

## **Compte rendu de la réunion des centres de référence/compétences « Amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales » du 19 janvier 2012 à Paris**

La cinquième réunion des centres de référence/compétences « amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales » a eu lieu le 19 janvier à l'hôpital Saint-Louis à Paris. Quarante personnes, représentant 21 centres, ont assisté à cette réunion qui a permis des échanges entre les médecins des différents centres et des différentes spécialités présentes, cardiologues, néphrologues, internistes, immunologistes et hématologues.

### **Programme :**

**Introduction et rapport de la visite de renouvellement du centre de référence :** Frank Bridoux, Arnaud Jaccard

**Typage maladies de dépôts, exemple des maladies de dépôts de chaînes lourdes, modèles amylose AL de souris et autres maladies de dépôts:** Sébastien Bender, Frank Bridoux

**Présentation de la base de données « amylose AL », données minimum indispensables, problème des troponines, feuilles de consentement, discussion des modes de fonctionnement, mise en route de RCP régulières:** David Lavergne, Arnaud Jaccard

**Registre des transplantations d'organe solide (cœur, foie, rein) :** François Pourreau, Clotilde Muller, Bruno Moulin, Franck Bridoux

**Amylose survenant au cours de l'évolution d'un myélome (formes rapides, agressives ou tardives) :** Bertrand Arnulf

**Amylose avec chaînes légères libres sériques normales ou peu élevées:** Estelle Desport

**Proposition de traitement consensuel pour le traitement du syndrome de Randall et protocoles prospectifs :** Bruno Royer, Franck Bridoux, Bertrand Arnulf, Jean Paul Fermand

**Actualités du protocole MYRE (myélome avec insuffisance rénale) :** Frank Bridoux et JP Fermand

**Stratégies thérapeutiques :**

**Stade I-II Mayo Clinic : M-Dex avec rajout de Velcade pour les non-répondeurs, état des lieux après 2 ans de pratique:** Arnaud Jaccard

**Amyloses avec atteinte cardiaque sévère (stade III Mayo) Bilan après 2 ans association Velcade-Endoxan-Dex et futur protocole phase II:** Murielle Roussel, Arnaud Jaccard

**Actualités des protocoles : M-Dex vs Velcade-M-Dex, phase I/II MLN-9708 :** Arnaud Jaccard

**Coeur et amylose, protocole Amylorythme :** Dania Mohty

**16h 17h Discussion de dossiers**

### **Visite de renouvellement du centre de référence par l'HAS**

Le centre de référence pour l'amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales a été labellisé en 2006 pour une période de 5 ans. Fin novembre, il a reçu la visite de deux experts mandatés par l'HAS pour évaluer son activité. Dans leur restitution, les experts ont été extrêmement positifs quant à la réalisation des objectifs fixés au centre comme le montre la synthèse de leur rapport :

## TABLEAU DES COTATIONS

TITRE	CRITÈRE	COTATION
EXPERTISE	1 : Le centre de référence définit les bonnes pratiques de prise en charge de la maladie (ou du groupe de maladies) pour la(les)quelle(s) il a été labellisé.	A
RECOURS	2 : Le centre de référence assure une activité de recours pour la prise en charge personnalisée de certains patients.	A
RECHERCHE ET SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE	3 : Le centre de référence initie et coordonne des recherches sur la ou les maladie(s) pour laquelle il a été labellisé	A
	4 : Le centre de référence participe à la surveillance épidémiologique	A
FILIERE DE PRISE EN CHARGE SANITAIRE ET MEDICO	5 : Le centre de référence structure une filière de prise en charge pour la maladie rare pour laquelle il a été labellisé.	B
	6 : Le centre de référence anime la filière de prise en charge pour la maladie rare pour laquelle il a été labellisé.	A

## AVIS SUR LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN D' ACTIONS

Les actions proposées dans le plan ont été pour la plus grande partie réalisées .La coopération entre les deux sites de Poitiers et Limoges est structurée et continue. Des réunions régulières permettent les échanges entre le CMR et les centres associés. Les protocoles sont diffusés et connus des professionnels et des patients. Une meilleure connaissance de la pathologie est en lien avec une nouvelle génération de thérapeutiques plus efficaces. Le travail de recherche est particulièrement développé y compris à l'échelle internationale. Le recensement des patients suivis dans la filière de soins est exhaustif sur les régions Poitou-Charentes, Limousin et Aquitaine. Une collaboration étroite est réalisée avec la principale association de patients.

