

AMYLOSES

INTERET DE LA QUESTION

1. CONNAITRE LE CONCEPT PARTICULIER DE L'AMYLOSE
2. CONNAISSANCE SUR LE PLAN NOSOLOGIQUE DES TYPES D'AMYLOSE
3. DISTINGUER LES PHENOTYPES CLINIQUES DES AMYLOSES
4. CONNAITRE LA DEMARCHE DU DIAGNOSTIC DE CERTITUDE DE LA MALADIE
5. CONNAITRE LE PROFIL EVOLUTIF DE LA MALADIE
5. CONNAITRE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

PLAN DU COURS

- I. DEFINITION-GENERALITES
- II. CLASSIFICATION –NOSOLOGIE
- III. PHYSIOPATHOLOGIE
- IV. ANAPATHOLOGIE
- V. DIAGNOSTIC POSITIF
- VI. PHENOTYPES CLINIQUES DE L'AMYLOSE
- VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC
- VIII. TRAITEMENTS
- IX. CONCLUSION

I. DEFINITION -GÉNÉRALITÉS

Les amyloses sont des maladies rares qui appartiennent aux maladies de surcharge et aux maladies du repliement protéique, ce sont un ensemble de maladies hétérogènes caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires de protéines insolubles, fibrillaires, organisées en feuillets beta plissés, antiparallèles.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de dépôts colorés par le rouge Congo, avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

Historiquement l'amylose a été décrite pour la première fois en 1842 par Rokitanski, qui rapporta la présence dans le foie et la rate des patients cachectiques, d'un matériel amorphe. Virchow, en 1855 appelle cette substance amylose car, comme l'amidon, elle se colore en bleu-violet après traitement par l'acide sulfurique et l'iode. Son identification par le rouge Congo (coloration introduite par Benhold en 1922) Magnus Levy, en 1931, relevait la fréquente association de l'amylose avec l'existence d'une protéinurie de Bence-Jones au cours du myélome. Apitz, en 1941 rapportait la présence de plasmocyte anormaux dans la moelle de sujets atteints d'amylose sans qu'il y ait d'infection associée.

II. CLASSIFICATION –NOSOLOGIE :

1. **Amylose primitive** : Elle se définit cliniquement par l'absence de maladies associées. Habituellement, l'infiltration amyloïde touche la peau, les muscles, en particulier le muscle cardiaque, les articulations, les gaines tendineuses et les nerfs périphériques. L'amylose primitive s'associe souvent à des anomalies immunoglobuliniques : paraprotéine sanguine et/ou urinaire et plasmocytose élevée (mais non tumorale)

2. Amylose des dyscrasies plasmocytaires : Elle est très superposable, cliniquement, aux amyloses primitives. Habituellement associée à un myélome multiple, elle peut accompagner une maladie de Waldenstrom, une maladie des chaînes lourdes, une agammaglobulinémie, voire toute gammapathie monoclonale

3. Amylose secondaire : De nombreuses maladies peuvent s'associer à ce type d'amylose, en général après plusieurs années d'évolution. Cette amylose a une topographie particulière : elle touche avec prédilection les reins, le foie, la rate. Tout état inflammatoire chronique peut en être la cause.

4. Amylose héréditaire : Les amyloses héréditaires sont nombreuses. En dehors de la maladie périodique, elles ont en commun leur transmission sur un mode autosomique dominant. Il est commode de distinguer les amyloses héréditaires avec ou sans neuropathie

5. Amylose localisée : Il s'agit d'amylose ne touchant qu'un seul ou quelques organes. Citons : l'amylose cutanée primitive, l'amylose pulmonaire et l'amylose cérébrale,

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les mécanismes conduisant à la formation des fibrilles amyloïdes sont variables :

- mutation du gène de certaines protéines dans les amyloses héréditaires;
- augmentation du taux de la protéine sérique amyloïde A (SAA) du fait d'une inflammation chronique dans les amyloses AA;
- synthèse d'une chaîne légère monoclonale d'immunoglobuline capable de former des fibrilles dans les amyloses AL

Le précurseur amyloïdogène peut déclencher la formation d'amyloïde lorsque sa concentration dans le sérum augmente ou parce qu'une mutation favorise le repliement. Certaines protéines normales ayant une prédisposition intrinsèque amyloïdogène peuvent à faible taux former des dépôts qui deviennent symptomatiques chez les personnes âgées (Amylose sénile).

