



Progrès réalisés
et à venir !

Jeudi 13 juin 2024

Fondation Biermans-Lapôte ■ PARIS



AMYLOSE AA

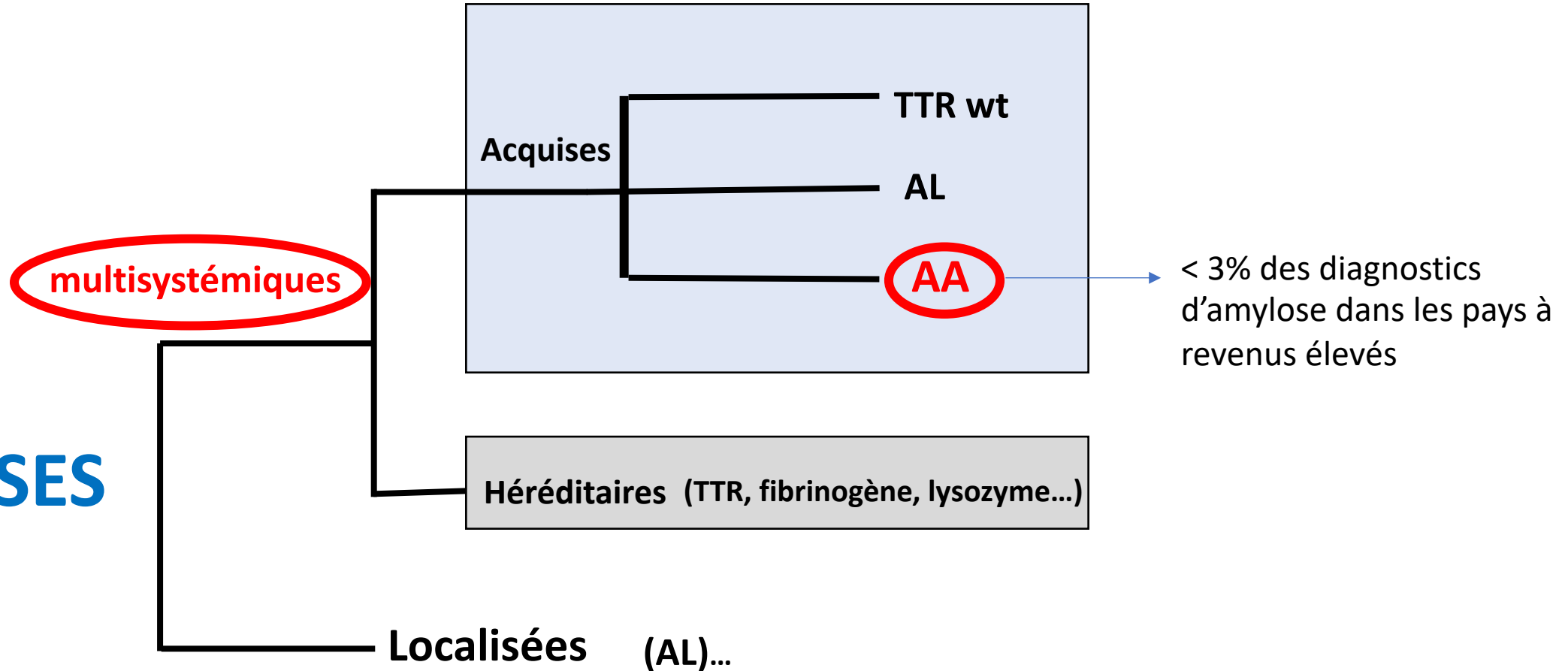
Dr Léa SAVEY

Hôpital Tenon

Service de Médecine interne

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose AA

AMYLOSES



+

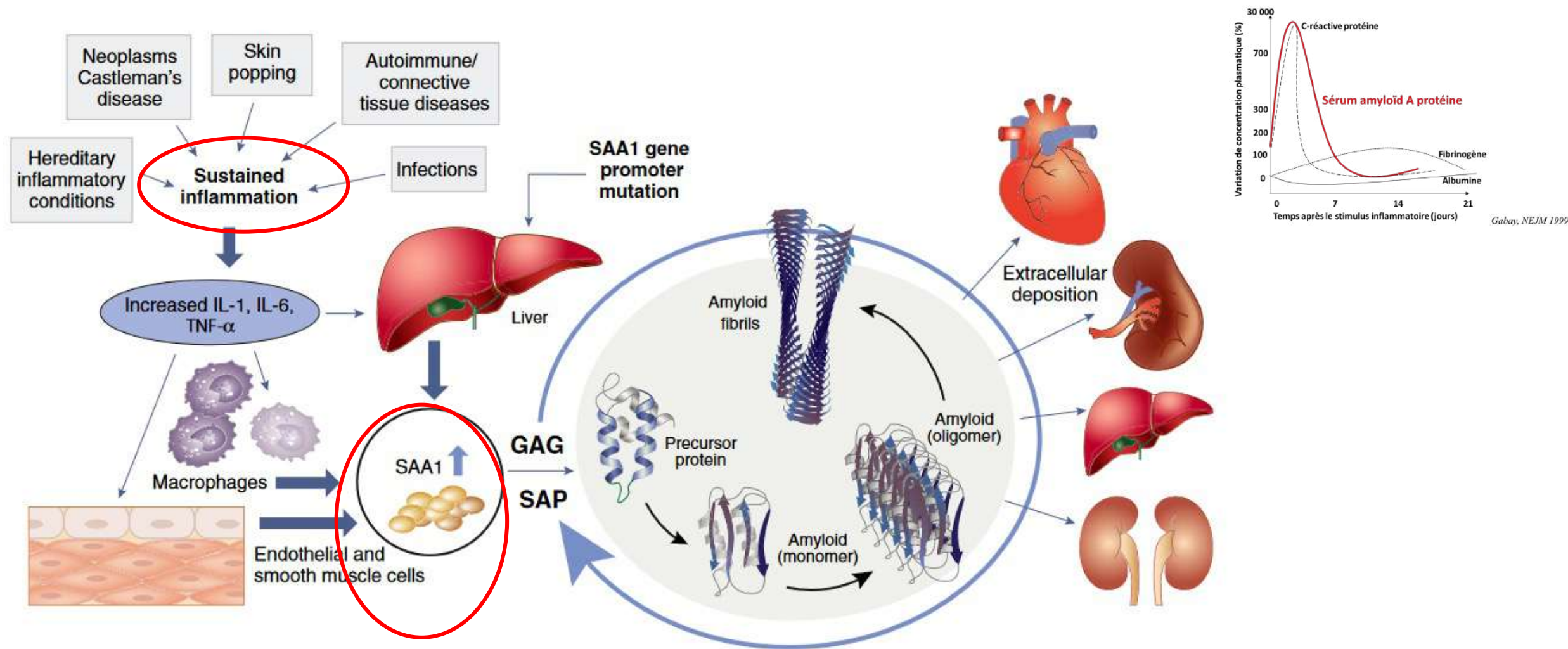
-

TYPE ATTEINTE	ATTR	AL	AA
RENALE			
CARDIAQUE			
NEURO			
DIGESTIVE			
HEPATIQUE			
THYROIDIENNE			

-Incidence estimée 1-2
cas/million de personne-année.

