

LES AMYLOSES

Enseignant: Pr C.Ouarab

25/09/2023

OBJECTIFS

- Citer au moins quatre types d'amylose
- Enumérer les caractéristiques de la substance amyloïde
- Connaître les techniques permettant de confirmer le diagnostic
- Connaître les différentes manifestations et la classification des amyloses
- Préciser les principes du traitement et la stratégie de suivi

I/ Introduction

Les amyloses sont un **groupe hétérogène** de maladies **acquises ou héréditaires** liées à **l'accumulation dans les espaces extracellulaires d'une substance protéique** autologue devenue insoluble,

- Cette substance est caractérisée par :
- **Ses propriétés tinctoriales**
- **Sa structure fibrillaire en M.E**
- **Sa structure β plissée antiparallèle**

Introduction

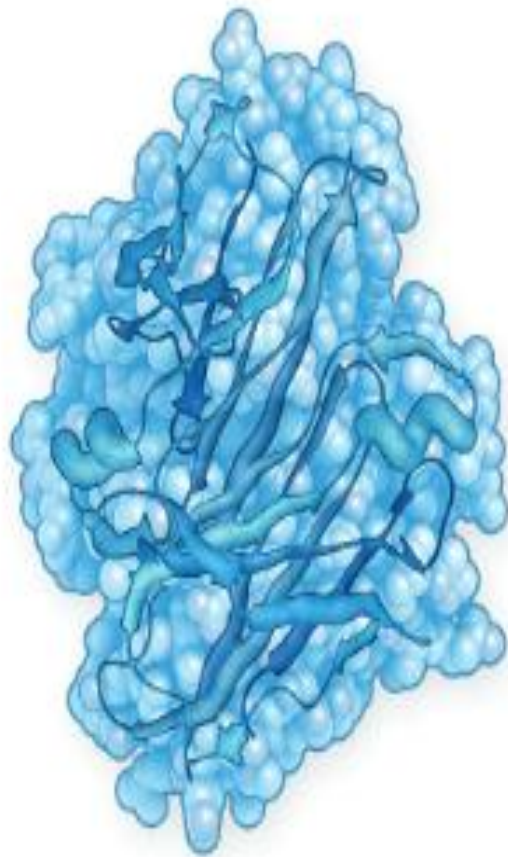
- Il s'agit d'une **maladie rare** qui peut toucher un grand nombre d'organe de manière très variable.
- L'atteinte est **le plus souvent systémique** mais des **formes localisées sont possibles (10-20%)**.
- L'étiologie reste inconnue.
- **L'évolution est le plus souvent sévère**, avec destruction progressive et le plus souvent irréversible des organes atteints, malgré les divers traitements testés.

IV/ pathogénie

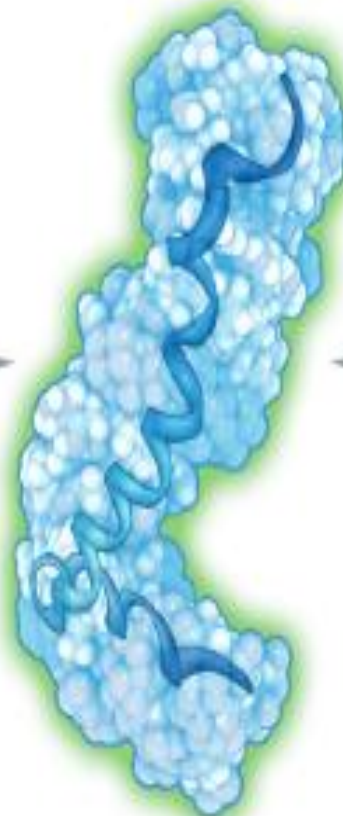
Les fibrilles amyloïdes se forment à **partir d'un précurseur protéique autologue**:

- Protéine **normale qui a tendance à mal se replier** et qui est produite en excès ex : SAA , chaîne légère d'Ig G
- Protéine **anormale par mutation génétique**, altérations acquises (anomalies de structure des Ig au cours de syndromes lymphoprolifératifs) ex : transthyrétine
- **Défaut de catabolisme des protéines mal repliées,**

