110–5.
- [389]. Cobb ARM, Boyapati R, Walker DM, Dunaway DJ, Lloyd TW. The surgical management of severe macroglossia in systemic AL amyloidosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jul;51(5):e72–4.
- [390]. Prokaeva T, Spencer B, Kaut M, Ozonoff A, Doros G, Connors LH, et al. Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: Clinical presentation, molecular features, and survival. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3858–68.
- [391]. Katoh N, Tazawa K, Ishii W, Matsuda M, Ikeda S. Systemic AL amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2008;47(12):1133–8.
- [392]. Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, et al. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol*. 2020 Apr;111(4):550–8.
- [393]. Thompson CA, Kyle R, Gertz M, Heit J, Pruthi R, Pardanani A. Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: A study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *Am J Hematol*. 2010;85(3):171–3.

- [394]. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res*. 2004 Apr;94(8):1008–10.
- [395]. Diomede L, Rognoni P, Lavatelli F, Romeo M, del Favero E, Cantù L, et al. A *Caenorhabditis elegans*-based assay recognizes immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis. *Blood*. 2014 Jun;123(23):3543–52.
- [396]. Mishra S, Guan J, Plovie E, Seldin DC, Connors LH, Merlini G, et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Jul;305(1):H95-103.
- [397]. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Monte F del, Ward JE, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38 $\alpha$  MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci*. 2010 Mar;107(9):4188–93.
- [398]. Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, Raimondi A, Orsi A, Milan E, et al. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood*. 2017 Apr;129(15):2132–42.
- [399]. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Dec;31(34):4319–24.
- [400]. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, Benner A, Moos M, Seckinger A, et al. Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood*. 2011 Apr;117(14):3809–15.
- [401]. Perfetti V, Coluccia AM, Intini D, Malgeri U, Vignarelli MC, Casarini S, et al. Translocation T(4;14)(p16.3;q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis. *Am J Pathol*. 2001 May;158(5):1599–603.

- [402]. Harrison CJ, Mazzullo H, Ross FM, Cheung KL, Gerrard G, Harewood L, et al. Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol.* 2002 May;117(2):427–35.
- [403]. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood.* 2013 Apr;121(17):3420–7.
- [404]. Jaccard A, Bridoux F. Traitement de l'amylose AL. *Néphrologie Thérapeutique.* 2019 Apr;15:S115–21.
- [405]. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci.* 2012 Jun;109(24):9629–34.
- [406]. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C, Echaniz-Laguna A. Actualités dans les neuropathies amyloïdes. *Prat Neurol - FMC.* 2021 May;12(2):149–57.
- [407]. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016 Jun;37(23):1826–34.
- [408]. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1128–39.
- [409]. Magy-Bertrand N. Les amyloses à transthyréline. *Rev Med Interne.* 2007;28(5):306–13.
- [410]. Liu T, Zhang B, Jin X, Wang W, Lee J, Li J, et al. Ophthalmic manifestations in a Chinese family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation. *Eye.* 2014 Jan;28(1):26–33.
- [411]. Bunod R, Adams D, Cauquil C, Francou B, Labeyrie C, Bourenane H, et al. Conjunctival lymphangiectasia as a biomarker of severe systemic disease in Ser77Tyr hereditary transthyretin amyloidosis. *Br J Ophthalmol.* 2020 Oct;104(10):1363–7.

- [412]. Valleix S, Drunat S, Philit J-B, Adoue D, Piette J-C, Droz D, et al. Hereditary renal amyloidosis caused by a new variant lysozyme W64R in a French family. *Kidney Int.* 2002 Mar;61(3):907–12.
- [413]. Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielski SJ, et al. Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2013 Dec;20(4):263–8.
- [414]. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations\*. *Amyloid.* 2019 Jan;26(1):3–9.
- [415]. Riazi-Esfahani H, Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Pour E. Ocular Presentations of Amyloidosis. 2013; pp 85–110.
- [416]. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008 Jan;40(3):232–9.
- [417]. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017 Oct;38(38):2879–87.
- [418]. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015 Oct;36(38):2585–94.
- [419]. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct;72(17):2040–50.
- [420]. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol.* 2011 Nov;42(11):1785–91.