L'interaction avec l'environnement extra cellulaire peut entraîner un clivage protéolytique et une liaison aux composants de la matrice tels que les GAG et le collagène qui facilitent l'agrégation. Le sérum amyloïde P (SAP) se lie aux fibrilles amyloïdes et les protège de la résorption

IV. ANAPATHOLOGIE:

1. Aspect macroscopique : Lorsque l'infiltration amyloïde est plus importante: les organes atteints sont plus fermes que normalement, roses ou gris, souvent hypertrophiés (surtout le foie la rate et le cœur). Parfois existent des ulcérations gastroduodénales. Les nerfs sont le plus souvent d'apparence normale, ils peuvent être épaissis et nodulaires.

2. Microscopie optique : les dépôts peuvent se trouver n'importe où dans l'organisme, mais sont souvent péri vasculaires. L'infiltration peut être minime, localisée ou diffuse à tout l'organe intéressé. Son identification fait appel à des techniques spéciales dont la

plus spécifique est la coloration par le rouge Congo : en lumière polarisée l'amylose coloré en rouge Congo apparaît vert-jaune.

3. Microscopie électronique : la substance amyloïde sont constitués par les fibrilles mesurent 120nm de diamètre. Elles sont en général disposées au hasard le composant P dont la forme est pentagonale ; il dérive d'une α -globuline plasmatique.

4. Les techniques d'immunohistochimie (IHC) pour typer le dépôt amyloïde. L'IHC qui utilise des anticorps anti-SAP confirme la nature amyloïde anti-SAA anti-TTR anti-chaînes légères d'immunoglobulines. Pour l'identification des chaînes légères, il est préférable d'utiliser une technique d'immunofluorescence sur prélèvement congelé pour augmenter la fiabilité du prélèvement, la biologie moléculaire permettent l'identification du précurseur amyloïde qu'il s'agisse de transthyrétine mutée, d'une chaîne légère d'immunoglobuline ou d'une forme rare d'amylose systémique telle que l'amylose à lysozyme

V. DIAGNOSTIC POSITIF

Il est indispensable de disposer d'une preuve histologique de la présence de dépôts amyloïdes par la biopsie d'un organe atteint (rein, cœur, foie, tube digestif) ; une biopsie de la graisse sous-cutanée ou des glandes salivaires accessoires, le diagnostic est établi par la mise en évidence de dépôts colorés par le rouge Congo, avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée

VI. PHENOTYPES CLINIQUES DES D'AMYLOSE

1. AMYLOSE AL :

Maladie liée au dépôt extracellulaire de chaînes légères libres d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B, souvent plasmocytaire avec évolution rarissime vers un myélome symptomatique, elle n'est que rarement lympho-plasmocytaire ou lymphomateuse. L'amylose AL peut atteindre tous les organes à l'exception du système nerveux central

1.1. Atteinte Rénale :

L'atteinte rénale est la plus fréquente des localisations viscérales se manifestant par un syndrome néphrotique et protéinurie : protéinurie avec albuminurie ++ et insuffisance rénale progressive. Aucune corrélation entre l'importance de la protéinurie et l'importance des lésions anatomo-pathologiques n'est constatée.

L'insuffisance rénale chronique est particulière par des reins de taille normale ou augmentée et l'insuffisance rénale aiguë et la tubulopathie sont rares.

A la ponction-biopsie rénale: les lésions glomérulaires sont constantes, épaississement des parois capillaires et des axes mésangiaux intercapillaires, des dépôts nodulaires des espaces inter capillaires. L'évolution se fait vers la destruction progressive du glomérule

Critères de Gertz 2005 pour le diagnostic de l'amylose rénale: - Preuve histologique : Dépôts amyloïdes rénaux ou autre tissu - Protéinurie $\geq 0,5$ g/j principalement d'albuminurie

1.2. Atteinte Cardiaque:

60% des patients au diagnostic, symptomatique chez la moitié, c'est un facteur pronostic majeur. Réalise une cardiopathie restrictive : asthénie, dyspnée progressive, œdèmes souvent une hypotension trouble de la conduction , trouble du rythme ,rarement atteinte coronarienne

Diagnostic d'amylose difficile et souvent tardif :