Protéine repliée



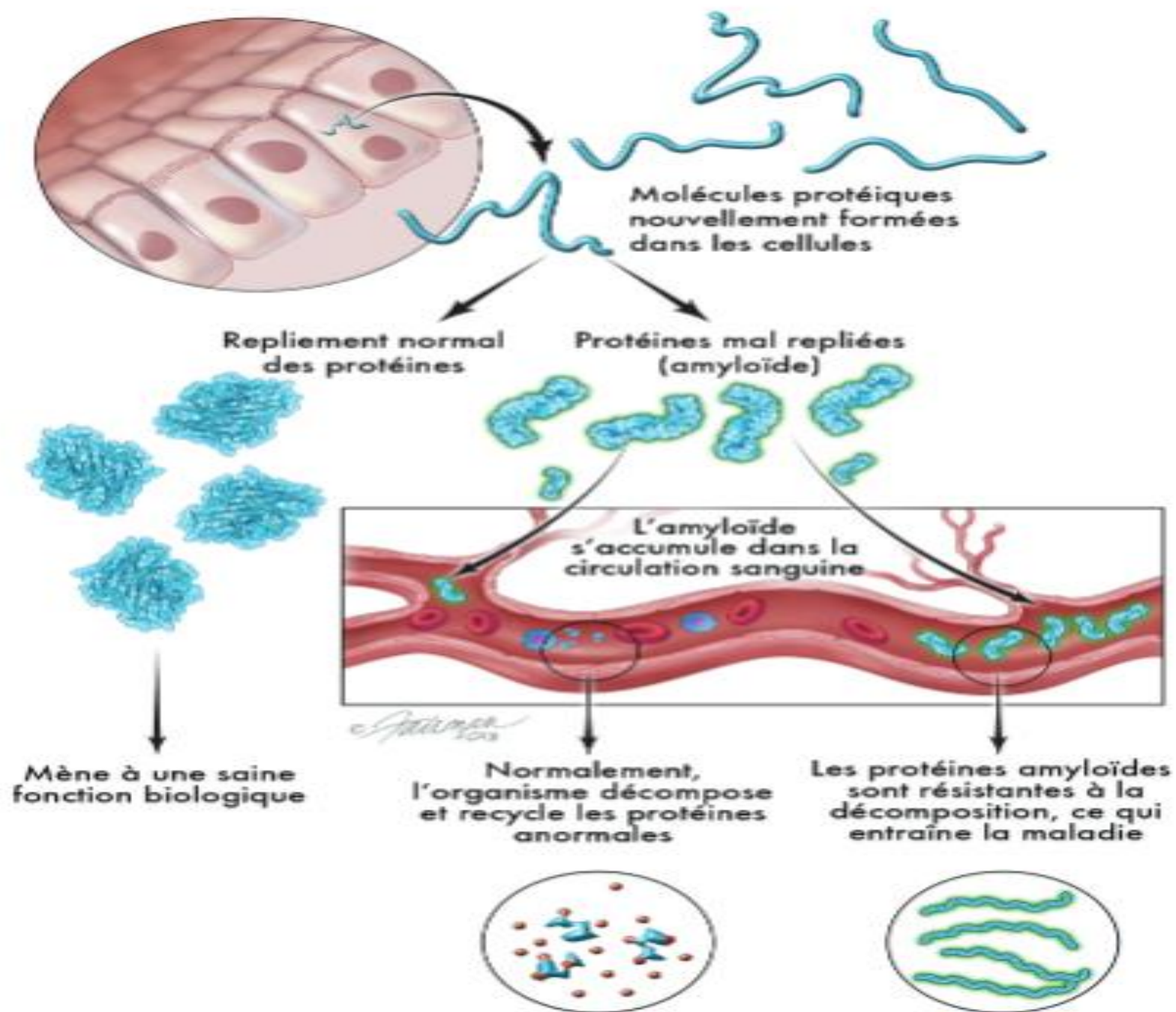
Protéine mal repliée
(amyloïde)



Fibrilles amyloïdes



Starrman
2013



III/ Les aspects anatomo pathologiques (Microscopie)

- Ce sont des dépôts amorphes extracellulaires uniformément éosinophiles et anhistes, n'entraînant pas de réaction inflammatoire à leur contact.
- L'architecture de l'organe atteint est également préservée
- La positivité à la thioflavine T et la coloration au rouge Congo sont caractéristiques sans être spécifique

Seul La biréfringence vert jaune en lumière polarisée des dépôts colorés par le rouge Congo est spécifique de l'amylose et constitue un moyen diagnostique simple.

La ME permet de reconnaître la structure fibrillaire de 7 à 10 nm

V/ Classification des amyloses (Tableau)

- Elle est basée sur la nature du précurseur protéique. À ce jour, au moins 24 protéines différentes ont été reconnues comme agent causal d'une amylose.
- Les plus fréquentes sont les protéines:

AA, AL, ATTR et A β 2M

Classification des amyloses

Elle est basée sur la nature du précurseur protéique.

À ce jour, au moins **24 protéines différentes** ont été reconnues comme agent causal d'une amylose.

Seules les 4 plus fréquentes figurent dans le tableau ci dessous.

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaine légère d'Ig (κ , λ)	G, L	(Primitive) isolée ou associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AA	apoSAA	G, L	(Secondaire) infections, inflammations chroniques, tumeurs, TRAPS, FMF, syndrome de Muckle et Wells
ATTR	Transthyrétine mutée/Transthyrétine normale	G/G	Héréditaire/sénile
A β M	Rénale chronique β 2-Microglobuline	G	Associée à l'insuffisance terminale

SAA: sérum amyloïde A ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; TRAPS : tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome ; Ig : immunoglobuline ; G : amylose généralisée ; L : amylose localisée.

1- Les amyloses AA:

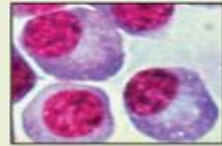
- Dérivant d'une protéine sérique appelé:
Le sérum amyloïde A(SAA)
qui est une protéine synthétisée par le foie en réponse à l'action des cytokines(IL2 et IL6).
- elles sont soit:
 - **Acquises ou réactionnelles:** elles se rencontrent dans les **suppurations chroniques** (Tuberculose 50%, ostéomyélite, syphilis et les **maladies inflammatoires chroniques** (PR, SPA: 20 à 25%).
 - **Héréditaires:** **fièvre méditerranéenne familiale** ou **maladie périodique** (26 - 40%).

