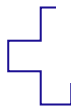
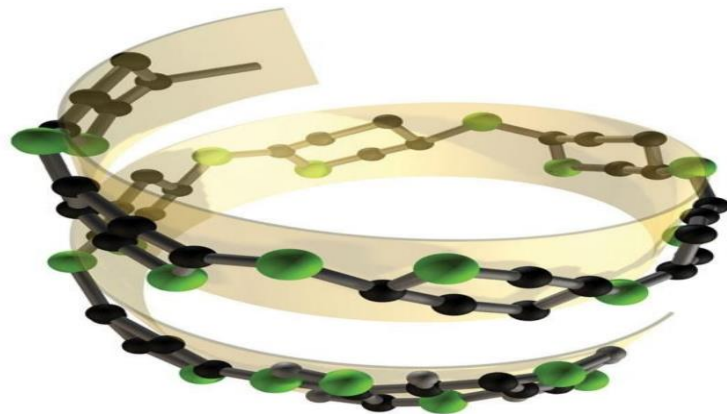




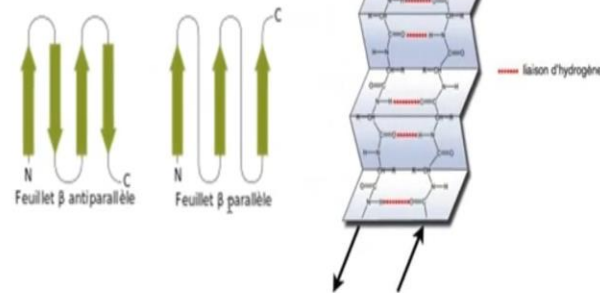
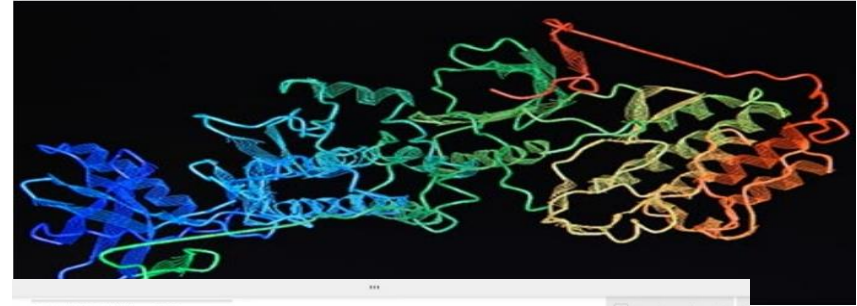
Les amyloses