## SYNTHÈSE

### En matière d'expertise

La labellisation du CMR a permis de développer sa structuration, d'optimiser la prise en charge dans la filière de soins et d'utiliser au mieux les crédits alloués .Le site de Poitiers participe étroitement à l'activité du CMR par des liens réguliers une approche plus spécifique sur les diagnostics que les acteurs médicaux souhaitent valoriser. .Protocoles et procédures sont connus et diffusés.Elles sont intégrées dans l'activité des centres de compétences associés. Un référentiel complet de prise en charge diagnostic est réalisé et utilisé.

### En matière de recours

Le CMR apporte sa propre expertise tout laissant une large autonomie aux centres de compétences associés .Des plages spécifiques sont consacrées à cette activité et l'urgence est prise en charge 24H/24h, à travers le service d'hématologie de Limoges. La complexité des prises en charge avec de nombreuses disciplines médicales implique de structurer en permanence une prise en charge multidisciplinaire laquelle est particulièrement développée avec la cardiologie et la néphrologie. Cette activité est tracée et évaluée.

### En matière de surveillance et de recherche épidémiologique

Le CMR coordonne à l'échelle nationale des travaux multicentriques de phase II et III .permettant d'évaluer les thérapeutiques disponibles. Les publications sont nombreuse et de haut niveau aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale. Une base de données permet d'étudier et suivre la file active En lien avec le service d'hématologie du CHU et l'apport de l'industrie pharmaceutique.

### En matière de filière de prise en charge

Le CMR organise la prise ne charge dans sa filière en lien étroit avec le site de Poitiers, les centres de référence associés. Il répond au quotidien aux besoins des patients à travers ses outils de communication mis en place. Il anime des dispositifs de formation de haut niveau et très nombreux. Il est très lié à la principale association de patients de l'Amylose. Il produit régulièrement une documentation sur son activité annuelle.

Le plan d'action proposé s'inscrit dans la continuité de ce qui a été réalisé avec la poursuite des essais prospectifs (BMDex) et l'élaboration de nouveaux protocoles (VCD, Maladie de Randall, Amylorythme, mise en place de la base de données...), l'écriture d'un PNDS (programme national de diagnostic et de soins), la poursuite de la sensibilisation du milieu cardiologique au diagnostic précoce, l'organisation de RCP régulières pour les maladies de dépôts et le renforcement des coopérations internationales.

Une proposition d'inclusion du syndrome POEMS dans les pathologies relevant du centre de référence a été faite et approuvée lors de cette réunion, un protocole de recherche prospectif soutenu par un PHRC national démarre prochainement

La liste des pathologies prises en charge par le centre devient :

- Amylose AL
- Syndrome de Randall (LCDD, HCDD, LHCDD)
- Néphropathies autres
  - Néphropathies glomérulaires à dépôts organisés
    - Glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires
    - Glomérulonéphrite des cryoglobulinémies de type I
  - Néphropathies tubulaires
    - Néphropathie à cylindres myélomateux
    - Syndrome de Fanconi
  - Néphropathies glomérulaires à dépôts non-organisés
  - Glomérulopathies à dépôts non-organisés et non-Randall d'Ig monoclonale
- Syndrome POEMS

### **Typage des maladies de dépôts**

Les maladies de dépôts sont classées en fonction de la configuration des dépôts. L'examen anatomo-pathologique est un élément clef dans le diagnostic de ces maladies puisqu'il permet de différencier les dépôts organisés et non organisés.

Les maladies par dépôts d'immunoglobuline non organisés sont regroupées sous le terme MIDD (monoclonal immunoglobuline deposition disease). Elles sont caractérisées en IF par des dépôts linéaires d'Ig monoclonale dans les membranes. En MO, il est observé un épaississement diffus des vitrés tubulaires et une glomérulosclérose. Enfin la microscopie électronique permet de voir des dépôts finement granulaires, denses, éosinophiles, PAS+, continus le long des membranes basales.