2- Les amyloses AL:

- Hommes > femmes, âgés de 60 à 70 ans
- **Toujours en rapport avec une population monoclonale** de cellules de la lignée B synthétisant une chaîne légère,
 - parfois **maligne** (myélome, maladie de Waldenström, LLC, lymphome de la zone marginale, etc...),
 - souvent apparemment « bénigne » (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS des Anglo-Saxons).
- Les dépôts de substance amyloïde peuvent se former dans tous les organes **sauf le cerveau**.
- Les organes les plus fréquemment touchés sont les reins, le cœur, le foie et le système nerveux périphérique.

Amylose AL

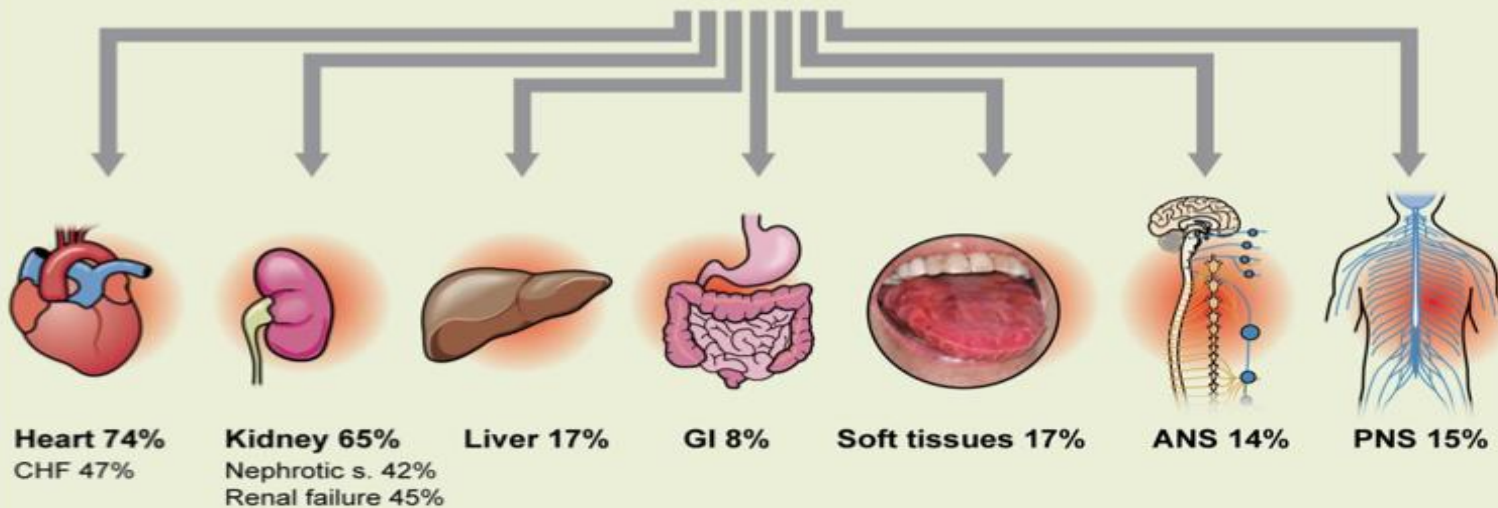
AL amyloidosis



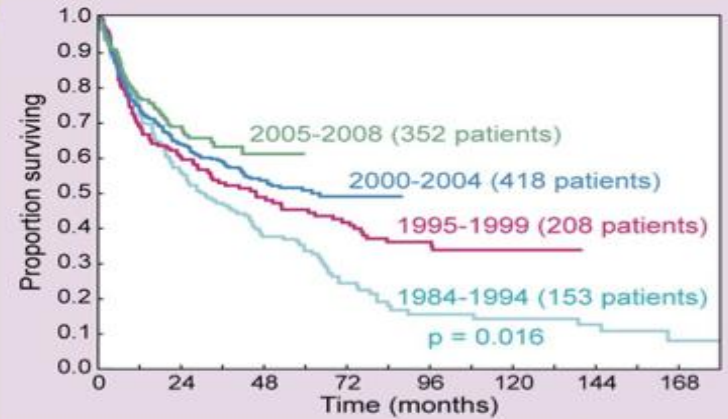
Plasma cells



Misfolded monoclonal light chain



Improvement in survival in AL amyloidosis throughout 30 years



3- Amylose à transthyrétine: ATT

- La transthyrétine est une protéine naturellement β -plissée.
- Ses mutations accentuent sa résistance à la protéolyse et sa tendance à former des dépôts amyloïdes
- On distingue deux formes une **forme familiale** et une **forme liée à la sénilité**:

Amylose à transthyrétine: ATT

3.1- Amylose génétique:

Les formes familiales sont rares.

Le précurseur est la transthyrétine mutée.

Le diagnostic se fait par **la biologie moléculaire** avec **identification de la mutation**

Il s'agit d'une forme **agressive sur le plan clinique** (neuropathie, cardiomyopathie, néphropathie, dépôts vitréens).


3.2- Amylose sénile

Forme plus commune

Précurseur: transthyrétine non mutée.

Peu symptomatique: l'insuffisance cardiaque congestive est rare.

Amylose AL versus Amylose TTR



- Contexte : myélome / dyscrasie plasmocytaire
- Atteinte rénale ++
- Atteinte cardiaque ++
- Atteinte tissus mous +/-
- Evolution moyenne 18 mois (6-36 mois)

- Notion familiale
 - Absente si début tardif
- Atteinte cardiaque ++
- Atteinte rénale +/-
- Atteinte oculaire
- Evolution
 - Perte de l'autonomie à la marche ~3-5 ans
 - En moyenne 10 ans (5-18 ans)

4- Amylose β -2microglobuline

- Les protéines de β -2-microglobuline ne forment habituellement pas de dépôt d'amylose en raison de leur faible concentration sérique.
- **Chez le dialysé** leur concentration augmente, favorisant la constitution des dépôts.
- Les manifestations ostéo-articulaires sont fréquentes.

