

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Amylose AA



2020

Ce PNDS a été rédigé
sous la coordination des :

Pr Gilles GRATEAU

Et

Pr Sophie GEORGIN-LAVIALLE

Sous l'égide du

Centre de Référence des
Maladies Auto-Inflammatoires
et de l'Amylose Inflammatoire
(CeRéMAIA)

Et de la

Filière des maladies
auto-immunes et
auto-inflammatoires rares
(FAI²R)

Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Amylose AA ».....	1
Liste des abréviations.....	2
Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	4
2. Diagnostic et évaluation initiale.....	5
2.1 Objectifs.....	5
2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	5
2.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	5
2.4 Confirmation du diagnostic.....	6
2.5 Recherche étiologique.....	6
Encadré 1 Evolution récente des causes d'amylose AA.....	7
Tableau 1. Eléments importants à recueillir pour le bilan étiologique d'une amylose AA.....	8
Tableau 2. Explorations à proposer devant une amylose AA en fonction des causes suspectées.	9
Encadré 2 : la protéine SAA.....	10
Proposition d'algorithme de diagnostic étiologique	11
2.6 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	12
Tableau 3. Explorations à proposer pour le bilan d'extension de l'amylose AA.....	13
2.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	13
3. Prise en charge thérapeutique.....	14
3.1 Objectifs.....	14
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	14
Tableau 4. Proposition de suivi par les professionnels de santé des patients atteints d'amylose AA et de leur fréquence de consultation.....	14
3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	15
3.3.1 Les traitements de l'inflammation	15
3.3.2 La protection rénale.....	17
3.3.3 La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale.....	18
3.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie.....	19
3.5 Recours aux associations de patients.....	19
4. Suivi	20
4.1 Objectifs.....	20
4.2 Rythme et contenu des consultations	20
4.3 Examens complémentaires.....	20
4.4 Grossesse, allaitement et amylose AA.....	21
ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI ² R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES	22
ANNEXE 2 – LISTE DES LIENS UTILES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES PATIENTS.....	30
BIBLIOGRAPHIE	31

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Amylose AA »

Gilles GRATEAU¹, Jean-Philippe BASTARD², Jean-Jacques BOFFA³, David BUOB⁴, Soraya FELLAHI³, Alexandre KARRAS⁵, Léa SAVEY¹, Sophie GEORGIN-LAVIALLE¹ et collaborateurs*

1. médecine interne, Tenon, Paris, France
2. biochimie, Tenon, Paris, France
3. néphrologie, Tenon, Paris, France
4. anatomopathologie, Tenon, Paris, France
5. néphrologie, HEGP, Paris, France

*Collaborateurs : Vincent AUDARD, néphrologie, Créteil, France ; Franck BRIDOUX, néphrologie, Poitiers, France ; Richard DAMADE, médecine interne, Chartres, France ; Samuel DESHAYES, médecine interne, Caen, France ; Irina GIURGEA, génétique, Trousseau, Paris ; Brigitte GRANEL, médecine interne, Marseille, France ; Eric HACHULLA, médecine interne, Lille, France ; Arnaud HOT, médecine interne, Lyon, France ; Arnaud JACCARD, hématologie, Limoges, France ; Bertrand KNEBELMANN, néphrologie, Necker, Paris, France ; Sebastian MARCIANO, médecine générale, Paris, France ; Françoise PELCOT, association française contre l'amylose, Marseille, France ; Guillaume SARRABAY, génétique, Montpellier, France ; Jérémie SELLAM, rhumatologie, Saint Antoine, Paris, France.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de FAI²R.

Liste des abréviations

ACCP	Anticorps anti-Peptides Cycliques Citrullinés
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AAN	Anticorps Anti-nucléaires
AL	Amylose à chaînes Légères
ASCA	Anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiae
ATTR	Amylose à Transthyrétine
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CAPS	Syndrome périodique associé à la cryopyrine
CeRéMAIA	Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CRP	Protéine C réactive
DDB	Dilatation Des Bronches
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electromyogramme
FMF	Fièvre Méditerranéenne Familiale
FR	Facteur Rhumatoïde
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAI	Maladie Auto-Inflammatoire
MDRD	Modification of diet in renal disease (Modification of Diet in Renal Disease)
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
NK	Natural Killer
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
Rhum Pso	Rhumatisme Psoriasique
SAA	Sérum Amyloïde A
SPA	Spondylarthropathie
TEP	Tomographie avec Emission de Positons
TNF	Facteur de Nécrose Tumorale
TRAPS	Syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale
TSH	Hormone thyroïdienne
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VS	Vitesse de Sédimentation

Synthèse à destination du médecin traitant

L'amylose AA est une variété d'amylose secondaire au dépôt de fibrilles insolubles de protéine SAA produite en excès lors des situations inflammatoires chroniques. Les dépôts peuvent toucher de nombreux organes, mais ce sont les reins dont le fonctionnement est le plus perturbé.

Cette variété d'amylose est de plus en plus rare dans les pays occidentaux et constitue environ 10% de toutes les amyloses en dehors des amyloses TTR sauvages (= amyloses cardiaques séniles). Elle touche autant les hommes que les femmes et on estime le nombre de cas en France entre 250 et 500 en 2019 (pas de données disponibles officielles).

L'amylose AA complique les maladies qui s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire chronique, principalement représentées en France par : les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondyloarthropathie (SPA), les infections chroniques comme la tuberculose, la dilatation des bronches (DDB), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), et les maladies auto-inflammatoires dont la fièvre méditerranéenne familiale.

Il existe peu de signes spécifiques de l'amylose AA ce qui rend difficile son évocation dans le contexte d'une maladie chronique. Les patients sont le plus souvent fatigués. L'atteinte rénale est l'atteinte d'organe la plus fréquente au cours de l'amylose AA ; elle se manifeste habituellement par des œdèmes des membres inférieurs, une protéinurie, et/ou une insuffisance rénale. L'atteinte digestive est quasiment toujours présente, mais pas nécessairement symptomatique. Elle peut entraîner des épisodes de diarrhée, un amaigrissement, une anorexie. Les autres atteintes comportent : une hépatosplénomégalie, parfois un goitre. L'atteinte cardiaque est très rare.