Dr-TANTO



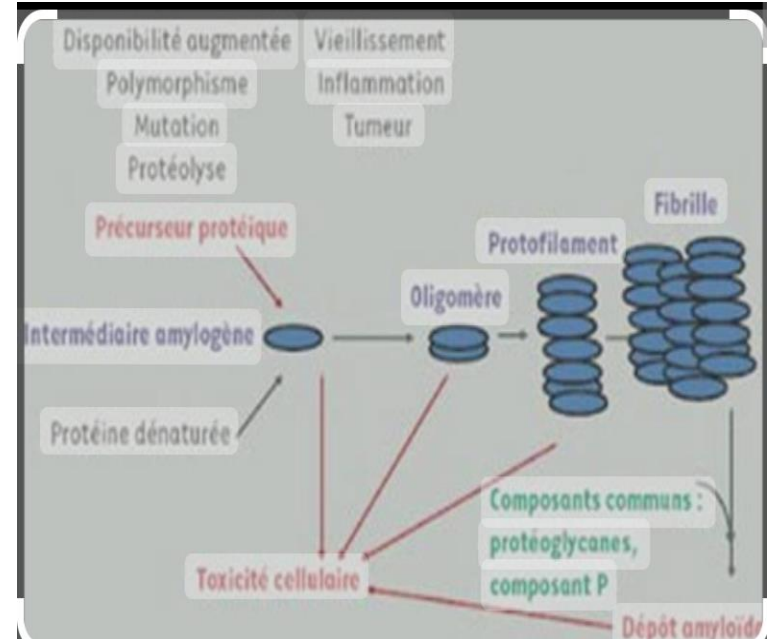
Définition

- C'est une affection clinique hétérogène dont la caractéristique commune est le dépôt extracellulaire de substance protéique amorphe, anhiste, caractérisée par:
 - Ses propriétés tinctoriales;
 - Sa structure fibrillaire en ME;
 - Sa structure β plissée antiparallèle.




Définition

- La substance amyloïde est composée de :
 - **Protéines** formant des fibrilles variables d'une amylose à l'autre : **protéines amyloïdes**
 - Composant commun : **composant amyloïde P**
- Ces protéines ont des propriétés physico-chimiques spécifiques lorsqu'elles sont déposées dans les tissus: coloration au **Rouge congo**, **biréfringence vert-jaune** à la lumière polarisée et dépôts sous forme **fibrillaire**.





Intérêt de la question

- C'est une affection grave et mortelle
 - Intérêt du traitement préventif et de la surveillance au long cours
- 



Anatomopathologie

Aspect macroscopique :

- les organes atteints sont plus fermes que normalement, roses ou gris, souvent hypertrophiés

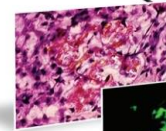
Microscopie optique :

- L'amylose est toujours **extracellulaire** les dépôts peuvent se trouver n'importe où dans l'organisme
- L'amylose peut infiltrer la moelle osseuse, la rate, les artères, les veines, et les capillaires.

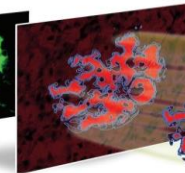
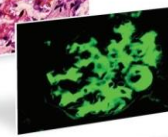
Aspiration de coussinet adipeux



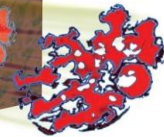
Microscope polarisant



Coloration au rouge Congo

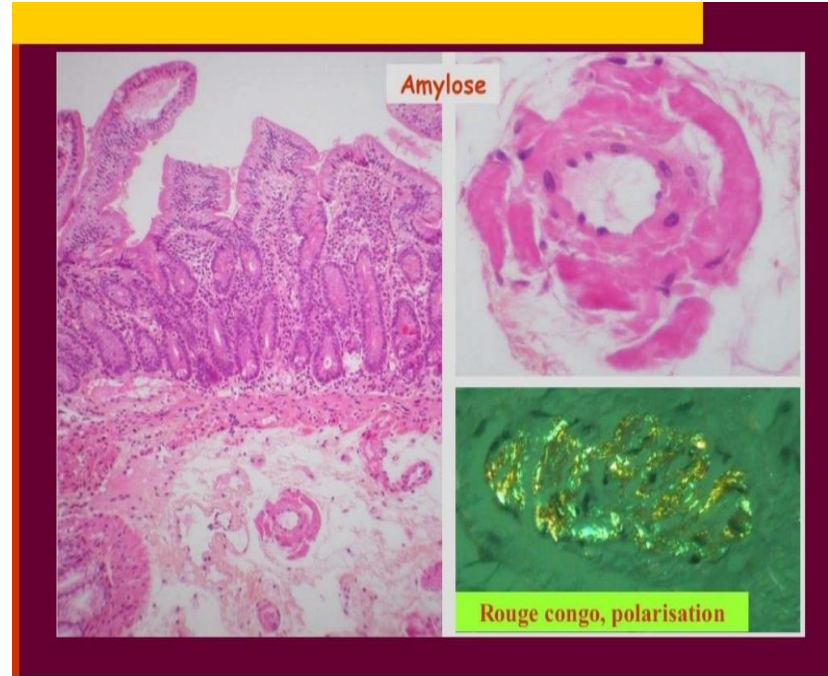


Microdissection au laser



Anatomopathologie

- son identification fait appel à des techniques spéciales dont la plus spécifique est la **coloration par le rouge congo** : **biréfringence vert-jaune** à la **lumière polarisée** et **dépôts sous forme fibrillaire**.



