

**UNIVERSITÉ DE LILLE**  
UFR3S-MÉDECINE  
Année :2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Facteurs pronostiques associés à la survie rénale et à la survie globale dans  
l'amylose AA : à propos de 56 cas issus de la cohorte régionale du Nord Pas  
de Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2025 à 16h  
au Pôle Recherche

**Par Selma KHALLAAYOUNE**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame la Professeure Marie FRIMAT**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Docteur Arnaud LIONET**

**Monsieur le Docteur Rafik MESBAH**

**Monsieur le Docteur Louis TERRIOU**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Timothée LABOUX**

---

## **AVERTISSEMENT**

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **TABLE DES MATIÈRES :**

<b>AVERTISSEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>10</b>
<b>PARTIE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE : L'Amylose AA .....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>13</b>
<b>I. Amyloses .....</b>	<b>18</b>
<b>A. Généralités et définition .....</b>	<b>18</b>
<b>B. Mécanismes moléculaires .....</b>	<b>19</b>
1. Caractéristiques biochimiques des protéines amyloïdogènes.....	19
2. La fibrillogénèse et les facteurs favorisant ce processus dynamique .....	22
3. Autres molécules associées au dépôt amyloïde .....	24
<b>C. Les différents types d'amylose systémiques .....</b>	<b>24</b>
1. Précurseurs amyloïdes et leur nomenclature (19).....	24
2. Amyloses immunoglobuliniques .....	27
3. Amyloses à transthyrétine (ATTR) : .....	28
<b>II. Méthodes diagnostiques et caractérisation des amyloses.....</b>	<b>31</b>
<b>A. Microscopie optique et coloration au Rouge Congo : la preuve histologique des dépôts d'amylose .....</b>	<b>31</b>
<b>B. Microscopie électronique .....</b>	<b>33</b>
<b>C. Caractérisation de la protéine amyloïde : diagnostic immunohistochimique et autres techniques.....</b>	<b>33</b>
1. Immuno-marquage : .....	34
2. Identification par Immunogold (immuno-électronique) : .....	36
3. Identification par méthode protéomique : .....	37
<b>D. Quel site biopsier ? .....</b>	<b>39</b>
1. Biopsie d'organe cliniquement atteint : avantages et inconvénients .....	40
2. Biopsie rectale : .....	40
3. Biopsie de graisse sous cutanée ombilicale : .....	41
4. Biopsies des glandes salivaires accessoires : .....	41
5. Biopsie ostéomédullaire : .....	42
<b>III. Amylose AA.....</b>	<b>42</b>
<b>A. Introduction .....</b>	<b>42</b>
<b>B. Épidémiologie .....</b>	<b>43</b>
<b>C. La protéine sérique amyloïde A : SAA (serum amyloid A) .....</b>	<b>45</b>
1. Structure de la SAA et gènes associés .....	45
2. Fonctions biologiques de la protéine SAA .....	50
<b>IV. Étiologies des syndromes inflammatoires chroniques .....</b>	<b>55</b>
<b>A. Infection chroniques et amylose AA.....</b>	<b>55</b>
<b>B. Maladies héréditaires auto-inflammatoires constitutionnelles.....</b>	<b>59</b>
<b>C. Maladies inflammatoires acquises .....</b>	<b>68</b>

<b>D.</b>	<b><u>Amylose AA idiopathique</u></b> .....	<b>79</b>
1.	<u>Amylose AA idiopathique et obésité morbide</u> .....	79
2.	<u>Cause « monogénique » d'amylose AA</u> .....	81
<b>E.</b>	<b><u>Synthèse des causes associées à l'Amylose AA</u></b> .....	<b>82</b>
<b>V.</b>	<b><u>Principales manifestations clinico-histologiques de l'amylose AA</u></b> .....	<b>83</b>
<b>A.</b>	<b><u>Atteinte rénale</u></b> .....	<b>83</b>
1.	<u>Manifestations cliniques principales</u> .....	83
2.	<u>Présentation histologique et corrélation histo-clinique</u> .....	86
<b>B.</b>	<b><u>Autres atteintes cliniques</u></b> .....	<b>94</b>
1.	<u>Atteinte splénique</u> .....	94
2.	<u>Atteinte hépatique</u> .....	95
3.	<u>Atteinte gastro-intestinale</u> .....	96
4.	<u>Atteinte cardiaque</u> .....	99
5.	<u>Atteinte endocrinienne</u> .....	103
6.	<u>Atteinte neurologique périphérique</u> .....	106
<b>VI.</b>	<b><u>Pronostic</u></b> .....	<b>107</b>
<b>A.</b>	<b><u>Pronostic globale</u></b> .....	<b>108</b>
<b>B.</b>	<b><u>Pronostic rénal</u></b> .....	<b>110</b>
<b>C.</b>	<b><u>Principales causes de mortalité dans l'amylose AA</u></b> .....	<b>111</b>
<b>VII.</b>	<b><u>Thérapeutiques de l'amylose AA</u></b> .....	<b>112</b>
<b>A.</b>	<b><u>Traitement étiologique</u></b> .....	<b>112</b>
1.	<u>Principes généraux</u> .....	112
2.	<u>Colchicine</u> .....	113
3.	<u>Biothérapies</u> .....	114
<b>B.</b>	<b><u>Nouvelles thérapeutiques à l'essai</u></b> .....	<b>120</b>
1.	<u>Inhibition de la fibrillogénèse amyloïde</u> .....	121
2.	<u>Promotion de la clairance des dépôts amyloïdes</u> .....	122
<b>C.</b>	<b><u>Mesures non spécifiques :</u></b> .....	<b>123</b>
1.	<u>Mesures de néphroprotection (673)</u> .....	123
2.	<u>Survie et transplantation rénale</u> .....	124

<b>PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL :</b> .....	<b>126</b>
<b>1. LISTE DES ABRÉVIATIONS (article original) :</b> .....	<b>128</b>
<b>2. ABSTRACT :</b> .....	<b>131</b>
<b>3. INTRODUCTION (article original):</b> .....	<b>133</b>
<b>4. MATÉRIELS ET MÉTHODE :</b> .....	<b>136</b>
1) Sélection des patients :	136
2) Considérations éthiques.....	136
3) Collecte des données .....	137
4) Thérapeutiques et réponse aux traitements :	141
5) Critères principaux :	141
6) Analyses statistiques .....	141
<b>5. RÉSULTATS :</b> .....	<b>143</b>
1) Caractéristiques cliniques .....	143
2) Diagnostic étiologique .....	147
3) Caractéristiques histologiques :	151
4) Données thérapeutiques .....	155
5) Survie rénale .....	156
6) Survie globale .....	158
<b>6. DISCUSSION ET CONCLUSION :</b> .....	<b>160</b>
<b>7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (ARTICLE ORIGINAL) :</b> .....	<b>170</b>
<b>8. FIGURES ET TABLEAUX :</b> .....	<b>177</b>
<b>9. ANNEXES :</b> .....	<b>192</b>
<b>10. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (revue de la littérature) .....</b>	<b>197</b>
<b>11. SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>243</b>

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS :**

### **PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE :**

#### **A. Table des figures :**

<b><u>Figure 1. Caractéristiques structurales des protéines amyloïdes.</u></b>	19
<b><u>Figure 2. Le processus de repliement protéique et ses dérégulations.</u></b>	20
<b><u>Figure 3. Les étapes clefs de la fibrillogénèse.</u></b>	23
<b><u>Figure 4a et 4b. Dépôts amyloïdes identifiés au Rouge Congo dans une section artériolaire.</u></b>	32
<b><u>Figure 5. Immunohistochimie anti-SAA positive au niveau glomérulaire</u></b>	35
<b><u>Figure 6. Immunofluorescence directe : marquage intense (+++) des dépôts amyloïdes mésangiaux, révélant des chaînes légères <math>\lambda</math>.</u></b>	35
<b><u>Figure 7.a et 7.b : Immuno-électron microscopie.</u></b>	37
<b><u>Figure 8. Exemple de microdissection laser des zones d'intérêt marquées au Rouge Congo</u></b>	38
<b><u>Figure 9. Évolution épidémiologique de la répartition des types d'amylose sur une période de 25 ans parmi les cas référés au Centre National de l'Amylose au Royaume-Uni.</u></b>	45
<b><u>Figure 10. Localisation des gènes SAA1, SAA2, SAA4 et du pseudogène SAA3P sur le bras court du chromosome 11.</u></b>	46
<b><u>Figure 11. Structure tridimensionnelle d'un monomère de SAA1.1 (PDB 4IP9) montrant ses quatre hélices alpha (numérotées 1, 2, 3, 4) avec une progression de couleur du bleu (N-terminal) au rouge (C-terminal).</u></b>	49
<b><u>Figure 12. Représentation hexamérique de la protéine SAA1.1 cristallisée, formant un complexe stable (PDB 4IP9)</u></b>	49
<b><u>Figure 13. Rôles anti-infectieux de la protéine sérique amyloïde A (SAA).</u></b>	51
<b><u>Figure 14. Étapes de la formation des dépôts amyloïdes dans l'amylose AA.</u></b>	54
<b><u>Figure 15. Diagramme circulaire illustrant l'évolution des principales causes d'amylose AA dans des études incluant plus de 100 patients).</u></b>	56
<b><u>Figure 16. Forme glomérulaire « pure ».</u></b>	87
<b><u>Figure 17. Illustration histologique de la forme vasculaire de l'amylose AA.</u></b>	89
<b><u>Figure 18. Illustration d'un infiltrat inflammatoire interstitiel.</u></b>	92
<b><u>Figure 19. Illustration d'un glomérule avec croissant fibro-cellulaire et dépôts amyloïdes.</u></b>	94
<b><u>Figure 20. Vues endoscopiques et analyses histologiques chez une patiente de 45 ans atteinte d'amylose AA secondaire à une polyarthrite rhumatoïde.</u></b>	98
<b><u>Figure 21. Forme vasculaire cardiaque de l'amylose AA en microscopie optique.</u></b>	102

**B. Table des tableaux :**

**Tableau 1. Nomenclature des 42 types d'amyloses répertoriées en 2024.** .....27

**Tableau 2. Caractéristiques des principaux types d'amylose systémique, leurs précurseurs, organes impliqués et options thérapeutiques.**.....30

**Tableau 3. Principales différences entre les techniques d'immunomarquage et la spectrométrie de masse.**.....39

**Tableau 4. Synthèse des principales maladies auto-inflammatoires associées à l'amylose AA. Ce tableau résume les caractéristiques cliniques, génétiques, épidémiologiques, la durée moyenne des crises, l'âge de début et les principaux traitements des maladies décrites dans l'introduction : FMF, CAPS, TRAPS, MKD.**.....68

**Tableau 5. Synthèse des principales étiologies de l'amylose AA, issues des données de la littérature mentionnées dans la partie IV de l'introduction.**.....82

**Tableau 6. Principales études évaluant la prévalence de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AA.**..... 100

**Tableau 7. Principales différences histologiques et corrélation clinique des principales amyloses cardiaques.**..... 103

**Tableau 8. Propositions thérapeutiques de biothérapies selon la catégorie des maladies inflammatoires chroniques associées à l'amylose AA selon Savey L, Buob D, et Delplanque M, (2023).** ..... 120

## **PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL :**

### **A. Table des figures :**

<b>Figure 1. Processus de sélection des patients: flow-chart.</b> .....	177
<b>Figure 2. Répartition des hypothèses diagnostiques initiales formulées par les cliniciens avant la réalisation de la biopsie rénale.</b> .....	180
<b>Figure 3a. Survie rénale sans IRCT de l'ensemble de la cohorte en fonction du temps en années.</b> .....	185
<b>Figure 3b. Survie rénale sans IRCTselon le groupe étiologique en fonction du temps en années.</b> .....	186
<b>Figure 4. Survie rénale sans IRCT en fonction de deux facteurs cliniques au diagnostic non pondérés : une créatininémie <math>\geq</math> 30 mg/L et/ou la présence d'une hépatosplénomégalie (HSMG) (1 point chacun).</b> ..	188
<b>Figure 5a. Survie globale de l'ensemble de la cohorte en fonction du temps en années (Kaplan-Meier).</b>	189
<b>Figure 5b. Survie globale selon les sous-groupes étiologiques en fonction du temps en années (Kaplan-Meier).</b> .....	190

### **B. Table des tableaux :**

<b>Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques au diagnostic selon l'étiologie de l'amylose AA.</b> .....	178
<b>Tableau 2. Répartition des étiologies inflammatoires sous-jacentes</b> .....	179
<b>Tableau 3a. Caractéristiques histologiques rénales des patients atteints d'amylose AA au diagnostic selon les étiologies.</b> .....	181
<b>Tableau 3b. Distribution du type et de l'intensité des infiltrats inflammatoires interstitiels.</b> .....	182
<b>Tableau 4. Synthèse des traitements administrés dans la cohorte.</b> .....	183
<b>Tableau 5. Évolution de la fonction rénale et devenir des patients à la fin du suivi.</b> .....	184
<b>Tableau 6. Facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en analyse univarié (modèle de Cox).</b> .....	187
<b>Tableau 7. Facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en analyse multivariée (modèle de Cox).</b> .....	187
<b>Tableau 8. Causes des décès selon l'étiologie de l'amylose AA.</b> .....	189
<b>Tableau 9. Facteurs associés au risque de décès en analyse univariée (Modèle de Cox).</b> .....	191
<b>Tableau 10. Facteurs associés au risque de décès en analyse multivariée (Modèle de Cox).</b> .....	191
<b>Tableau Supp S1. Panel NGS maladies auto-inflammatoires héréditaires réalisé au CHU de Lille.</b> .....	192
<b>Tableau Supp S2. Détail des étiologies et classification des patients selon le degré de certitude étiologique subjectif.</b>	193

## **ABSTRACT :**

**Contexte :** L'amylose AA est une complication rare mais redoutable des maladies inflammatoires chroniques, résultant de l'accumulation systémique du peptide amyloïde SAA, touchant préférentiellement le rein. Malgré une incidence en baisse, son pronostic reste sombre. Cette étude vise à mieux caractériser cette pathologie, et à identifier les facteurs associés à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et à la mortalité.

**Méthode :** Étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients atteints d'amylose AA confirmée histologiquement entre 2007 et 2024 dans l'ancienne région du Nord-Pas-de-Calais. Les données cliniques, biologiques, et anatomopathologiques ont été recueillies. Un modèle de Cox multivarié a permis d'identifier les facteurs indépendants associés à l'IRCT et à la mortalité.

**Résultats :** Sur la période, 56 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 68.5 ans [56.8–79.0]. L'atteinte rénale était constante au diagnostic, avec une insuffisance rénale aiguë et/ou un syndrome néphrotique dans 66.1% et 65.5% des cas, respectivement, et une protéinurie médiane à 5.85 g/g [2.47–12.0]. Des dépôts glomérulaires étaient retrouvés dans 97.8 % des 45 biopsies rénales. Après un suivi médian de 20.2 mois [2.8–50.2], 69.6 % des patients ont progressé vers l'IRCT, dont 92 % au cours de la première année. En analyse multivariée, une créatininémie  $\geq 30$  mg/L (HRa=14.36 ; IC95 % [3.12 – 66.09],  $p = 0.001$ ) et une hépatosplénomégalie (HSMG) (HRa=3.10 ; IC95 % [1.31 – 7.32],  $p = 0.01$ ) au diagnostic étaient indépendamment associées à l'IRCT. Leur combinaison permettait une stratification efficace du risque ( $p < 0.0001$ ). La mortalité atteignait également 69.6% des patients,

avec une survie médiane de 11.2 mois [2.6–40.4], et était significativement associée à l'âge (HRa=1.05 ; IC95 % [1.02–1.08] ; p=0.001) et au syndrome néphrotique au diagnostic (HRa=3.45 ; IC95% [1.61–7.39] ; p=0.001).

**Conclusion** : L'amylose AA demeure une pathologie grave, marquée par un pronostic défavorable. La diversité des présentations et des étiologies sous-jacentes rend le diagnostic complexe, et retarde souvent la prise en charge thérapeutique. Combinant la sévérité de l'insuffisance rénale et la présence d'une HSMG au diagnostic, nous proposons une ébauche de score pronostic simple, utilisable « au lit du malade », pouvant potentiellement aider à guider la prise en charge thérapeutique. Ce dernier mériterait d'être validé de manière prospective.

**PARTIE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

**L'Amylose AA**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS :

- **A $\beta$ 2M** : Amylose à  $\beta$ 2-microglobuline
- **AA** : Amylose AA (amyloïde A, *amyloid associated*)
- **AApoAI** : Amylose à apolipoprotéine A-I
- **AApoAII** : Amylose à apolipoprotéine A-II
- **AApoAIV** : Amylose à apolipoprotéine A-IV
- **AApoCIII** : Amylose à apolipoprotéine C-III
- **ACAT** : Acyl-CoA cholesterol acyltransferase
- **ACG** : Artérite à cellules géantes (ex: maladie de Horton)
- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AJI** : Arthrite juvénile idiopathique
- **AL** : Amylose à chaîne légère d'immunoglobuline
- **ALECT2** : Amylose à Leucocyte chemotactic factor-2
- **AM** : Acidurie mévalonique
- **APP** : Amyloid precursor peptide (protéine précurseur du  $\beta$  amyloïde)
- **APrP** : Amylose à protéine prion
- **ARAI** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- **ATau** : Amylose à protéine Tau
- **ATTR** : Amylose à transthyrétine
- **ATTRm** : Amylose à transthyrétine mutée (héréditaire)
- **ATTRwt** : Amylose à transthyrétine wild-type (acquise)
- **A $\alpha$ Syn** : Amylose à alpha-synucléine
- **A $\beta$**  : Amylose à protéine bêta-amyloïde
- **BASDAI** : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- **BGSA** : Biopsie de glandes salivaires accessoires

- **BGSO** : Biopsie de graisse sous-cutanée ombilicale
- **BK** : Bacille de Koch (tuberculose)
- **BMI** : Body mass index
- **BOM** : Biopsie ostéo-médullaire
- **CAPS** : Syndrome périodique associé à la cryopyrine/cryopyrinopathies (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome*)
- **CBP** : Carcinomes broncho-pulmonaires
- **CINCA** : Syndrome chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire (*Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome*)
- **CPHPC** : Carboxy Pyrrolidone Hexanoyl Pyrrolidone Carboxylic Acid
- **CRCC** : Carcinome rénale à cellules claires
- **CRP** : Protéine C-réactive (*C-Reactive Protein*)
- **DDB** : Dilatation des bronches
- **DFG** : Débit de filtration glomérulaire
- **DMARDs** : Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
- **ENMG** : Électroneuromyogramme
- **ETT** : Échographie transthoracique
- **EULAR** : *European Alliance of Associations for Rheumatology*
- **FCAS** : Urticaire familiale au froid (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
- **FIAT** : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
- **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale
- **GNNEC** : Glomérulonéphrite nécrosante extra-capillaire
- **HCQ** : Hydroxychloroquine
- **HDL** : Lipoprotéines de haute densité (*High Density Lipoprotein*)
- **HES** : Hématoxyline-Éosine-Safran
- **HHV-8** : Herpès virus humain type 8
- **HIDS** : Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D (Hyper-IgD Syndrome)

- **HR** : Hazard-ratio
- **HS** : Héparane sulfates
- **HSMG** : Hépatosplénomégalie
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **HTO** : Hypotension orthostatique
- **HVG** : Hypertrophie ventriculaire gauche
- **IC95%** : Intervalle de confiance à 95 %
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **IEM** : Immuno-électron microscopie
- **IF** : Immunofluorescence
- **IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IHC** : Immunohistochimie
- **IL-1 $\beta$**  : Interleukine 1  $\beta$ éta
- **IL-2** : Interleukine 2
- **IL-6** : Interleukine 6
- **IL-6R** : Récepteur de l'interleukine 6
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **IRA** : Insuffisance rénale aiguë
- **IRC(T)** : Insuffisance rénale chronique (terminale)
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **JAK-2** : Janus kinase 2
- **KDIGO** : *Kidney Disease Improval Global Outcomes*
- **LCDD** : Maladie de dépôts de chaînes légères (*Light-Chain Deposition Disease*)
- **MAI** : Maladies auto-inflammatoires héréditaires
- **MAPK** : Protéine-kinases activées par mitogène (*Mitogen-Activated Protein Kinases*)
- **MB** : Maladie de Behçet

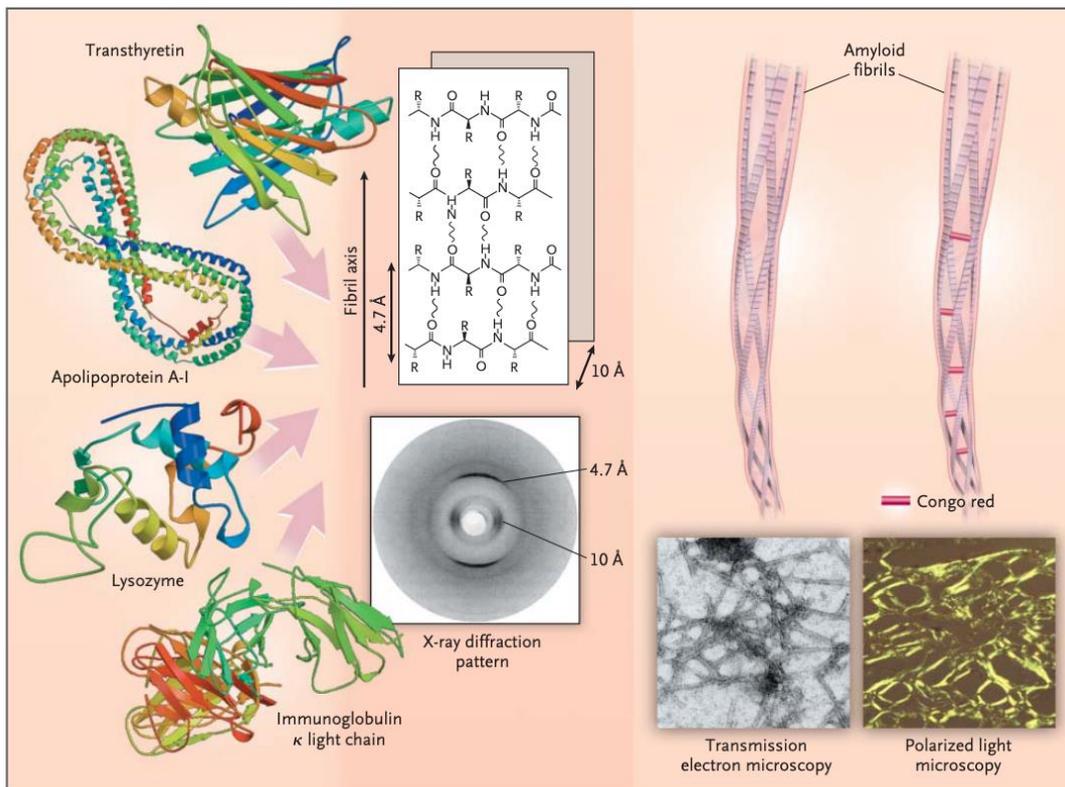
- **MBG** : Membrane basale glomérulaire
- **MC** : Maladie de Crohn
- **ME** : Microscopie électronique
- **MGUS** : Gammapathie de signification indéterminée (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)
- **MICI** : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- **MKD** : Déficit en mévalonate kinase (Mevalonate Kinase Deficiency)
- **MS** : Spectrométrie de masse (mass spectrometry)
- **MSA** : Maladie de Still de l'Adulte
- **MTX** : Méthotrexate
- **MVK** : Mévalonate kinase
- **MWS** : Syndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells Syndrome*)
- **nCEH** : Neutral cholesterol ester hydrolase
- **NEJM** : *New England Journal of Medicine*
- **NFκB** : Facteur nucléaire kappa-B (*nuclear factor-kappa B*)
- **NGS** : Séquençage de haut débit (*Next Generation Sequencing*)
- **NLRP3** : NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
- **NOMID** : Maladie inflammatoire multisystémique d'apparition néonatale (Neonatal Onset Multisystem autoInflammatory Disease)
- **NT-pro-BNP** : N-terminal pro-brain natriuretic peptide
- **NTA** : Nécrose tubulaire aiguë
- **NTIA** : Néphrite tubulo-interstitielle aiguë
- **PBH** : Ponction biopsie hépatique
- **POIC** : Pseudo-obstruction intestinale chronique
- **PPR** : Pseudo-polyarthrite rhizomélique
- **PR** : Polyarthrite rhumatoïde
- **PRR** : Pattern recognition receptor

- **RBP4** : Retinol binding protein 4
- **RCH** : Rectocolite hémorragique
- **RR** : Risque relatif
- **SAA** : Protéine sérique amyloïde A (Serum amyloid A)
- **SAM** : Syndrome d'activation macrophagique
- **SAP** : Composant P amyloïde (Serum Amyloid P)
- **SGLT2** : Sodium-glucose cotransporteurs de type II (*sodium-glucose transports protein 2*)
- **SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise
- **SIV** : Septum interventriculaire
- **SNC** : Système nerveux central
- **SpA** : Spondylarthropathie inflammatoire
- **STAT3** : Signal transducer and activator of transcription 3
- **TCZ** : Tocilizumab
- **Th1** : Lymphocytes T *helpers* de type 1
- **TLR** : Toll like receptors
- **TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumoral alpha (*Tumor Necrosis Factor alpha*)
- **TRAPS** : Syndrome périodique associé au récepteur 1A du facteur de nécrose tumoral (*Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*)
- **TTR** : Transthyrétine
- **VEXAS** : Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory, Somatic
- **VHB** : Hépatite B
- **VHC** : Hépatite C
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

# I. Amyloses

## A. Généralités et définition

Les amyloses systémiques sont des maladies rares, avec une incidence mondiale estimée à environ 1/100 000 personnes (1). Elles font parties d'un vaste groupe de pathologies dont le point commun est une accumulation de protéines en feuillets bêta-plissés insolubles, généralement dans le domaine extracellulaire de différents organes (2,3), entraînant une dysfonction de ces derniers, pouvant conduire à une issue fatale, en particulier quand le cœur ou les reins sont impliqués (4). Ce processus a été décrit pour la première fois au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle par *Rudolf Virchow*, qui a proposé le terme « amyloïde » issu du monde botanique, signifiant amidon ou cellulose, pour décrire ces dépôts de matériel amorphe qu'il observait dans certains foies issus de séries d'autopsies (5). Ces dépôts partagent des caractéristiques biochimiques et ultrastructurales communes, notamment comme leur capacité de biréfringence de la lumière polarisée après coloration au Rouge Congo (2). A ce jour, 42 protéines ont été identifiées comme des précurseurs potentiels aux dépôts amyloïdes chez l'Homme (2,6,7).



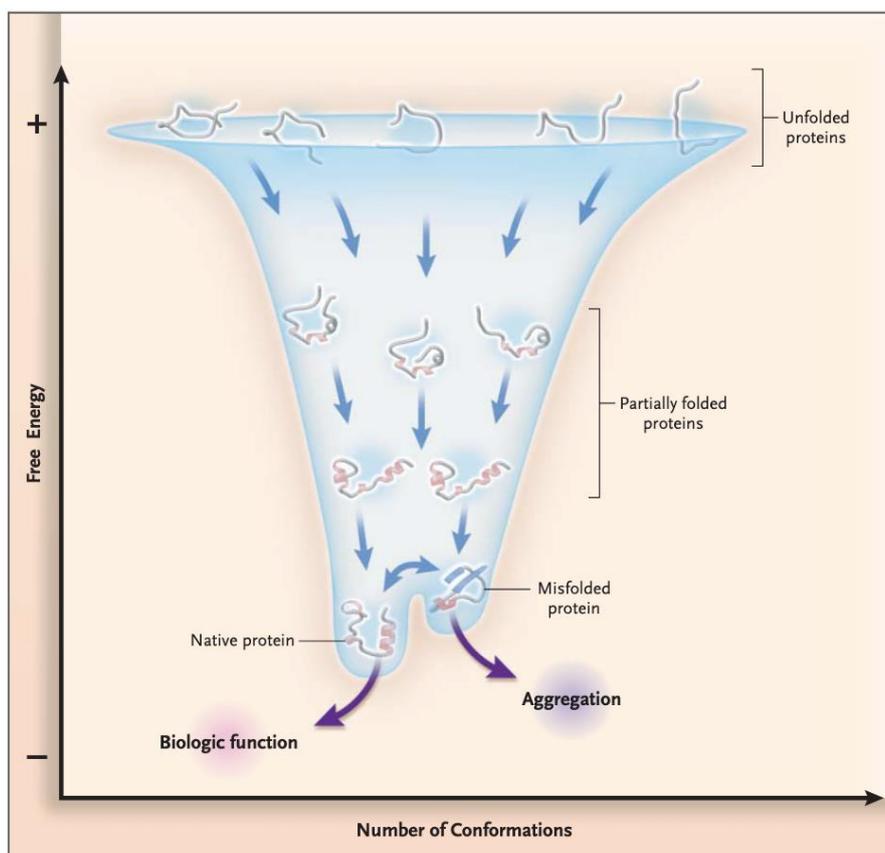
**Figure 1. Caractéristiques structurales des protéines amyloïdes, selon Merlini G, Bellotti V. « Molecular Mechanisms of Amyloidosis », N Engl J Med, 2003 (2).** À gauche, exemples de précurseurs amyloïdes dans leur structure tridimensionnelle (ici de haut en bas, la transthyrétine, l'apolipoprotéine-1, le lysozyme et enfin une chaîne légère Kappa d'immunoglobuline). Au milieu il s'agit, de leur conformation structurale secondaire en feuillets  $\beta$  plissés bien caractérisée par le diagramme de diffraction des rayons X de ces feuillets. L'ensemble de ces polypeptides constitués de feuillets  $\beta$  adjacents s'assemblent pour former un protofilament. À droite en haut, on distingue de nombreux protofilaments enroulés les uns aux autres pour former une fibrille amyloïde avec un diamètre caractéristique de 7,5 à 10 nm visible en microscopie électronique (en bas à gauche). Cette conformation ultrastructurale de la fibrille amyloïde permet l'intercalation régulière du colorant Rouge Congo conférant aux protéines amyloïdes, la propriété diagnostique de biréfringence vert-pomme en lumière polarisée (en bas, à droite).

## B. Mécanismes moléculaires

### 1. Caractéristiques biochimiques des protéines amyloïdogènes

Il est désormais bien établi, sur la base de données expérimentales, que toute protéine, qu'elle soit repliée ou intrinsèquement désordonnée, possède la capacité de former des fibrilles amyloïdes *in vitro* sous certaines conditions physico-chimiques favorables (8). Cependant, seules quelques protéines sont responsables *in vivo* d'amylose systémique

chez l'Homme. Cette pathologie découle de la capacité de certaines protéines natives à adopter une structure secondaire dominée par des feuillets bêta-plissés antiparallèles, où les extrémités N- et C-terminales pointent dans des directions opposées. Ce phénomène est étroitement lié au repliement physiologique des protéines, qui, dans le cytoplasme, suit une voie « en entonnoir ». Cette dernière génère des intermédiaires conformationnels capables de fusionner pour former une espèce finale pathologique, la protéine amyloïde, responsable des dépôts tissulaires caractéristiques (2,9).



**Figure 2. Le processus de repliement protéique et ses dérégulations.**

Cette figure illustre le processus de repliement des protéines, représenté comme un entonnoir énergétique. Les polypeptides nouvellement synthétisés commencent sous forme de chaînes non repliées, caractérisées par un niveau élevé d'énergie libre et une grande diversité conformationnelle. Au cours de leur repliement, ces protéines adoptent des états intermédiaires partiellement repliés, guidées vers leur conformation native, qui correspond à leur état le plus stable sur le plan énergétique. En cas de déséquilibre énergétique, notamment par excès d'entropie (caractérisé par une conformation aléatoire), les protéines peuvent adopter une conformation aberrante et former des agrégats amyloïdes. Source: Merlini G, Bellotti V. « Molecular Mechanisms of Amyloidosis », *N Engl J Med*, 2003 (2).

En adoptant une conformation en feuillets bêta-plissés, ces protéines génèrent des fibrilles amyloïdes pathogènes, caractérisées par leur hydrophobicité, leur insolubilité et leur résistance à la protéolyse (10). Les principaux mécanismes physiopathologiques propres à certaines protéines précurseurs, qui conduisent au développement de la majorité des amyloses peuvent être regroupés en quatre catégories principales (11) :

- 1) Capacité intrinsèque de certaines protéines à adopter une conformation amyloïde : Certaines protéines possèdent une prédisposition naturelle à se replier en structures amyloïdes pathologiques. Cette tendance est souvent amplifiée par le vieillissement. Exemple : l'amylose sénile, dans laquelle la transthyrétine (TTR) normale acquiert une capacité à former des fibrilles amyloïdes.
- 2) Excès de production pathologique d'une protéine favorisant son agrégation : Une surproduction de protéines peut mener à leur accumulation et à la formation de fibrilles amyloïdes. Exemple : la protéine sérique amyloïde A (SAA) dans les syndromes inflammatoires chroniques (12).
- 3) Remaniement protéolytique des protéines précurseurs : Ce mécanisme implique un clivage protéolytique, exposant des régions amyloïdogènes normalement enfouies dans la structure native de la protéine. Exemples : La protéine précurseur du bêta-amyloïde (APP) dans la maladie d'Alzheimer. Dans l'amylose AA, le clivage protéolytique de la SAA expose une région N-terminale amphipathique, qui interagit avec les lipoprotéines de haute densité (HDL), facilitant la formation de fibrilles amyloïdes (13).
- 4) Modification héréditaire de la séquence primaire des protéines : Une mutation ponctuelle dans la séquence protéique peut altérer la stabilité et favoriser la formation

d'agrégats amyloïdes. Exemples : L'amylose ATTR (à transthyréline) héréditaire liée à des mutations de la transthyréline.

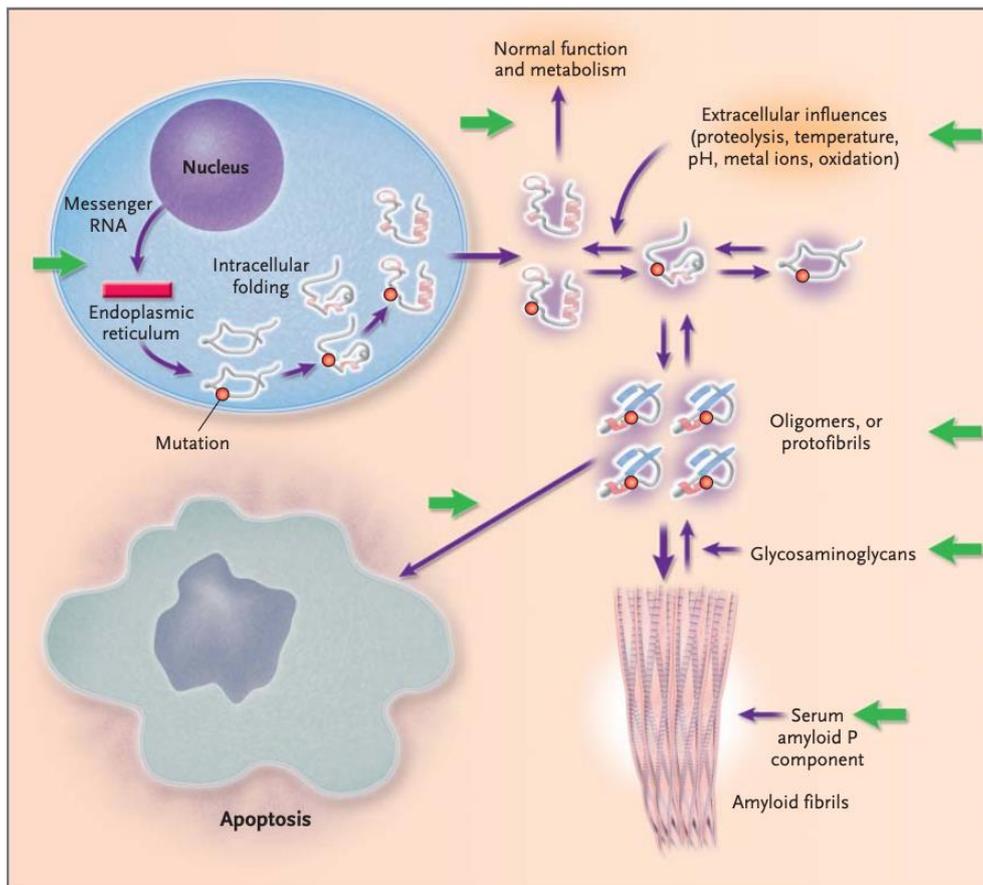
Ces mécanismes de fibrillogenèse ou d'amyloïdogenèse peuvent agir indépendamment ou de manière synergique, expliquant ainsi la diversité clinique et biologique de ces pathologies.

## 2. La fibrillogenèse et les facteurs favorisant ce processus dynamique

Bien que la stabilité protéique soit un facteur clé dans la fibrillogenèse, elle est probablement insuffisante, à elle seule, pour conférer aux précurseurs amyloïdes cette capacité de repliement aberrant. Cela suggère l'intervention d'autres facteurs physico-chimiques, tels que :

- La présence de protéines électriquement chargées : elles peuvent agir comme des barrières structurelles via des forces répulsives (14).
- Un pH acide : il favorise des conditions propices à l'agrégation.
- Une température élevée : elle peut dénaturer les protéines, facilitant leur autoagrégation.
- Les phénomènes d'oxydation cellulaire : ils altèrent les protéines et peuvent déclencher leur agrégation.
- Une protéolyse limitée : elle laisse des protéines partiellement dégradées susceptibles de s'agréger.
- La présence d'ions métalliques ou d'osmolytes : par exemple, l'urée, à des concentrations retrouvées dans la médullaire interne rénale favorise la formation de fibrilles amyloïdes (15).

À l'échelle intracellulaire, les oligomères ou protofibrilles amyloïdes peuvent induire une toxicité cellulaire en activant des mécanismes qui déclenchent l'apoptose des cellules cibles. Ces oligomères sont souvent plus toxiques que les fibrilles matures, car ils interagissent directement avec la membrane cellulaire, provoquant des perturbations fonctionnelles de certains processus intracellulaires (16).



**Figure 3. Les étapes clés de la fibrillogénèse.** Les chaînes polypeptidiques nouvellement synthétisées subissent un repliement dans le réticulum endoplasmique, suivi d'un contrôle qualité intracellulaire avant d'être sécrétées. Dans l'environnement extracellulaire, les protéines mutées peuvent passer d'un état totalement replié à un état partiellement replié, favorisant la formation de molécules mal repliées. Ces molécules présentent une forte propension à s'auto-agréger pour former des oligomères ou protofibrilles, sous l'influence de facteurs environnementaux (pH acide, température élevée, ions métalliques, oxydation, protéolyse limitée). Les protofibrilles peuvent ensuite s'organiser en fibrilles amyloïdes matures, notamment sous l'action de glycosaminoglycans et de la composante amyloïde sérique P. Ces agrégats fibrillaires peuvent entraîner une toxicité cellulaire en activant des mécanismes d'apoptose dans les tissus cibles. Les flèches vertes indiquent les étapes ou cibles potentielles d'intervention thérapeutique. (Source : Merlini G, Bellotti V. « Molecular Mechanisms of Amyloidosis », *N Engl J Med*, 2003 (2)).

### 3. Autres molécules associées au dépôt amyloïde

Les fibrilles amyloïdes partagent un motif universel, le composant amyloïde P (Serum Amyloid P component ou SAP), une glycoprotéine appartenant à la famille des pentraxines. Cette glycoprotéine, hautement résistante à la protéolyse, contribuerait à protéger les fibrilles amyloïdes contre la dégradation, indépendamment de la nature du précurseur amyloïde (17). En outre, les protéoglycanes, telles que les héparanes sulfates (HS), sont fréquemment associés aux dépôts amyloïdes. Associés à d'autres glycoaminoglycanes, ils pourraient jouer un rôle d'échafaudage en facilitant les phases initiales de la nucléation des fibrilles. Ils pourraient également intervenir dans le ciblage tissulaire, influençant la localisation des dépôts amyloïdes (18,19).

### C. Les différents types d'amylose systémiques

Selon le précurseur protéique, 42 types d'amyloses ont été répertoriées chez l'Homme dans la dernière version (2024) de la nomenclature établie par le Comité de la Société Internationale des Amyloses. Parmi ceux-ci, 19 sont associés à des dépôts systémiques, tandis que 4 types présentent des dépôts pouvant être à la fois localisés et systémiques, comme illustré dans le **Error! Reference source not found.** (19).

#### 1. Précurseurs amyloïdes et leur nomenclature (19)

La première classification s'appuyant sur les précurseurs amyloïdes proposée par la Société Internationale des Amyloses remonte à 1974 à Helsinki en Finlande (20). À l'époque, seuls deux précurseurs protéiques amyloïdes avaient été identifiés :

- Les chaînes légères d'immunoglobulines, responsables d'amylose à chaîne légère d'immunoglobuline (AL).

- La protéine SAA, responsable de l'amylose AA (appelée aussi à l'époque amylose « réactionnelle » (20)).

Depuis, cette nomenclature est régulièrement mise à jour pour inclure les nouveaux précurseurs identifiés, en grande partie grâce aux progrès des méthodes d'analyse des dépôts amyloïdes, particulièrement développées au cours des deux dernières décennies. Dans cette classification, toutes les protéines structurales retrouvées dans les fibrilles amyloïdes ou leurs dérivés sont désignées selon une forme abrégée :

- La lettre A (pour "amyloïde") précède un suffixe identifiant la nature du précurseur.
- Par exemple :
  - AL : Protéine dérivée des chaînes légères d'immunoglobulines.
  - ATTR : Protéine dérivée de la transthyrétine.

Cette nomenclature fournit également des informations sur :

- La nature localisée ou systémique des dépôts amyloïdes.
- Le caractère acquis ou héréditaire du précurseur amyloïde.
- Les principaux organes cibles des dépôts fibrillaires selon le type d'amylose (21).

Actuellement, neuf protéines amyloïdogènes peuvent être responsables d'une amylose dans leurs formes acquises ou héréditaires (19):

- Chaînes légères d'Ig (AL)
- Sérum amyloïde A (AA),
- Transthyrétine (ATTR),
- $\beta$ 2-microglobuline (A $\beta$ 2M),
- Apolipoprotéine A-IV (ApoAIV),
- Protéine bêta-amyloïde (A $\beta$ ),
- Protéine alpha-synucléine (A $\alpha$ Syn),

- Protéine prion (APrP),
- Protéine Tau (ATau).

Parmi ces protéines, seules les cinq premières sont impliquées dans des dépôts amyloïdes affectant le rein (19). La version la plus récente de cette nomenclature a été publiée le 27 mai 2024 lors du 19<sup>e</sup> Symposium des Amyloses, organisé par le Comité de la Nomenclature à Rochester, Minnesota (USA) (**Error! Reference source not found.**) (19).

**Tableau 1. Nomenclature des 42 types d'amyloses répertoriées en 2024.** (Source : Buxbaum et al. (19)).

Fibril protein	Precursor protein	Systemic or localised	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, H	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S*	A	Heart mainly in males, lung, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, kidneys, leptomeninges
Aβ2M	β2-microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-microglobulin, variants	S	H	ANS, tongue, heart
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, heart, gastrointestinal
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, variant	S	H	Heart, kidney
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	Kidney
				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, variants	L	H	CNS
AaSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
	α-Synuclein, variant	L	H	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
	Tau, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ATMEM106B	Transmembrane 106B (TMEM106B)	L	A	Frontotemporal lobar degeneration diseases
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumours
		S	A	Kidney
AIAPP	Islet amyloid polypeptide***	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANP	Atrial natriuretic peptide	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, ageing pituitary
ASom	(Pro)somatostatin	L	A	Somatostatinomas
AGluc	Glucagon	L	A	Glucagonomas
APTH	Parathyroid hormone	L	A	Parathyroid tumours, Ageing parathyroid glands
AIns	Insulin	L	A	latrogenic, local injection
AEnf	Enfuvirtide	L	A	latrogenic, local injection
AGLP1	Glucagon-like peptide 1 analog	L	A	latrogenic, local injection
AIL1RAP	Interleukin-1 receptor antagonist protein	S, L	A	latrogenic, local injection
ASPC****	Lung surfactant protein	L	A	Lung
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin (MFG-E8)	L	A	Ageing aorta, media, elastic arteries
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumours
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
ACatK*****	Cathepsin K	L	A	Tumor associated
AEFEMP1*****	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1)	L	A	Veins Ageing associated-

## 2. Amyloses immunoglobuliniques

L'amylose immunoglobulinique est la forme d'amylose la plus fréquemment diagnostiquée dans le monde, avec une incidence annuelle estimée entre 6 et 14 cas/millions d'habitants/an (22,23). Cette variété d'amylose représente environ 70% de toutes les amyloses, en dehors des amyloses à TTR non mutée (amylose cardiaque à transthyrétine sauvage). On estime le nombre de nouveaux cas en France à 12.5 cas par million d'habitants, soit environ 700 nouveaux cas par an (24). La forme la plus fréquente d'amylose

immunoglobulinique est de loin l'amylose AL, secondaire à l'accumulation des chaînes légères (L pour « light ») d'immunoglobulines (Ig). Dans environ  $\frac{3}{4}$  des cas, il existe une prédominance Lambda (25,26). La fibrillogénèse est influencée plus par la nature physico-chimique de la chaîne légère plus que par la masse tumorale (27). Cet excès de chaînes est le fruit d'une dyscrasie plasmocytaire monoclonale, souvent de faible masse tumorale (28). L'amylose AL est grave, avec un pronostic fortement dépendant de l'étendue et des localisations des dépôts (29,30). L'atteinte cardiaque, majoritairement sous forme de cardiomyopathie restrictive, concerne environ 75 % des patients et impacte significativement leur devenir (31). Ainsi, le principal score pronostic, proposé par la Mayo Clinic, stratifie les patients selon le NT-pro-BNP et la troponinémie au diagnostic (32). L'atteinte rénale est fréquente (53-67%), souvent marquée par une protéinurie de rang néphrotique et une insuffisance rénale sévère (33,34). Bien que le pronostic ait longtemps été défavorable, les avancées thérapeutiques récentes, notamment les immuno-chimiothérapies modernes, avec ou sans intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ont significativement amélioré l'évolution des patients diagnostiqués précocement (35).

### 3. Amyloses à transthyréline (ATTR) :

La transthyréline (TTR), ou pré-albumine, est une protéine circulante synthétisée par le foie, impliquée dans le transport de certaines protéines (hormones thyroïdiennes, complexe rétinol-RBP4 (« *retinol binding protein 4* »)...) (50). Sous l'effet de mutations génétiques ou du vieillissement, la TTR peut se dissocier en sous-unités instables, s'agrégeant ensuite en fibrilles amyloïdes (37). L'amylose ATTR, principale cause de cardiomyopathie amyloïde, se présente sous la forme de deux entités distinctes : une forme héréditaire et une forme non mutée, dite « sénile » (36).

### *a) Amylose à transthyrétine mutée*

Première cause d'amylose héréditaire, cette forme autosomique dominante est causée par la présence de mutations dans le gène *TTR*, situé sur le chromosome 18 (38). Initialement décrite en 1952, cette pathologie est à l'origine d'une neuropathie familiale périphérique avec atteinte dysautonomique, avec un cluster familial dans les régions issues du Nord du Portugal, ce qui lui a valu son nom initial « d'amylose portugaise » (39). Depuis la première description, d'autres zones endémiques ont été identifiées, notamment au Japon et en Suède (40–42). De nos jours, plus de 130 mutations pathogènes ont été identifiées - la plus fréquente, étant la V30M, retrouvé chez environ 1 individu sur 500 dans certaines régions du Portugal (43) - responsables d'un phénotype clinique différent selon le type de mutation et d'un âge variable au diagnostic (44). Certaines mutations sont responsables d'un tableau clinique dominé par l'atteinte neurologique périphérique, alors que d'autres sont associées à un tableau de cardiomyopathie au premier plan (45). L'âge médian au diagnostic est de 39 ans, souvent plus précoce en cas d'antécédents familiaux (40).

### *b) Amylose à transthyrétine non mutée*

Également appelée amylose sénile, cette forme touche principalement les hommes après 60 ans, avec une prévalence augmentant avec l'âge (46,47). Elle est fréquemment sous-diagnostiquée, bien qu'elle constitue une cause majeure d'insuffisance cardiaque chez le sujet âgé (46). Le syndrome du canal carpien, fréquemment bilatéral, précédant souvent de 5 à 10 ans le diagnostic, est un indicateur fréquent (48). L'atteinte neurologique est à l'inverse de l'ATTR mutée rare, et quand présente peu symptomatique (38). Une synthèse de ces principaux types d'amyloses est proposée **Tableau 2**.

**Tableau 2. Caractéristiques des principaux types d'amylose systémique, leurs précurseurs, organes impliqués et options thérapeutiques.** Ce tableau résume les principaux types d'amyloses systémiques, classés selon leur précurseur amyloïde et leur origine (acquise ou héréditaire). La colonne "Fréquence" reflète la proportion de chaque type d'amylose dans une cohorte de 16 175 patients analysés par spectrométrie de masse (LC-MS). (Source : Tableau élaboré par l'auteur à partir des données disponibles dans la littérature, notamment Dasari et al. (25)).

Type d'amylose	Transmission	Proportion (% , N)	Pathologie sous-jacente	Protéine précurseur	Organes affectés	Traitements
AL	Acquise	≈ 60% (N= 9,542)	Dyscrasie plasmocytaire (MGUS++, myélome multiple...)	Chaîne légère monoclonal Ig (lambda ++)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coeur (+++)</li> <li>• Reins (+++)</li> <li>• Foie (++)</li> <li>• SNP (+)</li> <li>• Tube digestif (++)</li> </ul>	Immunochimiothérapie +/- autogreffe de CSH
ATTRwt	Acquise	≈ 21% (N=3,397)	Âge avancé, sexe masculin ?	TTR (pré-albumine) sauvage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coeur (+++)</li> <li>• Canal carpien (++)</li> </ul>	Stabilisateur TTR (Tafamidis)/ARNi (Patisaran)
ATTRv	Héréditaire (AD)	≈ 7% (N= 1,203)	Mutation héréditaire du gène <i>TTR</i> (V30M++)	TTR (pré-albumine) mutée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coeur (++)</li> <li>• SNP (+++)</li> </ul>	Stabilisateur TTR ou ARNi/Transplantation hépatique (mutation V30M++)
AA	Acquise	≈ 3% (N= 463)	Pathologies inflammatoires chroniques (PR, FMF, tuberculose...)/ Mutation activatrice promoteur gène <i>SAA1</i>	SAA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reins (+++)</li> <li>• Foie/rate (++)</li> <li>• Tube digestif (++)</li> <li>• Coeur (+/-)</li> </ul>	Traitement de la pathologie sous-jacente
AFib	Héréditaire (AD)	≈ 0,4% (N = 71)	Mutation de la chaîne A $\alpha$ du fibrinogène	Chaîne A $\alpha$ fibrinogène	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reins systématique (+++)</li> <li>• Foie (+/-)</li> </ul>	Suppléance/transplantation rénale

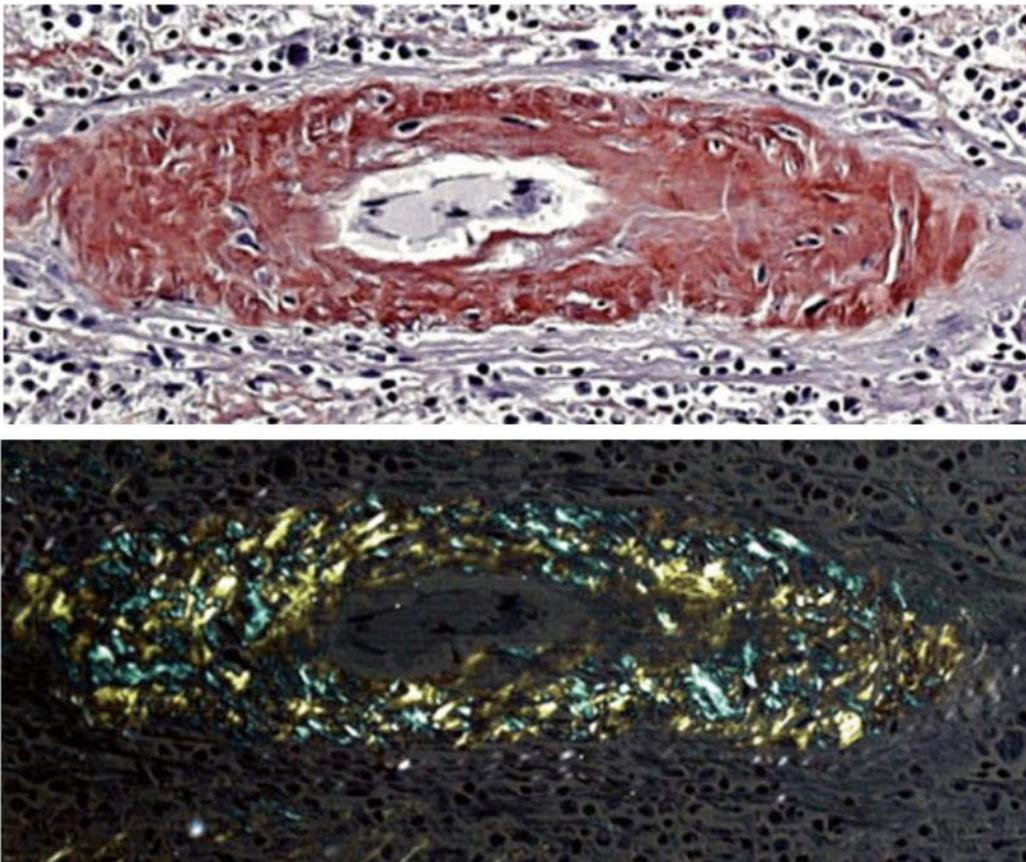
**Abréviations :** **AL** : Amylose AL ; **ATTRwt** : Amylose à transthyréline non mutée ; **ATTRv** : Amylose à transthyréline mutée (héréditaire) ; **AA** : Amylose AA ; **AFib** : Amylose à chaîne alpha du fibrinogène A ; **AD** : Autosomique dominante ; **CSH** : Cellules souches hématopoïétiques ; **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale ; **Ig** : immunoglobuline ; **MGUS** : Monoclonal gammopathy of undetermined significance ; **SAA** : Serum amyloid A ; **SNP** : Système nerveux périphérique ; **TTR** : transthyréline (pré-albumine).

## II. Méthodes diagnostiques et caractérisation des amyloses

### A. Microscopie optique et coloration au Rouge Congo : la preuve histologique des dépôts d'amylose

Le diagnostic d'amylose repose principalement sur l'examen histologique, à l'exception de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) mutée et héréditaire (pour laquelle le diagnostic peut être posé sur la base de critères radiologiques et biologiques) (49). Les dépôts amyloïdes partagent des caractéristiques morphologiques communes, indépendamment de l'organe ou de la nature de la protéine amyloïde. En coloration Hématoxyline-Éosine-Safran (HES), ces dépôts apparaissent amorphes, anhistes et faiblement éosinophiles. Cet aspect n'est absolument pas spécifique (exemple : fibrose) (50). La confirmation de la nature amyloïde d'un dépôt extracellulaire nécessite l'utilisation de la coloration au Rouge Congo, actuellement considérée comme la méthode de référence (21). Ce colorant met en évidence les dépôts amyloïdes sous forme de structures rouges briques en lumière ordinaire et de dépôts vert-pomme ou jaune-vert pathognomoniques en lumière polarisée (**Figure 4a et b**), grâce à leur biréfringence caractéristique (21,51,52). D'autres colorants ont été utilisés par le passé, comme la Thioflavine T, colorant se liant également aux structures riches en feuillets  $\beta$ . Bien que très sensible, cette technique est moins utilisée de nos jours du fait de son manque de spécificité (21,52,53). Bien que considéré comme le *gold standard*, le Rouge Congo peut, dans de rares cas, manquer de détecter certains dépôts amyloïdes, en particulier lorsqu'ils sont de très petite taille ou lorsque les coupes histologiques sont excessivement fines (54). De plus, le Rouge Congo peut également marquer certaines structures non amyloïdes, telles que la *lamina* élastique des artérioles, les polynucléaires

éosinophiles ou les cylindres myélomateux (54). Toutefois, ces structures, bien que colorées, demeurent blanches en lumière polarisée, permettant ainsi de les distinguer des dépôts amyloïdes (21). Enfin, une rigueur technique est indispensable lors de la réalisation de cette coloration : une application excessive du colorant peut entraîner des faux positifs, tandis qu'une coloration ancienne peut générer des faux négatifs (55).



**Figure 4a et 4b.** Dépôts amyloïdes identifiés au Rouge Congo dans une section artériolaire.

**(4a)** (en haut) : Image en microscopie optique, montrant des dépôts amyloïdes colorés en rouge brique après une coloration au Rouge Congo.

**(4b)** (en bas) : Biréfringence caractéristique des dépôts amyloïdes (vert-pomme et jaune-vert) observée en lumière polarisée. (Source : Picken et al., 2015 (21)).

## B. Microscopie électronique

La microscopie électronique (ME) est fréquemment employée en complément de la microscopie optique dans le diagnostic de l'amylose, même si elle n'est pas indispensable à l'établissement du diagnostic. En ultrastructure, les dépôts amyloïdes se manifestent sous la forme d'un agencement structuré de fibrilles rectilignes, enchevêtrées mais non branchées (51). Ces fibrilles, dépourvues de lumière centrale individualisable, rappellent l'aspect d'un « paquet d'épingles jetées à terre ». Leur diamètre moyen est d'environ 10 nm, avec une variation comprise entre 8 et 12 nm (51). Bien que cet aspect fibrillaire soit caractéristique des dépôts amyloïdes, il ne leur est pas spécifique. D'autres néphropathies glomérulaires peuvent également présenter des dépôts fibrillaires organisés, notamment la glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde (polytypique) et la glomérulonéphrite immunotactoïde (monotypique) (56).

## C. Caractérisation de la protéine amyloïde : diagnostic immunohistochimique et autres techniques.

Après la mise en évidence des dépôts amyloïdes, l'étape suivante consiste à déterminer précisément la nature de la protéine (57). Au cours des trois dernières décennies, les méthodes de typage des amyloses ont considérablement évolué. Les premières approches, telles que le prétraitement au permanganate de potassium, se sont révélées peu informatives et ont progressivement été remplacées par des techniques plus performantes (54,58) :

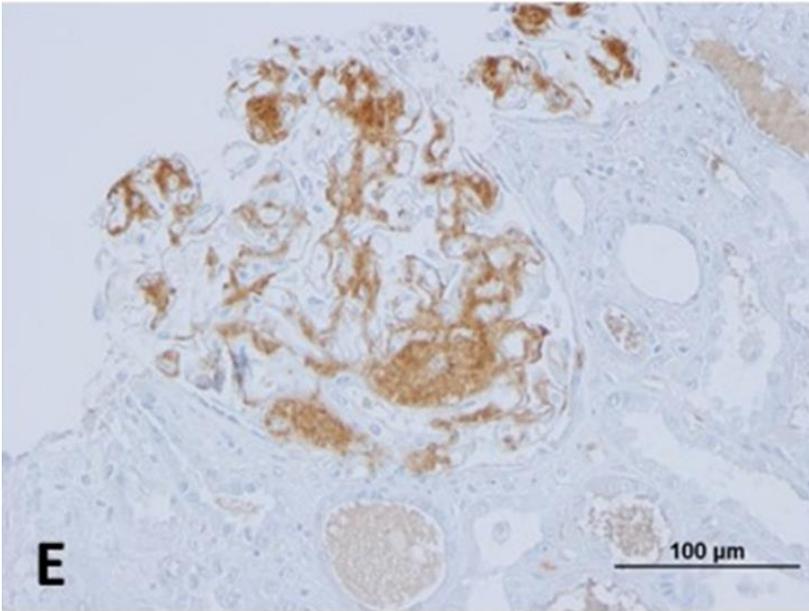
- Immunohistochimie (IHC) et immunofluorescence (IF) (58) : Ces techniques reposent sur l'utilisation d'anticorps spécifiques pour détecter la protéine amyloïdogène. Bien que largement employées et performantes, elles peuvent

présenter des limites en termes de sensibilité et de spécificité, en particulier lorsque la qualité des échantillons est altérée, notamment par le processus de fixation.

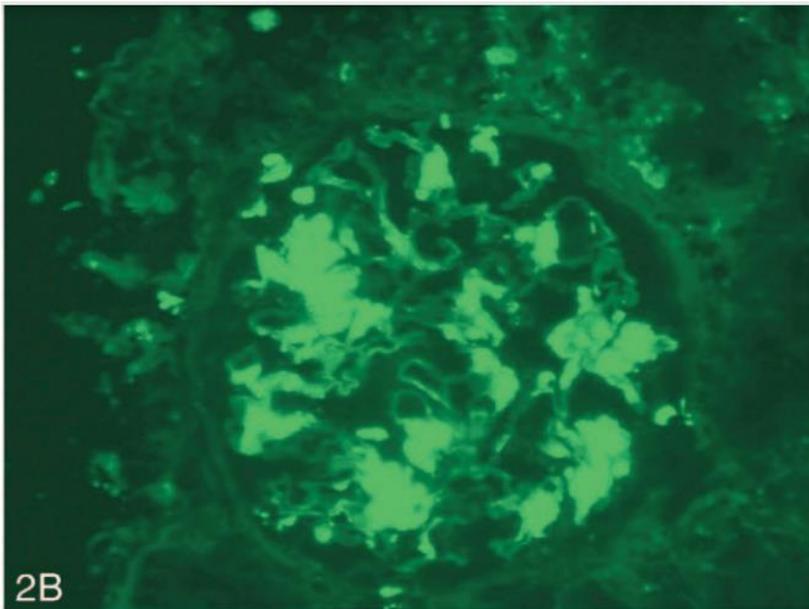
- Immuno-électromicroscopie (Immunogold) (59): Cette technique combine l'analyse ultrastructurale à une détection immunologique, offrant une grande précision dans l'identification des protéines amyloïdogènes. Toutefois, sa complexité technique limite son utilisation en pratique courante.
- Spectrométrie de masse : Grâce aux avancées de la biologie moléculaire, cette méthode permet désormais une identification directe et précise de la protéine amyloïdogène dans les tissus biopsiés. Elle est considérée comme la méthode de référence actuelle, offrant une sensibilité et une spécificité inégalées. Sa disponibilité et son coût limitent toutefois son utilisation en routine (60).

## 1. Immuno-marquage :

L'immunohistochimie (IHC) (**Figure 5**) et l'immunofluorescence (IF) (**Figure 6**) sont les techniques d'immunomarquage les plus couramment employées en pratique clinique. Elles reposent sur l'utilisation d'anticorps spécifiques ciblant les épitopes des différents précurseurs amyloïdes, tels que les anticorps anti-SAA, anti-chaîne légère sérique kappa et lambda, ou anti-transthyréline (61). Peu coûteuses et rapides, elles peuvent être appliquées sur divers types de tissus, qu'ils soient congelés ou inclus en paraffine (62). Dans une étude récente menée au Centre National des Amyloses au Royaume-Uni, impliquant 142 biopsies, l'IHC a permis d'établir un diagnostic dans 76 % des cas (108/142 biopsies), avec une concordance de 100 % par rapport à la spectrométrie de masse (62).



**Figure 5.** Immunohistochimie anti-SAA positive au niveau glomérulaire (Source : Mirioglu et al, 2024. (63))



**Figure 6.** Immunofluorescence directe : marquage intense (+++) des dépôts amyloïdes mésangiaux, révélant des chaînes légères  $\lambda$ . (Source : Satoskar et al., 2007, (68). Immunofluorescence directe, grossissement original x400.)