Le diagnostic d'amylose AA repose sur la mise en évidence des dépôts amyloïdes par une étude anatomopathologique. Ces dépôts sont colorés par le Rouge Congo avec une biréfringence verte en lumière polarisée caractéristique. L'étude immunohistochimique avec un anticorps dirigé contre la protéine Sérum amyloïde A (SAA) est indispensable pour confirmer le diagnostic d'amylose AA. Les sites de biopsies privilégiées sont : la biopsie des glandes salivaires accessoires, la biopsie de graisse sous-cutanée péri-ombilicale, la biopsie rénale (> 90% de positivité dans l'amylose AA). On réalise également une prise de sang pour évaluer les marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP).

Le traitement étiologique de la maladie responsable de l'inflammation chronique peut permettre la stabilisation voire la régression de l'amylose. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut comporter la dialyse voire la greffe rénale. Il n'y a pas de traitement spécifique de l'amylose AA à ce jour. La stratégie thérapeutique globale peut faire l'objet d'une discussion en RCP.

1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'amylose AA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'amylose AA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Ce PNDS aborde certains éléments diagnostiques communs à toutes les variétés d'amylose, mais il ne traite pas de la prise en charge des autres formes d'amylose multi-systémique : neuropathies amyloïdes familiales (PNDS 2018) et amylose AL (PNDS à venir).

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

2. Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

L'objectif principal est de faire le diagnostic d'amylose AA à un stade précoce afin de mettre en œuvre rapidement la prise en charge thérapeutique, qui conditionne le pronostic. En effet, les séries de cas rapportées récemment indiquent que le diagnostic d'amylose AA est le plus souvent fait à un stade de maladie rénale avancée caractérisée par une protéinurie abondante et une insuffisance rénale

Le diagnostic clinique d'amylose AA est donc probablement insuffisamment suspecté et l'importance du dépistage de la maladie par la mesure systématique, chez tout patient ayant un syndrome inflammatoire chronique, de la créatininémie et de la protéinurie doit être rappelée.

2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La survenue d'une amylose AA peut émailler l'évolution de maladies chroniques diverses et variées (inflammatoires, infectieuses et tumorales) mais se manifeste essentiellement par un tableau clinico-biologique suggérant une néphropathie glomérulaire. La surveillance des marqueurs de néphropathie est recommandée dans toute maladie inflammatoire chronique afin de dépister soit une complication rénale de la maladie, soit une complication en rapport avec les traitements spécifiques de cette maladie. L'amylose AA est une complication non spécifique qu'il faut ajouter aux autres complications de ces maladies chroniques ; elle doit être suspectée devant une atteinte rénale dans ces contextes très différents et qui impliquent des médecins de spécialités variées (liste non exhaustive) : rhumatologues, internistes, infectiologues, gastroentérologues, nutritionnistes et le médecin traitant.

2.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

La découverte d'une protéinurie, plus tardivement d'un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale, chez un patient suivi pour une maladie inflammatoire ou infectieuse chronique connue représente le mode de découverte le plus fréquent de l'amylose AA. Plus rarement, il peut arriver que ce soit, à l'inverse, la découverte inattendue d'une amylose AA sur une ponction-biopsie rénale (PBR) qui permette de diagnostiquer une maladie inflammatoire chronique non identifiée jusque-là. La protéinurie est d'origine glomérulaire, composée principalement d'albumine. Typiquement, cette néphropathie ne s'accompagne pas d'hématurie, ni de leucocyturie. L'absence d'hypertension artérielle (HTA), voire une hypotension artérielle est fréquente ; cette présentation diffère donc des autres glomérulopathies où l'HTA est habituellement sévère. La taille des reins normale voire augmentée est une autre particularité de la néphropathie amyloïde. L'atteinte rénale peut être isolée mais l'association avec l'atteinte d'autres organes représente une autre caractéristique évocatrice d'amylose, bien que le panorama des symptômes extra-rénaux soit plus restreint dans l'amylose AA que dans l'amylose AL. Les autres organes potentiellement touchés sont le tube digestif, la rate, le foie, la glande thyroïde et la glande surrénale. Les manifestations digestives sont variées : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, malabsorption, anomalies endoscopiques. Une insuffisance surrénale est possible.

2.4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de l'amylose AA nécessite d'être documenté au plan histologique. Le diagnostic anatomo-pathologique repose sur la détection de dépôts amyloïdes au sein d'un prélèvement biopsique. Par définition, les dépôts sont colorés par le Rouge Congo avec, de manière caractéristique, une biréfringence verte en lumière polarisée. L'étude immunohistochimique est ensuite la technique la plus utilisée pour démontrer que les dépôts sont constitués de protéine SAA ; l'utilisation d'anticorps dirigés contre les chaînes légères d'immunoglobulines (idéalement par technique d'immunofluorescence) est nécessaire en parallèle pour éliminer une amylose AL.

L'amylose AA ayant des signes essentiellement rénaux, le diagnostic pourra être réalisé à partir de l'analyse d'une PBR. Cependant, en raison de la répartition histologique multisystémique de l'amylose AA, des prélèvements moins invasifs (biopsie de glandes salivaires accessoires, biopsie de graisse péri-ombilicale, biopsies digestives) doivent être privilégiés en première intention et la PBR envisagée uniquement si ceux-ci ne permettent pas de détecter de dépôts d'amylose. Il peut être intéressant de penser à rechercher des dépôts d'amylose sur des biopsies antérieures par la réalisation rétrospective d'une coloration par le Rouge Congo.

Le typage est quelquefois difficile et il est important de ne pas manquer le diagnostic d'une amylose AL vu la gravité de cette forme d'amylose. Il faut être attentif en cas d'atteinte cardiaque, exceptionnelle dans l'amylose AA, ou d'autres atteintes d'organes inhabituelles au cours de l'amylose AA. Les examens à but étiologique doivent comporter une recherche de protéine monoclonale dans le sang et les urines ([cf Tableau 1](#). Eléments importants à recueillir pour le bilan étiologique d'une amylose AA). L'existence d'une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) est fréquente chez les gens âgés et souvent sans aucune conséquence clinique mais la présence d'une immunoglobuline monoclonale, surtout si elle s'accompagne d'un excès de chaîne légère libre monoclonale sérique, doit faire évoquer le diagnostic d'amylose AL.