Anatomopathologie

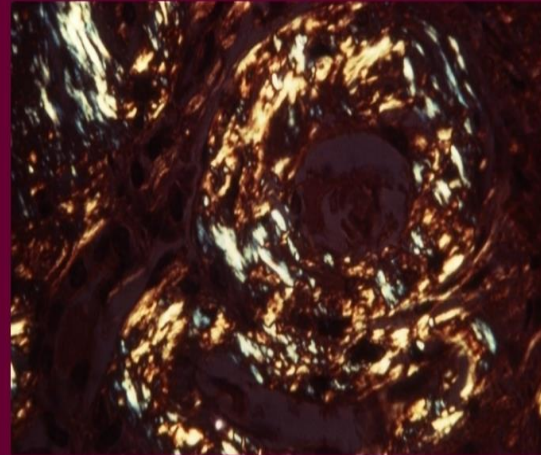
Microscopie électronique :

Les dépôts amyloïdes se présentent sous la forme de dépôts extracellulaire fibrillaire ; amorphes

Immunohistochimie +++++

=Ac monoclonaux
spécifiques de chaque type
de protéine amyloïde

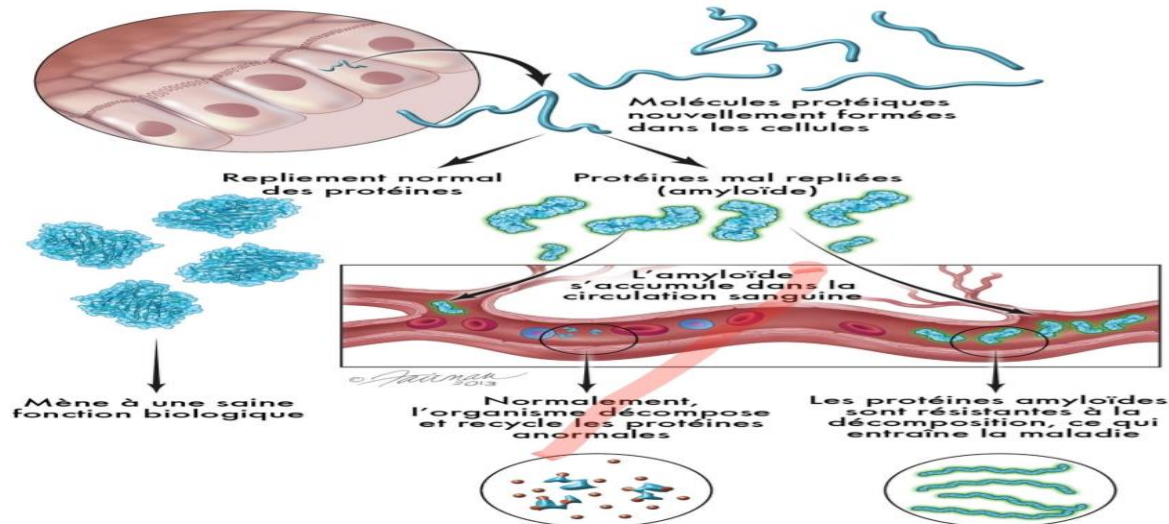
Rouge Congo, lumière polarisée



Biréfringence vert-jaune

Physiopathologie

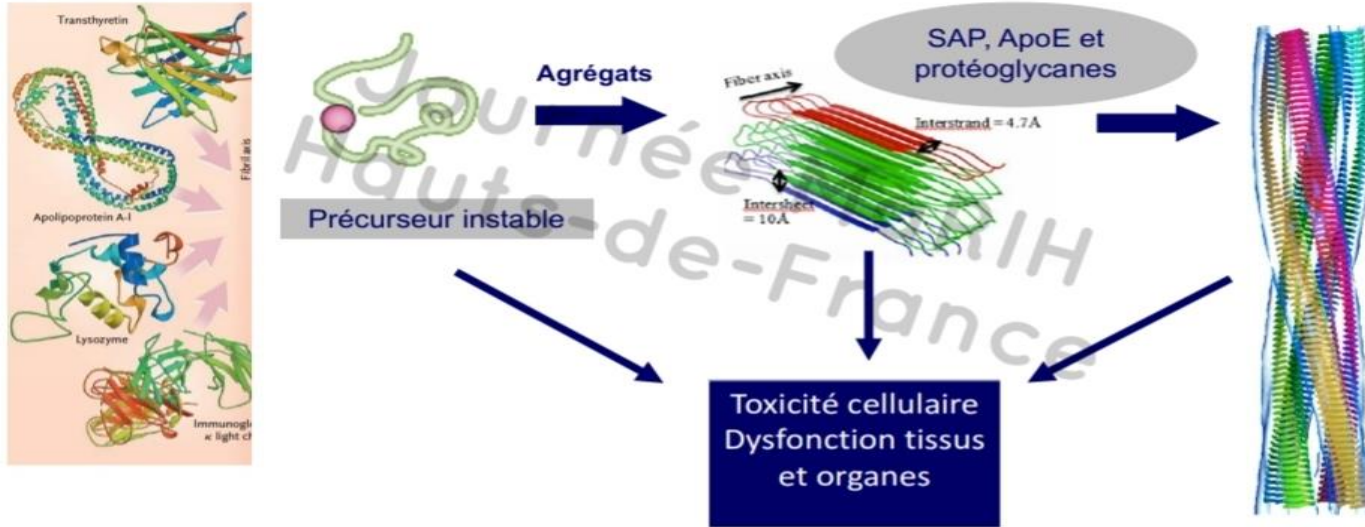
3



Des protéines mal repliées peuvent être produites pour des raisons génétiques ou d'autres facteurs liés à une inflammation chronique ou à l'avancement en âge.

Physiopathologie

Physiopathologie des amyloses



Physiopathologie

- Les protéines trouvées dans la SAM sont des fragments protéolytiques de protéines sériques normalement solubles;
- Pour des raisons inconnues, ils se polymérisent pour former des fibrilles insolubles;
- Pour certaines substances amyloïdes, les précurseurs sont connus.
 - Pour la protéine **amyloïde L**: précurseurs sont constitués des chaînes légères d'Ig. Ceci se rencontre notamment au cours des dyscrasies plasmocytaires.
 - Pour la protéine **amyloïde A**: précurseur est la protéine de l'inflammation SAA.
- L'installation d'une amylose dépend également du terrain génétique et en particulier de l'aptitude de chacun à détruire les fibrilles amyloïdes.