Les HCDD (Heavy Chain Deposition Diseases) sont des maladies de dépôts particulièrement rares, moins de 40 cas ont été rapportés. Il est retrouvé de façon constante une glomérulosclérose nodulaire associée à des dépôts tissulaires de chaînes lourdes  $\gamma$  ou plus rarement  $\alpha$ . Les chaînes lourdes constituant les dépôts rénaux ont une délétion du CH1 et activent fréquemment le complément sérique, 6 nouvelles observations ont été colligées en France, basées sur l'étude des biopsies rénales. Le pronostic de ce type de maladie reste sévère puisqu'il n'est obtenu une évolution favorable que dans un cas sur trois après un traitement « classique ». Dans 40% des cas, cette évolution conduit à une insuffisance rénale terminale. Un diagnostic et une chimiothérapie efficace, précoce restent primordiaux pour le devenir des malades avec de plus en plus des traitements par bortezomib + dexaméthasone + alkylant ou autogreffe chez les sujets jeunes.

### **Modèle murin**

Des modèles murins sont en cours pour la plupart des maladies traitées par le centre de référence : Amylose AL, LCDD, HCDD, rein de myélome.

Il n'existe pas pour le moment de modèle murin satisfaisant d'amylose AL malgré de très nombreuses tentatives. Dans le modèle récemment publié (Blood. 2011 Dec 15;118(25):6610-7) il n'existe que de minimes dépôts au niveau de l'estomac dont la nature AL n'est pas certaine.

Plusieurs modèles ont été élaborés, permettant l'obtention d'un taux élevé de chaînes légères libres circulantes (> 350 mg/l) équivalent à celui des patients, mais sans dépôts posant la question de la possibilité d'obtenir des dépôts d'amylose AL chez la souris. Mais récemment un résultat très encourageant a été obtenu, une souris âgée de 8 mois sécrétant une dizaine de mg/l de la chaîne légère libre  $\lambda 6$  d'un patient avec une atteinte rénale sévère présentant des dépôts d'amylose AL massifs au niveau des glomérules rénaux. Cela n'a pas été retrouvé sur 2 autres souris de la même lignée mais d'autres souris vont être testées.

Un modèle de dépôt des chaînes lourdes, avec dépôts inductibles sera également bientôt disponible. Ce modèle utilisant une approche par Knock-in dans le locus Kappa permet l'obtention d'une chaîne lourde pouvant être délétée du CH1 après infection par un adénovirus.

### **Base de données**

La base est opérationnelle avec environ 400 patients inclus. Un avis favorable et une autorisation ont été obtenus auprès du CCTIRS et de la CNIL. Cette base est exhaustive actuellement à Limoges et à Poitiers, elle a permis la réalisation de deux publications (Mohty D, Pibarot P, Dumesnil JG, Darodes N, Lavergne D, Echahidi N, Virot P, Bordessoule D, Jaccard A. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Dec;104(12):611-8., Penot A, Abraham J, Debarri H, Desport E, Aguilar C, Lavergne D, Auroy F, Leleu X, Goldstein A, Kolb B, Bridoux F, Femand JP, Leblond V, Jaccard A. Effectiveness of second-line treatment in AL amyloidosis patient's refractory to M-Dex. Amyloid. 2011 Jun;18 Suppl 1:140-2. ) et de plusieurs abstracts. Elle va progressivement être mise à disposition des différents centres qui en feront la demande. Les données pourront être saisies soit directement au niveau du site soit par l'ARC du centre de référence qui se rendra sur place, en particulier pour la mise en place.

L'obtention du consentement du patient est nécessaire pour inclure des données dans la base.

Les données indispensables au diagnostic et dans le suivi ont été rappelées :

#### **Initialement**

Poids, taille, Performans Status

NT-proBNP (ou BNP), troponine et Echo cœur

Chaînes légères libres + myélogramme (si possible avec cytométrie et cytogénétique)

Créatinine + albumine + protéinurie

Phosphatase alcaline + taille du foie

Ferritine (saignements digestifs)

#### **à chaque cycle**

Performans Status

NT-proBNP (ou BNP) et troponine

Chaînes légères libres +++

Créatinine + albumine + protéinurie

Phosphatase alcaline + taille du foie

### **Problème des troponines :**

La classification des patients suivant leur degré d'atteinte cardiaque est indispensable pour les décisions thérapeutiques et repose sur le staging de la Mayo Clinic basée sur les valeurs de NT-proBNP et de troponine T ou I (stade I : les 2 normaux, stade II : 1 des 2 élevé, stade III : les 2 élevés). L'utilisation de plus en plus courante de la troponine T ultra-sensible (hs cTnT)

pose un problème puisque le seuil utilisable dans ce staging n'est pas défini. Après discussion, un seuil de 0.050 µg/L a été retenu en attendant un consensus international.