Répartitions différentes selon le
pays d'origine.

- 82,3 % en Tunisie
- 56,9 % au Portugal
- < 7 % à la Mayo Clinic



Traitement étiologique

=> normaliser CRP/SAA



Maladies inflammatoires

Rhumatismes inflammatoires:

Polyarthrite rhumatoïde / Spondyloarthropathie
Rhumatisme psoriasique
AJI /maladie de Still
Goutte

Maladies inflammatoires de l'intestin

Maladie de Crohn / Rectocolite
Maladie coeliaque

Maladies auto-inflammatoires

Fièvre méditerranéenne familiale
CAPS / Muckle-Wells / DADA2
Maladies associées aux mutations de PSTPP1
Hématopoïèse clonale et autoinflammation :
VEXAS

Maladies inflammatoires cutanées

Hidrosadénite suppurée
Epidermolyse bulleuse

Vascularites

Artérite à cellules géantes/ PPR
Artérite de Takayasu

Infections

Infections chroniques

Ostéomyélite / Tuberculose/ Lèpre / Ostéomyélite
Maladie de Whipple
Pyélonéphrites récidivantes
Aspergillose

Conditions prédisposantes à infections
chroniques
DDB / Mucoviscidose / Parosmies
Skin popping/toxicomanies

Autres

Causes tumorales

-Malignes : Carcinomes pulmonaire, rénal,
Phéochromocytome malin
-Bénignes : Maladie de Castleman, Adénome
hépatique

Hémopathies

Maladie de Waldenström
Lymphome de Hodgkin

Maladies

Traumatisme
Glycogène

Obésité ?

Sans inflammation systémique par mutation du
promoteur de SAA1

Cause inconnue « idiopathique »

->15-20% des séries

Biothérapies

Anti-infectieux

Traitements
spécifiques

2001 : SAA < 10 mg/l --> amélioration de la survie

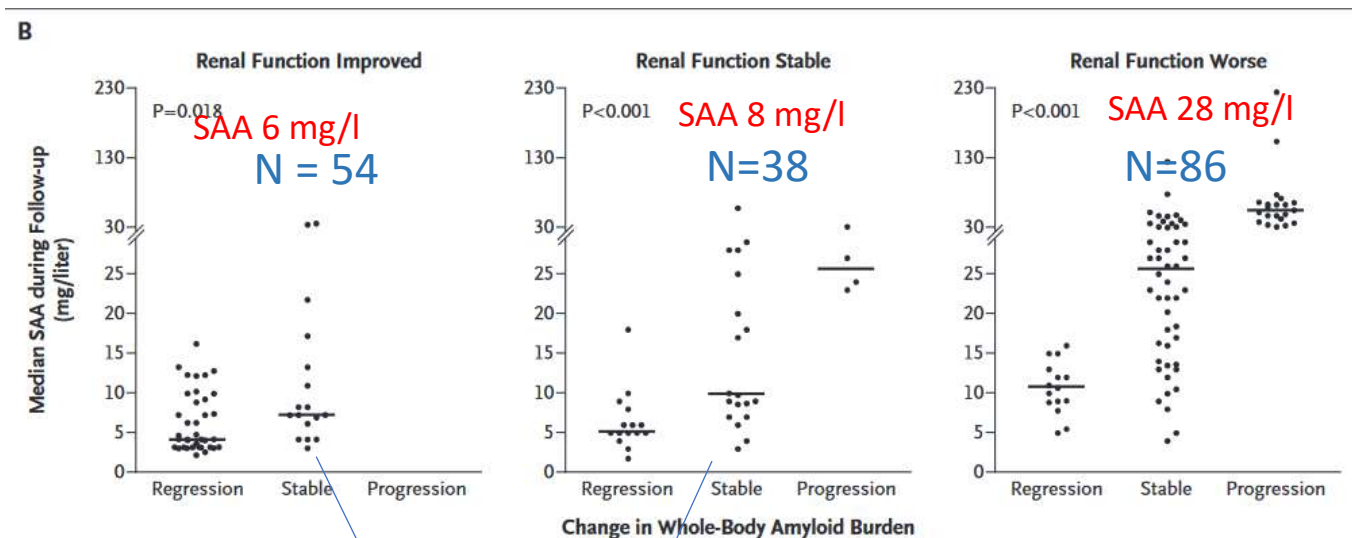
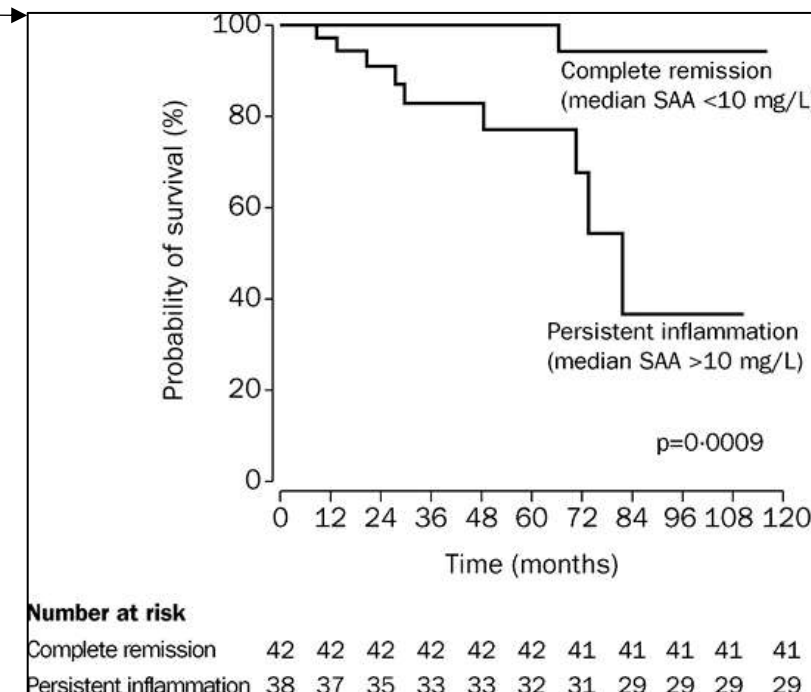