### a) *Limites de l'immunomarquage :*

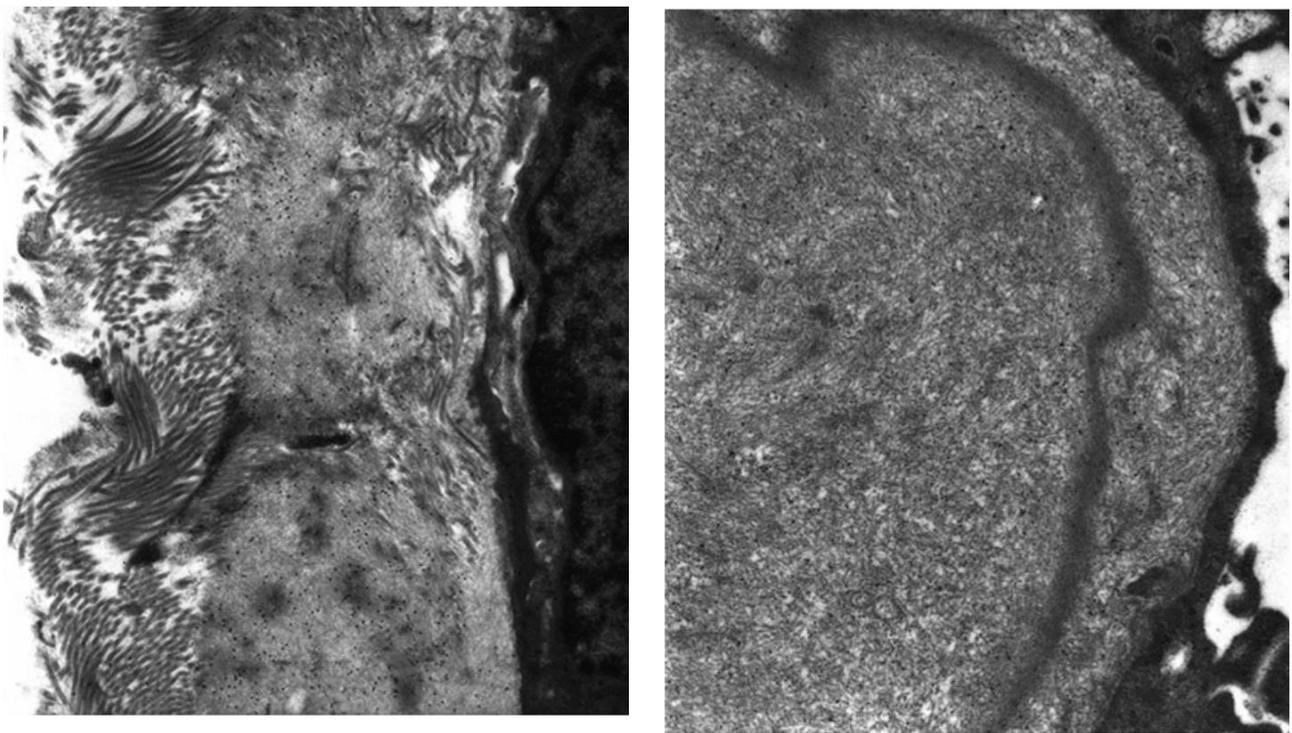
Malgré son efficacité, l'IHC présente plusieurs limites qui peuvent affecter sa fiabilité (64) :

1. Réactions croisées avec des protéines non amyloïdes extracellulaires : Les anticorps peuvent fixer des épitopes partagés par des protéines non amyloïdes, entraînant des faux positifs.
2. Contamination des échantillons : La présence de sérum dans les tissus peut induire des faux positifs pour l'amylose AL, en raison de la fixation d'Ig sériques (58,64–67) ou d'autres peptides amyloïdes circulants non spécifiquement piégés dans les vaisseaux (64,67).
3. Dénaturation des protéines amyloïdes (68): Le traitement des échantillons (notamment les prélèvements fixés) peut altérer les précurseurs amyloïdes.
4. Limites des anticorps commerciaux : Les kits commerciaux sont souvent conçus pour reconnaître la forme native des protéines. Les épitopes altérés, dus à des mutations ou des modifications structurales, peuvent ne pas être détectés.

### 2. Identification par Immunogold (immuno-électronique) :

L'immuno-électron microscopie (IEM) repose sur l'immunomarquage de divers échantillons tissulaires, utilisant un anticorps primaire, comme en microscopie photonique, suivi d'une sonde secondaire couplée à des microsphères d'or colloïdal (69,70). Elle assure une caractérisation fiable des dépôts amyloïdes dans plus de 99 % des échantillons, y compris ceux issus de tissus facilement accessibles, comme la graisse abdominale et les glandes salivaires accessoires (71,72). Toutefois, son utilisation reste limitée en pratique courante en raison de plusieurs contraintes, telles que l'exigence d'une fixation tissulaire optimale, la disponibilité restreinte des anticorps spécifiques et son coût élevé (71). Lorsque des fibrilles amyloïdes sont mises en évidence en microscopie électronique, l'IEM permet d'identifier

avec précision la nature de la protéine amyloïde impliquée. Les billes d'or apparaissent alors sous forme de points denses aux électrons, comme illustré **Figure 7**, facilitant la cartographie de l'antigène à l'échelle cellulaire et subcellulaire, ainsi que la quantification des dépôts, dont l'abondance est proportionnelle à la densité des billes.



**Figure 7.a et 7.b : Immuno-électron microscopie.** (Source : Verga et al., 2012 (71)).

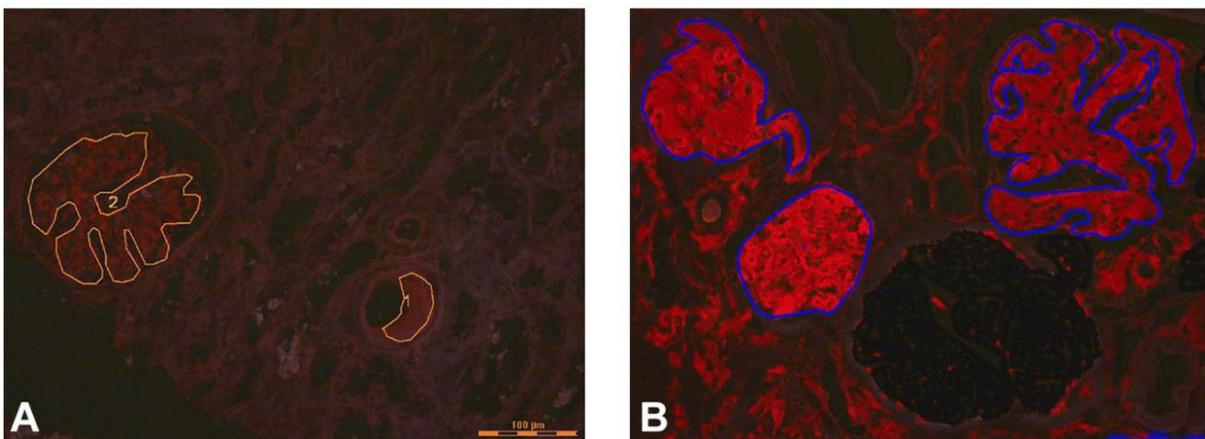
**7.a (gauche) :** BGSA. Faisceaux de fibres de collagène visibles sur la partie gauche de l'image. Au centre, présence de points denses (points noirs) correspondant aux billes d'or, témoignant de l'immunomarquage par un anticorps anti-SAA. (IEM, grossissement original x13,000).

**7.b (droite) :** Biopsie rénale. Détection des dépôts de SAA par immunogold à l'aide d'un anticorps anti-SAA, matérialisés par les points denses (noirs) observés sur l'image. (IEM, grossissement original x17,000).

### 3. Identification par méthode protéomique :

La spectrométrie de masse (MS) basée sur l'analyse protéomique des dépôts amyloïdes, a démontré une grande précision dans l'identification des sous-types de fibrilles amyloïdes. Elle est aujourd'hui considérée comme la technique de référence pour le typage des

protéines amyloïdes dans le diagnostic des amyloses (11). Dans cette perspective, la microdissection laser d'une zone d'intérêt (**Figure 8**), suivie de l'analyse par spectrométrie de masse du fragment prélevé, a été développée et validée comme un outil diagnostique fiable pour la caractérisation des protéines précurseurs (73). En plus de sa remarquable précision diagnostique, la spectrométrie de masse constitue un outil exploratoire précieux, facilitant l'identification de nouveaux peptides amyloïdes jusqu'alors inconnus, tels qu'ALECT2 (amylose à *Leucocyte chemotactic factor-2*), AApoAII (amylose à apolipoprotéine A-II) ou AApoCIII (amylose à apolipoprotéine C-III) (25).



**Figure 8.** Exemple de microdissection laser des zones d'intérêt marquées au Rouge Congo : marquage glomérulaire et vasculaire (A) et marquage glomérulaire isolé (B). (Source : Leung N, Nasr S et al., 2012 (58)).

*a) Comparaison avec les techniques d'immunomarquages :*

Les principales différences entre les techniques d'immunomarquages (IHC, IF) et la spectrométrie de masse sont résumées dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3. Principales différences entre les techniques d'immunomarquage et la spectrométrie de masse.**

(Source : Tableau élaboré par l'auteur à partir des données disponibles dans la littérature, notamment Leung et al., 2012 et Loo et al., 2011, (58,74)).

Critères de comparaison	Immunomarquage (IHC et IF)	Spectrométrie de masse (SM)
Utilisation en routine clinique	Méthode courante	Méthode récente, rarement utilisée en pratique courante
Panel d'identification	Requiert des anticorps spécifiques pour chaque protéine	Identification de l'ensemble du protéome
Connaissances préalables nécessaires	Nécessite de connaître les antigènes cibles	Permet la découverte de nouvelles protéines précurseurs
Dépendance à la disponibilité commerciale des anticorps	Oui	Non
Performance diagnostique	Parfois limitée (++ pour AL)	Gold-standard
Coût	Accessible	Très coûteux (+++)
Délai de rendu des résultats	Rapide	Long

Abréviations : **AL** : Amylose AL ; **IF** : Immunofluorescence ; **IHC** : Immunohistochimie ; **SM** : Spectrométrie de masse

## D. Quel site biopsier ?

Le diagnostic histologique de l'amylose repose sur l'identification des dépôts amyloïdes dans les tissus. Le choix du site est crucial pour optimiser la sensibilité diagnostique, limiter le risque de faux négatifs et éviter tout retard dans la prise en charge (75).

## 1. Biopsie d'organe cliniquement atteint : avantages et inconvénients

La biopsie de l'organe cliniquement atteint, tel que le rein dans l'amylose AA ou le cœur dans l'amylose ATTR, est considérée comme la méthode offrant la meilleure sensibilité diagnostique (51). Toutefois, la ponction d'un site profond, comme le cœur ou le rein, expose le patient à un risque accru d'hémorragie. Ce risque pourrait être de plus spécifiquement majoré par la présence intrinsèque de fragilité vasculaire et de déficit de vasoconstriction induits par l'angiopathie amyloïde (76). Par ailleurs, dans l'amylose AL, une coagulopathie acquise, résultant d'un déficit en facteur X, a bien été documentée. Ce phénomène serait attribuable à l'interaction des chaînes légères monoclonales avec ce facteur (77). Bien que légèrement moins sensible, la biopsie d'un organe superficiel peu ou asymptomatique, comme la graisse abdominale, les glandes salivaires accessoires ou la muqueuse rectale, présente l'avantage de réduire considérablement le risque hémorragique. Toutefois, il est essentiel de rappeler qu'une biopsie négative sur l'un de ces sites n'exclut pas le diagnostic d'amylose. En cas de forte suspicion clinique persistante, une biopsie de l'organe atteint devrait être envisagée afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic (78).

## 2. Biopsie rectale :

La biopsie rectale, introduite à la fin des années 1950, est la technique de prélèvement d'organe superficiel non symptomatique historique (79). Cette technique, basée sur l'extraction de tissus issus de la sous-muqueuse et de la musculaire muqueuse rectale *via* une recto-sigmoïdoscopie, affichait une sensibilité allant de 75 à 85 % dans certaines séries anciennes (79,80). Cependant, la préparation rectale requise, source d'inconfort pour le patient, et les risques rares, mais significatifs de complications (saignements digestifs, perforations...) ont contribué à son abandon progressif en pratique courante en France (81).

De plus, dans l'étude conduite par van Gameren *et al.*, une biopsie rectale ne permettait pas de redresser le diagnostic après une biopsie de graisse abdominale négative, contribuant à faire tomber cet examen progressivement en désuétude (82).

### 3. Biopsie de graisse sous cutanée ombilicale :

L'aspiration de graisse sous-cutanée ombilicale (BGSO), décrite pour la première fois en 1973, est aujourd'hui une méthode de référence pour le diagnostic mini-invasif de l'amylose (83). Requérant une expertise technique limitée, cette procédure est fréquemment privilégiée en consultation (73). Sa sensibilité diagnostique varie toutefois selon le type d'amylose. Par exemple, dans l'étude de Quarta *et al.*, elle s'élevait à 84 % pour l'amylose AL, 45 % pour l'amylose ATTRm (amylose à transthyrétine mutée (héréditaire)) et seulement 15 % pour l'amylose ATTRwt (amylose à transthyrétine *wild-type* (acquise)) (84).

### 4. Biopsies des glandes salivaires accessoires :

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), initialement introduite en 1966 pour le diagnostic de la maladie de Sjögren, s'est par la suite imposée comme une méthode efficace et peu invasive de référence dans l'identification des amyloses systémiques (85,86). La procédure consiste à retirer une ou plusieurs glandes salivaires accessoires par une petite incision dans la muqueuse labiale. Bien que des complications locales transitoires, telles qu'une paresthésie ou un œdème labial, surviennent dans environ 10 % des cas, cette technique demeure globalement bien tolérée (87). La BGSA présente une sensibilité élevée, estimée entre 85 et 90 % pour les amyloses AL et AA (73,88,89). Grâce à ses performances diagnostiques et à sa simplicité de mise en œuvre, elle est recommandée en première intention en France pour le diagnostic des amyloses systémiques AL et AA (90,91).

## 5. Biopsie ostéoméduillaire :

Enfin, bien que rarement utilisée « à l'aveugle », la biopsie ostéoméduillaire (BOM) a le double intérêt dans l'amylose AL de permettre d'identifier aussi bien le dépôt amyloïde que le clone B à l'origine de la pathologie. Sa sensibilité pour le diagnostic de l'amylose AL serait de 50 à 60% (92,93). Du fait de son caractère plus invasif, cette technique n'est que rarement utilisée dans le cadre d'une suspicion d'amylose systémique non immunoglobulinique. Toutefois, certaines études portant sur des effectifs réduits rapportent une sensibilité atteignant 41 % pour l'amylose ATTRm, 30 % pour l'amylose ATTRwt (49), et jusqu'à 80 % pour l'amylose AA (94).

## III. Amylose AA

### A. Introduction

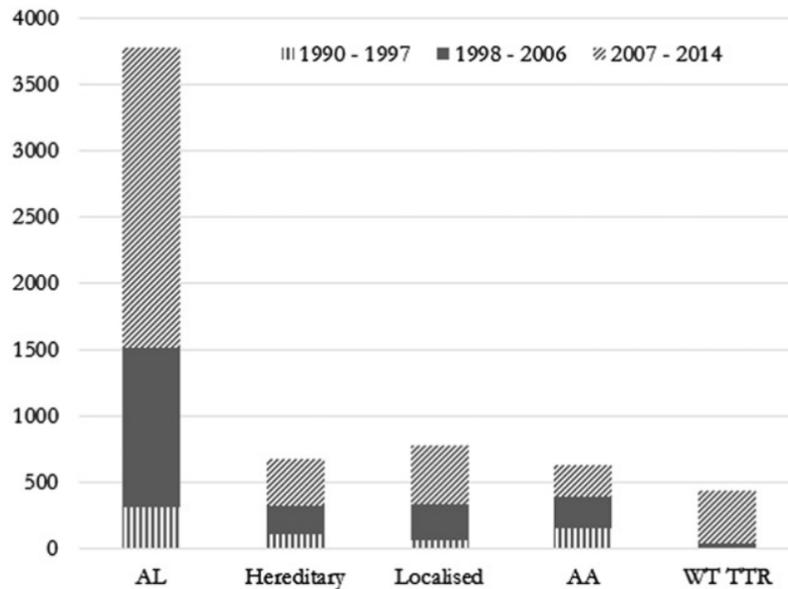
L'amylose AA (*amyloid associated*), également connue sous le nom d'amylose « inflammatoire », est l'une des formes les plus fréquentes d'amylose systémique. Dans la série du Centre National de l'Amylose au Royaume-Uni, recueillies entre 1987 et 2012 auprès de 5100 patients, l'amylose AA représentait 12 % des cas diagnostiqués, se classant ainsi comme la deuxième forme d'amylose après l'amylose AL (95). L'amylose AA est une affection acquise, caractérisée par le dépôt de fibrilles amyloïdes dérivées de la protéine SAA (*serum amyloid A*), une protéine de la réponse inflammatoire produite par le foie (19). Toutes les conditions associées à une inflammation systémique prolongée, quelle qu'en soit l'étiologie – infectieuse, inflammatoire, néoplasique... – peuvent se compliquer d'amylose AA. Les dépôts de protéines SAA sont diffus, et peuvent toucher la plupart des organes, à l'exception du système nerveux central (SNC) (7). Au cours des dernières décennies, le meilleur contrôle des maladies infectieuses chroniques et les avancées dans le traitement

des maladies inflammatoires — notamment des pathologies rhumatismales — ont contribué à une diminution de la prévalence de l'amylose AA dans les pays développés (96). Cette affection reste cependant une complication grave de ces maladies, avec un pronostic souvent sombre. En l'absence de traitement spécifiquement dirigé contre les dépôts amyloïdes, la prise en charge repose actuellement sur un contrôle strict de la pathologie inflammatoire sous-jacente afin de limiter la production de SAA, et ainsi ralentir la progression de la maladie.

## B. Épidémiologie

L'incidence de l'amylose AA est estimée à l'échelle mondiale entre 1 et 2 cas par 10<sup>6</sup> personnes-année (97–99). Ce chiffre est cependant probablement sous-estimé dans les pays en voie de développement, où les ressources médicales limitées retardent souvent le diagnostic et la prise en charge des pathologies inflammatoires sous-jacentes (100). En Tunisie, par exemple, cette forme d'amylose représentait 82.3 % des cas diagnostiqués entre 1975 et 2019, principalement en lien avec des infections chroniques telles que la tuberculose et les bronchectasies surinfectées (101,102). À l'inverse, la proportion d'amylose AA est en nette diminution dans les pays occidentaux. Une étude protéomique menée à la Mayo Clinic sur 16 175 biopsies diagnostiquant une amylose entre 2008 et 2018 a révélé que cette forme ne représentait plus que 2.9 % des cas (25). Cette baisse s'expliquerait principalement par les avancées thérapeutiques, notamment l'amélioration des antibiothérapies dans la prise en charge des infections chroniques et l'introduction des biothérapies ciblées pour les rhumatismes inflammatoires (98,99,103–105). En France, bien qu'aucune donnée épidémiologique récente ne soit disponible, la prévalence de l'amylose AA serait estimée entre 500 et 700 cas pour l'ensemble de la population (106). Au Royaume-

Uni et en Suède, la prévalence de l'amylose AA était estimée à 0.166 et 0.2 cas pour 100 000 habitants, respectivement (107,108). L'étiologie du syndrome inflammatoire chronique à l'origine de l'amylose a également évolué au fil du temps. Ainsi, si les causes étaient majoritairement infectieuses au milieu du XXe siècle, la fin des années 1990 a été marquée par la prédominance des rhumatismes inflammatoires, en particulier la polyarthrite rhumatoïde (109,110). De par l'avènement des biothérapies, la proportion de ces rhumatismes est cependant à présent en nette diminution au XXI siècle, avec à titre d'exemple une proportion d'amyloses AA secondaire à une arthrite juvénile idiopathique (AJI) passant de 25 à 2% entre 1990 et 2014 (98). Parallèlement, l'âge moyen de survenue de l'amylose AA dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques tend à augmenter, reflétant une prise en charge plus efficace de ces pathologies à un stade précoce (98,104,111). Enfin, soulignons également qu'en parallèle d'une diminution du nombre de nouveaux cas, on note aussi une augmentation des cas d'autres amyloses diagnostiquées, notamment AL et ATTR, contribuant à la relative diminution de la part des amyloses AA nouvellement diagnostiquées (**Figure 9**) (98).



**Figure 9.** Évolution épidémiologique de la répartition des types d'amylose sur une période de 25 ans parmi les cas référés au Centre National de l'Amylose au Royaume-Uni. (Source : Lane et al., 2017 (98)).

### C. La protéine sérique amyloïde A : SAA (*serum amyloid A*)

La pathogenèse de l'amylose AA repose sur une cascade d'événements déclenchée par la présence d'un syndrome inflammatoire chronique prolongé. Ce dernier induit une augmentation soutenue de la concentration sérique de la protéine amyloïde A (SAA), élément clé de la maladie. À l'instar de la CRP (protéine C-réactive), le taux de SAA sérique augmente d'au moins 25 % en réponse à une inflammation (112). Ces deux protéines partagent également une cinétique de réponse rapide, liée à une augmentation significative de leur synthèse hépatique sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires, principalement l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-6 (IL-6) (112–114).

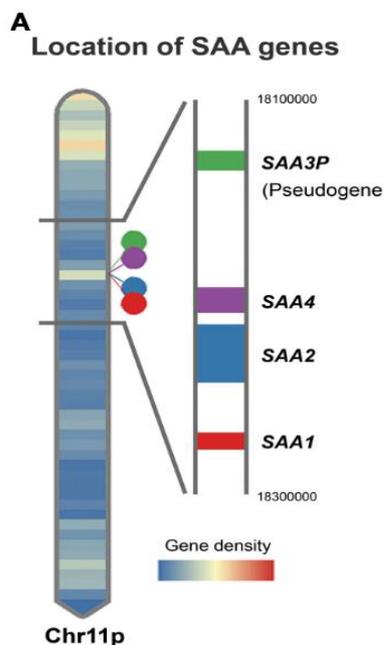
#### 1. Structure de la SAA et gènes associés

Chez l'Homme, les gènes codant pour les protéines SAA sont localisés sur le bras court du chromosome 11 (11p15.1). Cette famille de gènes, hautement conservée au cours de

l'évolution, se compose de quatre membres : *SAA1*, *SAA2*, *SAA3* et *SAA4* comme illustré dans la **Figure 10** (115,116).

- *SAA1* et *SAA2* codent pour des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, avec une homologie de séquence de 95 %.
- *SAA3* est un pseudogène non fonctionnel en raison d'un codon stop prématuré.
- *SAA4* est exprimé de façon constitutive, indépendamment de la réponse inflammatoire.

Dans plus de 90 % des cas, le précurseur protéique identifié dans les dépôts amyloïdes est codé par l'isoforme *SAA1* (117).



**Figure 10.** Localisation des gènes *SAA1*, *SAA2*, *SAA4* et du pseudogène *SAA3P* sur le bras court du chromosome 11. (Source : Lin et al. (118)).

### a) Variabilités génétiques

Les gènes *SAA1* et *SAA2* présentent plusieurs variants alléliques, notamment *SAA1 $\alpha$*  (*SAA1.1*), *SAA1 $\beta$*  (*SAA1.2*) et *SAA1 $\gamma$*  (*SAA1.3*) pour le gène *SAA1*. Certains de ces variants pourraient influencer sur la susceptibilité génétique à développer une amylose AA (119). Parmi

eux, *SAA1 $\alpha$*  (*SAA1.1*), particulièrement à l'état homozygote, est reconnu comme un facteur de risque majeur chez les patients atteints de maladies inflammatoires rhumatismales, telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'AJI et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), notamment chez les populations caucasiennes (119,120). Ce risque accru pourrait être lié à une susceptibilité plus élevée au clivage protéolytique par des métalloprotéinases spécifiques (121,122). Dans une étude menée par Booth *et al.*, 90.2 % des patients atteints d'AJI associée à une amylose AA présentaient le variant *SAA1 $\alpha$* , avec une homozygotie dans 80.5 % des cas, contre 57.9 % chez les sujets sains et 12.5 % chez les patients atteints d'AJI sans amylose AA (119). Cazeneuve *et al.*, ont montré que le génotype *SAA1.1* (*SAA1 $\alpha/\alpha$* ) multipliait par sept le risque de développer une amylose AA chez les patients atteints de FMF (120). Dans une autre étude réalisée en Allemagne, les 11 patients atteints d'une amylose AA idiopathique présentaient tous le génotype à risque *SAA1.1*. Ce génotype était également identifié chez 80 % des patients (24/30) avec une amylose AA secondaire à un rhumatisme inflammatoire (123). Bien que cette distribution soit statistiquement différente de celle observée dans la population contrôle, il convient de souligner que la prévalence de ces variants dans la population générale reste élevée, avec une fréquence estimée entre 36 % et 40 % chez les donneurs de sang sains dans cette même série allemande (123). Ces variants ne seraient de fait ni nécessaire ni suffisants pour déclencher la maladie, mais pourraient conférer un sur-risque parmi d'autres.

### ***b) Synthèse hépatique et régulation***

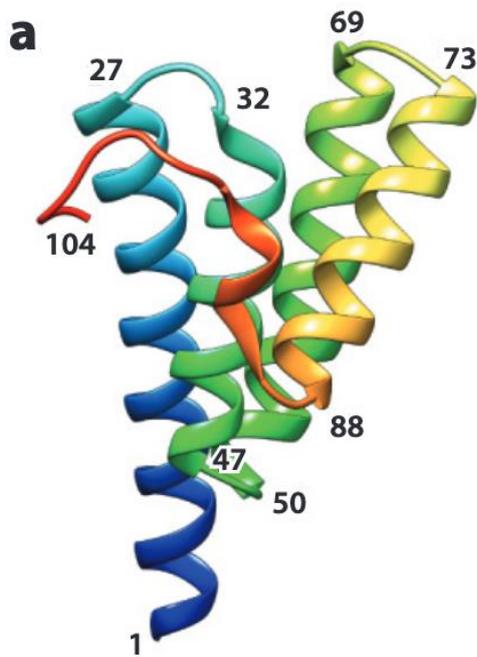
La transcription des gènes *SAA1* et *SAA2* est majoritairement induite par des cytokines pro-inflammatoires, telles que TNF- $\alpha$  (« *tumor necrosis factor alpha* »), IL-1 $\beta$  et IL-6, *via* leur interaction avec les régions promotrices de ces gènes (124). Ces derniers contiennent également une séquence de reconnaissance spécifique à la protéine SAA elle-même, ce

qui permet la formation d'une boucle d'auto-amplification de l'expression génique de SAA (125–127). L'activation du processus inflammatoire entraîne la stimulation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires, notamment NFκB (*Nuclear Factor-kappa B*), JAK-2 (*Janus Kinase 2*) et STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), qui potentialisent la synthèse hépatique de SAA. En situation d'inflammation, cette production peut être augmentée jusqu'à un facteur de 1000 (128,129).

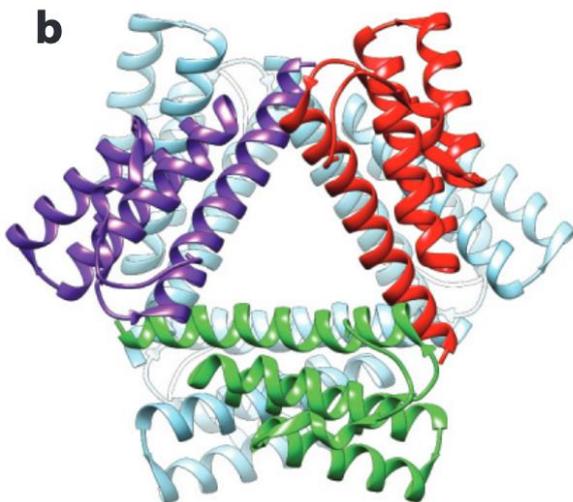
### c) *Structure moléculaire*

La structure tridimensionnelle de la SAA1, longtemps méconnue, a été déterminée en 2014 par l'équipe de Lu *et al.*, grâce à la cristallographie aux rayons X (116).

- Le monomère de SAA1 présente un faisceau compact composé de quatre hélices  $\alpha$ , illustré **Figure 11**.
- La région N-terminale contient un domaine hydrophobe qui permet la liaison aux HDL, tandis que le segment C-terminal stabilise la structure.
- Le clivage du segment C-terminal rend la protéine instable, et favorise son agrégation en fibrilles amyloïdes. Le fragment résultant, SAA1-76, adopte une structure en feuillets  $\beta$ -plissés, caractéristique des dépôts amyloïdes (130).
- À basse température, la SAA1.1 forme des oligomères, souvent hexamériques, organisés en faisceau d'hélices  $\alpha$  disposées en forme de cône, comme illustré **Figure 12** (116).



**Figure 11.** Structure tridimensionnelle d'un monomère de SAA1.1 (PDB 4IP9) montrant ses quatre hélices alpha (numérotées 1, 2, 3, 4) avec une progression de couleur du bleu (N-terminal) au rouge (C-terminal). (Source: Westermarck *et al.*, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2015 (13))



**Figure 12.** Représentation hexamérique de la protéine SAA1.1 cristallisée, formant un complexe stable (PDB 4IP9). (Source : Westermarck *et al.*, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2015 (13))

## 2. Fonctions biologiques de la protéine SAA

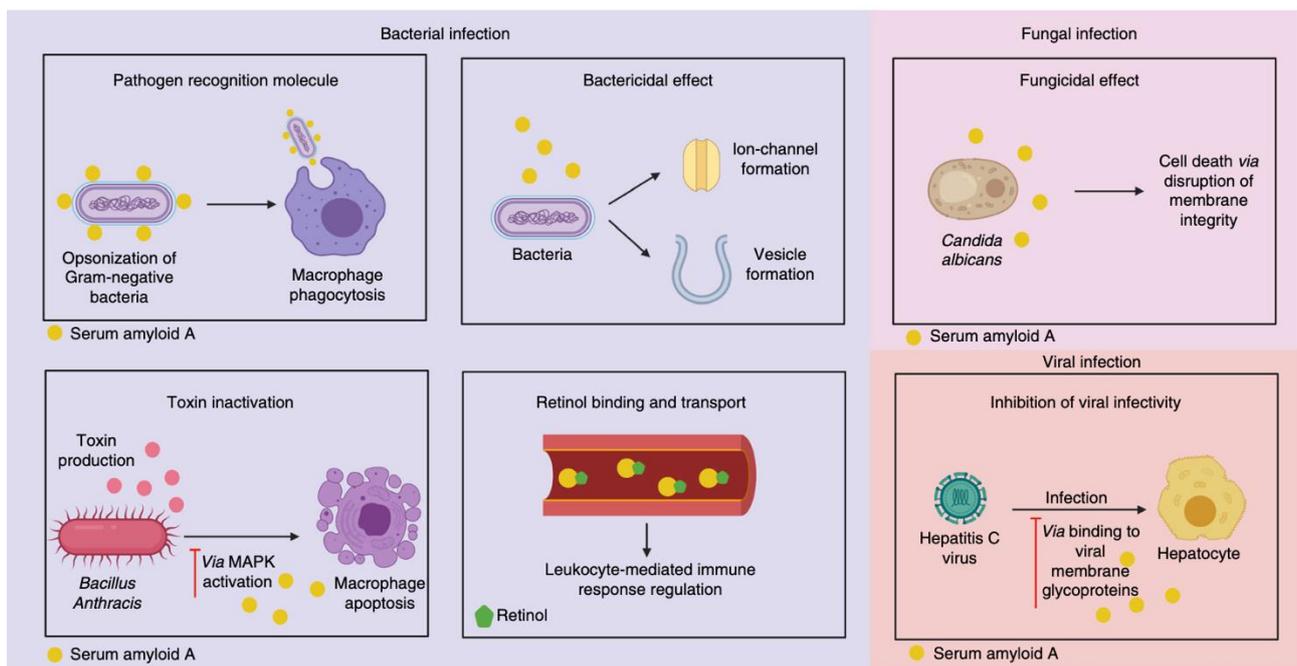
La protéine SAA appartient à la famille des apolipoprotéines et joue un rôle dans la réponse immunitaire et le métabolisme lipidique (130,131). Chez un individu sain, sa concentration plasmatique est d'environ 2.5 mg/L. Sa demi-vie est courte, d'environ 10 heures, légèrement inférieure à celle de la CRP (91). Environ 95 % de la SAA produite par le foie est transportée dans le plasma par les HDL, en particulier les HDL3, *via* une liaison spécifique au segment N-terminal de la protéine. Cette interaction facilite sa distribution et son rôle immunomodulateur (130).

### a) Rôles immunologiques et anti-infectieux de la SAA

Les principales fonctions biologiques et immunologiques de la SAA sont résumées ci-dessous et illustrés **Figure 13**. On peut citer brièvement (132) :

- Chimiotactisme : La SAA favorise le recrutement des leucocytes (monocytes, lymphocytes et neutrophiles) vers les foyers inflammatoires et leur adhésion aux parois vasculaires (133,134).
- Amplification de l'inflammation : En se liant aux *Toll-like* récepteurs (TLR), la SAA stimule la production d'IL-1 $\beta$  et d'autres cytokines pro-inflammatoires, induisant une boucle auto-amplificatrice pérennisant l'inflammation (135,136).
- Effet antibactérien : La SAA agit comme un PRR (*Pattern Recognition Receptor*), ciblant des motifs bactériens spécifiques, tels que la protéine OmpA des bacilles Gram-négatifs. Cela favorise leur opsonisation et leur phagocytose par le système réticulo-endothélial (137,138). Elle exerce également une activité bactéricide directe en perturbant les membranes cellulaires bactériennes, et neutralise enfin certaines toxines (139,140).

- Effet antifongique : La SAA altère l'intégrité membranaire de *Candida albicans*, inhibant sa prolifération de manière dose-dépendante (141).
- Effet antiviral : Elle limite la réentrée des particules virales, comme celles du virus de l'hépatite C (VHC), en interagissant avec leurs glycoprotéines membranaires (142,143).
- Immunomodulation : La SAA participe indirectement à la régulation du système immunitaire en se liant au rétinol, un médiateur clé de l'inflammation (144). Il peut moduler la polarisation des macrophages vers un phénotype pro-inflammatoire M1 (145–147), mais peut également dans certains contextes orienter vers une polarisation plutôt M2, anti-inflammatoire et pro-fibrosante (148).



**Figure 13. Rôles anti-infectieux de la protéine sérique amyloïde A (SAA).** La protéine SAA intervient dans la réponse immunitaire contre divers agents pathogènes. (Source : Abouelasrar Salama *et al.*, (132))

## *b) Rôle dans le métabolisme lipidique*

Grâce à son association avec les HDL, la SAA joue un rôle important dans l'efflux inverse du cholestérol, en particulier depuis les macrophages, en contexte inflammatoire (149,150).

Ce processus repose sur plusieurs mécanismes (151):

- Augmentation de l'affinité du HDL pour les macrophages : En contexte inflammatoire, la protéine SAA accroît d'un facteur 4 l'affinité des lipoprotéines de haute densité (HDL) pour les macrophages, tout en réduisant leur affinité pour les hépatocytes (152,153).
- Dissociation du complexe SAA-HDL : Sous l'influence de certaines conditions microenvironnementales (pH acide, présence de calcium, et/ou d'HS...), la SAA se dissocie des HDL et pénètre dans les macrophages (149).
- Mobilisation du cholestérol intracellulaire : Une fois à l'intérieur de la cellule, la SAA inhibe l'ACAT (*acyl-CoA cholesterol acyltransferase*), enzyme responsable de l'estérification du cholestérol, et active la nCEH (*neutral cholesterol ester hydrolase*), qui libère le cholestérol non estérifié. Ce mécanisme favorise la mobilisation du cholestérol stocké sous forme estérifiée dans les macrophages, facilitant ainsi son transport par les HDL (154,155).
- Réparation tissulaire et synthèse cellulaire : Le cholestérol ainsi mobilisé participe à la réparation des tissus endommagés et à la synthèse de nouvelles cellules inflammatoires (128).

## *c) Rôle dans l'amyloïdogenèse AA*

### **(1) Clivage de la protéine SAA et tropisme tissulaire :**

Dans l'amylose AA, les dépôts amyloïdes résultent principalement du clivage de la protéine SAA, précurseur principal des fibrilles (156). Contrairement à la forme native de 104 acides

aminés, les dépôts sont majoritairement composés de fragments N-terminaux, notamment SAA1–76 (76 premiers acides aminés), dépourvus de leur extrémité C-terminale (13). Ce clivage, favorisé par la structure intrinsèquement désorganisée de cette région, peut survenir à différents stades : soit pendant l'amyloïdogenèse, soit ultérieurement au moment de la formation des fibrilles (116). Bien que non indispensable à la formation des dépôts (13,130), ce processus facilite la stabilité des fragments et leur assemblage en feuillets  $\beta$ -plissés (128,157). Soulignons de manière importante, que des différences dans les sites de clivage de la SAA influenceraient la distribution tissulaire des dépôts (13,158,159). Le fragment SAA1–76 présente ainsi un tropisme glomérulaire (158), alors que des fragments plus longs tendent à s'accumuler dans l'interstitium rénal ou la paroi vasculaire, conduisant à des formes cliniques moins sévères et à une protéinurie plus modérée (159,160). Ces variations constituent, à ce jour, les seuls facteurs moléculaires connus permettant de prédire la topographie des dépôts amyloïdes AA (160).

## **(2) *Enzymes impliqués dans l'amyloïdogenèse***

Plusieurs enzymes interviennent dans ce processus, notamment les métalloprotéases MMP1, MMP2 et MMP3, régulièrement détectées à proximité des dépôts amyloïdes humains. Parmi elles, MMP3 joue un rôle central dans la génération des fragments amyloïdogènes comme le SAA1–76 (161). Une plus grande susceptibilité au clivage par MMP1 pourrait aussi expliquer l'association entre le variant SAA1.1 et un risque accru d'amylose, ce variant étant moins résistant à l'action de cette métalloprotéase (121).

## **(3) *Rôle de la matrice extracellulaire et du système immunitaire***

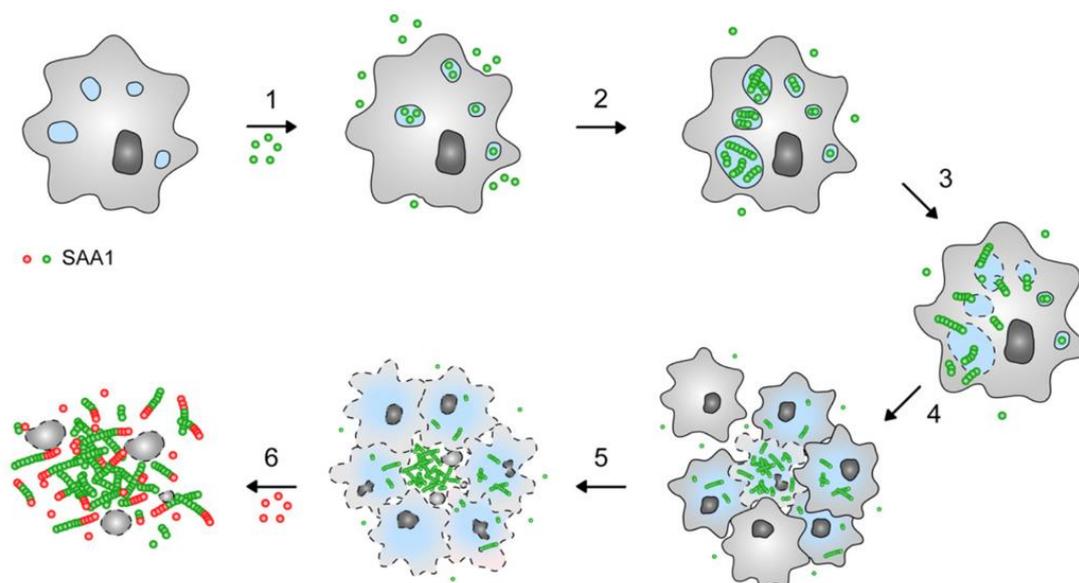
Les glycosaminoglycanes (notamment les HS) de la matrice extracellulaire participent aussi activement à l'amyloïdogenèse. Ils facilitent la dissociation de la SAA des HDL, une étape

clé, et agissent comme cofacteurs dans la transformation en fibrilles amyloïdes (162). Parallèlement, les macrophages et cellules du système réticulo-endothélial contribuent à l'endocytose de la SAA, suivie du clivage C-terminal (163,164) et participeraient également à l'assemblage fibrillaire dans leurs lysosomes, expliquant le tropisme hépatique et splénique observé (165).

#### (4) Mécanismes de clairance des dépôts amyloïdes ?

Enfin, bien que des mécanismes de clairance aient été observés chez la souris, impliquant la production d'auto-anticorps anti-SAA facilitant leur élimination par les macrophages (166), ce phénomène n'a pas été identifié chez l'Homme, où les taux d'anticorps anti-SAA restent faibles et similaires à ceux des sujets témoins sans amylose (167).

Un résumé de ces différents mécanisme est proposé **Figure 14**.



**Figure 14.** Étapes de la formation des dépôts amyloïdes dans l'amylose AA (Source : Claus, 2017, (165)).

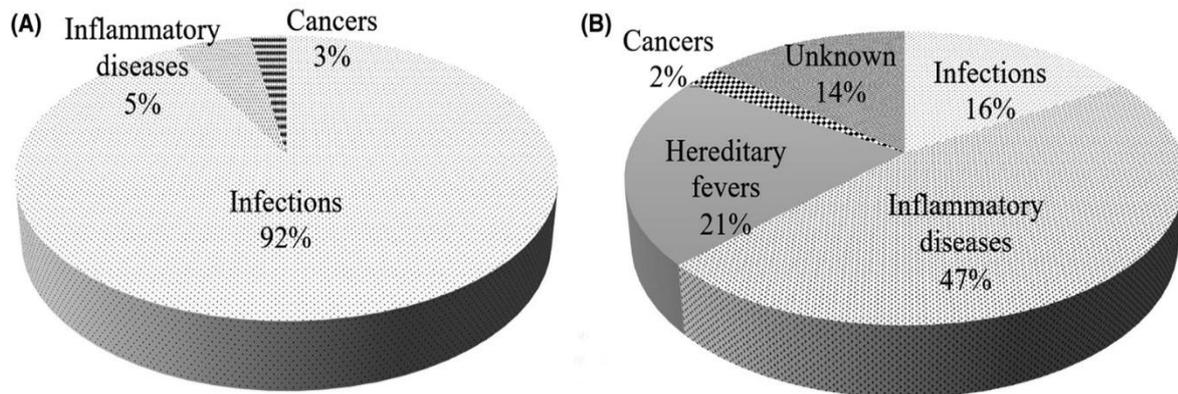
## IV. Étiologies des syndromes inflammatoires chroniques

Presque toutes les pathologies associées à une inflammation chronique persistante, qu'elles soient infectieuses, tumorales ou auto-inflammatoires peuvent conduire au développement d'une amylose systémique AA. De ce fait, il est essentiel, sur le plan clinique, de disposer d'une liste précise des affections susceptibles d'induire une amylose AA, afin de guider le clinicien dans ses investigations diagnostiques. Dans cette optique, Brunger *et al.*, ont récemment proposé une classification actualisée des étiologies de l'amylose AA, en distinguant les associations selon leur niveau de preuve : « fortes », « faibles », « peu claires » ou « peu probables » (168). À ce jour, environ 150 étiologies inflammatoires ont été recensées comme étant potentiellement associées à cette forme d'amylose (168).

### A. Infection chroniques et amylose AA

Historiquement, les maladies infectieuses chroniques, en particulier la tuberculose et les ostéomyélites, représentaient la principale cause d'amylose AA (169). Leur prévalence a cependant considérablement diminué au fil du temps, notamment grâce aux avancées dans la prise en charge des infections. Selon de Deshayes *et al.*, la proportion des cas d'amylose AA attribuée aux maladies infectieuses serait passée de plus de 90 % avant les années 2000 à moins de 20 % au XXI<sup>e</sup> siècle dans la plupart des pays développés (**Figure 15**), tels que le Royaume-Uni, la Suède, le Japon et les États-Unis (170). La part des infections reste toutefois majoritaire en Inde ou en Tunisie, par exemple (102,171). Plusieurs facteurs pourraient expliquer ce déclin dans les pays industrialisés, au premier rang desquels figurent l'amélioration des conditions de vie et de santé publique, l'accessibilité accrue aux

antibiotiques, les avancées en matière de prévention et les campagnes globales visant à éradiquer certaines infections chroniques.



**Figure 15.** Diagramme circulaire illustrant l'évolution des principales causes d'amylose AA dans des études incluant plus de 100 patients : (A) avant 2000, dominée par les infections chroniques (92 %) ; (B) après 2000, prédominance des maladies inflammatoires (47 %) et des fièvres héréditaires (21 %). (Source : Deshayes et al., 2020 (170)).

## 1. Mycobactéries

Historiquement, avant l'introduction des stratégies antituberculeuses modernes, le bacille de Koch (BK) était l'une des principales causes d'amylose AA, représentant, selon certaines séries anciennes près de la moitié des cas d'amyloses AA secondaires à une pathologie infectieuse (171–175). Bien que la prévalence de la tuberculose ait diminué dans de nombreux pays, elle reste une cause importante d'amylose AA dans les régions où cette maladie est endémique et où l'accès aux soins est limité, notamment en Afrique et dans certains pays d'Asie (172,176). La tuberculose représentait ainsi par exemple pas moins de 28 % des cas diagnostiqués d'amylose AA dans un centre tunisien entre 1975 et 2019 (102). Dans certaines régions d'Afrique de l'Est comme en Éthiopie, la tuberculose peut se compliquer d'une amylose AA dans plus de 5 % des cas (177). Par ailleurs, bien que plus rares, des cas d'infections à mycobactéries non tuberculeuses associées à l'amylose AA ont

été décrits (178,179). La lèpre, en particulier sous sa forme lépromateuse, est également rapportée comme une cause d'amylose AA (180–183).

## 2. Bactéries

Au XIX<sup>e</sup> siècle, certaines infections bactériennes, comme la syphilis, figuraient parmi les causes emblématiques d'amylose AA (184–187). Bien que rares, d'autres affections bactériennes, telles que la maladie de Whipple, restent rapportées, en raison de leur présentation souvent insidieuse, ce qui peut retarder le diagnostic et faciliter ainsi l'apparition de dépôts amyloïdes avant le traitement de la maladie sous-jacente (188–191). L'ostéomyélite chronique, devenue rare aujourd'hui, était historiquement la deuxième cause d'amylose AA secondaire à une infection bactérienne (192–194). Toute infection bactérienne prolongée – qu'il s'agisse de pyélonéphrites chroniques, d'abcès profonds ou d'infections de matériel médical – peut potentiellement évoluer vers une amylose AA si elle n'est pas traitée (98,123,195–202). Certaines conditions médicales prédisposant aux infections récurrentes, telles que le *spina bifida* (dysraphisme), les uropathies refluentes, les dilatations bronchiques ou la toxicomanie intraveineuse, peuvent également favoriser le développement d'une amylose AA. Cette dernière condition est d'ailleurs malheureusement en nette augmentation au XXI<sup>e</sup> siècle (168).

## 3. Parasites

Parmi les infections parasitaires, la bilharziose est la cause la plus fréquemment associée à l'amylose AA (203–206). D'autres parasitoses, tels que l'échinococcose (207,208), le paludisme (209,210) et certaines filarioses (211), ont également été rapportées dans des cas isolés, avec des liens de causalité parfois peu clairs (168).

#### 4. Virus

Les infections virales, bien que moins fréquemment impliquées que les infections bactériennes ou parasitaires, ont été rapportées dans certains cas d'amylose AA. Parmi elles, l'infection par le VIH, en particulier en l'absence de traitement antirétroviral efficace, est l'une des causes les mieux documentées (197,212–216). Selon certaines séries historiques, la prévalence de l'amylose AA pouvait atteindre 10 % des cas de néphropathies associées au VIH (217). Soulignons cependant de manière importante qu'il est souvent difficile de différencier les effets directs du VIH de ceux des infections opportunistes survenant au stade SIDA, rendant l'association entre l'infection à VIH et l'amylose AA douteuse selon Brunger *et al.* (168). Le rôle des hépatites B et C a également été rapporté, bien que l'association soit moins fréquente (218,219).

#### 5. Infections fongiques

L'aspergillose pulmonaire invasive peut également contribuer au développement de l'amylose AA, le plus souvent dans un contexte de bronchiectasies ou d'immunosuppression associée (220–224). D'autres infections fongiques invasives, telles que la coccidioïdomycose (225), l'actinomycose (185,226) et la mucormycose (227), sont aussi rapportées de façon anecdotique.

#### 6. « Conditions » favorisant les infections récurrentes

Enfin, certaines conditions favorisent les infections récurrentes, augmentant ainsi le risque de développer une amylose AA. La toxicomanie est étroitement liée à des infections cutanées et vasculaires chroniques, notamment chez les utilisateurs de drogues par injection sous-cutanée, un procédé connu sous le nom de « *skin popping* » (228–232). Selon certaines études, l'amylose AA représenterait entre 30 et 50 % des néphropathies observées chez les héroïnomanes (214,233). De même, la paraplégie, bien

qu'indirectement impliquée, favorise la survenue d'infections chroniques en raison des complications qui lui sont associées, telles que la vessie neurologique, prédisposant aux infections urinaires, ou encore les escarres secondaires à l'alitement prolongé (234–236). Dans certaines séries autopsiques historiques, on pouvait retrouver des dépôts amyloïdes chez pas moins de 20 % des patients paraplégiques (237,238).

Les bronchiectasies (dilatations des bronches, DDB), définies par une destruction irréversible de la paroi bronchique entraînant une dilatation anormale et une obstruction luminale, constituent une cause majeure d'amylose AA, indépendamment de leur étiologie (239,240). A titre d'exemple, jusqu'à 40 % des cas d'amylose AA d'une population de patients hémodialysés turques étaient liés à des DDB, dont environ 25 % avaient des antécédents de tuberculose pulmonaire ancienne (241). Ces séquelles alourdissent ainsi « indirectement » le poids de la tuberculose dans la genèse de l'amylose AA. Plus rarement, des cas d'amylose AA ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose présentant des bronchiectasies (242–245). Enfin, les déficits immunitaires primitifs, qu'ils soient ou non associés à des DDB, représentent également un facteur de risque notable d'amylose AA, en raison de la prédisposition accrue aux infections qu'ils induisent (246–251).

## B. Maladies héréditaires auto-inflammatoires constitutionnelles

Les maladies auto-inflammatoires héréditaires constituent une autre cause majeure d'amylose AA (252). Elles sont caractérisées par la présence de variants pathogènes affectant les gènes de l'immunité innée, entraînant une activation dérégulée de l'inflammation. Elles se manifestent généralement par des poussées inflammatoires récurrentes, alternant avec des phases de rémission, parfois associées à une inflammation

de bas grade persistante. L'amylose AA représente la complication redoutée de ces pathologies. Parmi ces pathologies, le sous-groupe des fièvres récurrentes héréditaires est le plus étudié. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) en est la forme la plus fréquente, suivie de maladies plus rares telles que les cryopyrinopathies, le syndrome TRAPS (*Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*) et le déficit en mévalonate kinase (MKD), anciennement connu sous le nom d'hyperimmunoglobulinémie D (253).

## 1. La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

La FMF est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires monogéniques associées à des fièvres récurrentes (254). Elle se caractérise par des accès inflammatoires aigus, touchant principalement les séreuses. L'amylose AA représente une complication majeure, et constitue le principal facteur déterminant de la gravité de cette maladie (255). La FMF est particulièrement prévalente chez les populations originaires du pourtour méditerranéen et du Proche-Orient, notamment les Turcs, Arméniens, Juifs sépharades et Arabes de l'Est et de l'Ouest (256). Des cas ont été cependant rapportés chez des patients sans lien géographique apparent, notamment au Japon (257). Sa prévalence varie selon les régions : 1/500 en Turquie, contre 1/5000 en France par exemple (258,259). Le gène *MEFV* (*MEditerranean FeVer*), responsable de la FMF, a été identifié en 1997 (260). Il est situé sur le bras court du chromosome 16, et code pour la protéine pyrine, une protéine essentielle de l'inflammasome, responsable de la synthèse d'IL-1 par les cellules myéloïdes comme les monocytes et macrophages. À ce jour, plus de 300 variants pathogènes de *MEFV* ont été décrits, avec toutefois un très net cluster au niveau de l'exon 10, regroupant les principales mutations connues, notamment M694V, M694I, M680I, V726A, R761H et A744S (261). Parmi eux, le variant M694V (p.Met694Val), associé à une forme plus sévère de la maladie (262), augmente significativement le risque d'amylose AA et d'insuffisance rénale terminale

(263–265). Bien que la FMF soit classiquement transmise selon un mode autosomique récessif, certains allèles à risque (notamment M694V) peuvent être dès l'état hétérozygote associé à des manifestations inflammatoires (266–268). Les signes cliniques sont souvent moins bruyants, avec dans une série française récente comparant 178 patients hétérozygotes à 403 contrôles homozygotes, un âge au diagnostic de la FMF plus tardif (25 vs 10 ans) et une dose nécessaire de colchicine pour maîtriser la maladie, plus faible. L'amylose AA semble enfin être exceptionnelle chez ces patients porteurs d'un seul allèle muté (269). Enfin, environ 30 % des patients FMF sont porteurs d'une forme hétérozygote composite (262). Cliniquement, les accès inflammatoires durent en moyenne de 12 à 72 heures, et débutent le plus souvent avant l'âge de 20 ans. Ces accès sont marqués par une fièvre quasi constante, et des sérites affectant principalement le péritoine (90 % des cas), mais également la plèvre, la vaginale testiculaire et, plus rarement, le péricarde (270). Le rash de type « pseudo-érysipèle » au niveau des chevilles est quasi pathognomonique chez les enfants issus de populations à risque (271). Entre les accès symptomatiques, les patients atteints de FMF sont généralement asymptomatiques. Cependant, des marqueurs inflammatoires tels que la CRP et la protéine SAA restent souvent modérément élevés. Une étude prospective menée par Lachmann *et al.*, a montré ainsi que seulement un tiers des patients présentaient un taux résiduel de SAA inférieur à 3 mg/L entre deux épisodes symptomatiques (272). Ceci souligne que les manifestations cliniques visibles ne représentent que la partie émergée de l'iceberg, le risque sous-jacent de développer une amylose AA étant lié à cette inflammation persistante. Le diagnostic repose principalement sur la clinique, soutenue par la confirmation génétique (270). Ces dernières permettent de confirmer la présence de variants pathogènes sur les deux allèles du gène *MEFV*, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote composite (273). La sévérité des manifestations cliniques, notamment le risque de développer une amylose AA, peut cependant varier au

sein d'une même famille. Ces variations phénotypiques intra-familiales pourraient s'expliquer par des facteurs environnementaux additionnels (274). D'autres facteurs intrinsèques, comme notamment la présence de variants agrégogènes surajoutés de SAA1 $\alpha/\alpha$  pourraient constituer enfin un « troisième hit » (275,276). Le traitement de référence reste la colchicine, qui a démontré son efficacité pour la prévention des poussées inflammatoires et de l'amylose AA (277). Avant son introduction, jusqu'à 25 à 30% des patients pouvaient se compliquer d'une amylose AA, avec une mortalité dépassant alors 90% avant l'âge de 40 ans (277–280). Depuis la généralisation de ce traitement, le risque d'amylose a considérablement diminué, mais demeure non négligeable, compliquant encore 10% des cas de FMF selon une étude multicentrique (281). Ce risque chuterait toutefois à moins de 1 % chez les patients observants au long cours (277). Ce traitement de fond, qui doit être maintenu à vie, a également démontré son efficacité pour stabiliser ou améliorer une atteinte rénale déjà présente, y compris dans les cas de syndrome néphrotique (282). Dans les rares cas d'intolérance vraie ou de contre-indication à la colchicine (par exemple, l'insuffisance hépatocellulaire), des biothérapies ciblant l'IL-1, comme l'Anakinra, peuvent être envisagées (278,283). Paradoxalement, la colchicine ne présente aucune efficacité sur la douleur et la fièvre au cours des accès aigus. Ainsi, il est recommandé de recourir à des antalgiques de palier I pour une prise en charge symptomatique pendant ces épisodes (284). Enfin, certaines études suggèrent que lorsque l'anakinra est administré en phase prodromale, cela pourrait réduire significativement l'intensité des manifestations cliniques des crises, voire prévenir leur apparition (285).

## 2. Les cryopyrinopathies (CAPS)

Les cryopyrinopathies, ou CAPS, pour *cryopyrin-associated periodic syndrome*, ou désormais nommées « maladies auto-inflammatoires associées à des mutations gain de

fonction du gène *NLRP3* », regroupent trois entités cliniques formant un *continuum* de sévérité :

- L'urticaire familiale au froid (FCAS),
- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Le syndrome CINCA/NOMID (*Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*).

Ces maladies rares, touchant hommes et femmes de manière égale, sont caractérisées par des éruptions cutanées pseudo-urticariennes non prurigineuses favorisées par le froid (286). Leur prévalence est estimée à 1/360 000 en France, avec une distribution cosmopolite, et une prédominance dans les pays d'Europe du Nord (287,288). Le gène *NLRP3*, situé sur le chromosome 1, code la cryopyrine, une molécule clé de l'inflammasome responsable de la synthèse d'IL-1 $\beta$  en réponse à un signal de danger (289,290). La majorité des mutations correspondent à des substitutions faux-sens affectant l'exon 3. La transmission est généralement autosomique dominante (291–293). Toutefois, environ 40 % des patients atteints du syndrome CINCA/NOMID ne présentent pas de mutation détectable par les techniques classiques de séquençage (294,295). Dans ces cas, un mosaïsme somatique pathologique est souvent en cause, résultant d'une mutation survenue après la fécondation dans un sous-ensemble de cellules (296). Ce phénomène, identifié chez environ 70 % des patients CINCA/NOMID sans mutation détectable par séquençage conventionnel, souligne l'intérêt du séquençage de haut débit (NGS) pour établir un diagnostic précis (297). Les mutations gain de fonction de *NLRP3* entraînent une activation incontrôlée de l'inflammasome, et une production excessive d'IL-1 $\beta$ , responsable du syndrome inflammatoire paroxystique (298–300). Cliniquement, les CAPS se manifestent par des arthromyalgies, des céphalées, de la fièvre et des atteintes neurosensorielles dans les formes graves, telles que dans le syndrome CINCA. Ces atteintes incluent une surdité

de perception, des anomalies ophtalmologiques et une méningite chronique (286,301). Bien que toutes les formes de CAPS puissent se compliquer d'amylose AA, cette dernière est particulièrement fréquente dans le syndrome de Muckle-Wells (25 % des cas) (302), alors qu'elle est rare dans le syndrome CINCA (303). Les inhibiteurs de l'IL-1 (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept...) ont démontré une efficacité remarquable pour contrôler l'inflammation et prévenir les complications des CAPS, notamment la survenue d'une amylose (304). Leur efficacité reste limitée pour les atteintes du SNC ou la surdité (283,305).

### 3. Syndrome périodique associé au récepteur de type 1A du *Tumor Necrosis Factor*, ou TRAPS

Le TRAPS (*Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*) est une maladie auto-inflammatoire rare, résultant de mutations du gène *TNFRSF1A*, situé sur le chromosome 12 (306). De manière notable, le TRAPS est de transmission autosomique dominante (306). *TNFRSF1A* code pour le récepteur de type 1A du TNF, une cytokine clé de la réponse inflammatoire (307). À ce jour, plus de 170 variants de *TNFRSF1A* ont été identifiés, dont 43 pathogènes et 56 probablement pathogènes. Ces mutations, situées principalement au niveau des exons 2 à 6, codant pour le domaine extracellulaire du récepteur, sont majoritairement des substitutions faux-sens, notamment sur les cystéines, et altèrent la structure tridimensionnelle et la fonction du récepteur (308,309). Cette dysfonction entraîne une accumulation intracellulaire anormale des protéines mutées dans le réticulum endoplasmique, en raison d'un défaut du processus d'autophagie, conduisant à un stress oxydatif (310). Ce dernier active plusieurs voies pro-inflammatoires, telles que NFκB et MAPK, provoquant une surproduction de cytokines inflammatoires, notamment l'IL-1β (310,311). Parmi les mutations pathogènes, R92Q est la plus fréquente (34% des

mutations identifiées dans la cohorte EUROFEVER), mais elle est associée à une faible pénétrance et à un phénotype moins sévère (306). À l'inverse, T50M, retrouvée dans environ 10 % des cas, est liée à une évolution clinique plus agressive, avec un risque accru de développer une amylose AA (306,312). Initialement décrite dans des familles d'origine irlandaise et écossaise sous le nom de « fièvre hibernienne » (313), cette pathologie est aujourd'hui reconnue comme ubiquitaire, avec des cas rapportés dans diverses populations, notamment méditerranéennes, afro-américaines et japonaises. Sa prévalence est estimée à 1/1 000 000 (306). Sur le plan clinique, le TRAPS se caractérise par des accès inflammatoires prolongés, durant de 5 à 20 jours (médiane de 11 jours), débutant souvent dès l'enfance (306). Ces accès associent fièvre, arthromyalgies, douleurs abdominales, éruptions maculopapuleuses, adénopathies cervicales et œdèmes périorbitaires (306,314,315). Le tableau clinique, influencé par le génotype sous-jacent, est souvent polymorphe (306). Lors des crises, un syndrome inflammatoire biologique est systématiquement observé. L'amylose AA, la complication la plus redoutable du TRAPS, survient dans environ 10 % des cas (306). Dans certains cas, elle peut même révéler la maladie, comme cela a été observé dans 96 % des cas dans la cohorte française rapportée par Delaleu *et al.* (316). Sur le plan thérapeutique, les corticostéroïdes sont utilisés en traitement symptomatique des accès inflammatoires (291). Bien que les anti-TNF $\alpha$ , tels que l'Etanercept, aient initialement semblé séduisants sur le plan physiopathologique, leur efficacité s'est avérée limitée, en raison d'échappements thérapeutiques fréquents (317). En revanche, les inhibiteurs de l'IL-1, comme l'Anakinra ou le Canakinumab, ont démontré une efficacité remarquable. Ces traitements réduisent la fréquence, la durée et l'intensité des poussées inflammatoires, tout en jouant un rôle clé dans la prévention de l'amylose AA ou la stabilisation des lésions existantes (318,319).

#### 4. Le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D, ou déficit en mévalonate kinase (MKD)

Le déficit en mévalonate kinase (MKD, *Mevalonate Kinase Deficiency*) également connu sous le nom de syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D avec fièvre périodique (*Hyper-IgD Syndrome*, HIDS), est une maladie auto-inflammatoire rare, de transmission autosomique récessive. D'un point de vue physiopathologique, le MKD est le fruit de variant pathogène à l'état homozygote du gène *MVK*, situé sur le chromosome 12, codant pour la mévalonate kinase, une enzyme clef dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes (291,320). Le MKD, bien que cosmopolite, est principalement rapporté chez les populations caucasiennes. À ce jour, seulement une centaine de cas ont été décrits dans le monde, mais la maladie reste probablement sous-diagnostiquée (321). Le déficit en mévalonate kinase entraîne une carence en isoprénoïdes, conduisant à un stress cytosolique qui active l'inflammasome NLRP3 et provoque une production excessive d'IL-1 $\beta$  (322). En outre, d'autres cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 $\alpha$ , l'IL-6 et le TNF $\alpha$ , participent également à l'inflammation (323). La maladie se présente sous deux phénotypes principaux, qui reflètent un continuum de sévérité (324) :

- HIDS (forme modérée) : résulte d'un déficit enzymatique partiel.
- Acidurie mévalonique (AM, forme sévère) : associée à un déficit complet de la mévalonate kinase. Cette forme est plus grave et souvent létale.