2.5 Recherche étiologique

La recherche de la cause de l'amylose AA est en grande partie superposable à la recherche de la cause d'un syndrome inflammatoire chronique, elle-même proche de la question de la fièvre prolongée inexpliquée (Fever of Unknown Origin - FUO). Il n'existe pas d'algorithme diagnostique validé pour ces questions qui englobent un très vaste pan de la médecine et l'approche doit être raisonnée, orientée par les données cliniques et faite par étapes successives ([cf proposition d'algorithme](#)).

La recherche de la cause de l'amylose AA doit être guidée par l'anamnèse du patient comportant ses antécédents personnels et familiaux, un examen physique complet et l'accès si possible à des analyses biologiques antérieures avec notamment la numération formule sanguine et les marqueurs de l'inflammation (CRP, fibrinogène, VS). Le [Tableau 1](#). Eléments importants à recueillir pour le bilan étiologique d'une amylose AA liste les éléments cliniques importants à recueillir dans l'étiologie d'une amylose AA. Les examens paracliniques doivent être guidés par

la clinique et l'anamnèse et ne seront pas les mêmes pour tous les patients. Le [Tableau 2](#). Explorations à proposer devant une amylose AA en fonction des causes suspectées. liste les examens à proposer en fonction des causes suspectées. De façon générale, il nous semble important de mesurer au moins une fois, au diagnostic, la protéine SAA sérique ([cf encadré SAA](#)) de façon concomitante à la CRP. En effet, une dissociation entre une CRP normale et une SAA élevée est possible ; dans ces cas rares, la surveillance de l'inflammation devra se faire sur la mesure de la SAA. Un autre examen précieux est, chez les patients d'origine méditerranéenne, le séquençage de l'exon 10 du gène *MEFV* associé à la FMF (cet exon comportant la majorité des mutations pathogènes associées à cette maladie) pour diagnostiquer une forme de FMF où les accès inflammatoires sont rares ou n'ont pas été identifiés ([annuaire des analyses génétiques au sein de FAI²R](#)).

En absence d'élément évident d'orientation étiologique, nous proposons de recourir à un avis spécialisé, en discussion en RCP régionale, en centre expert de référence de l'amylose AA (RCP du CeRéMAIA) ou en RCP de la filière FAI²R.

Encadré 1 Evolution récente des causes d'amylose AA

1. La proportion des amyloses AA sans cause clairement identifiée est croissante.
2. Dans ce groupe, l'obésité émerge comme une cause possible ou au moins comme un facteur de risque d'amylose.
3. Chez certains patients, plusieurs causes peuvent être retenues sur un mode diachronique ou synchronique.

Tableau 1. Eléments importants à recueillir pour le bilan étiologique d'une amylose AA

	Eléments à recueillir	Etiologie à évoquer
ATCD familiaux	Amylose AA Dialyse Greffe rénale Maladie inflammatoire Ascendants méditerranéens Consanguinité	MAI monogénique (Fièvre méditerranéenne familiale)
ATCD personnels	Fièvre récurrente CRP élevée dans le passé Symptômes cutanés, digestifs, musculosquelettiques Pseudo-érysipèle de chevilles Surdité, urticaire Livedo, vascularite cutanée, AVC	MAI monogénique (Fièvre méditerranéenne familiale) (Cryopyrinopathie) (Déficit en ADA2)
	Diarrhée chronique	MICI
	Aphtes buccaux	MAI monogénique rare
	Arthralgies inflammatoires Arthrites Lombalgies	Rhumatisme inflammatoire
	Surpoids (courbe de poids et indice de masse corporelle)	Obésité
	Infections ORL, broncho-pulmonaires à répétition	Déficit immunitaire
	Altération de l'état général Toux chronique Dyspnée	Tuberculose
	Surinfections bronchiques à répétition	DDB

Tableau 2. Explorations à proposer devant une amylose AA en fonction des causes suspectées.

Cause suspectée	Explorations biologiques	Explorations morphologiques
Rhumatisme inflammatoire (PR, SPA, Rhum Pso)	FR, AAN, Anticorps anti-CCP ACCP, HLA B27	Radiographie standard - mains, pieds (PR) - bassin de face, rachis dorsolombaire (SPA), articulations douloureuses IRM du rachis et des sacro-iliaques en cas de suspicion clinique de SPA
MICI	Calprotectine fécale ANCA	Endoscopies digestives avec biopsies
MAI monogéniques	Recherche génétique si histoire en faveur d'une MAI (surtout FMF, CAPS et TRAPS) Stratégie à discuter avec le généticien en fonction du nombre de gènes à étudier	En fonction de la clinique Non indispensable en première intention
Déficit immunitaire	* Première intention: Electrophorèse des protéines sériques, dosage des IgG, A et M, sérologies vaccinales diphtérie, tétanos (pneumocoque avant/après vaccination) Phénotypage des lymphocytes T, B (naïfs et mémoire) et NK Deuxième intention : sous classes d'IgG	Scanner des sinus Scanner thoracique
Tuberculose	BK-tubages Cultures mycobactériologiques Biopsie d'un ganglion	Scanner thoracique +/-abdominopelvien Fibroscopie bronchique Tomographie par Émission de Positons (TEP) scanner
DDB	Cf * Première intention - Déficit immunitaire	Scanner thoracique
Hémopathie	Electrophorèse des protéines sériques +/- immunofixation sang et urines +/- Chaînes légères libres sang Si arguments pour une hémopathie, myélogramme +/- biopsie ostéomédullaire	Imagerie à la recherche d'un syndrome tumoral (échographie, scanner, PET scan)
Maladie de Castleman	Biopsier un ganglion ou une lésion tumorale suspecte	Scanner thoraco-abdominopelvien TEP scanner
Obésité	Diagnostic d'élimination	Diagnostic d'élimination

Encadré 2 : la protéine SAA

La protéine SAA est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation dont l'évolution cinétique est comparable à celle de la CRP mais avec une amplitude d'augmentation qui peut être plus élevée que celle de la CRP. Ainsi la concentration initiale de SAA peut être multipliée par 1000 au cours de la phase aiguë inflammatoire. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 heures, un peu plus courte que celle de la CRP (≈ 19 heures), et comme pour la CRP sa concentration est faible chez les sujets sains.