Principaux types d'amyloses et leurs organes cibles



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

amylose

Systemic amyloidoses: What an internist should know☆☆☆

Giovanni Palladini, Giampaolo Merlini *

Localisée :

Encéphale
Peau
Cœur
Vessie
trachée

Amyloses systémiques

Amylose primaire (AL)

Reins
Cœur +++
Foie
Tractus GE
Système nerveux

NAF-TTR

Système nerveux +++
Cœur +++
Œil
rein

Amylose secondaire (AA)

Rein
Foie

Amylose sénile systémique

Cœur

LES DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'AMYLOSE:

Les manifestations cliniques de l'amylose sont extrêmement polymorphes car tous les organes peuvent être touchés.

Amylose rénale = élément pronostic +++

- **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 +++**.

Les tableaux cliniques sont :

- **Un syndrome néphrotique** avec une **protéinurie abondante** généralement **non sélective** . Il n'existe **pas d'hématurie, ni de leucocyturie**.
- **Une insuffisance rénale chronique** : particulière par des **reins de taille normale ou augmentée, une tension artérielle souvent normale**
- **Une insuffisance rénale aiguë** : relativement rare.
- **Tubulopathie : rare**
(glycosurie, une amino-acidurie, une acidose tubulaire)

Amylose cardiaque : élément Pronostic++++

- Le diagnostic d'amylose doit être évoqué devant toute

'CMH', IC à FEVG préservée

Blocs de conduction, arythmie, cardiopathie restrictive

- Les signes d'amyloses doivent être recherchés

à l'ECG et **à l'ETT** (Echographie trans-thoracique)

CMH: cardiomyopathie hypertrophique

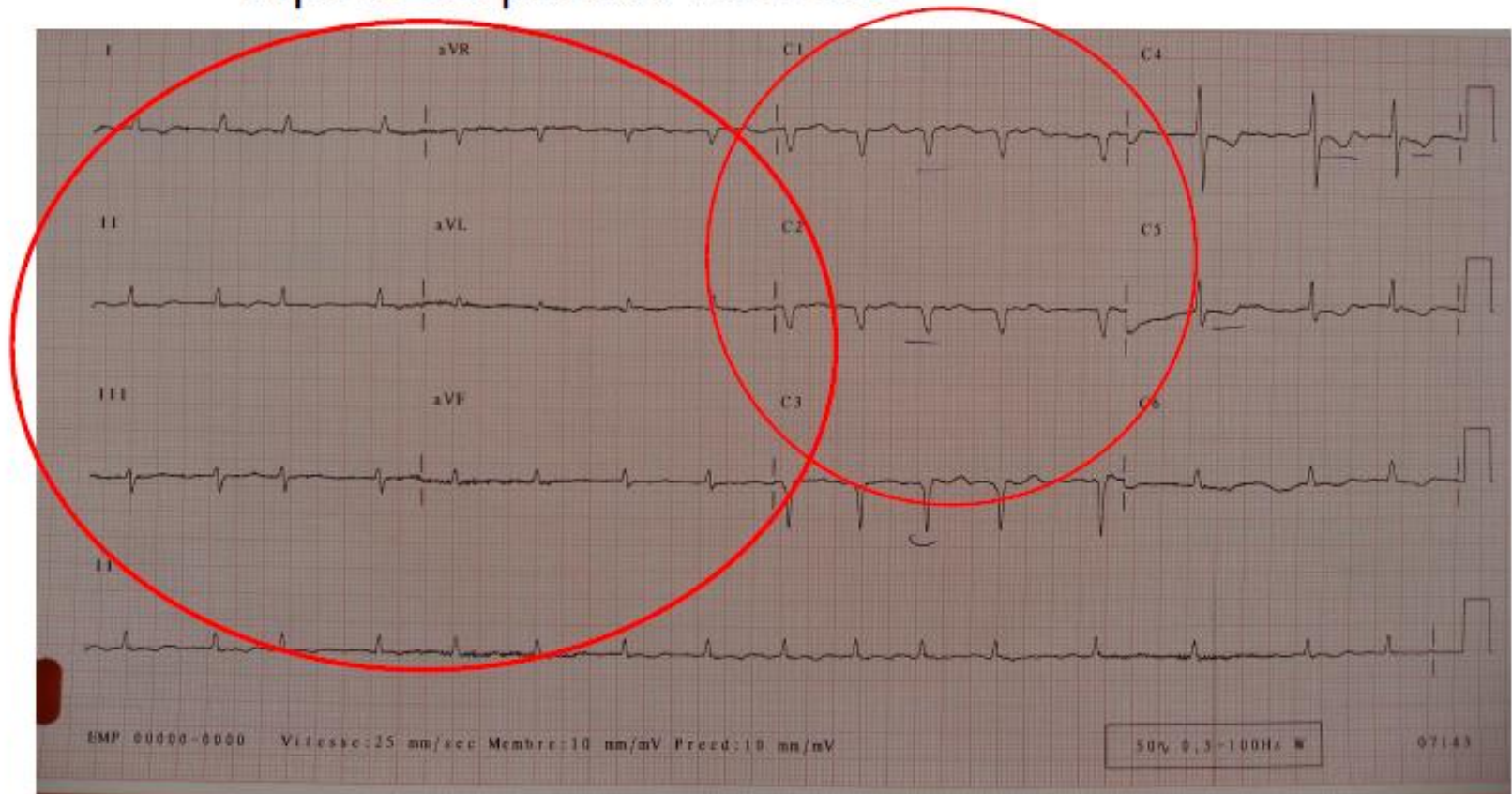
IC: insuffisance cardiaque

EFVG: fraction d'éjection préservée

- ECG: microvoltage, pseudo-onde Q
- ETT(échographie transthoracique):
Epaississement des parois du ventricule gauche et du ventricule droit et des feuillets valvulaires.
Epanchement péricardique.