Les manifestations inflammatoires commencent typiquement dans la première année de vie. Les accès, durant en moyenne 4 jours, et surviennent toutes les 4 à 8 semaines (320). Ils associent fièvre périodique, adénopathies cervicales douloureuses, symptômes digestifs, arthralgies et éruptions cutanées, ainsi que des ulcérations muqueuses (aphtes buccaux, stomatite) (320). Dans les formes sévères avec déficit complet en *MVK*, des atteintes neurologiques, ophtalmologiques, une dysmorphie faciale et un retard de croissance

statur pondéral peuvent être observés (325). Bien que rare, l'amylose AA est une complication grave, rapportée dans 3 à 4 % des cas selon les principales séries de la littérature (320,326). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une excrétion urinaire accrue d'acide mévalonique, observée uniquement lors des accès pour le phénotype modéré (HIDS) et de manière constante dans les formes sévères (AM) (327). Bien que des concentrations élevées d'IgD soient souvent détectées, cette observation est non spécifique, et n'a qu'un intérêt limité pour le diagnostic (328). La confirmation génétique, *via* l'identification des mutations de *MVK*, reste essentielle pour établir un diagnostic de certitude (329). Le traitement des formes modérées repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes pour réduire les symptômes lors des accès. Les formes sévères nécessitent l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-1 (Anakinra, Canakinumab...), qui ont démontré leur efficacité en réduisant la fréquence et l'intensité des poussées inflammatoires (283). Les différents syndromes périodiques héréditaires sont résumés **Tableau 4**.

**Tableau 4. Synthèse des principales maladies auto-inflammatoires associées à l'amylose AA. Ce tableau résume les caractéristiques cliniques, génétiques, épidémiologiques, la durée moyenne des crises, l'âge de début et les principaux traitements des maladies décrites dans l'introduction : FMF, CAPS, TRAPS, MKD. Les données sont issues des références citées dans les paragraphes précédents (252–329). Tableau réalisé par l'auteur à partir de Microsoft Excel.**

Maladie	Gène impliqué	Mode de transmission	Âge de début	Durée moyenne des accès	Prévalence estimée	Principales caractéristiques cliniques	Risque d'amylose AA	Principaux traitements
<b>Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)</b>	MEFV (M694V ++, M680I, V726A)	Autosomique récessif ++ (30% HTZ composite, AD)	Avant 20 ans (souvent enfance/adolescence)	Quelques heures à 3-4j	1/500 (Turquie) à 1/5000 (France)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Rash type pseudo-érysipèle</li> <li>• Arthromyalgies, mono ou oligo-arthrite parfois érosive</li> <li>• Séroites (péritonite aseptique 90%, pleurésie, orchite)</li> </ul>	Élevé surtout si M694V (≈ 10% sans traitement, < 1% avec colchicine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colchicine (1ère intention)</li> <li>• 2ème ligne : anti-IL-1 ++ /anti-IL-6?</li> <li>• Accès : antalgiques/AINS</li> </ul>
<b>Cryopyrinopathies (CAPS)</b>	NLRP3	Autosomique dominant (CINCA/NOMID : 40% de mutation de novo)	Variable selon forme (CINCA/NOMID : naissance, petite enfance ++)	Variable selon phénotype	1/360 000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Éruption pseudo-urticairienne au froid</li> <li>• Arthromyalgies, arthrites (MWS/CINCA)</li> <li>• Conjonctivite</li> <li>• Atteinte neurosensorielle (CINCA/NOMID ++): surdité, uvéite, cécité, méningite chronique aseptique, retard mental</li> </ul>	25% pour le MWS, exceptionnel dans les autres formes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-IL-1 ++ (TTT de fond)</li> <li>• Accès : anti-IL-1 ++</li> </ul>
<b>TRAPS</b>	TNFRSF1A (T50M, R92Q ++)	Autosomique dominante	Variable (petite enfance = 4 ans → début âge adulte)	5 à 20 jours (médiane : 11j)	1/1 000 000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre prolongée</li> <li>• Rash migrateur</li> <li>• Arthromyalgies, arthrite non érosive</li> <li>• Douleurs abdominales</li> <li>• Oedème péri-orbitaire, conjonctivite, uvéite</li> <li>• ADP cervicales</li> </ul>	≈ 10% (T50M ++)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-IL-1 ++</li> <li>• 2ème ligne : anti-IL-6 ?</li> <li>• Accès : corticoïdes/anti-IL-1</li> </ul>
<b>Déficit en mévalonate kinase (MKD)</b>	MVK	Autosomique récessif	Petite enfance (< 1 an)	3 à 7 jours (médiane : 4j)	Rare (< 1/1 000 000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre périodique</li> <li>• Rash, purpura</li> <li>• Arthromyalgies, oligo ou polyarthrites non érosives</li> <li>• Douleurs abdominales, diarrhées, HSM</li> <li>• ADP cervicales (90%), ulcérations muqueuses</li> <li>• Manifestations neurologiques/ophtalmologiques (forme sévère : déficit complet)</li> </ul>	Rare (3-4%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme modérée : AINS, corticoïdes lors des accès</li> <li>• Forme sévère : anti-IL-1 ++</li> </ul>

Abréviations : **AD** : autosomique dominant ; **ADP** : Adénopathies ; **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; **CINCA** : Syndrome chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire ; **HSM** : hépatosplénomégalie ; **HTZ** : Hétérozygote ; **IL-1** : Interleukine-1 ; **IL-6** : Interleukine-6 ; **MWS** : Syndrome de Muckle-Wells ; **NOMID** : Maladie inflammatoire multisystémique d'apparition néonatale ; **TTT** : Traitement.

## C. Maladies inflammatoires acquises

Nous aborderons à présent les causes inflammatoires chroniques acquises impliquées dans le développement de l'amylose AA, parmi lesquelles les rhumatismes inflammatoires et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) occupent une place prépondérante.

## 1. Rhumatismes inflammatoires chroniques

Les rhumatismes inflammatoires chroniques, incluant la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SpA), le rhumatisme psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique constituaient à la fin du XX<sup>e</sup> siècle la principale cause d'amylose AA dans les pays occidentaux (109,330). Leur meilleure maîtrise, notamment du fait de la généralisation des biothérapies, a fait cependant chuter leur prévalence dans ces pays au cours des deux dernières décennies (98). Ainsi, ces pathologies représenteraient aujourd'hui entre 30 et 40% des cas d'amylose AA dans les séries occidentales récentes (98,110,206,331–334), contre 60% à la fin des années 1990 (109). Elles restent en revanche prédominantes au Japon, responsables encore de plus de 60 % des cas d'amylose AA (198).

### a) *Polyarthrite rhumatoïde (335)*

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, avec une prévalence estimée entre 3 et 8 cas pour 1 000 adultes. Elle touche principalement les femmes âgées de 40 à 60 ans (335). Cette pathologie multifactorielle résulte d'une interaction entre des facteurs génétiques particuliers, dominés notamment par la présence des allèles *HLA-DR4* et *HLA-DR1* (336) et des facteurs environnementaux, tels que le tabagisme (335). Elle se caractérise par une inflammation persistante des gaines synoviales, entraînant une destruction progressive des os et du cartilage articulaire. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6...) jouent un rôle central dans sa physiopathologie. En raison de sa forte prévalence, la PR demeure la principale cause d'amylose AA parmi les rhumatismes inflammatoires chroniques (337). Elle est responsable de 20 à 30 % des cas en Europe et en Amérique du Nord (98,109,110,123,206,331–333,338). Une étude rétrospective menée par Koivuniemi *et al.*, (1952-1991) sur des autopsies de patients finlandais atteints de PR avait identifié des dépôts amyloïdes AA chez pas moins de 30 % des cas (339), bien que

ces dépôts soient le plus souvent asymptomatiques (340). Ceci souligne l'importance d'un dépistage systématique de la protéinurie dans cette population, au minimum de façon biannuelle. Avant l'introduction des traitements de fond, la prévalence de l'amylose AA symptomatique chez les patients atteints de PR était estimée entre 3 et 6 % (341,342). Complication grave, l'atteinte rénale dans l'amylose AA associée à la PR doublait autrefois le taux de mortalité par rapport à la population générale (343). Les avancées thérapeutiques ont radicalement transformé le pronostic de la PR, en particulier grâce à l'utilisation généralisée du Méthotrexate, suivie du développement des biothérapies ciblant les cytokines inflammatoires, notamment les anti-TNF $\alpha$  et anti-IL-6 (105,344). Ces traitements ont significativement réduit l'incidence de l'amylose AA dans la PR, passant de 3.2/100 000/an entre 1993 et 1997 à 1.4/100 000/an entre 2003 et 2007 (98,105). En parallèle, ils ont également contribué à diminuer l'incidence de l'insuffisance rénale terminale liée à l'amylose AA, tout en ralentissant, voire en inversant, la progression des lésions amyloïdes. Ces progrès, associés à un meilleur contrôle de l'activité de la maladie, ont permis d'améliorer nettement la survie globale des patients (98,105,344).

### *b) Spondylarthropathies inflammatoires*

Les spondylarthropathies inflammatoires (SpA) regroupent divers rhumatismes chroniques, caractérisés par des symptômes communs et une prévalence partagée élevée de l'allèle *HLA-B27* (345). Ce groupe inclut la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux MICI et les formes indifférenciées (346). En France, la prévalence globale des SpA est de 3.5 cas pour 1 000 habitants, avec un début fréquent avant 40 ans et une prédominance masculine (sex-ratio de 1.5) (345). Les atteintes cliniques incluent des manifestations axiales (rachis et sacro-iliaques), des enthésopathies, des oligoarthrites périphériques des membres inférieurs et des symptômes extra-articulaires tels que l'uvéïte, le psoriasis ou les MICI (347). Les enthésites, définies

comme des inflammations des points d'attache osseuse des tendons et ligaments, constituent la lésion élémentaire des SpA, les distinguant notamment de la PR (347). En l'absence de prise en charge adaptée, l'inflammation chronique augmente le risque de complications systémiques, telles que l'amylose AA (348). Les complications rénales dans la SpA, rapportées chez 5 à 13 % des patients selon les études (349–351), sont principalement attribuées à l'amylose AA (60 % des cas), bien qu'il existe une association avec la néphropathie à IgA non négligeable (30% des cas) (350). Une étude québécoise menée en 2014 sur une cohorte de 8 616 patients atteints de SpA a mis en évidence un risque d'amylose AA six fois plus élevé que dans la population générale (issue d'un échantillon aléatoire de 1% de la région du Québec et incluant 50 699 sujets sains), avec une association particulièrement marquée chez les hommes de plus de 60 ans (352). Par ailleurs Dönmez *et al.*, dans une étude réalisée en Turquie auprès de 730 patients suivis pour une SpA, ont rapporté une prévalence de 1.1 % de l'amylose AA (348). Les principaux facteurs de risque identifiés incluaient une durée de maladie supérieure à 14 ans, un âge avancé (> 50 ans), un score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) élevé, des atteintes extra-articulaires, et une vitesse de sédimentation élevée au moment du diagnostic (348). Avant l'avènement des biothérapies, l'amylose AA constituait une cause majeure de mortalité dans la SpA, représentant jusqu'à 13 % des décès attribuables, comme rapporté dans une étude finlandaise ayant suivi 398 patients pendant près de 30 ans (351). Cependant, le développement des anti-TNF $\alpha$  au début du XXI<sup>e</sup> siècle a permis de réduire considérablement le risque de lésions amyloïdes et d'améliorer le pronostic rénal et général des patients (353–355).

### c) *Arthropathies microcristallines*

Les rhumatismes microcristallins sont caractérisés par des dépôts intra-articulaires ou périarticulaires de microcristaux. Ces dépôts peuvent rester asymptomatiques, ou être à

l'origine d'accès inflammatoires aigus, voire parfois d'arthropathies chroniques. Parmi ces rhumatismes, la goutte est le plus fréquent à travers le monde, avec une prévalence estimée selon les régions entre 1% (en France) et 6.8 % (USA), constituant un véritable enjeu de santé publique dans les pays industrialisés (356). L'arthropathie goutteuse touche plus fréquemment les hommes adultes. Elle résulte d'une hyperuricémie chronique, entraînant une sursaturation de l'acide urique dans le plasma et les tissus, favorisant la formation de cristaux d'urate de sodium. Ces cristaux se déposent dans les articulations (provoquant des accès articulaires aigus) et les tissus (responsables des tophi goutteux) (356). Malgré la forte prévalence de cette pathologie inflammatoire, les cas d'amylose AA compliquant une arthropathie goutteuse sont rares. À ce jour, seulement 19 cas ont été rapportés dans la littérature depuis 1960 (357–369). L'âge moyen des patients atteints d'amylose AA associée à la goutte est de 47.4 ans, avec une durée moyenne d'évolution de l'arthropathie de 15.3 ans (de 1 à 36 ans). Une majorité significative des patients (86 %) présentait des tophi goutteux chroniques au moment du diagnostic d'amylose. L'atteinte rénale liée à l'amylose AA est observée chez 75 % des cas. La majorité des patients ne prenait pas de colchicine de manière régulière avant le diagnostic d'amylose AA (357–369).

#### *d) Arthrite juvénile idiopathique (AJI) et maladie de Still de l'adulte (MSA)*

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une maladie systémique auto-inflammatoire acquise rare, avec une prévalence estimée entre 1 et 24 cas par million d'habitants selon d'anciennes études épidémiologiques (370,371). Bien que son étiologie reste inconnue, elle se caractérise classiquement par une triade clinique composée d'une fièvre récurrente marquée, d'une éruption cutanée évanescence et de polyarthralgies ou polyarthrites (372). Par définition, elle touche les personnes âgées de plus de 16 ans (373), et est souvent perçue comme un *continuum* de la forme systémique de l'AJI, comme le suggère

notamment une méta-analyse récente (374). L'implication de l'AJI dans l'amylose AA a fortement diminué avec le temps. Sur la période 1990 et 1997, elle représentait dans une série pas moins de 25 % des cas, contre seulement 2 % entre 2007 et 2014 ( $p < 0.001$ ), illustrant probablement l'impact des biothérapies dans la prévention de cette complication (98). La physiopathologie de ces deux pathologies accorde une place importante à l'IL-1, sur un terrain génétique polygénique favorable (375). Bien que le pronostic général soit favorable, avec une mortalité inférieure à 3 % (376–378), certaines complications graves, bien que rares, telle que le syndrome d'activation macrophagique (SAM) peuvent mettre en jeu le pronostic vital (375). L'amylose AA est une complication rare, touchant environ 0.9 % des cas de MSA selon une revue systématique couvrant la période de 1971 à 2018 (379). Le dernier cas rapporté dans la littérature remonte à 2012 (380), ce qui reflète probablement l'impact des biothérapies dans le meilleur contrôle de la maladie. En moyenne, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'amylose AA est estimé à 17 ans dans la MSA (379).

## 2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comprenant principalement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), sont caractérisées par une inflammation chronique du tube digestif, résultant de la rencontre de certains polymorphismes génétiques et de facteurs extrinsèques environnementaux. Ces derniers, incluant des altérations de la flore bactérienne intraluminaire et une perméabilité intestinale accrue, entraînent une dérégulation de l'immunité intestinale et des lésions gastro-intestinales (381). La MC se distingue de la RCH par une atteinte transmurale pouvant concerner tout le tube digestif, notamment le côlon proximal, et par la présence fréquente de fistules, d'atteintes périnéales et de granulomes histologiques (381). La RCH est quant à elle principalement limitée à la muqueuse colique et rectale (381). La contribution des

MICI au développement de l'amylose AA reste faible, représentant environ 5 % des cas dans les grandes cohortes (109,198). Une revue systématique récente estime l'incidence globale de l'amylose AA à 0.53 % chez les patients atteints de MICI. Le risque d'amylose AA semble 10 à 15 fois plus élevé dans la MC que dans la RCH (1.05% contre 0.08%) (382). Cette différence s'explique selon les auteurs, par la nature agressive et étendue de la MC, caractérisée par des fistules digestives, des abcès profonds, et des atteintes périanales, qui augmentent l'inflammation, mais aussi le risque infectieux (382). La survenue d'une amylose AA dans les MICI reflète généralement une MC sévère et extensive. Les facteurs de risque incluent une MC agressive, le sexe masculin (ratio hommes/femmes de 2/1), la présence de fistules intra-abdominales, une atteinte périanale importante, et des complications extra-digestives telles que l'arthrite, l'uvéite et l'érythème noueux, s'intégrant parfois dans le spectre des SpA (382–385). Le délai médian entre le diagnostic initial de MICI et l'amylose AA est estimé entre 14 et 16 ans, selon deux revues de la littérature (382,385).

### 3. Vascularites systémiques

#### a) *Pseudo-polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes*

La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) représente le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez les sujets de plus de 60 ans (386). Elle se caractérise par des rachialgies cervicales et un enraidissement douloureux des ceintures scapulaires et pelviennes, d'horaires inflammatoires, fréquemment accompagnés de signes généraux tels que la fièvre, un amaigrissement, et un syndrome inflammatoire biologique parfois marqué (387). Dans environ 20 % des cas, la PPR est associée à une artérite à cellules géantes (ACG), ou maladie de Horton, une vascularite des gros vaisseaux (388). L'ACG et la PPR, contrairement à d'autres maladies inflammatoires chroniques fréquentes, se compliquent

cependant plus rarement d'amylose AA (388–394). Lorsqu'une amylose AA survient au décours de ces pathologies, elle semble se manifester précocement, et peut constituer le mode de révélation de la maladie sous-jacente, souvent au travers d'une néphropathie amyloïde (389,390).

### *b) Maladie de Behçet*

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique rare qui affecte les vaisseaux de toute taille, aussi bien artériels que veineux, et se caractérise par des poussées inflammatoires récurrentes. Bien que son étiologie reste inconnue, cette vascularite est fortement associée au polymorphisme de l'allèle *HLA-B51*, en particulier chez les individus originaires du bassin méditerranéen (395). Cette pathologie prédomine chez les jeunes adultes âgés de 20 à 30 ans, avec une nette prédominance masculine, (sexe ratio à 7/1 (396). Le signe principal est une aphtose bipolaire récidivante, souvent accompagnée d'une panuvéite et de lésions cutanées telles que l'érythème noueux, la pseudo-folliculite, et un test de pathergie positif. L'absence de marqueur biologique spécifique rend le diagnostic parfois difficile (395). L'Amylose AA est une complication rare de la MB, avec une incidence en diminution (passant de 0.62% en 1976-2000 à 0.054% en 2001-2017 dans une cohorte de 5590 MB d'origine turque), probablement du fait des progrès thérapeutiques, s'appuyant notamment sur la colchicine, l'azathioprine, le cyclophosphamide, de même que les anti-TNF $\alpha$  dans certaines indications (397). Les facteurs de risque d'amylose AA dans cette population correspondent au sexe masculin, et à une atteinte vasculaire majeure, souvent observée chez les patients avec une maladie systémique plus sévère et un syndrome inflammatoire marqué (398).

## 4. Pathologies tumorales et amylose AA

### a) *Cancers solides*

L'association entre les cancers solides et l'amylose AA, bien que rare, est documentée depuis près d'un siècle, principalement grâce à des données issues de séries autopsiques (399,400). Selon des données plus récentes, les néoplasies solides représenteraient entre 1 et 10% des cas d'amylose AA (109,198). Cette relation repose sur le rôle clé des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les cellules tumorales et leur micro-environnement, notamment là encore l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$ , mais surtout l'IL-6 (401), qui stimulent la production hépatique de SAA (402,403). D'après de vastes études rétrospectives, le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) apparaîtrait comme le type histologique le plus fréquemment associé à l'amylose AA, représentant jusqu'à 25 % des tumeurs solides associées à l'amylose dans certaines séries anciennes (399,400). Les carcinomes broncho-pulmonaires (CBP) occupent la seconde place. Si le carcinome épidermoïde semble être le plus représenté (404), on retrouve également une association avec certains carcinomes à petites cellules (405–408). De façon notable, il a été observé que les carcinomes épidermoïdes seraient associés à des concentrations circulantes de SAA significativement plus élevées au moment du diagnostic, comparativement aux autres types histologiques (409). Cette particularité a conduit certains auteurs à proposer l'utilisation du SAA comme biomarqueur diagnostique potentiel dans ce contexte (404). Bien que la protéine SAA soit principalement synthétisée par le foie en réponse à une inflammation systémique, certains travaux ont mis en évidence une possible production *in situ* locale de cette apolipoprotéine, directement par les cellules tumorales, notamment dans certaines formes de carcinomes endométriaux et ovariens (410,411). Parmi les autres néoplasies solides impliquées dans l'amylose AA, on peut citer de manière non exhaustive certains mésothéliomes (168,412–414), les adénocarcinomes digestifs, en particulier les tumeurs stromales (GIST) (168,206,400,415–

418) et le cancer du pancréas (400,419,420). Enfin, bien que plus rarement rapportée, une association a été décrite avec certaines tumeurs sarcomateuses des tissus mous (421–423). Ces dernières, souvent complexes à diagnostiquer, peuvent induire un syndrome inflammatoire prolongé, favorisant ainsi la survenue d'une amylose AA (422).

### *b) Hémopathies malignes*

Bien que les hémopathies lymphoïdes soient classiquement associées aux dépôts d'amylose AL, certaines peuvent également être impliquées dans le développement d'une amylose AA, en réponse à un état inflammatoire chronique prolongé. Parmi elles, le lymphome de Hodgkin constitue l'hémopathie la plus fréquemment associée à l'amylose AA (424–429,429). D'autres hémopathies clonales B, telles que le lymphome B diffus à grandes cellules et la maladie de Waldenström, ont également été rapportées dans ce contexte (430–432). Ces hémopathies se caractérisent par la présence de signes B souvent marqués, traduisant l'intensité du syndrome inflammatoire et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (430), notamment l'IL-6, par le clone tumoral et/ou son microenvironnement (433–435). Cette activation inflammatoire soutenue induit une production hépatique prolongée de SAA, pouvant ainsi favoriser le développement d'une amylose AA (436). À l'inverse, les hémopathies à évolution plus indolente, telles que les lymphomes de bas grade ou le myélome multiple, sont rarement associées à une amylose AA, en raison de l'absence fréquente de signes B. Quoi qu'il en soit, bien que l'association entre un clone B et un dépôt amyloïde oriente en premier lieu vers une amylose AL, il est essentiel de ne pas négliger le diagnostic différentiel que constitue l'amylose AA, en particulier dans un contexte inflammatoire marqué. Pour finir, un cas d'amylose AA associé à un VEXAS (Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) a récemment été rapporté (437). Cette hémopathie clonale résulte d'une mutation somatique du gène *UBA1*, localisée sur le chromosome Xp11 des progéniteurs myéloïdes (438). Elle se manifeste par des cytopénies

centrales liées à un syndrome myélodysplasique, ainsi que par des manifestations auto-inflammatoires systémiques sévères, hautement corticodépendantes (dermatose neutrophilique, déficits immunitaires primitifs atypiques, vascularites systémiques...) (439). Étant donné la découverte récente du VEXAS (2020), son association avec l'amylose AA pourrait être sous-estimée.

### *c) Autres causes tumorales bénignes*

#### **(1) Maladie de Castleman**

La maladie de Castleman, notamment dans sa forme multicentrique, associée à l'HHV-8 ou non, peut également dans de rares cas se compliquer d'Amylose AA (440–442). Cette pathologie correspond à une lymphoprolifération atypique non clonale, associée à un syndrome inflammatoire majeur et prolongé, principalement médié par l'IL-6, induisant une synthèse soutenue de la protéine SAA.

#### **(2) Adénomes hépatocytaires**

L'adénome hépatocytaire correspond à une prolifération tumorale bénigne, dont certains cas, bien que très rares mais parfaitement documentés, ont été impliqués dans la survenue d'une amylose AA (443–445). Une étude française a récemment mis en évidence un réarrangement somatique acquis du chromosome 7 dans cette tumeur, conduisant à une hyper-expression autocrine de IL-6, elle-même stimulant de manière paracrine la synthèse de SAA (444). Il s'agit ainsi d'un des rares cas d'amylose AA sans inflammation systémique. Ce phénomène peut parfois s'intégrer, de manière anecdotique dans le cadre d'une glycogénose de type IA (maladie de Von Gierke) (446,447). Ce déficit enzymatique constitutionnel résulte d'une mutation du gène *G6PC*, codant pour la sous-unité  $\alpha$  de la glucose-6-phosphatase, entraînant une accumulation pathologique de glycogène dans les tissus (448). La présence de l'amylose AA s'explique dans ce cas i/ par la présence

d'adénomes hépatiques fréquemment observés dans cette pathologie, qui sécrètent de l'IL-6 et de la SAA indépendamment de l'inflammation systémique (446,449) ; et (ii) par un déficit immunitaire inné, caractérisé par une neutropénie et/ou une altération fonctionnelle des neutrophiles, prédisposant aux infections opportunistes (450).

## D. Amylose AA idiopathique

### 1. Amylose AA idiopathique et obésité morbide

Les amyloses AA idiopathiques, définies comme des cas d'amylose AA survenant en l'absence de cause identifiée, représenteraient entre 10 à 20 % des cas selon les études les plus récentes du début du XXI<sup>e</sup> siècle (109,110,198,206,338). Cette proportion est en constante augmentation, ayant à titre d'exemple pratiquement triplé entre la période 1990-1997 et la période 2007-2014 au Royaume-Uni (98). Certains facteurs environnementaux, telle que « l'épidémie mondiale » d'obésité, ont été pointés du doigt comme pouvant être potentiellement en partie responsable de cette augmentation. L'obésité, tout particulièrement dans sa forme dite « morbide » ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), est en effet désormais reconnue comme une cause émergente d'amylose AA, après exclusion des autres diagnostics différentiels (451,452). Une étude allemande menée en 2018 sur 146 patients a comparé les cas d'amylose AA secondaires à une pathologie inflammatoire chronique identifiée ( $n = 111$ ) à ceux d'amylose AA dite « idiopathiques » ( $n = 37$ ). Les résultats ont mis en évidence une prévalence significativement plus élevée de l'obésité dans le groupe « idiopathique » (50 %) par rapport au groupe présentant une pathologie inflammatoire sous-jacente (16 %) ( $p < 0.001$ ). D'un point de vue physiopathologique, les adipocytes sécrètent diverses cytokines, notamment la leptine et l'adiponectine, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 (453,454). Cette production favorise un état

d'inflammation systémique chronique, qualifié de « méta-inflammation » (455,456), particulièrement observé dans l'obésité morbide et le diabète de type 2. La leptine est notamment impliquée dans la polarisation pro-inflammatoire des lymphocytes T *helpers* de type 1 (Th1), induisant une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), contribuant ainsi à l'exacerbation de l'inflammation systémique (453). À l'inverse, l'adiponectine, une adipokine aux propriétés anti-inflammatoires, est souvent diminuée chez les patients obèses, réduisant son effet protecteur (457–460). Par ailleurs, la même étude allemande a rapporté des concentrations élevées de leptine ( $> 30 \mu\text{g/L}$ ) plus fréquemment observées chez les patients atteints d'amylose AA idiopathique (40 %) que dans le groupe présentant une amylose AA secondaire à une pathologie inflammatoire chronique identifiée (18 %) ou dans le groupe témoin (18 %) ( $p = 0.045$ ) (461). Bien que le lien entre l'obésité morbide et l'amylose AA soit désormais mieux documenté, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes précis de cette association.

Cependant, l'obésité ne semble pas pouvoir expliquer à elle seule l'ensemble des amyloses AA idiopathiques. En effet, 50 % des patients atteints d'amylose AA idiopathique présentent un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à  $30 \text{ kg/m}^2$ , sans qu'aucune autre cause sous-jacente ne soit identifiée (461). Comme évoqué précédemment, il est plausible qu'en présence d'un polymorphisme « à risque » du gène *SAA1* — notamment *SAA1.1* (*SAA1 $\alpha$* , p.Val-52/p.Ala-57) chez les populations caucasiennes ou *SAA1.3* (*SAA1 $\gamma$* , p.Ala-52/p.Ala-57) chez les populations nippones —, particulièrement à l'état homozygote, un *trigger* inflammatoire même modéré puisse suffire à induire une accumulation amyloïde significative (121,123,461,462). Dans l'étude de Blank *et al.*, (2018), le variant « à risque » *SAA1 $\alpha/\alpha$*  chez les patients non obèses ( $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) était associé à un sur-risque significatif de développer une amylose AA estimé à 4.75 par rapport à la population générale

saine (IC 95 % : 2.14–10.54,  $p < 0.001$ ) (461). Cependant, la prévalence élevée de ce variant à l'état hétérozygote, estimée à pas moins de 30 % dans la population générale occidentale par exemple (123,276,461), suggère qu'il ne constitue pas, à lui seul, un facteur déterminant. Son implication dans l'amylose AA semble nécessiter la présence d'un stimulus inflammatoire additionnel (hypothèse du « second hit ») ou d'un contexte d'obésité.

## 2. Cause « monogénique » d'amylose AA

Enfin, plus récemment, en 2022 Sikora *et al.*, ont identifié au sein de plusieurs membres d'une même famille une mutation activatrice dans le promoteur de *SAA1* (c.18287683 T>C), responsable d'amylose AA « familiale ». La mutation se suffisait à elle-même, entraînant une amylose AA avec atteinte rénale sévère, sans syndrome inflammatoire ou autre second hit associé (463). Ces données apportent une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents non dépendant de l'inflammation, et ouvre potentiellement la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant directement la synthèse du SAA. Les principales étiologies d'amylose AA ont été synthétisées **Tableau 5**.

## E. Synthèse des causes associées à l'Amylose AA

**Tableau 5. Synthèse des principales étiologies de l'amylose AA, issues des données de la littérature mentionnées dans la partie IV de l'introduction.** (Source : Tableau réalisé par l'auteur à partir des références du paragraphe IV)

CAUSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES ACQUISES	CAUSES INFLAMMATOIRES HÉRÉDITAIRES	CAUSES INFECTIEUSES CHRONIQUES	CAUSES TUMORALES	AUTRES
<p><b>RHUMATISMES INFLAMMATOIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>• Spondylarthropathie</li> <li>• Arthrite juvénile idiopathique/ maladie de Still</li> <li>• Arthrite microcristalline (goutte ++)</li> <li>• Connectivites mixtes</li> </ul>	<p><b>MALADIES HÉRÉDITAIRES AUTO-INFLAMMATOIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FMF</li> <li>• CAPS</li> <li>• TRAPS</li> <li>• MKD ou syndrome hyper-IgD</li> </ul> <p>4 "fièvres récurrentes héréditaires historiques"</p>	<p><b>MYCOBACTÉRIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BK +++</li> <li>• Lèpre</li> <li>• Autres mycobactéries non tuberculeuse ?</li> </ul>	<p><b>CAUSES TUMORALE SOLIDE MALIGNNE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome rénale à cellules claires ++</li> <li>• Adénocarcinome pulmonaire</li> <li>• Mésothéliome</li> <li>• Etc.</li> </ul>	<p><b>FACTEURS INDIVIDUELS PRÉDISPOSANT À UNE PRODUCTION EXCESSIVE DE SAA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obésité</li> <li>• Polymorphismes SAA1.1 (caucasiens) et SAA1.3 (nippons)</li> </ul>
<p><b>MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Crohn</li> <li>• Rectocolite hémorragique</li> <li>• Maladie coeliaque</li> </ul>	<p><b>AUTRES MALADIES INFLAMMATOIRES HÉRÉDITAIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DADA 2</li> <li>• Actinopathies hyperinflammatoires</li> </ul>	<p><b>BACTÉRIENNES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéomyélite</li> <li>• Abscess profonds</li> <li>• Pyélonéphrites récidivantes</li> <li>• Maladie de Whipple</li> <li>• Infection de matériel</li> <li>• Endocardite infectieuse</li> <li>• Etc.</li> </ul>	<p><b>HÉMOPATHIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome de Hodgkin</li> <li>• Lymphome non hodgkinien</li> <li>• Maladie de Waldenström</li> <li>• VEXAS</li> </ul>	<p><b>AMYLOSE AA HÉRÉDITAIRE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation monogénique activatrice du promoteur du gène SAA1 (c.18287683 T&gt;C)</li> </ul>
<p><b>VASCULARITES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPR/Artérite à cellules géantes</li> <li>• Maladie de Takayasu</li> <li>• Maladie de Behçet</li> </ul>	<p><b>DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS HÉRÉDITAIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DICV</li> <li>• Neutropénie congénitale/cyclique</li> </ul>	<p><b>AUTRES AGENTS PATHOGÈNES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasite : bilharziose ++</li> <li>• Champignon : aspergillose ++</li> <li>• Virus : VIH /VHB</li> </ul>		
<p><b>MALADIES INFLAMMATOIRES CUTANÉES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidradénite suppurée (maladie de Verneuil)</li> <li>• Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive</li> </ul>	<p><b>MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES INFLAMMATOIRES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies de surcharge glyco-génique (type IA ++)</li> </ul>	<p><b>CONDITIONS/PATHOLOGIES FAVORISANT LES INFECTIONS CHRONIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DDB/mucoviscidose</li> <li>• Paraplégie</li> <li>• VIH</li> <li>• Toxicomanie injectable sous-cutanée (skin-popping) ou IV</li> <li>• Etc.</li> </ul>	<p><b>CAUSE TUMORALE BÉNIGNE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénome hépatique</li> <li>• Maladie de Castleman</li> </ul>	<p><b>AMYLOSE AA "IDIOPATHIQUE" ??</b></p>

**Abréviations** : **BK** : Bacille de Koch (tuberculose) ; **CAPS** : Syndrome périodique associé à la cryopyrine ; **DADA 2** : Déficit en adénosine désaminase 2 ; **DDB** : Dilatation des bronches ; **DICV** : Déficit immunitaire commun variable ; **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale ; **IV** : Intra-veineux ; **MKD** : Déficit en mévalonate kinase ; **TRAPS** : Syndrome périodique associé au récepteur 1A du facteur de nécrose tumoral ; **VEXAS** : Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory, Somatic ; **VHB** : Hépatite B ; **VIH** : Virus de l'immunodéficience acquise.

## V. Principales manifestations clinico-histologiques de l'amylose AA

L'amylose AA se caractérise par une phase dite « pré-clinique », au cours de laquelle les dépôts amyloïdes s'accumulent dans les tissus sans entraîner de symptômes apparents. Cette période silencieuse « *lag-phase* », peut durer plusieurs années avant que des manifestations cliniques n'apparaissent (2). Parmi les atteintes d'organes, l'atteinte rénale constitue la manifestation prédominante, présente chez 80 à 90 % des patients (99). Elle représente souvent la première expression clinique de la maladie, en révélant le diagnostic dans la majorité des situations.

### A. Atteinte rénale

#### 1. Manifestations cliniques principales

L'amylose AA se distingue des autres types d'amylose par son tropisme rénal extrêmement prononcé (99). Elle se manifeste principalement par une protéinurie glomérulaire, souvent de rang néphrotique, une insuffisance rénale chronique (IRC) d'emblée, voire parfois par un tableau d'insuffisance rénale aiguë (IRA) rapidement progressive.

##### a) *Protéinurie : le signe inaugural et principal.*

La protéinurie glomérulaire est le premier symptôme clinique observé dans 90 à 95 % des cas d'amylose AA diagnostiqués (97,464). D'après les principales cohortes publiées (109,110,206,465,466), entre 55% et 70% des patients présentent un syndrome néphrotique au moment du diagnostic, caractérisé par une protéinurie massive (> 3 g/24 h) et une hypoalbuminémie (< 30 g/L). Dans l'étude de référence de Lachmann *et al.*, de 2007, portant sur 374 patients atteints d'amylose AA, la protéinurie moyenne était de 3.9 g/j (IC 1.9–6.3

g/j) (109). Par ailleurs, 12 % des patients présentaient une protéinurie supérieure à 10 g/j, tandis qu'à l'inverse, seuls 25 % avaient une protéinurie  $\leq 2$  g/j au moment du diagnostic (109).

### *b) Insuffisance rénale chronique :*

L'insuffisance rénale était d'emblée terminale au moment du diagnostic dans 10 à 40 % des cas, selon les différentes séries publiées (98,109,110,198,330,331,338,465,467–469). Cette proportion variait en fonction du contexte médical et de la période d'étude, avec une fréquence nettement plus faible — proche de 10 % — dans les pays disposant de programmes de dépistage précoce (109,110,331). Comparativement à l'amylose AL, l'atteinte rénale dans l'amylose AA est le plus souvent diagnostiquée à un stade plus avancé (26,465), probablement en raison du caractère plus bruyant et donc précocement révélateur de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL (470).

### *c) Insuffisance rénale aiguë rapidement progressive :*

À partir de l'analyse de 20 patients présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) rapidement progressive au diagnostic (tous atteints de fièvre méditerranéenne familiale - FMF), comparés à 20 autres patients atteints de FMF avec amylose AA sans IRA, Kukuy *et al.* ont introduit le concept de « tempête amyloïde », caractérisant une forme particulièrement agressive sur le plan néphrologique (471). Les patients du groupe « tempête amyloïde » présentaient un syndrome inflammatoire plus marqué (CRP médiane à 83.4 contre 3.9 mg/L dans le groupe témoin) et une protéinurie massive ( $15 \pm 13,24$  g/j). Un trigger, généralement infectieux (pour 17/20 cas), était fréquemment identifié. L'évolution clinique était particulièrement défavorable, avec une progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou le décès dans un délai d'un an chez 80 % des patients, contre seulement 15 % dans le groupe témoin. À noter que 60 % des patients du groupe « tempête

amyloïde » évoluaient encore plus rapidement vers l'IRCT au décours de la phase aiguë (471). Bien que d'autres séries aient rapporté des variantes histologiques très inflammatoires (206,389,472), incluant parfois des lésions de prolifération extra-capillaire (*Cf. infra*), l'interprétation de cette étude turque demeure à nos yeux, fortement limitée par l'absence de données histologiques disponibles (471). Plutôt qu'une véritable « tempête amyloïde », une hypothèse alternative pourrait être celle d'un dépôt amyloïde progressif sur plusieurs mois ou années, expliquant l'installation de la protéinurie. La survenue ultérieure d'une insuffisance rénale aiguë d'origine hémodynamique pourrait alors être favorisée par un « second hit », tel qu'un sepsis, chez des patients i/ en état volémique précaire en raison de la sévérité du syndrome néphrotique, et ii/ présentant fréquemment des dépôts amyloïdes vasculaires marqués.

#### d) *Caractéristiques cliniques distinctives :*

Contrairement à d'autres néphropathies, l'amylose AA se distingue par l'absence d'hypertension artérielle voire, dans certains cas, la présence d'hypotension en rapport avec une atteinte dysautonomique (473,474). À l'imagerie, les reins conservent souvent une taille normale, voire augmentée (du fait des dépôts extracellulaires de la pathologie), avec des cas de néphromégalie, contrairement à l'atrophie généralement associée aux néphropathies chroniques avancées (475). Enfin, l'hématurie microscopique, classiquement considérée comme absente dans l'amylose rénale, ne serait finalement pas si rare dans l'amylose AA, retrouvée ainsi dans 16 à 40% des cas de certaines séries (102,206,476). Dans la cohorte française (206), l'hématurie était corrélée à la présence d'une prolifération extra-capillaire (73.3 % vs 25.4 %,  $p = 0.0006$ ) (*Cf infra*).

## 2. Présentation histologique et corrélation histo-clinique

Les dépôts amyloïdes dans l'amylose AA peuvent s'accumuler dans tous les compartiments rénaux, avec toutefois un net tropisme préférentiel pour les glomérules et les artérioles (26,477).

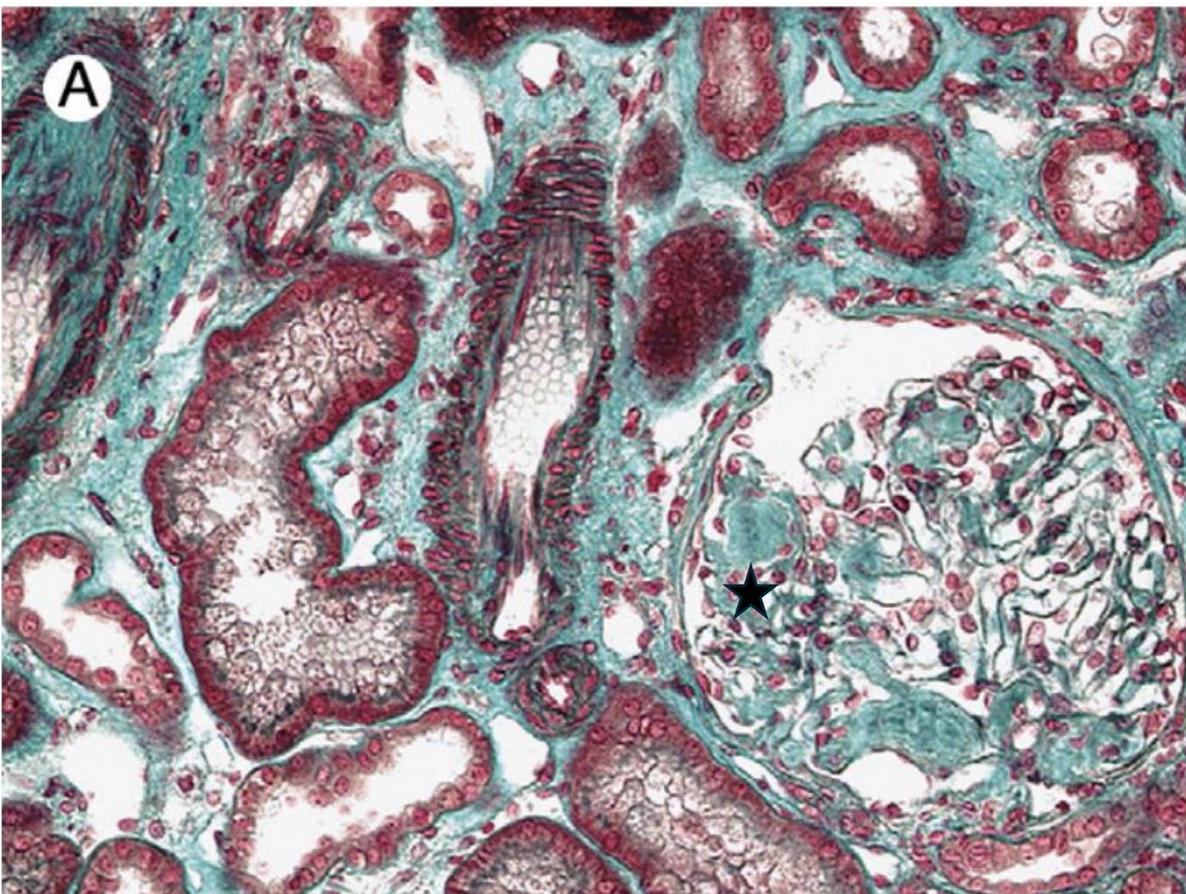
### a) *Dépôts glomérulaires*

Le glomérule constitue le siège privilégié de l'atteinte rénale (**Figure 16**) dans l'amylose AA, étant impliqué dans 98 à 100 % des cas biopsiés (26,206,478,479). Une classification des dépôts glomérulaires proposée en 2007 par Verine *et al.*, basée sur l'analyse de 68 biopsies rénales, distingue six profils de distribution des dépôts amyloïdes (206) :

- Mésangiale segmentaire : dépôts limités au mésangium.
- Mésangiale nodulaire : avec présence de nodules mésangiaux rappelant les nodules de Kimmelstiel-Wilson de la glomérulosclérose diabétique (52). Le principal diagnostic différentiel est bien entendu la maladie de Randall (maladie de dépôts de chaînes légères (LCDD)).
- Endomembraneuse diffuse : dépôts le long du versant interne de la membrane basale glomérulaire (MBG).
- Mésangio-capillaire (mixte) : combinaison de dépôts mésangiaux nodulaires et endomembraneux diffus.
- Extramembraneuse prédominante : dépôts situés principalement sur le versant externe de la membrane basale, avec un aspect caractéristique en « balai-brosse ».
- Hilaire : dépôts localisés principalement au pôle vasculaire du glomérule.

Dans la cohorte française publiée par Verine *et al.*, en 2007, les patients présentant un profil histologique « mésangio-capillaire » à la biopsie rénale diagnostique présentaient un risque près de deux fois plus élevé de progression vers l'IRCT par rapport aux autres

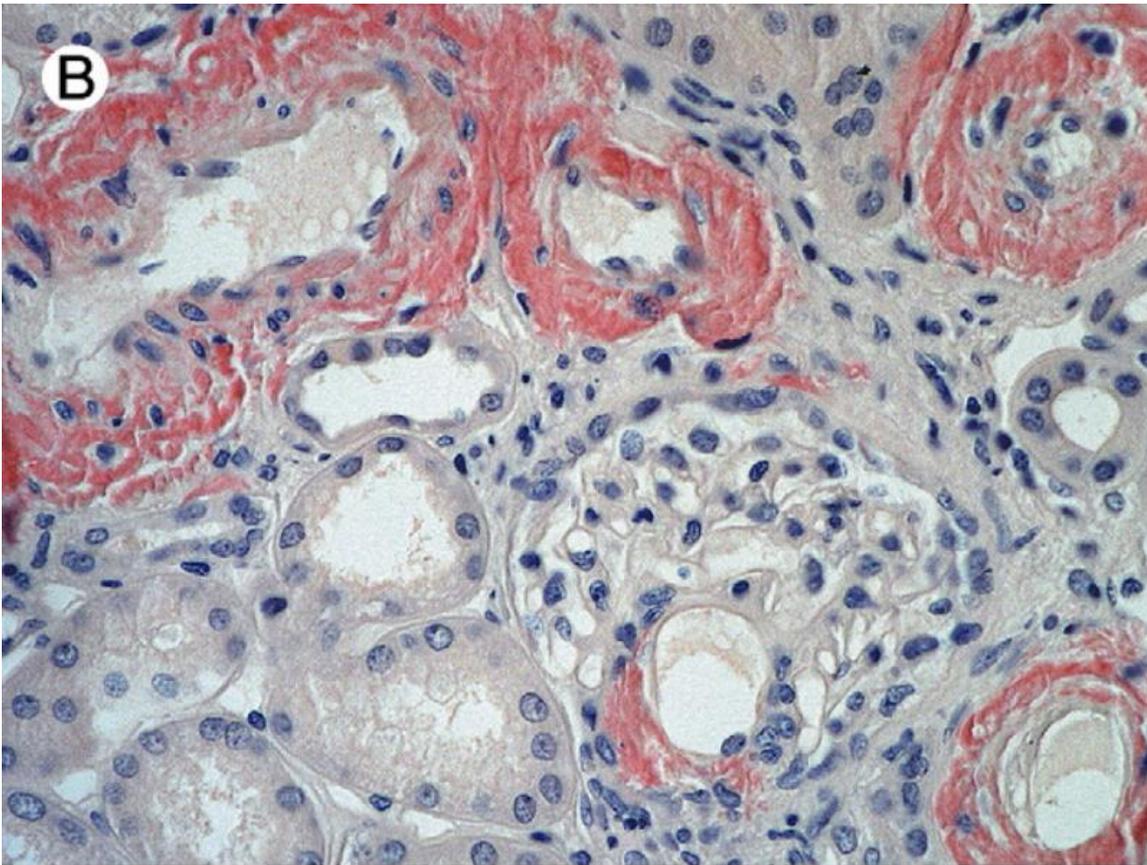
patients (RR = 1.73 (IC95%, 1.14-2.16) ( $p = 0.015$ )) (206). Ce phénotype était également associé à une protéinurie plus marquée au moment du diagnostic (8.6 g/j vs 4.3 g/j ;  $p = 0.019$ ) en comparaison avec le profil « hilaire » (206). Des résultats similaires ont par la suite été corroborés par d'autres équipes indépendantes (480,481). Par ailleurs, l'étendue des dépôts amyloïdes glomérulaire constitue un facteur pronostique essentiel. Une atteinte diffuse, impliquant plus de 50 % des glomérules (482), est significativement associée à un débit de filtration glomérulaire (DFG) plus bas au diagnostic, à une protéinurie initiale plus élevée, ainsi qu'à un risque accru de progression vers l'IRCT et le décès (481,483,484).



**Figure 16. Forme glomérulaire « pure ».** Forme glomérulaire « pure » montrant des dépôts exclusivement glomérulaires formant des nodules mésangiaux (étoile) (Trichrome au vert lumière x 200). Source : Verine et al., 2007 (206).

## *b) Dépôts vasculaires*

L'atteinte vasculaire, comme illustré **Figure 17**, est une manifestation fréquente de l'amylose AA, rapportée dans pas moins de 80 à 100 % des cas selon les différentes séries (26,206,478,479,481). Il s'agit d'une atteinte non spécifique, également observée dans les amyloses AL ou AECT2 (26). Dans l'amylose AA, les dépôts amyloïdes touchent préférentiellement les artérioles, de manière plus rare les artères et enfin parfois seulement les capillaires péri-tubulaires (470). Alors que les dépôts glomérulaires sont généralement prédominants, des formes vasculaires exclusives et/ou prédominantes ont été décrites. Ces dernières, qualifiées de formes « vasculaires », représenteraient entre 12.5 à 39 % des cas selon différentes séries (206,480,485). Dans ces cas, les dépôts amyloïdes sont limités aux vaisseaux, les glomérules étant épargnés, ou seulement atteints à leur pôle vasculaire (forme « hilare ») (486). Cliniquement, ces formes vasculaires se manifestent principalement par une insuffisance rénale isolée et/ou accompagnée d'une protéinurie modérée, contrastant avec la protéinurie massive observée dans les formes glomérulaires prédominantes (206,470,480).



**Figure 17.** *Illustration histologique de la forme vasculaire de l'amylose AA. Les dépôts amyloïdes (colorés en rouge au Rouge Congo) prédominent dans les parois vasculaires, tandis que les dépôts glomérulaires, bien que présents, sont limités au pôle vasculaire. Coloration au Rouge Congo, grossissement x200. Source : Verine et al., 2007 (206).*

Cette forme vasculaire prédominante semble être associée à un meilleur pronostic. Ainsi, aucun des 11 patients présentant une telle forme n'avaient atteint l'IRCT dans une étude japonaise à 5 ans de suivi, contre 93% des 27 patients présentant une forme glomérulaire classique. La survie globale était également meilleure dans cette étude (10 vs 68% de décès à 5 ans) (487). Dans la cohorte française de 2007 déjà citée ci-dessus, riche en données histologiques, 19.1% des patients présentaient une atteinte vasculaire prédominante (206). À l'instar des observations rapportées dans la série japonaise (487), aucun de ces patients n'a évolué vers l'IRCT (206). Des études biochimiques anciennes (159), corroborées par des analyses protéomiques plus récentes (159,488), suggèrent que le tropisme glomérulaire ou vasculaire des dépôts amyloïdes pourrait résulter de sites de clivage

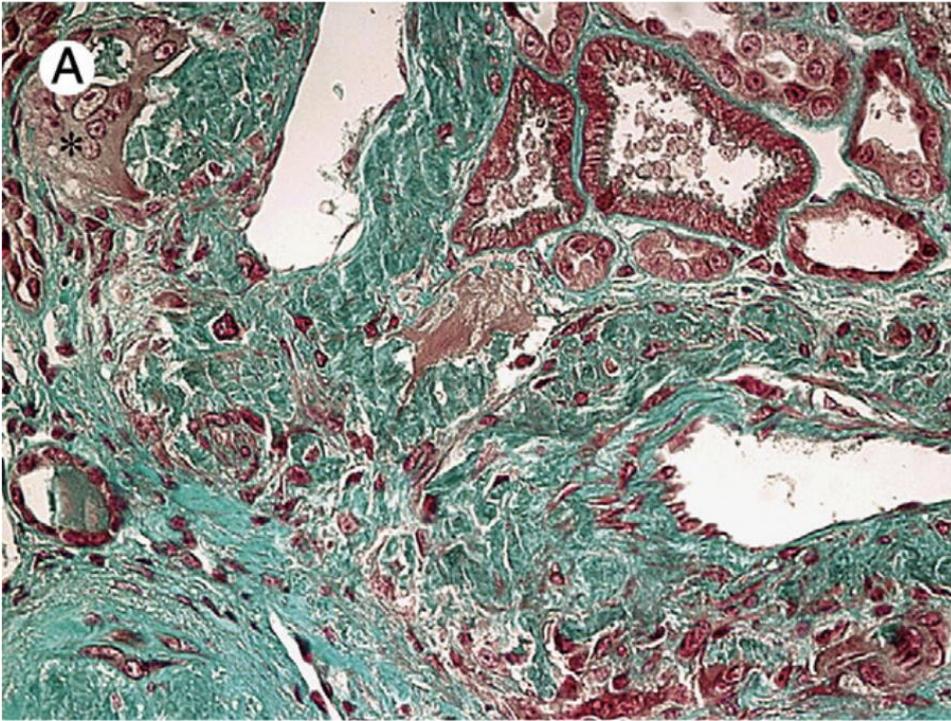
distincts au sein du peptide amyloïde AA. Ainsi, dans les formes à prédominance vasculaire, le peptide amyloïde se caractérise fréquemment par i) l'absence de résidu arginine en position N-terminale et ii) la présence d'un ensemble hétérogène de sous-types peptidiques de tailles variables (45 à 100 acides aminés). À l'inverse, les dépôts glomérulaires « classiques » sont généralement constitués de peptides monomorphes de 76 acides aminés, suggérant que le site de clivage de la SAA joue un rôle clé dans l'amyloïdogénèse et le tropisme des dépôts (159,485).

### c) *Dépôts tubulo-interstitiels*

La prévalence des dépôts tubulo-interstitiels dans l'amylose AA est estimée entre 70 et 80 % des cas (26,206,483,489). Dans une étude menée à la Mayo Clinic sur 474 biopsies rénales, Said *et al.* ont identifié des dépôts interstitiels chez 24 des 33 (73%) patients atteints d'amylose AA (26). Les dépôts tubulaires, le long de la membrane basale tubulaire, n'étaient retrouvés dans cette même étude que dans 4 cas (12%). À titre de comparaison, ces dépôts tubulaires dans l'amylose AL, étaient identifiés chez 58 % des patients (26). La distribution des dépôts tubulo-interstitiels varie en fonction des régions rénales impliquées. Dans le cortex, ils se localisent préférentiellement le long des capillaires péritubulaires et des membranes basales tubulaires. Dans la médullaire, où ils semblent être plus fréquents (470,490), ces dépôts se concentrant principalement le long des *vasa recta*, des anses de Henlé et des canaux collecteurs (52). Contrairement à certaines formes héréditaires d'amyloses, telles que l'AApoAI ou l'ALECT2, les dépôts amyloïdes interstitiels dans l'amylose AA ne sont jamais exclusifs, et coexistent systématiquement avec des dépôts glomérulaires et/ou vasculaires (26). Dans une étude portant sur 86 biopsies rénales d'amylose AA, une corrélation négative a été établie entre la présence de dépôts interstitiels et le DFG estimé au diagnostic (470).

#### d) *Infiltrat inflammatoire interstitiel*

Si certaines pathologies inflammatoires, telles que la maladie de Crohn, la tuberculose ou encore certains lymphomes, peuvent occasionnellement se compliquer de néphrites tubulo-interstitielles aiguës (NTIA), la forte prévalence des infiltrats interstitiels observée dans les biopsies rénales d'amylose AA – estimée entre 44 % et 88 % selon les séries (206,479,483,491) – suggère une possible interaction directe entre le dépôt amyloïde et cette réponse inflammatoire (**Figure 18**). Plusieurs études soutiennent l'hypothèse d'une réaction secondaire des cellules immunitaires au contact des dépôts amyloïdes. Cette hypothèse est renforcée par la corrélation entre l'abondance des dépôts et l'intensité de la NTIA, rapportée dans plusieurs travaux (206,479,483,491). Par ailleurs, il semblerait que cette réponse inflammatoire soit plus marquée au contact des dépôts vasculaires (148,157,492,493). Dans une étude rétrospective française, l'importance des dépôts artériolaires constituait, en analyse multivariée, un facteur prédictif indépendant du développement d'un infiltrat interstitiel giganto-cellulaire (206). Dans cette même série, des granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires non nécrosants ont été observés dans 63 % des cas de NTIA (206). Ces résultats suggèrent une réponse immunitaire spécifique dirigée contre les dépôts amyloïdes, perçus comme des corps étrangers (148,157,492,493). Le rôle des macrophages dans l'amyloïdogénèse demeure sujet à débat. Des modèles animaux suggèrent leur implication dans une tentative de résorption des dépôts (cf. □) (148,157,492,493).



**Figure 18.** Illustration d'un infiltrat inflammatoire interstitiel. Cellules géantes d'origine macrophagique au contact des dépôts amyloïdes vasculaires (rouge). Notez la présence de fragments amyloïdes dans le cytoplasme des cellules géantes (indiqués par un astérisque). Coloration : Trichrome au vert lumière, grossissement x400. (Source : Verine et al., 2007 (206))

### e) Prolifération extra-capillaire

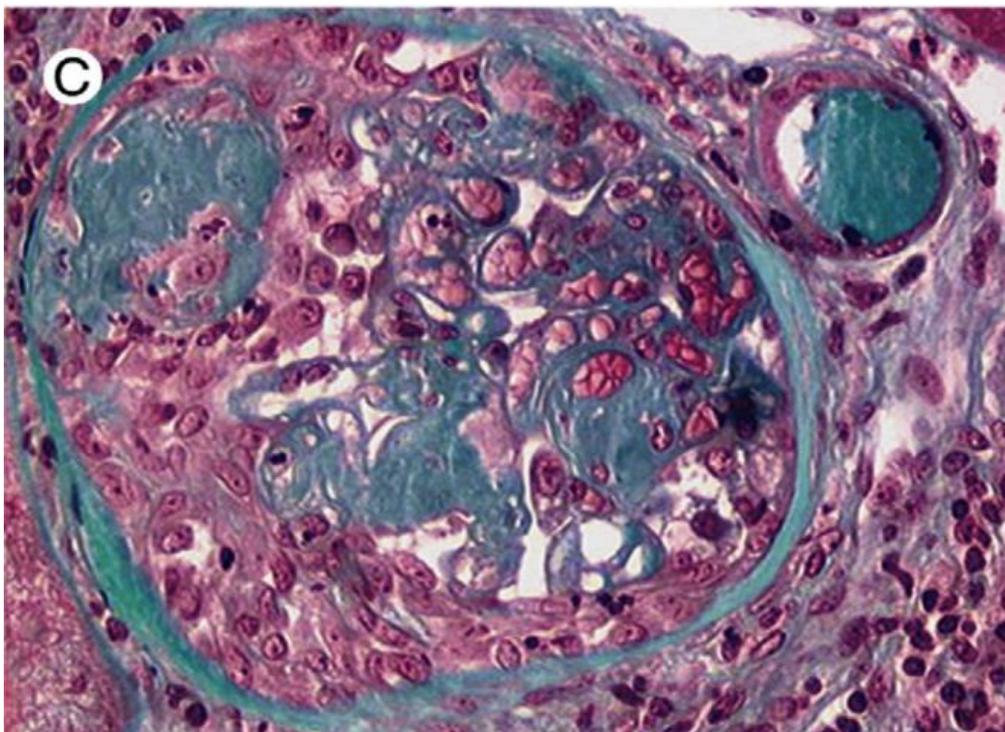
Les glomérulonéphrites nécrosantes extra-capillaires (GNNEC), caractérisées par la formation de croissants cellulaires dans la chambre de Bowman en réponse à une rupture de la membrane de filtration glomérulaire, représentent une manifestation rare mais bien documentée de l'atteinte rénale de l'amylose AA, comme illustré [Figure 19](#). La fréquence des GNNEC est ainsi estimée entre 13 % et 18 % des cas selon les différentes séries (472,494,495). Il semblerait que cette atteinte soit plus volontiers associée au sexe féminin et à la polyarthrite rhumatoïde (206,472). L'origine de ces croissants dans l'amylose AA reste sujette à débat. Trois hypothèses principales ont été avancées :

- Hypothèse « biomécanique »: Nagata *et al.* évoquent une possible fragilisation suivie d'une rupture de la membrane de filtration glomérulaire directement du fait du poids

exercé par les dépôts amyloïdes. Ces derniers seraient en effet responsable d'une rigidification du mésangium, lui faisant ainsi perdre sa capacité à se déformer sous le fardeau des différentes contraintes biomécaniques, et conduisant à terme à une rupture de la membrane de filtration (472). Cette rupture conduit alors à l'irruption secondaire de cellules et de protéines pro-inflammatoires dans la chambre urinaire, aboutissant *in fine* à une réaction épithéliale pariétale responsable de la formation des croissants. Cette hypothèse est indépendante de tout processus vascularitique (496,497).

- Capillarite nécrosante à complexes immuns : Plusieurs études suggèrent l'hypothèse d'une capillarite nécrosante, médiée par des complexes immuns formés à partir d'anticorps circulants spécifiquement dirigés contre les dépôts amyloïdes, à même d'activer le complément (206). O'Nuallain et al. ont ainsi isolé, chez plusieurs patients, des anticorps anti-précurseurs amyloïdes, notamment anti-SAA (498), tandis que d'autres auteurs ont démontré la colocalisation de complexes immuns avec les dépôts amyloïdes au contact de la MBG (206,499). À l'instar d'autres vascularites à complexes immuns (endocardite infectieuse, vascularite cryoglobulinémique...), l'activation locale du complément pourrait induire une inflammation et une lyse des capillaires glomérulaires, entraînant la rupture de la membrane de filtration et, *in fine*, la formation de croissants dans la chambre de Bowman.
- Croissants secondaires à la pathologie inflammatoire chronique ? : On peut enfin se questionner sur un éventuel lien direct entre la pathologie responsable de l'inflammation systémique et la présence de capillarite nécrosante, indépendamment de l'amylose AA. Soulignons toutefois que la plupart des étiologies listées ci-dessus, à l'exception des infections subaiguës (endocardite infectieuse, infection de

matériel...) ne se compliquent classiquement pas de vascularite intra-rénale, allant à l'encontre cette hypothèse.



**Figure 19.** Illustration d'un glomérule avec croissant fibro-cellulaire et dépôts amyloïdes.

L'image montre un croissant fibro-cellulaire quasi circonférentiel occupant la chambre urinaire d'un glomérule contenant des dépôts amyloïdes. Les dépôts amyloïdes sont visibles principalement au niveau des MBG et dans la matrice mésangiale. Notez également la présence de fibrine marquée au trichrome de Masson, localisée à la fois au sein du croissant et dans la lumière de certains vaisseaux adjacents. Coloration : Trichrome au vert lumière, grossissement x400. (Source : Verine et al., 2007 (206))

## B. Autres atteintes cliniques

### 1. Atteinte splénique

L'infiltration de la rate, caractérisée généralement par la présence d'une splénomégalie, est rapportée dans 7 à 30% des cas selon les différentes séries (467,500). La prévalence réelle du dépôt amyloïde splénique dans l'amylose AA infraclinique est cependant probablement largement sous-estimé, comme en témoigne les marquages positifs à la scintigraphie au

composant SAP chez plus de 90% des 374 patients de la cohorte anglaise de Lachmann *et al.* (109,501). Ces résultats doivent être toutefois nuancés, en raison de la prévalence non négligeable de la splénomégalie réactionnelle dans les infections subaiguës (467,500). Dans la majorité des cas, la splénomégalie est asymptomatique (109). Contrairement à l'amylose AL, l'amylose AA ne se complique généralement pas d'hyposplénisme (502). La rupture splénique atraumatique, bien que rare, constitue une complication grave de l'amylose AA. Dans une revue de la littérature, l'amylose AA était rapportée comme cause de cette rupture chez 4 patients, contre 30 cas rapportés pour l'amylose AL (503). La rupture splénique était inaugurale de l'amylose AA chez 3 de ces 4 patients (503).