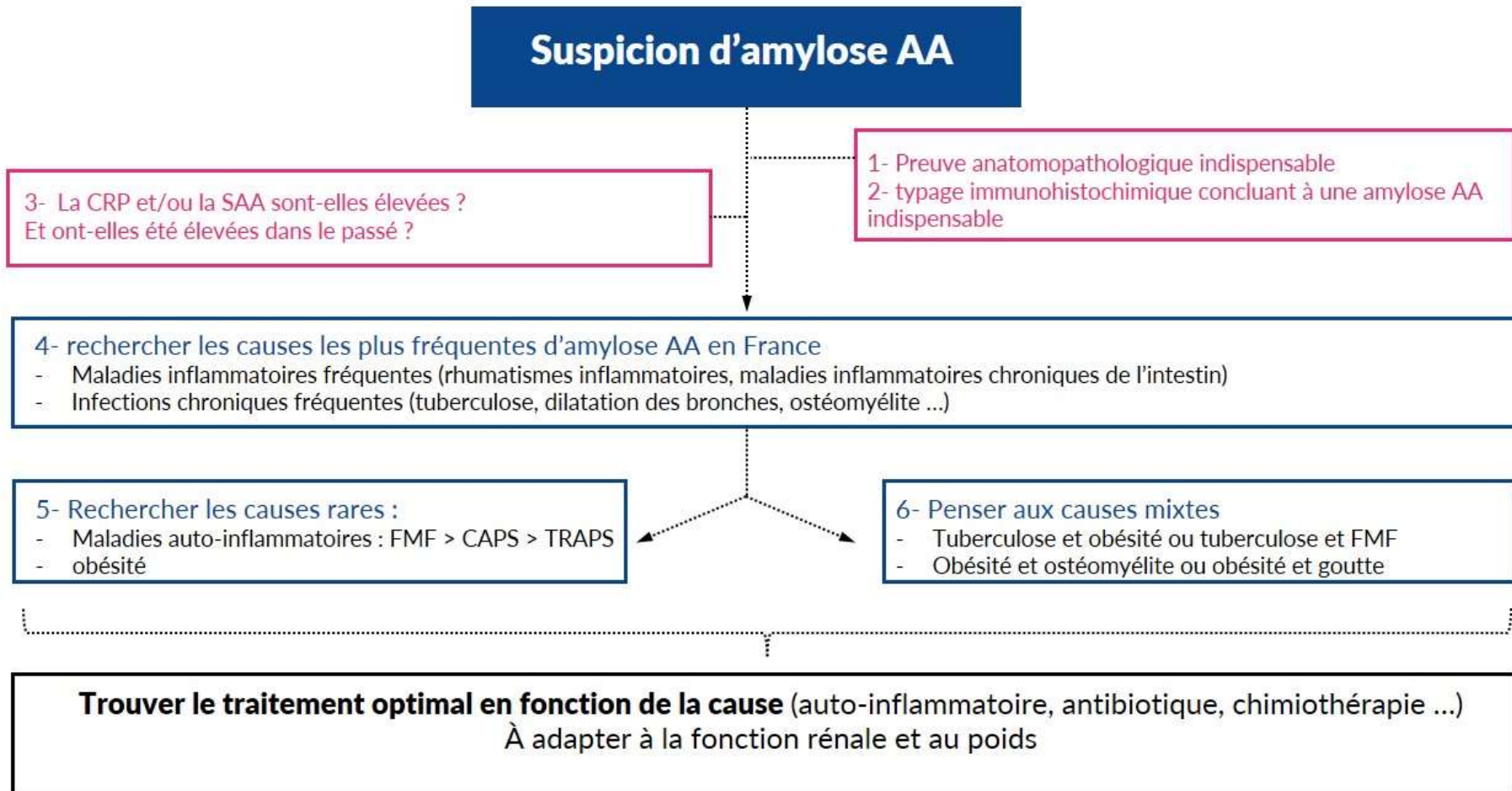
Le dosage de la SAA est réalisé par des techniques d'immuno-précipitation en milieu liquide : néphélométrie ou turbidimétrie. Elle est réalisée actuellement dans plusieurs CHU tels que celui de Poitiers, de Lyon ou l'APHP sur le site de Tenon, ainsi que sur des plateformes privées telles que CERBA ou BIOMNIS par exemple. Le dosage est réalisé sur sérum et les résultats sont disponibles dans un délai d'une semaine en général.

En pratique clinique habituelle, l'information apportée par le dosage de la SAA est similaire à celui de la CRP. Ces deux marqueurs de l'inflammation ne sont donc pas dosés simultanément, notamment en cas de maladie aiguë. En présence d'une amylose AA diagnostiquée ou d'une maladie potentiellement amyloïdogène, ce propos peut être nuancé, puisque la protéine SAA est le précurseur direct des fibrilles amyloïdes et qu'on peut penser que sa concentration sérique reflète mieux le risque amylogène. La prévalence d'une dissociation entre la concentration sérique de ces protéines n'est pas toutefois pas connue de façon précise dans les maladies inflammatoires chroniques et les travaux peuvent montrer des résultats discordants.

En pratique il faut retenir :

- 1/ La SAA est un simple marqueur de l'inflammation, son élévation n'est pas synonyme d'amylose AA.**
- 2/ Un dosage normal de CRP/SAA n'élimine pas le diagnostic d'amylose AA car l'inflammation a pu être marquée dans le passé et s'être normalisée.**
- 3/ Ce qui est important en terme de risque amylogène est d'étayer un syndrome inflammatoire prolongé et de le quantifier.**
- 4/ Nous recommandons de vérifier si possible au moins une fois que lorsque la CRP est normale, la SAA l'est aussi.**

Proposition d'algorithme de diagnostic étiologique



2.6 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

L'amylose AA a une extension clinique plus limitée que l'amylose AL.

Elle affecte essentiellement le rein chez la quasi-totalité des patients, puis le tube digestif, le foie et la rate.

L'évaluation de l'extension de la maladie requiert donc peu d'examens complémentaires ([Tableau 3](#). Explorations à proposer pour le bilan d'extension de l'amylose AA.).