Classification

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère d'Ig (κ , λ)	G, L	(Primitive) isolée ou associée au myélome
AH	Chaîne lourde d'IgG (γ)	G, L	Isolée
AA	ApoSAA	G, L	(Secondaire) infection, inflammation chronique, tumeur
ATTR	Transthyrétine mutée	G	Héréditaire
	Transthyrétine normale	G	Sénile
A β 2M	β 2-microglobuline	G	Associée à l'insuffisance rénale chronique terminale
AApoAI	Apolipoprotéine AI	G L	Héréditaire Aortique
AApoAII	Apolipoprotéine AII	G	Héréditaire
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	G	Sénile
AGel	Gelsoline	G	Héréditaire
ALys	Lysozyme	G	Héréditaire
AFib	Fibrinogène	G	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale héréditaire
A β	A β PP	L	Maladie d'Alzheimer
APrPsc	PrPC	L	Encéphalopathies spongiformes
ACal	Procalcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
AIAPP	Amyline	L	Ilots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AIns	Insuline	L	Iatrogénique
APro	Prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
ABri	BRI	L	Démence héréditaire britannique
A?	Kératoépithéline	L	Dystrophies cornéennes grillagées
A?	Lactoferrine	L	Dystrophie cornéenne sous-épithéliale
A?	Séménogéline 1	L	Vésicule séminale