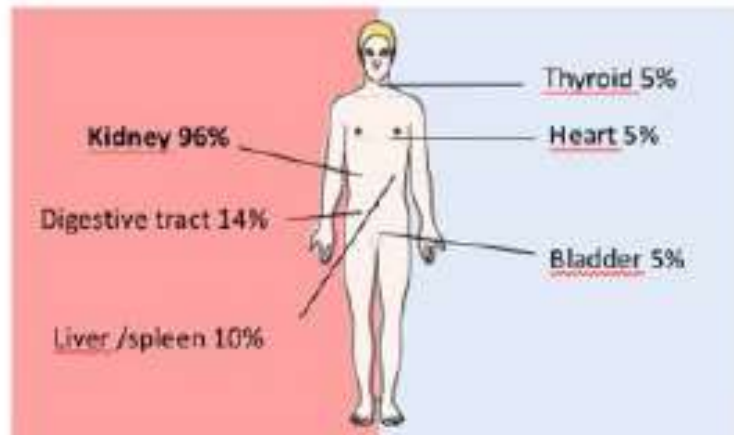
Figure 1. Changes in Amyloid Burden from Baseline to Most Recent Follow-up in 221 Patients and Changes in Amyloid Burden and Renal Function during Follow-up in 178 Patients with a Baseline Creatinine Clearance of More Than 20 ml per Minute.



Gillmore, Lancet 2001

Parmi ces 92 patients la régression du sd néphrotique a été observée chez **33** patients après une médiane de **29 mois**.

A

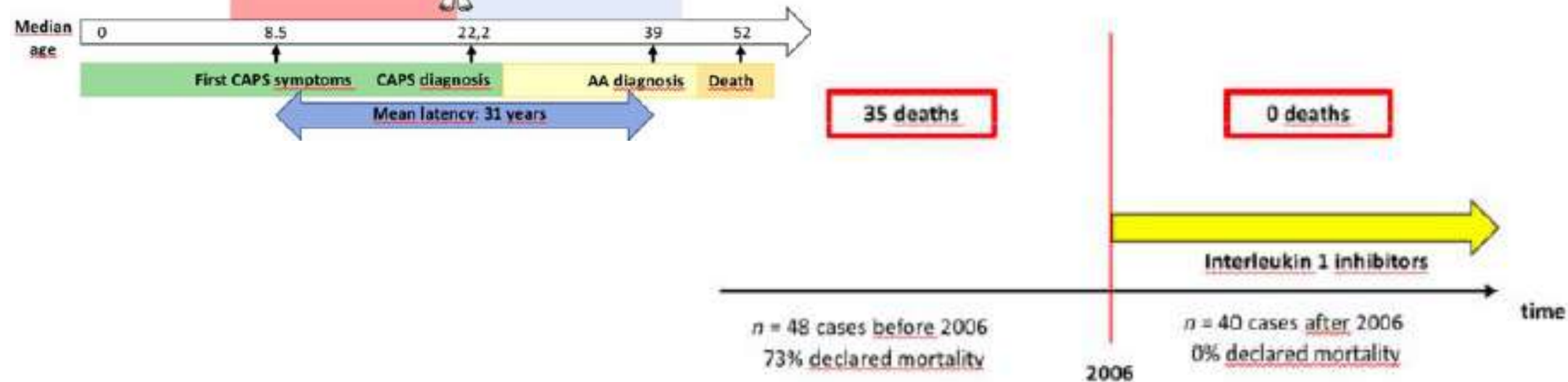


Amylose AA & CAPS (cryopyrinopathies)

86 patients

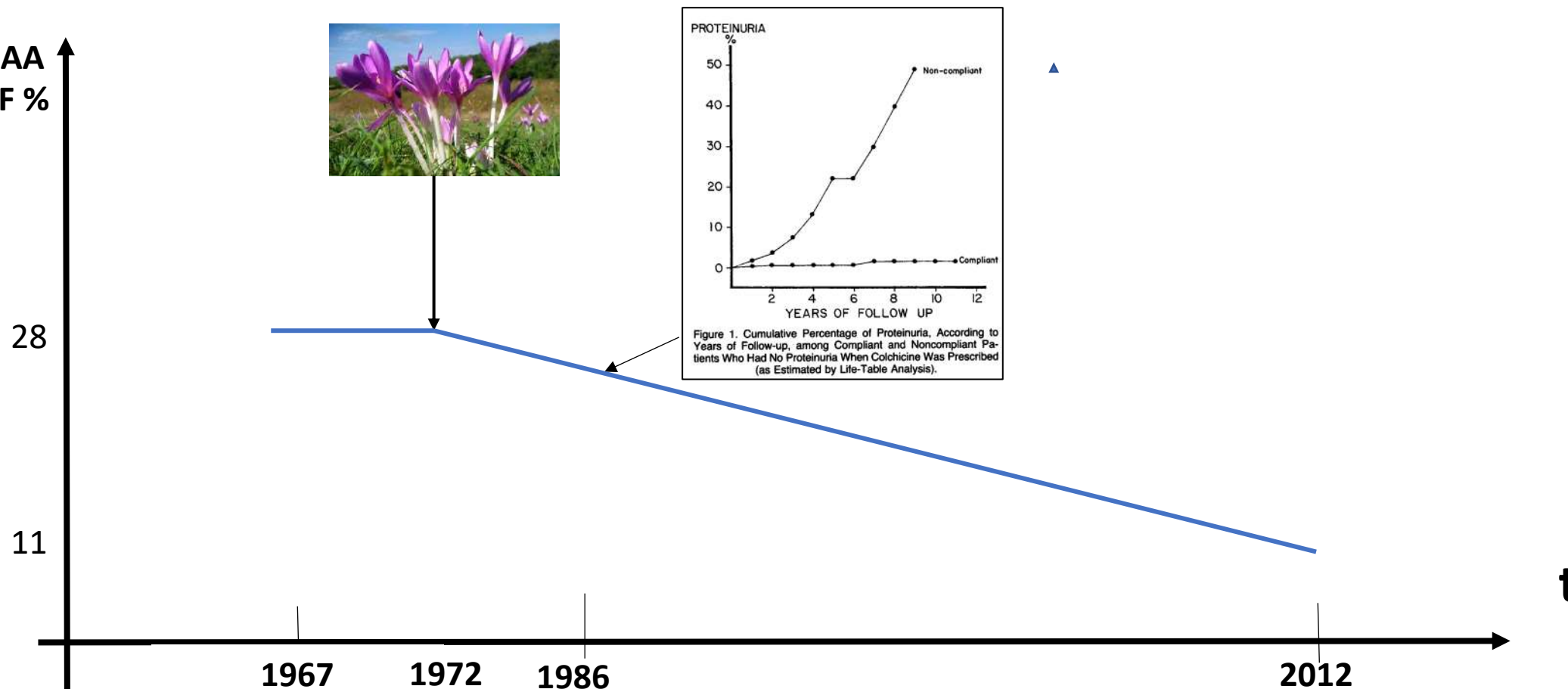
Anti IL1: n=28 (33%) (après 2006)