- [421]. ScholarlyEditions. Carpal Tunnel Syndrome: New Insights for the Healthcare Professional: 2012 Edition: ScholarlyPaper. 2012.
- [422]. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAMA*. 2017 Sep;318(10):962–3.
- [423]. Geller HI, Trota D, Falk RH. Abstract 12716: Ruptured Biceps Tendon: A Novel Non-Cardiac Clue to TTR Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015 Nov;132(suppl\_3):A12716–A12716.
- [424]. Barge-Caballero G, Gargallo-Fernández P, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG. Popeye’s sign, heart disease, and amyloidosis. *The Lancet*. 2019 Feb;393(10173):e32.
- [425]. Westermarck P, Westermarck GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: Probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014 Aug;119(3):223–8.
- [426]. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Okada T, Fujimoto T, Ogi Y, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2015 Feb;28(2):201–7.
- [427]. von) KR (Freiherr. *Handbuch der pathologischen Anatomie: Bd. Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie*. 1846. Braumiller & Seidel; 1846.
- [428]. Benditt EP, Eriksen N, Hermodson MA, Ericsson LH. The major proteins of human and monkey amyloid substance: Common properties including unusual N-terminal amino acid sequences. *FEBS Lett*. 1971 Dec;19(2):169–73.
- [429]. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states: *Curr Opin Hematol*. 2000 Jan;7(1):64–9.
- [430]. O’Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Res*. 2000;2(2):142–4.

- [431]. Badolato R, Wang JM, Stornello SL, Ponzi AN, Duse M, Musso T. Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-Candida activity. *J Leukoc Biol.* 2000 Mar;67(3):381–6.
- [432]. Patel H, Fellowes R, Coade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine-like properties. *Scand J Immunol.* 1998 Oct;48(4):410–8.
- [433]. De Buck M, Gouwy M, Wang JM, Van Snick J, Proost P, Struyf S, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016 Aug;30:55–69.
- [434]. Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T, Eguchi K. Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1998 May;78(5):535–9.
- [435]. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AR, Michiel DF, Bausserman LL, et al. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med.* 1994 Jul;180(1):203–9.
- [436]. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum R. Serum Amyloid A, an Acute Phase Protein, Inhibits Platelet Activation. In: Natvig JB, Førre Ø, Husby G, Husebekk A, Skogen B, Sletten K, et al., editors. *Amyloid and Amyloidosis 1990: Vith International Symposium on Amyloidosis August 5–8, 1990, Oslo, Norway.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1991; pp 133–4.
- [437]. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007 Jun;356(23):2361–71.
- [438]. Stojanovic KS, Georgin-Lavialle S, Grateau G. Amylose AA. *Néphrologie Thérapeutique.* 2017 Jun;13(4):258–64.
- [439]. Béchade D, Carmoi T, Algayres J-P. Amylose digestive (foie exclu). *EMC - Gastro-Entérologie.* 2008 Jan;3(2):1–11.

- [440]. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol.* 2021;44(3):322–31.
- [441]. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med.* 2018 Apr;18(Suppl 2):s30–5.
- [442]. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):155–62.
- [443]. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest.* 1993 Aug;104(2):618–20.
- [444]. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol.* 1985 Jun;55(13 Pt 1):1645.
- [445]. Cassidy JT. Cardiac amyloidosis. Two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med.* 1961 Dec;55:989–94.
- [446]. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2018 Jun;25(2):86–92.
- [447]. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology.* 2017 Dec;2017(1):1–12.
- [448]. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec;66(21):2451–66.
- [449]. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med.* 1997 Apr;336(17):1202–7.
- [450]. Palladini G, Milani P, Foli A, Obici L, Lavatelli F, Nuvolone M, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica.* 2014 Apr;99(4):743–50.

- [451]. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Sep;357(11):1083–93.
- [452]. 452 Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, Hassoun H, Landau H, Goldsmith Y, et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol*. 2008;143(3):369–73.
- [453]. Dietrich S, Schönland SO, Benner A, Bochtler T, Kristen AV, Beimler J, et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood*. 2010 Jul;116(4):522–8.
- [454]. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol*. 1998 Jun;101(4):766–9.
- [455]. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2002 Jun;99(12):4276–82.
- [456]. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, Therneau TM, Larson DR, Rajkumar SV, et al. Eligibility for Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Primary Systemic Amyloidosis Is a Favorable Prognostic Factor for Survival. *J Clin Oncol*. 2001 Jul;19(14):3350–6.
- [457]. Mollee PN, Wechalekar AD, Pereira DL, Franke N, Reece D, Chen C, et al. Autologous stem cell transplantation in primary systemic amyloidosis: the impact of selection criteria on outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(3):271–7.
- [458]. Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, Geyer SM, Witzig TE, Fonseca R, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2003 Jan;10(4):257–61.