ECG

- Gros cœur + à l'ECG :
 - microvoltage
 - aspect de pseudo-nécrose



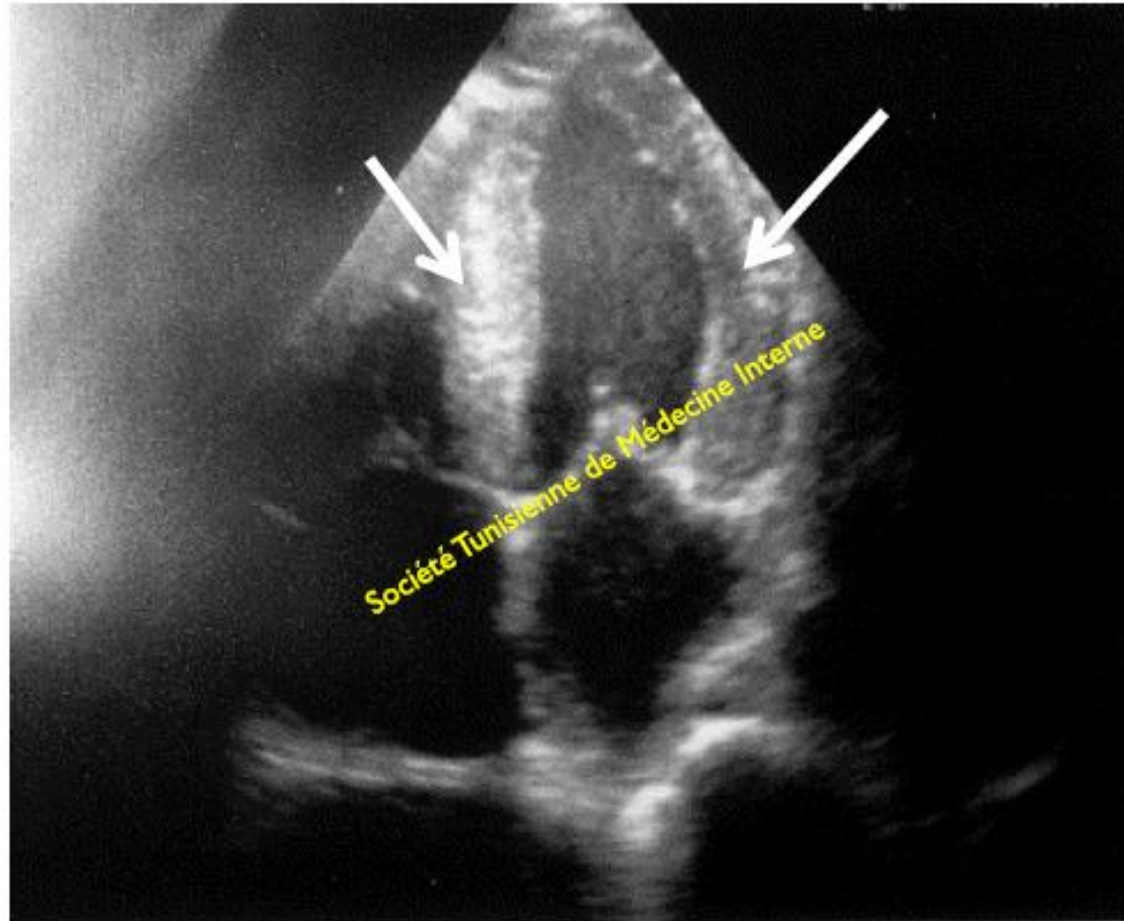
ETT: Vue parasternale grand axe

Epaississement des parois du ventricule gauche et du ventricule droit et des feuillets valvulaires.

Epanchement péricardique.



L'échocardiographie cardiaque :



Une épaisseur du septum supérieure à 15 mm signe une atteinte cardiaque sévère, de mauvais pronostic

Le bilan biologique comporte:

- EPP, immunofixation, dosage des chaînes légères libres,
- Protéinurie de Bence Jones,
- Les Marqueurs sériques d'atteinte cardiaque
NTproBNP et troponine.

→ **Score de la Mayo Clinic**

Valeurs limites :

- Troponine : 0.035 mg/l
- NT-proBNP : 332 ng/l

Stade 1 ; les 2 normales

Stade 2 ; 1 normale, 1 élevée

Stade 3 : les 2 élevées

Amylose cardiaque

1- *L'IRM cardiaque, examen clef pour visualiser l'infiltration*

Les anomalies = rehaussement tardif du gadolinium

2- *Scintigraphie myocardique aux diphosphonates*

Les anomalies = fixation cardiaque du traceur

Amylose thoracique:

On décrit quatre types d'atteinte:

- La forme trachéo-bronchique
- L'amylose pulmonaire nodulaire
- L'amylose parenchymateuse diffuse alvéolo-septale
- L'atteinte médiastinale qui peut être isolée ou associée à l'atteinte pulmonaire.