Réduction de la protéinurie de 50 % pour 89% (n=25/28)



Exemple dans la fièvre méditerranéenne familiale : Colchicine et prévention de l'amylose AA

Fréquence AA
dans la FMF %



Facteurs associés à la persistance de l'amylose AA chez les patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale

N = 56 patients

Suivis entre janvier 2016 et janvier 2021

Âge médian au diagnostic d'amylose: 39 ans

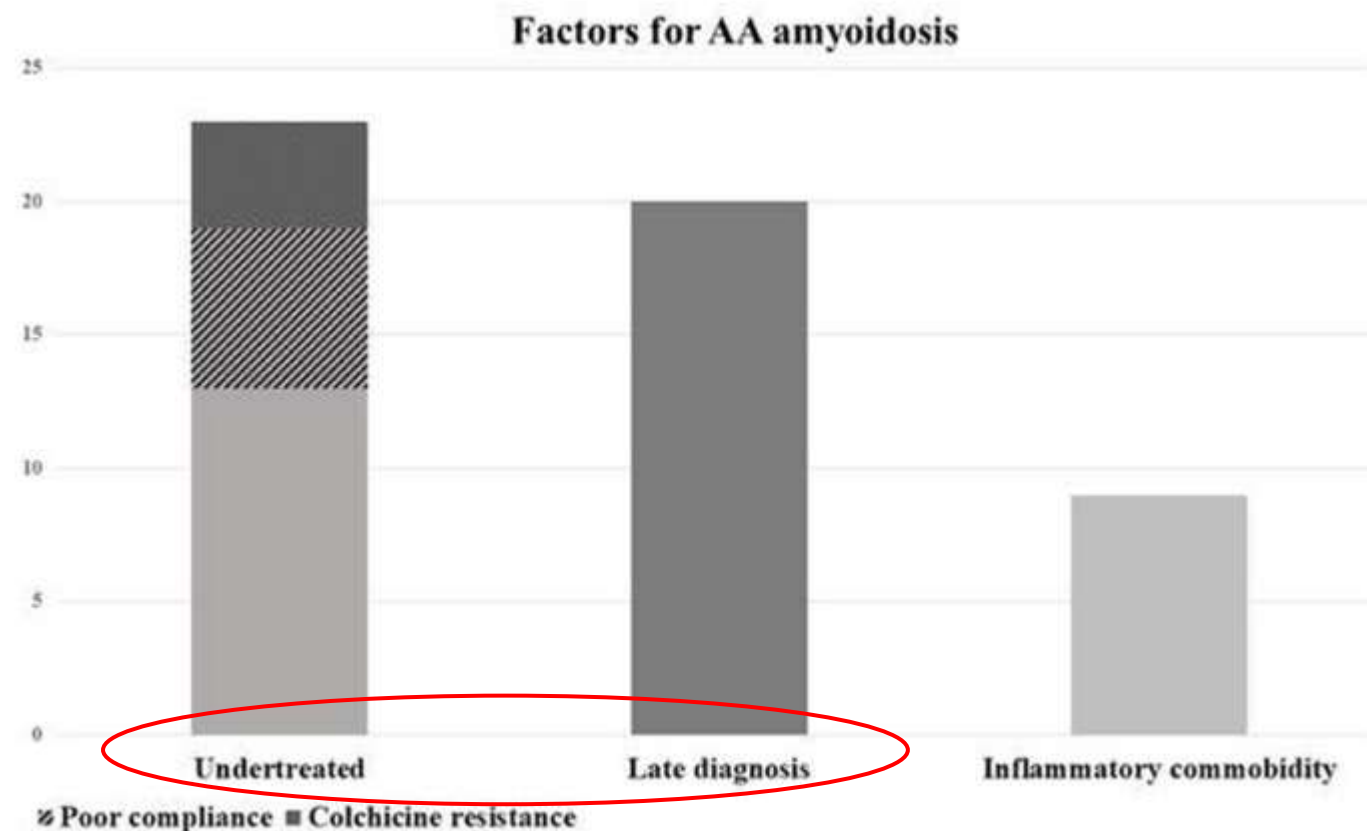


Fig. 1. Factors for the occurrence of AA amyloidosis.

Evolution et pronostic des patients

Série turque:

174 patients entre 2000 et 2021 :

Âge médian: **45** ans (137 FMF; 37 non FMF)

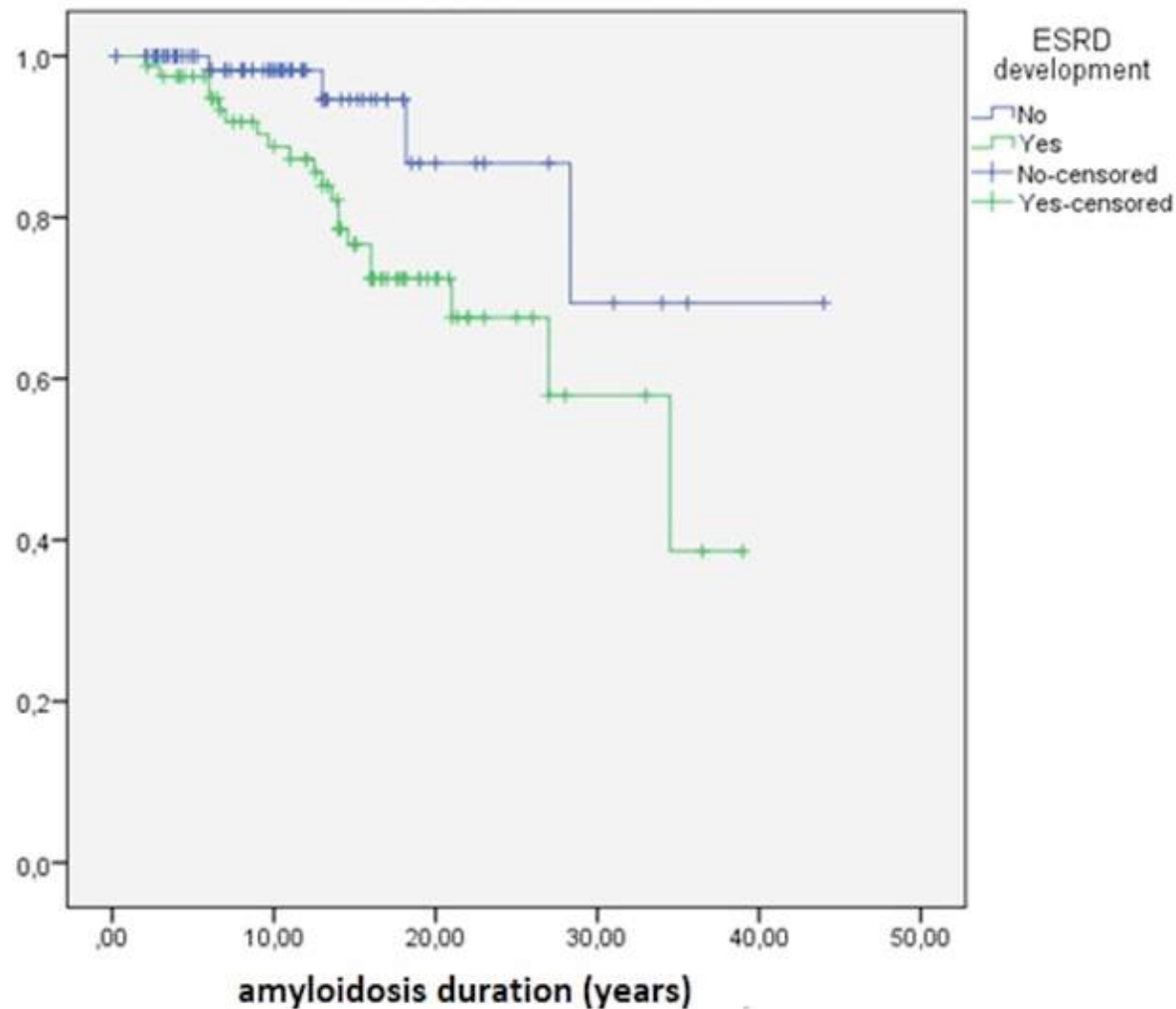
Âge médian au diagnostic d'amylose : **34** ans (29-45,5)