- ECG : le plus souvent, microvoltage , onde Q de pseudo-nécrose, bradycardie.
- Echographie cardiaque: - Aspect brillant granité du muscle cardiaque - Hypertrophie pariétale concentrique (mortalité élevé si épaissement septum interventriculaire > 15mm)
- IRM cardiaque : - Technique sensible, permet un diagnostic précoce
- Scintigraphie cardiaque: - Différencie amylose AL de l'amylose héréditaire à transthyrétine
- Marqueurs biologiques: - Pro-BNP ++ - Troponine

1.3. Atteinte de la Muqueuse Buccale:

- Sécheresse buccale - Agueusie (limitation de l'alimentation et amaigrissement) - Macroglossie dans 15% des cas ++ évocatrice (entraînant un trouble de l'alimentation voire obstruction des voies aériennes)

1.4. Atteinte du Tube Digestif:

- Trouble de la motilité digestive - Saignement occulte - Rarement, malabsorption ou complications aiguës (perforation, hémorragie, obstruction intestinale)

1.5. Atteinte Neurologique:

Atteint environ 20% des patients

- Polyneuropathie périphérique sensitivo-motrice ++ (en 1er la sensibilité thermo-algique)
- Syndrome du canal carpien
- Neuropathie dysautonomique : hypotension orthostatique parfois extrêmement invalidante ++ , gastroparésie, diarrhée ou constipation, impuissance.

1.6. Atteinte Pulmonaire : -

Atteinte interstitielle - Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive (bronchioles terminales et alvéoles) - Formes nodulaires : amylose localisée

1.7. Atteinte Hépatique: -

Hépatomégalie avec élévation PAL sans IHC (30% des cas) - Forme rare d'ictère cholestatique d'évolution très rapidement péjorative

1.8. Atteinte Splénique:

- Signes d'hyposplénisme – Hyperplaquettose

1.9. Atteinte Hématologique:

Fragilité capillaire par infiltration amyloïde Déficit en facteur X , 5 à 10 % des patients symptomatique si < 10 % hépatomégalie souvent associée fibrinolyse accrue Purpura + ou – étendu .

En conclusion Il faut penser à une amylose AL devant certains être signes cliniques pour poser précocement le diagnostic :

- Ig monoclonale + protéinurie faite d'albumine
- Cardiopathie hypertrophique (+ microvoltage ECG)
- Neuropathie (avec dysautonomie +++)
- Hépatomégalie inexpliquée
- Syndrome du canal carpien
- Dégout alimentaire (agueusie)
- Hématomes palpébraux
- Macroglossie

2. AMYLOSE AA

Est une maladie caractérisée par la présence de dépôt de substances amyloïdes dérive de la protéine amyloïde sérique A(AA), qui est une protéine de la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Ces dépôts peuvent être retrouvés dans le cadre d'inflammation chronique

2.1. Atteinte Rénale

Constante dans les amyloses AA, se manifestant par une protéinurie glomérulaire responsable d'un syndrome néphrotique et évoluant vers une insuffisance rénale terminale

2.2. Atteinte Hépatique

30 % des patients ,peu symptomatique (hépatomégalie et cholestase anictérique).

2.3. Autres Dépôts Amyloïdes

Sont souvent présents dans la rate, le tube digestif et les glandes surrénales.

Contrairement aux amyloses AL, le cœur est très rarement atteint, en général après une longue évolution

3. LES AMYLOSES A TRANSTHYRETINE

Il existe deux formes d'amylose à transthyrétine :

- l'amylose à transthyrétine ,une forme rare, familiale, le précurseur en est la transthyrétine mutée
- l'amylose sénile qui est la forme plus commune où le précurseur est la transthyrétine non-mutée l'amylose sénile est peu symptomatique.

Le diagnostic différentiel entre les deux formes s'appuie essentiellement sur la biologie moléculaire

VII. TRAITEMENT

Traitements proposés dans tous les types d'amylose Il conviendra dans tous les cas de ne pas se contenter du traitement étiologique de la maladie amyloïde mais d'accompagner chaque traitement spécifique des traitements symptomatiques des défaillances d'organes.

1. TRAITEMENT DDE L' AMYLOSE AL :

But: traitement spécifique en agissant sur le clone qui synthétise la protéine amyloïdogène et traitement symptomatique des atteintes organiques

1.1. Traitement Spécifique:

Selon le type de prolifération B produisant les chaînes légères amyloïdogènes
Plasmocytaire (IgG, IgA ou chaînes légères seules), traitement de myélome Lympho-
plasmocytaire (IgM) traitement de lymphome ou maladie de Waldenström
Chimiothérapie à fortes doses.