### **Registre des transplantations d'organes**

La transplantation d'organe solide dans l'amylose AL et le syndrome de Randall reste controversée en raison des risques de progression de la maladie et de récurrence sur le greffon. L'apparition de traitements efficaces a transformé le pronostic après transplantation permettant des survies prolongées.

Ce registre a colligé 18 transplantations cardiaques (17 pour amylose AL et 1 pour syndrome de Randall) et 20 transplantations rénales (12 pour amylose AL, et 8 pour syndrome de Randall) dans 13 centres de transplantation cardiaque et 34 centres de transplantation rénale entre 1991 et 2011. Certains patients, pris en charge avant 2000, n'ont donc pas bénéficié de traitement optimal de leur amylose ou de leur syndrome de Randall.

Pour les transplantations cardiaques dans l'amylose AL le délai médian entre le diagnostic et la transplantation était de 10.3 ± 7.9 mois, il y a eu 3 décès dans la période péri-opératoire. La survie à 1 an est de 64.3% et à 4 ans de 40 % avec 5 récurrences de la maladie dans un délai de 28.4 ± 26.4 mois.

Les résultats pour les transplantations rénales sont bons, seulement 2 décès et 2 pertes de greffon pour les amyloses AL et 3 pertes de greffon et aucun décès pour les syndromes de Randall.

De façon importante aucune évolution vers un myélome symptomatique n'a été rapportée.

Les critères de transplantation suivants peuvent être proposés : Âge < 60 ans, pas d'autre atteinte d'organe sévère, réponse hématologique avant transplantation et/ou possibilité d'autres lignes de traitement en cas de non réponse ou de rechute.

### **Amylose AL en rechute de Myélome multiple**

Une série de 12 patients ayant eu un myélome symptomatique sans aucun argument pour une amylose AL au diagnostic et ayant présenté une amylose AL dans le suivi a été colligée. L'amylose AL a été diagnostiquée au moment de la rechute (n = 7), ou après une longue période d'évolution de myélome multiple (n = 5). L'évolution est souvent rapidement défavorable dans le premier cas. La physiopathologie de ces situations n'est pas résolue : chaînes légères peu amyloïdogènes avec un long temps avant la formation des dépôts ou mutations acquises de la chaîne légère devenant amyloïdogène ou facteurs exogènes déclenchants ?

Un recueil plus large de ces cas est proposé.

### **Amylose AL avec chaînes légères normales ou peu élevées**

Cette étude porte sur 95 patients dont 25 (26%) avaient une différence de taux entre la chaîne légère libre monoclonale et l'autre chaîne légère libre (dFLC) < 50 mg. Cette population particulière pose un problème de retard diagnostique et surtout de suivi car elle sort des critères d'évaluation habituels. La présentation clinique est assez similaire dans les 2 populations avec des atteintes rénales plus fréquentes dans la population avec dFLC < 50. La survie médiane est plus longue chez les malades avec dFLC < 50 sans que cela soit statistiquement significatif. Les atteintes cardiaques semblent évoluer plus lentement dans cette population et le fait d'avoir une atteinte cardiaque ne modifie pas la survie contrairement à la population avec dFLC > 50 où il s'agit d'un facteur très significatif. Enfin logiquement la

réponse qui est un facteur pronostic majeur chez les patients avec dFLC > 50 ne l'est pas quand la dFLC est basse. Les possibilités de suivi restent limitées chez ces patients: la scintigraphie par la SAP est indiquée mais non disponible en France, les marqueurs des différentes atteintes doivent être utilisés, le NT-proBNP en cas d'atteinte cardiaque, le bilan hépatique en cas de localisation hépatique et la protéinurie en cas d'atteinte rénale.