L'atteinte cardiaque de l'amylose AA est exceptionnelle. En cas de présentation cardiaque d'une amylose, l'élimination d'autres types d'amylose (AL et ATTR en priorité) est donc indispensable. La mise en évidence d'une pathologie cardiaque chez un patient atteint d'amylose AA au stade d'insuffisance rénale terminale hémodialysée peut parfois faire évoquer une cardiopathie amyloïde. Cependant, affirmer la nature amyloïde AA de l'atteinte cardiaque dans ce contexte est particulièrement difficile puisqu'il existe souvent une cardiopathie complexe secondaire à la dialyse chronique et que les nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire associés peuvent conduire à une maladie coronaire. En cas de doute ou de situation complexe, un avis d'expert en amylose cardiaque est requis.

La neuropathie amyloïde AA est également exceptionnelle ; en présence d'une neuropathie périphérique, une autre cause doit donc être recherchée (en particulier la dénutrition et l'insuffisance rénale).

Les comorbidités habituelles doivent être recherchées : diabète, athérosclérose en premier lieu.

Le pronostic tient à plusieurs facteurs :

1. Liés à l'amylose

Comme pour la plupart des maladies rénales, la présence d'une insuffisance rénale au diagnostic est un facteur pronostique majeur d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale à terme, même si la maladie qui cause l'inflammation est maîtrisée par le traitement.

La présence de symptômes digestifs liés à l'amylose (diarrhée, malabsorption, hémorragie, perforation) est un élément de gravité majeur et peu modifié par les traitements actuels.

2. La nature de la maladie sous-jacente

Les maladies infectieuses qui se compliquent d'amylose AA sont le plus souvent peu accessibles à un traitement radical, surtout si un déficit immunitaire primitif ou secondaire participe à la pérennisation des infections.

Pour les maladies inflammatoires, l'élément pronostique est la capacité des traitements anti-inflammatoires à réduire l'inflammation.

3. **Les comorbidités** et en particulier une athérosclérose favorisée par l'inflammation chronique et accélérée chez les patients hémodialysés.

Tableau 3. Explorations à proposer pour le bilan d'extension de l'amylose AA.

Organe	Examens requis	Examens optionnels
Rein	Protéinurie/créatininurie sur échantillon ou protéinurie des 24h Sédiment urinaire (ECBU) Ionogramme sanguin, urée, créatinine Protidémie, albuminémie Echographie rénale	Ponction biopsie rénale
Tube digestif	Albuminémie	Endoscopie digestive Exploration d'une diarrhée
Rate	Hémogramme Echographie ou tomodensitométrie	
Foie	Tests hépatiques Echographie ou tomodensitométrie	
Surrénale		Cortisol sanguin à 8h, test Synacthène
Thyroïde		Echographie, TSH
Cœur	ECG Biomarqueurs : troponine et BNP/NT-proBNP Holter ECG/24h Echographie cardiaque	IRM cardiaque Holter ECG/24h
Nerf périphérique		EMG
Peau		Biopsie d'une lésion
Thorax	Radio thoracique	Tomodensitométrie

2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Le diagnostic repose sur la preuve histologique de l'amylose et son typage.

Il faut d'abord expliquer la maladie (amylose) au patient, la formation des fibrilles amyloïdes en cas d'inflammation prolongée (amylose AA) et les dépôts insolubles dans les tissus pouvant entraîner notamment un dysfonctionnement rénal, voir aboutir à la dialyse en cas d'insuffisance rénale terminale. Le livret sur les amyloses édité par l'association des patients peut constituer un complément écrit utile à donner au patient en version papier ou PDF. La version PDF est disponible via le lien suivant : http://amylose.asso.fr/media/Mieux_Connaître_LAmylose_ed-2017.pdf

La qualité de vie est surtout altérée par la dialyse qui peut impacter la vie professionnelle.

Certains patients ont une asthénie importante, les invalidant dans leurs activités quotidiennes.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

L'objectif principal est de normaliser les taux circulants de CRP/SAA ([Encadré 1](#) Evolution récente des causes d'amylose AA

) afin d'éviter la persistance du processus amylogène. Pour cela il faut absolument rechercher la cause de l'inflammation chronique et proposer un traitement étiologique adapté s'il existe.

Il convient de traiter l'insuffisance rénale chronique, si besoin par épuration extrarénale et, en fonction de l'âge, de l'état du patient et de la maladie causale sous-jacente, par greffe rénale.

Enfin, un traitement symptomatique pourra être proposé en cas par exemple de douleurs, de diarrhée, de goitre.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués dans la prise en charge sont le néphrologue car l'atteinte rénale est quasi constante et les médecins spécialistes qui prennent en charge la maladie sous-jacente ainsi que les comorbidités éventuelles. Le Tableau 4 ci-dessous résume leur rôle éventuel et une proposition de fréquence de suivi.

Tableau 4. Proposition de suivi par les professionnels de santé des patients atteints d'amylose AA et de leur fréquence de consultation.

Professionnel de santé	Rôle	Fréquence de suivi (suggestion)
Néphrologue	Diagnostic, suivi, ralentir la progression de la maladie rénale chronique et préparer si besoin le patient à une technique de remplacement rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, greffe rénale) et au besoin dialyse	Suivi : 2 fois par an minimum (à rapprocher en cas d'insuffisance rénale avec DFG<30 mL/min selon les recommandations de l'HAS)
Interniste	Diagnostic étiologique Suivi d'une maladie inflammatoire ou auto-inflammatoire Coordination des soins	Suivi : 1 à 2 fois par an en alternance avec le néphrologue
Rhumatologue	Diagnostic, suivi d'un rhumatisme inflammatoire chronique	Suivi : 1 à 2 fois par an en alternance avec le néphrologue, à rapprocher en cas de rhumatisme inflammatoire non contrôlé

Hématologue/immunologiste clinicien	Diagnostic, suivi d'une hémopathie ou d'un déficit immunitaire	Suivi : 1 à 2 fois par an en alternance avec le néphrologue
Nutritionniste, diabétologue	Prise en charge et suivi d'une obésité, d'un diabète	Suivi : 1 à 2 fois par an
Gastroentérologue	Prise en charge et suivi d'une MICI ou de diarrhée	Suivi : 1 à 2 fois par an
Dermatologue	Prise en charge et suivi d'une dermatose intégrée dans une maladie systémique responsable de l'amylose AA	En fonction des besoins
Pneumologue	Prise en charge et suivi d'une atteinte pulmonaire	En fonction de l'atteinte pulmonaire ou non
Infectiologue	Prise en charge et suivi d'une infection chronique	Suivi : 1 à 2 fois par an en alternance avec le néphrologue
Cardiologue	Comorbidités cardiaques	En fonction des besoins
Médecin généraliste	Prise en charge et suivi. Coordination des soins. Dépistage des complications et des effets indésirables des traitements, prise en charge des comorbidités associées.	Suivi : 2 à 4 fois par an en alternance avec les autres spécialistes
Kinésithérapeute	Prise en charge et suivi de séquelles articulaires	En fonction des besoins articulaires
Psychologue	Prise en charge et suivi d'un retentissement psychologique	En fonction des besoins du patient

3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

La prise en charge thérapeutique comporte plusieurs volets : le premier concerne l'inflammation et le second le rein, organe cible principal de l'amylose AA qui se décline lui-même en deux parties (la néphroprotection et la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale).