1.2. Traitement Symptomatique

-Amylose cardiaque:

- Eviter inhibiteurs calciques ,B-bloquants, IEC
- Diurétiques +++++, souvent à fortes doses, 500 mg de furosémide per os /jour en modulant suivant le poids, + thiazidique si nécessaire, Cordarone
- Hypotension orthostatique : Bonne hydratation,Bas de contention , Mirdodrine *Mirdodrine* (Gutron®, 2mg X 3 /J ou plus ...) ,Fludrocortisone *0,15mg*

-Atteinte rénale :

- Diurétiques de l'anse (syndrome néphrotique) ,dialyse, transplantation rénale.
- Traitements visant à éliminer les dépôts :
Colchicine, I-Dox : anthracycline interagissant avec les dépôts amyloïdes action sur les constituants non fibrillaires de la substance.

Eliminer la substance amyloïde en provoquant sa phagocytose : Ac monoclonaux murins anti chaînes légères humaines reconnaissant un épitope conformationnel de l'amylose amyloïde: Nouvelles drogues : Daratumumab, et Carlfizomib (2^e INTANTION)
(VED) => VELCADE - ENDOPANT - DEXANEDASONE (1^{re} INTANTION)

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

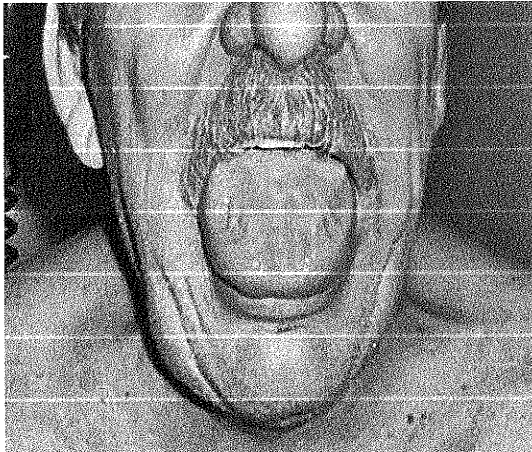
Le pronostic de la maladie amyloïde est essentiellement en fonction de deux paramètres.
Le premier est l'existence ou non d'une maladie causale, éventuellement accessible aux thérapeutiques (éradication d'un foyer infectieux, chimiothérapie des dyscrasies plasmocytaires...).Le deuxième paramètre est la topographie des atteintes viscérales.
Les plus redoutables sont les atteintes rénales et cardiaques

IX. CONCLUSION :

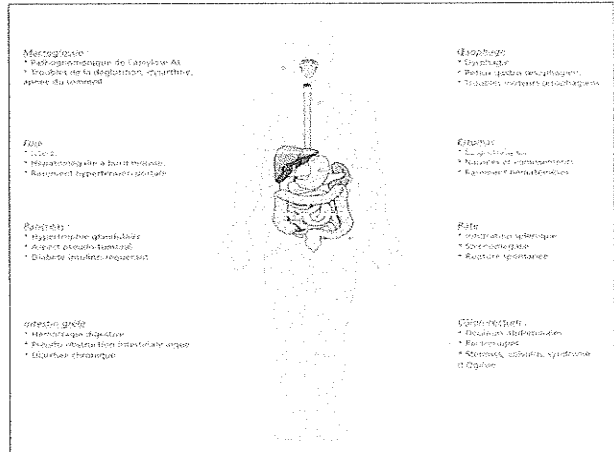
L'amylose n'est pas une maladie en elle-même mais la conséquence d'affection très diverses. Bien que rare elle est fatale +/- au long terme. L'anapath a un rôle essentiel dans le diagnostic positif de l'amylose de nombreuses recherches tendent de mieux comprendre la pathogénie afin de trouver des approches thérapeutiques qui restent très limitées actuellement.