- [459]. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, Nuvolone M, Albertini R, Bosoni T, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2009 Apr;88(4):347–50.
- [460]. Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan;109(2):457–64.
- [461]. Gertz MA, Zeldenrust SR. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009 Apr;4(2):91–8.
- [462]. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, Witteles R, Arai S, Lafayette R, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica*. 2013 Oct;98(10):1593–9.
- [463]. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2017 Apr;129(15):2120–3.
- [464]. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1302–7.
- [465]. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SDJ, 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 May;119(19):4387–90.
- [466]. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood*. 2016 Jan;128(22):646.
- [467]. Palladini G, Milani P, Riva E, Basset M, Foli A, Merlini G. Accurate Risk Stratification Identifies Patients with AL Amyloidosis Benefiting Most from Upfront Bortezomib Combinations: A Study of Treatment Outcomes in 984 Patients. *Blood*. 2015 Dec;126(23):190.

- [468]. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Apr;33(12):1371–8.
- [469]. Cohen AD, Landau H, Scott EC, Liedtke M, Kaufman JL, Rosenzweig M, et al. Safety and Efficacy of Carfilzomib (CFZ) in Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Blood*. 2016 Jan;128(22):645.
- [470]. Cohen AD, Scott EC, Liedtke M, Kaufman JL, Landau H, Vesole DH, et al. A Phase I Dose-Escalation Study of Carfilzomib in Patients with Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Blood*. 2014 Dec;124(21):4741.
- [471]. Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann HJ, Gillmore JD, Yong K, et al. Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. *Br J Haematol*. 2019;187(5):638–41.
- [472]. Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, Zonder JA, Cohen AD, Seldin DC, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood*. 2017 Aug;130(5):597–605.
- [473]. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, Schönland SO, Kim K, Sanchorawala V, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib–dexamethasone versus physician’s choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia*. 2021 Jun;1–11.
- [474]. Cohen OC, Sharpley F, Gillmore JD, Lachmann HJ, Sachchithanatham S, Mahmood S, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. *Br J Haematol*. 2020;189(4):643–9.
- [475]. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood*. 2016 Oct;128(15):1987–9.
- [476]. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, Mistark M, Migre ME, Cruz R, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood*. 2020 Apr;135(18):1541–7.

- [477]. Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stoppa AM, Perrot A, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020 Apr;135(18):1531–40.
- [478]. Abeykoon JP, Zanwar S, Dispenzieri A, Gertz MA, Leung N, Kourelis T, et al. Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia*. 2019 Feb;33(2):531–6.
- [479]. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017 Aug;130(7):900–2.
- [480]. Hassan H, Anwer F, Javaid A, Hashmi H. Progress in research: Daratumumab improves treatment outcomes of patients with AL amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Sep;165:103435.
- [481]. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):202–8.
- [482]. Touzeau C, Le Gouill S, Mahé B, Boudreault JS, Gastinne T, Blin N, et al. Deep and sustained response after venetoclax therapy in a patient with very advanced refractory myeloma with translocation t(11;14). *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):e112–4.
- [483]. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017 Nov;130(22):2401–9.
- [484]. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1562–9.
- [485]. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Bailey RJ, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood*. 2002 May;99(10):3735–41.

- [486]. Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, Ahmann GJ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2001 Oct;98(7):2266–8.
- [487]. Leung N, Thomé SD, Dispenzieri A. Venetoclax induced a complete response in a patient with immunoglobulin light chain amyloidosis plateaued on cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*. 2018 Mar;103(3):e135–7.
- [488]. Le Bras F, Dupuis J, Lemonnier F, Oghina S, Bodez D, Ladaique A, et al. Venetoclax induces sustained complete responses in refractory/relapsed patients with cardiac AL amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2019 May;37(15\_suppl):e19538–e19538.
- [489]. Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, Jevremovic D, Aljama MA, Gonsalves WI, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2020 May;10(5):1–4.
- [490]. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet Lond Engl*. 1993 May;341(8853):1113–6.
- [491]. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015 Sep;99(9):1847–54.
- [492]. Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, et al. A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Feb;77(3):345–9.
- [493]. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, Matos E, Beirão I, Pinho-Costa P, et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid*. 2015 Jan;22(1):31–5.
- [494]. Hara R, Kawaji T, Ando E, Ohya Y, Ando Y, Tanihara H. Impact of Liver Transplantation on Transthyretin-Related Ocular Amyloidosis in Japanese Patients. *Arch Ophthalmol*. 2010 Feb;128(2):206–10.