Protéine amyloïde	Précurseur de la protéine	Généralisée/ Localisée	Maladie apparentée ou tissus atteints
AA	Amyloïde sérique A	G	Inflammations ou infections chroniques
AL	Chaînes légères λ ou κ	G, L	Associée au clone plasmocytaire
ATTR	Transthyrétine (TTR)	G	Héréditaire, associée à des mutations de la TTR Âge avancé, associée à la TTR de type sauvage
A β	Précurseur de la protéine A β	L	Maladie d'Alzheimer Angiopathie amyloïde cérébrale
A β_2 M	Bêta $_2$ -microglobuline	G	Hémodialyse chronique

TABLEAU 1 : Classification des amyloses : quelques exemples

Diagnostic positif

Amylose rénale

L'atteinte rénale est la plus fréquente des localisations viscérales de l'amylose.

Elle peut se rencontrer dans tous les types de la maladie mais reste l'apanage des **amyloses secondaires AA**.

C'est l'un des **éléments pronostiques**.

Elle se présente habituellement sous la forme de:

- un **syndrome néphrotique tardif**,
- **une insuffisance rénale chronique à gros reins, sans HTA ni hématurie**,
- une anurie d'étiologie indéterminée

Diagnostic positif

Amylose rénale :

Syndrome néphrotique et protéinurie :

- protéinurie abondante de type néphrotique: 10 à 15 gr par 24 heures.
- **non sélective**
- œdèmes très abondants.
- **pas d'hématurie, ni leucocyturie.**

Diagnostic positif

Amylose rénale :

Insuffisance rénale chronique :

- particulière par des reins de taille normale ou **augmentée**,
tension artérielle souvent normale, **protéinurie qui reste
abondante malgré l'installation d'une IRC.**

Insuffisance rénale aiguë : rare

Tubulopathie : rare

Latence de l'atteinte rénale

Ponction-biopsie rénale : parfois nécessaire pour le dgc

Diagnostic positif

Amylose cardiaque :

- Manifestation la plus grave, principale cause de décès
- Soit amylose cardiaque **sénile** isolée, soit atteinte myocardique d'une amylose **primitive**.
- Infiltration essentiellement myocardique,
- Atteinte valvulaire fréquente,
- Péricarde relativement respecté

Diagnostic positif

Amylose cardiaque :

Cliniquement:

- Insuffisance cardiaque gauche ou globale :
Cardiomyopathie hypertrophique concentrique avec profil restrictive: 50 % mortalité.
- Parfois, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée
- Insuffisance coronarienne ou infarctus myocardique: dépôts amyloïdes des artères coronaires

Diagnostic positif

Amylose cardiaque :

Sur le plan radiologique :

- Cardiomégalie, signes d'œdème pulmonaire et épanchements sont fréquents.

L'électrocardiogramme :

- Signes de bas-voltage,
- Déviation du QRS,
- Anomalies de repolarisation, parfois un aspect de pseudonécrose
- Troubles du rythme, souvent troubles de conduction auriculo-ventriculaire.