### **Maladie de Randall**

Il est proposé d'adopter une attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement des maladies de Randall, maladie 10 fois plus rare que l'amylose AL, et pour laquelle il n'existe pas de grandes séries ou de consensus de traitement, en discutant d'un protocole prospectif de phase II incluant tous les patients français et si possible les patients du centre de référence anglais à Londres et de la Mayo Clinic:

Critères d'inclusion :

- atteinte rénale définie par eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup> et/ou protéinurie>0.5g/24h et/ou protéinurie/créatinurie>50 mg/mmol et /ou albuminurie/créatinurie>30 mg/mmol
- atteinte rénale prouvée par une PBR
- Age>18 ans
- Composant monoclonal sérique ou urinaire mesurable

Critères de non inclusion

- Myélome symptomatique (CRAB et NCM)
- Autres atteinte d'organe isolée (peau, poumon)
- Age<18 ans ou âge >75 ans
- OMS 2
- Cancer évolutif
- Hépatites B ou C active, HIV
- Insuffisance hépatique ou cardiaque (FEVG<401%) non liées à une LCDD

Critères de jugement :

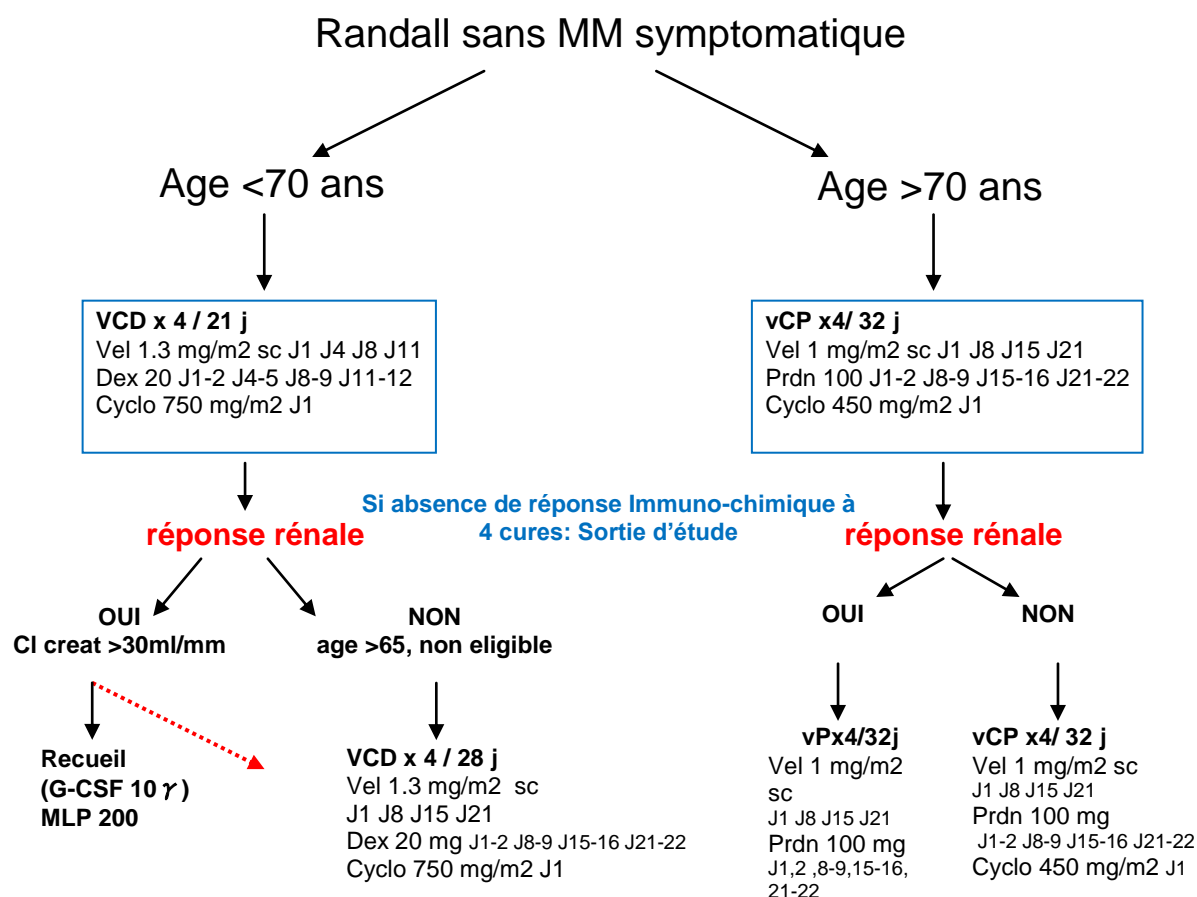
Principal :