ICONOGRAPHIE

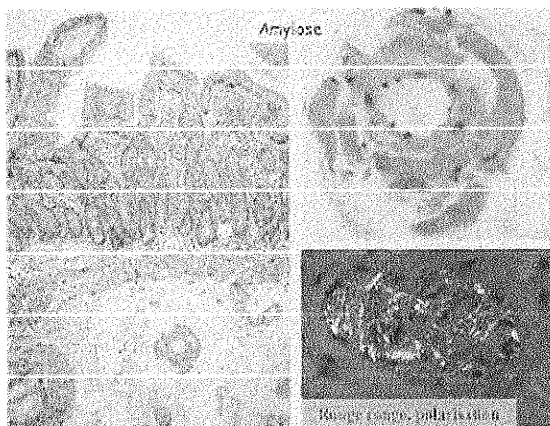
1. Macroglossie lors d'une amylose



2. Atteinte viscérales au cours des amyloses



3. Amylose : coloration au rouge congo



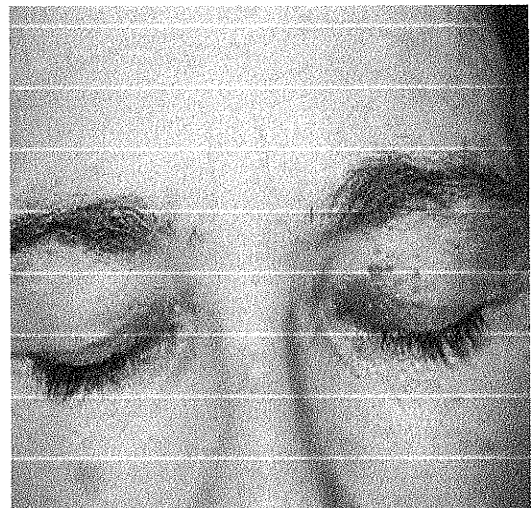
4. Amylose cardiaque



5. Amylose cutanée (oreille)



6. Amylose cutanée (paupières)



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MAGY-BERTRAND, N. Actualités sur les amyloses. *La Revue de Médecine Interne*, 2016, vol. 37, no 8, p. 529-535.
2. RIZZO, Ornella, PIROTTE, Michelle, ROUSSEL, Murielle, *et al.* Amylose AL. *Correspondances en Onco-Hématologie*, 2021, vol. 16, no novembre-décembre.
3. BRIDOUX, F., SIRAC, C., FERMAND, J. P., *et al.* Amylose AL: focus sur l'atteinte rénale et les aspects hématologiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2023.
4. NOËL, Laure-Hélène. Amylose systémique: diagnostic en pratique. *Néphrologie & thérapeutique*, 2010, vol. 6, no 2, p. 88-96.
5. SIBILLE, A., GOUJON, J.-M., JAVAUGHE, V., *et al.* Amylose à chaîne lourde: caractéristiques cliniques, immunopathologiques et moléculaires. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2019, vol. 15, no 5, p. 342-343.
6. POULLOT, Elsa, OGHINA, Silvia, KALSOU, Sarah, *et al.* Les amyloses cardiaques. In : *Annales de Pathologie*. Elsevier Masson, 2021. p. 25-37.
7. GHACHEM, T. Ben, BELAYOUNI, R., YEDDES, I., *et al.* Apports de l'acquisition TDM couplée à la scintigraphie osseuse planaire dans l'exploration d'une suspicion d'amylose cardiaque. *Médecine Nucléaire*, 2022, vol. 46, no 2, p. 94.
8. ION, Ioana et PARVU, Teodora. Étude rétrospective sur les anomalies de l'IRM cérébrale chez les patients ayant une amylose à la transthyrétine avec mutation pathogène. *Revue Neurologique*, 2022, vol. 178, p. S50.
9. SAVADOGO, B., FAHED, H., MITROVIC, S., *et al.* Épidémiologie de l'amylose AA dans les rhumatismes inflammatoires chroniques: revue systématique de la littérature. *Revue du Rhumatisme*, 2022, vol. 89, p. A248-A249.
10. OGHINA, S., DELBARRE, M. A., POULLOT, E., *et al.* Les amyloses cardiaques: état des lieux en 2022. *La Revue de Médecine Interne*, 2022, vol. 43, no 9, p. 537-544.
11. EICHER, J. C., AUDIA, S., et DAMY, T. L'amylose cardiaque à transthyrétine. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, vol. 41, no 10, p. 673-683.
13. JACCARD, Arnaud et BRIDOUX, Frank. Traitement de l'amylose AL. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2019, vol. 15, p. S115-S121.