## 2. Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique dans l'amylose AA est également fréquente, mais aussi probablement sous-diagnostiquée en raison de son caractère infra-clinique. Certaines séries autopsiques rapportent une prévalence histologique pouvant atteindre jusque 60 % (504). Dans une étude réalisée par Lovat *et al.*, s'appuyant sur la scintigraphie au SAP sus-citée, le foie était considéré comme atteint chez 18% des 128 patients atteints d'amylose AA (contre 54% des 180 patients atteints d'amylose AL) (505). La corrélation entre la scintigraphie et la biopsie hépatique, lorsque cette dernière était réalisée (n=59), était de 100% (505). Sur le plan clinique, cette atteinte se manifestait de manière tardive, et restait souvent paucisymptomatique (506). Dans l'amylose AA, l'atteinte hépatique se manifeste principalement par une hépatomégalie homogène et une cholestase anictérique, observées dans 10 à 30 % des cas (109,467,500). La cytolyse hépatique est rare, et l'ictère biologique, présent dans moins de 5 % des cas, traduit une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques par un dépôt amyloïde massif, constituant un facteur de mauvais pronostic (507). L'amylose AA n'évolue jamais vers la cirrhose, et ne conduit que très rarement à l'insuffisance

hépatocellulaire. De façon exceptionnelle, six cas d'hépatites aiguës fulminantes ont été rapportés chez des patients atteints d'amylose AA (427,508–512). Parmi eux, un cas était associé à un carcinome hépatocellulaire, identifié comme la cause sous-jacente de l'amylose AA, tandis que les autres ne présentaient aucune étiologie confondante. Chez les deux patients pour lesquels une ponction-biopsie hépatique (PBH) était disponible, l'infiltration amyloïde, massive, obstruait les capillaires sinusoidaux au niveau de l'espace de Disse, entraînant une destruction du parenchyme hépatocytaire (511,512). Tous les patients étaient décédés à court terme, principalement des suites de leur défaillance hépatique. En dehors de ces cas exceptionnels, lorsqu'une ponction biopsie hépatique est réalisée, l'examen histologique met généralement en évidence des dépôts amyloïdes localisés préférentiellement dans la paroi des vaisseaux du tronc porte (513). Dans l'étude de Lovat *et al.* citée ci-dessus (505), la présence de dépôt amyloïde hépatique semblait impacter péjorativement le pronostic global des patients, avec une survie à 5 ans de 43% dans le groupe histologiquement atteint, contre 72% dans le groupe histologiquement indemne. L'atteinte hépatique de l'amylose AA étant cliniquement souvent silencieuse, le dépôt amyloïde hépatique pourrait être en réalité un simple « marqueur » de la charge amyloïde globale, plus qu'un facteur de risque direct.

### 3. Atteinte gastro-intestinale

L'infiltration du tube digestif est fréquente dans l'amylose AA, rapportée chez 20 à 35 % des cas selon les différentes séries (110,198,330,467).

#### a) *Bouche et œsophage*

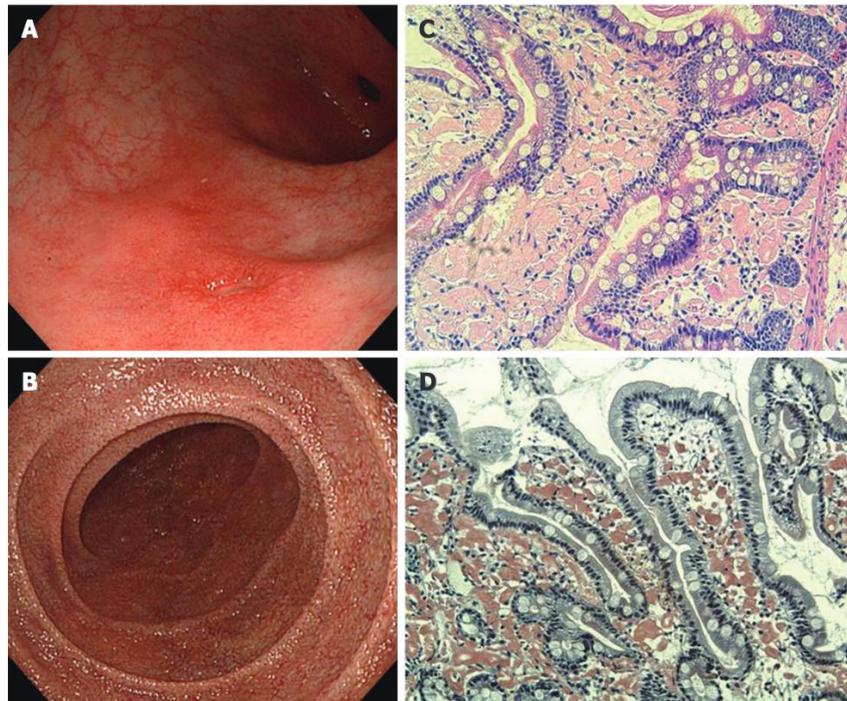
La macroglossie, caractéristique presque pathognomonique de l'amylose AL, est exceptionnellement rapportée dans l'amylose AA (337,514). En revanche, une infiltration

amyloïde de l'œsophage peut entraîner des troubles de la motricité œsophagienne, tels que l'achalasia, attribués à une atteinte nerveuse objectivée par des études manométriques (515). Bien que moins fréquents que dans l'amylose AL, ces dysfonctionnements se manifestent cliniquement par un pyrosis, une dysphagie, des douleurs thoraciques ou, plus rarement, des hémorragies digestives hautes ou basses (516–518). Un cas exceptionnel d'œsophagite aiguë nécrosante (*black esophagus syndrome*), a été rapporté chez une patiente japonaise de 80 ans atteinte d'amylose AA secondaire à des bronchiectasies (519). L'analyse histologique des biopsies œsophagiennes avait révélé une infiltration amyloïde diffuse des vaisseaux sous-muqueux, suggérant un mécanisme ischémique à l'origine de la nécrose œsophagienne.

### *b) Atteinte gastro-duodénale*

L'atteinte gastro-duodénale dans l'amylose AA est fréquente, retrouvée chez près de la moitié des patients (53/124) dans une série de biopsies digestives hautes, réalisées chez des sujets atteints d'amylose AA secondaire à une PR (520). Sur le plan clinique, cette atteinte peut se manifester par des ulcérations gastriques et duodénales. La muqueuse gastro-duodénale rendue plus « friable » par l'infiltration amyloïde est particulièrement vulnérable, avec un risque de saignement digestif haut (521). Une cohorte japonaise de 199 patients a ainsi rapporté une incidence de 4.5 % de ces complications hémorragiques (198). Les patients peuvent également présenter des symptômes non spécifiques tels que des douleurs abdominales, des nausées, une satiété précoce (522,523) et plus rarement, des vomissements post-prandiaux liés à des sténoses pyloriques cicatricielles décrites dans certains cas (524). Les manifestations de gastroparésie, fréquentes dans les amyloses héréditaires ATTR du fait de l'atteinte dysautonomique, peuvent également être observées dans l'amylose AA, bien que moins fréquentes (525). Sur le plan endoscopique, les anomalies muqueuses telles que les granulations (donnant cet aspect de muqueuse dite

« friable »), érosions ou ulcérations peuvent être observées, comme illustré **Figure 20** (526), mais l'aspect endoscopique reste souvent normal (527,528). Histologiquement, les dépôts se concentrent au niveau de la *lamina propria mucoasea*, expliquant cet aspect macroscopique granuleux sus-cité (526) (**Figure 20**).



**Figure 20.** Vues endoscopiques et analyses histologiques chez une patiente de 45 ans atteinte d'amylose AA secondaire à une polyarthrite rhumatoïde. (Source : Hokama et al., 2011(528))

- A. Ulcère rond entouré d'une muqueuse gastrique inflammatoire rougeâtre au niveau de l'antré gastrique.
- B. Aspect granuleux de la muqueuse duodénale descendante observée en endoscopie.
- C. Biopsie duodénale révélant un dépôt amorphe éosinophile dans la lamina propria (coloration HES, x100).
- D. Coloration au rouge Congo montrant des dépôts amyloïdes caractéristiques en rouge.

### c) Atteinte colo-intestinale

Lorsqu'une biopsie digestive est réalisée, une infiltration amyloïde du grêle et du côlon est fréquemment mise en évidence, retrouvée respectivement chez 18 des 22 patients et 16 des 19 patients dans une étude japonaise (526). Cliniquement, l'entéropathie amyloïde se manifeste principalement par des douleurs abdominales et une diarrhée parfois sévère,

rapportées dans 30 à 70 % des cas selon les séries (198,506,521,526). Dans ses formes les plus sévères, elle peut évoluer vers une entéropathie exsudative avec une fuite protéique majeure (529–531). Cette complication résulte d'une infiltration amyloïde massive des capillaires intestinaux, entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et une perte protéique importante à travers la muqueuse digestive (532). Bien que les diarrhées soient souvent réfractaires aux traitements classiques, des analogues de la somatostatine, comme l'octréotide, pourraient constituer une option thérapeutique de *rescue* (530,531,533–535). Le syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), plus volontiers retrouvé dans l'amylose AL, demeure plus rare dans l'amylose AA, où il se manifeste généralement de manière aiguë ou subaiguë (536). Parmi les complications moins fréquentes, on peut également citer les hémorragies digestives hautes et basses (517), ainsi que des épisodes d'ischémie mésentérique liés à l'atteinte vasculaire mésentérique (537). Des perforations coliques ont enfin été rapportées de manière exceptionnelle (538).

#### 4. Atteinte cardiaque

Contrairement à l'amylose AL où l'atteinte cardiaque est fréquente (50 à 80 %) et constitue un facteur pronostique majeur (25,93,539), l'atteinte cardiaque dans l'amylose AA reste rare et sa portée clinique débattue. Sa prévalence clinique varie entre 0 et 20 % selon les séries (109,110,198,330,331,338,465,466,468,469,540,541). Notons toutefois que dans la majorité des études, la cardiopathie amyloïde est définie sur la base de critères échocardiographiques — principalement l'épaississement du septum interventriculaire (SIV) — sans confirmation par IRM cardiaque ou biopsie endomyocardique (109,331,338,465,466,540,541). Dans d'autres cas, le diagnostic repose uniquement sur la présence de symptômes d'insuffisance cardiaque, ce qui limite encore plus la fiabilité des estimations (109,198,330). Un certain décalage existe entre les résultats issus des séries autopsiques, où la présence de dépôts amyloïdes endomyocardiques peut atteindre 24 %

des patients (542), et les données cliniques rapportées. Par exemple, l'atteinte cardiaque n'a été observée que chez 0.8 % des patients dans la cohorte anglaise de référence de Lachmann *et al.*, (n=224) (109) et chez 10 % des patients dans la cohorte japonaise (n=199), dont seulement 6.5 % ont été confirmés histologiquement (198). Le détail de ces études est présenté dans le **Tableau 6**. Ces discordances suggèrent une probable atteinte infra-clinique.

**Tableau 6. Principales études évaluant la prévalence de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AA.** (Source : Tableau réalisé par l'auteur à partir des données issues des principales séries d'amylose AA (109,110,201,341,342,349,476,477,479,550,551)).

Étude	Période d'étude - Lieu	Type d'amylose	Nombre de patients	Définition de l'atteinte cardiaque	Proportion patients avec atteinte cardiaque suspectée (%)
Gertz <i>et al.</i> (341)	1956-1959 USA	AA	64	Clinique	0 (0)
Lachmann <i>et al.</i> (109)	1990-2005 UK	AA	374 (ETT : 224)	ETT (critères : ND) + clinique	2 (0.9)
Bunker <i>et al.</i> (110)	1997-2012 USA	AA	43	IRM cardiaque + histologie (BEM/autopsies)	3 (7)
Okuda <i>et al.</i> (201)	2012-2014 Japon	AA	199	Clinique (NYHA) + ETT + histologie (BEM)	Clinique : 23/199 (11.6) ETT : 11/83 (13) Histologie : 13/13 (100)
Bektas <i>et al.</i> (477)	2000-2021 Turquie	AA	184	ETT (critères ESC)	35 (20.1)
Real De Asua <i>et al.</i> (342)	2000-2010 Espagne	AL/AA	54 (24 AL/30 AA)	ETT (critères ESC)	AA : 6 (20) AL : 9 (38)
Hassen <i>et al.</i> (479)	1985-2016 Afrique du Sud	AL/AA	46 (26 AL/20 AA)	ETT (critères : ND)	AA : 0 (0) AL : 3 (11.5)
Potyšová <i>et al.</i> (349)	1995-2006 République tchèque	AA	46	ETT (critères ESC)	4 (7.5)
Bergesio <i>et al.</i> (476)	1995-2000 Italie	AL/AA	341 (237 AL/104 AA)	ETT (critères ESC)	AA : 12 (11) AL : 60 (30)
Lejmi <i>et al.</i> (550)	1998-2013 USA	AA	24	ETT (critères : ND)	5/21 (24)
Saba <i>et al.</i> (551)	1991-2002 Liban	AL/AA	39 (21 AL/14 AA/4 ND)	ETT (critères : HVG)	AA : 1/14 (7) AL : 12/21 (57)

**Abréviations :** AA, Amylose AA ; AL, Amylose AL ; ETT, échocardiographie transthoracique ; ESC, *European Society of Cardiology* ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche ; ND, non défini ; BEM, biopsie endomyocardique.

### a) Méthodes diagnostiques dans l'amylose AA

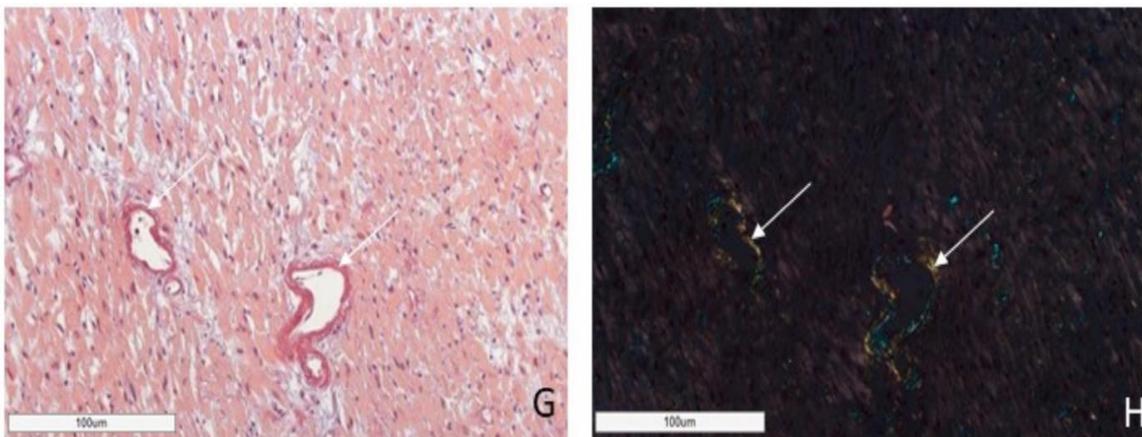
Les critères diagnostiques de cardiopathie amyloïde largement validés dans les cohortes d'amylose AL et ATTR sont en pratique transposés en routine dans l'amylose AA, bien qu'ils

n'aient pas été spécifiquement validés dans cette situation (543). En échographie transthoracique (ETT), on retient ainsi comme signes évocateurs, l'hypertrophie du septum interventriculaire (HVG) avec un septum inter-ventriculaire (SIV) > 12 mm (en l'absence d'HTA ou d'autre cause d'HVG) (543), ainsi que l'altération de la relaxation myocardique, objectivée par une diminution du *strain* longitudinal global (544,545). L'épaisseur pariétale peut cependant être artificiellement augmentée en cas de maladie rénale chronique (546), une condition très fréquente dans l'amylose AA, comme mentionné précédemment, favorisant les nombreux faux positifs ... L'IRM myocardique demeure à ce jour la technique non invasive de référence, bien que les critères diagnostiques appliqués soient là encore essentiellement transposés à partir des autres formes d'amyloses (547). Les principaux signes évocateurs sont i/ le rehaussement tardif diffus ou sous-endocardique, ii/ l'augmentation du volume extracellulaire iii/ certaines anomalies du temps de relaxation myocardique (notamment un allongement du T1) (548,549). La biopsie endomyocardique, bien que considérée comme le *gold standard* pour confirmer l'atteinte cardiaque amyloïde, est rarement réalisée en raison de son caractère invasif, et du caractère souvent pauci-symptomatique des patients (550).

### *b) Phénotype histologique et corrélation clinique de l'atteinte cardiaque de l'amylose AA*

L'analyse histologique, bien que très rarement réalisée, est informative, et permet d'expliquer sans doute en partie le phénotype pauci-symptomatique de l'atteinte cardiaque dans l'amylose AA. Contrairement à l'amylose AL (d'expression phénotypique très sévère), où les dépôts infiltrent massivement l'espace péri-cellulaire du myocarde, conduisant à une atrophie et à une apoptose des cardiomyocytes (551), le dépôt amyloïde dans l'amylose AA est superficiel, restreint à l'espace sous-endocardique, au pourtour et au niveau de la paroi

des vaisseaux (542,552) (**Figure 21**). En plus de cette distribution spécifique, la faible étendue des dépôts observée dans les biopsies myocardiques (542,552), pourrait également contribuer à la relative « bénignité » de l'atteinte cardiaque dans cette forme d'amylose. Dans l'étude de Gioeva *et al.*, les dépôts amyloïdes AA concernaient moins de 20 % de la surface visualisée (« grade I ») dans 59 % des cas, tandis qu'une atteinte supérieure à 40 % (« grade III ») n'était observée que dans 6 % des cas. A titre de comparaison, l'amylose AL lambda était de grade I dans 19% des cas, et de grade III dans 51% des cas (0% et 78% des cas respectivement pour l'amylose AL kappa) (553) (**Tableau 7**).



**Figure 21. Forme vasculaire cardiaque de l'amylose AA en microscopie optique.** G. Abondants dépôts amyloïdes dans la paroi des vaisseaux intra-cardiaque, colorés en rouge. H. Biréfringence vert-jaune/vert-pomme caractéristique en lumière polarisée. (Rouge Congo x x 200). (Source : Gioeva *et al.*, 2024 (553)).

**Tableau 7. Principales différences histologiques et corrélation clinique des principales amyloses cardiaques.**

(Source : Tableau réalisé par l'auteur à partir des données histologiques issues de l'étude Gioeva et al., 2024, (553)).

	<b>Amylose AL</b>	<b>Amylose AA</b>	<b>Amylose ATTRwt</b>
<b>Topographie des dépôts</b>	Diffuse, péricellulaire	Superficielle, péricellulaire	Nodulaire, interstitielle
<b>Pourcentage de surface atteinte</b>	Grade III ++ (> 40%)	Grade I ++ (< 20%)	Grade II (20-40%)
<b>Toxicité directe</b>	Forte (toxicité des CL)	Absente	Faible à inexistante
<b>Atrophie cardiomyocytaire</b>	Fréquente	Rare	Rare
<b>Manifestations cliniques</b>	Cardiomyopathie sévère, arythmie	Rares, voire discutées	<i>HFpEF</i> ++, arythmies (FA, flutter/BAV)

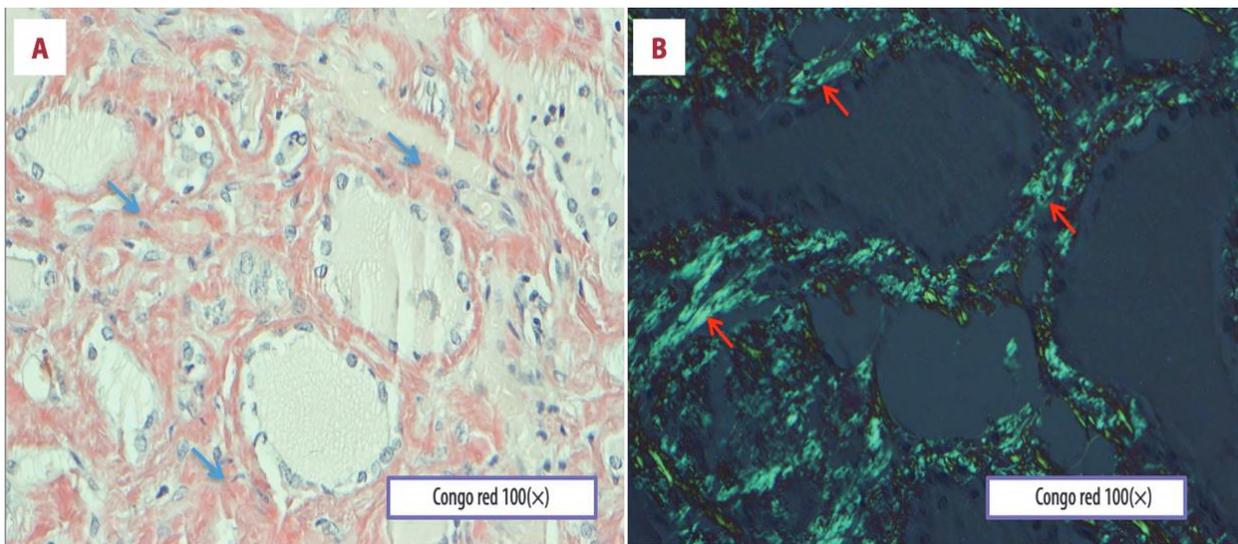
Abréviations : **BAV**, bloc atrio-ventriculaire ; **CL**, chaînes légères ; **HFpEF**, *heart failure with preserved ejection fraction*.

## 5. Atteinte endocrinienne

### a) Atteinte thyroïdienne

Les premières descriptions d'infiltrat amyloïde de la thyroïde remontent à 1855 (554). Bien que majoritairement pauci-symptomatique, la prévalence « histologique » est très fréquente, pouvant atteindre 80% des cas dans certaines séries autopsiques (185,555). La principale manifestation de l'atteinte thyroïdienne est la survenue d'un goitre amyloïde (556), qui reste paradoxalement relativement rare, variant entre 2 % et 9 % selon les différentes descriptions (102,110,466,467,541). Il s'agit toutefois d'une manifestation quasi spécifique de l'amylose AA, classiquement absente dans les autres types d'amyloses. Bien que sa prévalence semble plus fréquente chez les patients présentant une IRC à un stade avancé (557), des cas où le goitre amyloïde constitue la première manifestation clinique de

l'amylose AA ont également été rapportés (558). Dans la sous-population de patients IRCT, le prévalence du goitre pouvait atteindre 15 à 45% dans certaines séries (travaillant exclusivement sur la FMF) (556,557,559). Cette association soulève la question d'un possible lien entre ce goitre et la sévérité de la « charge amyloïde », de façon colinéaire avec la sévérité de l'atteinte rénale de l'amylose. Le goitre amyloïde est classiquement décrit comme euthyroïdien (556,557,560–562), bien qu'une large série japonaise ait rapporté une prévalence de 11.5% d'hypothyroïdie séro-négatives (198). De rares épisodes transitoires d'hyperthyroïdie ont également été rapportés, attribués à une lyse du parenchyme thyroïdien ou à une thyrotoxicose transitoire (563). Certains auteurs ont également proposé un possible effet « Wolff-Chaikoff » lié à la rétention d'iode induite par l'insuffisance rénale (564,565). Dans l'amylose AA, le goitre peut être compressif, se manifestant par une dysphagie, une dysphonie et/ou une dyspnée laryngée, pouvant, dans certains cas, devenir menaçante (557,561,566). D'un point de vue histologique, les dépôts amyloïdes sont diffus ou nodulaires, principalement localisés aux zones périfolliculaires, où ils altèrent l'architecture thyroïdienne, comme illustré dans la **Figure 22** (562). Des dépôts périvasculaires sont également fréquemment observés (560,562). Ces dépôts amyloïdes sont souvent associés à un tissu graisseux diffus, présent dans environ deux tiers des cas. Ce phénomène pourrait être attribué à une métaplasie adipeuse induite par une hypoxie secondaire aux dépôts amyloïdes (557,561,567), et serait responsable de l'aspect hyperéchogène observé à l'échographie (556,568). Bien que la cytoponction permette parfois d'obtenir le diagnostic, la thyroïdectomie est la règle, pour ne pas méconnaître la co-occurrence d'une carcinome thyroïdien, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature (569).



**Figure 22. Dépôts amyloïdes thyroïdiens.**

(A) Abondants dépôts amyloïdes périfolliculaires colorés au Rouge Congo (flèches bleues), accompagnés d'adipocytes matures reconnaissables à leurs vacuoles vides. (B) Biréfringence vert-jaune/vert-pomme caractéristique (flèches rouges) des dépôts amyloïdes en lumière polarisée (Rouge Congo, grossissement x100). (Source : Adapté de Silva et al., 2022 (561)).

### b) Atteinte surrénalienne périphérique

Dans les séries autopsiques, la prévalence d'une infiltration surrénalienne amyloïde AA est estimée entre 47 % et 96 % (570,571). A l'aide de la scintigraphie marquée au SAP au Royaume-Uni, Lachmann *et al.* ont mis en évidence *in vivo* un marquage surrénalien pathologique chez pas moins de 41% des 374 patients étudiés (109). Là encore, une nette discordance est observée entre la prévalence élevée des dépôts amyloïdes détectés « histologiquement » et la faible fréquence des atteintes cliniquement pertinentes ; dans cette même étude, seuls 5 des 153 patients (3%) présentant un dépôt surrénalien scintigraphique ont nécessité *in fine* une opothérapie substitutive (109). L'atteinte surrénalienne peut être insidieuse ; une équipe turque a ainsi mis en évidence une réponse anormale au test au Synacthène chez 8 des 20 patients étudiés (tous suivis pour une amylose AA sur une FMF). Toutefois, une insuffisance surrénalienne cliniquement manifeste n'était rapportée que chez 3 d'entre eux (572). Cette atteinte pourrait également être sous-

diagnostiquée, les signes clinico-biologiques pouvant être confondus avec ceux de l'urémie (nausées, vomissements, hyponatrémie, hyperkaliémie...) ou attribués à l'amylose elle-même (altération de l'état général, troubles digestifs...) (572,573). Histologiquement, lorsque l'analyse est possible (principalement à partir de séries autopsiques), les dépôts amyloïdes dans l'amylose AA se concentrent essentiellement dans les zones fasciculée et réticulée des glandes surrénales, alors qu'ils sont majoritairement angiocentrés dans l'amylose AL (574).

## 6. Atteinte neurologique périphérique

À l'inverse de l'amylose AL, l'atteinte neurologique périphérique est classiquement considérée comme rare dans l'amylose AA (575,576). Dans la série japonaise d'Okuda *et al.* (198) et celle anglaise de Lachmann *et al.* (2007) (109), aucun patient ne présentait de véritable neuropathie. Notons toutefois que, parmi les 54 patients (n = 374, dont 320 avec preuve anatomopathologique) de cette étude diagnostiqués sans preuve histologique (sur la base d'une scintigraphie au SAP et d'un tableau clinico-biologique compatible), la neuropathie périphérique était considérée comme un critère d'exclusion (109). Des infiltrations amyloïdes avérées des nerfs périphériques ont néanmoins été rapportées. C'est notamment le cas d'une patiente atteinte de polyarthrite rhumatoïde, présentant une neuropathie sensitivomotrice confirmée à l'ENMG, dont la biopsie nerveuse a révélé des dépôts amyloïdes AA engainant le nerf et pour qui les principaux diagnostics différentiels, notamment d'origine génétique, avaient été soigneusement exclus (577). D'autres équipes ont également rapporté des cas similaires (578). Une étude turque plus récente a identifié six patients atteints de FMF compliquée d'une amylose AA, présentant une polyneuropathie axonale longueur-dépendante, confirmée par l'ENMG. Parmi eux, cinq présentaient une forme sensitive, tandis que le sixième présentait une atteinte sensitivo-motrice (579). Enfin,

dans une série parisienne, pas moins de 10 patients sur 86 (11.6%) présentaient une neuropathie périphérique, bien que les détails sur sa nature et ses mécanismes sous-jacents ne soient pas précisés (580). La neuropathie périphérique amyloïde peut également se compliquer de manifestations dysautonomiques. Ces dernières, bien que non spécifiques, peuvent inclure une hypotension orthostatique, des troubles gastro-intestinaux (gastroparésie, diarrhée, constipation...), des dysfonctions cardiovasculaires (hypotension orthostatique (HTO) sévère) (110) et génito-urinaires (575,581,582). Soulignons toutefois que l'insuffisance rénale terminale, particulièrement prévalente chez les patients atteints d'amylose AA comme évoqué précédemment, peut introduire un biais majeur en raison d'une possible neuropathie urémique associée (583). D'autres facteurs tels que le diabète ou l'intoxication éthylique, doivent également être impérativement écartés. Le syndrome du canal carpien, manifestation classique de l'amylose AL, reste rare dans l'amylose AA, bien que quelques cas aient été rapportés (584,585). C'est notamment le cas d'une patiente atteinte de FMF, dont l'analyse post-opératoire du ligament transverse du carpe a confirmé la présence de dépôts amyloïdes AA (584).

## VI. Pronostic

L'amylose AA est une maladie chronique grave, influencée par plusieurs facteurs déterminants. Le taux de survie globale à 5 ans reste modéré, oscillant entre 20 % et 40 %, très variable selon les différents contextes cliniques et les zones géographiques (109,331,332,586–590).

## A. Pronostic globale

### 1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale demeure un déterminant central de la survie globale dans l'amylose AA (109,206,478,586,591,592). Les études montrent que l'évolution vers l'IRCT triple le risque de mortalité, avec un taux de décès de 44 % après un suivi médian de 86 mois chez ce sous-groupe de patients dans la cohorte anglaise de Lachmann *et al.* (109). Sans surprise, le DFG initial et le recours à l'hémodialyse impactent également de façon significative la survie globale. Dans l'étude d'Ahbap *et al.*, (2014) la mortalité était significativement plus élevée chez les patients ayant nécessité une suppléance rénale au cours du suivi ( $p = 0.001$ ), avec un taux de décès de 63.2 % (contre 13.2%) après un délai moyen de  $61.3 \pm 8.5$  mois suivant le diagnostic (soit environ 5 ans) (593). Dans cette même étude, la survie globale était étroitement corrélée au DFG estimé au diagnostic (593). Dans le même sens, une créatininémie élevée au diagnostic, généralement supérieure à 13 mg/L, est associée à une évolution plus défavorable (330,587,594,595). La profondeur de l'hypoalbuminémie, reflétant en partie la sévérité du syndrome néphrotique (580), mais aussi la dénutrition protéino-énergétique et/ou un contrôle insuffisant de l'inflammation systémique, constitue un marqueur de mauvais pronostic (330,586,596). D'un point de vue histologique, le pourcentage de glomérules présentant un dépôt amyloïde constitue un critère pronostic important (481,597). Une infiltration limitée ( $< 15\%$ ) ( $n = 15$ ) était à titre d'exemple dans une étude japonaise, associée à une survie médiane prolongée de 110 mois ( $p = 0.05$ ), contre seulement 20 mois pour les patients présentant à l'inverse une infiltration glomérulaire  $\geq 15\%$  ( $n = 6$ ) (597).

## 2. Intensité de l'inflammation systémique sous-jacente

Plusieurs études ont établi un lien entre l'intensité de l'inflammation, appréciée par le dosage de la SAA, et le risque de mortalité dans l'amylose AA (109,598,599). Dans une cohorte prospective de 80 patients, Gillmore *et al.*, ont démontré qu'un taux de SAA  $\geq 10$  mg/L était associé à une survie globale à 10 ans de seulement 40 %, contre 90 % pour les patients ayant un taux de SAA inférieur à cette valeur (598). Dans une approche similaire, dans la série anglaise de Lachmann *et al.*, il existait une association statistiquement significative entre le taux de SAA au diagnostic et la survie globale, avec un effet dose marqué (SAA 4-9 mg/L : HR 3.9 (1.5-10.4) ; SAA 9-16.7 mg/L : HR 5.1 (2.7-9.4) ; SAA 16.7-28 : HR 3.7-13.4 ; SAA 28-45.6 : HR 9.1 (4.8-17.2) ; SAA 45.6-87 : HR 12.1 (6.9-21.4) ; SAA 87-155 : HR 17 (8.6-33.8) ; SAA > 155 : HR 17.7 (8.7-36)) (109). Enfin, la charge amyloïde systémique, évaluée notamment par la scintigraphie au composant sérique amyloïde P (SAP) (501) — une technique non disponible en routine en France —, apparaît comme un marqueur pronostique clé dans l'amylose AA. Dans la cohorte anglaise de Lachmann *et al.*, une charge amyloïde importante au diagnostic était associée à une augmentation quasi doublée du risque de décès (RR = 1.99 ; IC 95 % : 1.22–3.25 ; p = 0.006). De manière encore plus intéressante, une régression de la charge amyloïde, objectivée en scintigraphie au SAP au cours du suivi, était identifiée comme un facteur protecteur majeur après ajustement, avec une réduction du risque relatif de mortalité à 0.13 (IC 95 % : 0.02–0.94 ; p = 0.04) en comparaison aux patients dont la charge amyloïde restait stable ou progressait (109). Ces données soulignent l'importance du suivi de la charge amyloïde, non seulement comme indicateur pronostique initial, mais aussi comme marqueur d'efficacité thérapeutique.

### 3. Nature de la pathologie inflammatoire sous-jacente

La nature de la pathologie inflammatoire sous-jacente, semble, elle aussi exercer une influence sur le pronostic global. Toujours dans l'étude anglaise de référence, les patients présentant une maladie auto-inflammatoire héréditaire (notamment une FMF) semblaient présenter une meilleure survie globale que les autres (RR = 0.36 ; IC 95 % : 0.14–0.88 ; p = 0.03) (peut-être du fait d'un dépistage plus précoce *via* les apparentés ?) (109).

#### B. Pronostic rénal

Tel que décrit précédemment, le rein est le principal organe noble cliniquement atteint dans l'amylose AA, avec une atteinte parfois très sévère. La survie rénale moyenne fluctue entre les différentes études entre 18 et 166 mois (206,478,586,593,597). Sur le plan clinique, comme attendu, un DFG initial bas est associé à une moins bonne survie rénale (483). De même, comme dans toutes les glomérulopathies, une protéinurie massive est associée à une survenue plus précoce de l'IRCT (206,586). Dans la cohorte de Joss *et al.*, la survie rénale sans dialyse était estimée à 2.6 mois (IC 95 % : 0.8 – 9.9) chez les patients présentant une albuminurie initiale > 2 g/j (n=23), contre 62.5 mois (IC 95 % : 10.5 – 114.9) pour les autres (n=20) (586). La nature de la pathologie inflammatoire sous-jacente semble également jouer un rôle dans la progression de la maladie rénale. De manière surprenante, dans l'étude de référence de Lachmann *et al.*, la présence d'une maladie de Crohn sous-jacente était associée à un net impact péjoratif sur la survie rénale (risque d'IRCT : HR ajusté à 5.48 (1.94-5.48), p=0.001), alors que dans la même cohorte, cette pathologie semblait à l'inverse en parallèle associée à une meilleure survie globale en analyse univariée (HR protecteur à 0.31 (0.11-0.85) p=0.02) (109). Concernant les marqueurs d'inflammation systémique, le taux initial de SAA circulant est, tout comme pour la survie

globale, très significativement associé à une survie rénale plus courte (109). À ce jour, en dehors d'une étude ancienne (1983) ayant mis en évidence une corrélation négative ( $r = -0.80$  ;  $p < 0.001$ ) entre les concentrations de CRP au cours du suivi et le déclin annuel du DFG chez 28 patients atteints d'amylose AA (600), aucune autre étude n'a établi de lien formel entre la CRP et la survie rénale dans cette population. La charge amyloïde, évaluée notamment par l'intensité du marquage en scintigraphie au SAP est, comme pour la survie globale, significativement associée à la survie rénale. Dans l'étude de référence de Lachmann *et al.*, une charge amyloïde importante au diagnostic était corrélée à un risque accru d'évolution vers l'IRCT, avec un risque relatif (RR) de 2.71 (IC 95 % : 1.15–6.37 ;  $p = 0.02$ ) (109). Comme attendu, plusieurs marqueurs histologiques influencent négativement la fonction rénale, notamment le pourcentage de glomérules atteints, avec dans l'étude de Verine *et al.* (206), une atteinte glomérulaire par les dépôts amyloïdes AA > 50 % associée à une augmentation du risque d'IRCT (RR = 1.57 ; IC 95 % : 1.02–1.94 ;  $p = 0.044$ ). De même, les *patterns* histologiques « mésangio-capillaires » ou « mixtes » apparaissent comme responsables de formes plus agressives (Cf partie V.A.2.a) (206,587). La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (FIAT) constituent également comme attendu, un facteur majeur de progression vers l'IRCT (206,478,601). En revanche, l'angiopathie amyloïde intra-rénale, bien que quasi ubiquitaire, ne semblait pas associée à un sur-risque d'IRCT (206,491). De même, la présence d'un infiltrat inflammatoire au diagnostic ne semblait pas impacter la survie rénale au long cours (206).

### C. Principales causes de mortalité dans l'amylose AA

Les infections constituent une cause majeure de décès dans l'amylose AA, avec une prévalence variant entre 8.5 % et 46.6 % selon les séries, notamment dans les cohortes

historiques (330,586,602–605). Dans les pays en voie de développement, les complications liées à l'IRCT, telles que l'hyperkaliémie, l'hypervolémie et l'œdème pulmonaire aigu, restent une cause importante de décès, représentant parfois plus de 50 % des cas, comme en Tunisie ou en Turquie (467,593,606). Dans les pays développés, les complications cardiovasculaires ont émergé comme l'une des principales causes de mortalité, probablement indirectement en lien avec l'IRCT et la vasculopathie urémique (465,597).

## VII. Thérapeutiques de l'amylose AA

### A. Traitement étiologique : les agents ciblant la cause de l'inflammation chronique

#### 1. Principes généraux

La prise en charge de l'amylose AA a considérablement progressé au cours des dernières décennies, grâce notamment à l'émergence des biothérapies. Actuellement, le traitement de référence est le traitement de la cause de l'inflammation systémique sous-jacente, dans le but de réduire la production du précurseur de la protéine amyloïde SAA, et ainsi freiner la progression des dépôts amyloïdes. Gillmore *et al.* (2001) et Lachmann *et al.* (2007) recommandent une valeur cible de SAA inférieure à 10 mg/L, idéalement en dessous de 4 mg/L (109,598). En l'absence de dosage spécifique, la CRP, bien que moins spécifique, peut-être substituée au SAA (109,598,607). Dans les pays occidentaux, les maladies auto-inflammatoires et auto-immunes constituent la principale problématique dans l'amylose AA, comme évoqué précédemment. Historiquement, leur prise en charge reposait sur l'utilisation d'anti-inflammatoires non spécifiques, notamment la colchicine, les AINS, les

glucocorticoïdes, ainsi que des immunosuppresseurs classiques tel que le cyclophosphamide. Bien que parfois efficaces, ces traitements présentaient une efficacité variable, souvent conditionnée par une prise en charge précoce, et au détriment de multiples effets indésirables (608,609). L'émergence des DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) a marqué une avancée thérapeutique majeure, notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ces traitements se divisent en deux grandes catégories :

- DMARDs non biologiques : colchicine, méthotrexate (MTX), hydroxychloroquine (HCQ), sulfasalazine, et léflunomide. Le MTX est par exemple la pierre angulaire du traitement de la PR (610).
- DMARDs biologiques (biothérapies) : agents ciblant les cytokines pro-inflammatoires responsables de la production de SAA par les hépatocytes. Ils incluent historiquement les anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-1, anti-IL-1 $\beta$ , ou l'anti-IL-6, mais de nombreuses nouvelles molécules voient régulièrement le jour. Ces molécules ont montré un intérêt croissant dans les maladies auto-inflammatoires (611–613).

Malgré ces avancées, l'amylose AA reste une maladie rare. Dans ce contexte, la disponibilité d'essais cliniques robustes comparant ces traitements demeure malheureusement limitée.

## 2. Colchicine

La FMF est un modèle bien établi où la colchicine constitue le traitement de référence, permettant de prévenir à la fois les poussées inflammatoires et l'apparition de l'amylose (614). Cet alcaloïde, issu de *Colchicum autumnale*, inhibe la polymérisation des microtubules (615), l'adhésion cellulaire et l'activation de l'inflammasome (616). La

colchicine est ainsi reconnue par l'EULAR comme le traitement de première intention dans la FMF (278). La colchicine reste la seule molécule ayant démontré un effet sur le ralentissement du déclin de la fonction rénale, même chez des patients présentant un syndrome néphrotique, et préviendrait l'atteinte rénale chez les patients atteints de FMF traités à un stade précoce (277). Dans l'étude de référence de 1986 incluant de manière prospective 1070 patients suivis pour une FMF, on notait ainsi l'apparition d'une protéinurie chez seulement 1.7% des patients du groupe « observant » à la colchicine, contre 50% dans le groupe « non observant ». De même, parmi les 110 patients présentant déjà une protéinurie glomérulaire, les 2/3 environ (n=68) avaient stabilisé ou diminué celle-ci après l'instauration de la colchicine. Notons toutefois que cette étude ne fournit aucune donnée histologique, et que l'amylose AA glomérulaire est donc « supposée », limitant l'interprétabilité de ces résultats (277). De manière plus empirique, la prévalence de l'amylose AA était de 13% chez les patients suivis pour une FMF dans une étude nationale turque sur la période 1981-2001 (617), alors que cette prévalence atteignait les 40% avant la généralisation de la colchicine dans ce pays (618). La dose recommandée de colchicine est de 1 mg/j, avec un maximum de 2.5 à 3 mg/j en traitement prolongé (652). En cas d'insuffisance rénale, le risque de surdosage augmente, exposant à des effets indésirables tels que des diarrhées et une toxicité médullaire, nécessitant une adaptation posologique (619).

### 3. Biothérapies

La synthèse de la SAA est principalement sous la dépendance de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, l'IL-6 et/ou le TNF- $\alpha$ . Les biothérapies ciblant ces cytokines ont suscité un intérêt croissant dans la prise en charge des maladies auto-inflammatoires responsables de l'amylose AA (620–623). Ces agents ont révolutionné le traitement de plusieurs maladies inflammatoires chroniques. Une proposition d'usage préférentiel de ces

biothérapies selon l'étiologie de la maladie inflammatoire chronique associée à l'amylose AA est résumée dans le **Tableau 8**.

### a) *Anti-TNF $\alpha$*

Les anti-TNF $\alpha$  sont largement utilisés en rhumatologie dans des pathologies auto-inflammatoires acquises telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou le rhumatisme psoriasique (335,346,624). Ils font également partie de l'arsenal thérapeutique des MICI (625). Leur efficacité dans l'amylose AA associée à ces pathologies a été rapportée par plusieurs études rétrospectives (626–631). Les principales molécules disponibles correspondent à l'Etanercept (EMBREL®), l'Infliximab (REMICADE®) et l'Adalimumab (HUMIRA®). Dans une étude rétrospective, Nakamura *et al.* ont historiquement démontré une supériorité de l'Etanercept par rapport au Cyclophosphamide chez les patients atteints d'amylose AA secondaire à une polyarthrite rhumatoïde (PR) en termes de préservation du DFG et de la survie globale (632). Par ailleurs, Fernández-Nebro *et al.* ont mené une étude prospective multicentrique sur 36 patients atteints d'amylose AA traités par anti-TNF $\alpha$  (dont 81 % sous Infliximab), parmi lesquels 21 étaient atteints de PR. Après 5 ans de suivi, une réduction médiane de 60 % de la protéinurie et une stabilisation de la fonction rénale ont été observées chez 54.5 % des patients. Toutefois, le risque d'infections graves était multiplié par trois par rapport au groupe témoin, et 40 % des décès étaient d'origine infectieuse (612). Ces résultats soulignent les bénéfices potentiels des anti-TNF $\alpha$  chez des patients sélectionnés, en particulier ceux dont la fonction rénale reste préservée, tout en mettant en évidence un risque infectieux accru, nécessitant une prudence dans leur utilisation.

## b) *Anti IL1-β*

L'IL-1 $\beta$ , cytokine clef de l'inflammation systémique, est produite par les monocytes, macrophages et neutrophiles. Elle devient active après clivage par la caspase 1 dans l'inflammasome (633). Deux inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$  sont disponibles en Europe (634) : l'Anakinra (KINERET®), antagoniste des récepteurs de l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ , et le Canakinumab (ILARIS®), un anticorps monoclonal humanisé neutralisant spécifiquement l'IL-1 $\beta$ . L'Anakinra, d'une demi-vie de 4-6 heures, est indiqué dans diverses pathologies inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la FMF colchicino-résistante, les CAPS, la MSA, ou encore la goutte réfractaire (635). Dans un essai randomisé contre placebo publié dans le *NEJM (New England Journal of Medicine)*, le Canakinumab était supérieur au groupe placebo pour le contrôle de l'inflammation systémique (CRP < 10 mg/L) à 15 jours chez des patients suivis pour une FMF résistante à la colchicine (n=63), un déficit en MVK (n=53) ou un TRAPS (n=33) (636) (61 vs 6% de réponse contre placebo dans le groupe FMF (p<0.001)). Bien que les résultats soient encourageants dans ce contexte, l'efficacité du Canakinumab dans l'amylose AA n'a pas été directement évaluée. À ce jour, aucun essai clinique n'a directement évalué l'impact des inhibiteurs de l'IL-1 sur le pronostic rénal dans l'amylose AA. Toutefois, plusieurs études rétrospectives, principalement turques, suggèrent une probable efficacité des anti-IL-1, notamment chez certains patients atteints de FMF résistants à la colchicine, où une réduction de la protéinurie secondaire à une amylose AA a été rapportée (637–639). Dans une revue systématique, Van Der Hilst *et al.*, ont étudié le cas de 19 patients atteints de de FMF et d'amylose AA. Parmi eux, 18 ont été traités par Anakinra et 1 par Canakinumab. Quatre patients présentaient un syndrome néphrotique, 8 étaient en insuffisance rénale terminale (dont 3 greffés après introduction du traitement), et 5 avaient déjà bénéficié d'une transplantation rénale avant le début du traitement par anti-IL-1. Une réduction significative de la protéinurie a été constatée chez

les 4 patients non terminaux, et aucune récurrence d'amylose AA n'a été observée sur les greffons (640). Dans une série rétrospective turque de 44 patients atteints d'amylose AA secondaire à une FMF, Ugurlu *et al.* ont rapporté une stabilisation et/ou une amélioration de la fonction rénale chez 80 % des patients non dialysés (n=34), particulièrement lorsque la créatinine initiale était inférieure à 15 mg/L, et une réduction de la protéinurie, passant de 6.3 à 2.6 g/24 h chez ceux présentant un syndrome néphrotique initial (n=9), après un suivi moyen de 24 mois. Les 5 patients en hémodialyse ont bénéficié d'un contrôle de l'inflammation et d'une amélioration de la qualité de vie, sans récupération de la fonction rénale. Enfin, chez les 4 patients transplantés, une stabilisation ou une amélioration de la fonction rénale a été observée, sans récurrence d'amylose sur les greffons (641). La tolérance des anti-IL-1 était décrite comme bonne dans ces séries (640,641). Enfin, par analogie, Lane *et al.*, (642) ont étudié l'efficacité de l'Anakinra dans l'amylose AA « idiopathique », véritable enjeu dans les pays développés. Parmi les 11 patients, 9 ont présenté une réponse thérapeutique (définie par une réduction de la SAA  $\leq 10$  mg/L, accompagnée d'une amélioration des symptômes chroniques et/ou des exacerbations inflammatoires) avec une réduction significative des niveaux de SAA (passant de 74 mg/L à 6 mg/L,  $p = 0.0047$ ) ainsi qu'une régression des dépôts amyloïdes chez 5 patients, évaluée par scintigraphie au composant P. Sur le plan rénal, la protéinurie, initialement supérieure à 10 g/24h chez les patients non dialysés, a chuté à une médiane de 1.9 g/24h en l'espace d'un an. Parmi les 5 patients transplantés rénaux, 4 ont maintenu une fonction rénale stable, tandis qu'un seul a présenté une récurrence d'amylose sur son greffon (642). Ces résultats encourageants suggèreraient un potentiel bénéfique des inhibiteurs de l'IL-1, en particulier l'Anakinra, dans la prise en charge de l'amylose AA idiopathique, même chez les patients à haut risque infectieux, tels que les insuffisants rénaux ou transplantés. Des études prospectives avec

un suivi au long cours sont toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats et définir les indications optimales.

### C) Anti-IL-6

Le Tocilizumab (TCZ) (ROACTEMRA®) est un anticorps monoclonal ciblant les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 (IL-6). En France, il est utilisé dans le traitement de la PR, de l'AJI et de l'artérite à cellules géantes (643). En bloquant la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-6, ce traitement inhibe la cascade inflammatoire intracellulaire et réduit la synthèse hépatocytaire de SAA, ce qui en fait un candidat prometteur pour la prise en charge de l'amylose AA compliquant diverses pathologies auto-inflammatoires (644). Des travaux *in vitro* sur lignées hépatocytaires humaines (HepG2) soulignent le rôle pivot de l'IL-6, dont le rôle dans l'expression génique de *SAA1* et de *SAA2* semble encore plus importante que l'IL-1 ou le TNF $\alpha$  (645). Depuis sa première utilisation documentée en 2006 dans l'amylose AA associée à l'AJI (646), plusieurs études et revues de cas ont corroboré son efficacité dans l'amylose AA associée à différentes pathologies systémiques inflammatoires, notamment la PR, la SpA, la maladie de Behçet, la maladie de Castleman, ou encore la maladie de Crohn (623,647–651). Ces données, bien que basées sur des études impliquant de petits effectifs, suggèrent que le Tocilizumab permettrait une réduction plus rapide des concentrations sériques de SAA et de CRP que les anti-TNF $\alpha$ , notamment chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la PR, la SpA ou l'AJI (622,623,652). Une étude rétrospective japonaise, menée par Okuda *et al.* en 2013, incluant 42 patients atteints d'amylose AA (39 PR, 2 AJI, 1 MSA), rapportent des résultats similaires. Après un suivi médian de 21 mois, une réduction significative des niveaux de SAA a été observée ( $\leq 5$   $\mu\text{g/ml}$  sous TCZ contre 38.1  $\mu\text{g/ml}$  sous anti-TNF $\alpha$ ), accompagnée d'une amélioration du DFG (passant en moyenne de 41.6 à 50.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) chez 72.7 % des patients, contre 34.4% sous anti-TNF- $\alpha$ , (p-value = 0.0062). De plus, après 31 mois

de suivi médian, une nette réduction de la protéinurie a été constatée dans le groupe TCZ, avec une disparition complète de la protéinurie chez 9 des 13 patients initialement protéinuriques (652). Dans la cohorte nationale japonaise de 199 patients précédemment citée, 97 patients avaient reçu une biothérapie, dont 66 du Tocilizumab (51 PR, 6 maladies de Castleman multicentriques, 4 autres rhumatismes inflammatoires, 2 carcinomes rénaux, 2 cas d'étiologie indéterminée et 1 fièvre méditerranéenne familiale). Le taux de réponse était de 95% (63/66) à 2 ans dans le groupe Tocilizumab, contre 74.1% (20/27) dans le groupe anti-  $TNF\alpha$  (198). Dans la série rétrospective allemande (n = 83), le Tocilizumab se distinguait à nouveau par une réduction plus marquée des taux de SAA et une diminution du risque de progression vers l'IRCT. À 5 ans, le taux d'évolution vers l'IRCT était de 20 % dans le groupe Tocilizumab, contre 64 % chez les patients traités par d'autres biothérapies (p = 0.001). Il convient toutefois de souligner que le Tocilizumab n'était pas utilisé dans le groupe de patients présentant un syndrome auto-inflammatoire héréditaire (FMF, CAPS etc...), la majorité des patients traités appartenant aux catégories des rhumatismes inflammatoires ou des formes idiopathiques (653). Son efficacité dans la FMF reste en effet mitigée. Environ 10 % des patients atteints de FMF sont résistants ou insuffisamment contrôlés par la colchicine. Dans ces cas, les anti-IL-1 $\beta$  constituent l'alternative thérapeutique de référence (278). Toutefois, leur coût élevé et leur disponibilité parfois limitée justifient l'exploration d'autres options, notamment les anti-IL-6. Dans une revue systématique incluant 14 études, dont 2 essais randomisés, Mertz *et al.* n'ont en effet pas isolé d'effet significatif des anti-IL-6R, avec notamment des résultats discordants. Cette étude pourrait néanmoins avoir été influencée par des erreurs de classification et par la diversité génétique des patients inclus, ce qui complique l'interprétation des données et l'évaluation réelle de l'efficacité des anti-IL-6 dans la FMF (654).

**Tableau 8. Propositions thérapeutiques de biothérapies selon la catégorie des maladies inflammatoires chroniques associées à l'amylose AA selon Savey L, Buob D, et Delplanque M, (2023). Source : Savey L et al., (2023) (655)**

Biothérapie	Anti-IL1	Anti-IL6	Anti-TNF
Maladies fréquentes	<b>Goutte</b>	<b>Pathologies rhumatismales inflammatoires :</b> ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Rhumatisme psoriasique ✓ Spondyloarthropathies	<b>Pathologies rhumatismales inflammatoires :</b> ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Rhumatisme psoriasique ✓ Spondyloarthropathie <b>MICI</b>
Maladies inflammatoires rares	<b>Inflammasomopathies :</b> ✓ FMF ✓ CAPS ✓ TRAPS ✓ MKD ✓ Maladie de Still/AJI ✓ MAI inclassées	<b>Inflammasomopathies si échec anti IL-1 :</b> ✓ MKD ✓ FMF ✓ Maladie de Still ✓ VEXAS ✓ Maladie de Castleman	<b>DADA2</b>
Cause non déterminée/obésité	Oui	Oui (si échec de l'anti IL 1 en 1 <sup>ère</sup> intention?)	Non

Abréviations : **AJI** : Arthrite juvénile idiopathique ; **CAPS** : Syndrome périodique associé à la cryopyrine ; **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale ; **MAI** ; Maladie auto-inflammatoires ; **MICI** : Maladies inflammatoire chroniques de l'intestin ; **MKD** : Déficit en mévalonate kinase ; **TRAPS** : Syndrome périodique associé au récepteur 1A du facteur de nécrose tumoral ; **VEXAS** : Vacuoles, Enzyme E1, X-linked, Autoinflammatory, Somatic.

## B. Nouvelles thérapeutiques à l'essai

Sur les dernières décennies, on a observé dans les pays développés une amélioration du contrôle des maladies inflammatoires sous-jacentes causales (antibiothérapie, amélioration des chimiothérapies, généralisation des biothérapies dans les rhumatismes auto-immuns...). Ces avancées ont paradoxalement conduit à une augmentation relative de la proportion des patients atteints d'amyloses AA associées à des d'étiologies complexes ou indéterminées, ces dernières représentant désormais 15 à 20 % des cas (98). Malgré les

progrès des biothérapies ciblées, la progression de la maladie reste inévitable pour de nombreux patients en raison d'un contrôle insuffisant de l'inflammation chronique, notamment dans les formes d'étiologie indéterminée, où l'absence de cible spécifique limite les options thérapeutiques. Dans ce contexte, des recherches se sont orientées vers des thérapies ciblant directement l'amylose AA en tant qu'entité distincte. Ces approches incluent l'inhibition de la formation des dépôts amyloïdes (656) et l'amélioration de leur clairance (657), suivant l'exemple des traitements développés pour l'amylose ATTR, tels que le Tafamidis ou le Patisiran, qui ont démontré leur efficacité dans cette pathologie (658).

## 1. Inhibition de la fibrillogenèse amyloïde

L'Eprodisate, un sulfonate de faible poids moléculaire similaire à un glycosaminoglycane agit en inhibant l'interaction entre les héparanes sulfates tissulaires et le SAA (659,660), interaction essentielle à la formation des fibrilles amyloïdes (661). En bloquant ces mécanismes, l'Eprodisate empêcherait l'assemblage des fibrilles, et réduirait les dépôts amyloïdes (662), comme démontré dans des modèles murins d'amylose AA (662,663). Testé dans un essai multicentrique de phase II/III en 2007, l'Eprodisate (NC-503, KIIACTA®) a été administré à 183 patients randomisés en double aveugle contre placebo. L'objectif principal combinait la progression vers l'IRCT et/ou le décès. Bien que le critère principal de l'étude n'ait pas été atteint (IRCT et/ou décès), peut-être en raison d'une taille d'échantillon limitée, le traitement semblait montrer quelques bénéfices favorables sur certains critères secondaires, notamment sur le déclin du DFG (-10.9 vs -15.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/an ; p = 0.02) (664).

## 2. Promotion de la clairance des dépôts amyloïdes

Une autre stratégie thérapeutique innovante cible la composant P amyloïde sérique (SAP), composant ubiquitaire des dépôts amyloïdes (2), dans le but de déstabiliser les fibrilles et d'en favoriser l'élimination. Identifiée comme une cible thérapeutique potentielle dès 1984 par Hind *et al.* (665), la SAP joue un rôle clé dans la persistance des dépôts amyloïdes, en inhibant leur clairance par blocage de l'action des macrophages et des protéases (17). Chez des souris *knockout* pour la SAP, Botto *et al.* ont démontré que l'absence de cette protéine protégeait de la formation des dépôts amyloïdes (666). Dans cette optique, le Miridesap® (ou CPHPC), un inhibiteur compétitif de la liaison de le SAP aux fibrilles amyloïdes a permis une déplétion efficace de le SAP plasmatique de l'ordre de 95% en moyenne chez l'Homme, mais a malheureusement montré une performance limitée sur le SAP intra-tissulaire déjà contenu dans les dépôts (667). Pour pallier à cette limite, des anticorps monoclonaux anti-SAP ont été développés et testés initialement sur des modèles murins d'amylose AL localisée (668) et d'amylose systémique AA, démontrant une réduction significative des dépôts *via* l'activation des monocytes/macrophages (499). Cette approche a conduit au développement d'une stratégie combinée, associant le CPHPC (Miridesap®), qui permet une déplétion de la SAP circulante, à des anticorps anti-SAP, ciblant spécifiquement le SAP intra-tissulaire contenu dans les dépôts. Testée initialement sur des souris génétiquement modifiées pour exprimer la SAP humaine, cette combinaison thérapeutique a permis une élimination efficace des dépôts amyloïdes systémiques, par un mécanisme dépendant du complément et des histiocytes (669). Un essai thérapeutique de phase I, publié par Richards *et al.* en 2015, a évalué cette thérapie combinée chez 15 patients, dont 2 atteints d'amylose AA (670). Une dose suffisante de Dezamizumab® (un anticorps humanisé anti-SAP) a entraîné une réduction notable des dépôts amyloïdes hépatiques, objectivée par scintigraphie au SAP et IRM, tandis que les dépôts rénaux ont montré une diminution plus

modeste. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Sur le plan immunologique, la liaison des anticorps aux dépôts a activé la voie classique du complément (mesuré via la déplétion du C3), favorisant leur opsonisation et leur élimination par les macrophages, ce qui explique les réductions des volumes extracellulaires observées en IRM. Bien que prometteuse, cette approche reste limitée par la petite taille de l'échantillon, l'absence de groupe contrôle et un manque de données sur son efficacité clinique dans l'amylose AA (670). En outre, plusieurs essais cliniques évaluant des thérapies similaires ont été interrompus prématurément, soit en raison d'analyses intermédiaires concluant à leur futilité (671), soit en raison d'un profil de tolérance défavorable (672), notamment avec l'apparition de troubles du rythme cardiaque.

## C. Mesures non spécifiques :

### 1. Mesures de néphroprotection (673).

Dans l'amylose AA, bien que les mesures de néphroprotection n'aient pas été spécifiquement évaluées, les interventions couramment appliquées aux néphropathies glomérulaires chroniques sont également recommandées (91,673). La prise en charge de la protéinurie, un facteur clé de progression vers l'insuffisance rénale terminale, repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), souvent associés à un inhibiteur de SGLT2, conformément aux recommandations KDIGO (674). Bien que ces traitements aient prouvé leur efficacité dans d'autres glomérulopathies, leur impact spécifique dans l'amylose AA reste à démontrer. Leur prescription doit être prudente, les patients avec une amylose AA pouvant présenter une hypotension artérielle due à une hypovolémie efficace parfois sévère en lien avec le syndrome néphrotique. L'hypertension artérielle, bien qu'inhabituelle dans l'amylose, doit être monitorée avec soin pour éviter une hypoperfusion rénale. Par ailleurs, l'adaptation du

régime alimentaire est essentielle : les apports protéiques doivent être maintenus au-dessus de 1.2 g/kg/j en raison de l'hypoalbuminémie associée au syndrome néphrotique, tandis que les apports sodés doivent être ajustés en fonction de la présence d'œdèmes et ou/ des diarrhées chroniques. Une thromboprophylaxie est recommandée en cas d'hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L, mais son indication doit être pondérée par le risque hémorragique lié en particulier à l'entéropathie amyloïde dans cette forme d'amylose. Enfin, un traitement hypolipémiant est indiqué en cas de dyslipidémie prolongée liée au syndrome néphrotique. Ces mesures, bien qu'adaptées des pratiques générales, nécessitent une vigilance particulière pour répondre aux spécificités de l'amylose AA

## 2. Survie et transplantation rénale

La transplantation rénale, sous réserve d'un contrôle strict et durable de l'inflammation biologique, constitue une option thérapeutique de choix au stade de l'IRCT. Si les séries historiques rapportaient une moins bonne survie du greffon chez les patients atteints d'amylose AA, avec par exemple une survie à 5 ans de 82.5 % (IC 95 % : 67.8-90.9) contre 94.2 % (IC 95 % : 89.1-97 ;  $p = 0.028$ ) dans une série du début des années 2000 (334), les données les plus récentes semblent nuancer cette observation. En effet, la plus large série française actualisée, publiée en 2024 par Schwarz *et al.*, met en évidence une survie globale à 5 ans désormais superposable entre les patients atteints d'amylose AA et les autres patients transplantés sur la même période (75.8 % vs 78.6 %) (333), suggérant une amélioration des résultats à l'ère des biothérapies. Les événements cardiovasculaires aigus et les sepsis constituaient les deux principales causes de décès chez les patients atteints d'amylose AA transplantés rénaux, comme rapporté dans plusieurs études (333,334,675). Le taux de récurrence sur le greffon était historiquement important, estimé à pas moins de 14 % et 26 % (334,675–677). Cette récurrence survenait après une période médiane de 4 à 5.3 ans

(334,675–677) et constituait même la première cause de dysfonction chronique du greffon dans la série française de 2011 (334). Là encore, la série française de 2024 rapportait un taux de récurrence post-transplantation en nette diminution, estimé à 5.8 %, après une période médiane d'environ 2 ans (23.5 mois ; IC 95 % : 23.1-33.3) (333), illustrant une fois de plus les progrès dans le contrôle de l'amylose AA à l'ère des biothérapies. Notons que près de la moitié des 83 patients de cette étude correspondaient à des FMF, une pathologie dont la prise en charge thérapeutique est aujourd'hui bien codifiée (333). De manière prégnante, le taux de CRP au moment de la greffe était significativement associé à la survie du greffon et à la survie globale des patients, témoignant de l'importance d'un contrôle optimal de l'inflammation systémique dans la période pré-greffe (333).