25 décès (14,4%)

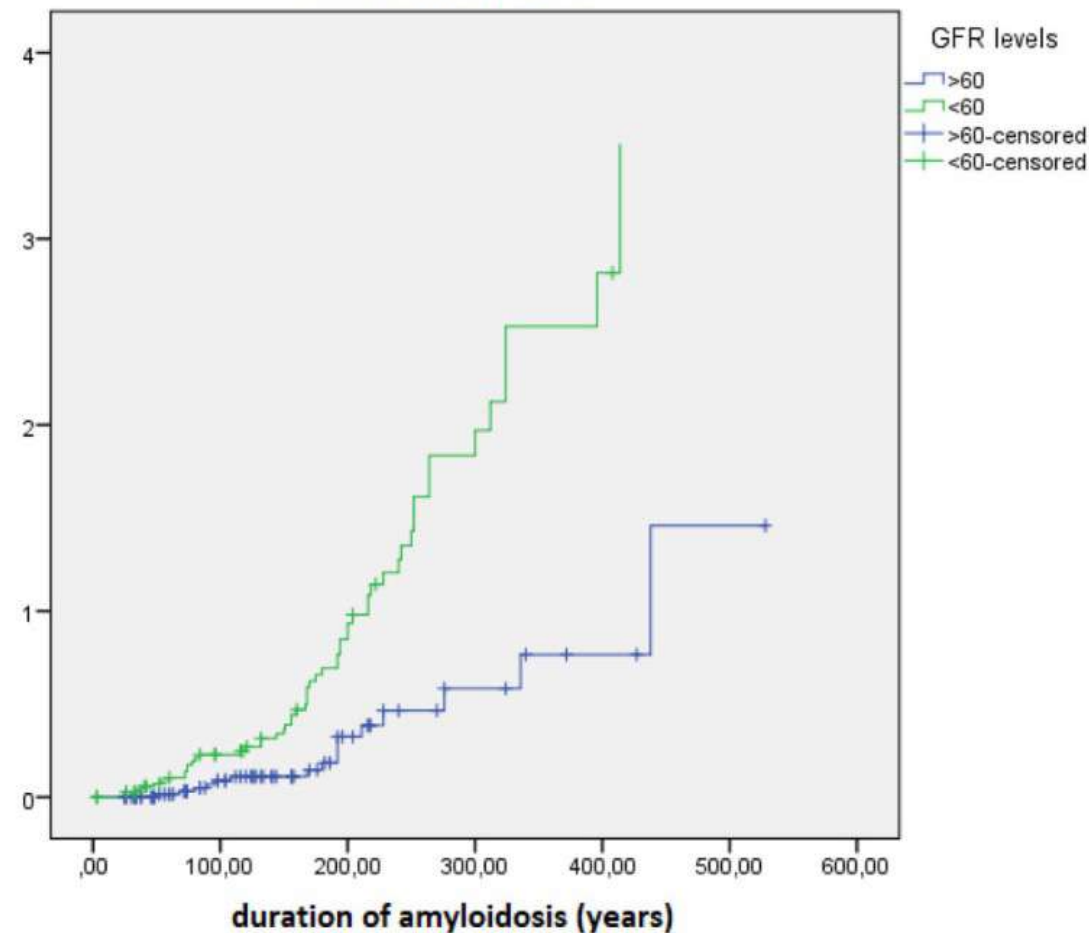
Âge médian au moment du décès: **53** ans
(36% de causes infectieuses)

Organes atteints	Nombre (n)	Fréquence (%)
Reins	171	98.3
Tubes digestifs	40	23
Cœur	35	20.1
Tissu sous cutané	16	9.2
Moelle Osseuse	7	4
Foie	6	3.4
Thyroïde	6	3.4
Gencives	3	1.7
Rate /poumon/ Vessie	1	0.6

ESRD development



A ESRD development



Log-Rank: $p < 0.001$

Table 1. Comparison of demographic and clinical and laboratory features of the study patients with AA amyloidosis

Characteristics	Total (N= 174)	FMF-AA amyloidosis (n= 137)	Non-FMF-AA amyloidosis (n= 37)	P-value [OR (95% CI)]
CRF at admission (n= 139), n (%)	75 (54)	61 (47.3)	14 (40)	0.4
ESRD at admission (n= 139), n (%)	25 (17.6)	22 (19.8)	3 (9.4)	0.17
ESRD development (overall), n (%)	83 (48.5)	71 (52.6)	13 (35.1)	0.044 [3.5 (1.2, 4.4)] ^b
Renal transplantation, n (%)	59 (34.3)	53 (39)	7 (18.9)	0.016 [5.2 (1.1, 6.7)] ^b

Malgré un contrôle de la CRP et la protéinurie sous traitement :

→ détérioration de la créatinine et développement de l'insuffisance rénale terminale chez **48,5% des patients**.

→ Ces patients avaient une créatinine de base significativement plus élevées (1,2 mg/dl vs 0,8) et une protéinurie qui tendait à être plus élevée à la prise en charge.