Diagnostic positif



Amylose cardiaque :

Échocardiogramme :

- **Hyperéchogénicité** myocardique (aspect **brillant**), **hypertrophie** concentrique des parois, en particulier du septum interventriculaire.
- Dilatation et dysfonction de l'OG
- Hypertrophie des valves
- Troubles de la fonction diastolique

Scintigraphie Tc99 :

Hyperfixation

Diagnostic positif

Amylose cardiaque :

**Cette insuffisance cardiaque est peu sensible
au traitement digitalique.**

Médicaments à éviter :

**B bloquant ; IEC ARA2 ; (Inhibiteur calcique
mal toléré)**

Diagnostic positif

Atteinte hépato digestive : amylose AL ++

Bouche: Macroglossie, Hypertrophie des glandes salivaires.

Œsophage: sténose pseudo-néoplasique.

Estomac: Sd ulcéreux.

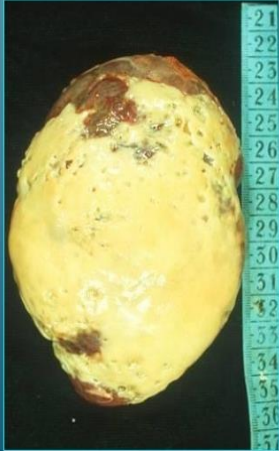
Intestin : Sd de malabsorption;

Foie: HPM (discrète cholestase, pas de cytolyse.

PBF: **risque hémorragique**

Rate : SPM rare

Rate glacée



Rate sagoue
(Rate jambon cuit)



macroglossie

Diagnostic positif

Atteinte du système nerveux :

Neuropathie périphérique :

- Polyneuropathie sensorielle douloureuse, déficit moteur plus tardif.

Neuropathie autonome

Hypotension orthostatique, anhidrose, aréflexie pupillaire, gastroparésie, constipation, impuissance, dysfonctionnement vésical.

Sd du canal carpien

Amylose cérébrale appartient exclusivement à l'amylose **sénile**.

Diagnostic positif

Atteinte pulmonaire :

Symptomatologie trachéo-bronchique d'allure pseudo néoplasique.

Atteinte cutanée : amylose AL

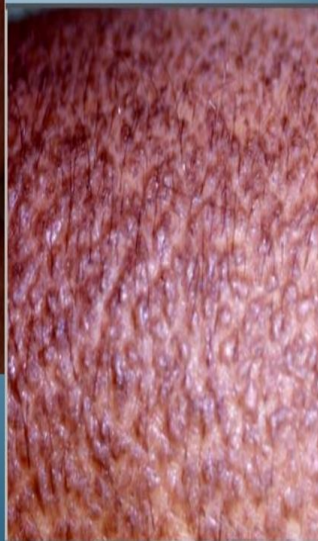
- Purpura, typiquement **péri oculaire**;
- Ecchymoses, papules, nodules et plaques (face, tronc).
- Rarement, bullose



Ecchymose péri orbitaire en lorgnette
quasi pathognomonique



Amylose papuleuse

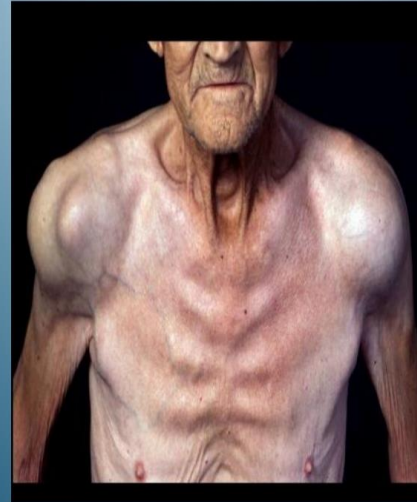


Amylose nodulaire localisé

Diagnostic positif

Atteinte ostéoarticulaire

- Polyarthropathie bilatérale et symétrique des poignets, doigts, épaules et genoux [PR];
Nodosités sous-cutanées périarticulaires, avec aspect pseudo athlétique en « **épaulette** », au niveau des épaules: très évocatrice
- **Peu sensible aux corticoïdes**



Signe de l'épaulette
Due à l'infiltration des tendons et de la capsule

Diagnostic positif

Amylose endocrinienne : Rare: thyroïde ; surrénale

Amylose pancréatique, surtout amylose sénile

Atteinte des glandes salivaires: syndrome sec.