## **PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL**

**Article original**

**Facteurs pronostiques associés à la survie rénale et à la survie globale dans l'amylose AA : à propos de 56 cas issus de la cohorte régionale du Nord Pas de Calais.**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS :

- **AA** : Amylose AA (amyloïde A)
- **ACMG-AMP** : *American College of Medical Genetics and Genomics – Association for Molecular Pathology*
- **AJI** : Arthrite juvénile idiopathique
- **AL** : Amylose à chaîne légère d'immunoglobuline
- **ATTR** : Amylose à transthyréine
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **BGSA** : Biopsie de glandes salivaires accessoires
- **BGSO** : Biopsie de graisse sous-cutanée ombilicale
- **BK** : Bacille de Koch (tuberculose)
- **BMI** : Body mass index
- **CAPS** : Syndrome périodique associé à la cryopyrine/cryopyrinopathies (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome*)
- **CBP** : Centre de Biopathologie (du CHU de Lille)
- **CCA** : Chondrocalcinose articulaire
- **CeRéMAIA** : Centre de Référence en Maladies Auto-Inflammatoires et Amyloses inflammatoires
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **Cr** : Créatinine sérique
- **CRP** : Protéine C-réactive (*C-Reactive Protein*)
- **DDB** : Dilatation des bronches
- **DFG** : Débit de filtration glomérulaire
- **EER** : Épuration extra-rénale

- **ENMG** : Électroneuromyogramme
- **ET** : Écart-type
- **ETT** : Échographie transthoracique
- **FIAT** : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
- **FMF** : Fièvre méditerranéenne familiale
- **GGT** : Gamma-glutamyl transférase
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HDL** : Lipoprotéines de haute densité (*High Density Lipoprotein*)
- **HR(a)** : Hazard-ratio (ajustés)
- **HSF** : Hyalinose segmentaire et focale
- **HSMG** : Hépatosplénomégalie
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **HTO** : Hypotension orthostatique
- **IC95%** : Intervalle de confiance à 95 %
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL-1 $\beta$**  : Interleukine 1  $\beta$ éta
- **IL-6** : Interleukine 6
- **IL-6R** : Récepteur à l'Interleukine 6
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **IQR** : Intervalle interquartile
- **IRA** : Insuffisance rénale aiguë
- **IRC(T)** : Insuffisance rénale chronique (terminale)
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **LFU** : *Last follow-up* (dernière visite)
- **LGM** : Lésions glomérulaires minimales

- **MAI** : Maladies auto-inflammatoires héréditaires
- **ME** : Microscopie électronique
- **MGRS** : Gammopathie de signification rénale (*Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*)
- **MICI** : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- **NGS** : Séquençage de haut débit (*Next Generation Sequencing*)
- **NTA** : Nécrose tubulaire aiguë
- **PAC** : Pains à « cacheter » (glomérulosclérose avancée)
- **PAL** : Phosphatases alcalines
- **PBH** : Ponction biopsie hépatique
- **PBR** : Ponction biopsie rénale
- **PR** : Polyarthrite rhumatoïde
- **RRC** : Réponse rénale complète
- **RRP** : réponse rénale partielle
- **SAA** : Protéine sérique amyloïde A (Serum Amyloid A)
- **SAP** : Composant P amyloïde (Serum Amyloid P)
- **SpA** : Spondylarthropathies
- **STROBE**: « *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology* »
- **TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumoral alpha (Tumor Necrosis Factor alpha)
- **TRAPS** : Syndrome périodique associé au récepteur 1A du facteur de nécrose tumoral (*Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*)
- **WES** : Whole Exome Sequencing

## **ABSTRACT :**

**Contexte :** L'amylose AA est une complication rare mais redoutable des maladies inflammatoires chroniques, résultant de l'accumulation systémique du peptide amyloïde SAA, touchant préférentiellement le rein. Malgré une incidence en baisse, son pronostic reste sombre. Cette étude vise à mieux caractériser cette pathologie, et à identifier les facteurs associés à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et à la mortalité.

**Méthode :** Étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients atteints d'amylose AA confirmée histologiquement entre 2007 et 2024 dans l'ancienne région du Nord-Pas-de-Calais. Les données cliniques, biologiques, et anatomopathologiques ont été recueillies. Un modèle de Cox multivarié a permis d'identifier les facteurs indépendants associés à l'IRCT et à la mortalité.

**Résultats :** Sur la période, 56 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 68.5 ans [56.8–79.0]. L'atteinte rénale était constante au diagnostic, avec une insuffisance rénale aiguë et/ou un syndrome néphrotique dans 66.1% et 65.5% des cas, respectivement, et une protéinurie médiane à 5.85 g/g [2.47–12.0]. Des dépôts glomérulaires étaient retrouvés dans 97.8 % des 45 biopsies rénales. Après un suivi médian de 20.2 mois [2.8–50.2], 69.6 % des patients ont progressé vers l'IRCT, dont 92 % au cours de la première année. En analyse multivariée, une créatininémie  $\geq 30$  mg/L (HRa=14.36 ; IC95 % [3.12 – 66.09],  $p = 0.001$ ) et une hépatosplénomégalie (HSMG) (HRa=3.10 ; IC95 % [1.31 – 7.32],  $p = 0.01$ ) au diagnostic étaient indépendamment associées à l'IRCT. Leur combinaison permettait une stratification

efficace du risque ( $p < 0.0001$ ). La mortalité atteignait également 69.6% des patients, avec une survie médiane de 11.2 mois [2.6–40.4], et était significativement associée à l'âge (HRa=1.05 ; IC95 % [1.02–1.08] ;  $p=0.001$ ) et au syndrome néphrotique au diagnostic (HRa=3.45 ; IC95% [1.61–7.39] ;  $p=0.001$ ).

**Conclusion** : L'amylose AA demeure une pathologie grave, marquée par un pronostic défavorable. La diversité des présentations et des étiologies sous-jacentes rend le diagnostic complexe, et retarde souvent la prise en charge thérapeutique. Combinant la sévérité de l'insuffisance rénale et la présence d'une HSMG au diagnostic, nous proposons une ébauche de score pronostic simple, utilisable « au lit du malade », pouvant potentiellement aider à guider la prise en charge thérapeutique. Ce dernier mériterait d'être validé de manière prospective.

## INTRODUCTION :

L'amylose AA est une pathologie rare, dont la prévalence actuelle est estimée entre 1 et 2 cas par million d'habitants (1–3). Complication redoutée de toute maladie inflammatoire chronique, quelle que soit son origine (1,4), elle constitue désormais la troisième forme d'amylose systémique, après les amyloses AL et ATTR (2,5,6).

Les fibrilles caractéristiques de cette forme d'amylose sont constituées de fragments de clivage de la protéine sérique amyloïde A (SAA) (7), une apolipoprotéine associée aux lipoprotéines de haute densité (HDL) (8,9). Synthétisée par les hépatocytes sous l'effet d'une stimulation prolongée par les cytokines pro-inflammatoires (10–12) — en particulier l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF- $\alpha$  — le SAA peut, en cas de production excessive, s'accumuler sous forme de feuillets  $\beta$ -plissés insolubles dans divers tissus, entraînant progressivement la dysfonction de ces derniers (13). Bien que tous les organes puissent être touchés — à l'exception du système nerveux central (7) — l'amylose AA présente un tropisme rénal particulièrement marqué (14,15). L'atteinte rénale, est en effet quasi constante (14,16–19) et compromet significativement le pronostic global de la maladie (14,20–26).

La présentation clinique est souvent polymorphe, et le diagnostic peut être rendu difficile par la multiplicité des pathologies inflammatoires sous-jacentes (27). Historiquement, et encore aujourd'hui dans certains pays en voie de développement (28–31), les infections subaiguës (telles que la tuberculose ou les abcès profonds) représentaient la principale cause d'amylose AA (32,33). L'accès généralisé aux antibiotiques, de même que l'amélioration des conditions de vie et de santé publique, a progressivement fait reculer cette étiologie. À la fin du XXe siècle, dans les pays industrialisés, les rhumatismes inflammatoires chroniques acquis — tels que la

polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les spondylarthropathies (SpA) — en sont ainsi devenus les causes prédominantes (14,16,19,34). Plus récemment, le déploiement des biothérapies (anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-1, anti-IL-6R...) au début du XXI<sup>e</sup> siècle a contribué à réduire le fardeau de l'amylose AA secondaire à ces rhumatismes, du moins dans les pays ayant accès à ces traitements coûteux (35,36). À titre d'exemple, dans une même série anglaise, la part de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) était passée de 25 % à seulement 2 % en l'espace de 25 ans (2). Actuellement, les formes dites « idiopathiques », sans étiologie identifiée, tendent à devenir de plus en plus fréquentes, représentant parfois entre 10 à 20% des cas, notamment dans les pays occidentaux (2,27). Cette évolution pourrait s'expliquer en partie par la pandémie mondiale d'obésité, aujourd'hui bien reconnue comme un facteur de risque émergent d'amylose AA (37–40). Ces formes posent ainsi des défis majeurs, notamment sur le plan thérapeutique (41–43).

En outre, les causes d'amylose AA restent par ailleurs très influencées par la zone géographique étudiée. Ainsi, la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) représentait jusqu'à 80% des cas dans certaines cohortes turques (44,45), tandis qu'au Japon, la PR était responsable de 60 % des cas dans une étude nationale rétrospective. Au sein même de l'Europe, les étiologies varient considérablement d'un pays à l'autre (26), probablement en partie influencées par les dynamiques migratoires (2).

En pratique, cette hétérogénéité étiologique complexifie le diagnostic et retarde fréquemment l'instauration d'un traitement ciblé, pourtant essentiel au pronostic de la maladie (14,24,46,47). En France, les données cliniques et pronostiques disponibles sur l'amylose AA restent limitées, à l'exception de la série historique de Vérine *et al.* de 2005, (décrivant des patients diagnostiqués entre 1990 et 2004) (20), et plus récemment d'une lettre à l'éditeur de l'équipe du centre nationale de référence

(CeRéMAIA) à propos des causes de décès de 85 patients (47). À l'ère de la généralisation des biothérapies (42,43,48–51), de l'émergence de nouvelles causes (comme l'obésité) (27,40) et des avancées diagnostiques en génétique (52), nous avons ainsi cherché à actualiser les données cliniques, histologiques et étiologiques de cette maladie rare à l'échelle de notre région, et à mettre en évidence les facteurs pronostics associés à la survie rénale et globale au diagnostic.

## **MATÉRIELS ET MÉTHODE :**

### **1) Sélection des patients :**

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique au sein des différents centres du Nord-Pas-de-Calais. Étaient inclus l'ensemble des patients majeurs au moment du diagnostic de l'amylose, présentant une amylose AA confirmée histologiquement (quel que soit le tissu étudié), colligés à partir des registres du centre biopathologie (CBP) du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2023. L'intégralité des biopsies rénales étaient systématiquement examinées au CBP. Concernant les autres types de prélèvements (BGSA, BGSO, biopsies intestinales, etc...), les échantillons positifs diagnostiqués dans les centres périphériques de la région étaient, en principe, adressés au CBP pour typage de l'amylose. Les patients dont les données cliniques étaient indisponibles ou dont le typage n'était pas clairement en faveur d'une amylose AA ont été exclus.

### **2) Considérations éthiques**

L'étude a été conduite dans le respect des principes énoncés dans la Déclaration de Helsinki. L'ensemble des patients avait donné leur accord pour la réutilisation des données à visée rétrospective au moment du prélèvement biopsique. Un courrier d'information avec recueil de la non-opposition des patients a également été adressé à l'ensemble des patients encore vivants au moment du recueil. L'étude a été validée par le comité d'éthique local du CHU de Lille sous le registre des études rétrospectives MR004 (référence DEC24\_163). Elle respectait enfin les critères de qualité selon les

recommandations de STROBE (« *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* ») (53)

### 3) Collecte des données

#### a) Données cliniques :

Les données cliniques ont été recueillies à partir de l'étude des dossiers médicaux. Brièvement, les principales variables recueillies concernaient, au moment du diagnostic de l'amylose : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le mode de révélation, la créatininémie, la protéinurie, l'albuminémie, la présence d'un syndrome néphrotique (défini par une albuminémie  $< 30$  g/L et une protéinurie glomérulaire  $> 3$  g/j ou 3 g/g de créatininurie), l'hématurie microscopique ( $> 10$  hématies/mm<sup>3</sup>), le besoin de dialyse, la CRP et le SAA. Concernant les atteintes extra-rénales, l'atteinte hépatique était définie par : (i) une cholestase  $> 2N$  sur les PAL et les gGT sans autre cause évidente (notamment médicamenteuse), et/ou (ii) la présence d'une hépatomégalie homogène et/ou (iii) la mise en évidence d'un dépôt amyloïde prouvé histologiquement. L'atteinte splénique était caractérisée par la présence d'une splénomégalie homogène. L'entéropathie amyloïde était définie par la présence de diarrhées chroniques inexplicables et/ou d'un saignements digestifs inexplicables et/ou d'une preuve histologique (biopsie digestive : gastrique, duodénale, colique ou rectale). L'atteinte thyroïdienne était définie par la présence d'un goitre homogène et/ou d'une hypothyroïdie séro-négative sans diagnostic alternatif évident (notamment médicamenteux). L'atteinte surrénalienne était retenue en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ou chronique au cours du suivi. L'atteinte neurologique périphérique était définie par une symptomatologie clinique évocatrice de polyneuropathie axonale longueur-dépendante, caractérisée par des paresthésies,

une hypoesthésie et/ou une faiblesse musculaire bilatérale et symétrique touchant préférentiellement les extrémités des membres inférieurs (pouvant s'étendre aux membres supérieurs). Lorsqu'un électroneurogramme (ENMG) était réalisé, l'atteinte était retenue en cas de polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice axonale longueur-dépendante, après exclusion des principaux diagnostics différentiels (diabète avec atteinte microvasculaire, chimiothérapies neurotoxiques, intoxication éthylique chronique, etc ... La neuropathie urémique était retenue comme diagnostic différentiel uniquement en cas d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ancienne au moment de l'examen). L'atteinte cardiaque était diagnostiquée sur la base de données IRM compatibles (hypertrophie ventriculaire gauche et/ou droite, épaissement septal > 13 mm, altération du strain longitudinal, infiltrat endomyocardique et retard de rehaussement au gadolinium) et/ou d'une biopsie endomyocardique positive. Les données de suivi incluaient la survenue d'une IRCT (définie par un dernier débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à moins de 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> et/ou la nécessité d'un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation), la protéinurie, l'albuminémie, la CRP, le SAA, ainsi que le décès et ses causes. Les données étaient recueillies rétrospectivement à 3 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans et lors de la dernière visite (LFU) lorsque disponibles.

**b) Diagnostic étiologique des maladies inflammatoires causales sous-jacentes :**

L'étiologie des maladies inflammatoires sous-jacentes causales a été analysée en aveugle, puis discutée de manière collégiale par trois cliniciens (SK, MSP et TL). Les patients ont été classés dans l'une des cinq catégories suivantes : (i) maladies infectieuses chroniques ou récidivantes ; (ii) rhumatismes inflammatoires et maladies

auto-immunes acquises ; (iii) néoplasies (tumeurs solides ou hémopathies malignes) ; (iv) maladies auto-inflammatoires héréditaires (MAI) (confirmées génétiquement) ; (v) causes indéterminées (incluant l'obésité morbide isolée après exclusion de toutes autres causes). Les deux patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ont été rattachés au groupe « rhumatismes inflammatoires », tous deux étant également atteints de SpA. Chez les 11 patients présentant plusieurs étiologies possibles d'amylose AA, la cause la plus probable a été retenue comme « cause primaire », tandis que la seconde cause, jugée moins probable, a été notée comme « cause secondaire », en accord avec les données de la littérature (27). Par souci de simplicité, et comme précédemment publié (14), les pourcentages présentés dans la partie consacrée au diagnostic sont ainsi basés sur le nombre d'étiologies (n = 67) plutôt que sur le nombre de patients (n = 56) (11 patients présentant ainsi au moins 2 causes distinctes possibles). Par la suite, pour les analyses statistiques suivantes, chaque patient a été intégré dans le groupe correspondant à son étiologie la plus probable (étiologie primaire), soit une étiologie par patient (n = 56). Les diagnostics étiologiques étant parfois complexes, la certitude diagnostic a été évaluée à posteriori de manière subjective par la force de l'association entre la maladie inflammatoire et l'amylose, ainsi que par l'exhaustivité ou non des explorations conduites. Les patients ont ainsi été classés en 4 catégories distinctes : i/ association « univoque » (diagnostic génétique positif avec phénotype stéréotypé (ex : FMF avec mutation homozygote de *MEFV*), ou exclusion méthodique des diagnostics différentiels avec un panel auto-inflammatoire par séquençage de haut débit (NGS) négatif), ii/ association « forte » (association très bien documentée (27), temps d'exposition compatible, exclusion fine des autres diagnostics différentiels, mais pas de NGS (ex : PR ancienne mal contrôlée sans autres diagnostics différentiels, mais sans génétique)), iii/ association

« probable » (association connue mais plus rare (27), principaux diagnostics différentiels écartés, mais pas de génétique (ex : foyer infectieux profond, chondrocalcinose...), iv/ association « discutable » (explorations non exhaustives, certains diagnostics différentiels importants non écartés).

### **c) Analyse histopathologique :**

Les comptes rendus d'anatomopathologie ont été extraits à partir des archives du CBP. Il n'y a pas eu de relecture de lames pour ce travail. Les principales variables histologiques recueillies incluaient la présence de dépôts amyloïdes glomérulaires, vasculaires, interstitiels et/ou tubulaires. La « charge amyloïde glomérulaire » était estimée en fonction du pourcentage de glomérules atteints par rapport au nombre total de glomérules perméables. L'infiltrat interstitiel, lorsqu'il était présent, était classé comme léger, modéré ou intense. Les autres lésions potentiellement associées à l'amylose AA, telles que la prolifération extracapillaire (20,54) ou la présence de granulomes interstitiels (20), ainsi que les lésions non spécifiques (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire [FIAT], nécrose tubulaire aiguë [NTA], néphroangiosclérose...), ont également été recueillies.

### **d) Analyse génétique :**

Lorsque disponibles, les données génétiques ont été analysées à partir des comptes rendus de génétique extraits des dossiers médicaux. Les tests génétiques réalisés correspondaient soit i/ à un criblage des hotspots du gène *MEFV* pour la recherche de la FMF, ii/ à un NGS ciblant les maladies auto-inflammatoires, incluant les 64 principaux gènes impliqués dans les syndromes auto-inflammatoires d'origine constitutionnelle (Cf [TableauS1](#)) ou iii/ un séquençage complet de l'exome (*whole exome sequencing*, WES).

#### 4) Thérapeutiques et réponse aux traitements :

Les principaux traitements proposés pour la maladie causale et/ou l'inflammation ont été colligés à partir des dossiers médicaux. Étaient définies comme « biothérapies » les drogues anti-cytokiniques telles que les anti-TNF $\alpha$ , les anti-IL-1, les anti-IL-6 ou les anti-IL-6R. La réponse rénale complète (RRC) était définie comme une normalisation de la fonction rénale (DFG > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) et une normalisation de la protéinurie (< 0.5 g/j ou <0.5 g/g) au LFU chez les patients ayant une CRP < 3 mg/L sous traitement. La réponse rénale partielle (RRP) au dernier suivi était définie comme une absence d'aggravation de l'insuffisance rénale et/ou une absence d'aggravation de la protéinurie, chez les patients ayant une CRP < 3 mg/L sous traitement.

#### 5) Critères principaux :

Les principaux critères étudiés de cette étude correspondaient à l'identification des facteurs de risque cliniques et histologiques au moment du diagnostic de l'amylose AA associés i/ à la survenue de l'IRCT, et ii/ à la survenue du décès. Les analyses secondaires incluaient la description phénotypique des patients à la présentation initiale, et la description de leur réponse rénale aux différentes thérapeutiques spécifiques proposées.

#### 6) Analyses statistiques

Les paramètres quantitatifs ont été présentés sous forme de médiane et d'intervalles interquartiles (IQR) ou de moyennes et d'écart type (ET) lorsque la distribution suivait une loi normale. Les paramètres qualitatifs ont été présentés sous forme de nombre

d'observations avec pourcentage. La comparaison des groupes à l'inclusion a été effectuée à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> pour les données catégorielles et du t-test de Student pour les données continues. Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été générées pour représenter la survie sans IRCT en l'absence de décès. La date de diagnostic de l'amylose AA a été utilisée comme point de départ. Les patients n'ayant pas atteint l'IRCT à la fin de l'étude (c'est-à-dire ceux pour lesquels l'événement d'intérêt n'est pas survenu pendant la période de suivi) ont été considérés comme censurés. Le temps de censure a été défini comme l'âge lors du dernier suivi ou l'âge au moment du décès. Des courbes de survie distinctes ont été produites pour comparer les groupes en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank. La même analyse a été réalisée pour évaluer la survie globale. Les comparaisons entre groupes et les hazard ratios (HR) avec des intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés à l'aide du modèle de Cox. Nous avons évalué l'interaction entre les différentes variables et la survenue de l'IRCT ou du décès à l'aide de modèles de Cox univariés et multivariés. Les variables statistiquement significatives lors de l'analyse univariée ( $p < 0.05$ ) ont été incluses dans l'analyse multivariée. En utilisant les variables statistiquement significatives dans l'analyse multivariée ( $p < 0.05$ ), nous avons enfin représenté la survie sans IRCT en l'absence de décès afin de comparer les groupes en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-Rank. Les données ont été analysées avec le logiciel R version 3.6.2 (R *Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche).

## RÉSULTATS :

### 1) Caractéristiques cliniques

#### a) Caractéristiques démographiques

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2023, le diagnostic d'amylose AA a été prouvé histologiquement chez 59 patients dans l'exe région « Nord-Pas-de-Calais », dont 56 présentaient des données disponibles. Le détail est présenté dans le flow chart **Figure 1**. Rapportée à la population de la région, l'incidence de l'amylose AA était ainsi estimée à 0.85 cas/10<sup>6</sup> habitants/an. L'âge médian au diagnostic était de 68.5 ans [IQR : 56.8 – 79.0], avec un âge plus jeune au diagnostic pour les patients présentant une maladie auto-inflammatoire héréditaire (51 ans [IQR : 47.0 – 60.0]), ( $p = 0.033$ ). Le sexe-ratio était de 1.6 femmes pour 1 homme, sans différence significative. L'IMC médian était de 25.6 kg/m<sup>2</sup> [IQR : 22.9 – 30.1].

#### b) Paramètres inflammatoires

La CRP médiane au diagnostic était de 50 mg/L [IQR : 30.0 – 71.0]. Elle était significativement plus élevée chez les patients dans le groupe infection chronique (61.5 mg/L, [IQR : 53.8 – 104]) et dans le groupe des maladies auto-inflammatoires (MAI) (71.0 mg/L, [IQR : 32 – 100]) que dans le groupe rhumatismes inflammatoires/maladies auto-immunes acquises (24 mg/L [IQR : 20 – 43], ( $p = 0.004$ ). Les taux de sérum amyloïde A (SAA) étaient disponibles pour 22 patients au diagnostic, avec une médiane de 35.0 mg/L [IQR : 25.2 – 89.8]), sans différence significative entre les groupes.

### **c) Présentation rénale initiale**

L'ensemble des patients présentaient une atteinte rénale suspectée au diagnostic, marquée par une insuffisance rénale et/ou une protéinurie. Celle-ci était confirmée par PBR chez 45 des 56 patients (80.3%). Une insuffisance rénale aiguë (IRA) était présente chez 66.1 % des patients, sans différence entre les sous-groupes. Cette IRA était sévère, avec une créatininémie médiane au diagnostic à 31.9 mg/L [IQR : 18.0 – 50.5], et avec 21.4% des patients d'emblée dialyse-dépendants. L'albuminémie moyenne était de 22.6 g/L  $\pm$  9.74, avec un taux significativement plus faible dans le sous-groupe de patients présentant une néoplasie (14.0 g/L  $\pm$  7.57) ( $p = 0.033$ ). La protéinurie médiane au diagnostic était de 5.85 g/g [IQR : 2.47 – 12.0]. Quarante-quatorze pourcents des patients présentaient une protéinurie  $\geq 0.5$  g/g au diagnostic, et 70% avaient une protéinurie de rang néphrotique ( $> 3$  g/g). Un authentique syndrome néphrotique (albuminémie  $\leq 30$  g/L et protéinurie  $\geq 3$  g/g) était observé chez deux tiers des patients (65.5%). De manière notable, une hématurie microscopique, classiquement absente dans les néphropathies amyloïdes, était présente chez près d'un quart des patients évalués (27.7%), sans différence notable entre les sous-groupes étiologiques (notamment pour le groupe « Infections »). Soulignons également que près de la moitié des patients (50.9%) présentaient une hypertension artérielle (HTA) au diagnostic. L'hypotension orthostatique était observée chez 28.9 % des patients.

### **d) Atteintes extra-rénales**

L'entéropathie amyloïde était fréquente dans notre cohorte, évoquée cliniquement (extériorisation hémorragique et/ou diarrhées chroniques sans diagnostic différentiel identifié) chez 16 patients (31.4%), sans différence entre les sous-groupes. Cette

atteinte était histologiquement prouvée par des biopsies œsophagiennes, gastriques ou coliques chez 12 patients.

Une atteinte hépatique a été identifiée chez 14 patients (26.9 %). La manifestation la plus fréquente était l'hépatomégalie, retrouvée chez 12 des 50 patients présentant des données disponibles (24 %). La taille moyenne de la flèche hépatique était de  $20.2 \pm 4.58$  cm chez les patients hépatomégales (taille précise dans l'immense majorité des cas non disponible en cas de morphologie décrite comme « normale »). L'hépatomégalie était significativement plus fréquente dans le groupe des maladies auto-inflammatoires héréditaires, où elle était présente chez 62.5 % des patients ( $p = 0.033$ ). Une cholestase anictérique a également été identifiée chez six patients de l'ensemble de la cohorte (11.3 %). Aucun patient ne présentait de cytolyse ou d'ictère biologique.

Une splénomégalie a été identifiée chez 10 des 48 patients présentant des données disponibles, représentant ainsi une prévalence de 20.8 %. La taille moyenne de la rate était de  $14.8 \pm 4.03$  cm (là aussi, données uniquement disponibles pour les patients présentant une anomalie morphologique). Aucun patient ne présentait de manifestations cliniques évocatrices d'un hypo- ou d'une hypersplénisme. De manière notable, l'ensemble des patients présentant une splénomégalie au diagnostic présenteront une IRCT au cours du suivi.

Seize patients (31.4% des patients évalués) présentaient au diagnostic une suspicion clinique de neuropathie périphérique, sur la base d'hypotension orthostatique sévère (non rattachable au syndrome néphrotique,  $n = 13$ ) et/ou une hypoesthésie des extrémités, et/ou des paresthésies, et/ou un déficit moteur de topographie « longueur-dépendante ». Parmi ces 16 patients, 7 présentaient une neuropathie périphérique objectivée par l'ENMG, confirmant une atteinte axonale longueur-dépendante (7/7),

sensitive pure (5/7) mais également sensitivo-motrice dans deux cas, dont un touchant les quatre membres. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient des facteurs confondants potentiels : un antécédent de myélome multiple traité par un immunomodulateur plasmocytaire (LENALIDOMIDE), une IRCT de longue date (pouvant évoquer une éventuelle neuropathie urémique) et un syndrome de Sjögren présentant une cryoglobulinémie positive (toutefois de type III, sans aucune manifestation vascularitique). L'amylose AA était la seule étiologie identifiée chez les 4 autres patients, en l'absence de facteurs interférents (notamment pas de diabète, pas de neurotoxique, pas d'intoxication éthylique déclarée, pas d'IRC ancienne), correspondant ainsi à une prévalence minimale finale de 7.85 % (n = 4/51). Parmi les 9 autres patients présentant une symptomatologie clinique évocatrice mais n'ayant pas bénéficié d'un ENMG, 4 présentaient des facteurs confondants potentiels de neuropathie (2 diabétiques de type 2 avec atteinte microvasculaire, 1 patient avec une insuffisance rénale chronique terminale ancienne, et 1 patiente atteinte d'une néoplasie mammaire potentiellement traitée par des sels de platine). Les 5 autres patients ne présentaient aucune autre cause identifiable que l'amylose AA. La neuropathie ne semblait pas rattachable à un sous-groupe étiologique. Enfin un syndrome canalaire carpien était rapporté chez 11 patients (24 %). Cette atteinte touchait essentiellement des femmes (10/11), sans plus de précision sur le caractère bilatéral ou non. Aucune analyse histologique n'était disponible.

L'atteinte cardiaque a été suspectée chez 11 des 52 patients ayant bénéficié d'une échocardiographie, soit 21.2 % des cas. Au total, 23 patients ont bénéficié d'une IRM cardiaque au cours du suivi (soient 12 en l'absence d'anomalie évocatrice en ETT). Aucun d'entre eux ne présentait de signes caractéristiques d'une cardiopathie amyloïde, à l'exception d'un patient atteint de FMF, avec une insuffisance rénale

chronique sévère, chez qui une hypertrophie ventriculaire gauche et droite était associée à une élévation pathologique du T1 myocardique (> 1100 ms), mais qui après relecture auprès du centre de référence des cardiopathies infiltratives, n'était finalement pas en faveur d'une atteinte cardiaque de l'amylose. Ainsi, aucun patient ne présentait d'atteinte cardiaque cliniquement ou radiologiquement pertinente dans notre cohorte. Notons enfin que ni biopsie endomyocardique ni analyse autopsique n'ont été réalisées au cours du suivi.

Une atteinte thyroïdienne, caractérisée par un goitre homogène et/ou une hypothyroïdie séro-négative, sans autre cause évidente (notamment médicamenteuse), était identifiée chez 12 patients (23.5 %), dont 5 présentant un goitre homogène.

Aucun patient n'a présenté d'insuffisance surrénalienne périphérique au cours du suivi. En revanche, quatre patients ont développé une insuffisance corticotrope centrale (1 FMF, 1 SpA/MICI, 1 abcès profond et 1 néoplasie pulmonaire). L'insuffisance corticotrope s'intégrait dans un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire globalement marqué chez le patient atteint de FMF. Ce dernier a bénéficié d'explorations endocrinologiques approfondies incluant une IRM cérébrale centrée sur l'hypophyse, répétée à deux reprises, qui s'est révélée strictement normale, sans argument pour une atteinte infiltrative. Le résumé de ces différentes atteintes est présenté **Tableau 1**.

## 2) Diagnostic étiologique

L'imputabilité des pathologies inflammatoires responsables était évaluée de manière collégiale, en accord avec la classification proposée par Brunger *et al.* (27), afin de

hiérarchiser leur degré de fiabilité. Parmi les 56 patients, 11 (19.7 %) présentait plusieurs causes concomitantes possibles d'amylose AA (exemple : une PR avec une dilatation des bronches (DDB) post-coqueluche sévère, etc...). Comme précédemment rapporté dans la littérature (14), nous avons choisi de présenter dans le **Tableau 2** une ligne par étiologie et non par patient, portant ainsi le nombre total d'étiologies répertoriées à 67.

Les infections chroniques représentaient la principale cause d'amylose AA dans notre cohorte, retrouvées chez 24 patients (36 %). Parmi celles-ci, les surinfections de DDB constituaient l'étiologie infectieuse la plus fréquente, identifiée chez 10 patients (15 %). L'étiologie principale de ces DDB étaient des séquelles anciennes de tuberculose (n = 4), survenue généralement plusieurs décennies auparavant. En l'absence d'infection tuberculeuse active chez ces patients, nous avons pris le parti de ne pas les classer comme secondaires au Bacille de Koch (BK). Venaient ensuite les abcès ou foyers infectieux profonds (n = 6) (dont un cas d'hydatidose hépatique), identifiés chez 6 patients (9 %). Les infections cutanées chroniques, regroupant les ulcères persistants et le *skin-popping* (n = 2), concernaient également 6 patients (9 %). Enfin, une patiente présentait une infection opportuniste à mycobactérie atypique, mais son décès est malheureusement survenu avant qu'un éventuel déficit immunitaire n'ait pu être exploré (sérologie VIH négative).

Le second groupe étiologique le plus fréquent dans notre cohorte correspondait aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires acquises, représentant 28.3 % des cas (n = 19). La PR correspondait à l'étiologie la plus fréquente (n = 8, 16.4% de la cohorte), suivie par les SpA (n = 3, dont 2 associées à des MICI). Trois patients (4.5 %) présentaient un rhumatisme microcristallin, dont deux très bien phénotypés, avec exclusion minutieuse des autres diagnostics différentiels (une polyarthrite goutteuse

très sévère et une chondrocalcinose articulaire (CCA) ancienne et sévère). Le 3<sup>e</sup> patient présentait une CCA au second plan d'une suppuration bronchique chronique. Deux patients présentaient enfin une sarcoïdose (dont 1 associée à une DDB sévère, et 1 associée à un SpA), et un patient âgé présentera enfin une amylose AA sévère dans un contexte d'artérite à cellules géantes de diagnostic récent, et décédera avant la réalisation d'explorations plus poussées.

Les maladies auto-inflammatoires héréditaires (MAI) étaient impliquées dans 9 cas (13.4 %) d'amylose AA. La FMF représentait l'étiologie de loin la plus fréquente, identifiée chez 7 patients (10.5%). Dans le détail, ces patients présentaient : une mutation M694V à l'état homozygote pour 4 patients, une hétérozygotie composite pour 2 patients (E148Q et V762A pour 1 patient ; V148A et E694K pour un autre (ces 4 mutations étant classées ACMG-AMP 4)). Enfin, un patient présentera un variant unique pathogène M694V, avec un phénotype très évocateur de FMF, qui après discussion d'experts, a été reconnue comme pathogène à l'état hétérozygote. Une patiente présentera un diagnostic de TRAPS sur la foi de la présence d'un variant pathogène de *TNFRSF1A* (p.Arg121Gln, R121Q, ACMG-AMP 4), découvert dans un contexte également associé de toxicomanie IV avec *skin-popping* et d'endocardite infectieuse. Enfin, une autre patiente, issue d'une union consanguine, présentera une amylose AA sévère avec une atteinte rénale d'emblée dialyse-dépendante, une charge amyloïde massive marquée par une splénomégalie importante (25 cm pour une taille de 1.51 m) et une infiltration entérique majeure. Son historique médical révélait une élévation persistante de la CRP depuis l'enfance, sans plainte fonctionnelle associée. Le tableau clinique comprenait également une lymphopénie profonde, une anémie très microcytaire non ferriprive et une thrombopénie. Sa sœur était décédée en dialyse quelques années auparavant d'un tableau similaire. Un panel auto-inflammatoire par

NGS reviendra négatif. Un exome isolera finalement un variant pathogène de *ARPC1A* à l'état hétérozygote, dont le caractère pathogène sera finalement confirmé en 2023 à partir de tests fonctionnels *in vitro* sur les fibroblastes de la patiente (issus d'une biopsie cutanée). Soulignons toutefois que seuls 26 patients bénéficieront dans le suivi d'un test génétique (15 analyses ciblées des hot spots de *MEFV*, 10 NGS auto-inflammatoires, et 1 *whole exome sequencing*).

L'amylose AA secondaire à une néoplasie concernait 8 patients (12%). Les adénocarcinomes représentaient l'étiologie néoplasique la plus fréquente (n = 5, 7.5 %) (pulmonaires (adénocarcinome non à petites cellules (n = 2) et carcinome indifférencié à grandes cellules (n = 1)) ; endomètre (n = 1), colique (n = 1)). Concernant les hémopathies malignes, deux patients présentaient des lymphomes de la zone marginale, dont l'un à tropisme rénal, tandis que l'autre était en échappement thérapeutique après une cinquième ligne d'immunochimiothérapie, avec une présentation particulièrement inflammatoire (signes B au premier plan). Enfin, une patiente a développé un sarcome huméral de stade I, mais dans un contexte concomitant de suppuration bactérienne chronique sur DDB.

Cinq patientes présentaient une obésité morbide (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), avec un IMC moyen à  $46.4 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup>. L'obésité morbide était la seule étiologie identifiée de l'amylose AA chez deux d'entre elles (soit 3 % de la cohorte), (dont une bénéficiera d'un NGS auto-inflammatoire, négatif). Les trois autres patientes présentaient d'autres causes possibles associées (ulcères chroniques des membres inférieurs (n = 2), tumeur de l'endomètre (n = 1)). Notons que la mère de cette dernière patiente était également décédée d'une amylose AA quelques années plus tôt, dans un contexte d'abcès profond avec fistule recto-vésicale, pouvant laisser supposer un possible

terrain génétique commun (variant à risque de *SAA1* ?). Aucune analyse génétique n'a été réalisée chez ces deux apparentées.

L'étiologie de l'amylose AA restait finalement indéterminée chez cinq patients (7.5 %) malgré un bilan exhaustif. Leur IMC médian était de  $25.7 \pm 2.4$  kg/m<sup>2</sup>. Parmi eux, un seul patient a bénéficié d'une analyse génétique (criblage des hot spots de *MEFV*, négatif). Deux patientes présentaient un antécédent très ancien de tuberculose (plusieurs décennies auparavant), inactive, sans complication (notamment bronchique), de fait non retenue comme cause de l'amylose. Un patient décédera enfin avant la réalisation des explorations.

Concernant la certitude diagnostique, après relecture collégiale, 15 patients (26.8%) présentaient un diagnostic « univoque », 20 (35.7%) un diagnostic très probable (association « forte »), 16 (28.6%) un diagnostic « probable », et 5 (8.9%) un diagnostic « discutable » (**Tableau Supplémentaire S2**). Tel que décrit précédemment, 11 patients (19.6%) présentaient au moins 2 étiologies ou plus compatibles avec la survenue d'une amylose AA.

### 3) Caractéristiques histologiques :

#### a) Ensemble des prélèvements histologiques :

Plusieurs patients ont bénéficié de prélèvements multiples, portant le total à 87 biopsies réalisées chez 56 patients. Dans le détail, on recensait 45 biopsies rénales (PBR), soit 80.3 % de la cohorte, ainsi que 26 biopsies de glandes salivaires (BGSA), 8 biopsies de graisse sous-cutanée ombilicale (BGSO), 7 biopsies du tube digestif et 1 biopsie hépatique (PBH). Aucune biopsie endomyocardique n'a été réalisée. Rapportée à l'ensemble des biopsies rénales réalisées sur la période dans la région (10 618), la prévalence de l'amylose AA à partir de cet examen était ainsi estimée à

0.42%. L'amylose AA correspondait à 9% des cas d'amyloses diagnostiquées sur la période d'étude. Le diagnostic était porté pour les 11 patients restants n'ayant pas bénéficié de PBR, à l'aide d'une BGSA seule (n = 5), d'une BGSA et d'une BGSO (n = 5), d'une BGSA, d'une biopsie intestinale et d'une PBH (n = 1). Soulignons que deux patients sur 26 (7.7%) ayant bénéficié d'une BGSA et un patient sur 7 (14.3%) ayant eu une BGSO ont présenté un résultat faussement négatif, le diagnostic étant finalement corrigé grâce à une PBR. Une spectrométrie de masse a été réalisée sur deux biopsies rénales (dont un dont l'immunohistochimie ne permettait pas de trancher entre une amylose AA et AL, chez un patient présentant un infiltrat lymphomateux intrarénal), permettant de redresser le diagnostic vers une amylose AA. Deux patients présenteront également une confirmation du diagnostic d'amylose en microscopie électronique (dépôt organisé microtubulaire sous la membrane basale glomérulaire).

#### **b) Biopsies rénales :**

De manière notable, le diagnostic d'amylose AA n'était évoqué dans les hypothèses proposées par les cliniciens que chez 5 des 35 PBR pour laquelle l'information était disponible (14.3%). Les autres diagnostics évoqués par ordre décroissant étaient une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) (n = 9), une amylose AL ou autre gammopathie de signification rénale (MGRS) (n = 5), un syndrome néphrotique idiopathique (LGM ou HSF) (n = 4), une glomérulonéphrite nécrosante extra-capillaire (GNNEC) (n = 3), une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) (n = 3), une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (n = 2), une glomérulosclérose diabétique (n = 1), une néphrite tubulo-interstitielle chronique (NTIC) (n = 1) et enfin une pyonéphrose (n = 1) (**Figure 2**). Le détail des différentes atteintes histologiques est présenté **Tableau 3a**.

***i) Atteintes glomérulaires :***

Tous les patients sauf un (97.8%) présentaient des dépôts amyloïdes au sein des glomérules. La charge amyloïde glomérulaire, évaluée par le pourcentage de glomérules atteints (20), était importante, estimée sur l'ensemble de la cohorte biopsiée à 62.5 % [IQR : 40.0 – 92.8]. Elle était significativement plus importante dans les groupes « MAI » (95.8 %) et « infections chroniques » (85.7 %), comparativement au groupe des « rhumatismes inflammatoires/maladies auto-immunes » (41.4 %) ( $p = 0.002$ ). Le pourcentage de glomérules détruits (matérialisés par les « pains à cacheter » (PAC)), était de 37.5%, [IQR : 7,45 – 60,0]. Ils étaient significativement moins présents dans le groupe « MAI » (6.4%,  $p = 0.011$ ). Des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF), non spécifiques, étaient identifiées chez 4 (9.8%) des patients. Quatre patients présentaient des lésions de prolifération extra-capillaire (croissants). Il s'agissait de croissants impurs, avec prolifération endo-capillaire associée, avec des dépôts immuns non significatifs. Aucun ne présentait d'argument clinique ou biologiques en faveur d'une vascularite systémique associée. Dans le détail, il s'agissait d'une PR, d'une SpA (sans dépôts d'IgA mésangiaux) associés à une possible sarcoïdose, d'un lymphome de la zone marginale de tropisme rénal, et d'un abcès profond sur fistule recto-vésicale. Chez les 13 patients présentant une hématurie microscopique, seuls 3 présentaient des lésions glomérulaires pouvant expliquer cette anomalie du sédiment urinaire (croissants :  $n = 1$  ; HSF :  $n = 1$  ; PAC > 30% :  $n = 1$ ), laissant les 10 autres patients (77%) sans autre explication possible que les dépôts amyloïdes en eux même.

### ***ii) Atteintes vasculaires :***

L'atteinte vasculaire était fréquente, avec une amylose vasculaire identifiée chez 39 patients (88.6 %). L'intensité des dépôts n'était cependant que rarement précisée dans les comptes-rendus, limitant l'interprétation. Des lésions vasculaires non spécifiques de type néphroangiosclérose, caractérisées par une hyalinose artériolaire et une fibrose intinale, étaient observées chez 23 patients (56.1 %).

### ***iii) Atteintes tubulo-interstitielles :***

L'amylose interstitielle était identifiée chez 11 patients (26.8 %). L'amylose tubulaire restait quant à elle plus rare, ne touchant que 5 patients (12.2 %). Des lésions de nécrose tubulaire aiguë (NTA) étaient retrouvées chez 17 patients (38.6 %). Le retentissement tubulo-interstitiel chronique, évalué par le degré médian de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (FIAT), atteignait 30 % [IQR : 15 – 50] sur l'ensemble de la cohorte, sans différence significative entre les sous-groupes étiologiques. Un infiltrat interstitiel était rapporté chez 78 % des patients (n = 32/41) (**Tableau 3b**). Sa présence ne semblait pas influencée par l'étiologie sous-jacente (p = 0.238). Cet infiltrat était majoritairement polymorphe (56 %), tandis que 6 patients (14.6 %) présentaient une prédominance lymphocytaire. L'infiltrat était globalement de faible intensité, qualifié de minime dans la majorité des cas (39%), modéré dans 24.4% des cas, et intense chez seulement 14.6% des patients. Ni la nature, ni l'intensité de cet infiltrat ne semblaient être influencées par l'étiologie sous-jacente. Enfin, un seul cas de granulome sera identifié, sans nécrose caséuse (chez la patiente présentant un abcès profond (fistule recto-sigmoïdienne)). Le compte-rendu ne précisait pas si le granulome était au contact des vaisseaux.

## 4) Données thérapeutiques

### a) Contrôle du syndrome inflammatoire sous traitement

Au cours du suivi, 38 patients (68 %) ont bénéficié d'un traitement spécifique, (soit un tiers des patients sans traitement proposé, ou décédant avant instauration d'un traitement). Dans le détail, parmi les traitements administrés, 14 patients (25 %) ont reçu une biothérapie, incluant des anti-IL-1 (n = 8), des anti-IL-6R (n = 3), un anti-IL-6 (n = 1) et des anti-TNF $\alpha$  (n = 2). La colchicine a été prescrite en monothérapie chez 5 patients et combinée à une biothérapie (anti-IL-1) chez 3 autres. Par ailleurs, 7 patients ont reçu un traitement immunosuppresseur à base de corticoïdes (n = 7), associés dans trois cas à du mycophénolate mofétil (MMF), de l'hydroxychloroquine ou du méthotrexate. En complément, 5 patients ont nécessité un débridement chirurgical d'un abcès profond associé à une antibiothérapie, tandis que 3 ont été traités par antibiothérapie seule et 3 autres par une chimiothérapie antitumorale (**Tableau 4**).

Le délai médian entre le diagnostic et l'initiation du traitement était de 1 mois [IQR : 0 – 4]. La réponse inflammatoire était définie par une négativation (< 3 mg/L) de la CRP sous traitement. Les données concernant le monitoring du SAA étaient trop éparses et n'ont de fait pas été analysées. Trois mois après l'instauration du traitement, une réduction médiane de la CRP de 78.4 % a été observée, passant de 45 mg/L [IQR : 25 – 71] à 9.7 mg/L [IQR : 2.75 – 25.5]. À l'issue du suivi, une normalisation des marqueurs inflammatoires a été constatée chez 21 patients (56.8 %), après exclusion des élévations transitoires de CRP liées à des épisodes septiques. Parmi ces patients, un tiers (n = 7) avait bénéficié d'une biothérapie (anti-IL-1 : n = 1 ; anti-IL-6R : n = 3). Cinq de ces répondeurs avaient reçu de la colchicine seule, tandis que trois autres avaient été traités par une combinaison de Colchicine et de Biothérapie.

### ***b) Réponse rénale sous traitement***

Une réponse rénale complète (RRC) et partielle (RRP) étaient observées respectivement chez 5 et 2 patients. Dans le détail, les 5 patients ayant expérimenté une RRC correspondaient à 1 PR (sous Tocilizumab), une polyarthrite goutteuse (sous Colchicine), le patient FMF hétérozygote (sous Colchicine), et aux 2 obésités morbides à bilan étiologique négatifs (1 sous Anakinra et 1 sous Colchicine). Les deux patients présentant une RRP correspondaient à une PR (sous Tocilizumab) et à une goutte (sous Colchicine). Notons que la présentation initiale de ces 7 patients était précoce et peu sévère, avec en moyenne une créatininémie au diagnostic à 10.8 mg/L ( $\pm 3.8$ ), aucun cas d'insuffisance rénale aiguë, une protéinurie médiane à 2.1 g/g ( $\pm 2$ ), seulement 2/7 patients présentant une protéinurie > 3 g/g et seulement 1 patient présentant un authentique syndrome néphrotique, une CRP moyenne à 27 mg/L ( $\pm 16$ ) au diagnostic, et enfin une absence d'atteinte extra-rénale initiale.

## **5) Survie rénale**

Le **Tableau 5** regroupe les principales données de suivi disponibles concernant l'évolution de la fonction rénale ainsi que le devenir des patients à la fin du suivi, selon les sous-groupes étiologiques.

Après une durée médiane de suivi de 20.2 mois [IQR : 2.8 – 50.2], 39 des 56 patients ont évolué vers l'IRCT, avec un délai médian de progression de 14 jours [IQR : 0 – 62]. Notons toutefois que 24 patients présentaient une IRC d'emblée terminale au diagnostic (dont la moitié (n = 12) dialysés d'emblée). La progression vers l'IRCT survenait majoritairement au cours de la première année (36/39 patients, soit 92 %) (**Figure 3a**). On ne notait pas de différence en termes de survie rénale entre les différents sous-groupes étiologiques (**Figure 3b**).

Parmi le tiers des patients (n = 17) ayant survécu sans progression vers l'IRCT, la créatininémie médiane au dernier suivi était de 25.5 mg/L [IQR : 17.4 – 38.0], l'albuminémie moyenne de 24.9 g/L ( $\pm$  10.1) et la protéinurie médiane de 1.54 g/g [IQR : 0.16 –4.05]. Enfin, trois patients ont bénéficié d'une transplantation rénale (deux atteints de FMF et un patient avec une étiologie indéterminée). Tous étaient en rémission inflammatoire au moment de la greffe. Le délai médian d'attente avant transplantation était de 3.2 ans [IQR : 1.94 – 4.6]. Aucun cas de récurrence de l'amylose n'a été observée sur le greffon.

En analyse univariée (**Tableau 6**) l'inflammation systémique, marquée par le taux de CRP initial, était significativement associée à l'IRCT, chaque augmentation de 1 mg/L de CRP étant associée à une majoration de 1 % du risque d'IRCT (HR = 1.01, IC 95 % [1.00 – 1.02], p < 0.001).

Les paramètres néphrologiques au diagnostic associés à la survenue de l'IRCT étaient la présence d'une IRA (HR = 2.53, IC 95 % [1.18 – 5.40], p = 0.017), l'albuminurie et la protéinurie totale initiale (HR = 1.06, IC 95 % [1.01 – 1.11], p = 0.021 et HR = 1.05, IC 95 % [1.02 – 1.09], p = 0.003, respectivement).

Sur le plan extra-rénal, la présence d'une splénomégalie (HR à 5.60, IC 95 % [2.44 – 12.8], p < 0.001), d'une hépatomégalie (HR = 2.33, IC 95 % [1.10 – 4.94], p = 0.027) ou la présence de l'un de ces deux paramètres (« hépatosplénomégalie », HMSG : HR 3.21, IC 95 % [1.56 – 6.61], p = 0.002) au diagnostic étaient fortement associées à l'IRCT. De même, la présence d'une entéropathie amyloïde semblait également associée dans une moindre mesure au risque de survenue de l'IRCT (HR = 2.14, IC 95 % [1.06 – 4.33], p = 0.033).

Sur le plan histologique, la charge amyloïde glomérulaire semblait significativement corrélée au risque d'IRCT, chaque augmentation de 1 % du pourcentage de

glomérules atteints étant associée à une hausse de 2 % du risque (HR = 1.02, IC 95 % [1.00 – 1.03], p = 0.036). Enfin, de manière intuitive, un pourcentage initial plus élevé de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (FIAT) était significativement associé à un risque accru d'évolution vers l'IRCT (HR = 1.02, IC 95 % [1.01 – 1.04], p = 0.009). La présence d'une amylose vasculaire, interstitielle, ou tubulaire ne semblait à l'inverse pas corrélée à l'IRCT.

En analyse multivariée, les deux paramètres restant significativement associés à l'IRCT étaient la présence d'une HSMG au diagnostic (HR ajusté = 3.10, IC 95 % [1.31 – 7.32], p = 0.01) et la sévérité de l'atteinte rénale initiale, marquée par une créatininémie  $\geq 30$  mg/L (Hazard Ratio = 14.36, IC 95 % [3.12 – 66.09], p = 0.001) (**Tableau 7**). Nous avons de ce fait intégré ces deux variables sous la forme d'une ébauche de score pronostic exploratoire, sans pondération (HSMG = 1 point ; créatininémie  $\geq 30$  mg/L = 1 point). Les patients présentant un score à 0 (créatininémie < 30 mg/L sans HSMG) au diagnostic présentaient une survie rénale nettement plus favorable (p < 0.0001), tandis que le groupe cumulant ses deux paramètres (score à 2) présentait un sur-risque très significatif d'IRCT (p < 0.0001). Ces résultats sont illustrés **Figure 4**.

## 6) Survie globale

Trente-neuf des 56 patient décéderont durant le suivi, dans un délai médian de 11.2 mois [IQR : 2.6 – 40.4]. La moitié des décès (51 %) survenait dans l'année suivant le diagnostic (**Figure 5a**) de manière plus précoce dans le groupe « néoplasies » (log-rank : p < 0.001), tandis que les décès étaient plus tardifs dans le groupe des rhumatismes inflammatoires (**Figure 5b**). Les principales causes de décès étaient d'origine infectieuse (n = 11, 19.6 %), cardiovasculaire (n = 8, 14.3 %) et « urémique » (n = 3) (décision de ne pas entreprendre ou d'arrêter la dialyse) (n=3). L'étiologie

sous-jacente de l'amylose AA ne semblait pas avoir d'impact direct sur la cause du décès. Elle était enfin indéterminée chez 17.9% (n=10) patients. La répartition des causes de décès selon les sous-groupes étiologiques est regroupée dans le **Tableau 8**.

En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue du décès étaient l'âge (HR = 1.06, IC 95 % [1.02–1.09], p = 0.002), le sexe féminin (HR = 0.46, IC 95 % [0.22–0.95], p = 0.036) pour le sexe masculin), la présence d'une néoplasie (HR = 3.97, IC 95 % [1.43–11.0], p = 0.008), la présence d'une IRA initiale (HR = 2.90, IC 95 % [1.32–6.36], p = 0.008), et enfin la présence initiale d'un syndrome néphrotique (HR = 2.64, IC 95 % [1.29–5.44], p = 0.008). Aucun paramètre clinique extra-rénal ne semblait associé à la survie dans cette analyse. Sur le plan histologique, seule la présence d'une nécrose tubulaire aiguë semblait associée au décès (HR = 2.56, IC 95 % [1.20–5.45], p = 0.015). Le détail de l'analyse univariée est présenté **Tableau 9**.

Enfin, en analyse multivariée (**Tableau 10**), les deux paramètres restant significativement associés au décès étaient l'âge (HR = 1.05, (IC 95 % [1.02–1.08], p = 0.001) et la présence d'un syndrome néphrotique au diagnostic (HR = 3.45 (IC 95 % [1.61–7.39], p = 0.001).

## DISCUSSION :

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique, colligeant les données cliniques, étiologiques et histologiques de 56 patients suivis pour une amylose AA entre 2007 et 2024 dans l'ancienne région Nord-Pas-de-Calais. Nos patients présentaient une atteinte rénale particulièrement bruyante, avec 2/3 d'insuffisance rénale aiguë et 2/3 de syndrome néphrotique au diagnostic. Chez les 45 patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale, les dépôts amyloïdes étaient essentiellement glomérulaires et vasculaires, dans 97.8 et 88.6% des cas, respectivement. Les atteintes extra-rénales intéressaient principalement le tube digestif (31.4 %), le foie (24 %), la thyroïde (23.5 %) et la rate (20.8 %), comme précédemment décrit (14,16,17,28,55). Les causes principales de la maladie inflammatoire causale sous-jacente restaient d'ordre infectieuses (36%), suivies par les rhumatismes inflammatoires acquis (28.3%) et les maladies auto-inflammatoires héréditaires (13.4%). Les causes indéterminées correspondaient à 7.5% de la cohorte. En analyse multivariée, la créatininémie à l'entrée ( $Cr \geq 30$  mg/L) et la présence d'une hépatosplénomégalie étaient significativement associées à la survie rénale. Concernant la survie globale, seuls l'âge (HRa) et la présence d'un syndrome néphrotique (HRa) au diagnostic restaient associés au décès.

L'amylose AA est une maladie rare, dont l'incidence est comme bien décrit précédemment en diminution (2,6,36). Dans notre série, nous avons mis en évidence une incidence régionale entre 2007 et 2024 de 0.85 cas pour  $10^6$  habitants (56), contre à 1 à 2 pour  $10^6$  habitants dans la littérature (1–3,28). Le diagnostic de l'amylose AA

correspondait à 0.42 % des biopsies rénales analysées sur la période, et à 9 % des cas d'amyloses diagnostiquées dans notre centre (en regard de 47% d'amylose AL), là encore en accord avec les données anglaises (8%) (6) ou américaines (7%) déjà publiées (57). La rareté de ce diagnostic explique peut-être son caractère probablement encore sous-diagnostiqué. Ainsi, dans notre cohorte, l'amylose AA n'était retenue comme hypothèse principale par le clinicien avant la réalisation de la biopsie rénale que dans 14% des cas, cette dernière permettant souvent de redresser l'orientation diagnostique initiale.

Nos patients présentaient un tableau particulièrement sévère, dominé par une atteinte rénale au premier plan : néphropathie suspectée chez tous les patients, confirmée histologiquement dans 80.3% des cas ; créatininémie médiane au diagnostic à 31.9 mg/L [IQR : 18.0 – 50.5] ; IRA et syndrome néphrotique dans 2/3 des cas ; protéinurie médiane à 5.85 g/g [IQR : 2.47 – 12.0]. Le pronostic néphrologique était globalement sombre, avec 2/3 des patients atteignant l'IRCT, dans un délai médian de seulement 14 [0 – 62] jours. Notons également que 20% des patients présentaient d'emblée une dépendance à la dialyse, et que l'IRCT survenait dans 92% des cas, au cours de la première année suivant le diagnostic de l'amylose. Cette présentation était plus sévère que dans la série anglaise de référence de Lachmann *et al.* (14) (2007), mais globalement cohérente avec celle rapportée dans les années 90 par Verine *et al.* en France (20). Le pronostic global était également défavorable, avec une mortalité proche de 70 % à la fin du suivi, dont plus de la moitié survenait dans l'année suivant le diagnostic (délai médian : 11.2 mois [2.6–40.4]), — un taux proche de celui observé actuellement, à titre de comparaison, dans le cancer du pancréas (58).

Cette présentation agressive de la maladie, intime une prise en charge rapide, reposant actuellement en premier lieu sur l'identification précise et la prise en charge étiologique de la maladie inflammatoire causale sous-jacente. Il est en effet clairement établi que lorsqu'une étiologie est bien identifiée, la mise en place d'un traitement ciblé, améliore significativement le pronostic aussi bien néphrologique que global (14), et peut même conduire à une régression des dépôts amyloïdes (14,46). Cette stratégie se heurte cependant à de nombreux obstacles, retardant encore trop souvent l'obtention d'un diagnostic de certitude. Premièrement, les étiologies sont extrêmement diverses et polymorphes, avec par exemple plus de 150 causes recensées par Brunger *et al.* (27). Deuxièmement, la proportion de cas sans étiologie identifiée, dits « idiopathiques » est loin d'être négligeable, variant entre 6 et 20% selon les séries (1,14,16,17), et a tendance à augmenter dans les pays développés (2,27). Elle représentait 7.5% des patients de notre cohorte. Troisièmement, il est possible que certains patients présentent plusieurs diagnostics compatibles intriqués, comme c'était le cas dans notre cohorte pour près d'un patient sur 5 (19.6%). Quatrièmement, la solidité de la certitude diagnostique est parfois discutable ; nous avons ainsi classé dans notre étude près du tiers des patients (n = 16, 28.6%) avec un diagnostic « probable » (étiologie(s) compatible(s), mais certains diagnostics différentiels non exclus et analyse génétique non réalisée), et 5 (8.9%) avec un diagnostic « discutable » (explorations incomplètes).

Pour finir, les analyses génétiques, longtemps peu accessibles en routine, n'étaient disponibles dans notre étude que dans moins de la moitié des cas (46.4%), avec un panel auto-inflammatoire complet par NGS chez seulement 10 patients (17.9%), limitant ainsi, là encore, la portée du diagnostic étiologique. Ceci est notamment illustré dans notre étude par l'exemple de la patiente présentant plusieurs étiologies

infectieuses évidentes (*skin popping* sur toxicomanie IV, abcès chroniques et endocardite infectieuse...), pour qui le NGS auto-inflammatoire révélera finalement à posteriori, la présence surajoutée d'un variant pathogène à l'état hétérozygote de *TNFRSF1A*, vraisemblable « second hit » de l'amyloïdogenèse ici. Il pourrait également être pertinent d'inclure en routine, dans ce panel, la recherche de polymorphismes *SAA1* à risque (ex : *SAA1.1* chez les Caucasiens (39,59–61)), en particulier chez les patients présentant une amylose AA idiopathique, un terrain d'obésité, (39,40), ou présentant des antécédents familiaux évocateurs (62), comme cela a été observé chez deux de nos patientes détaillées ci-dessus (la première, atteinte d'amylose AA dans un contexte de cloaque pelvien ; la seconde, sa fille, développant à son tour une amylose AA vingt ans plus tard dans un contexte de carcinome utérin et d'obésité). Ces exemples, de même que l'accessibilité grandissante des techniques de séquençage à haut débit, qui ont désormais leur place en routine, plaident à notre sens, face à cette maladie polymorphe, rare et agressive, pour la réalisation systématique, d'un panel de dépistage génétique, incluant les principaux gènes associés aux syndrome auto-inflammatoires.

L'ensemble des difficultés énoncées ci-dessus, contribue à complexifier la démarche diagnostique et retarde, de fait, l'instauration d'une prise en charge thérapeutique ciblée. Dans ce contexte, il apparaît urgent de développer des outils pronostics simples et rapides, permettant de cibler les patients à risque d'évoluer rapidement vers une issue défavorable. Il est établie de longue date que l'atteinte rénale impacte de manière majeure la survie globale (14,20,21,25). La notion de « charge amyloïde systémique » correspond également à un autre facteur pronostic important. Dans l'étude de référence de Lachmann *et al.*, cette charge était appréciée par une scintigraphie au SAP marqué et s'avérait significativement corrélée à la survie rénale et globale (14,63).

Fait notable, une réduction de cette charge scintigraphique était, dans cette même étude, associée à une amélioration pronostique (14). De la même manière, dans l'étude de Lovat *et al.*, la présence d'une infiltration amyloïde hépatique prouvée par PBH (n = 59) était inversement associée à la survie globale (63). Toutefois, la PBH demeure rarement réalisée en routine pour cette indication, l'atteinte hépatique dans l'amylose AA étant le plus souvent pauci-symptomatique. Si ces deux études ont le mérite de mettre en lumière l'impact significatif de la charge amyloïde globale sur le pronostic — davantage en tant que « marqueur » de sévérité qu'en tant que véritable facteur de risque indépendant — leur transposition en pratique clinique reste limitée en France. Cette limitation repose principalement sur i/ l'absence de disponibilité du traceur SAP dans notre pays pour la première et ii/ par le caractère invasif et le rapport bénéfice/risque défavorable de la PBH dans cette indication pour la seconde. Dans notre étude, la simple présence d'une hépatomégalie et/ou splénomégalie au diagnostic (appréciée cliniquement et confirmée radiologiquement) était significativement associée en analyse multivariée à la survie rénale, avec un HR ajusté à 3.10 (IC 95 % [1.31 – 7.32], p = 0.01). Fait marquant, l'ensemble des patients présentant une splénomégalie au diagnostic (n = 10) ont évolué vers l'IRCT. L'ensembles de ces données suggèrent que la recherche d'une hépatosplénomégalie initiale pourrait constituer un outil simple, non invasif et peu coûteux pour estimer indirectement la charge amyloïde globale au moment du diagnostic de l'amylose AA. Dans cette optique, nous avons proposé un score exploratoire combinant i/ la présence d'une atteinte rénale sévère (créatininémie  $\geq$  30 mg/L) (1 point) à ii/ la présence d'une hépatosplénomégalie (HSMG) clinique initiale (1 point). Les patients présentant un score à 2 présentaient une survie rénale significativement plus péjorative que les autres (p < 0.0001). A l'inverse, le sous-groupe de patients sans

HSMG et avec une créatininémie < 30 mg/L (score à 0) présentaient une survie rénale nettement plus favorable que les deux autres groupes ( $p < 0,0001$ ). Ce prototype de score mérite toutefois d'être affiné, notamment par une pondération des variables, et validé prospectivement sur d'autres cohortes indépendantes.

Le déploiement des biothérapies, telles que les anti-IL-1, les anti-TNF $\alpha$  ou les anti-IL-6R, a profondément révolutionné la prise en charge des rhumatismes inflammatoires, en particulier de la PR et des SpA (43,64–67). Leur généralisation croissante depuis le début des années 2000 a contribué à faire reculer l'incidence de l'amylose AA secondaire à ces pathologies, comme le montre un registre finlandais, couvrant la période 1999-2008 (35). Cette évolution se reflète également dans notre cohorte, où les rhumatismes inflammatoires ne représentaient plus que 28.3 % des cas, contre 60 % dans la série historique de Lachmann *et al.* (14). Progressivement, les indications des biothérapies ont dépassé le champ de la rhumatologie, avec, par exemple, une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Anakinra pour les cryopyrinopathies (CAPS) ou en seconde ligne dans la FMF (68–70), ainsi qu'une autorisation des anti-IL-6(R) dans la maladie de Castleman multicentrique ou dans la maladie de Horton (71–73). Dans l'amylose AA, les biothérapies commencent prudemment à trouver leur place dans des formes agressives sans étiologie identifiée (42,43), ou dans des présentations atypiques, comme l'obésité morbide isolée (43). En France, la HAS autorise ainsi officiellement depuis 2020 l'usage hors AMM de l'Anakinra (anti-IL-1) dans l'amylose AA « idiopathique », sous réserve d'un avis spécialisé (41). Ainsi, d'une approche initialement « centrée » sur l'étiologie — ciblant le traitement de la cause sous-jacente —, cette recommandation tend à ouvrir la voie à une stratégie thérapeutique complémentaire, plus empirique et « symptomatique », visant à contrôler rapidement et de manière non spécifique l'inflammation. Une telle approche

pourrait s'avérer d'autant plus intéressante dans les formes complexes, sévères et/ou chez les patients génétiquement prédisposés. Il pourrait également être pertinent d'envisager le recours à d'autres molécules que l'Anakinra en première intention, selon le contexte clinique spécifique — par exemple, un anti-IL-6 en cas de tumeur solide, compte tenu du rôle central de cette cytokine dans l'oncogénèse et les mécanismes d'échappement tumoral (74,75). Enfin, une étude récente publiée en 2025, rapportant 55 patients atteints d'amylose AA traités par biothérapies en hémodialyse chronique (anti-IL-1 : anakinra ou canakinumab,  $n = 27$  ; anti-IL-6 : tocilizumab,  $n = 11$  ; anti-TNF $\alpha$  : étanercept, adalimumab ou infliximab,  $n = 17$ ) a montré un profil de tolérance globalement acceptable (7 infections chez 5 patients, 5 décès d'origine infectieuse), malgré la vulnérabilité particulière de cette population. Notons que huit de ces patients étaient traités pour une amylose AA idiopathique (76). Malgré ce profil de sécurité plutôt favorable, une telle approche empirique chez les patients atteints d'amylose AA doit être envisagée avec prudence, dans la mesure où les infections restaient la première cause de décès dans notre cohorte (19,6 %) comme dans la majorité des études contemporaines occidentales (19,21,77–81). De plus, toujours dans notre étude, et comme dans la cohorte récente du CeRéMAIA ((47)), la présence d'un syndrome néphrotique — induisant une altération bien documentée de l'immunité humorale (82) — était significativement associée à la mortalité (HRa = 3,45 ; IC 95 % [1,61–7,39] ;  $p = 0,001$ ), soulignant la nécessité d'une vigilance accrue face au risque infectieux chez ces patients.