- [495]. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2007 Dec;14(4):277–82.
- [496]. Olofsson B-O, Backman C, Karp K, Suhr OB. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, portuguese type1. *Transplantation*. 2002 Mar;73(5):745–51.
- [497]. Arpesella G, Chiappini B, Marinelli G, Mikus PM, Dozza F, Pierangeli A, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 May;125(5):1165–6.
- [498]. Grazi GL, Cescon M, Salvi F, Ercolani G, Ravaioli M, Arpesella G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2003 Sep;9(9):986–92.
- [499]. Pilato E, Dell'Amore A, Botta L, Arpesella G. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2007 Jul;32(1):180–2.
- [500]. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul DOI: 10.1056/NEJMoa1716153
- [501]. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jan;139(4):431–43.
- [502]. Judge DP, Kristen AV, Grogan M, Maurer MS, Falk RH, Hanna M, et al. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Jun;34(3):357–70.

- [503]. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(1):22–31.
- [504]. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2017 Dec;24(4):219–25.
- [505]. Ionis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3 Global, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171); 2021; [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171>
- [506]. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep;379(11):1007–16.
- [507]. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277–85.
- [508]. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):315–9.
- [509]. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012 Jun;19(sup1):34–6.
- [510]. Siepen F aus dem, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Dec;9:6319–25.

- [511]. Bollée G, Guery B, Joly D, Snanoudj R, Terrier B, Allouache M, et al. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008 Mar;3(2):375–81.
- [512]. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):585–603.
- [513]. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2997–3000.
- [514]. Elloumi Z, Kammoun K, Ben Hmida M, Yaich S, Jarraya F, Kharrat M, et al. Régression d'amylose secondaire sous anti-TNF alpha: à propos d'une observation. *Nephrol Ther*. 2011;7(5):443.
- [515]. Lagha EK, M'sakni I, Bougrine F, Laabidi B, Ghachem DB, Bouziani A. Goitre amyloïde: première manifestation d'une amylose systémique. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2010;127(3):134–6.
- [516]. Euvrard R, Lega JC, Adelaïde L, Fournier T. Une chondrite auriculaire révélant une cause inattendue d'amylose AA. *Rev Médecine Interne*. 2021;42:A148.
- [517]. Koumou GCG, Sinomono DTE, Merzouk S, Kabbali N, Harmouch T, Arrayhani M, et al. Les amyloses rénales en néphrologie. *Pan Afr Med J*. 2019 Oct;34(79). DOI: 10.11604/pamj.2019.34.79.8722
- [518]. Gursu M, Yelken B, Caliskan Y, Kazancioglu R, Yazici H, Kilicaslan I, et al. Outcome of patients with amyloidosis after renal transplantation: a single-center experience. *Int J Artif Organs*. 2012 Jun;35(6):444–9.
- [519]. Wu HM, Tang J-L, Cao L, Sha ZH, Li Y. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4).
- [520]. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):318–24.

- [521]. Mantan M, Pandharikar N, Yadav S, Chakravarti A, Sethi GR. Seroprotection for hepatitis B in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 Nov;28(11):2125–30.
- [522]. Sabi K, Noto B, Kaza B, Amekoudi E, Vigan J, Bonou-Selegbe S, et al. Particularités de l'amylose rénale au Togo. 2019 Mar
- [523]. Dilek K, Usta M, Ersoy A, Özdemir B, Yavuz M, Güllülü M, et al. Long-term effects of losartan on proteinuria and renal function in patients with renal amyloidosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(6):443–6.
- [524]. 524 Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Bilen H. Effect of losartan treatment on the proteinuria in normotensive patients having proteinuria due to secondary amyloidosis. *Ups J Med Sci*. 2001;106(3):183–8.
- [525]. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The Current State of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov;27(11):3238–52.
- [526]. Canaud G, Audard V, Kofman T, Lang P, Legendre C, Grimbert P. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl Int*. 2012;25(8):812–24.
- [527]. Ravindran J, Shenker N, Bhalla AK, Lachmann H, Hawkins P. Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF- $\alpha$  blockade. *Rheumatology*. 2004 May;43(5):669–72.
- [528]. Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):923–5.
- [529]. Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, Murakami S, et al. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheumatol Int*. 2008 Sep;28(11):1155–9.