Multiples micronodules et nodules calcifiés des deux champs pulmonaires (amylose AL).



Calcification : parfois seule aide au diagnostic

Atteinte médiastinale (rare):

- Atteinte ganglionnaire thoracique rare.
- Adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales rarement compressives
- Calcifications possibles



Amyloses digestives

- **Atteinte fréquente**

(70% des amylose AL et 55% des amyloses AA),

- **Atteinte grêlique (73%) > duodénale (69%) et gastrique (40%)> recto colon> oesophage.**

- Symptômes: **Macroglossie**, hypertrophie glandes salivaires, agueusie, saignement digestif, ascite, ulcère gasto-duodénal, diarrhée, constipation

Amylose hépatique :

Elle se rencontre dans les formes primitives et secondaires

l'hépatomégalie est volontiers isolée, à bord antérieur lisse.

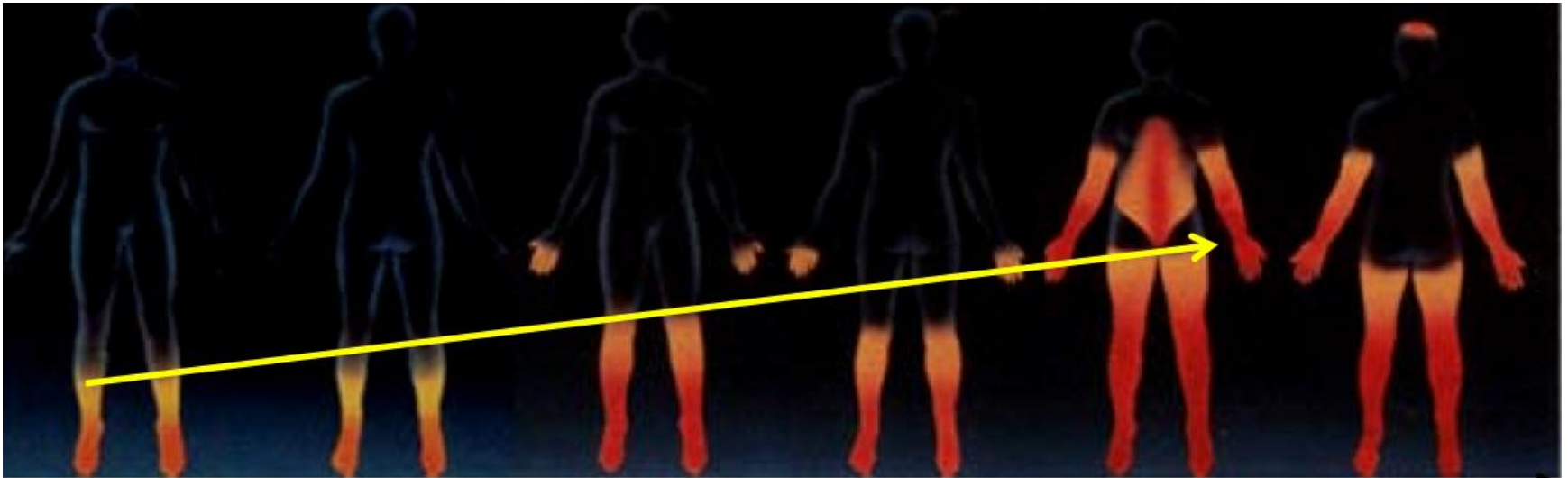
L'amylose splénique :

La splénomégalie est plus rare, elle est toujours associée à une hépatomégalie.

Atteinte neurologique

1/ Neuropathie axonale sensitivomotrice

- Troubles sensitifs **thermo-algiques** (Touchant les « petites fibres ») distaux des MI et Symétriques
- Syndrome du canal carpien (infiltration du nerf ou une compression par des dépôts amyloïdes)



2/ Dysautonomie

- Parfois inaugurale
- Cardio-vasculaire : **hypotension orthostatique**
- Gastro-intestinaux (Diarrhée / constipation
Gastroparésie)
- Genito-urinaire (Dysérection, trouble éjaculation
: précoces, Dysurie, rétention urinaire : plus
tardifs)
- Ophtalmo : vision floue, Syndrome sec
- Troubles vaso-moteurs : mains et pieds froids
- Troubles de la sudation

Amylose et trouble de la coagulation :

Les manifestations hémorragiques au cours de l'amylose sont de mécanismes divers :

- Hypoprothrombinémie par atteinte hépatique,
 - Fibrinopénie,
 - Anticoagulants circulants,
 - Coagulation intra vasculaire
-
- Plus intéressant encore **le déficit acquis en facteur X** qui semble directement lié à son adsorption par la substance amyloïde.

Amylose articulaire :

- Elle est peu fréquente, elle réalise un tableau qui ressemble à la polyarthrite rhumatoïde
- Epaules: des dépôts para articulaires → un aspect particulier « **en épaulette** » avec hypertrophie visible de l'articulation.
- rétraction tendineuse avec attitude des **doigts en flexion**
- A la radiographie : Il n'y a jamais de pincement articulaire mais parfois **des géodes épiphysaires** qui sont à l'examen anatomopathologique remplies d'amylose.
- DGC: BX synoviale

Amylose cutanée :

S'observe dans environ un tiers des amyloses primitives.