Compte tenu i) de la gravité de la maladie, ii) de l'urgence thérapeutique qu'elle impose, et iii) de la complexité diagnostique pouvant retarder la mise en œuvre d'un traitement étiologique, nous soutenons, à l'instar d'autres (42,43,67,83) l'élargissement des indications des biothérapies à l'ensemble des formes d'amylose

AA, à *fortiori* sévères, après réalisation d'un bilan minimal visant à exclure notamment les principales causes infectieuses.

En intégrant le score pronostique exploratoire proposé ci-dessus, une stratégie de prise en charge pourrait être envisagée comme suit :

- Score  $\geq 1$  (créatininémie  $\geq 30$  mg/L et/ou hépatosplénomégalie) : pronostic rénal engagé à court terme. Une biothérapie à visée anti-inflammatoire symptomatique (anti-IL-1 ou autre, selon le contexte) pourrait être initiée en urgence, parallèlement à une enquête étiologique approfondie, incluant notamment un séquençage génétique ciblé (panel auto-inflammatoire par NGS).
- Score = 0 : pronostic rénal à priori plus favorable. La prise en charge peut reposer sur une démarche étiologique progressive, orientée selon la cause identifiée, avec un recours systématique aux explorations génétiques.

Cette approche mériterait naturellement d'être évaluée de manière prospective au travers d'études dédiés.

Enfin, sur le plan phénotypique, notre étude permet de confirmer certaines données cliniques bien établies, tout en apportant un nouvel éclairage sur des manifestations plus atypiques, parfois peu rapportées dans la littérature. La prévalence de la neuropathie périphérique y était notable ( $n = 16$ , 31,4 %), alors que cette atteinte est décrite comme pratiquement « anecdotique » dans la littérature . Après confirmation par ENMG ( $n = 7$ ) et exclusion des principales causes différentielles (toxicité, diabète, urémie chronique...) chez trois patients, notre étude isolait au minimum 4 patients (7.1%) sans autre cause identifiée que l'amylose AA. Ces résultats doivent toutefois être pondérés, aucun des patients ne présentant de confirmation histologique, conformément à d'autres publications (84–86). Bien qu'il soit établi que la cardiopathie

amyloïde reste exceptionnelle dans l'amylose AA (14,17,19), il était intéressant de souligner que cette dernière était évoquée de manière surprenante par les cliniciens chez près de 20% des patients sur la base de données ETT, et que pas moins de 41% des patients bénéficieront d'une recherche de cardiopathie par IRM (toutes négatives). Enfin, un patient atteint de fièvre méditerranéenne familiale présentait une insuffisance antéhypophysaire complète, sans étiologie retrouvée malgré une IRM dédiée (répétée). Classiquement, l'amylose AA est censée respecter la barrière hémato-encéphalique chez l'Homme (7,87), bien que certaines séries autopsiques vétérinaires aient évoquées cette possibilité (avec des dépôts restant toutefois périvasculaires) (88). Des données histologiques seraient toutefois nécessaires pour tirer une quelconque conclusion de cette observation unique.

Notre étude présente bien entendu plusieurs limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective, exposée de façon inhérente à plusieurs biais, notamment en lien avec de possibles données manquantes. Bien que l'ensemble des comptes-rendus anatomopathologiques ait été systématiquement réanalysés, les lames elles-mêmes n'ont pas pu être relues de manière centralisée. Par ailleurs, si toutes les biopsies rénales de la région ont pu être incluses (puisqu'elles sont exclusivement analysées au CHU), certains prélèvements extra-rénaux réalisés et examinés en laboratoires périphériques ont pu échapper à notre recueil,, conduisant à un biais de sélection en faveur d'une sur-représentation des patients les plus « néphrologiques ». Notons toutefois que le typage des différentes amyloses reste, à ce jour, une prérogative exclusive du CHU, limitant ainsi en partie ce risque. La taille relativement modeste de notre échantillon, bien qu'en adéquation avec la rareté de la pathologie, limite toutefois la puissance statistique de notre analyse. Cela ne nous a notamment pas permis

d'intégrer certains paramètres néphrologiques pourtant pertinents, tels que la protéinurie — déjà validée dans d'autres modèles pronostiques (26) — dans notre modèle multivarié. Enfin, bien que notre ébauche de score pronostic soit prometteuse, elle devra désormais faire l'objet d'une validation externe rigoureuse, dans une cohorte prospective indépendante afin d'en confirmer la reproductibilité et la robustesse.

En conclusion, notre étude confirme la gravité clinique et le poids de l'atteinte rénale dans l'Amylose AA, tel que déjà décrit (14,16,17,19–21), et réactualise les données françaises à l'échelle régionale à l'aune des avancées diagnostiques et thérapeutiques récentes. Elle met également en évidence la grande hétérogénéité des étiologies sous-jacentes, et souligne les difficultés diagnostiques et nosologiques persistantes, retardant souvent une prise en charge spécifique, pourtant essentielle et urgente. Notre étude isole, pour la première fois à notre connaissance, une association significative entre la présence d'une hépatosplénomégalie au diagnostic et la survie rénale, un lien que nous interprétons comme étant le reflet probable, d'une charge amyloïde systémique élevée. Cet élément clinique simple, aisément appréciable « au lit du malade », intégré à une ébauche de score combinant également la fonction rénale, pourrait permettre d'identifier précocement, dès le diagnostic, les patients à haut risque d'évolution vers l'IRCT et donc potentiellement éligibles à une prise en charge thérapeutique plus agressive. Ces résultats méritent d'être confirmés de manière prospective, et pourraient peut-être contribuer à améliorer le pronostic d'une maladie encore trop souvent méconnue, mais dont la gravité reste incontestable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (ARTICLE ORIGINAL) :

1. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2018 Nov;44(4):585–603.
2. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017 Sep;24(3):162–6.
3. Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM, Glomerulonephritis A, members of the SR of. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):767–73.
4. Pinney JH, Lachmann HJ. Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem*. 2012;65:541–64.
5. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, Rech KL, Dao LN, Howard MT, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020 Sep;95(9):1852–64.
6. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1567–8.
7. Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, McPhail ED, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2024 Sep;0(0):1–8.
8. Sack GH. Serum amyloid A - a review. *Mol Med*. 2018 Aug 30;24(1):46.
9. Zinellu A, Mangoni AA. The potential role of serum amyloid A as biomarker of rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2024 Jun 29;24(1):141.
10. Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase serum amyloid A genes by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol*. 2004 Feb;59(2):152–8.
11. Ehrling C, Wolf SD, Bode JG. Acute-phase protein synthesis: a key feature of innate immune functions of the liver. *Biol Chem*. 2021 Aug 1;402(9):1129–45.
12. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Feb 6;314(2):363–9.
13. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA Amyloidosis: Pathogenesis and Targeted Therapy. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2015 Jan 24;10:321–44.

14. 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 7;356(23):2361–71.
15. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol*. 2018 Jun;31(3):343–50.
16. Bunker D, Gorevic P. AA Amyloidosis: Mount Sinai Experience, 1997–2012. *Mt Sinai J Med*. 2012 Dec 11;79(6):749–56.
17. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Intern Med*. 2018 Dec 1;57(23):3351–5.
18. Bektas M, Koca N, Oguz E, Sari S, Dagci G, Ince B, et al. Characteristics and course of patients with AA amyloidosis: single centre experience with 174 patients from Turkey. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):319–28.
19. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Jul;70(4):246–56.
20. Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noël LH, Beaufils H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol*. 2007 Dec;38(12):1798–809.
21. Joss N. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000 Aug 1;93(8):535–42.
22. Ozdemir A, Yılmaz M, Ozagari AA, Kocak SY. Prognostic value of histopathological scoring and grading in patients with renal AA amyloidosis. *Int Urol Nephrol*. 2022 Oct 1;54(10):2591–7.
23. Ahbap E, Kara E, Sahutoglu T, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, et al. Outcome of 121 patients with renal amyloid A amyloidosis. *J Res Med Sci*. 2014 Jul;19(7):644–9.
24. Palladini G, Riva E, Basset M, Russo F, Milani P, Pasquinucci E, et al. Prognostication of survival and progression to dialysis in AA amyloidosis. *Amyloid*. 2017 Mar 16;24(sup1):136–7.
25. Kalle A, Gudipati A, Raju SB, Kalidindi K, Guditi S, Taduri G, et al. Revisiting renal amyloidosis with clinicopathological characteristics, grading, and scoring: A single-institutional experience. *J Lab Physicians*. 2018 Apr-Jun;10(2):226–31.
26. Basset M, Schönland SO, Obici L, Günther J, Riva E, Dittrich T, et al. Development and Validation of Staging Systems for AA Amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2024 Jun 1;35(6):782–94.
27. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 2020 Jan 2;27(1):1–12.

28. Kaaroud H, Harzallah A, Hajji M, Chargui S, Barbouch S, Turki S, et al. Renal Amyloidosis: Epidemiological, Clinical, and Laboratory Profile in Adults from One Nephrology Center. *Int J Nephrol*. 2022 Jul 18;2022:8493479.
29. Chugh KS, Datta BN, Singhal PC, Jain SK, Sakhuja V, Dash SC. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J*. 1981 Jan;57(663):31–5.
30. Mengistu M. Incidence of renal amyloidosis in adult Ethiopian tuberculosis patients. *East Afr Med J*. 1983 Nov;60(11):773–7.
31. Lekpa FK, Ndongo S, Pouye A, Tiendrebeogo JW, Ndao AC, Ka MM, et al. Amyloidosis in sub-Saharan Africa. *Med Sante Trop*. 2012 Jul;22(3):275–8.
32. Westermark P, Nilsson GT. Demonstration of amyloid protein AA in old museum specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 1984 Mar;108(3):217–9.
33. Deshayes S, Aouba A, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Infections and AA amyloidosis: An overview. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e13966.
34. Benucci M, Maniscalchi F, Manfredi M. [Secondary amyloidosis complicated rheumatoid arthritis, prevalence study in Italian population]. *Recenti Prog Med*. 2007 Jan;98(1):16–9.
35. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from nationwide registries in Finland. *Amyloid*. 2011 Mar 1;18(1):25–8.
36. Vasala M, Immonen K, Kautiainen H, Hakala M. More evidence of declining incidence of amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov 1;39(6):461–5.
37. Alsina E, Martin M, Panadés M, Fernández E. Renal AA amyloidosis secondary to morbid obesity? *Clin Nephrol*. 2009 Oct;72(4):312–4.
38. 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 Apr;39:e18–20.
39. Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid*. 2018 Jan 2;25(1):37–45.
40. Brunger AF, Nienhuis HLA, van Rheenen RWJ, Korte MR, Bijzet J, Hazenberg ROB. Obesity-induced AA amyloidosis: a diagnosis of exclusion. *Int J Clin Rheumatol*. 2020 Apr 23;15(2):26.
41. Haute Autorité de Santé. Amylose AA [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; [consulté le 20 sept 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3187210/fr/amylose-aa](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187210/fr/amylose-aa)
42. Lane T, Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Safety and efficacy of empirical interleukin-1 inhibition using anakinra in AA amyloidosis of uncertain aetiology. *Amyloid*. 2017 Jul 3;24(3):189–93.

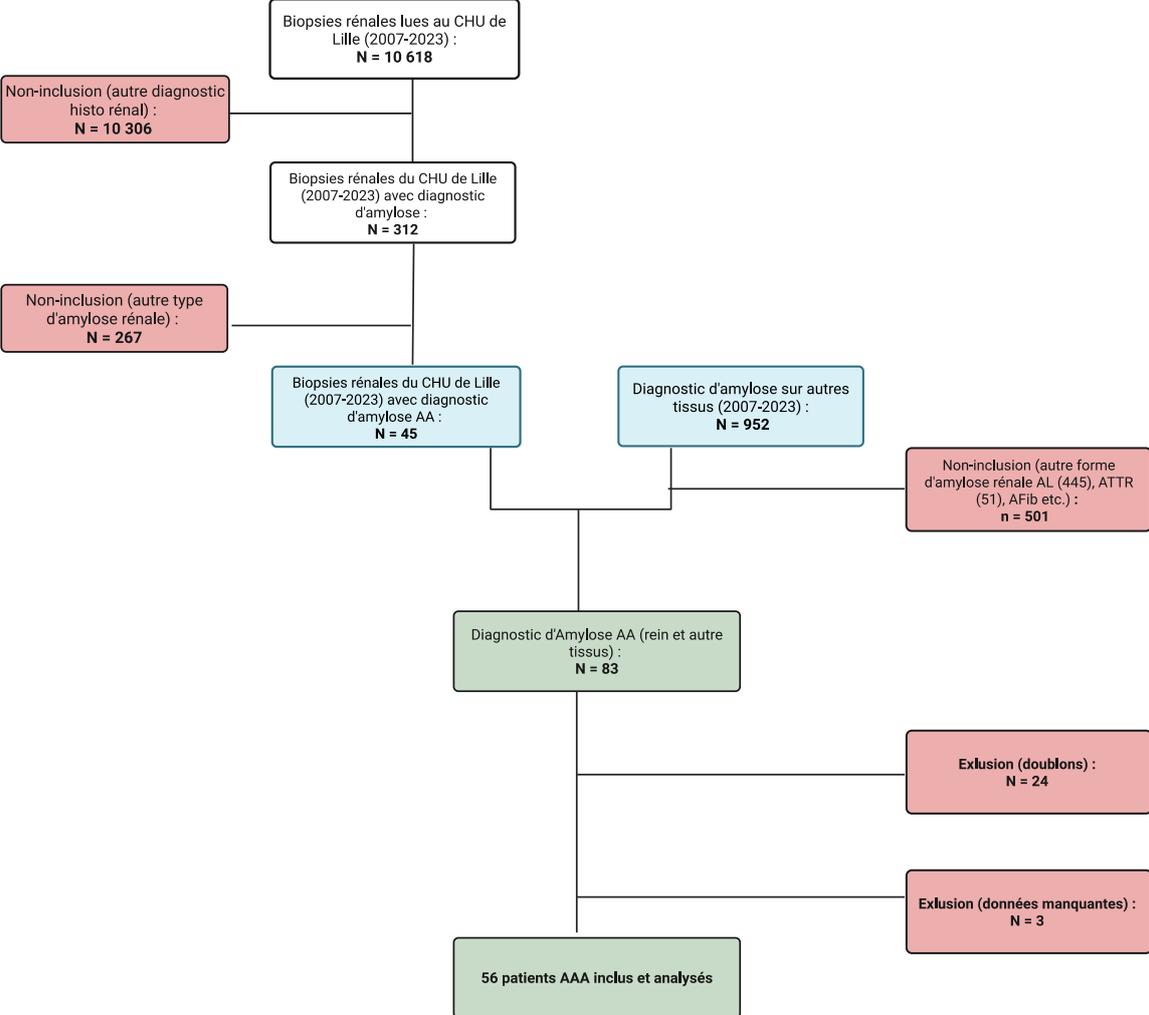
43. Kvacskay P, Hegenbart U, Lorenz HM, Schönland SO, Blank N. bDMARD can prevent the progression of AA amyloidosis to end-stage renal disease. *Ann Rheum Dis*. 2024 Apr 23;ard-2023-225114.
44. Bektas M, Koca N, Oguz E, Sari S, Dagci G, Ince B, et al. Characteristics and course of patients with AA amyloidosis: single centre experience with 174 patients from Turkey. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):319–28.
45. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Aug 1;20(8):1721–5.
46. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):24–9.
47. Terré A, Deshayes S, Savey L, Grateau G, Geogin-Lavialle S. Cause of death and risk factors for mortality in AA amyloidosis: A French retrospective study. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:130–2.
48. Matsui M, Okayama S, Tsushima H, Samejima K, Kanki T, Hasegawa A, et al. Therapeutic Benefits of Tocilizumab Vary in Different Organs of a Patient with AA Amyloidosis. *Case Rep Nephrol*. 2014;2014:823093.
49. Pamuk ÖN, Kalyoncu U, Aksu K, Omma A, Pehlivan Y, Çağatay Y, et al. A multicenter report of biologic agents for the treatment of secondary amyloidosis in Turkish rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int*. 2016 Jul;36(7):945–53.
50. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai N, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):405–9.
51. Hakala M, Immonen K, Korpela M, Vasala M, Kauppi MJ. Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- $\alpha$  therapy resistant reactive amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):464–5.
52. Doreille A, Lombardi Y, Dancer M, Lamri R, Testard Q, Vanhoye X, et al. Exome-First Strategy in Adult Patients With CKD: A Cohort Study. *Kidney Int Rep*. 2023 Mar;8(3):596–605.
53. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31–4.
54. Murakami H, Ura N, Nagao K, Tsuchihashi K, Nakata T, Agata J, et al. Rheumatoid arthritis associated with renal amyloidosis and crescentic glomerulonephritis. *Intern Med*. 1998 Jan;37(1):94–7.
55. Lejmi H, Jen K, Olson JL, James SH, Sam R. Characteristics of AA amyloidosis patients in San Francisco. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Apr;21(4):308–13.
56. INSEE. Population de 1999 à 2025 [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Disponible sur: [https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD\\_004\\_tab1\\_regions2016](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD_004_tab1_regions2016)

57. 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.* 2013 Sep;8(9):1515.
58. Santé Publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Pancréas [Internet]. [cité 20 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-pancreas>
59. Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* déc 1998;5(4):262-5.
60. Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, et al. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2006;16(5):294-9.
61. Blank N, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Röcken C, Ho AD, et al. Risk factors for AA amyloidosis in Germany. *Amyloid.* 2015 Mar ;22(1):1–7.
62. Orphanet. Diagnostic des maladies auto-inflammatoires (Panel) [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/diagnostic-tests/diagnostic/592328?country=&name=>
63. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis: insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut.* 1998 May 1;42(5):727–34.
64. Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar 4;29(2):268–74.
65. 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.* janv 2014;24(1):137-43.
66. Karam S, Haidous M, Royal V, Leung N. Renal AA amyloidosis: presentation, diagnosis, and current therapeutic options: a review. *Kidney Int.* 2023 Mar 1;103(3):473–84.
67. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S46–53.
68. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):644–51.
69. VIDAL [Internet]. 2021 [cité 23 mars 2025]. KINERET : extension de prise en charge dans la fièvre méditerranéenne familiale. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27124-kineret-extension-de-prise-en-charge-dans-la-fievre-mediterraneenne-familiale.html>

70. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):302–8
71. Yamada Y, Ueno T, Irifuku T, Nakashima A, Doi S, Ichinohe T, et al. Tocilizumab histologically improved AA renal amyloidosis in a patient with multicentric Castleman disease: A case report. *Clin Nephrol*. 2018 Sep;90(3):232–6.
72. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1353–64
73. Mollan SP, Horsburgh J, Dasgupta B. Profile of tocilizumab and its potential in the treatment of giant cell arteritis. *Eye Brain*. 2018;10:1–11.
74. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
75. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Dec;18(12):773–89.
76. Torun ES, Kadioğlu G. Use of Biologic Therapy in AA Amyloidosis Patients Undergoing Dialysis-A Systematic Literature Review. *Hemodial Int*. 2025 Mar 28;
77. Terre A, Deshayes S, Savey L, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Cause of death and risk factors for mortality in AA amyloidosis: A French retrospective study. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:130–2.
78. Torregrosa E, Hernández-Jaras J, Calvo C, Rius A, García-Pérez H, Maduell F, et al. [Secondary amyloidosis (AA) and renal disease]. *Nefrol*. 2003;23(4):321–6.
79. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(1):85–90.
80. Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C, Bucht H. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol*. 1987 Mar;6(1):27–38.
81. Janssen S, Van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Van der Hem GK. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med*. 1986;29(11):376–85.
82. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Apr;17(4):277–89.
83. Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid*. 2015 Jun;22(2):84–92.
84. Sciarrone MA, Vitali F, Romano A, Gremese E, Bruno D, Obici L, et al. AA amyloidosis: An uncommon case presenting with a polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2024 Oct 15;465.

85. Pérez-de La Fuente T, Fernández-Jara J, Rodríguez-Urcelay P, Jiménez-Heffernan J, Juárez Á. Isolated AA Amyloidosis of the Radial Nerve. *HAND*. 2017 Sep;12(5):NP136–9.
86. Karabacak A, İnan R, Şen N. Evaluation of peripheral nerve involvements in patients with familial Mediterranean fever. *Arch Rheumatol*. 2023;38(3):441–50
87. Picken MM, Herrera GA, Dogan A, éditeurs. *Amyloid and Related Disorders: Surgical Pathology and Clinical Correlations*. Cham: Springer International Publishing; 2015. (Current Clinical Pathology).
88. Yamada M, Kotani Y, Nakamura K, Kobayashi Y, Horiuchi N, Doi T, et al. Immunohistochemical distribution of amyloid deposits in 25 cows diagnosed with systemic AA amyloidosis. *J Vet Med Sci*. juill 2006;68(7):725-9.

**FIGURES ET TABLEAUX :**



**Figure 1.** Processus de sélection des patients: flow-chart.

Variable	Total (N=56)	Infections (n=18)	MAI héréditaire (n=9)	Néoplasies (n=7)	Rhum + AI (n=13)	Indéterminé (n=9)	P-value	n
<b>Caractéristiques démographiques au diagnostic</b>								
Âge au diagnostic, ans, médiane (IQR)	68.5 [56.8;79.0]	70.5 [63.5;79.0]	51.0 [47.0;60.0]	82.0 [65.5;83.0]	69.0 [56.0;74.0]	68.0 [68.0;81.0]	<b>0.033</b>	56
Sexe, n (H/F)	21/35	5/13	7/2	3/4	4/9	2/7	0.102	56
IMC, kg/m <sup>2</sup> , médiane (IQR)	25.6 [22.9;30.1]	25.9 [21.8;32.0]	23.2 [21.3;24.2]	27.6 [22.3;28.1]	25.4 [24.0;30.1]	27.5 [26.0;33.3]	0.143	51
<b>Paramètres inflammatoires au diagnostic</b>								
CRP, mg/L, médiane (IQR)	50.0 [30.0;71.0]	61.5 [53.8;104]	71.0 [32.0;100]	50.0 [38.5;60.5]	24.0 [20.0;43.0]	42.5 [30.8;50.0]	<b>0.004</b>	53
SAA, mg/L, médiane (IQR)	35.0 [25.2;89.8]	28.5 [22.8;48.5]	47.5 [14.2;203]	26.0 [24.0;268]	36.0 [34.0;39.0]	66.0 [35.8;112]	0.785	22
<b>Caractéristiques rénales au diagnostic</b>								
Biopsie rénale, n (%)	45 (80.4%)	15 (83.3%)	6 (66.7%)	5 (71.4%)	11 (84.6%)	8 (88.9%)	0.742	56
IRA, n (%)	37 (66.1%)	16 (88.9%)	4 (44.4%)	5 (71.4%)	7 (53.8%)	5 (55.6%)	0.088	56
HTA, n (%)	28 (50.9%)	9 (50.0%)	4 (44.4%)	4 (57.1%)	6 (46.2%)	5 (62.5%)	0.956	55
Créatinine, mg/L, médiane (IQR)	31.9 [18.0;50.5]	43.5 [29.2;71.2]	37.0 [30.0;44.0]	30.5 [25.5;33.2]	18.0 [11.0;33.0]	16.6 [15.2;41.9]	0.147	52
Albumine, g/L, moyenne (S.D.)	22.6 (9.74)	21.5 (9.32)	20.8 (10.4)	14.0 (7.57)	27.2 (8.94)	26.7 (8.86)	<b>0.033</b>	51
Protéinurie, g/g, médiane (IQR)	5.85 [2.47;12.0]	11.0 [7.00;15.3]	3.20 [1.00;12.0]	6.30 [4.65;20.4]	4.00 [0.90;6.00]	4.50 [3.15;8.62]	0.066	50
Protéinurie néphrotique, n (%)	35 (70.0%)	13 (86.7%)	5 (55.6%)	6 (85.7%)	7 (53.8%)	4 (66.7%)	0.449	50
SN, n (%)	36 (65.5%)	15 (88.2%)	4 (44.4%)	7 (100%)	6 (46.2%)	4 (44.4%)		55
Hématurie, n (%)	13 (27.7%)	3 (21.4%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	4 (33.3%)	3 (42.9%)	0.825	47
EER, n (%)	12 (21.4%)	4 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)	1 (7.69%)	4 (44.4%)	0.382	56
<b>Atteintes extra-rénales au diagnostic</b>								
Atteinte cardiaque suspectée (ETT), n (%)	11 (21.2%)	2 (11.8%)	5 (55.6%)	0 (0.00%)	3 (25.0%)	1 (11.1%)	0.074	52
Atteinte cardiaque confirmée (IRM), n (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		23
Atteinte neuro périphérique suspectée (clinique), n (%)	16 (31.4%)	5 (31.2%)	1 (12.5%)	0 (0.00%)	6 (46.2%)	4 (44.4%)	0.267	51
Atteinte neuro périphérique confirmée (ENMG), n (%)	7 (17.9%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	0 (0.00%)	4 (36.4%)	1 (16.7%)	0.812	39
Canal carpien, n (%)	11 (24.4%)	4 (23.5%)	1 (14.3%)	0 (0.00%)	4 (33.3%)	2 (40.0%)	0.660	45
Atteinte entérique, n (%)	16 (31.4%)	6 (37.5%)	4 (44.4%)	2 (33.3%)	1 (8.33%)	3 (37.5%)	0.350	51
Atteinte hépatique, n (%)	12 (24.0%)	5 (29.4%)	5 (62.5%)	1 (16.7%)	1 (8.33%)	0 (0.00%)	<b>0.033</b>	50
Atteinte splénique, n (%)	10 (20.8%)	3 (18.8%)	5 (55.6%)	0 (0.00%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0.104	48
Atteinte thyroïdienne, n (%)	12 (23.5%)	2 (11.8%)	3 (33.3%)	1 (20.0%)	5 (38.5%)	1 (14.3%)	0.442	51

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques au diagnostic selon l'étiologie de l'amylose AA.**

**Abréviations :** IMC : Indice de masse corporelle exprimé en kg/m<sup>2</sup> ; EER : épuration extra-rénale ; ENMG : électroneuromyogramme ; HTA : hypertension artérielle ; HTO : Hypotension orthostatique (neuropathie végétative) ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MAI : maladie auto-inflammatoire ; « Rhum + AI » : rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises ; SAA : peptide amyloïde circulant (mg/L) ; SN : syndrome néphrotique

\*Les p-values ont été calculées pour comparer les sous-groupes étiologiques, avec des valeurs p < 0.05 considérées comme **statistiquement significatives** et indiquées en gras.

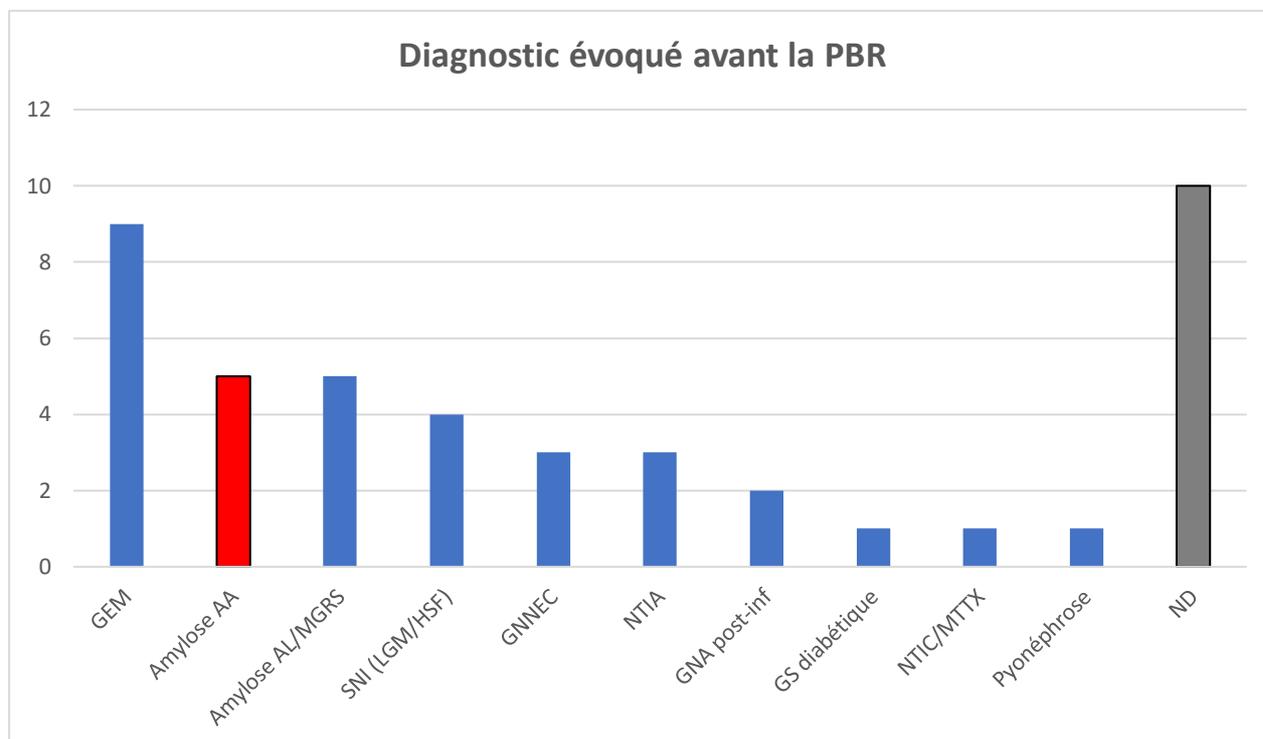
Étiologie	Effectif (n)	Proportion (%)
<b>Infections chroniques</b>		
- Dilatations des bronches (DDB) toute cause confondue	10	15,0
- Abscesses/foyers infectieux profonds	6	9,0
- Infections cutanées chroniques (ulcères, skin-popping)	6	9,0
- Mycobactérie non tuberculeuse	1	1,5
- Endocardite infectieuse	1	1,5
<b>Total infections chroniques</b>	<b>24</b>	<b>36,0</b>
<b>Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires acquises</b>		
- Rhumatismes inflammatoires	11	16,4
Polyarthrite rhumatoïde (dont 2 associés à SGS)	8	12,0
Spondylarthropathies (dont 2 associées à MICI)	3	4,5
- Rhumatisme microcristallin (goutte, chondrocalcinose)	3	4,5
- MICI (RCH)	2	3,0
- Sarcoïdose	2	3,0
- Artérite à cellules géantes	1	1,5
<b>Total maladies auto-immunes et auto-inflammatoires</b>	<b>19</b>	<b>28,3</b>
<b>Maladies auto-inflammatoires héréditaires (MAI)</b>		
- Fièvre méditerranéenne familiale (FMF)	7	10,5
Homozygote (M694V)	4	
Hétérozygote composite	2	
Hétérozygote M694V isolé	1	
- TRAPS (mutation R121Q)	1	1,5
- Actinopathie héréditaire (variant pathogène ARPC1A)	1	1,5
<b>Total MAI héréditaires</b>	<b>9</b>	<b>13,4</b>
<b>Néoplasies</b>		
- Cancers solides	5	7,5
ADK pulmonaire non à petites cellules	2	
Carcinome pulmonaire indifférencié à grandes cellules	1	
ADK colique	1	
ADK endométrial	1	
- Lymphomes de la zone marginale	2	3,0
- Sarcome huméral	1	1,5
<b>Total néoplasies</b>	<b>8</b>	<b>12,0</b>
<b>Obésité sévère (BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>)</b>		
- Isolée	2	3,0
- Associée à d'autres facteurs	3	4,5
<b>Étiologie indéterminée</b>		
- Aucune cause identifiée malgré bilan exhaustif	5	7,5
<b>Total général</b>	<b>67 étiologies (56 patients)</b>	

**Tableau 2. Répartition des étiologies inflammatoires sous-jacentes associées à l'amylose AA**

ADK : adénocarcinome ; BMI : body mass index (kg/m<sup>2</sup>) ; CCA : chondrocalcinose articulaire ; DDB : dilatations des bronches ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ; PR : Polyarthrite rhumatoïde ; RCH : rectocolite hémorragique ; SpA : spondylarthropathies ; SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren ; TRAPS : Syndrome périodique associé au récepteur du TNF.

\* Le nombre d'étiologie ne correspond pas au nombre de patient, certains patients cumulant plusieurs étiologies.

\*\* Les pourcentages par sous-catégorie (n, %) sont calculés sur le nombre total des étiologies recensées dans la cohorte (n=67).



**Figure 2.** Répartition des hypothèses diagnostiques initiales formulées par les cliniciens avant la réalisation de la biopsie rénale.

**GEM** : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; **GNA** : glomérulonéphrite aiguë (post-infectieuse) ; **GNNEC** : glomérulonéphrite nécrosante extra-capillaire ; **GS** : Glomérulosclérose (diabétique) ; **ND** : non déterminé ; **NTIA** : néphrite tubulo-interstitielle aiguë ; **NTIC** : néphrite tubulo-interstitielle chronique (au méthotrexate).

Variable	Total (N=56)	Infections (n=18)	MAI héréditaires (n=9)	Néoplasies (n=7)	Rhum + AI (N=13)	Indéterminé (N=9)	p-value	n
<b>Éléments du diagnostic initial</b>								
Preuve histo PBR, n (%)	45 (80.4%)	15 (83.3%)	6 (66.7%)	5 (71.4%)	11 (84.6%)	8 (88.9%)	0.742	56
Autre preuve histo extra-rénale, n (%)	28 (50.0%)	10 (55.6%)	7 (77.8%)	4 (57.1%)	3 (23.1%)	4 (44.4%)	0.134	56
Diagnostic évoqué							0.288	35
AAA, n (%)	6 (17.1%)	1 (8.3%)	2 (40%)	0 (0.00%)	3 (42.8%)	0 (0.00%)		
Autres, n (%)	29 (82.9%)	11 (91.7%)	3 (60%)	5 (100%)	4 (57.2%)	6 (100%)		
<b>Caractéristiques glomérulaires</b>								
Charge amyloïde, %, médiane, (IQR)	62.5 [40.0;92.8]	85.7 [60.8;95.2]	95.8 [93.4;100]	80.0 [55.6;92.8]	41.4 [35.8;45.7]	56.2 [33.2;69.2]	<b>0.002</b>	41
Charge amyloïde ≥ 50%, n(%)	27 (65.9%)	10 (76.9%)	5 (100%)	5 (100%)	2 (20.0%)	5 (62.5%)	<b>0.004</b>	41
PAC, %, médiane (IQR)	37.5 [7.45;60.0]	12.2 [5.16;32.9]	6.40 [4.20;11.1]	20.0 [7.20;44.4]	57.1 [52.0;63.1]	49.3 [30.7;66.7]	<b>0.011</b>	43
HSF, n (%)	4 (9.8%)	2 (15.4%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)	1.000	41
Lésions extra-capillaires, n (%)	4 (10.0%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)	1 (20.0%)	2 (18.2%)	0 (0.00%)	0.687	40
<b>Caractéristiques vasculaires</b>								
Dépôts amyloïdes vasculaires, n (%)	39 (88.6%)	15 (100%)	5 (100%)	2 (40.0%)	10 (90.9%)	7 (87.5%)	<b>0.010</b>	44
<b>Caractéristiques tubulo-interstitielles</b>								
Dépôts amyloïdes interstitiels, n (%)	11 (26.8%)	3 (23.1%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (71.4%)	2 (28.6%)	0.114	41
Infiltrat interstitiel, n (%)	32 (78.0%)	11 (84.6%)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	9 (90.0%)	6 (75.0%)	0.238	41
Dépôts amyloïdes tubulaires, n (%)	5 (12.2%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (18.2%)	2 (28.6%)	0.553	41
NTA, n (%)	17 (38.6%)	6 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	5 (45.5%)	2 (25.0%)	0.684	44
FIAT, %, médiane (IQR)	30.0 [15.0;50.0]	30.0 [22.5;55.0]	10.0 [0.00;30.0]	30.0 [10.0;30.0]	30.0 [20.0;40.0]	32.5 [18.8;62.5]	0.322	44

**Tableau 3a. Caractéristiques histologiques rénales des patients atteints d'amylose AA au diagnostic selon les étiologies.**

AAA : Amylose AA ; FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; MAI héréditaires : maladies auto-inflammatoires héréditaires ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; PAC : « pains à cacheter » ; PBR : ponction biopsie rénale ; Rhum + AI : rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises.

\*Les résultats sont exprimés en médiane [IQR] pour les variables continues et en nombre (pourcentage) pour les variables catégorielles.

\*\*Les p-values ont été calculées pour comparer les sous-groupes étiologiques. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme statistiquement significative et est indiquée en gras.

Infiltrat	Total (N=56)	Infections (n=18)	MAI héréditaires (n=9)	Néoplasies (n=7)	Rhum + AI (N=13)	Indéterminé (N=9)	p-value	n
<b>Type d'infiltrat inflammatoire</b>								
Absence d'infiltrat	9 (22.0%)	2 (15.4%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	0.238	41
Polymorphe	23 (56.1%)	8 (61.5%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	8 (80.0%)	3 (37.5%)		
Prédominance lymphocytaire	6 (14.6%)	2 (15.4%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (10.0%)	3 (37.5%)		
Lymphomateux	1 (2.44%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (20.0%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
Mononucléé avec abcès	1 (2.44%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (20.0%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
Mononucléé granulomateux	1 (2.44%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
<b>Intensité de l'infiltrat inflammatoire</b>								
Absence (0)	9 (22.0%)	2 (15.4%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	0.326	41
Minime (1 +)	16 (39.0%)	8 (61.5%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (30.0%)	3 (37.5%)		
Modérée (2 ++)	10 (24.4%)	1 (7.69%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	4 (40.0%)	3 (37.5%)		
Intense (3 +++)	6 (14.6%)	2 (15.4%)	0 (0.00%)	2 (40.0%)	2 (20.0%)	0 (0.00%)		

**Tableau 3b. Distribution du type et de l'intensité des infiltrats inflammatoires interstitiels chez les patients atteints d'amylose AA selon les étiologies sous-jacentes.**

Les infiltrats sont classés selon :

- Type d'infiltrat inflammatoire : polymorphe, à prédominance lymphocytaire, lymphomateux, mononucléé avec abcès, et granulomateux.
- Intensité de l'infiltrat inflammatoire : absence (0), minime (1+), modérée (2++), et intense (3+++).

\*Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage).

\*\*Les p-values sont calculées pour évaluer la différence entre les groupes étiologiques. Une valeur  $p < 0,05$  est considérée comme statistiquement significative.

Traitement	Nombre de patients (n)	Proportion (%)	n
<b>Biothérapies</b>	14	25.5	55
Anti-IL-1	8		
Anti-IL-6R	3		
Anti-IL-6	1		
Anti-TNF	2		
<b>Colchicine (total)</b>	8	14.3	56
Colchicine (monothérapie)	5		
Colchicine + Biothérapie (Anti-IL-1)	3		
<b>Immunosuppression</b>	7	12.5	56
Corticoïdes (combinaison) :	3		
+ Mycophénolate mofétil (MMF)	1		
+ Hydroxychloroquine	1		
+ Méthotrexate	1		
Corticoïdes (monothérapie)	4		
<b>Traitement anti-infectieux</b>	8	14.3	56
Débridement chirurgical + Antibiothérapie	5		
Antibiothérapie (monothérapie)	3		
<b>Chimiothérapie</b>	3	5.4	56

**Tableau 4. Synthèse des traitements administrés dans la cohorte.**

IL-1 : Interleukine 1 ; IL-6 : Interleukine 6 ; IL-6R : Récepteur de l'interleukine 6 ; MMF : Mycophénolate mofétil ; TNF $\alpha$  : Facteur de nécrose tumoral alpha.

\*Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage).

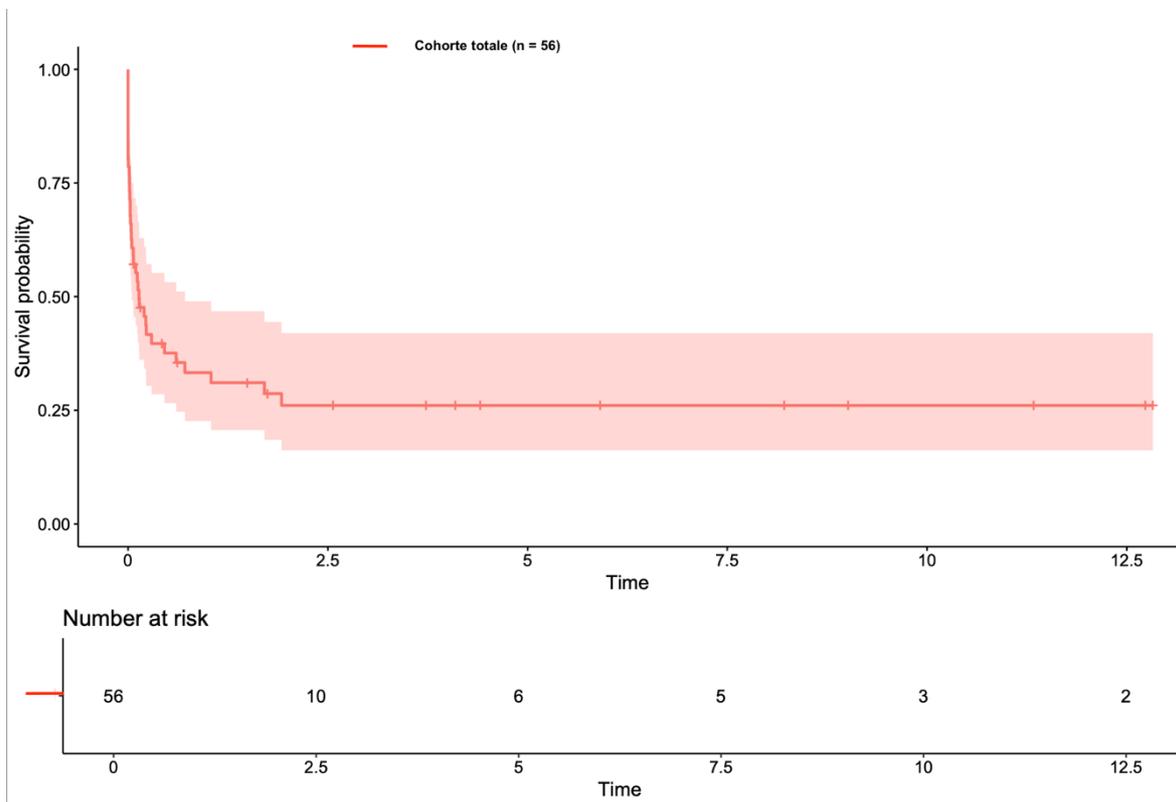
Variable	Total (N=56)	Infections (n=18)	MAI héréditaire (n=9)	Néoplasies (n=7)	Rhum + AI (n=13)	Indéterminé (n=9)	P-value	n
Durée de suivi, mois, médiane (IQR)	20.16 [2.76;50.16]	6.0 [2.40;27.48]	53.16 [21.84;81.48]	2.4 [1.8;4.2]	24.24 [17.88;49.20]	40.92 [2.76;58.68]	<b>0.019</b>	56
<b>Paramètres inflammatoires LFU</b>								
CRP, mg/L, médiane (IQR)	17.2 [3.50;89.5]	22.0 [6.25;101]	3.00 [2.00;14.0]	68.0 [61.5;89.5]	9.00 [2.75;24.8]	14.2 [8.07;26.2]	0.158	46
<b>Caractéristiques rénales LFU</b>								
Créatinine, mg/L, médiane (IQR)	25.5 [17.4;38.0]	30.0 [24.5;36.5]	9.00 [8.50;19.0]	38.0 [23.0;61.0]	21.0 [18.6;26.2]	16.3 [15.2;40.6]	0.313	24
Albumine, g/L, moyenne (S.D.)	24.9 ( $\pm$ 10.1)	25.3 ( $\pm$ 9.11)	10.0 (.)	14.3 ( $\pm$ 9.87)	29.5 ( $\pm$ 8.04)	28.7 ( $\pm$ 10.7)	0.108	24
Protéinurie, g/g, médiane (IQR)	1.54 [0.16;4.05]	3.00 [1.56;3.67]	0.40 [0.27;0.52]	15.0 [12.5;17.5]	0.20 [0.20;2.43]	1.63 [0.88;2.38]	0.275	14
IRCT LFU, n (%)	39 (69.6%)	14 (77.8%)	7 (77.8%)	5 (71.4%)	7 (53.8%)	6 (66.7%)	0.683	56
Délai IRCT, mois, médiane (IQR)	0.48 [0.00;2.04]	0.12 [0.00;0.72]	0.36 [0.12;0.36]	5.52 [2.4;7.2]	2.76 [1.68;14.52]	0.12 [0.00;0.96]	<b>0.001</b>	39
Age IRCT, ans, médiane (IQR)	69.2 [57.9;80.2]	71.2 [62.8;79.8]	51.6 [46.7;64.3]	83.1 [65.2;86.1]	66.6 [61.1;72.7]	80.5 [71.3;82.2]	0.095	38
EER, n (%)	28 (50%)	10 (55.6%)	6 (66.7%)	2 (28.6%)	6 (46.2%)	4 (44.4%)	0.617	56
Grefe, n (%)	3 (5.36%)	0 (0.00%)	2 (22.2%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (11.1%)	0.083	56
<b>Données mortalité LFU</b>								
Décès, n (%)	39 (69.6%)	14 (77.8%)	4 (44.4%)	7 (100%)	9 (69.2%)	5 (55.6%)	0.121	56
Délai décès, mois, médiane (IQR)	11.16 [2.64;40.44]	8.04 [2.76;28.56]	32.76 [1.32;78.6]	2.4 [1.8;4.92]	24.84 [22.32;40.44]	2.88 [2.52;61.08]	0.083	38
Age au décès, ans, médiane (IQR)	74.0 [66.3;82.1]	73.2 [66.5;79.8]	72.0 [64.8;75.3]	82.4 [61.4;84.2]	74.3 [70.7;79.0]	79.8 [74.3;82.6]	0.715	38

**Tableau 5. Évolution de la fonction rénale et devenir des patients à la fin du suivi.**

CRP : protéine C-réactive ; EER : épuration extra-rénale ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale (définie par un dernier DFG estimé à moins de 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> et/ou la nécessité d'un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation) ; LFU : last of follow-up (= dernière visite médicale) ; MAI héréditaire : maladies auto-inflammatoires héréditaires ; Rhum + AI : rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises.

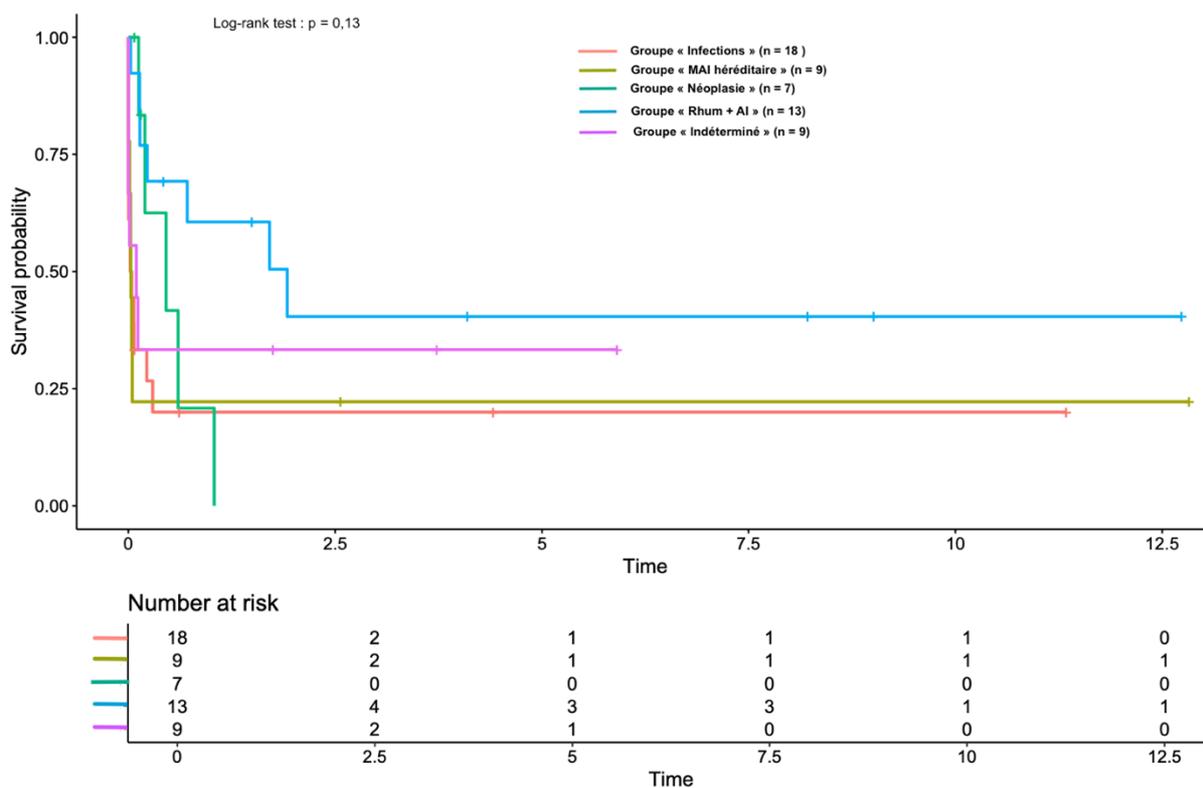
\*Les résultats sont exprimés en médiane [IQR] ou en moyenne (S.D.) pour les variables continues et en nombre (pourcentage) pour les variables catégorielles.

\*\*Les p-values ont été calculées pour comparer les sous-groupes étiologiques, avec des valeurs  $p < 0.05$  considérées comme **statistiquement significatives** et indiquées en gras.



**Figure 3a. Survie rénale sans IRCT de l'ensemble de la cohorte en fonction du temps en années.**

*Le tableau en bas indique le nombre de patients à risque au cours du temps (en années)*



**Figure 3b.** *Survie rénale sans IRCT selon le groupe étiologique sous-jacent en fonction du temps en années (Kaplan-Meier)*

**Indéterminé** : causes indéterminées (incluant obésité morbide isolée) ; **Infections** : maladies infectieuses chroniques ; **MAI héréditaire** : maladies auto-inflammatoires héréditaires ; **Néoplasie** : néoplasies (tumeurs solides ou hémopathies malignes) ; **Rhum + AI** : rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises.

\*Les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives (log-rank test : p = 0,13).

\*\*Le tableau en bas indique le nombre de patients à risque au cours du temps (en années).

Facteurs associés à l'IRCT	Absence d'IRCT (n = 17)	IRCT (n = 39)	HR (IC 95%)	P-value
<b>Facteurs à l'inclusion</b>				
Âge, années, médiane (IQR) (par décennie supplémentaire)	65.2 (10.3)	67.9 (15.4)	1.00 [0.97;1.03]	0.987
Sexe masculin, n (%)	7 (41.2%)	14 (35.9%)	1.00 [0.52;1.92]	0.995
Obésité morbide (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	2 (12.5%)	3 (8.57%)	0.64 [0.19;2.11]	0.462
Étiologie sous-jacente, n (%) (p-overall = 0.132)				
Infections chroniques (Réf.)	4 (23.5%)	14 (35.9%)	<b>1.00</b>	—
MAI héréditaires	2 (11.8%)	7 (17.9%)	0.93 [0.37;2.32]	0.878
Néoplasies	2 (11.8%)	5 (12.8%)	0.54 [0.19;1.52]	0.243
Rhumatisme inflammatoire / MAI acquise	6 (35.3%)	7 (17.9%)	<b>0.32 [0.13;0.80]</b>	<b>0.015</b>
Cause indéterminée	3 (17.6%)	6 (15.4%)	0.67 [0.26;1.75]	0.415
<b>Paramètres inflammatoires au diagnostic</b>				
CRP, mg/L, médiane, (IQR) (par 1 mg/L supplémentaire)	47.7 (46.7)	66.6 (54.1)	<b>1.01 [1.00;1.02]</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Caractéristiques rénales au diagnostic</b>				
IRA, n (%)	7 (41.2%)	30 (76.9%)	<b>2.53 [1.18;5.40]</b>	<b>0.017</b>
Créatinine sérique, mg/L, médiane (IQR) (par 1 mg/L supplémentaire)	15.6 (7.50)	51.4 (30.5)	<b>1.03 [1.02;1.04]</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Créatinine sérique ≥ 30mg/L	2 (11.8%)	29 (82.9%)	<b>12.4 [4.17;36.9]</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Albuminémie, g/L, moyenne (S.D.)	23.9 (10.6)	22.0 (9.50)	0.98 [0.94;1.02]	0.277
Protéinurie, g/g, médiane (IQR) (par 1g/g supplémentaire)	6.24 (6.61)	11.3 (11.3)	<b>1.05 [1.02;1.09]</b>	<b>0.003</b>
Albuminurie, g/g, médiane (IQR) (par 1g/g supplémentaire)	5.54 (5.15)	8.43 (8.07)	<b>1.06 [1.01;1.11]</b>	<b>0.021</b>
Syndrome néphrotique, n (%)	8 (47.1%)	28 (73.7%)	1.83 [0.88;3.82]	0.083
Hématurie, n (%)	3 (20.0%)	10 (31.2%)	1.06 [0.50;2.24]	0.881
EER, n (%)	0 (0.00%)	12 (30.8%)	<b>5.76 [2.75;12.1]</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Atteintes extra-rénales au diagnostic</b>				
Entéropathie amyloïde, n (%)	3 (18.8%)	13 (37.1%)	<b>2.14 [1.06;4.33]</b>	<b>0.033</b>
Hépatomégalie, n (%)	2 (13.3%)	10 (28.6%)	<b>2.33 [1.10;4.94]</b>	<b>0.027</b>
Splénomégalie, n (%)	0 (0.00%)	10 (30.3%)	<b>5.60 [2.44;12.8]</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Hépto-splénomégalie, n (%)	2 (15.4%)	14 (42.4%)	<b>3.21 [1.56;6.61]</b>	<b>0.002</b>
Atteinte cardiaque suspectée (ETT : HVG), n (%)	1 (6.25%)	10 (27.8%)	<b>2.35 [1.10;5.02]</b>	<b>0.027</b>
Atteinte neurologique suspectée (clinique), n (%)	5 (33.3%)	11 (30.6%)	0.79 [0.39;1.61]	0.517
HTO, n (%)	2 (13.3%)	11 (36.7%)	1.93 [0.90;4.12]	0.091
<b>Caractéristiques histologiques rénales</b>				
Charge amyloïde glomérulaire, %, médiane (IQR) (par 1% supplémentaire)	56.7 (28.5)	68.1 (29.0)	<b>1.02 [1.00;1.03]</b>	<b>0.036</b>
PAC, %, médiane (IQR) (par 1% de PAC supplémentaire)	42.3 (28.4)	33.2 (28.8)	0.99 [0.97;1.00]	0.084
Lésions extra-capillaires, n (%)	2 (16.7%)	2 (7.14%)	0.36 [0.08;1.52]	0.164
Amylose vasculaire, n (%)	11 (84.6%)	28 (90.3%)	1.28 [0.38;4.25]	0.690
Amylose interstitielle, n (%)	3 (25.0%)	8 (27.6%)	0.99 [0.44;2.24]	0.977
NTA, n (%)	3 (23.1%)	14 (45.2%)	1.48 [0.73;3.02]	0.277
FIAT, %, médiane (IQR) (par 1% de FIAT supplémentaire)	23.1 (16.3)	38.4 (23.0)	<b>1.02 [1.01;1.04]</b>	<b>0.009</b>

**Tableau 6. Facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en analyse univarié (modèle de Cox).**

**Abréviations :** EER : épuration extra-rénale ; ETT : échocardiographie transthoracique ; FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; HR : hazard-ratio ; HTO : hypotension orthostatique ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95% ; IMC : index mass body (kg/m<sup>2</sup>) ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale ; IQR : interquartile range ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; PAC : pains à cacher.

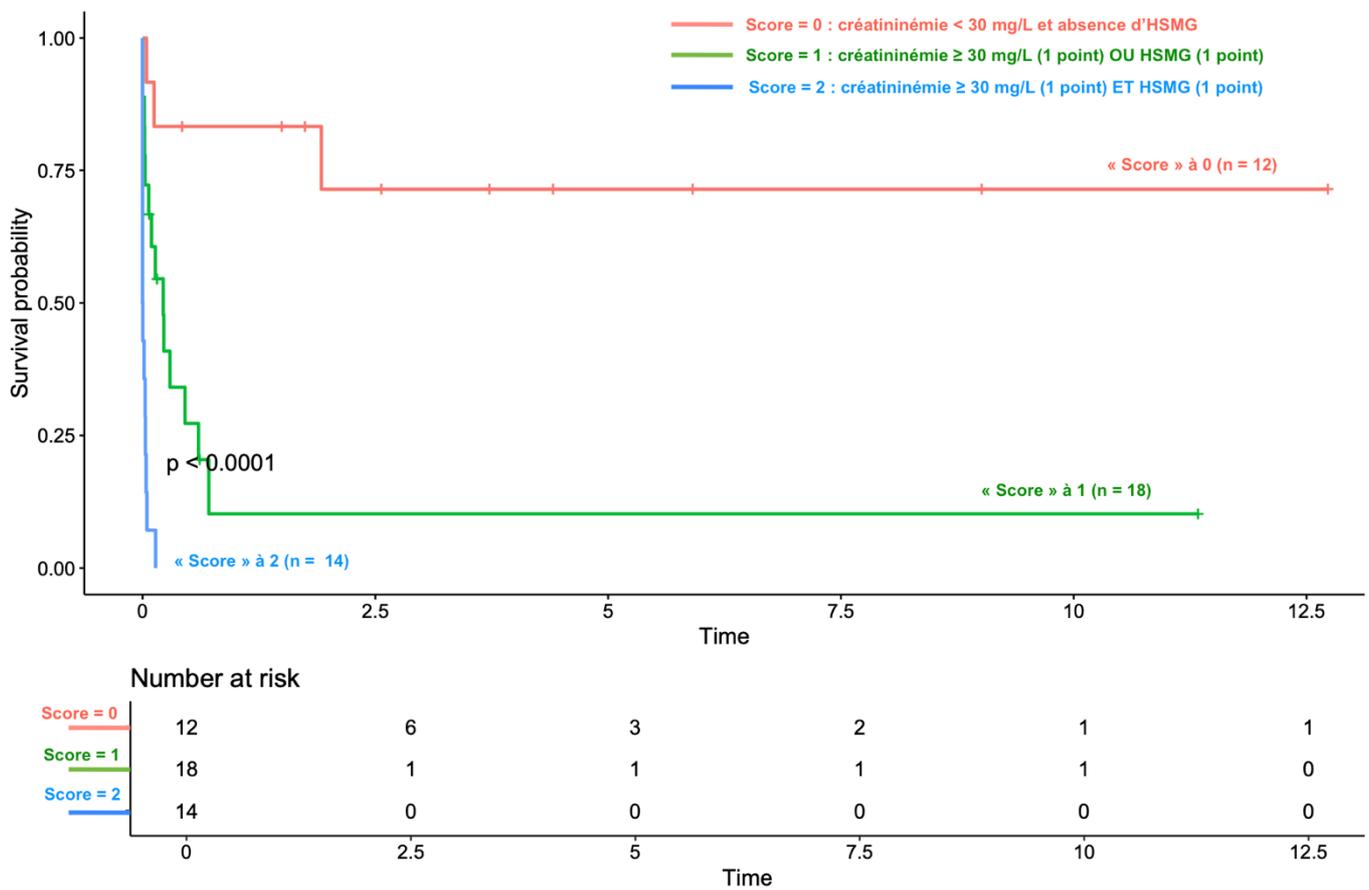
\*Les résultats sont exprimés en médiane [IQR] pour les variables continues et en nombre (pourcentage) pour les variables catégorielles.

\*\*Les p-values ont été calculées pour comparer les sous-groupes étiologiques. Une valeur de p < 0,05 est considérée comme statistiquement significative et est indiquée en gras.

Facteurs de risque d'IRCT	HR	IC 95% (Bas)	IC 95% (Haut)	p-value
Hépatosplénomégalie (HSMG)	3.10	1.31	7.32	0.01
Créatininémie > 30 mg/L (Cr30)	14.36	3.12	66.09	0.001
CRP au diagnostic	1.00	0.99	1.01	0.332

**Tableau 7. Facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en analyse multivariée (modèle de Cox).**

**Abréviations :** HR : hazard-ratio ; HSMG : hépto-splénomégalie ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.



**Figure 4. Survie rénale sans IRCT en fonction de deux facteurs cliniques au diagnostic non pondérés : une créatininémie ≥ 30 mg/L et/ou la présence d'une hépatosplénomégalie (HSMG) (1 point chacun).**

Les patients sont répartis en trois groupes :

- 0 = créatininémie < 30 mg/L et absence d'HSMG
- 1 = créatininémie ≥ 30 mg/L ou HSMG
- 2 = créatininémie ≥ 30 mg/L et HSMG

\*Une différence significative de survie rénale est observée entre les groupes (log-rank test :  $p < 0,0001$ ).