3.3.1 Les traitements de l'inflammation

Nous ne parlons pas ici du traitement préventif de l'amylose AA puisque cela reviendrait à aborder le traitement de toutes les maladies qui comportent une inflammation chronique.

Ce paragraphe n'aborde donc que le traitement « curatif » de l'amylose AA installée, sans décliner toutes les situations trop nombreuses, mais en énonçant les principes et en abordant quelques cas particuliers, parmi les plus fréquents.

Nous évoquons d'abord le cas des maladies inflammatoires chroniques.

La stratégie thérapeutique au diagnostic d'amylose AA se décline schématiquement selon deux situations.

Dans la première, le diagnostic d'amylose AA est posé alors que la maladie causale n'a pas été diagnostiquée, ou a été diagnostiquée mais pas traitée. Le traitement de l'amylose AA se résume alors dans un premier temps au traitement de la maladie sous-jacente.

Dans la seconde, le diagnostic d'amylose est posé alors que la maladie causale est traitée activement (avec ou sans diagnostic précis) depuis plusieurs années. La question du traitement de l'amylose est dans ce cas celle de l'intensification du traitement de la maladie causale. Cette question seule est abordée ici.

De façon générale, le recours aux médicaments immunosuppresseurs puissants, d'action non spécifique, et aux effets indésirables majeurs à court et moyen termes (essentiellement le cyclophosphamide et le chloraminophène) n'est plus d'actualité en première intention. Les biothérapies sont maintenant les thérapeutiques les plus utilisés : anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6R essentiellement.

La rareté de l'amylose AA explique l'absence d'essais cliniques solides comparant l'efficacité de ces traitements, y compris pour l'amylose compliquant les maladies inflammatoires les plus fréquentes. Seules des séries de cas ont été rapportées. Globalement, on observe avec les anti-TNF et les anti-IL-6 des réponses cliniques variables, avec comme critère de jugement l'atteinte rénale (protéinurie et insuffisance rénale). Les réponses sont le plus souvent évaluées à court ou moyen terme, les réponses à long terme sont rarement connues. La rémission du syndrome néphrotique est possible. Le bénéfice est d'autant plus important que le traitement est précoce et permet la disparition complète du syndrome inflammatoire.

Quelques situations posent des problèmes particuliers :

- **L'amylose de la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)**

La colchicine est le seul médicament qui ait fait la preuve de son efficacité pour prévenir l'amylose de la FMF et reste le traitement de première intention de cette complication. La colchicine seule à dose maximale (2,5 à 3 mg par jour sous réserve de la normalité de la fonction rénale) peut faire régresser et disparaître un syndrome néphrotique. En cas de résistance du syndrome néphrotique à la colchicine, une biothérapie anti-IL-1 peut être ajoutée en gardant 1 mg de colchicine par jour. En cas d'insuffisance rénale avancée (DFG < 30 mL/min), la colchicine doit être arrêtée et remplacée par un inhibiteur de l'IL-1, habituellement l'anakinra au stade d'hémodialyse. Lorsqu'une transplantation rénale est effectuée, nous recommandons de maintenir l'anakinra quelques mois après la transplantation, de reprendre la colchicine habituellement à la dose de 1 mg/j, dès que la fonction rénale le permet en arrêtant progressivement l'anakinra.

- **L'amylose où l'obésité est le seul facteur de risque d'amylose bien défini.**

Le traitement est ici en premier lieu la réduction pondérale, qui s'accompagne d'une réduction de l'inflammation sanguine. Le régime est le plus souvent insuffisant et le recours à la chirurgie bariatrique peut se discuter. Le risque de dégradation de la fonction rénale lié à l'intervention chirurgicale, est un élément majeur de la décision thérapeutique. Le recours aux biothérapies anti-IL-1 et anti-IL-6 dans ce contexte n'est pas codifié et doit être discuté en RCP du CeRéMAIA ou en RCP de la filière FAI²R.

- **Les amyloses AA sans maladie inflammatoire identifiée**

Dans cette situation, l'anakinra a été utilisé avec un certain succès (un avis d'expert est souhaité pour ces patients).

3.3.2 La protection rénale

Des mesures de néphroprotection non spécifiques sont proposées dans la majorité des néphropathies avec insuffisance rénale et/ou protéinurie, afin de préserver le capital néphronique à long terme. Ces interventions thérapeutiques n'ont jamais été réellement évaluées dans le cadre spécifique de l'amylose AA, mais par extension, elles sont également appliquées dans ce contexte.

► **Le traitement anti-protéinurique**

L'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2) est classiquement proposée dans les néphropathies glomérulaires s'accompagnant d'une albuminurie > 300 mg/24h. Le bénéfice de ce traitement sur la préservation de la fonction rénale a été clairement démontré dans la néphropathie diabétique ou dans certaines néphropathies glomérulaires primitives (néphropathie à IgA, glomérulonéphrite extra-membraneuse), mais aucun essai n'a spécifiquement étudié son efficacité dans l'amylose. Deux études portant sur de petits effectifs ont montré que le losartan permettait de diminuer la protéinurie et d'améliorer significativement l'albuminémie des patients avec une amylose AA, mais l'effet de ce médicament sur la préservation de la fonction rénale à moyen ou à long terme reste à démontrer. Par ailleurs, le clinicien doit être très prudent lors de la prescription de ces molécules dans un contexte d'amylose (que l'indication soit rénale ou cardiaque), car il s'agit souvent de patients hypotendus (neuropathie autonome, insuffisance surrénalienne ou hypovolémie par fuite capillaire), que le traitement peut rendre encore plus symptomatiques. Par ailleurs, il faut prévenir le patient sous IEC ou ARA2, que ce traitement doit être suspendu en cas d'évènement intercurrent, tel une diarrhée ou une autre cause de déshydratation. En effet, la survenue d'une hypovolémie chez un patient dont le système rénine/angiotensine est inhibé peut exposer au risque d'insuffisance rénale aiguë sévère, le plus souvent transitoire mais parfois définitive, notamment si le patient reçoit un traitement diurétique pour le syndrome œdémateux induit par le syndrome néphrotique.