→ Importance de traiter et contrôler TÔT l'inflammation chez ces patients.

Table 1. Comparison of demographic and clinical and laboratory features of the study patients with AA amyloidosis

Characteristics	Total (N= 174)	FMF-AA amyloidosis (n= 137)	Non-FMF-AA amyloidosis (n= 37)	P-value [OR (95% CI)]
CRF at admission (n= 139), n (%)	75 (54)	61 (47.3)	14 (40)	0.4
ESRD at admission (n= 139), n (%)	25 (17.6)	22 (19.8)	3 (9.4)	0.17
ESRD development (overall), n (%)	83 (48.5)	71 (52.6)	13 (35.1)	0.044 [3.5 (1.2, 4.4)] ^b
Renal transplantation, n (%)	59 (34.3)	53 (39)	7 (18.9)	0.016 [5.2 (1.1, 6.7)] ^b

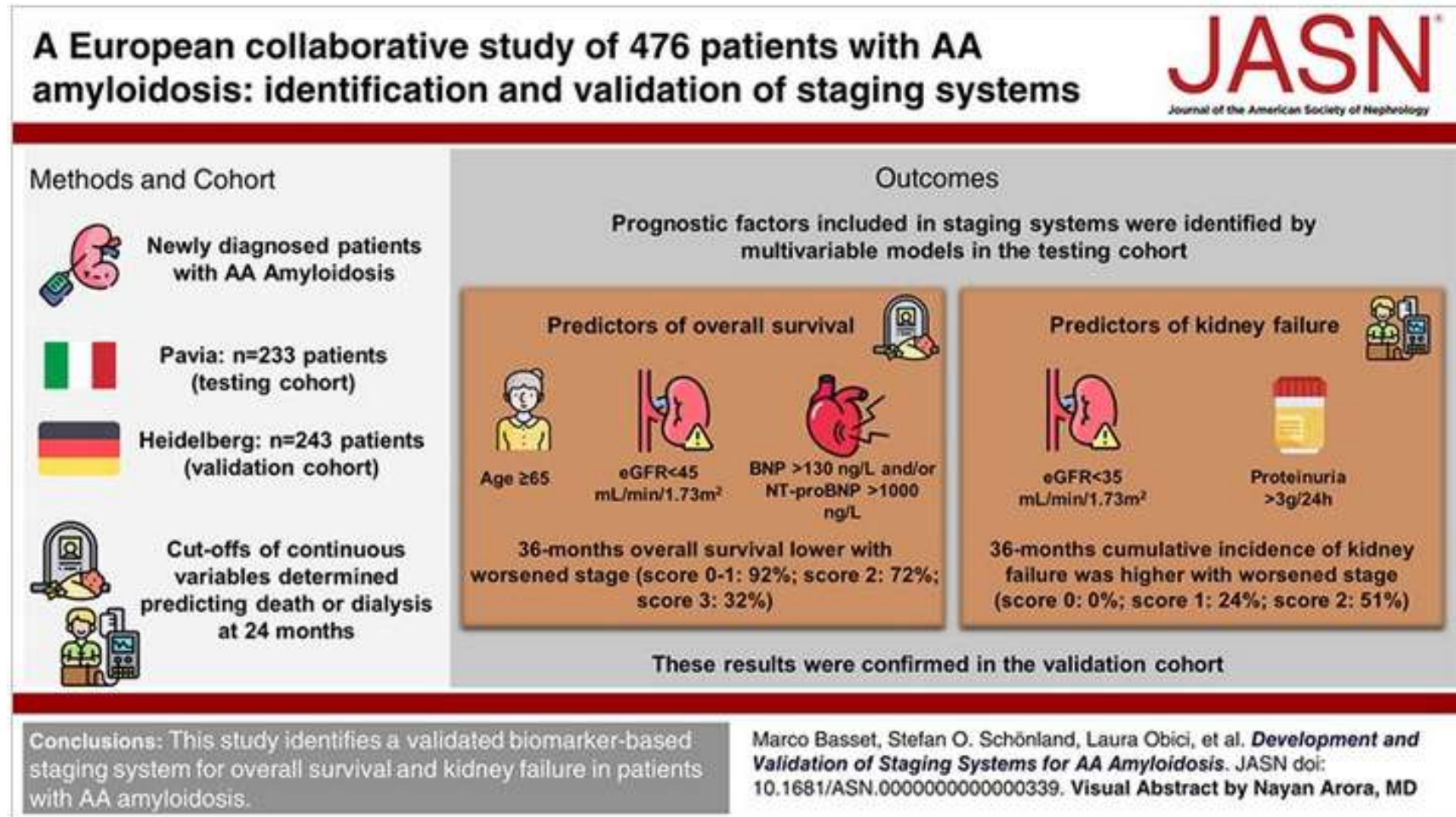
Malgré un contrôle de la CRP et la protéinurie sous traitement :

→ détérioration de la créatinine et développement d'une IRCT chez **48,5% des patients**.

→ Ces patients avaient une créatinine de base significativement plus élevées (1,2 mg/dl vs 0,8) et une protéinurie qui tendait à être plus élevée à la prise en charge.

→ **Importance de traiter et contrôler TÔT l'inflammation chez ces patients.**

Score pronostique, stadification?



Cohorte de patients suivis dans notre centre de référence - Analyse des causes de décès :