- taux de réponses immunochimique complète (RC)

Secondaires :

- VGPR et PR à 3 mois
- Réponse rénale
- Clearance de la créatinine à 1 an
- Réponse d'organes (cf amylose)
- OS et PFS
- Faisabilité toxicité

Le schéma serait le suivant :



### Protocole Myre

Le protocole MYRE est ouvert aux inclusions. Tout patient présentant une immunoglobuline monoclonale associée à une insuffisance rénale définie par un taux de créatinine sérique supérieur à 170 $\mu$ mol/L est incluible dans le volet épidémiologique de l'étude. Si cette insuffisance rénale est due à une néphropathie à cylindre myélomateux, l'étude thérapeutique (chimiothérapie ou membrane de dialyse selon l'indication) peut être proposée au patient. Au 19 janvier, 28 patients ont été inclus dans l'étude, 9 dialysés et 19 non dialysés.

### Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL :

Le suivi de l'attitude consensuelle proposée depuis 2010 a été faite. Cette attitude est fonction du score de la Mayo Clinic basé sur les dosages des marqueurs cardiaques. Les patients de stade I (Nt-proBNP et troponine normaux) et II (un des 2 marqueurs élevé), reçoivent un traitement par M-Dex avec rajout de bortezomib pour les patients qui ne sont pas en réponse partielle (baisse de 50% de la dFLC) après 3 cycles pour les patients du groupe I et 1 cycle pour les patients du groupe II dont la survie en cas de non réponse est courte du fait de l'atteinte cardiaque.

Les données de 26 patients présentées l'année dernière ont été rappelées, 12 patients avaient été traités à Limoges et 14 dans d'autres centres. Neuf patients ont été considérés comme répondeurs et 17 patients (65%) ont reçu l'association bortezomib M-dex après une médiane de 2 M-dex initiaux (1 à 7). La réponse a pu être évaluée chez 16 patients :

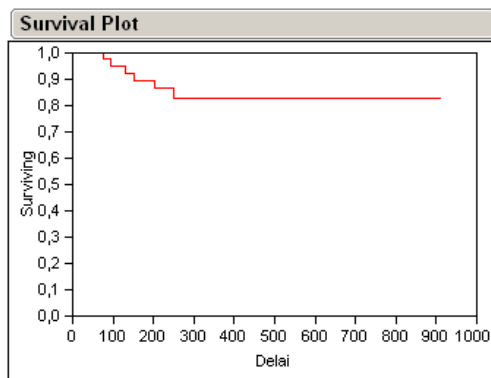
- 7 dans le groupe qui n'a reçu que du M-Dex, avec 3 RC et 4 RP et une médiane de dFLC de 219 mg/l au diagnostic et de 34 mg/l après traitement

- 9 dans le bras non répondeur avec 6 RC, 2 RP et un seul patient finalement non répondeur, la médiane des différences étant à 131 avant traitement, 111 après M-dex et 21 après rajout de bortezomib.

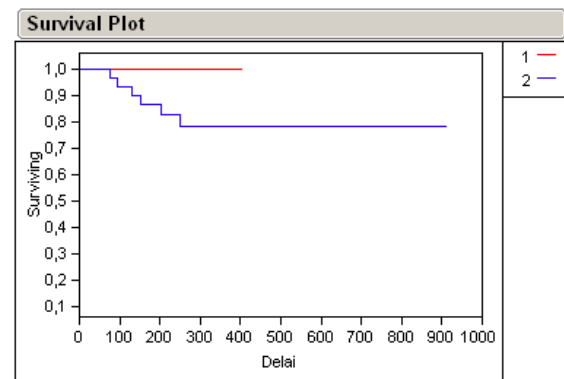
Avec un suivi médian de 8,4 mois (5-32) seulement 4 patients, dont 2 qui étaient en fait en stade III, sont décédés.

Dans la mise à jour de 2012, 46 patients ont été colligés, d'âge médian 64 ans, 12 patients de stade I et 34 de stade II. Le nombre d'atteinte d'organe était en médiane de 2, la médiane des plasmocytes médullaires de 7%. Seulement 16 patients (35 %) ont reçu du bortezomib, 4 de stade I et 12 de stade II. Le nombre de cycle avant rajout de bortezomib était bien 3 pour les stades I mais il était 4 pour les stades II.