► **Le traitement anti-hypertenseur**

Lorsque le patient demeure hypertendu, malgré la prescription des IEC ou ARA2 (qui sont souvent donnés en première intention), il faut savoir rajouter d'autres classes

médicamenteuses, comme un inhibiteur calcique ou un diurétique. Il faut toutefois souligner que ce cas de figure reste rare dans la néphropathie amyloïde (contrairement à la néphropathie diabétique ou les autres glomérulonéphrites), car les patients avec amylose sont habituellement hypotendus avant même l'introduction des anti-hypertenseurs.

► **L'ajustement du régime alimentaire**

La restriction protidique habituellement proposée dans l'insuffisance rénale chronique ne doit pas être systématique dans l'amylose rénale. En effet, les patients néphrotiques présentent une hypoprotidémie qui nécessite le maintien d'apports protidiques alimentaires conséquents supérieurs à 1,2 g/kg/j. Quant aux apports sodés, ils doivent être limités lorsqu'il existe des œdèmes importants, mais ils doivent être ajustés aux pertes quotidiennes lorsqu'il existe une diarrhée chronique ou une insuffisance surrénale secondaires à l'amylose. La restriction hydrique ne doit être imposée que lorsqu'il existe une hyponatrémie.

► **L'éviction des médicaments néphrotoxiques**

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer à un patient ayant une insuffisance rénale chronique tout médicament néphrotoxique (tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides, les chimiothérapies néphrotoxiques comme les sels de platine...). Par ailleurs, les examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés doivent être proposés avec prudence et précédés d'une hydratation préalable pour limiter la tubulopathie secondaire à ces molécules potentiellement néphrotoxiques lorsqu'elles sont prescrites chez un patient insuffisant rénal et/ou en hypovolémie.

► **Le contrôle des autres facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires**

Le contrôle de l'équilibre glycémique en cas de diabète sucré, l'arrêt du tabac, la prise en charge d'une dyslipidémie (souvent aggravée par le syndrome néphrotique) sont des éléments indispensables pour ralentir la progression de la néphropathie, mais aussi pour limiter le risque cardiovasculaire, première cause de mortalité chez le patient insuffisant rénal.

3.3.3 La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale

Les patients ayant une insuffisance rénale terminale peuvent être traités par dialyse péritonéale ou hémodialyse mais la dialyse péritonéale risque d'aggraver l'hypoalbuminémie. Le pronostic des patients dialysés ayant une amylose AA est sévère avec une survie moyenne de 20 à 50 mois selon les cohortes. Une seule étude rapporte l'absence de bénéfice des biothérapies sur la survie des patients hémodialysés. La transplantation rénale améliore le pronostic et la survie globale des patients, mais celle-ci est moindre que celle des patients transplantés pour une IRC terminale d'autre cause. Par contre, la survie des greffons est au moins similaire aux autres causes d'insuffisance rénale terminale.

Pour plus d'informations : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf

3.4 Education thérapeutique et modification du mode de vie

En 2020, des travaux sont en cours afin de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique s'adressant à tout patient porteur d'une amylose quelle qu'elle soit et ses aidants.

La qualité de vie est surtout altérée par la dialyse qui peut impacter la vie professionnelle.

Certains patients ont une asthénie importante, les invalidant dans leurs activités quotidiennes.

3.5 Recours aux associations de patients

Il existe une association de patients atteints d'amylose en France très dynamique et organisée : l'Association Française contre l'Amylose (AFCA).

Site internet : <http://www.amylose.asso.fr/>

Des échanges entre membres atteints de la maladie sont possibles.

Un livret sur la maladie est disponible sur le site de l'association.

Une web émission sur l'amylose AA a été tournée en collaboration avec l'association de patients et est disponible sur YouTube : <https://www.youtube.com/watch?v=yq6S8f2p0M8>

Une mise en contact avec une psychologue est possible via l'association de patients.

Une assistante sociale peut également conseiller les patients et familles dans leurs démarches administratives.

4. Suivi

4.1 Objectifs

Le suivi aura pour objectif, outre le contrôle rapide et complet de l'inflammation, la surveillance de la fonction rénale, des facteurs pronostiques notamment le débit d'albuminurie et la concentration de la SAA sérique ([Encadré 1 Evolution récente des causes d'amylose AA](#))

Comme pour tous les patients ayant une maladie rénale chronique, il faudra dépister et traiter des complications de la maladie rénale chronique : anémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, troubles phospho-calcique, vitaminique et osseux ; et diminuer le risque cardiovasculaire.

A un stade plus tardif, et en cas d'évolution défavorable, il faudra suffisamment anticiper la préparation aux traitements de suppléance : dialyse et/ou greffe rénale y compris la création des abords veineux car le développement de la fistule peut être difficile.

La mise à jour et l'optimisation des vaccins (grippe annuelle et pneumocoque) sont particulièrement importantes pour prévenir des épisodes infectieux dans cette population fragile, d'autant plus que les patients sont traités par anticorps anti-cytokaniques ([cf recommandations de l'EULAR](#)).

La tolérance et l'adhésion thérapeutique seront systématiquement vérifiées.

4.2 Rythme et contenu des consultations

Le [Tableau 4](#). Proposition de suivi par les professionnels de santé des patients atteints d'amylose AA et de leur fréquence de consultation.
_détaille le rythme des consultations.

La sévérité de l'atteinte rénale est déterminante pour la régularité du suivi chez le néphrologue (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf).