- [530]. Gottenberg J-E, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: A followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):2019–24.
- [531]. Fernández-Nebro A, Olivé A, Castro MC, Varela AH, Riera E, Irigoyen MV, et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med.* 2010 May;123(5):454–61.
- [532]. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, Sakai T, Hirose S, et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36(11):2409–15.
- [533]. Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):268–74.
- [534]. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2014 Jan;24(1):137–43.
- [535]. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Intern Med.* 2018 Dec;57(23):3351–5.
- [536]. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology.* 2020 Dec;59(12):3892–9.
- [537]. Obici L, Meini A, Cattalini M, Chicca S, Galliani M, Donadei S, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1511–2.

- [538]. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçinkaya F. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2016 Feb;35(2):441–6.
- [539]. Rumjon A, Coats T, Javaid MM. Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2012 Feb;5:37–43.
- [540]. Puéchal X, Hachulla E, Grateau G, Dember L-M, Hauck W, Garceau D. Résultats à trois ans d'une étude multicentrique internationale évaluant le Kiacta<sup>TM</sup> (éprodisate) dans l'amylose AA associée à une atteinte rénale☆. *Rev Rhum*. 2006 Nov;73(10–11):1085.
- [541]. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis–Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019 Jun;12(6):e005407.
- [542]. Isabel C, Georgin-Lavialle S, Aouba A, Delarue R, Nochy D, Karras A, et al. Amylose cardiaque : à propos d'une série de 14 patients, description et facteurs pronostiques. *Rev Médecine Interne*. 2013 Nov;34(11):671–8.
- [543]. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):137–46.
- [544]. Bodez D, Guendouz S, Grateau G, Galat A, Avellino V, Kharoubi M, et al. Atteinte cardiaque au cours de l'amylose AA : étude prospective sur 38 patients. *Rev Médecine Interne*. 2017 Dec;38:A67–8.
- [545]. Kreusser MM, Volz MJ, Knop B, Ehlermann P, Schmack B, Ruhparwar A, et al. A novel risk score to predict survival in advanced heart failure due to cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2020 Jun;109(6):700–13.
- [546]. Connors LH, Prokaeva T, Lim A, Théberge R, Falk RH, Doros G, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):607–14.

- [547]. Westin O, Butt JH, Gustafsson F, Schou M, Salomo M, K øber L, et al. Two Decades of Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncology*. 0(0). DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.004
- [548]. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile Systemic Amyloidosis Presenting With Heart Failure: A Comparison With Light Chain–Associated Amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005 Jun;165(12):1425.
- [549]. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchorawala V. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019 Jan;133(3):215–23.
- [550]. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med*. 2008;263(3):294–301.
- [551]. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Jaffe AS, Therneau TM, Zeldenrust SR, et al. Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *Amyloid and Amyloidosis*. CRC Press; 2004.
- [552]. Apridonidze T, Steingart RM, Comenzo RL, Hoffman J, Goldsmith Y, Bella JN, et al. Clinical and Echocardiographic Correlates of Elevated Troponin in Amyloid Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2012 Oct;110(8):1180–4.
- [553]. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood*. 2012 Oct;120(16):3206–13.
- [554]. Bziz A, Rouas L, Lamalmi N, Malihy A, Cherradi N, Ouzeddoun N, et al. Amyloses rénales AA : corrélations anatomocliniques dans une série marocaine de 30 cas. *Néphrologie Thérapeutique*. 2015 Dec;11(7):543–50.
- [555]. BEN ABDELGHANI K, BARBOUCH S, OUNISSI M, MAHFOUDHI M, BEN MOUSSA F. Profil étiologique de l’amylose en Tunisie chez les sujets âgés. *Tunis Médicale*. 2012;90(1):13–8.

- [556]. Kaaroud H, Harzallah A, Ounissi M, Hajri M, Aouadia R, Goucha R, et al. Profil étiologique de l'amylose rénale: étude de 635 cas. *Rev Médecine Interne*. 2015;36:A141.
- [557]. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul;140(1):16–26.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشريف في جعل صحة مريض هدي في الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 412

سنة : 2021

# الإصابة القلبية للداء النشواني: بصدد 13 حالة مع مراجعة الأدبيات

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة سارة شادلي

المزودة في 07 شتنبر 1992

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الداء النشواني؛ الإصابة القلبية؛ العلاجات المستهدفة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد محمد عدناوي أستاذ في الطب الباطني
مشرف	السيدة منى معمر أستاذة في الطب الباطني
عضو	السيدة زبيدة التازي مزعلك أستاذة في الطب الباطني
عضو	السيد هشام هرموش أستاذ في الطب الباطني
عضو	السيدة نوال الدغمي أستاذة في أمراض القلب
عضو	السيدة ربعة بيحيا أستاذة في أمراض الكلي