Les courbes de survie sont les suivantes :



Survie globale :



Survie suivant le stade

La survie est de 100% pour les stades I mais un certain nombre de patients de stade II sont décédés peut-être en raison de l'introduction trop tardive ou de la non introduction du bortezomib chez des patients non répondeurs. La modulation du traitement suivant la réponse jugée sur le dosage des chaînes légères libres paraît essentielle pour éviter ces morts précoces chez les patients ayant une atteinte cardiaque et ne répondant pas rapidement au traitement initial.

Pour les patients de stade III le protocole VCD est utilisé du fait de sa bonne tolérance et du taux très important de réponse rapide (cf Blood online du 13 février 2012). Une étude sur 26 patients français et 12 patients anglais à été présentée. Cette association permet une survie à 1 an de 65% et un taux de réponse hématologique de 66% dans cette population présentant une atteinte cardiaque grave.

Un abstract avec une dizaine de patients américains supplémentaires a été envoyé pour le congrès amylose qui aura lieu à Groningen (Pays-bas) en mai 2012.

Ces données sont encourageantes et justifient la mise en place d'un protocole prospectif qui va utiliser cette association VCD avec le bortezomib administré en sous cutané pour essayer de réduire la toxicité cardiaque, l'endoxan et la dexamethasone étant donnés per os.

Les cas les plus graves, définis par un NT-proBNP > 8500ng/L et une pression artérielle systolique < 10 seront exclus du protocole étant donné leur pronostic catastrophique.

Le laboratoire Janssen a donné un accord de principe pour la fourniture du bortezomib et un soutien financier. Ce protocole devrait être international avec les centres de Pavie en Italie et Heidelberg en Allemagne.

### **Présentation du projet d'étude prospective amyloïdome**



On retrouve une atteinte cardiaque chez plus de 50% des patients pris en charge dans le réseau des centres de référence/compétences. Cette atteinte est le principal paramètre qui conditionne la survie. Parmi les principales causes de DC, on retrouve la mort subite (30% des cas) et les défaillances cardiaques (33%) mais il n'existe pas de données précises dans la littérature sur les troubles du rythme chez les patients atteints d'amylose AL. Le but de cet essai est d'étudier l'incidence des troubles du rythme (TDR) et de la conduction (TDC) par holter implantable sur 100 patients. Le dispositif implanté sera le Reveal DX. Cet appareil, de la taille d'une clef USB, est placé en sous-cutané, en position sous-claviculaire, sous anesthésie locale avec des risques faibles d'infection et de saignement. Après cicatrisation, il est compatible avec la pratique d'une IRM. Il est attendu un bénéfice direct pour les patients avec une détection continue pendant 2 ans des TDR/TDC et une meilleure adaptation des traitements de support cardiaque.

### **Actualités des protocoles :**

Le protocole international BMDEX comparant chez des malades de novo de stade I ou II de la Mayo Clinic un traitement par M-Dex (6 à 9 cycles) et M-Dex + Bortezomib (6 à 8 cycles) va démarrer en France dans 5 centres (Paris Saint-Louis, Nantes, Lille, Lyon et Limoges). Il a débuté aux Etats-Unis avec beaucoup de difficultés de recrutement et en Italie. Cinq autres pays européens devraient bientôt pouvoir inclure des patients.

### **Présentation de 2 cas cliniques :**

Patient de 62 ans. Atteinte initiale uniquement neurologique. Traitement par M-Dex avec réponse partielle, apparition d'une atteinte cardiaque par dépôts d'amylose dans la micro-circulation coronaire responsable d'une insuffisance cardiaque rapidement progressive, pas de réponse après VCD et décès du patient.

Patiante de 58 ans avec traitement initial par VCD pour amylose cardiaque sévère, stade III Mayo. Réponse médiocre et greffe cardiaque compliquée de sepsis et d'hémorragie digestive. Aggravation rénale et digestive malgré la reprise d'un traitement non efficace et décès de la patiente de pneumopathie 4 mois et demi après la greffe.

Certaines présentations faites lors de cette réunion sont disponibles sur le site internet du centre de référence « <http://www.cr.amylose-al.fr/> »