S'il n'y a pas d'atteinte rénale, le suivi peut être uniquement fait par l'interniste spécialiste de l'amylose. Sinon, il faut alterner 2 consultations par an chez le néphrologue et 2 chez l'interniste. En cas de cause spécifique (infectieuse, obésité, rhumatologie...), il faudra voir le spécialiste concerné 1 à 2 fois par an. Nous proposons une coordination par l'interniste ou le néphrologue.

4.3 Examens complémentaires

Examens généraux : 4 fois par an : CRP, hémogramme, fonction rénale (mesure de la créatininémie et estimation du DFG par les formules MDRD ou CKD-EPI) et protéinurie (mesure du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire), associée à un dosage d'albuminémie en cas de protéinurie glomérulaire.

Si la SAA est corrélée à la CRP, on peut ne la faire qu'une fois par an.

Un fichier avec ces éléments biologiques est bienvenu, corrélé au traitement pris par le patient au cours du temps.

Examens spécifiques : en fonction de la cause, imagerie si cause rhumatologique, néoplasique ou tuberculose.

4.4 Grossesse, allaitement et amylose AA

La survenue d'une grossesse chez une patiente suivie pour une amylose AA est une situation rare mais le plus souvent à risque de complications. Les cas rapportés concernent essentiellement des patientes suivies pour une FMF. La grossesse dans ce contexte peut se compliquer de fausses couches spontanées, de pré éclampsie avec un risque de retard de croissance intra utérin voire de mort fœtale intra-utérine. Il existe un risque de détérioration de la fonction rénale qui dépend du stade initial d'insuffisance rénale et du taux de protéinurie. Les patientes qui ont une dégradation de leur fonction rénale ont pour la majorité une insuffisance rénale et/ou une protéinurie ≥ 2 g/24h au moment de la conception. Par ailleurs un contrôle de l'inflammation par un traitement adapté de la maladie de fond est indispensable pour que les meilleures conditions soient réunies. Certains auteurs émettent l'hypothèse que la grossesse puisse être un facteur précipitant vers l'amylose en raison d'un état modérément pro-inflammatoire via la sécrétion de cytokines dérivées du placenta ou des membranes extra placentaires.

Il conviendra également de s'assurer de l'absence de contre-indication médicamenteuse au démarrage de la grossesse et prévoir un relais le cas échéant. La poursuite des traitements sera soumise à l'avis des experts et adaptée aux données de la littérature, mises à jour lors de la survenue de la grossesse.

La décision d'autoriser la grossesse doit donc être prise collégalement selon la cause de l'amylose AA après avis du médecin référent, du néphrologue et après avoir donné une information claire, loyale et intelligible à la patiente afin qu'elle prenne la décision en toute connaissance de cause. Dans ce cas, la patiente devra être suivie tous les 2 mois au minimum en consultation et bénéficier d'examens complémentaires mensuels de l'inflammation, de la fonction rénale et de la protéinurie.

L'allaitement n'est pas une contre-indication systématique, mais dépendra des traitements maternels et des risques pour le nourrisson.

ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI²R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GRATEAU	Gilles

PNDS Amylose AA

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David
Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES			
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT- MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES			
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Annecy- Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY- BERTRAND	Nadine
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur- Mer, CHU	BATAILLE	Pierre

PNDS Amylose AA

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	KIEFFER	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	HARLE	Jean-Robert
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	HAMIDOU	Mohamed
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	QUEYREL	Viviane

PNDS Amylose AA

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	LIDOVE	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	ZIZA	Jean-Marc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	MAHR	Alfred
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	LEVESQUE	Herve
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
Centres de compétence PEDIATRIQUES			
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal

PNDS Amylose AA

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine

PNDS Amylose AA

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Paris, AP-HP	WIPFF	Julien
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne

PNDS Amylose AA

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	BOTTOLLIER	Élodie
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle

PNDS Amylose AA

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Tours	HOARAU	Cyrille
--	-------	--------	---------

ANNEXE 2 – LISTE DES LIENS UTILES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES PATIENTS



Centre de Référence des
Maladies Auto-Inflammatoires et
Amylose Inflammatoire

<https://ceremaia.fr/>



Filière de santé des
Maladies Auto-Immunes et
Auto-Inflammatoires Rares

www.fai2r.org



Portail Européen d'informations sur les
maladies rares et les médicaments
orphelins en accès libre

<https://www.orpha.net/>



Collectif d'associations de malades et
de parents de malades

<https://www.alliance-maladies-rares.org/>



Alliance européenne non
gouvernementale d'associations de
malades

<https://www.eurordis.org/fr>



Association française contre l'Amylose

www.amylose.asso.fr



Filière nationale de santé maladies
cardiaques héréditaires ou rares

<https://www.filiere-cardiogen.fr/>

BIBLIOGRAPHIE

- Stankovic Stojanovic K, Georgin-Lavialle S, Poitou C, Buob D, Amselem S, Grateau G, et al. AA amyloidosis is an emerging cause of nephropathy in obese patients. *Eur J Intern Med.* 2017;39:e18-20.
- Bunker D, Gorevic P. AA Amyloidosis: Mount Sinai Experience, 1997-2012. *Mt Sinai J Med J Transl Pers Med.* nov 2012;79(6):749-56.
- 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.
- Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Intern Med.* 1 déc 2018;57(23):3351-5.
- Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Boxelaer IV, Wauters E, Knockaert DDC. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *Eur J Intern Med.* juill 2009;20(4):415-8.
- Dilek K, Usta M, Ersoy A, Ozdemir 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.
- Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* mars 2018;25(1):37-45.
- Turgal M, Selcuk I, Ozyuncu O. Pregnancy outcome of five patients with renal amyloidosis regarding familial Mediterranean fever. *Ren Fail.* mars 2014;36(2):306-8.
- Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitaine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2011;11(11):2423-31.
- Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Wechalekar AD, Venner CP, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis-importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2013;13(2):433-41.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* oct 2003;62(10):916-9.
- Mereuta OM, Baldovino S, Errichiello E, Binello GB, Restagno G, Battaglia GG, et al. Systemic AA amyloidosis as a unique manifestation of a combined mutation of TNFRSF1A and MEFV genes. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* juin 2013;20(2):122-6.
- Cabili S, Livneh A, Zemer D, Rabinovitch O, Pras M. The effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. déc 1992;28(3-4):243-4.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at

PNDS Amylose AA

presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis. déc 2014;73(12):2160-7.