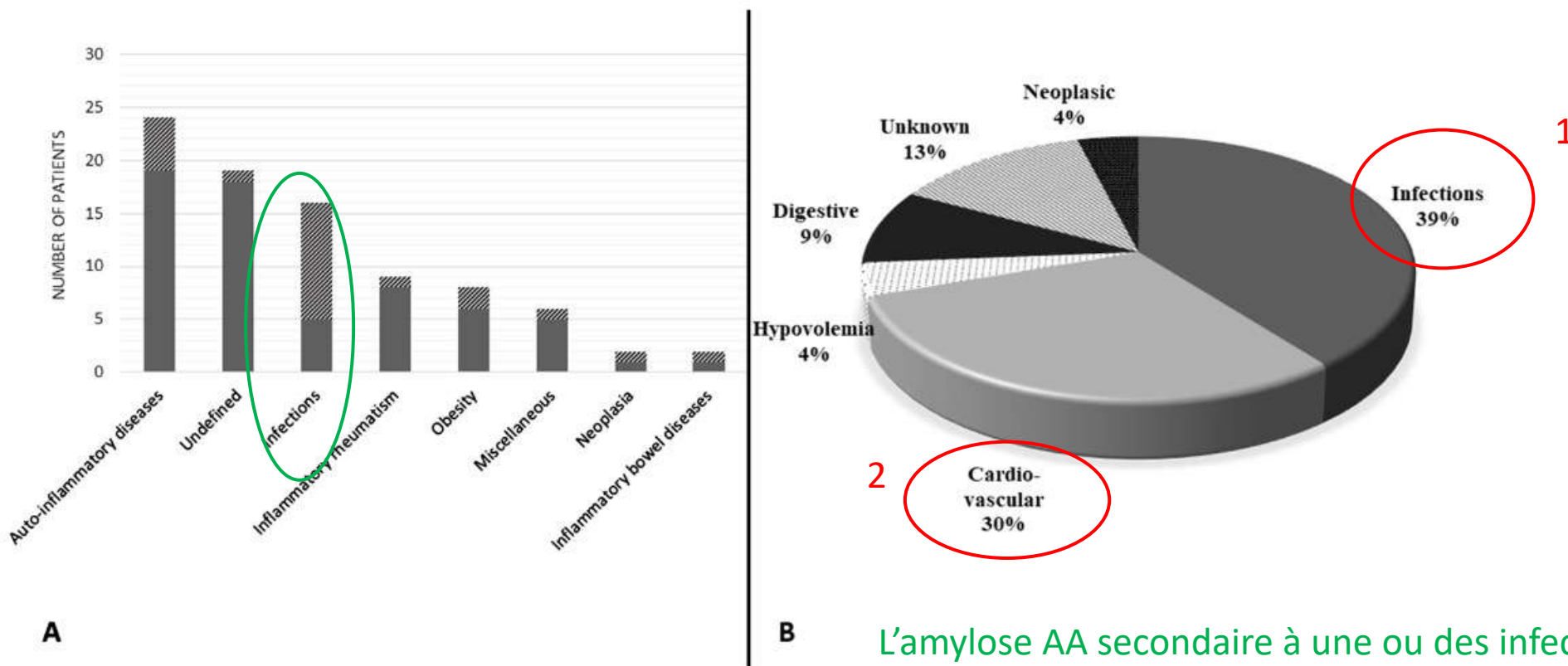


Fig. 1. Panel A: AA amyloidosis causes. Each column represents the number of cases by cause of amyloidosis. The stripped portion of each column represents the number of deaths in the category. Panel B: Causes of death.

L'amylose AA secondaire à une ou des infections chroniques
=> **facteur de risque de mortalité**

Evolution et pronostic des patients : transplantation rénale

2008-2018 : 86 patients

Original Investigation

Kidney Transplantation in Patients With AA Amyloidosis: Outcomes in a French Multicenter Cohort

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	AA Amyloidosis Transplants (n = 86)
Age at KT, y	49.4 (39.7-61.1)
Female sex	32 (37.2%)
BMI, kg/m ²	22.2 (20.0-24.3)
Preexisting diabetes	3 (3.5%)
Preexisting hypertension	45 (52.3%)

Survie après transplantation	94.0% à 1 an 85.5% à 5 ans
------------------------------	-------------------------------

Taux de survie du greffon	75.8% à 5 ans
---------------------------	---------------

Des taux qui ne s'améliorent pas car les receveurs sont plus âgés et souvent plus comorbides que les patients inclus dans les études antérieures.

Table 5. Association of Different Factors With **Graft Survival** in AA Amyloidosis KT Recipients

	Functioning Graft (n = 71)	Graft Loss (n = 15)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age of donor, y	53 (38-65)	52 (44-63)	1 (0.97-1.04)	0.9	1.02 (0.98-1.05)	0.4
Cold ischemia, min	911 (735-1,263)	810 (579-995)	0.99 (0.99-1.00)	0.1	0.99 (0.99-1.00)	0.04
DSA at KT	7 (9.9%)	3 (20.0%)	4.57 (1.13-18.40)	0.03	9.59 (2.28-40.35)	0.002
CRP at KT, mg/L	4.2 (2.6-12.2)	12.8 (3.0-45.5)	1.47 (0.98-2.18)	0.06	1.68 (1.10-2.57)	0.02

Table 4. Association of Different Factors With **Patient Survival** in AA Amyloidosis KT Recipients

Factor	Alive (n = 69)	Dead (n = 17)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age at KT, y	47.2 (37.9-58.8)	61.3 (56.2-65.6)	1.06 (1.02-1.11)	0.002	1.10 (1.03-1.18)	0.007
Duration of dialysis before KT, mo	39 (20-62)	40 (18-77)	1.01 (0.99-1.02)	0.2	1.01 (0.99-1.02)	0.3
Preexisting diabetes	0	3 (17.6%)	5.09 (1.44-18.00)	0.01	10.62 (1.94-58.05)	0.006
CRP at KT, mg/L	4.5 (2.7-13.3)	4.3 (3.1-21.5)	1.01 (1.00-1.02)	0.02	1.01 (1.00-1.02)	0.01

Amylose AA et transplantation rénale

Messages clés

- **Pas d'augmentation des taux de rejet aigu ni de risque d'infection nécessitant hospitalisation sous Anti IL-1.**
Yildirim J Nephrol. 2018
Ozçakar Transpl Int. 2018
Sendogan Transplant Proc. 2019
Mirioglu Nephrol Dial Transplant 2023
- **Un taux élevé de CRP à la transplantation est associé à une moins bonne survie globale et du greffon en analyse multivariée.**
- **Persistance d'une SAA élevée post transplantation expose au risque de récurrence** mais des données de suivi plus prolongées sont nécessaires pour évaluer l'effet sur la survie du greffon.
- **L'utilisation des biothérapies (anti IL-1, anti IL-6, anti TNFa) en post transplantation ne semble pas associée à un sur risque d'infection nécessitant l'hospitalisation.**

Law et al Nephrol Dial Transplant. 2021
Yazısız, Arch Rheumatol. 2021
Schwarz, American Journal of Kidney Diseases 2023

Nouveautés traitements

Treatment

CLINICAL SCIENCE

bDMARD can prevent the progression of AA amyloidosis to end-stage renal disease

Peter Kvacskay , Ute Hegenbart, Hanns-Martin Lorenz , Stefan O Schönland, Norbert Blank

83 patients

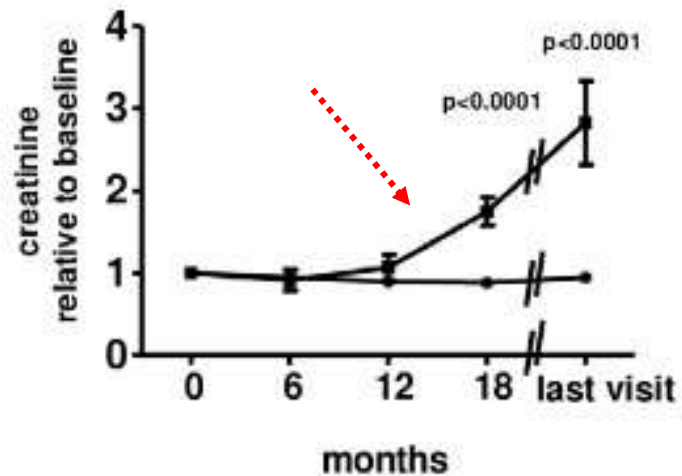
AA compliquant :