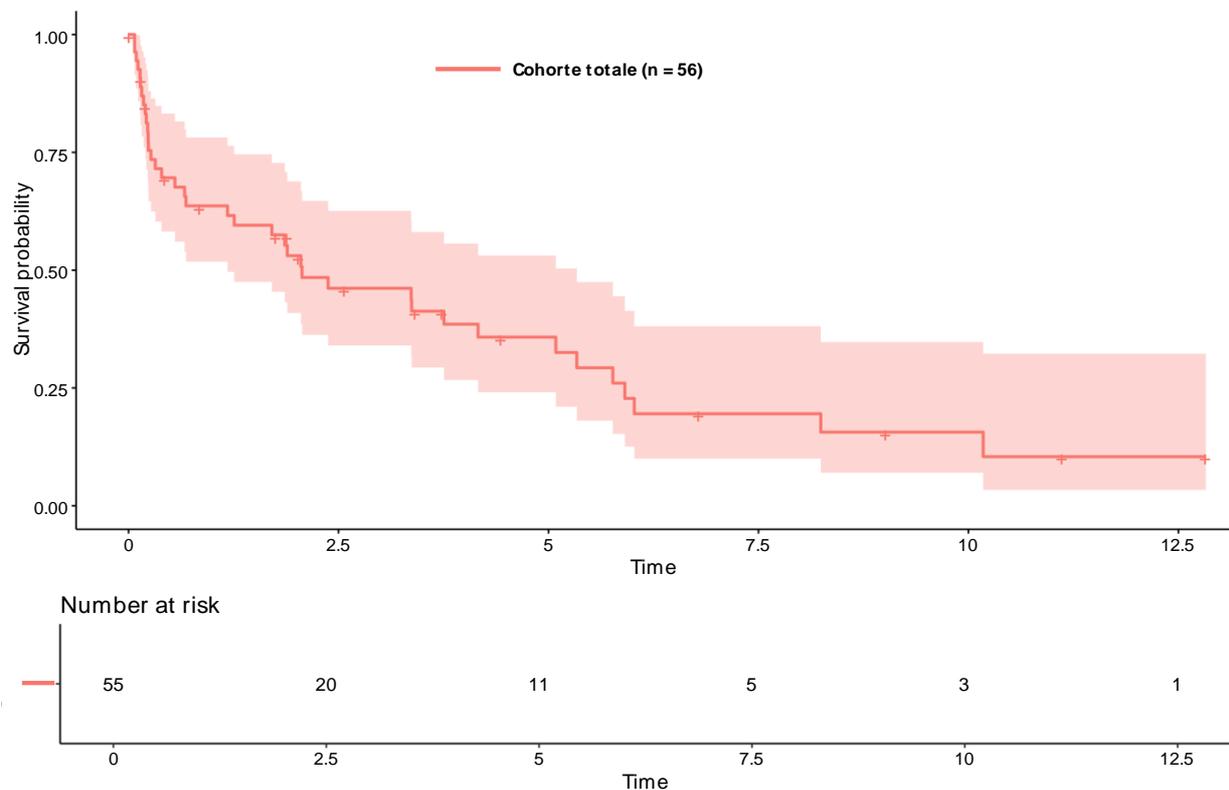
\*\*Le tableau en bas indique le nombre de patients à risque au cours du temps (en années).

Causes décès	Total (N=39)	Infections (n=14)	MAI héréditaire (n=4)	Néoplasies (n=7)	Rhum + AI (n=9)	Indéterminé (n=5)
Cardiovasculaires (n=8)	8 (14.3%)	3 (16.7%)	2 (22.2%)	0 (0.00%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)
Infectieuses (n=11)	11 (19.6%)	4 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	2 (22.1%)
Néoplasiques (n=6)	6 (10.7%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (85.7%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Complications de l'IRCT (n=3)	3 (5.36%)	1 (5.56%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (15.4%)	1 (11.1%)
Cirrhose (n=1)	1 (1.79%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (11.1%)
Non déterminée (n=10)	10 (17.9%)	6 (33.3%)	1 (11.1%)	0 (0.00%)	3 (23.1%)	0 (0.00%)

**Tableau 8. Causes des décès selon l'étiologie de l'amylose AA.**

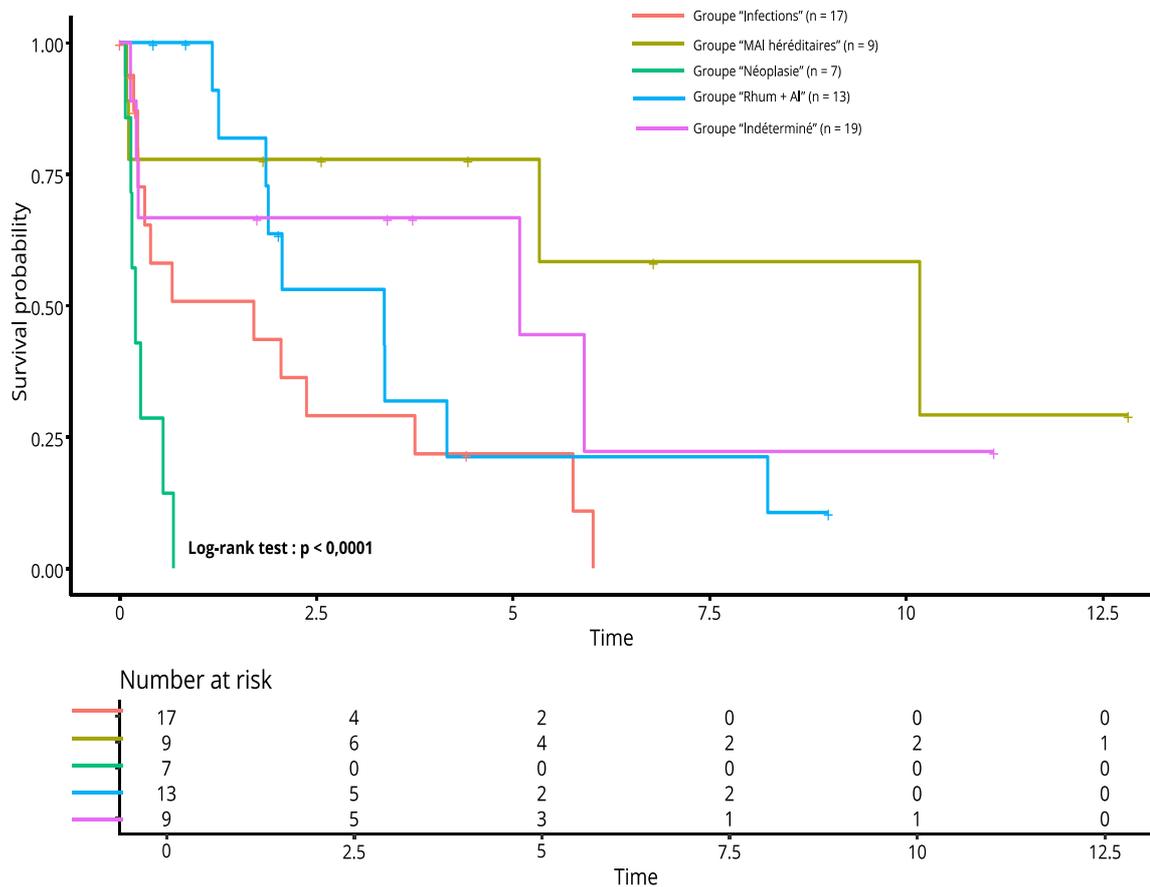
**Abréviations :** IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale ; MAI héréditaire : Maladie auto-inflammatoire héréditaire ; Rhum + AI : Rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises.

\*Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage).



**Figure 5a. Survie globale de l'ensemble de la cohorte en fonction du temps en années (Kaplan-Meier).**

\*Le tableau en dessous indique le nombre de patients à risque au cours du temps (en années).



**Figure 5b. Survie globale selon les sous-groupes étiologiques en fonction du temps en années (Kaplan-Meier).**

**Indéterminé** : causes indéterminées (incluant obésité morbide isolée) ; **Infections** : maladies infectieuses ; **MAI héréditaire** : maladies auto-inflammatoires héréditaires ; **Néoplasie** : néoplasies (tumeurs solides ou hémopathies malignes) ; **Rhum + AI** : rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises.

\*Une différence significative de survie a été observée entre les groupes (log-rank  $p < 0,0001$ ).

\*\*Le tableau en dessous de la courbe indique le nombre de patients à risque à différents temps de suivi (en années).

Facteurs associés au décès	Absence de décès (n=17)	Décès (n=38)	HR (IC 95%)	P-value
<b>Caractéristiques générales au diagnostic</b>				
Âge au diagnostic, années, médiane (IQR) (par décennie supplémentaire)	59.2 (15.6)	70.4 (12.0)	<b>1.06 [1.02;1.09]</b>	<b>0.002</b>
Sexe masculin, n (%)	9 (52.9%)	12 (30.8%)	<b>0.46 [0.22;0.95]</b>	<b>0.036</b>
Obésité morbide (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	3 (17.6%)	2 (6.06%)	0.91 [0.21;3.90]	0.894
Étiologie sous-jacente, n (%) (p-overall < <b>0.001</b> )				
Infections chroniques (Réf.)	4 (23.5%)	13 (34.2%)	<b>1.00</b>	—
MAI héréditaires	5 (29.4%)	4 (10.5%)	<b>0.23 [0.07;0.75]</b>	<b>0.015</b>
Néoplasies	0 (0.00%)	7 (17.9%)	<b>3.97 [1.43;11.0]</b>	<b>0.008</b>
Rhumatisme inflammatoire / MAI acquise	4 (23.5%)	9 (23.7%)	0.55 [0.23;1.30]	0.172
Cause indéterminée	4 (23.5%)	5 (13.2%)	0.54 [0.19;1.51]	0.084
<b>Paramètres inflammatoires au diagnostic</b>				
CRP, mg/L, médiane, (IQR) (par 1 mg/L supplémentaire)	45.9 (37.6)	68.1 (57.6)	1.00 [1.00;1.01]	0.164
<b>Caractéristiques rénales au diagnostic</b>				
IRA, n (%)	6 (35.3%)	30 (78.9%)	<b>2.90 [1.32;6.36]</b>	<b>0.008</b>
Créatinine sérique, mg/L, médiane (IQR)	39.3 (35.5)	40.4 (28.7)	1.00 [0.99;1.01]	0.680
Albuminémie, g/L, moyenne (S.D.) (par 1 g/l supplémentaire)	24.8 (10.9)	21.9 (9.33)	<b>0.97 [0.93;1.00]</b>	<b>0.039</b>
Protéinurie, g/g, médiane (IQR)	8.59 (8.95)	10.1 (11.0)	1.02 [0.99;1.05]	0.134
Albuminurie, g/g, médiane (IQR)	7.81 (5.65)	7.61 (8.45)	1.02 [0.97;1.07]	0.478
Syndrome néphrotique, n (%)	9 (56.2%)	26 (68.4%)	<b>2.64 [1.29;5.44]</b>	<b>0.008</b>
Hématurie, n (%)	5 (35.7%)	8 (25.0%)	0.67 [0.30;1.49]	0.324
EER, n (%)	5 (29.4%)	7 (18.4%)	0.84 [0.37;1.90]	0.671
<b>Atteintes extra-rénales au diagnostic</b>				
Entéropathie amyloïde, n (%)	3 (18.8%)	12 (35.3%)	1.51 [0.75;3.06]	0.252
Hépatomégalie, n (%)	3 (18.8%)	8 (24.2%)	1.18 [0.52;2.66]	0.694
Splénomégalie, n (%)	5 (29.4%)	5 (16.7%)	0.41 [0.15;1.10]	0.076
Hépatosplénomégalie, n (%)	5 (31.2%)	10 (34.5%)	0.60 [0.26;1.37]	0.224
Atteinte cardiaque suspectée (ETT : HVG), n (%)	6 (37.5%)	5 (14.3%)	0.54 [0.21;1.39]	0.201
Atteinte neurologique suspectée (clinique), n (%)	5 (31.2%)	10 (29.4%)	0.95 [0.45;1.99]	0.883
<b>Caractéristiques histologiques rénales</b>				
Charge amyloïde glomérulaire, %, médiane (IQR)	59.6 (25.8)	66.4 (30.7)	1.01 [1.00;1.02]	0.189
PAC, %, médiane (IQR)	40.7 (26.2)	33.7 (30.3)	0.99 [0.97;1.00]	0.054
Lésions extra-capillaires, n (%)	1 (7.69%)	2 (7.69%)	1.33 [0.31;5.75]	0.702
Amylose vasculaire, n (%)	14 (100%)	24 (82.9%)	<b>0.21 [0.08;0.60]</b>	<b>0.003</b>
Amylose interstitielle, n (%)	4 (30.8%)	7 (25.9%)	0.67 [0.28;1.60]	0.368
NTA, n (%)	3 (21.4%)	13 (44.8%)	<b>2.56 [1.20;5.45]</b>	<b>0.015</b>
FIAT, %, médiane (IQR)	31.1 (25.7)	34.7 (21.0)	1.00 [0.98;1.01]	0.757

**Tableau 9. Facteurs associés au risque de décès en analyse univariée (Modèle de Cox).**

**Abréviations :** EER : épuration extra-rénale ; ETT : échocardiographie transthoracique ; FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; HR : hazard-ratio ; HTO :

hypotension orthostatique ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95% ; IMC : index mass body (kg/m<sup>2</sup>) ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; IQR : interquartile range ; MAI héréditaires : maladies auto-inflammatoires héréditaires ; Rhum + AI : rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes acquises ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; PAC : pains à cacheter ; S.D : Standard Deviation.

Facteurs associés au décès	HR	IC 95% (Bas)	IC 95% (Haut)	p-value
Âge au diagnostic	1.05	1.02	1.08	0.001
Sexe masculin	0.54	0.26	1.14	0.10
Syndrome néphrotique	3.45	1.61	7.39	0.001

**Tableau 10. Facteurs associés au risque de décès en analyse multivariée (Modèle de Cox).**

**Abréviations :** HR : hazard-ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

## ANNEXES :

<i>ACP5</i>	<i>IL10RB</i>	<i>PLCG2</i>	<i>RNASEH2B</i>
<i>ADA2</i>	<i>IL1RN</i>	<i>POLA1</i>	<i>RNASEH2C</i>
<i>ADAM17</i>	<i>IL36RN</i>	<i>POMP</i>	<i>RNF31</i>
<i>ADAR</i>	<i>LACC1</i>	<i>PRG4</i>	<i>SAMHD1</i>
<i>CARD14</i>	<i>ISG15</i>	<i>PSENE1</i>	<i>SLC2A3</i>
<i>COPA</i>	<i>JAK1</i>	<i>PSMA3</i>	<i>SOCS1</i>
<i>DDX58</i>	<i>LPIN2</i>	<i>PSMB4</i>	<i>TMEM173</i>
<i>DNASE1L3</i>	<i>MDFIC</i>	<i>PSMB8</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>DNASE2</i>	<b><i>MEFV</i></b>	<i>PSMB9</i>	<b><i>TNFRSF1A</i></b>
<i>ELANE</i>	<b><i>MVK</i></b>	<i>PSMB10</i>	<i>TNFRSF11A</i>
<i>FAS</i>	<i>NLRC4</i>	<i>PSMG2</i>	<i>TREX1</i>
<i>FASLG</i>	<i>NLRP1</i>	<i>PSTPIP1</i>	<i>TREX2</i>
<i>HMOX1</i>	<i>NLRP12</i>	<i>PYCARD</i>	<i>TRNT1</i>
<i>IFIH1</i>	<b><i>NLRP3</i></b>	<i>RAB27A</i>	<i>TTC7A</i>
<i>IL1</i>	<i>NOD2</i>	<i>RIPK1</i>	<i>UBA1</i>
<i>IL10RA</i>	<i>OTULIN</i>	<i>RNASEH2A</i>	<i>WDR1</i>

**Tableau Supplémentaire S1** : Panel NGS maladies auto-inflammatoires héréditaires réalisé au CHU de Lille (64 gènes).

ASSOCIATIONS "UNIVOQUES" (n=15, 26.8%)	
Diagnostic génétique positif avec phénotype stéréotypé	
OU exclusion méthodique et exhaustive des diagnostics différentiels ET panel NGS auto-inflammatoire négatif	
N° patient	Détails
4	FMF (hétérozygote, mais diagnostics différentiels écartés, et discussion d'experts: retenu)
8	FMF (homozygote)
22	DDB (suppuration à SARM chronique) + NGS AI négatif
25	Bilan exhaustif négatif hors obésité morbide + NGS AI négatif
28	FMF (hétérozygote composite)
33	FMF (hétérozygote composite)
37	Actinopathie héréditaire (mutation de <i>ARPC1A</i> ) (consanguinité, ATCD familiaux (sœur), phénotype soigneux, whole exome, et tests fonctionnels <i>in vitro</i> )
39	Indeterminée avec enquête méthodique + NGS AI négatif
41	FMF (homozygote)
43	FMF (homozygote)
46	TRAPS (mutation de <i>TNFRSF1A</i> prouvé par NGS AI) + endocardite infectieuse + skin popping sur toxicomanie IV
48	SpA + RCH + Sarcoïdose + NGS AI négatif
49	FMF (homozygote)
50	Ulcères chroniques membres inférieurs + obésité morbide + NGS AI négatif
52	Ulcères chroniques membres inférieurs + obésité morbide + NGS AI négatif

**Tableau Supplémentaire S2a : Détail des étiologies, et classification des patients selon le « degré de certitude » étiologique subjectif. a) Associations « univoques ».**

**Abréviations :** ATCD : Antécédents ; DDB : Dilatation des bronches ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; NGS AI : Séquençage de haut débit avec panel maladies auto-inflammatoires ; RCH : Rectocolite hémorragique ; SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline ; SpA : Spondylarthrite ankylosante ; TRAPS : Syndrome périodique associé au récepteur 1A du facteur de nécrose tumoral.

ASSOCIATIONS "FORTES" (n=20, 35.7%)	
Associations classiques bien décrites dans la littérature, temps d'exposition compatible, diagnostics différentiels soigneusement écartés, mais <u>pas</u> de NGS AI	
N° patient	Détails
1	PR (depuis 13 ans). Pas de génétique
5	PR + DDB post-Coqueluche (colonisé à <i>P. aeruginosa</i> ). Pas de génétique
6	PR (depuis 40 ans) + Sjögren. Pas de génétique
7	PR (depuis 32 ans). Pas de génétique.
16	Polyarthrite goutteuse sévère; diagnostics différentiels bien écartés. Pas de génétique. Bonne évolution de l'amylose AA sous Colchicine
20	DDB post-BK (ancien, inactif). Explorations exhaustives. Pas de mutation <i>MEFV</i> . Pas de NGS AI
23	Néoplasie de l'endomètre + Obésité morbide + ATCD fam amylose AA chez sa mère. Pas de génétique
24	Pyonéphrose sur calcul coralliforme. Explorations exhaustives. Screening <i>MEFV</i> négatif, mais pas de NGS AI
27	PR + Sjögren anciens. Pas de génétique
29	Lymphome du MALT transformé en 5e ligne (DLBCL). Explorations exhaustives, mais pas de génétique
30	DDB post-BK (ancien, années 80, inactif), colonisé à <i>P. aeruginosa</i> , bien exploré en prégreffe. Pas de mutation <i>MEFV</i> , mais de NGS AI
31	PR depuis 30 ans. Pas de génétique
34	Skin popping sur toxicomanie IV + abcès tubo-ovarien chronique ( <i>Prevotella bivia</i> ). Pas de génétique
35	SpA + Crohn anciens. Bien exploré. Pas de génétique
40	Bilan exhaustif négatif hors obésité morbide. Pas de mutation <i>MEFV</i> . Pas de NGS AI
44	PR ancienne. Pas de mutation <i>MEFV</i> . Pas de NGS AI
47	PR ancienne mal contrôlée (refus biothérapie). Pas de génétique
53	Abcès profond fistule sigmoïdo-vésicale. Antécédent familial d'amylose AA chez sa fille. Pas de génétique
54	Neoplasie pulmonaire métastatique. Décédé avant la fin des explorations. NGS AI négatif
56	SpA ancienne. Bien exploré. Pas de génétique

**Tableau Supplémentaire S2b :** Détail des étiologies, et classification des patients selon le « degré de certitude » étiologique subjectif. **b)** Associations « fortes ».

**Abréviations :** **AA** : Amylose AA ; **ATCD** : Antécédents ; **BK** : Bacille de Koch (tuberculose) ; **DLBCL** : Lymphome B diffus à grandes cellules ; **DDB** : Dilatation des bronches ; **FMF** : fièvre méditerranéenne familiale ; **IV** : Intra-veineux ; **NGS AI** : Séquençage nouvelle génération avec panel maladies auto-inflammatoires ; **PR** : Polyarthrite rhumatoïde ; **SpA** : Spondylarthrite ankylosante.

ASSOCIATIONS "PROBABLES" (n=16, 28.6%)	
Association connue dans la littérature, diagnostics différentiels principaux seulement écartés, pas de génétique	
N° patient	Détails
3	Dermohypodermite nécrosante à répétition. ATCD d'abcès hépatique hépatectomisé. Pas de génétique
10	Indeterminée (avec explorations exhaustives). Pas de génétique.
11	Infection opportuniste à <i>Mycobacterium avium</i> (LCR). Déficit immunitaire? Décédée avant fin des explorations
12	LMNH zone marginale rénale, signes B au diagnostic. Principaux diagnostics différentiels négatif. Décès rapide. Pas de génétique
13	DDB (+/- possible Sarcoidose non explorée). Pas de génétique
14	DDB post-BK (ancien, années 60, non actif) + Sarcome grade I humérus. Pas de génétique
15	Indeterminée (BK ancien de plusieurs décennies, non actif: non retenu). Pas de mutation <i>MEFV</i> . Pas de NGS AI
18	DDB post-BK (ancien, non actif) + chondrocalcinose articulaire. Pas de génétique
21	Néoplasie pulmonaire métastatique. Pas de génétique. Décédé rapidement, mais explorations exhaustives
26	Néoplasie pulmonaire métastatique. Pas de génétique. Décédé rapidement, mais explorations exhaustives
32	Ulcères chroniques des membres inférieurs. ATCD de PPR ancienne (mais inactive, TEP négatif: non retenue). Pas de génétique
36	Neoplasie caecale + DDB. Pas de génétique
38	Chondrocalcinose articulaire sévère prouvée en rhumato. Pas de mutation <i>MEFV</i> , mais pas de NGS AI. Bien phénotypé mais étiologie rare
45	Pynéphrose sur néphropathie de reflux chez patient paraplégique. Pas de génétique. Décès rapide
51	DDB, avec surinfection bronchique à répétition. Pas de génétique
55	DDB (BPCO + Silicose). Pas de génétique

**Tableau Supplémentaire S2c :** Détail des étiologies, et classification des patients selon le « degré de certitude » étiologique subjectif. **c)** Associations « probables ».

**Abréviations :** **ATCD :** Antécédents ; **BK :** Bacille de Koch (tuberculose) ; **BPCO :** Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **LMNH :** Lymphome non hodgkinien ; **DDB :** Dilatation des bronches ; **FMF :** fièvre méditerranéenne familiale ; **IV :** Intra-veineux ; **LCR :** Liquide céphalo-rachidien ; **NGS AI :** Séquençage nouvelle génération avec panel maladies auto-inflammatoires ; **PPR :** Pseudo-polyarthrite rhizomélisque ; **SpA :** Spondylarthrite ankylosante ; **TEP :** Tomographie par émission de positons.

ASSOCIATIONS "DISCUSTABLES" (n=5, 8.9%)	
<i>Explorations non exhaustives ; certaines étiologies fréquentes non écartées</i>	
N° patient	Détails
2	Indeterminée. Découverte fortuite 13 ans après le début de la dialyse (néphropathie indéterminée) sur biopsies rectales réalisées pour rectorragies
9	Hydatidose hépatique. Décès post-opératoire avant explorations
17	Artérite à cellules géantes avec PPR. Décès avant plus d'explorations
19	Indeterminée (décédé avant plus d'explorations)
42	Indeterminée (neoplasie mammaire mais au stade isolé et en rémission et BK très ancien non actif: non retenus). Décédée avant explorations

**Tableau Supplémentaire S2d :** Détail des étiologies, et classification des patients selon le « degré de certitude » étiologique subjectif. **d)** Associations « discutables ».

**Abréviations :** **BK** : Bacille de Koch (tuberculose) ; **PPR** : Pseudo-polyarthrite rhizomélique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (REVUE DE LA LITTÉRATURE) :

1. Orphanet: Amylose . Orphanet. *Amylose* [Internet]. Paris: Orphanet; [cité 2024 sept 10]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/69>
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med* . 7 août 2003;349(6):583-96.
3. Grateau G, Verine J, Delpech M, Ries M. Les amyloses, un modèle de maladie du repliement des protéines. *Med/Sci* 21 Juin 2005 (6-7):627-33.
4. 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.
5. Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose | *Virchows Archiv* . .
6. Leung N, Nasr SH. 2024 Update on Classification, Etiology, and Typing of Renal Amyloidosis: A Review. *Am J Kidney Dis* . sept 2024;84(3):361-73.
7. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* . 2 oct 2022;29(4):213-9.
8. Fändrich M, Fletcher MA, Dobson CM. Amyloid fibrils from muscle myoglobin. *Nature* . mars 2001;410(6825):165-6.
9. Dobson CM, Karplus M. The fundamentals of protein folding: bringing together theory and experiment. *Curr Opin Struct Biol* . 1 févr 1999;9(1):92-101.
10. Feitosa VA, Neves PDMM, Jorge LB, Noronha IL, Onuchic LF. Renal amyloidosis: a new time for a complete diagnosis. *Braz J Med Biol Res* . 3 oct 2022;55:e12284.
11. Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev Pathol Mech Dis* . 24 janv 2017;12(Volume 12, 2017):277-304.
12. Corlin DB, Heegaard NHH.  $\beta$ 2-Microglobulin Amyloidosis. Dans: Harris JR, éditeur. *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease* . Dordrecht: Springer Netherlands; 2012 . p. 517-40.

13. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA Amyloidosis: Pathogenesis and Targeted Therapy. *Annu Rev Pathol Mech Dis* . 24 janv 2015;10(Volume 10, 2015):321-44.
14. Chiti F, Calamai M, Taddei N, Stefani M, Ramponi G, Dobson CM. Studies of the aggregation of mutant proteins in vitro provide insights into the genetics of amyloid diseases. *Proc Natl Acad Sci* . 10 déc 2002;99(suppl\_4):16419-26.
15. Kim YS, Cape SP, Chi E, Raffin R, Wilkins-Stevens P, Stevens FJ, et al. Counteracting Effects of Renal Solutes on Amyloid Fibril Formation by Immunoglobulin Light Chains \*. *J Biol Chem* . 12 janv 2001;276(2):1626-33.
16. Evangelisti E, Cascella R, Becatti M, Marrazza G, Dobson CM, Chiti F, et al. Binding affinity of amyloid oligomers to cellular membranes is a generic indicator of cellular dysfunction in protein misfolding diseases. *Sci Rep* . 13 sept 2016;6(1):32721.
17. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci* . 9 mai 1995;92(10):4299-303.
18. McLaurin J, Yang DS, Yip CM, Fraser PE. Review: Modulating Factors in Amyloid- $\beta$  Fibril Formation. *J Struct Biol* . 1 juin 2000;130(2):259-70.
19. Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, McPhail ED, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* . sept 2024;0(0):1-8.
20. Husby G, Araki S, Benditt EP, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, et al. The 1990 Guidelines for Nomenclature and Classification of Amyloid and Amyloidosis. Dans: Natvig JB, Førre Ø, Husby G, Husebekk A, Skogen B, Sletten K, et al., éditeurs. *Amyloid and Amyloidosis 1990: Vith International Symposium on Amyloidosis August 5–8, 1990, Oslo, Norway* . Dordrecht: Springer Netherlands; 1991 . p. 7-11.
21. Picken MM, Herrera GA, Dogan A, éditeurs. *Amyloid and Related Disorders: Surgical Pathology and Clinical Correlations* . Cham: Springer International Publishing; 2015 . (Current Clinical Pathology).
22. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* . 22 mai 2018;2(10):1046-53.
23. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and Natural History of Primary Systemic Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 Through 1989. *Blood* . 1 avr 1992;79(7):1817-22.

24. Haute Autorité de Santé . . Amylose AL.
25. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, Rech KL, Dao LN, Howard MT, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice:a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc* . sept 2020;95(9):1852-64.
26. 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* . sept 2013;8(9):1515.
27. Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough A, Waldron T, Jagannath S, Siegel D, et al. Incidence and Impact of Light Chain Associated (AL) Amyloidosis on the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma Treated with Autologous Transplantation. *Leuk Lymphoma* . 1 janv 1997;27(3-4):315-9.
28. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* . 2015;168(2):207-18.
29. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis:is a cure possible? *Ann Oncol* . juin 2008;19:iv63-6.
30. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. Long-Term Survival (10 Years or More) in 30 Patients With Primary Amyloidosis. *Blood* . 1 févr 1999;93(3):1062-6.
31. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry–Verified Typing. *Mayo Clin Proc* . 1 mars 2019;94(3):472-83.
32. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide:a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2004;22(18):3751-7.
33. Drosou ME, Vaughan LE, Muchtar E, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Comparison of the current renal staging, progression and response criteria to predict renal survival in AL amyloidosis using a Mayo cohort. *Am J Hematol* . 2021;96(4):446-54.
34. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Hayman SR, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* . 1 oct 2009;24(10):3132-7.
35. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac

Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol* . 20 mars 2012;30(9):989-95.

36. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein:A Review. *JAMA* . 5 mars 2024;331(9):778.

37. Saraiva MJ. Transthyretin amyloidosis:a tale of weak interactions. *FEBS Lett*. 8 juin 2001;498(2-3):201-3.

38. 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.

39. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy;familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain J Neurol*. sept 1952;75(3):408-27.

40. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey:initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* . 1 janv 2013;29(1):63-76.

41. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;590:1-64.

42. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol*. juin 1968;18(6):593-602.

43. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis:THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 12 juill 2016;68(2):161-72.

44. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis:A review. *Brain Behav* . 2019;9(9):e01371.

45. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. juin 2021;268(6):2109-22.

46. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* . juin 2019;73(22):2872-91.

47. 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* . 21 avr 2021;42(16):1554-68.

48. 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* . sept 2019;12(9):e006075.
49. 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* . 15 mai 2014;113(10):1723-7.
50. Markowitz GS. Dysproteinemia and the Kidney. *Adv Anat Pathol* . janv 2004;11(1):49.
51. Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. How to diagnose amyloidosis. *Intern Med J* . 2014;44(1):7-17.
52. Noël LH. Atlas de pathologie rénale. Paris:Flammarion médecine-sciences;2008.
53. Puchtler H, Sweat F. Congo red as a stain for fluorescence microscopy of amyloid. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. 1965;13(8):693-4.
54. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, Damy T, Gillmore JD, Hazenberg BP, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis:experience from some centres. *Amyloid* . 2 janv 2022;29(1):8-13.
55. Howie AJ, Owen-Casey MP. Systematic review of accuracy of reporting of Congo red-stained amyloid in 2010–2020 compared with earlier. *Ann Med*. 2022;54(1):2511-6.
56. Touchard G, Bridoux F, Goujon JM. Glomérulopathies à dépôts organisés d'immunoglobulines. *Néphrologie Thérapeutique* . 1 déc 2005;1(6):355-64.
57. Picken MM, Westermark P. Amyloid detection and typing:summary of current practice and recommendations of the consensus group. *Amyloid* . 1 juin 2011;18(sup1):48-50.
58. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis:the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* . 18 oct 2012;120(16):3206-13.
59. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood* . 2 avr 2015;125(14):2239-44.
60. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry–based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* . 3 déc 2009;114(24):4957-9.
61. Goldis R, Kaplan B, Kukuy O (Lesya), Arad M, Magen H, Shavit-Stein E, et al. Diagnostic Challenges and Solutions in Systemic Amyloidosis. *Int J Mol Sci* . janv 2023;24(5):4655.

62. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol* . 1 avr 2015;68(4):314-7.
63. Mirioglu S, Uludag O, Hurdogan O, Kumru G, Berke I, Doumas SA, et al. AA Amyloidosis:A Contemporary View. *Curr Rheumatol Rep* . 1 juill 2024;26(7):248-59.
64. Solomon A, Murphy CL, Westermark P. Unreliability of Immunohistochemistry for Typing Amyloid Deposits. *Arch Pathol Lab Med* . 1 janv 2008;132(1):14-14.
65. Picken MM, Herrera GA. The Burden of “Sticky” Amyloid:Typing Challenges. *Arch Pathol Lab Med* . 1 juin 2007;131(6):850-1.
66. Satoskar AA, Burdge K, Cowden DJ, Nadasdy GM, Hebert LA, Nadasdy T. Typing of Amyloidosis in Renal Biopsies:Diagnostic Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* . 1 juin 2007;131(6):917-22.
67. Kebbel A, Röcken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol*. juin 2006;30(6):673-83.
68. Gilbertson JA, Hunt T, Hawkins PN. Amyloid typing:experience from a large referral centre. Dans: Amyloid and related disorders. Second Edition. New York:Humana Press;2015. p. 542. (Current Clinical Pathology).
69. Arbustini E, Morbini P, Verga L, Concardi M, Porcu E, Pilotto A, et al. Light and electron microscopy immunohistochemical characterization of amyloid deposits. *Amyloid* . janv 1997;4(3):157-70.
70. Veeramachaneni R, Gu X, Herrera GA. Atypical Amyloidosis:Diagnostic Challenges and the Role of Immunoelectron Microscopy in Diagnosis. *Ultrastruct Pathol* . janv 2004;28(2):75-82.
71. Verga L, Morbini P, Palladini G, Obici L, Necchi V, Paulli M, et al. Amyloid Typing:Immunoelectron Microscopy. Dans:Picken Md, PhD, Fasn MM, Dogan, M.D., Ph.D. A, Herrera, M.D. GA, éditeurs. *Amyloid and Related Disorders* . Totowa, NJ:Humana Press;2012 . p. 249-60.
72. Foli A, Palladini G, Caporali R, Verga L, Morbini P, Obici L, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis:results of a prospective study in 62 patients. *Amyloid* . 1 juin 2011;18(sup1):80-2.
73. Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol* . 2020;143(4):312-21.

74. Loo D, Mollee PN, Renaut P, Hill MM. Proteomics in Molecular Diagnosis: Typing of Amyloidosis. *BioMed Res Int* . 2011;2011(1):754109.
75. Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol* . 16 juin 2020;143(4):312-21.
76. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA*. 11 mars 1983;249(10):1322-4.
77. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, Stocksclaeder M, Scharf RE. Amyloidosis and Bleeding: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Kidney Dis* . 1 juin 2006;47(6):947-55.
78. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* . 2015;168(2):207-18.
79. Gafni J, Sohar E. Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. *Am J Med Sci*. sept 1960;240:332-6.
80. Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci*. mai 1966;251(5):501-6.
81. Mulholland M, Doherty G. Complications in surgery. *Phila Lippincott Williams Wilkins*. 2005;735.
82. Gameraen IIV, Hazenberg BPC, Bijzet J, Rijswijk MHV. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* . 2006;54(6):2015-21.
83. Westermark P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. oct 1973;132(4):522-3.
84. 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* . 21 juin 2017;38(24):1905-8.
85. CIFARELLI PS, BENNETT MJ, ZAINO EC. Sjogren's Syndrome: A Case Report With An Additional Diagnostic Aid. *Arch Intern Med* . 1 mars 1966;117(3):429-31.
86. 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.

87. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Care Res* . 2008;59(5):714-20.
88. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Saïle R, Facon T, Bataille D, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. a prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum* . 1993;36(5):691-7.
89. 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* . 1 janv 2016;95(2):279-85.
90. Lecadet A, Bachmeyer C, Buob D, Cez A, Georgin-Lavialle S. Minor salivary gland biopsy is more effective than normal appearing skin biopsy for amyloid detection in systemic amyloidosis: A prospective monocentric study. *Eur J Intern Med* . 1 nov 2018;57:e20-1.
91. Georgin-Lavialle S, Savey L, Buob D, Bastard JP, Fellahi S, Karras A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev Med Interne*. févr 2023;44(2):62-71.
92. Swan N, Skinner M, O'Hara CJ. Bone Marrow Core Biopsy Specimens in AL (Primary) Amyloidosis: A Morphologic and Immunohistochemical Study of 100 Cases. *Am J Clin Pathol* . oct 2003;120(4):610-6.
93. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. janv 1995;32(1):45-59.
94. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int* . oct 1993;44(4):834-6.
95. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet* . juin 2016;387(10038):2641-54.
96. Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis* . 25 févr 2016;2(1):10-9.
97. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin N Am* . nov 2018;44(4):585-603.
98. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid* . sept 2017;24(3):162-6.

99. Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM, Glomerulonephritis A the members of the SR of. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest* . 2013;43(8):767-73.
100. Wakhlu A, Krisnani N, Hissaria P, Aggarwal A, Misra R. Prevalence of Secondary Amyloidosis in Asian North Indian Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*.
101. Oliveira-Silva C, Marques N, Pinho A, Poínhos R, Bergantim R, Nunes AT, et al. Lessons from Four Decades of Systemic Amyloidosis with Renal Involvement. *Nephron* . 20 avr 2023;147(3-4):158-69.
102. Kaaroud H, Harzallah A, Hajji M, Chargui S, Barbouch S, Turki S, et al. Renal Amyloidosis:Epidemiological, Clinical, and Laboratory Profile in Adults from One Nephrology Center. *Int J Nephrol* . 2022;2022(1):8493479.
103. Wisniowski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al. The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br J Haematol* . 2019;186(6):829-36.
104. Real De Asua D, Galvan JM, Filigghedu MT, Trujillo D, Costa R, Cadinanos J. Systemic AA amyloidosis:epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* . oct 2014;369.
105. Vasala M, Immonen K, Kautiainen H, Hakala M. More evidence of declining incidence of amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* . 1 nov 2010;39(6):461-5.
106. Magy-Bertrand N, Dupond JL, Mauny F, Dupond AS, Duchene F, Gil H, et al. Incidence of amyloidosis over 3 years:the AMYPRO study. *Clin Exp Rheumatol*. déc 2008;26(6):1074-8.
107. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* . 13 nov 2012;12(1):974.
108. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, et al. Systemic Amyloidosis in England:an epidemiological study. *Br J Haematol* . 2013;161(4):525-32.
109. 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* . 7 juin 2007;356(23):2361-71.
110. Bunker D, Gorevic P. AA Amyloidosis:Mount Sinai Experience, 1997-2012. *Mt Sinai J Med* . 11 déc 2012;79(6):749-56.

111. Okuda Y, Yamada T, Matsuura M, Takasugi K, Goto M. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid* . sept 2011;18(3):108-11.
112. Benditt EP, Hoffman JS, Eriksen N, Parmelee DC, Walsh KA. SAA, an apoprotein of HDL: its structure and function. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:183-9.
113. Sorić Hosman I, Kos I, Lamot L. Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker. *Front Immunol* . 19 févr 2021;11:631299.
114. Chambers RE, Hutton CW, Dieppe PA, Whicher JT. Comparative study of C reactive protein and serum amyloid A protein in experimental inflammation. *Ann Rheum Dis* . 1 oct 1991;50(10):677-9.
115. Watson G, See CG, Woo P. Use of somatic cell hybrids and fluorescence in situ hybridization to localize the functional serum amyloid A (SAA) genes to chromosome 11p15.4-p15.1 and the entire SAA superfamily to chromosome 11p15. *Genomics*. oct 1994;23(3):694-6.
116. Lu J, Yu Y, Zhu I, Cheng Y, Sun PD. Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci* . 8 avr 2014;111(14):5189-94.
117. Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B, Benson MD. Characterization of amyloid A protein in human secondary amyloidosis: the predominant deposition of serum amyloid A1. *Biochim Biophys Acta*. 25 janv 1995;1270(1):81-6.
118. Lin Y kai, Zhu P, Wang W sheng, Sun K. Serum amyloid A, a host-derived DAMP in pregnancy? *Front Immunol* . 5 août 2022;13.
119. Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 1998;5(4):262-5.
120. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-Independent Modifying Genetic Factors for Familial Mediterranean Fever.
121. van der Hilst JCH, Yamada T, Op den Camp HJM, van der Meer JWM, Drenth JPH, Simon A. Increased susceptibility of serum amyloid A 1.1 to degradation by MMP-1: potential explanation for higher risk of type AA amyloidosis. *Rheumatology* . 1 nov 2008;47(11):1651-4.
122. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: A critical overview. *Arthritis Care Res* . 15 oct 2009;61(10):1435-40.

123. Blank N, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Röcken C, Ho AD, et al. Risk factors for AA amyloidosis in Germany. *Amyloid* . mars 2015;22(1):1-7.
124. Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase serum amyloid A genes by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol*. févr 2004;59(2):152-8.
125. Edbrooke MR, Burt DW, Cheshire JK, Woo P. Identification of cis-acting sequences responsible for phorbol ester induction of human serum amyloid A gene expression via a nuclear factor kappaB-like transcription factor. *Mol Cell Biol*. mai 1989;9(5):1908-16.
126. Ray A, Ray BK. Serum amyloid A gene expression under acute-phase conditions involves participation of inducible C/EBP-beta and C/EBP-delta and their activation by phosphorylation. *Mol Cell Biol*. juin 1994;14(6):4324-32.
127. Ray BK, Ray A. Involvement of an SAF-like transcription factor in the activation of serum amyloid A gene in monocyte/macrophage cells by lipopolysaccharide. *Biochemistry*. 15 avr 1997;36(15):4662-8.
128. Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: Perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid* . mars 2012;19(1):5-14.
129. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, et al. Influence of Janus Kinase Inhibition on Interleukin 6-mediated Induction of Acute-phase Serum Amyloid A in Rheumatoid Synovium. *J Rheumatol* . 1 nov 2011;38(11):2309-17.
130. Sack GH. Serum amyloid A – a review. *Mol Med* . déc 2018;24(1):46.
131. Zinellu A, Mangoni AA. The potential role of serum amyloid A as biomarker of rheumatic diseases:a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* . 29 juin 2024;24(1):141.
132. Abouelasrar Salama S, Gouwy M, Van Damme J, Struyf S. The turning away of serum amyloid A biological activities and receptor usage. *Immunology* . 2021;163(2):115-27.
133. 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*. 1 juill 1994;180(1):203-9.
134. Mullan RH, Bresnihan B, Golden-Mason L, Markham T, O'Hara R, FitzGerald O, et al. Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix degradation in rheumatoid arthritis through an NF-kappaB-dependent signal transduction pathway. *Arthritis Rheum*. janv 2006;54(1):105-14.

135. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Nakamura M, et al. Serum amyloid A induces NLRP-3-mediated IL-1 $\beta$  secretion in neutrophils. *PloS One*. 2014;9(5):e96703.
136. He RL, Zhou J, Hanson CZ, Chen J, Cheng N, Ye RD. Serum amyloid A induces G-CSF expression and neutrophilia via Toll-like receptor 2. *Blood*. 8 janv 2009;113(2):429-37.
137. Hari-Dass R, Shah C, Meyer DJ, Raynes JG. Serum amyloid A protein binds to outer membrane protein A of gram-negative bacteria. *J Biol Chem*. 13 mai 2005;280(19):18562-7.
138. Shah C, Hari-Dass R, Raynes JG. Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. *Blood*. 1 sept 2006;108(5):1751-7.
139. Rose K, Long P, Shankar M, Ballard JD, Webb CF. Serum amyloid A protects murine macrophages from lethal toxin-mediated death. *Cell Immunol*. 2012;272(2):175-81.
140. Hirakura Y, Carreras I, Sipe JD, Kagan BL. Channel formation by serum amyloid A: a potential mechanism for amyloid pathogenesis and host defense. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2002;9(1):13-23.
141. Gong J, Wu J, Ikeh M, Tao L, Zhang Y, Bing J, et al. Antifungal Activity of Mammalian Serum Amyloid A1 against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 déc 2019;64(1):10.1128/aac.01975-19.
142. Lavie M, Voisset C, Vu-Dac N, Zurawski V, Duverlie G, Wychowski C, et al. Serum amyloid A has antiviral activity against hepatitis C virus by inhibiting virus entry in a cell culture system. *Hepatology*. 2006;44(6):1626-34.
143. Cai Z, Cai L, Jiang J, Chang KS, van der Westhuyzen DR, Luo G. Human serum amyloid A protein inhibits hepatitis C virus entry into cells. *J Virol*. juin 2007;81(11):6128-33.
144. Derebe MG, Zlatkov CM, Gattu S, Ruhn KA, Vaishnava S, Diehl GE, et al. Serum amyloid A is a retinol binding protein that transports retinol during bacterial infection. *eLife*. 29 juill 2014;3:e03206.
145. Sun L, Zhou H, Zhu Z, Yan Q, Wang L, Liang Q, et al. Ex vivo and in vitro effect of serum amyloid a in the induction of macrophage M2 markers and efferocytosis of apoptotic neutrophils. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 mai 2015;194(10):4891-900.
146. Li Y, Cai L, Wang H, Wu P, Gu W, Chen Y, et al. Pleiotropic regulation of macrophage polarization and tumorigenesis by formyl peptide receptor-2. *Oncogene*. 8 sept 2011;30(36):3887-99.

147. Anthony D, McQualter JL, Bishara M, Lim EX, Yatmaz S, Seow HJ, et al. SAA drives proinflammatory heterotypic macrophage differentiation in the lung via CSF-1R-dependent signaling. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* sept 2014;28(9):3867-77.
148. Gaiser AK, Bauer S, Ruez S, Holzmann K, Fändrich M, Syrovets T, et al. Serum Amyloid A1 Induces Classically Activated Macrophages: A Role for Enhanced Fibril Formation. *Front Immunol.* 30 juin 2021;12.
149. Tam SP, Kisilevsky R, Ancsin JB. Acute-phase-HDL remodeling by heparan sulfate generates a novel lipoprotein with exceptional cholesterol efflux activity from macrophages. *PloS One.* 2008;3(12):e3867.
150. Poitou C, Divoux A, Faty A, Tordjman J, Hugol D, Aissat A, et al. Role of serum amyloid A in adipocyte-macrophage cross talk and adipocyte cholesterol efflux. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2009;94(5):1810-7.
151. Kinkley SM, Bagshaw WLG, Tam SP, Kisilevsky R. The path of murine serum amyloid A through peritoneal macrophages. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* sept 2006;13(3):123-34.
152. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. A clue to serum amyloid A's principal function. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* juin 1992;66(6):778-85.
153. Hayat S, Raynes JG. Acute phase serum amyloid A protein increases high density lipoprotein binding to human peripheral blood mononuclear cells and an endothelial cell line. *Scand J Immunol.* févr 2000;51(2):141-6.
154. Tam SP, Flexman A, Hulme J, Kisilevsky R. Promoting export of macrophage cholesterol: the physiological role of a major acute-phase protein, serum amyloid A 2.1. *J Lipid Res.* sept 2002;43(9):1410-20.
155. Kisilevsky R, Tam SP. Macrophage cholesterol efflux and the active domains of serum amyloid A 2.1. *J Lipid Res.* déc 2003;44(12):2257-69.
156. Röcken C, Menard R, Bühling F, Vöckler S, Raynes J, Stix B, et al. Proteolysis of serum amyloid A and AA amyloid proteins by cysteine proteases: cathepsin B generates AA amyloid proteins and cathepsin L may prevent their formation. *Ann Rheum Dis.* juin 2005;64(6):808-15.
157. Kluge-beckerman B, Manaloor J, Liepnieks JJ. Binding, Trafficking and Accumulation of Serum Amyloid A in Peritoneal Macrophages. *Scand J Immunol.* 2001;53(4):393-400.

158. Westermark P, Sletten K, Eriksson M. Morphologic and chemical variation of the kidney lesions in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* nov 1979;41(5):427-31.
159. Westermark GT, Sletten K, Westermark P. Massive Vascular AA-Amyloidosis:A Histologically and Biochemically Distinctive Subtype of Reactive Systemic Amyloidosis. *Scand J Immunol.* 1989;30(5):605-13.
160. Banerjee S, Baur J, Daniel C, Pfeiffer PB, Hitzengerger M, Kuhn L, et al. Amyloid fibril structure from the vascular variant of systemic AA amyloidosis. *Nat Commun.* 25 nov 2022;13(1):7261.
161. Stix B, Kähne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Röcken C. Proteolysis of AA Amyloid Fibril Proteins by Matrix Metalloproteinases-1, -2, and -3. *Am J Pathol.* 1 août 2001;159(2):561-70.
162. Noborn F, Ancsin JB, Ubhayasekera W, Kisilevsky R, Li JP. Heparan Sulfate Dissociates Serum Amyloid A (SAA) from Acute-phase High-density Lipoprotein, Promoting SAA Aggregation. *J Biol Chem.* juill 2012;287(30):25669-77.
163. Ishii W, Liepnieks JJ, Yamada T, Benson MD, Kluve-Beckerman B. Human SAA1-derived amyloid deposition in cell culture:a consistent model utilizing human peripheral blood mononuclear cells and serum-free medium. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* juin 2013;20(2):61-71.
164. Lavie G, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Degradation of serum amyloid A protein by surface-associated enzymes of human blood monocytes. *J Exp Med.* 1 oct 1978;148(4):1020-31.
165. Cellular mechanism of fibril formation from serum amyloid A1 protein . .
166. Nyström SN, Westermark GT. AA-Amyloid is cleared by endogenous immunological mechanisms. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* sept 2012;19(3):138-45.
167. Maury CP, Teppo AM. Antibodies to amyloid A protein in rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 1988;8(3):107-11.
168. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis:a systematic review. *Amyloid.* 2 janv 2020;27(1):1-12.
169. Westermark P, Nilsson GT. Demonstration of amyloid protein AA in old museum specimens. *Arch Pathol Lab Med.* mars 1984;108(3):217-9.

170. Deshayes S, Aouba A, Grateau G, Geogin-Lavialle S. Infections and AA amyloidosis:An overview. *Int J Clin Pract* . 2021;75(6):e13966.
171. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients | *Postgraduate Medical Journal* | Oxford Academic . .
172. Erk O, Turfanda T, Uysal V. Frequency of Renal Amyloidosis Secondary to Tuberculosis. *Nephron* . 18 déc 2008;71(3):367.
173. Kennedy AC, Burton JA, Allison ME. Tuberculosis as a continuing cause of renal amyloidosis. *Br Med J*. 28 sept 1974;3(5934):795-7.
174. Rizvi SN, Gulati PD, Vaishnava H. Letter:Tuberculosis and renal amyloidosis. *Br Med J*. 14 déc 1974;4(5945):657.
175. Silva GEB, Costa RS, Dantas M. Secondary amyloidosis associated with tuberculosis in renal biopsy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(6):797.
176. Khellaf G, Benziane A, Kaci L, Benabadji M. AA renal amyloidosis:Clinical observations over 20 years. *Clin Nephrol*. mars 2022;97(3):167-72.
177. Mengistu M. Incidence of renal amyloidosis in adult Ethiopian tuberculosis patients. *East Afr Med J*. nov 1983;60(11):773-7.
178. Tsuji K, Arai H, Furusu A, Torigoe K, Tokuyama A, Muraya Y, et al. A case of membranoproliferative glomerulonephritis and AA amyloidosis complicated with pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *CEN Case Rep* . 1 mai 2015;4(1):24-30.
179. Aharon A, Langevitz P, Maran R, Blank-Porat D, Shtrasburg S, Livneh A. Reactive amyloidosis in a patient with *Mycobacterium simiae* pulmonary infection. *Respir Med* . janv 1998;92(1):123-4.
180. Ahsan N, Wheeler DE, Palmer BF. Leprosy-associated renal disease:case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 1995;5(8):1546-52.
181. Amyloidosis and leprosy. *Lancet Lond Engl*. 27 sept 1975;2(7935):589.
182. Secondary Amyloidosis in Lepromatous Leprosy:Possible Relationships of Diet and Environment:*Annals of Internal Medicine*:Vol 62, No 5 . .
183. Nakayama EE, Ura S, Negrão R, Soares V. Renal lesions in leprosy:A retrospective study of 199 autopsies. *Am J Kidney Dis* . juill 2001;38(1):26-30.
184. AUERBACH O, STEMMERMAN MG. RENAL AMYLOIDOSIS. *Arch Intern Med* . 1 oct 1944;74(4):244-53.

185. DAHLIN DC. Secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* . juill 1949;31(1):105-19.
186. Masterton G. Cardiovascular syphilis with amyloidosis and periods of alternating heart block. *Sex Transm Infect* . 1 sept 1965;41(3):181-5.
187. Briggs GW. Amyloidosis. *Ann Intern Med*. déc 1961;55:943-57.
188. Sander S. Whipple's Disease Associated with Amyloidosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* . 1964;61(4):530-6.
189. Niemczyk S, Filipowicz E, Wozniacki L, Grochowski J, Zaleski L, Grzejszczak A, et al. Renal amyloidosis in Whipple disease:a case report. *Cases J* . déc 2009;2(1):1-5.
190. Kramer LC, Manschot TAJM, Barendregt JNM, Smit JM. Whipple's disease:often a late diagnosis and a rare cause of nephropathy. *NDT Plus* . 1 févr 2009;2(1):55-8.
191. Rocha S, Lobato L, Carvalho MJ, Malheiro J, Vizcaíno R, Rodrigues A, et al. Renal transplantation in AA amyloidosis associated with Whipple's disease. *Amyloid* . déc 2011;18(4):240-4.
192. Kuhlback B, Wegelius O. Secondary amyloidosis;a study of clinical and pathological findings. *Acta Med Scand*. déc 1966;180(6):737-45.
193. Mazzocchi L, Disdier P, Harlé JR, Casanova P, Verrot D, Dussol B, et al. [Secondary amyloidosis, a late complication of orthopedic surgery]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 14 nov 1992;21(38):1823.
194. Hornbaker S, Brungardt G, Dunn M. An apparent cure of secondary amyloidosis due to osteomyelitis. *Arch Intern Med*. janv 1986;146(1):191-2.
195. James PD, Owor R. Systemic amyloidosis in Uganda. An autopsy study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1975;69(5-6):480-3.
196. Mody G, Bowen R, Meyers OL. Amyloidosis at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 14 juill 1984;66(2):47-9.
197. Hassen M, Bates W, Moosa MR. Pattern of renal amyloidosis in South Africa. *BMC Nephrol*. 9 nov 2019;20(1):406.
198. 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.
199. Gedda PO. On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand*. 1955;150(6):443-52.

200. Tsuchiya Y, Ubara Y, Suwabe T, Nomura K, Sumida K, Hiramatsu R, et al. AA-amyloidosis in autosomal dominant polycystic kidney disease caused by chronic cyst infections lasting for 30 years. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2013;52(7):791-4.
201. Punia RS, Dhingra N, Mohan H, D'Cruz S. Amyloidosis secondary to xanthogranulomatous pyelonephritis:a rare association. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* juill 2010;21(4):720-3.
202. Herbert MA, Milford DV, Silove ED, Raafat F. Secondary amyloidosis from long-standing bacterial endocarditis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* févr 1995;9(1):33-5.
203. Omer HO, Wahab SMA. Secondary amyloidosis due to *Schistosoma mansoni* infection. *Br Med J.* 14 févr 1976;1(6006):375-7.
204. The nephrotic syndrome in the Sudan with special reference to schistosomal nephropathy. A preliminary morphological study:*Annals of Tropical Medicine & Parasitology:Vol 72, No 4 . .*
205. Gold CH. Hepatic and renal amyloidosis in association with schistosomiasis. A case report. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 29 avr 1978;53(17):681-2.
206. Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noël LH, Beaufils H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis:a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol.* 1 déc 2007;38(12):1798-809.
207. Kaaroud H, Ben Moussa F, Béji S, Kheder A, Ben Maïz H. [Renal amyloidosis secondary to hydatid cyst of the liver. Clinical remission after surgical excision]. *Nephrologie.* 2002;23(5):213-7.
208. Altiparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ON. Secondary renal involvement in human cystic echinococcosis:a review of the literature and report of another case. *Ann Trop Med Parasitol.* oct 2002;96(7):745-8.
209. Rhodes KM. Amyloidosis in Vanuatu. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 avr 1987;81(2):297-8.
210. Westermarck P, Westermarck GT. Reflections on amyloidosis in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 27 nov 2008;363(1510):3701-5.
211. Nayak HK, Daga MK, Garg S kumar, Sinha N kumar, Kumar R, Mohanty PK, et al. A rare case of reversible acquired AA-type renal amyloidosis in a chronic filariasis patient receiving antifilarial therapy. *Clin Exp Nephrol.* août 2011;15(4):591-5.

212. de Vallière S, Mary C, Joneberg JE, Rotman S, Bullani R, Greub G, et al. AA-amyloidosis caused by visceral leishmaniasis in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Am J Trop Med Hyg.* août 2009;81(2):209-12.
213. Atta MG, Choi MJ, Longenecker JC, Haymart M, Wu J, Nagajothi N, et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med.* nov 2005;118(11):1288.e21-1288.e26.
214. Jung O, Haack HS, Buettner M, Betz C, Stephan C, Gruetzmacher P, et al. Renal AA-amyloidosis in intravenous drug users – a role for HIV-infection? *BMC Nephrol.* 21 nov 2012;13(1):151.
215. Newey C, Odedra BJ, Standish RA, Furali R, Edwards SG, Miller RF. Renal and gastrointestinal amyloidosis in an HIV-infected injection drug user. *Int J STD AIDS.* mai 2007;18(5):357-8.
216. Cozzi PJ, Abu-Jawdeh GM, Green RM, Green D. Amyloidosis in Association with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 1 janv 1992;14(1):189-91.
217. Vali PS, Ismal K, Gowrishankar S, Sahay M. Renal disease in human immunodeficiency virus — Not just HIV-associated nephropathy. *Indian J Nephrol.* -- ;22(2):98-102.
218. Saha A, Theis JD, Vrana JA, Dubey NK, Batra VV, Sethi S. AA amyloidosis associated with hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant.* 1 juill 2011;26(7):2407-12.
219. Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: a single center experience. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* juin 2011;18 Suppl 1:226-8.
220. Kaltenis P, Mudienienė V, Maknavicius S, Seinis D. Renal amyloidosis in a child with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* mai 2008;23(5):831-4.
221. Patel D, Agarwal R, Dhooria S, Hedge U, Patel H, Singh Sehgal I. Amyloidosis secondary to chronic pulmonary aspergillosis: Case report and a systematic review of literature. *J Mycol Médicale.* 1 déc 2019;29(4):372-4.
222. Bal A, Agarwal AN, Das A, Suri V, Varma SC. Chronic necrotising pulmonary aspergillosis in a marijuana addict: a new cause of amyloidosis. *Pathology (Phila).* févr 2010;42(2):197-200.
223. Winter JH, Milroy R, Stevenson RD, Hunter J. Secondary amyloidosis in association with *Aspergillus* lung disease. *Br J Dis Chest.* 1 janv 1986;80:400-3.

224. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presenting as nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis: Case report and systematic review of the literature. *Lung India* . août 2018;35(4):332.
225. Brownstein MH, Helwig EB. Secondary systemic amyloidosis: analysis of underlying disorders. *South Med J*. avr 1971;64(4):491-6.
226. Symmers WS. Letter: Amyloidosis complicating actinomycosis. *Br Med J*. 17 nov 1973;4(5889):423-4.
227. Berns JS, Rapalino O, Fenves AZ, El Khoury JB, Klepeis VE, Anahtar MN. Case 11-2020: A 37-Year-Old Man with Facial Droop, Dysarthria, and Kidney Failure. Cabot RC, Rosenberg ES, Pierce VM, Dudzinski DM, Baggett MV, Sgroi DC, et al., éditeurs. *N Engl J Med* . 9 avr 2020;382(15):1457-66.
228. Neugarten J, Gallo GR, Buxbaum J, Katz LA, Rubenstein J, Baldwin DS. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers (« skin poppers' amyloidosis »). *Am J Med*. oct 1986;81(4):635-40.
229. Miranda BH, Connolly JO, Burns AP. Secondary amyloidosis in a needle phobic intravenous drug user. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. sept 2007;14(3):255-8.
230. Scholes J, Derosena R, Appel GB, Jao W, Boyd MT, Pirani CL. Amyloidosis in chronic heroin addicts with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*. juill 1979;91(1):26-9.
231. Connolly JO, Gillmore JD, Lachmann HJ, Davenport A, Hawkins PN, Woolfson RG. Renal amyloidosis in intravenous drug users. *QJM* . 6 sept 2006;99(11):737-42.
232. Manner I, Sagedal S, Røger M, Os I. Renal amyloidosis in intravenous heroin addicts with nephrotic syndrome and renal failure. *Clin Nephrol* . 1 sept 2009;72(09):224-8.
233. Sethi S. The Changing Spectrum of Heroin-Associated Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 6 juill 2018;13(7):975-6.
234. Cengiz K. Uncommon aetiology in renal amyloidosis. *Acta Clin Belg*. 2005;60(3):109-13.
235. Newman W, Jacobson AS. Paraplegia and secondary amyloidosis; report of six cases. *Am J Med*. août 1953;15(2):216-22.
236. Thompson CE, Rice ML. Secondary amyloidosis in spinal cord injury. *Ann Intern Med*. déc 1949;31(6):1057-65, illust.

237. Dietrick RB, Russi S. TABULATION AND REVIEW OF AUTOPSY FINDINGS IN FIFTY-FIVE PARAPLEGICS. *J Am Med Assoc* . 4 janv 1958;166(1):41-4.
238. Dalton JJ, Hackler RH, Bunts RC. AMYLOIDOSIS IN THE PARAPLEGIC;INCIDENCE AND SIGNIFICANCE. *J Urol*. mai 1965;93:553-5.
239. Goldsmith DJ, Roberts IS, Short CD, Mallick NP. Complete clinical remission and subsequent relapse of bronchiectasis-related (AA) amyloid induced nephrotic syndrome. *Nephron*. 1996;74(3):572-6.
240. Youakim C, Cottin V, Juillard L, Fouque D, MacGregor B, Cordier JF. Amylose rénale AA secondaire à des broncheectasies. *Rev Mal Respir* . 1 sept 2004;21(4, Part 1):821-4.
241. Akçay Ş, Akman B, Özdemir H, Öner Eyüboğlu F, Karacan Ö, Özdemir N. Bronchiectasis-Related Amyloidosis as a Cause of Chronic Renal Failure. *Ren Fail* . 1 janv 2002;24(6):815-23.
242. Stankovic Stojanovic K, Hubert D, Leroy S, Dominique S, Grenet D, Colombat M, et al. Cystic fibrosis and AA amyloidosis:a survey in the French cystic fibrosis network. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. déc 2014;21(4):231-7.
243. Castile R, Shwachman H, Travis W, Hadley CA, Warwick W, Missmahl HP. Amyloidosis as a complication of cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1960. juill 1985;139(7):728-32.
244. Mc Laughlin AM, Crotty TB, Egan JJ, Watson AJ, Gallagher CG. Amyloidosis in cystic fibrosis:a case series. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janv 2006;5(1):59-61.
245. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël LH, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis:diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2009;4(5):921-8.
246. Firinu D, Serusi L, Lorrain MM, Grande M, Murgia G, Barca MP, et al. Systemic reactive (AA) amyloidosis in the course of common variable immunodeficiency. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. juin 2011;18 Suppl 1:214-6.
247. Gonzalo-Garijo MA, Sánchez-Vega S, Pérez-Calderón R, Pérez-Rangel I, Corrales-Vargas S, Fernández de Mera JJ, et al. Renal amyloidosis in a patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease) and bronchiectasis. *J Clin Immunol*. janv 2014;34(1):119-22.
248. Shiomura T, Ishida Y, Matsumoto N, Sasaki K, Ishihara T, Miwa S. A case of generalized amyloidosis associated with cyclic neutropenia. *Blood*. sept 1979;54(3):628-35.

249. De Seigneux R, Kanfer A, Terrioux P, Sraer JD, Whitworth JA. Letter:Renal amyloidosis in chronic granulomatous disease. *Br Med J*. 26 oct 1974;4(5938):230.
250. González Sanchidrián S, Davin Carrero E, Gallego Domínguez S. AA amyloidosis associated with recurrent infections in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Med Clin (Barc)*. 20 sept 2017;149(6):274-5.
251. Rawat A, Singh S, Sharma D, Suri D, Rajwanshi A, Etzioni A. Amyloidosis in a child with leucocyte adhesion deficiency type-1:an unusual association. *Indian J Pediatr*. déc 2011;78(12):1546-8.
252. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* . nov 2012;12(1):14-7.
253. GeorGIN-Lavialle S. Syndromes auto-inflammatoires d'origine génétique. Dans:Diagnostics difficiles en médecine interne. 4ème. Paris:MALOINE;2018.
254. Zhang C, Peng J, Liu Z, Zhou Q. Kidney Involvement in Autoinflammatory Diseases. *Kidney Dis* . 28 févr 2023;9(3):157-72.
255. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. juin 2011;13(6):487-98.
256. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—A review. *Genet Med* . juin 2011;13(6):487-98.
257. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther* . 30 juill 2016;18(1):175.
258. Group TFS. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey:Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* . janv 2005;84(1):1.
259. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2009;61(10):1447-53.
260. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. sept 1997;17(1):25-31.
261. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infevers:an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat*. sept 2004;24(3):194-8.
262. Delibaş A, Oner A, Balci B, Demircin G, Bulbul M, Bek K, et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol*. 2005;25(5):434-40.

263. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever:evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet EJHG*. avr 1999;7(3):287-92.
264. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis*. févr 2001;60(2):146-9.
265. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis--phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*. 2003;16(3):431-4.
266. Kone-Paut I, Hentgen V, Guillaume-Czitrom S, Compeyrot-Lacassagne S, Tran TA, Toutou I. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. *Rheumatology* . 1 juill 2009;48(7):840-2.
267. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, Amselem S, Jéru I. Familial Mediterranean Fever in Heterozygotes:Are We Able to Accurately Diagnose the Disease in Very Young Children? *Arthritis Rheum* . juin 2013;65(6):1654-62.
268. Familial mediterranean fever with a single MEFV mutation:Where is the second hit?;
269. Dumont A, Vergneault H, Ardois S, Boursier G, Lacout C, Aknouche Z, et al. Characteristics and outcomes of adult patients with familial Mediterranean fever:Comparison of patients with one versus two pathogenic exon 10 MEFV mutations. *Joint Bone Spine* . 1 juill 2025;92(4):105850.
270. Giancane G, Haar NMT, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* . 1 avr 2015;74(4):635-41.
271. Georgin-Lavialle S, Boffa JJ, Cuisset L, Grateau G, Monfort JB, Savey L, et al. PNDS « Fièvre Méditerranéenne Familiale». 2022;
272. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* . 1 juin 2006;45(6):746-50.
273. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Bénard S, Saadoun D, Georgin-Lavialle S. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol* . 12 avr 2019;10.
274. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*. 10 janv 2012;491(2):260-3.

275. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* avr 2003;48(4):1149-55.
276. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol.* juin 2004;31(6):1139-42.
277. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the Prevention and Treatment of the Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* . 17 avr 1986;314(16):1001-5.
278. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* . avr 2016;75(4):644-51.
279. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* . 31 oct 1974;291(18):934-7.
280. Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial Mediterranean Fever: Risk Factors, Causes of Death, and Prognosis in the Colchicine Era. *Medicine (Baltimore)* . mai 2012;91(3):131.
281. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2014;53(4):741-5.
282. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine Treatment of Aa Amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* . 1994;37(12):1804-11.
283. ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron K, Brogan P, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Pediatr Rheumatol* . 28 sept 2015;13(1):P133.
284. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4 Suppl 67):S77-86.
285. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol.* févr 2019;38(2):577-81.

286. Sarabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome:challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(7):827-35.
287. Orphanet. *Maladie auto-inflammatoire associée à NLRP3.* Paris: INSERM; 2024.
288. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene:epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):495-9.
289. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes:guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-65.
290. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation:the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2009;124(6):1141-9;quiz 1150-1.
291. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol .* août 2017;31(4):596-609.
292. Quartier P, Rodrigues F, Georgin-Lavialle S. Cryopyrinopathies. *Rev Médecine Interne .* avr 2018;39(4):287-96.
293. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood.* 1 avr 2004;103(7):2809-15.
294. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID):a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* déc 2002;46(12):3340-8.
295. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 $\beta$  Inhibition. *N Engl J Med .* 10 août 2006;355(6):581-92.
296. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome:results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* nov 2011;63(11):3625-32.

297. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron KS, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* . juill 2022;81(7):907-21.
298. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. févr 2003;4(2):95-104.
299. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. nov 2001;29(3):301-5.
300. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. mars 2012;167(3):382-90.
301. Kuemmerle-Deschner J. CAPS - pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol* . juill 2015;37(4):377-85.
302. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. févr 2004;50(2):607-12.
303. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;66:57-68.
304. Rodrigues F, Cuisset L, Cador-Rousseau B, Giurgea I, Neven B, Buob D, et al. AA amyloidosis complicating cryopyrin-associated periodic syndrome: a study of 86 cases including 23 French patients and systematic review. *Rheumatology* . 28 nov 2022;61(12):4827-34.
305. Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(10):1083-92.
306. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* . déc 2014;73(12):2160-7.
307. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor,

TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Cell* . 2 avr 1999;97(1):133-44.

308. Rebelo SL, Bainbridge SE, Amel-Kashipaz MR, Radford PM, Powell RJ, Todd I, et al. Modeling of tumor necrosis factor receptor superfamily 1A mutants associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome indicates misfolding consistent with abnormal function. *Arthritis Rheum*. août 2006;54(8):2674-87.

309. TNFRSF1A | gnomAD v4.1.0 | gnomAD . .

310. Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, Bani D, Zanni ED, Omenetti A, et al. Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* . 1 juin 2013;72(6):1044-52.

311. Hua Y, Shen M, McDonald C, Yao Q. Autophagy dysfunction in autoinflammatory diseases. *J Autoimmun* . 1 mars 2018;88:11-20.

312. Georjin-Lavialle S, Kone-Paut I, Delaleu J, Sarrabay G, Grateau G, Touitou I, et al. La fièvre récurrente liée au récepteur 1 du TNF ( TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS). *Rev Médecine Interne* . avr 2018;39(4):256-64.

313. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghill PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med*. 1982;51(204):469-80.

314. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, Mcdermott EM, et al. The TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS):Emerging Concepts of an Autoinflammatory Disorder. *Medicine (Baltimore)* . sept 2002;81(5):349.

315. Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, et al. Clinical and Genetic Features of Patients With TNFRSF1A Variants in Japan:Findings of a Nationwide Survey. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. nov 2016;68(11):2760-71.

316. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, Savey L, Rivière E, Silva NM, et al. Tumour necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)-related AA amyloidosis:a national case series and systematic review. *Rheumatology* . 1 déc 2021;60(12):5775-84.

317. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor–associated periodic syndrome:A prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* . 2012;64(3):908-13.

318. Brizi MG, Galeazzi M, Lucherini OM, Cantarini L, Cimaz R. Successful Treatment of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Periodic Syndrome With Canakinumab. *Ann Intern Med* . 19 juin 2012;156(12):907-8.

319. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS):an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* . 1 janv 2017;76(1):173-8.
320. ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency:A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol* . 2016;68(11):2795-805.
321. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol Orlando Fla*. juin 2013;147(3):197-206.
322. Akula MK, Shi M, Jiang Z, Foster CE, Miao D, Li AS, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol*. août 2016;17(8):922-9.
323. Stoffels M, Jongekrijg J, Remijn T, Kok N, van der Meer JWM, Simon A. TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatology* . 1 févr 2015;54(2):363-8.
324. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. juin 1999;22(2):175-7.
325. Simon A, Kremer HPH, Wevers RA, Scheffer H, De Jong JG, Van Der Meer JWM, et al. Mevalonate kinase deficiency:Evidence for a phenotypic continuum. *Neurology*. 23 mars 2004;62(6):994-7.
326. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. nov 2008;87(6):301-10.
327. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, de Sain-van der Velden MGM, Waterham HR, van Gijn ME, Frenkel J. Diagnostic Value of Urinary Mevalonic Acid Excretion in Patients with a Clinical Suspicion of Mevalonate Kinase Deficiency (MKD). *JIMD Rep*. 2016;27:33-8.
328. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2007;46(10):1597-600.
329. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* . 1 oct 2012;71(10):1599-605.

330. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis:response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. juill 1991;70(4):246-56.
331. Real de Asúa D, Costa R, Contreras MM, Gutiérrez Á, Filigghedu MT, Armas M. Clinical characteristics of the patients with systemic amyloidosis in 2000-2010. *Rev Clin Esp*. mai 2013;213(4):186-93.
332. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, Ocakoglu G, Vuruskan BA, Yildiz A, et al. Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* . 1 nov 2017;57(6):535-44.
333. Schwarz C, Georgin-Lavialle S, Lombardi Y, Marion O, Jambon F, Legendre C, et al. Kidney Transplantation in Patients With AA Amyloidosis:Outcomes in a French Multicenter Cohort. *Am J Kidney Dis* . mars 2024;83(3):329-39.
334. Kofman T, Grimbert P, Canouï-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* . nov 2011;11(11):2423-31.
335. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Polyarthrite rhumatoïde. Dans : "Rhumatologie". 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016.
336. Roudier J, Balandraud N, Mugnier B, Guis S, Reviron D, Roudier C, et al. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. *Joint Bone Spine*. 1 avr 2005;
337. Karam S, Haidous M, Royal V, Leung N. Renal AA amyloidosis:presentation, diagnosis, and current therapeutic options:a review. *Kidney Int* . 1 mars 2023;103(3):473-84.
338. Potyšová Z, Merta M, Tesař V, Jančová E, Honsová E, Ryšavá R. Renal AA amyloidosis:survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* . déc 2009;41(4):941-5.
339. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Törnroth T, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* . janv 2008;15(4):262-8.
340. Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M, Cañete JD, Muñoz-Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis:a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum*. janv 2001;44(1):66-72.
341. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 1999;38(6):499-503.

342. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 1986;45(8):663-7.
343. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract.* 2004;96(4):c107-114.
344. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4):518-22.
345. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis:an update. *Aust Fam Physician.* nov 2013;42(11):780-4.
346. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis:etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 5 août 2019;7(1):1-16.
347. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Spondyloarthrite inflammatoire. Dans : "Rhumatologie". 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016.
348. Dönmez S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Aydoğdu E, Inman R. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* juill 2013;33(7):1725-9.
349. Ben Taarit C, Ajlani H, Ben Moussa F, Ben Abdallah T, Ben Maïz H, Khedher A. [Renal involvement in ankylosing spondylitis:concerning 210 cases]. *Rev Med Interne.* déc 2005;26(12):966-9.
350. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis:review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):524-30.
351. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* mars 1993;52(3):174-6.
352. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the Occurrence of Renal Complications Among Persons With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res.* mars 2014;66(3):440-5.
353. Gottenberg J, 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.* juill 2003;48(7):2019-24.
354. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary

amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med.* mai 2005;118(5):552-6.

355. Esatoglu SN, Hatemi G, Ugurlu S, Gokturk A, Tascilar K, Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy:A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)* . août 2017;96(34):e7859.

356. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Arthropathie microcristalline. Dans : \*Rhumatologie\*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016

357. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. déc 1960;39:405-67.

358. Levo Y, Shalev O, Rosenmann E, Eliakim M. Gout and amyloidosis. *Ann Rheum Dis* . 1 déc 1980;39(6):589-91.

359. Rubinow A, Sonnenblick M. Amyloidosis secondary to polyarticular gout. *Arthritis Rheum.* nov 1981;24(11):1425-7.

360. Lens XM, Roselló R, Montoliu J, Solé M, Darnell A, Rotés J, et al. Amyloidosis secondary to gout. *J Rheumatol.* oct 1985;12(5):1024-6.

361. Jacobelli S, Vial S, Rosenberg H, Benson MD, Scheinberg MA. Amyloidosis secondary to gout. Identification with a monoclonal antibody to amyloid protein A. *Clin Rheumatol.* déc 1988;7(4):534-7.

362. Vernerová Z, Rychlík I, Brunerová L, Dvorská L, Pavelková A, Sebesta I. An unusual cause of renal amyloidosis secondary to gout:the first description of familial occurrence. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2006;25(9-11):1305-8.

363. Azzam A, Balasubramaniam R, Safa S, McIvor C, Mollee P. Malabsorption Secondary to Gout-Induced Amyloidosis. *ACG Case Rep J.* 2017;4:e32.

364. Gromova MA, Tsurko VV. Gout and AA-Amyloidosis:A Case-Based Review. *Mediterr J Rheumatol* . 2021;31(4):74.

365. Orchard GE. Gout With Associated Cutaneous AA Amyloidosis:A Case Report and Review of the Literature. *Br J Biomed Sci* . 13 juin 2023;80:11442.

366. Yilmaz F, Acikalin MF, Kasifoglu T. Amyloid A amyloidosis on medullary sponge kidney in a 28-year-old male with gout:A case report and literature review. *Int J Rheum Dis* . févr 2023;26(2):379-82.

367. Ter Borg EJ, Wegewijs MA, de Bruin P. Gout and AA Amyloidosis: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. juin 2017;23(4):233-4.
368. Gumá M, Bayés B, Bonet J, Olivé A. Gout and secondary amyloid. *Clin Rheumatol*. 1999;18(1):54-5.
369. Rech JS, Quirin N, Buob D, Georgin-Lavialle S, Grateau G, Cazorla C. AA amyloidosis of unknown origin in New-Caledonia with focus on the association with gout: a consecutive case series of 20 patients. *Amyloid*. mars 2022;29(1):68-9.
370. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 1995;54(7):587-90.
371. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol*. déc 1997;7(4):221-5.
372. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. juill 2014;13(7):708-22.
373. Fauter M, Gerfaud-Valentin M, Delplanque M, Georgin-Lavialle S, Sève P, Jamilloux Y. Complications de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. 1 mars 2020;41(3):168-79.
374. De Matteis A, Bindoli S, De Benedetti F, Carmona L, Fautrel B, Mitrovic S. Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease are the same disease: evidence from systematic reviews and meta-analyses informing the 2023 EULAR/PRES recommendations for the diagnosis and management of Still's disease. *Ann Rheum Dis*. déc 2024;83(12):1748-61.
375. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. 1 mai 2015;36(5):319-27.
376. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2014;93(2):91-9.
377. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's Disease: Manifestations, Disease Course, and Outcome in 62 Patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 1991;70(2):118.

378. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease:a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care Lond Engl*. 11 avr 2018;22(1):88.
379. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, Fautrel BJ, Benyamine A, Daniel L, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease:About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum* . févr 2020;50(1):156-65.
380. Benito P, Fernández I, Pérez-Carral JR, Fernández-Pello S, Cruceyra G, Menéndez CL. Secondary bladder amyloidosis:a new case report. *Arch Esp Urol*. sept 2012;65(7):699-702.
381. inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf . .
382. Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, Tejedor Alonso S, Mora De Miguel F, Minguez Perez M. Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease:A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *J Crohns Colitis* . oct 2016;10(10):1245-53.
383. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* . 1 févr 2016;10(2):226-35.
384. Greenstein AJ, Sachar DB, Nannan Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and Inflammatory Bowel Disease A 50-Year Experience with 25 Patients:*Medicine (Baltimore)* . sept 1992;71(5):261-70.
385. Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, Gibbs SDJ, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis. *Dig Dis Sci*. juin 2013;58(6):1689-97.
386. Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia Rheumatica. *Ann Intern Med* . 2 mai 2017;166(9):ITC65-80.
387. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet* . oct 2017;390(10103):1700-12.
388. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica:two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2004;33(5):289-93.
389. Javaid MM, Kamalanathan M, Kon SP. Rapid development of renal failure secondary to AA-type amyloidosis in a patient with polymyalgia rheumatica. *J Ren Care*. déc 2010;36(4):199-202.

390. Legault K, Shroff A, Crowther M, Khalidi N. Amyloidosis and giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* avr 2012;39(4):878-80.
391. Stebbing J, Buetens O, Hellmann D, Stone J. Secondary amyloidosis associated with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* déc 1999;26(12):2698-700.
392. Strasser F, Hailemariam S, Weinreich T, Speich R, Salomon F. Giant cell arteritis « causing » AA-amyloidosis with rapid renal failure. *Schweiz Med Wochenschr.* 28 oct 2000;130(43):1606-9.
393. Van De Ginste L, Dendooven A, Van Dorpe J, Delanghe JR, Vanmassenhove J, Speeckaert MM. A rare presentation of kidney failure in a patient with giant cell arteritis:case report and review of literature. *Acta Clin Belg.* 2 nov 2021;76(6):496-9.
394. Yoshida S, Matsumoto H, Temmoku J, Shakespear N, Kiko Y, Kikuchi K, et al. Case report:Rapid development of amyloid A amyloidosis in temporal arteritis with SAA1.3 allele;An unusual case of intestinal amyloidosis secondary to temporal arteritis. *Front Immunol.* 21 mars 2023;14.
395. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. Behçet's syndrome:one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2024;42(10):1999-2007.
396. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 12 avr 2012;7(1):20.
397. Karatemiz G, Esatoglu SN, Gurcan M, Ozguler Y, Yurdakul S, Hamuryudan V, et al. Frequency of AA amyloidosis has decreased in Behçet's syndrome:a retrospective study with long-term follow-up and a systematic review:Amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology.* 1 janv 2023;62(1):9-18.
398. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* déc 1984;43(6):783-9.
399. Dictor M, Hasserijs R. Systemic Amyloidosis and Non-Hematologic Malignancy in a Large Autopsy Series. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* 1981;89A(1-6):411-6.
400. Azzopardi JG, Lehner T. Systemic amyloidosis and malignant disease. *J Clin Pathol.* nov 1966;19(6):539-48.
401. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* déc 2018;18(12):773-89.
402. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 24 juill 2008;454(7203):436-44.

403. Miki S, Iwano M, Miki Y, Yamamoto M, Tang B, Yokokawa K, et al. Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas. *FEBS Lett.* 3 juill 1989;250(2):607-10.
404. Biaoxue R, Hua L, Wenlong G, Shuanying Y. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer:a meta-analysis based on nine studies. *BMC Cancer.* 3 nov 2016;16(1):836.
405. Paydas S, Soydas B, Paydas S, Balal M, Erdogan S, Tuncer I. Different glomerulopathies accompanying non-small-cell lung cancer. *Mt Sinai J Med N Y.* juill 2005;72(4):279-81.
406. Gueutin V, Langlois AL, Shehwaro N, Elharraqui R, Rouvier P, Izzedine H. Nephrotic Syndrome Associated with Lung Cancer:A Rare Case of Malignancy Associated with AA Amyloidosis. *Case Rep Nephrol.* 2013;2013:831903.
407. Meyrier A, Makdassi R, Breau JL, Amouroux J, Mougnot B. [AA amylosis and the nephrotic syndrome complicating a pulmonary epidermoid carcinoma]. *Nephrologie.* 1985;6(4):191-2.
408. Garthwaite EA, Sellars L, Bhandari S. Carcinoma of the bronchus presenting as renal failure secondary to amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2003;18(5):1031;author reply 1032.
409. Sung HJ, Ahn JM, Yoon YH, Rhim TY, Park CS, Park JY, et al. Identification and validation of SAA as a potential lung cancer biomarker and its involvement in metastatic pathogenesis of lung cancer. *J Proteome Res.* 4 mars 2011;10(3):1383-95.
410. Cocco E, Bellone S, El-Sahwi K, Cargnelutti M, Buza N, Tavassoli FA, et al. Serum amyloid A:A novel biomarker for endometrial cancer. *Cancer .* 15 févr 2010;116(4):843-51.
411. Urieli-Shoval S, Finci-Yeheskel Z, Dishon S, Galinsky D, Linke RP, Ariel I, et al. Expression of serum amyloid a in human ovarian epithelial tumors:implication for a role in ovarian tumorigenesis. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* nov 2010;58(11):1015-23.
412. Motoyama T, Honma T, Watanabe H, Honma S, Kumanishi T, Abe S. Interleukin 6-producing malignant mesothelioma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1993;64(6):367-72.
413. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 19 mars 2010;140(6):883-99.

414. Husby G, Marhaug G, Sletten K. Amyloid A in systemic amyloidosis associated with cancer. *Cancer Res.* avr 1982;42(4):1600-3.
415. Jaakkola H, Törnroth T, Groop PH, Honkanen E. Renal failure and nephrotic syndrome associated with gastrointestinal stromal tumour (GIST)-a rare cause of AA amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juill 2001;16(7):1517-8.
416. Overstreet K, Barone RM, Robin HS. Secondary amyloidosis and gastrointestinal stromal tumors. A case report and discussion of pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* avr 2003;127(4):470-3.
417. Huzmeli C, Candan F, Bağcı G, Alaygut D, Bağcı B, Yildiz E, et al. Evaluation of 61 Secondary Amyloidosis Patients:A Single-Center Experience from Turkey. *Journl Clin Anal Med.* 30 mars 2016;Cilt 7.
418. Usha, Singh G, Prakash J, Kapoor R, Rai S, Sinha D. Clinicopathological Study of Renal Amyloidosis. *JK Sci J Med Educ Res.* 1 janv 2006;8.
419. Looi LM. Intratumour amyloidosis in Malaysians:an immunohistochemical study. *Ann Acad Med Singapore.* janv 1986;15(1):52-6.
420. Janot MS, Kersting S, Chromik AM, Tannapfel A, Uhl W. [Amyloidosis of the small intestine following whipple operation is a rare cause of chronic ileus and has to be considered as differential diagnosis]. *Zentralbl Chir.* août 2010;135(4):345-9.
421. Onishi S, Hojo N, Sakai I, Matsumoto T, Watanabe A, Miyazaki T, et al. Secondary amyloidosis and eosinophilia in a patient with uterine leiomyosarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* oct 2005;35(10):617-21.
422. Agha I, Mahoney R, Beardslee M, Liapis H, Cowart RG, Juknevicus I. Systemic amyloidosis associated with pleomorphic sarcoma of the spleen and remission of nephrotic syndrome after removal of the tumor. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* août 2002;40(2):411-5.
423. Chiaramonte MF, Lee D, Abruzzo LV, Heyman M, Bass BL. Retroperitoneal follicular dendritic cell sarcoma presenting as secondary amyloidosis. *Surgery.* juill 2001;130(1):109-11.
424. Manwani R, Wrench D, Wechalekar A, Lachmann H. Successful treatment of systemic AA amyloidosis associated with underlying Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* sept 2018;182(5):619.
425. Thavaraj V, Dawar R, Arya LS. Renal amyloidosis in a child with Hodgkin disease. *Indian Pediatr.* juill 2002;39(7):677-80.

426. Bienia A, Radwan P, Pokora J, Schabowski J. [A case of secondary amyloidosis in Hodgkin's disease]. *Pol Tyg Lek Wars Pol* 1960. mai 1996;51(19-22):297-8.
427. Kilburn KH. Secondary amyloidosis and hepatic failure in Hodgkin's disease. *Am J Med.* avr 1958;24(4):654-8.
428. Matsuoka F, Kiriu T, Kaisho S, Nishii M, Dokuni R, Mizuguchi T, et al. Co-occurrence of Primary Tracheal Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Pulmonary AA Amyloidosis:A Unique Case Report. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1 nov 2024;
429. Pamuk GE, Demir M, Orüm H, Turgut B, Ozyilmaz F, Tekgündüz E. Secondary amyloidosis causing nephrotic syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma:quite a rare diagnosis. *Clin Lab Haematol.* août 2006;28(4):259-61.
430. Terré A, Colombat M, Cez A, Martin C, Diet C, Brechignac S, et al. AA amyloidosis complicating monoclonal gammopathies, an unusual feature validating the concept of « monoclonal gammopathy of inflammatory significance »? *Int J Clin Pract.* nov 2021;75(11):e14817.
431. Tatara R, Nagai T, Kobayashi H, Hatano K, Suzuki T, Muroi K, et al. AA amyloidosis associated with macroglobulinemia. *Int J Hematol.* nov 2010;92(4):675-7.
432. Gardyn J, Schwartz A, Gal R, Lewinski U, Kristt D, Cohen AM. Waldenström's macroglobulinemia associated with AA amyloidosis. *Int J Hematol.* juill 2001;74(1):76-8.
433. Bao C, Gu J, Huang X, You L, Zhou Z, Jin J. Cytokine profiles in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma:IL-6 and IL-10 levels are associated with adverse clinical features and poor outcomes. *Cytokine.* sept 2023;169:156289.
434. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Witzig TE, Moon-Tasson LL, Dinarello CA, et al. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. *Am J Hematol.* juin 2016;91(6):571-4.
435. Litmanovich A, Khazim K, Cohen I. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Cancer and its Potential as a Therapeutic Target in Clinical Practice. *Oncol Ther.* déc 2018;6(2):109-27.
436. Sack GH. Serum amyloid A - a review. *Mol Med Camb Mass.* 30 août 2018;24(1):46.
437. Euvrard R, Fournier T, Georgescu D, Bourbon E, Sujobert P, Lega JC, et al. VEXAS syndrome-related AA amyloidosis:a case report. *Rheumatology .* 24 déc 2021;61(1):e15-6.
438. Orphanet. Syndrome de VEXAS Paris: INSERM; 2024.

439. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2628-38.
440. El Karoui K, Vuiblet V, Dion D, Izzedine H, Guitard J, Frimat L, et al. Renal involvement in Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 2011;26(2):599-609.
441. Fayand A, Boutboul D, Galicier L, Kahn JE, Buob D, Boffa JJ, et al. Epidemiology of Castleman disease associated with AA amyloidosis:description of 2 new cases and literature review. *Amyloid* . 2 oct 2019;26(4):197-202.
442. Bernabei L, Waxman A, Caponetti G, Fajgenbaum DC, Weiss BM. AA amyloidosis associated with Castleman disease:A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* . févr 2020;99(6):e18978.
443. Fievet P, Sevestre H, Boudjelal M, Noel LH, Kemeny F, Franco D, et al. Systemic AA amyloidosis induced by liver cell adenoma. *Gut*. mars 1990;31(3):361-3.
444. Calderaro J, Letouzé E, Bayard Q, Boulai A, Renault V, Deleuze JF, et al. Systemic AA Amyloidosis Caused by Inflammatory Hepatocellular Adenoma. *N Engl J Med* . 20 sept 2018;379(12):1178-80.
445. Thysell H, Ingvar C, Gustafson T, Holmin T. Systemic reactive amyloidosis caused by hepatocellular adenoma. A case report. *J Hepatol*. 1986;2(3):450-7.
446. Dick J, Kumar N, Horsfield C, Jayawardene S. AA Amyloidosis in a patient with glycogen storage disorder and progressive chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. déc 2012;5(6):559-61.
447. Kikuchi M, Haginoya K, Miyabayashi S, Igarashi Y, Narisawa K, Tada K. Secondary amyloidosis in glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr*. févr 1990;149(5):344-5.
448. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* . 20 mai 2011;6(1):27.
449. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. sept 2011;159(3):442-6.
450. Molaes-Vila A, Corbalán-Rivas A, Carnero-Gregorio M, González-Cespón JL, Rodríguez-Cerdeira C. Biomarkers in Glycogen Storage Diseases:An Update. *Int J Mol Sci*. 22 avr 2021;22(9):4381.
451. Alsina E, Martin M, Panadés M, Fernández E. Renal AA amyloidosis secondary to morbid obesity? *Clin Nephrol*. oct 2009;72(4):312-4.

452. Stankovic Stojanovic K, Georjin-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* . avr 2017;39:e18-20.
453. Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin Promotes Differentiation and Survival of Human Dendritic Cells and Licenses Them for Th1 Priming. *J Immunol* . 1 juin 2005;174(11):6820-8.
454. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol*. 2013;4:71.
455. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2004;89(6):2548-56.
456. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol*. 2013;4:71.
457. Wilk S, Jenke A, Stehr J, Yang CA, Bauer S, Göldner K, et al. Adiponectin modulates NK-cell function. *Eur J Immunol*. avr 2013;43(4):1024-33.
458. Wilk S, Scheibenbogen C, Bauer S, Jenke A, Rother M, Guerreiro M, et al. Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells. *Eur J Immunol*. août 2011;41(8):2323-32.
459. Folco EJ, Rocha VZ, López-Illasaca M, Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem*. 18 sept 2009;284(38):25569-75.
460. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 1 sept 2000;96(5):1723-32.
461. 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* . 2 janv 2018;25(1):37-45.
462. Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, et al. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):294-9.
463. Sikora J, Kmochová T, Mušálková D, Pohludka M, Příkryl P, Hartmannová H, et al. A mutation in the SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. *Kidney Int* . 1 févr 2022;101(2):349-59.

464. Pinney JH, Lachmann HJ. Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem.* 2012;65:541-64.
465. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis--an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* . 19 mars 2007;22(6):1608-18.
466. Bektas M, Koca N, Oguz E, Sari S, Dagci G, Ince B, et al. Characteristics and course of patients with AA amyloidosis:single centre experience with 174 patients from Turkey. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 févr 2024;63(2):319-28.
467. Kaaroud H, Harzallah A, Hajji M, Chargui S, Barbouch S, Turki S, et al. Renal Amyloidosis:Epidemiological, Clinical, and Laboratory Profile in Adults from One Nephrology Center. *Int J Nephrol.* 2022;2022:8493479.
468. Hassen M, Bates W, Moosa MR. Pattern of renal amyloidosis in South Africa. *BMC Nephrol.* 9 nov 2019;20(1):406.
469. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* . 1 août 2005;20(8):1721-5.
470. Hopfer H, Wiech T, Mihatsch MJ. Renal amyloidosis revisited:amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant* . 1 sept 2011;26(9):2877-84.
471. Kukuy OL, Beckerman P, Dinour D, Ben-Zvi I, Livneh A. Amyloid storm:acute kidney injury and massive proteinuria, rapidly progressing to end-stage kidney disease in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juill 2021;60(7):3235-42.
472. Nagata M, Shimokama T, Harada A, Koyama A, Watanabe T. Glomerular crescents in renal amyloidosis:An epiphenomenon or distinct pathology? *Pathol Int* . mars 2001;51(3):179-86.
473. Arima T, Ando Y, Ando E, Okamura R, Sakashita N, Tanaka Y, et al. Secondary amyloidosis with severe autonomic dysfunctions. *J Auton Nerv Syst.* 18 mars 1995;52(1):77-81.
474. Nakamura T, Tomoda K, Tsukano M, Yamamura Y, Baba S. Gustatory sweating due to autonomic neuropathy in a patient with amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* . 1 déc 2004;14(6):498-501.
475. 4723d8\_a6b56e17a3f5485d9936c91901705fdf.pdf . .

476. Kaaroud H, Boubaker K, Béji S, Abderrahim E, Moussa FB, Turki S, et al. Renal amyloidosis followed more than 5 years: Report of 12 cases. *Transplant Proc* . juill 2004;36(6):1796-8.
477. Khalighi MA, Dean Wallace W, Palma-Diaz MF. Amyloid nephropathy. *Clin Kidney J* . 1 avr 2014;7(2):97-106.
478. Ozdemir A, Yılmaz M, Ozagari AA, Kocak SY. Prognostic value of histopathological scoring and grading in patients with renal AA amyloidosis. *Int Urol Nephrol* . 1 oct 2022;54(10):2591-7.
479. Kendi Celebi Z, Kiremitci S, Ozturk B, Akturk S, Erdogmus S, Duman N, et al. Kidney biopsy in AA amyloidosis: impact of histopathology on prognosis. *Amyloid* . 3 juill 2017;24(3):176-82.
480. 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*. août 2006;33(8):1482-7.
481. Castano E, Palmer MB, Vigneault C, Luciano R, Wong S, Moeckel G. Comparison of amyloid deposition in human kidney biopsies as predictor of poor patient outcome. *BMC Nephrol* . 29 avr 2015;16(1):64.
482. Şen S, Sarsık B. A Proposed Histopathologic Classification, Scoring, and Grading System for Renal Amyloidosis: Standardization of Renal Amyloid Biopsy Report. *Arch Pathol Lab Med* . 1 avr 2010;134(4):532-44.
483. Celtik A, Sen S, Keklik F, Saydam G, Asci G, Sarsik B, et al. A histopathological scoring and grading system to predict outcome for patients with AA amyloidosis. *Int Urol Nephrol*. juill 2020;52(7):1297-304.
484. Min KW, Na W, Jang SM, Park MH. Prognostic associations of clinical and histopathological features in renal amyloidosis. *Postgrad Med J* . 1 août 2011;87(1030):529-34.
485. Westermark GT, Westermark P. Serum amyloid A and protein AA: Molecular mechanisms of a transmissible amyloidosis. *FEBS Lett* . 2009;583(16):2685-90.
486. Shiiki H, Shimokama T, Yoshikawa Y, Toyoshima H, Kitamoto T, Watanabe T. Renal amyloidosis. Correlations between morphology, chemical types of amyloid protein and clinical features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;412(3):197-204.
487. 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.

488. Banerjee S, Baur J, Daniel C, Pfeiffer PB, Hitzemberger M, Kuhn L, et al. Amyloid fibril structure from the vascular variant of systemic AA amyloidosis. *Nat Commun* . 25 nov 2022;13(1):7261.
489. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol* . juin 2018;31(3):343-50.
490. Westermark P, Sletten K, Eriksson M. Morphologic and chemical variation of the kidney lesions in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. nov 1979;41(5):427-31.
491. Castano E, Palmer MB, Vigneault C, Luciano R, Wong S, Moeckel G. Comparison of amyloid deposition in human kidney biopsies as predictor of poor patient outcome. *BMC Nephrol* . 29 avr 2015;16(1):64.
492. Argilés A, García García M, Mourad G. Phagocytosis of dialysis-related amyloid deposits by macrophages. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juin 2002;17(6):1136-8.
493. Kluge-Beckerman B, Manaloor JJ, Liepnieks JJ. A pulse-chase study tracking the conversion of macrophage-endocytosed serum amyloid A into extracellular amyloid. *Arthritis Rheum*. juill 2002;46(7):1905-13.
494. Watanabe T, Saniter T. Morphological and clinical features of renal amyloidosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1975;366(2):125-35.
495. Schafernak KT, Chugh SS, Kanwar YS. Co-existent crescentic glomerulonephritis and renal amyloidosis:a case report and literature review. *J Nephrol*. 2005;18(5):616-22.
496. Yamaguchi N, Itoh N, Shigematsu H. The features of glomerulitis in the acute stage of panarteritis nodosa. Developmental process of glomerulitis and correlation between glomerular and vascular lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421(1):65-71.
497. Shouno Y, Shimokama T, Sakemi T, Harada A, Yamaguchi M, Watanabe T. Segmental glomerular necrosis as an active index of IgA nephropathy:a study with 100 serial sections of 128 cases. *Acta Pathol Jpn*. déc 1993;43(12):723-9.
498. O’Nuallain B, Hrcic R, Wall JS, Weiss DT, Solomon A. Diagnostic and Therapeutic Potential of Amyloid-Reactive IgG Antibodies Contained in Human Sera1. *J Immunol* . 1 juin 2006;176(11):7071-8.
499. O’Nuallain B, Wetzel R. Conformational Abs recognizing a generic amyloid fibril epitope. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 févr 2002;99(3):1485-90.

500. Lejmi H, Jen K, Olson JL, James SH, Sam R. Characteristics of AA amyloidosis patients in San Francisco. *Nephrology* . avr 2016;21(4):308-13.
501. Hazenberg BPC, Van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, et al. Diagnostic Performance of 123I-Labeled Serum Amyloid P Component Scintigraphy in Patients with Amyloidosis. *Am J Med* . avr 2006;119(4):355.e15-355.e24.
502. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Hyposplenism in primary systemic amyloidosis. *Ann Intern Med*. avr 1983;98(4):475-7.
503. Renzulli P, Schoepfer A, Mueller E, Candinas D. Atraumatic splenic rupture in amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2009;16(1):47-53.
504. Levine RA. Amyloid disease of the liver. Correlation of clinical, functional and morphologic features in forty-seven patients. *Am J Med*. sept 1962;33:349-57.
505. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis:insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* . 1 mai 1998;42(5):727-34.
506. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic Amyloidosis:Clinical Appraisal in 77 Patients. *Hepatology* . janv 1997;25(1):118-21.
507. Levy M, Fryd CH, Eliakim M. Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver. A case report and review of the literature. *Gastroenterology*. août 1971;61(2):234-8.
508. Lloreta J, Vadell C, Fabregat X, Serrano S. Fibrolamellar hepatic tumor with neurosecretory features and systemic deposition of AA amyloid. *Ultrastruct Pathol*. 1994;18(1-2):287-92.
509. Köklü S, Odemiş B, Cengiz C, Yüksel O, Usküdar O, Turhan N. Fulminant hepatic failure due to secondary amyloidosis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mars 2006;38(3):208-10.
510. Jeong HJ, Hahn EK, Kim E, Park CI. Hepatic amyloidosis--two cases report. *J Korean Med Sci*. déc 1988;3(4):151-5.
511. Altraif I, Handoo FA, Alsaad KO, Gublan A. Fatal Subacute Hepatic Failure in a Patient with AA-Type Amyloidosis:Case Report. *Pathol Res Int* . 16 mai 2010;2010:648089.

512. Koklu S, Odemis B, Cengiz C, Yuksel O, Uskudar O, Turhan N. Fulminant hepatic failure due to secondary amyloidosis. *Dig Liver Dis* . mars 2006;38(3):208-10.
513. Sarsik B, Sen S, Kirdok FS, Akarca US, Toz H, Yilmaz F. Hepatic amyloidosis:Morphologic spectrum of histopathological changes in AA and nonAA amyloidosis. *Pathol - Res Pract* . déc 2012;208(12):713-8.
514. 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* . oct 2016;28(10):1109-21.
515. Rubinow A, Burakoff R, Cohen AS, Harris LD. Esophageal manometry in systemic amyloidosis. A study of 30 patients. *Am J Med*. déc 1983;75(6):951-6.
516. Kim SH, Kim JH, Gu MJ. Secondary intestinal amyloidosis presenting intractable hematochezia:a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* . 15 mars 2014;7(4):1805-8.
517. Maeshima, Yoichi Yamada, Susumu Yuk E. Massive Gastrointestinal Hemorrhage in a Case of Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis:CASE REPORT. *Scand J Rheumatol* . janv 1999;28(4):262-4.
518. Baird-Howell MA, Wurzel J. Fatal gastrointestinal hemorrhage in a paraplegic man with undiagnosed AA (secondary) amyloidosis. *Amyloid* . déc 2011;18(4):245-8.
519. Hasatani K, Shibata N, Naitou Y, Torii Y, Nishiyama S, Takahashi K, et al. [Case of acute necrotizing esophagitis associated with AA amyloidosis secondary to bronchiectasis]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol*. févr 2014;111(2):288-95.
520. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. [Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases]. *Ryumachi Rheum*. déc 1994;34(6):939-46.
521. Tada S, Iida M, Yao T, Kawakubo K, Yao T, Okada M, et al. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine:Clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* . janv 1994;40(1):45-50.
522. Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* . oct 2009;6(10):608-17.
523. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal Manifestations of Amyloidosis. *Am J Gastroenterol* . mars 2008;103(3):776-87.

524. Hizawa K, Ohta Y, Satou H, Aoyagi K, Eguchi K, Fujishima M. Endoscopic hydrostatic balloon dilation of ulcer-induced pyloric stenosis in rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis. *Surg Endosc.* juin 1997;11(6):673-5.
525. Suhr OB, Anan I, Åhlström KR, Rydh A. Gastric emptying before and after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type (Val30Met). *Amyloid* . janv 2003;10(2):121-6.
526. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol* . avr 2015;46(4):491-8.
527. Iida T, Yamano H, Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views. *J Gastroenterol Hepatol.* mars 2018;33(3):583-90.
528. Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, et al. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc.* 16 août 2011;3(8):157-61.
529. Jeong YS, Jun JB, Kim TH, Lee IH, Bae SC, Yoo DH, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with somatostatin analogue and high dose steroid in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):619-21.
530. Suzuki C, Higaki S, Nishiaki M, Mitani N, Yanai H, Tada M, et al. 99mTc-HSA-D scintigraphy in the diagnosis of protein-losing gastroenteropathy due to secondary amyloidosis. *J Gastroenterol.* févr 1997;32(1):78-82.
531. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, Fukushima K, Ishii W, Kaneko K, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* mars 2005;12(1):48-53.
532. Kawaguchi M, Koizumi F, Shima M, Hirose S. Protein-losing enteropathy due to secondary amyloidosis of the gastrointestinal tract. *Acta Pathol Jpn.* juin 1993;43(6):333-9.
533. Jeong YS, Jun JB, Kim TH, Lee IH, Bae SC, Yoo DH, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with somatostatin analogue and high dose steroid in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(5):619-21.
534. Herskovic T, Bartholomew LG, Green PA. AMYLOIDOSIS AND MALABSORPTION SYNDROME. *Arch Intern Med.* nov 1964;114:629-33.
535. Yam LT, Oropilla SB. Octreotide for Diarrhea in Amyloidosis. *Ann Intern Med* . oct 1991;115(7):577-577.

536. 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* . oct 1993;34(10):1412-7.
537. Andrews CN, Amar JN, Hayes MMM, Enns RA. Systemic amyloidosis: a rare presentation of mesenteric angina. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. oct 2002;16(10):683-5.
538. González-Gay MA, García-Porrúa C, Rivas MJ, Ramos-Gudino B. Secondary amyloidosis and colonic perforation in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2000;67(5):492.
539. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* . sept 2016;68(12):1323-41.
540. Lejmi H, Jen KY, Olson JL, James SH, Sam R. Characteristics of AA amyloidosis patients in San Francisco. *Nephrology* . 2016;21(4):308-13.
541. Saba M, Tohmé A, Abadjian G, Haddad F, Ghayad E. [Multisystemic amyloidosis. Clinical study of 39 patients in Lebanon]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 14 mai 2005;34(9):640-6.
542. Tateishi Y, Yamada Y, Katsuki M, Nagata T, Yamamoto H, Kohashi K, et al. Pathological review of cardiac amyloidosis using autopsy cases in a single Japanese institution. *Pathol - Res Pract* . nov 2021;227:153635.
543. 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, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. août 2005;79(4):319-28.
544. 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* . 1 oct 2012;98(19):1442-8.
545. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* . nov 2013;6(6):1066-72.

546. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* . 1 janv 1995;47(1):186-92.
547. Chamling B, Drakos S, Bietenbeck M, Klingel K, Meier C, Yilmaz A. Diagnosis of Cardiac Involvement in Amyloid A Amyloidosis by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:757642.
548. Chatzantonis G, Bietenbeck M, Elsanhoury A, Tschöpe C, Pieske B, Tauscher G, et al. Diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in comparison to endomyocardial biopsy in cardiac amyloidosis:a multi-centre study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. avr 2021;110(4):555-68.
549. Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. déc 2009;2(12):1369-77.
550. Imdad U. Amyloidosis of the Heart:A Comprehensive Review. *Cureus* . 21 févr 2023;15.
551. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis:the heart of the problem. *Haematologica* . 1 oct 2013;98(10):1492-5.
552. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical Significance of Histopathologic Patterns of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc* . 1 août 1984;59(8):547-55.
553. Gioeva ZV, Mikhaleva LM, Gutyrchik NA, Volkov AV, Popov MA, Shakhpazyan NK, et al. Histopathological and Immunohistochemical Characteristics of Different Types of Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci* . janv 2024;25(19):10667.
554. Rokitansky KF von. *A Manual of pathological anatomy v. 2*. Blanchard & Lea;1855. 686 p.
555. Areal VM, Klein RE. Amyloid goiter. Review of the literature and report of a case. *Am J Clin Pathol*. oct 1961;36:341-55.
556. Özdemir BH, Akman B, Özdemir FN. AMYLOID GOITER IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER (FMF):A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 10 CASES. 1 janv 2001;
557. Vergneault H, Terré A, Buob D, Buffet C, Dumont A, Ardois S, et al. Amyloid Goiter in Familial Mediterranean Fever:Description of 42 Cases from a French Cohort and from Literature Review. *J Clin Med* . janv 2021;10(9):1983.

558. Sbaï A, Wechsler B, Leenhardt L, Beaufile H, Hoang C, Ménégau F, et al. Amyloid Goiter as the Initial Manifestation of Systemic Amyloidosis due to Familial Mediterranean Fever with Homozygous MEFV Mutation. *Thyroid* . avr 2001;11(4):397-400.
559. Danovitch GM, Roith DL, Sobel R, SIKULERd E, Straus R. Amyloid Goitre in Familial Mediterranean Fever. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1979;11(6):595-601.
560. Hamed G, Heffess CS, Shmookler BM, Wenig BM. Amyloid Goiter:A Clinicopathologic Study of 14 Cases and Review of the Literature. *Am J Clin Pathol* . 1 sept 1995;104(3):306-12.
561. Silva EMM da, Ferreira RA da C, Lozada ARC, Duarte JMS. A 54-Year-Old Woman with Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Secondary Amyloid Goiter and Thyroid Lipomatosis. *Am J Case Rep* . 28 déc 2022;23:0-0.
562. Villa F, Dionigi G, Tanda ML, Rovera F, Boni L. Amyloid goiter. *Int J Surg* . déc 2008;6:S16.
563. Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K, Yokoyama N, Nagataki S. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 1997;46(6):769-74.
564. Cotoi L, Borcan F, Sporea I, Amzar D, Schiller O, Schiller A, et al. Thyroid Pathology in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Diagnostics* . avr 2020;10(4):245.
565. Jusufovic S, Hodzic E. Functional Thyroid Disorders Are More Common in Patients on Chronic Hemodialysis Compared with the General Population. *Mater Socio-Medica*. 2011;23(4):206-9.
566. Chincholi T, Ahmed T, Kumar Y, Pinto AC, Mallik E, Varghese GM. Rare cause of thyroid enlargement:Localized AA amyloid goiter – A case report. *Int J Surg Case Rep* . mars 2022;92:106876.
567. Jacques TA, Stearns MP. Diffuse lipomatosis of the thyroid with amyloid deposition. *J Laryngol Otol*. avr 2013;127(4):426-8.
568. Schröder S, Böcker W. Lipomatous lesions of the thyroid gland:a review. *Appl Pathol*. 1985;3(3):140-9.
569. Ozdemir BH, Uyar P, Ozdemir FN. Diagnosing amyloid goitre with thyroid aspiration biopsy. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. oct 2006;17(5):262-6.
570. Triger DR, Joekes AM. Renal amyloidosis--a fourteen-year follow-up. *Q J Med*. janv 1973;42(165):15-40.

571. Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med.* juin 1968;44(6):955-69.
572. Turgut D, Pişkinpaşa SV, Keskin H, Agbaht K, Coşkun Yenigün E. Occult Adrenal Insufficiency in Renal Amyloidosis Patients. *Medeni Med J* . 2021;
573. Davidson JS, Bolland MJ, Crosson MS, Chiu W, Lewis JG. A case of low cortisol-binding globulin:use of plasma free cortisol in interpretation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis tests. *Ann Clin Biochem.* mai 2006;43(Pt 3):237-9.
574. Cope S, Woodrow JC. Adrenal Amyloidosis as a Cause of Addison's Disease. *Postgrad Med J* . 1 nov 1953;29(337):558-63.
575. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid Neuropathies. *Mt Sinai J Med J Transl Pers Med* . nov 2012;79(6):733-48.
576. Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis:a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* . 2011;18(4):604-10.
577. Sciarrone MA, Vitali F, Romano A, Gremese E, Bruno D, Obici L, et al. AA amyloidosis:An uncommon case presenting with a polyneuropathy. *J Neurol Sci* . 15 oct 2024;465.
578. Pérez-de La Fuente T, Fernández-Jara J, Rodríguez-Urcelay P, Jiménez-Heffernan J, Juárez Á. Isolated AA Amyloidosis of the Radial Nerve. *HAND* . sept 2017;12(5):NP136-9.
579. Karabacak A, İnan R, Şen N. Evaluation of peripheral nerve involvements in patients with familial Mediterranean fever. *Arch Rheumatol* . 2023;38(3):441-50.
580. Terré A, Deshayes S, Savey L, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Cause of death and risk factors for mortality in AA amyloidosis:A French retrospective study. *Eur J Intern Med.* déc 2020;82:130-2.
581. Tsunoda I, Awano H, Kayama H, Tsukamoto T, Ueno S, Fujiwara T, et al. Idiopathic AA amyloidosis manifested by autonomic neuropathy, vestibulocochleopathy, and lattice corneal dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1 mai 1994;57(5):635-7.
582. McGILL NW, Tuck R, Hassall JE. SEVERE AUTONOMIC NEUROPATHY IN AMYLOIDOSIS SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS. *Aust N Z J Med* . oct 1986;16(5):705-7.
583. Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol* . oct 2009;5(10):542-51.

584. Bademci G, Erdemoglu AK, Evliyaoglu C, Atasoy P, Keskil S. Bilateral carpal tunnel syndrome associated to familial Mediterranean fever. *Clin Neurol Neurosurg* . déc 2005;108(1):77-9.
585. Kyle RA, Eilers SG, Linscheid RL, Gaffey TA. Amyloid Localized to Tenosynovium at Carpal Tunnel Release:Natural History of 124 Cases. *Am J Clin Pathol* . 1 avr 1989;91(4):393-7.
586. Joss N. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* . 1 août 2000;93(8):535-42.
587. Sasatomi Y, Sato H, Chiba Y, Abe Y, Takeda S, Ogahara S, et al. Prognostic Factors for Renal Amyloidosis:A Clinicopathological Study Using Cluster Analysis. *Intern Med* . 2007;46(5):213-9.
588. Abdallah E, Waked E. Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis:a retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. sept 2013;24(5):950-8.
589. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(5):619-31.
590. Ahabap E, Kara E, Sahutoglu T, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, et al. Outcome of 121 patients with renal amyloid a amyloidosis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. juill 2014;19(7):644-9.
591. Kalle A, Gudipati A, Raju SB, Kalidindi K, Guditi S, Taduri G, et al. Revisiting renal amyloidosis with clinicopathological characteristics, grading, and scoring:A single-institutional experience. *J Lab Physicians* . --;10(2):226-31.
592. Palladini G, Riva E, Basset M, Russo F, Milani P, Pasquinucci E, et al. Prognostication of survival and progression to dialysis in AA amyloidosis. *Amyloid* . 16 mars 2017;24(sup1):136-7.
593. Ahabap E, Kara E, Sahutoglu T, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, et al. Outcome of 121 patients with renal amyloid a amyloidosis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* . juill 2014;19(7):644-9.
594. Bohle A, Wehrmann M, Eissele R, Gise H v., Mackensen-Haen S, Müller C, et al. The Long-Term Prognosis of AA and AL Renal Amyloidosis and the Pathogenesis of Chronic Renal Failure in Renal Amyloidosis\*. *Pathol - Res Pract* . avr 1993;189(3):316-31.
595. Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):343-6.

596. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, Kaptanogullari OH, Alkim C, Kabukcuoglu F, et al. Renal Involvement in AA Amyloidosis: Clinical Outcomes and Survival. *Kidney Blood Press Res* . 12 mars 2013;37(1):33-42.
597. Ozawa M, Komatsuda A, Ohtani H, Nara M, Sato R, Togashi M, et al. Long-term prognosis of AL and AA renal amyloidosis: a Japanese single-center experience. *Clin Exp Nephrol* . avr 2017;21(2):212-27.
598. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *The Lancet* . 7 juill 2001;358(9275):24-9.
599. Falck HM, Maury CP, Teppo AM, Wegelius O. Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *BMJ* . 30 avr 1983;286(6375):1391-3.
600. Falck HM, Maury CP, Teppo AM, Wegelius O. Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *Br Med J Clin Res Ed*. 30 avr 1983;286(6375):1391-3.
601. Kendi Celebi Z, Kiremitci S, Ozturk B, Akturk S, Erdogmus S, Duman N, et al. Kidney biopsy in AA amyloidosis: impact of histopathology on prognosis. *Amyloid* . 3 juill 2017;24(3):176-82.
602. Torregrosa E, Hernández-Jaras J, Calvo C, Ríus A, García-Pérez H, Maduell F, et al. [Secondary amyloidosis (AA) and renal disease]. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2003;23(4):321-6.
603. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(1):85-90.
604. Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C, Bucht H. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol*. mars 1987;6(1):27-38.
605. Janssen S, Van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Van der Hem GK. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med*. 1986;29(11):376-85.
606. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, Kaptanogullari OH, Alkim C, Kabukcuoglu F, et al. Renal involvement in AA amyloidosis: clinical outcomes and survival. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(1):33-42.
607. Stojanovic KS, Georgin-Lavialle S, Grateau G. Amylose AA. *Néphrologie Thérapeutique* . juin 2017;13(4):258-64.

608. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum* . 1 déc 1993;23(3):206-14.
609. Nakamura T, Yamamura Y, Tomoda K, Tsukano M, Shono M, Baba S. Efficacy of cyclophosphamide combined with prednisolone in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* . 1 déc 2003;22(6):371-5.
610. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET):a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet Lond Engl*. 2 août 2008;372(9636):375-82.
611. Pamuk ÖN, Kalyoncu U, Aksu K, Omma A, Pehlivan Y, Çağatay Y, et al. A multicenter report of biologic agents for the treatment of secondary amyloidosis in Turkish rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int* . juill 2016;36(7):945-53.
612. 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* . mai 2010;123(5):454-61.
613. 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* . janv 2014;24(1):137-43.
614. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 31 oct 1974;291(18):934-7.
615. Taylor EW. THE MECHANISM OF COLCHICINE INHIBITION OF MITOSIS. I. KINETICS OF INHIBITION AND THE BINDING OF H3-COLCHICINE. *J Cell Biol*. avr 1965;25(1):SUPPL:145-160.
616. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2015;45(3):341-50.
617. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey:Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* . janv 2005;84(1):1-11.
618. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 21 déc 1972;287(25):1302.
619. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 janv 2018;57(suppl\_1):i4-11.

620. Matsui M, Okayama S, Tsushima H, Samejima K, Kanki T, Hasegawa A, et al. Therapeutic Benefits of Tocilizumab Vary in Different Organs of a Patient with AA Amyloidosis. *Case Rep Nephrol.* 2014;2014:823093.
621. Lane T, Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Safety and efficacy of empirical interleukin-1 inhibition using anakinra in AA amyloidosis of uncertain aetiology. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* sept 2017;24(3):189-93.
622. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai N, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol.* mai 2014;24(3):405-9.
623. Hakala M, Immonen K, Korpela M, Vasala M, Kauppi MJ. Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- $\alpha$  therapy resistant reactive amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* mars 2013;72(3):464-5.
624. Bektaş M, Koca N, Ince B, Yalçınkaya Y, Esen BA, Öcal ML, et al. Course and Prognosis of AA Amyloidosis in Patients with Psoriatic Arthritis: Report of Three Cases from a Single Center Cohort and Review of the Literature. *Mediterr J Rheumatol.* 2022;33(2):185.
625. Takeuchi T. Treatment of Inflammatory Immunologic Disease 3. Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2007;46(16):1311-2.
626. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* oct 2002;46(10):2571-3.
627. Gottenberg JE, 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.* juill 2003;48(7):2019-24.
628. 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.* nov 2009;36(11):2409-15.
629. Nakamura T, Higashi S ichi, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* déc 2010;29(12):1395-401.

630. Denis MA, Cosyns JP, Persu A, Dewit O, de Galocsy C, Hoang P, et al. Control of AA amyloidosis complicating Crohn's disease:a clinico-pathological study. *Eur J Clin Invest.* mars 2013;43(3):292-301.
631. Pukitis A, Zake T, Groma V, Ostrovskis E, Skuja S, Pokrotnieks J. Effect of infliximab induction therapy on secondary systemic amyloidosis associated with Crohn's disease:case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* sept 2013;22(3):333-6.
632. Nakamura T, Higashi S i., Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology .* 1 nov 2012;51(11):2064-9.
633. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* avr 2010;6(4):232-41.
634. République Française. Arrêté du 26 avril 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal officiel de la République Française;* 2021.
635. European Medicines Agency. Kineret: EPAR – Product information. EMA; 2024.
636. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 17 mai 2018;378(20):1908-19.
637. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol.* mars 2019;29(2):363-6.
638. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, et al. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean Fever. *Inflammation.* févr 2015;38(1):27-31.
639. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients:A Narrative Review. *Front Immunol .* 28 mai 2020;11.
640. Van Der Hilst J, Moutschen M, Messiaen P, Lauwerys B, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever:a systematic review of the literature. *Biol Targets Ther .* avr 2016;75.
641. 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 .* 1 déc 2020;59(12):3892-9.

642. Lane T, Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Safety and efficacy of empirical interleukin-1 inhibition using anakinra in AA amyloidosis of uncertain aetiology. *Amyloid* . 3 juill 2017;24(3):189-93.
643. ROACTEMRA (Tocilizumab). 2022;
644. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 août 2018;10(8):a028456.
645. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* . 6 févr 2004;314(2):363-9.
646. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis.;
647. Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab:case series and updated literature review. *Amyloid* . juin 2015;22(2):84-92.
648. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders:a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S46-53.
649. Redondo-Pachón MD, Enríquez R, Sirvent AE, Andrada E, Noguera-Pons R, Millán I, et al. Tocilizumab treatment for nephrotic syndrome due to amyloidosis in Behcet's disease. *Ren Fail*. 2013;35(4):547-50.
650. Yamada Y, Ueno T, Irifuku T, Nakashima A, Doi S, Ichinohe T, et al. Tocilizumab histologically improved AA renal amyloidosis in a patient with multicentric Castleman disease:A case report. *Clin Nephrol*. sept 2018;90(3):232-6.
651. Eriksson P, Mölne J, Wirestam L, Sjöwall C. Successful Treatment of AA Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis Using Tocilizumab:Report of Two Cases and Review of the Literature. *Front Med* . 26 avr 2021;8.
652. 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* . 1 janv 2014;24(1):137-43.

653. Kvacskay P, Hegenbart U, Lorenz HM, Schönland SO, Blank N. bDMARD can prevent the progression of AA amyloidosis to end-stage renal disease. *Ann Rheum Dis* . 23 avr 2024;ard-2023-225114.
654. Mertz P, Hentgen V, Georgin-Lavialle S. Could tocilizumab be used in familial Mediterranean Fever? A systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 juill 2024;keae338.
655. Savey L, Buob D, Delplanque, Marion. Amylose AA. Dans:EMC . 2023. p. 1-9. (2023).
656. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 7 juin 2007;356(23):2349-60.
657. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med* . 17 sept 2015;373(12):1106-14.
658. Hellenbart EL, Ipema HJ, Rodriguez-Ziccardi MC, Krishna H, DiDomenico RJ. Disease-modifying therapies for amyloid transthyretin cardiomyopathy:Current and emerging medications. *Pharmacotherapy*. 23 déc 2024;
659. Snow AD, Willmer J, Kisilevsky R. A close ultrastructural relationship between sulfated proteoglycans and AA amyloid fibrils. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. déc 1987;57(6):687-98.
660. Kisilevsky R. The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, 2000. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. mars 2000;7(1):23-5.
661. McCubbin WD, Kay CM, Narindrasorasak S, Kisilevsky R. Circular-dichroism studies on two murine serum amyloid A proteins. *Biochem J*. 15 déc 1988;256(3):775-83.
662. Kisilevsky R, Lemieux LJ, Fraser PE, Kong X, Hultin PG, Szarek WA. Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates:implications for Alzheimer's disease. *Nat Med*. févr 1995;1(2):143-8.
663. Gervais F, Morissette C, Kong X. Proteoglycans and Amyloidogenic Proteins in Peripheral Amyloidosis. *Curr Med Chem - Immunol Endocr Metab Agents*. 1 déc 2003;3:361-70.
664. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodisate for the Treatment of Renal Disease in AA Amyloidosis. *N Engl J Med* . 7 juin 2007;356(23):2349-60.

665. Hind CR, Collins PM, Caspi D, Baltz ML, Pepys MB. Specific chemical dissociation of fibrillar and non-fibrillar components of amyloid deposits. *Lancet Lond Engl*. 18 août 1984;2(8399):376-8.
666. Botto M, Hawkins PN, Bickerstaff MC, Herbert J, Bygrave AE, McBride A, et al. Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. *Nat Med*. août 1997;3(8):855-9.
667. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. mai 2002;417(6886):254-9.
668. Hrnčić R, Wall J, Wolfenbarger DA, Murphy CL, Schell M, Weiss DT, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol*. oct 2000;157(4):1239-46.
669. Gillmore JD, Tennent GA, Hutchinson WL, Gallimore JR, Lachmann HJ, Goodman HJB, et al. Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br J Haematol*. mars 2010;148(5):760-7.
670. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 17 sept 2015;373(12):1106-14.
671. Nevone A, Merlini G, Nuvolone M. Treating Protein Misfolding Diseases: Therapeutic Successes Against Systemic Amyloidoses. *Front Pharmacol*. 10 juill 2020;11.
672. Richards D, Bamford M, Liefwaard L, Haque N, Lewis G, Storey J, et al. Identification, preclinical profile, and clinical proof of concept of an orally bioavailable pro-drug of miridesap. *Br J Pharmacol*. avr 2020;177(8):1853-64.
673. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Amylose AA [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020 [cité 2025 avr 14]. Disponible à: [https://www.has-ki.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds\\_amylose\\_aa\\_1.pdf](https://www.has-ki.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds_amylose_aa_1.pdf)
674. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. avr 2024;105(4):S117-314.
675. Law S, Cohen O, Lachmann HJ, Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Renal transplant outcomes in amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 25 janv 2021;36(2):355-65.

676. 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* . 1 févr 2013;13(2):433-41.

677. Sarihan I, Caliskan Y, Mirioglu S, Ozluk Y, Senates B, Seyahi N, et al. Amyloid A Amyloidosis After Renal Transplantation:An Important Cause of Mortality. *Transplantation*. août 2020;104(8):1703-11.



# SERMENT



## D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

**AUTEURE : Nom : KHALLAAYOUNE Prénom : Selma**

**Date de soutenance : 24 avril 2025**

**Titre de la thèse :** Facteurs pronostiques associés à la survie rénale et à la survie globale dans l'amylose AA : à propos de 56 cas issus de la cohorte régionale du Nord Pas de Calais.

**Thèse - Médecine - Lille - 2025**

**Cadre de classement :** *Néphrologie - Maladies rénales rares*

**DES + FST/option :** *Néphrologie*

**Mots-clés :** Amylose AA ; Protéine amyloïde A sérique (SAA) ; Insuffisance rénale chronique ; Biopsie ; Hépatosplénomégalie ; Pronostic ; Maladies inflammatoires chroniques.

**Résumé :**

**Contexte :** L'amylose AA est une complication rare mais redoutable des maladies inflammatoires chroniques, résultant de l'accumulation systémique du peptide amyloïde SAA, touchant préférentiellement le rein. Malgré une incidence en baisse, son pronostic reste sombre. Cette étude vise à mieux caractériser cette pathologie, et à identifier les facteurs associés à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et à la mortalité.

**Méthode :** Étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients atteints d'amylose AA confirmée histologiquement entre 2007 et 2024 dans l'ancienne région du Nord-Pas-de-Calais. Les données cliniques, biologiques, et anatomopathologiques ont été recueillies. Un modèle de Cox multivarié a permis d'identifier les facteurs indépendants associés à l'IRCT et à la mortalité.

**Résultats :** Sur la période, 56 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 68.5 ans [56.8–79.0]. L'atteinte rénale était constante au diagnostic, avec une insuffisance rénale aiguë et/ou un syndrome néphrotique dans 66.1% et 65.5% des cas, respectivement, et une protéinurie médiane à 5.85 g/g [2.47–12.0]. Des dépôts glomérulaires étaient retrouvés dans 97.8 % des 45 biopsies rénales. Après un suivi médian de 20.2 mois [2.8–50.2], 69.6 % des patients ont progressé vers l'IRCT, dont 92 % au cours de la première année. En analyse multivariée, une créatininémie  $\geq 30$  mg/L (HRa=14.36 ; IC95 % [3.12 – 66.09], p = 0.001) et une hépatosplénomégalie (HSMG) (HRa=3.10 ; IC95 % [1.31 – 7.32], p = 0.01) au diagnostic étaient indépendamment associées à l'IRCT. Leur combinaison permettait une stratification efficace du risque (p < 0.0001). La mortalité atteignait également 69.6% des patients, avec une survie médiane de 11.2 mois [2.6–40.4], et était significativement associée à l'âge (HRa=1.05 ; IC95 % [1.02–1.08] ; p=0.001) et au syndrome néphrotique au diagnostic (HRa=3.45 ; IC95% [1.61–7.39] ; p=0.001).

**Conclusion :** L'amylose AA demeure une pathologie grave, marquée par un pronostic défavorable. La diversité des présentations et des étiologies sous-jacentes rend le diagnostic complexe, et retarde souvent la prise en charge thérapeutique. Combinant la sévérité de l'insuffisance rénale et la présence d'une HSMG au diagnostic, nous proposons une ébauche de score pronostic simple, utilisable « au lit du malade », pouvant potentiellement aider à guider la prise en charge thérapeutique. Ce dernier mériterait d'être validé de manière prospective.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame la Professeure Marie FRIMAT

**Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Arnaud LIONET  
Monsieur le Docteur Rafik MESBAH  
Monsieur le Docteur Louis TERRIOU

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Timothée LABOUX