Elle ne se voit pas, en principe dans l'amylose secondaire.



- **Manifestations rares :**

- ORL

- Oculaire : Sécheresse oculaire, Opacités vitréennes (dépôts amyloïdes) 15-20%, **Glaucome (6%)**
Irrégularité du bord pupillaire(« **pupille festonnée** »)

- L'amylose des vaisseaux

- Les ADP

- Des calcifications discales

DIAGNOSTIC positif

1/ Evoqué devant des signes ou syndromes révélateurs

- Protéinurie (néphrotique) avec ou sans insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque congestive (cardiomyopathie restrictive)
- Neuropathie périphérique (syndrome du canal carpien)
- Hépatomégalie
- Ig monoclonale : Malaise, fatigue, perte de poids (chez un patient suivi pour MGUS...)

Facile dans certaines situations :
– purpura + ou - étendu



Autres signes évocateurs



Macroglossia 14%



Periorbital purpura 11%



Nail lesions 3%



Submandibular swelling
(15%)



Alopecia (5%) and jugular vein
distension (12%)



Shoulder pad 4%

DIAGNOSTIC positif

Diagnostic Confirmé par l'histologie

- Coloration rouge Congo**

- Typage du dépôt:**

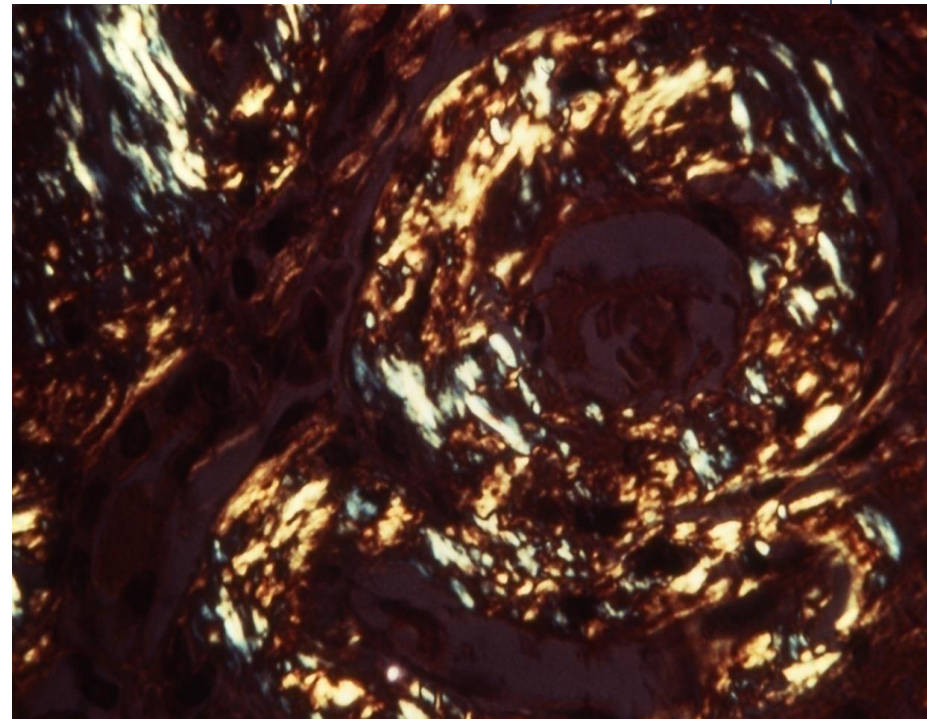
 - Par immunohisochimie**

 - Par immunofluorescence**

DIAGNOSTIC positif

2.1/Confirmation du diagnostic par le rouge Congo colorant qui se dépose dans la structure bêta-plissée

Affirmation par la coloration jaune-verte en lumière polarisée



DIAGNOSTIC positif

l'histologie

C'est le **seul moyen du diagnostic positif** de l'amylose qui permet de mettre en évidence les dépôts amyloïdes.

Le prélèvement sera réalisé

- soit au niveau d'un **organe atteint** quand il existe des signes d'appel,
- soit systématiquement au niveau d'un **organe fréquemment** lésé quand la clinique est peu parlante.

Les différents sites de biopsie

Site de biopsie	Sensibilité
Glandes salivaires accessoires	80-85 %
Graisse péri-ombilicale	75 - 84 %
Biopsie rectale	70-80 %
Biopsie gingivale	70-74 %
Biopsie cutanée	40-55 %

Intérêt de combiner l'aspiration de graisse sous-cutanée et la biopsie de glandes salivaires accessoires

Sites de biopsie

- La biopsie rénale est indiquée s'il existe une protéinurie
- La biopsie hépatique est contre indiquée (risque hémorragique par diminution des facteurs de coagulation)

2.2/ Typage du dépôt : 2° étape indispensable

- **L'immunohistochimie** : Est maintenant le meilleur moyen pour classer les divers types d'amylose.
 - **Plus de 80 % des amyloses sont de type AA ou AL**
cependant il faut utiliser les anti corps suivants
 - Utilisation d'anticorps **anti-protéine amyloïde**
 - **Anti-composant P** : confirme le caractère amyloïde du dépôt
 - **Anti-SAA** : amylose AA
 - **Anti-chaînes légères d'Ig (kappa-lambda)** : amylose AL
 - **Anti-transthyrétine** : amylose SSA et ATTR