- **maladies inflammatoires chroniques (n=34)**
- **maladies auto-inflammatoires (n=24)**
- **Inflammation de cause inconnue (n=25)**

A

cid+AA + auto+AA + idio+AA

- stable renal function (n=57)
- progress to ESRD (n=19)



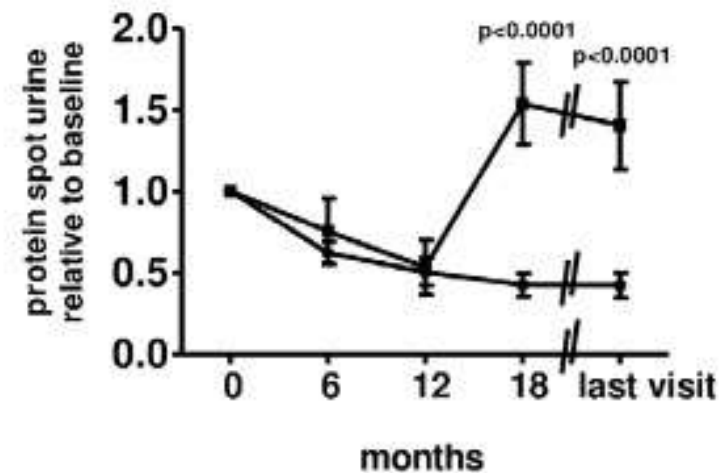
B

cid+AA + auto+AA + idio+AA

- stable renal function (n=57)
- progress to ESRD (n=19)

75.0%

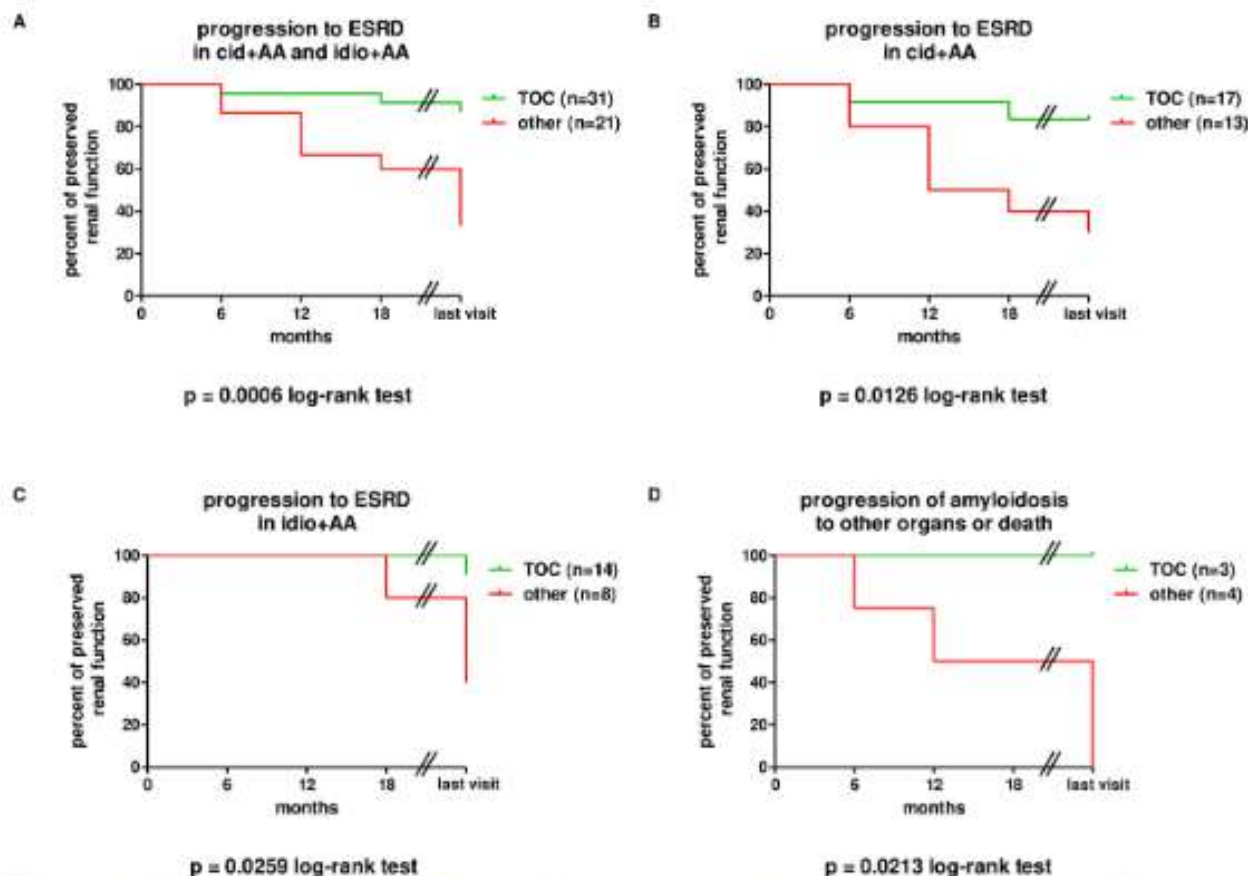
25.0%



bDMARDS stabilisent la fonction rénale chez 75 % des patients

→ 25 % évoluent vers IRCT (surtout en cas de maladies inflammatoires chroniques, 40%)

Treatment



59 patients

34 (57.6%)
tocilizumab

25 (42.4%)
Autres bDMARDS

Suppression CRP SAA + efficace
Meilleure prévention de l'IRCT
Pas de décès dans ce groupe

Figure 3 Patients with TOC treatment were compared with other bDMARD treatment. Patients with cid+AA and idio+AA were followed every 6 months until the last visit (A). Subgroup analyses of cid+AA (B) and idio+AA (C) are indicated. In the whole cohort, TOC treatment prevented the

Points importants et défis futurs

- Identification des facteurs de risque de développer une amylose AA.
- Poursuivre la prévention et le dépistage pour améliorer le pronostic.
- Contrôler l'inflammation avant la transplantation rénale et poursuivre les biothérapies.
- Poursuivre la recherche chez les patients souffrant d'amylose AA sans cause identifiée.
- Perspectives thérapeutiques :
 - Mettre au point des traitements ciblant les dépôts.
 - Utiliser les techniques de "gene silencing therapy" pour réduire la synthèse de SAA.

Merci pour votre attention !

lea.savey@aphp.fr

sophie.georgin-lavialle@aphp.fr