Amylose et trouble de la coagulation : ++++

Manifestations hémorragiques, de mécanismes multiples :

- Hypoprothrombinémie par atteinte hépatique, fibrinopénie,
- Fuite rénale de l'antithrombine III
- Déficit acquis en facteur X



Diagnostic positif

Circonstances diagnostic évocatrices:

- **Macroglossie,**
- Lésions cutanées,
- Arthropathie amyloïde de l'épaule « en épaulette »,
- Neuropathie périphérique
- Cardiomyopathie avec micro voltage,
- Déficit acquis en facteur X
- Syndrome du canal carpien idiopathique
- **Protéinurie importante,**
- Hépatomégalie au cours d'une maladie Inflammatoire

Diagnostic positif

Biologie : intérêt étiologique

- Ponction de moelle, EPP ... (amylose AL)
- amylose AA

Diagnostic positif

Anapath : C'est le seul moyen du diagnostic positif de l'amylose

Les biopsies les plus rentables sont les suivantes :

- Biopsie de la graisse sous-ombilicale, des glandes salivaires accessoires, biopsie rénale, biopsie rectale profonde
- Autres nerf périphérique, cœur...

Résultat :

- **Dépôts amyloïdes** grâce aux propriétés tinctoriales de la SAM:
 - **Rouge Congo**: Biréfringence vert jaune en lumière polarisée.
 - **Thioflavine T** : Fluorescence verte en lumière U.V

Immunohistochimie = Ac monoclonaux spécifiques de chaque type de protéine amyloïde.

Diagnostic positif

Scintigraphie : permet de:

- Apporter le dgc ;
- Faire le bilan d'extension ;
- Préciser le caractère systémique ou localisé de l'amylose
- Évaluer les nouvelles thérapeutiques

Pet scan :

Traitement

Buts :

- Ralentir la progression de la maladie
- Traitement de la maladie causale
- Traitement des complications.

Moyens:

- Traitement symptomatique;
- Traitement étiologique.

Traitement

Indications :

- I.C. : digitalines, diurétiques
- I.R.C. : Hémodialyse; Transplantation rénale.

Amylose AL:

- Chimiothérapie: Melphalan+Prédnisone (Myélome++)
- Autogreffe de moelle.

Traitement

Indications :

Amylose AA:

- **Traitement de la maladie inflammatoire.**
 - Anti TNF, Anti IL1
 - Colchicine (maladie périodique).

Amylose à B2 microglobuline: Transplantation rénale.

Amylose à transthyrétine: Transplantation hépatique.

TRAITEMENT DE LA MALADIE SOUS JACENTE

MALADIES INFLAMMATOIRES

Rhumatismes inflammatoires

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie de Still
- Arthrite chronique
- Rhumatisme psoriasique
- Goutte



Maladies inflammatoires de l'intestin

- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique



Maladies auto-inflammatoires

- FMF
- TRAPS
- Cryopyrinopathies
- Déficit en mévalonate kinase
- Syndrome VEXAS
- Déficit en ADA2



INFECTIONS

Infections chroniques

- Ostéomyélite
- Tuberculose
- Pyélonéphrite
- Lèpre

Conditions prédisposant aux Infections chroniques

- Maladies des bronches
- Acidose
- Érythrolyse bulleuse
- Injections répétées de drogues
- Bypass jéuno-iléal
- Paraplégie



AUTRES

Déficits immunitaires héréditaires et acquis

- DICV
- Agammaglobulinémie
- VIH

Néoplasies et pathologies

- Maladie de Hodgkin
- Lymphome de Hodgkin
- Myélome multiple
- Leucémie
- Carcinomes
- Syndrome de Schnitzler

Autres

- Obésité ?

Adapté de Polladini, Eur J Int Med 2013