2.2/ Typage du dépôt : 2° étape indispensable

Immunofluorescence

- Uniquement sur tissu congelé
- Meilleure fiabilité pour le diagnostic de l'amylose AL

TRAITEMENT

1/ Buts et armes sont fonction du type d'amylose

TRAITEMENT

1.1. But pour l' amylose AA:

- **Eradiquer les maladies infectieuses** (antibiotiques)
- **Traiter énergiquement les maladies inflammatoires** sous jacentes avec les nouvelles thérapeutiques

Armes:

- Antibiotiques,
- Corticoïdes, colchicine, immunosuppressures.....
- De nouveaux traitements ont transformé la prise en charge de plusieurs maladies inflammatoires chroniques :

Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires. anti-TNF

Les anti interleukine 1

Les anti interleukine 6 (tocilizumab)

TRAITEMENT

1.2. But pour l'amylose AL:

- Ralentir la formation de la substance amyloïde
- Augmenter l'élimination
- Transplantation cardiaque si possible
- Dispositifs implantables ??

Armes:

**Le traitement actuel fait appel à l'association alkéran +
Déxaméthasone**

au Thalidomide* et ses dérivés et

**au Bortézomide "Velcade" (molécule anticancéreuse inhibant le
protéasome)**

*La **thalidomide (Thalomid)** est un médicament immunomodulateur et un agent antiangiogénique, c'est-à-dire qui empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans une tumeur.

Amylose AL: il s'agit d'une urgence thérapeutique.

- Le traitement de l'amylose AL est celui de la prolifération plasmocytaire, lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire sous-jacente, responsable de la production de la protéine monoclonale.
- Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.

TRAITEMENT

3- Amylose à transthyrétine génétique :

- **Transplantation hépatique** (TTR étant produite quasi exclusivement par le foie)
- **Le tafamidis**: molécule stabilisant la TTR, récemment décrite (2013) → efficacité clinique dans les neuropathies débutantes
- Deux médicaments bloquant la production de transthyrétine (**anti-sens et oligonucléotides**) sont également en phase d'essais cliniques.

Atteinte cardiaque : traitement

1 - Lutter contre la rétention hydrosodée

Diurétiques +++++, souvent à fortes doses,

2 - Prévenir ou traiter les troubles de la conduction : discuter l'indication d'un pacemaker ou d'un défibrillateur.

Amylose cardiaque : traitement

3 - Retirer les traitements médicaux qui peuvent être délétères dans ce contexte :

- **Les médicaments dromotropes négatifs** sont contre-indiqués puisqu'ils peuvent aggraver les troubles de la conduction.
- **Les agents bradycardisants** peuvent être mal tolérés. Une fréquence cardiaque élevée (environ 80/min) est le seul moyen de maintenir le débit cardiaque
- **Les agents vasodilatateurs (IEC, inhibiteur calcique...) :**
Ces traitements hypotenseurs peuvent aggraver une dysautonomie (amylose AL et TTR héréditaire) et entraîner des chutes.

Amylose cardiaque : traitement

4 - ***Discuter une anticoagulation efficace.***

Le **risque embolique est important** du fait de la perte de contractilité des oreillettes

5 - ***En cas de trouble du rythme atrial, le recours à des antiarythmiques est souvent nécessaire.***

L'amiodarone est le médicament de choix pour maintenir un rythme sinusal.

6 - ***La transplantation cardiaque peut être envisagée dans les formes sévères chez les sujets de moins de 65 ans***

PRONOSTIC

- **Amylose AL : médiane de survie =18 mois ,
6 mois en cas d'atteinte cardiaque**
- **Amylose AA :médiane de survie = 52 mois**
- **Amylose à la transthyrétine : médiane de survie =
10ans**

	Amylose AL (primitive)	Amylose AA (secondaire)
Étiologie	Primitive (clone plasmocytaire anormalement actif) Myélome (10 %)	Inflammations chroniques (polyarthrite rhumatoïde, connectivites, MICI) Infections chroniques Maladie périodique
Physiopathologie	Dépôts de chaînes légères monoclonales (lambda) polymérisées	Dépôts de protéines AA (clivage d'un précurseur synthétisé par les hépatocytes)
Clinique	Atteintes digestive et rénale	
	Atteinte cardiaque, neuropathie (avec atteinte du système nerveux autonome)	Atteinte hépatique (cholestase)
Diagnostic = histologie	Microscopie optique : présence de dépôts tissulaires + coloration positive (rouge Congo, thioflavine T)	
	Typage par immunofluorescence (antichaîne légère positive)	Typage par immunofluorescence (antiprotéine AA positive)
Évolution Pronostic	Atteintes rénales et cardiaques péjoratives (médiane de survie sans traitement < 1 an)	Dépend de la maladie causale Un malade sur deux en vie à 5 ans
Traitement	Chimiothérapie	Étiologique + colchicine

Conclusion

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts tissulaires extracellulaires de protéines insolubles, organisées en feuillets beta plissés, antiparallèles.
- Le diagnostic est histologique et se fait par la mise en évidence de ces dépôts.
- La positivité de la coloration rouge Congo (rouge avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée) permet d'affirmer le diagnostic d'amylose.
- Le typage de l'amylose peut se faire par immunofluorescence sur des prélèvements congelés.
- Le pronostic des amyloses est fonction du type de l'amylose et des organes atteints

MERCI POUR VOTRE ATTENTION