

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Amylose AA[☆]

Amyloidosis AA

Katia Stankovic^{a,b,c}, Gilles Grateau^{a,*,b,c}

^a Service de médecine interne, hôpital Tenon, Assistance publique–hôpitaux de Paris (AP–HP), 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

^b UFR Saint-Antoine, université Paris-6, Paris, France

^c Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale, Paris, France

MOTS CLÉS

Amylose ;
Protéine SAA ;
Néphropathie ;
Immunohistochimie

Résumé L'amylose *amyloid-associated* (AA) reste une des trois grandes variétés d'amylose multisystémique, avec l'amylose immunoglobulinique (AL) et les formes héréditaires. Son incidence semble toutefois diminuer dans les pays occidentaux, où les maladies inflammatoires sont la principale cause d'amylose, au premier rang desquelles se tient la polyarthrite rhumatoïde, suivie par la spondylarthrite ankylosante, les syndromes auto-inflammatoires. Parmi les tumeurs, il faut signaler la maladie de Castleman, au cours de laquelle l'ablation chirurgicale permet parfois la résolution des symptômes de l'amylose. Une inflammation prolongée est un prérequis au développement d'une amylose AA, car la protéine majoritaire des dépôts est un fragment de la protéine *serum amyloid-associated protein* (SAA), une des plus protéines de la réaction inflammatoire. Cependant, d'autres facteurs, notamment génétiques sont impliqués dans la susceptibilité à la survenue de l'amylose AA. La néphropathie est la principale manifestation clinique de l'amylose de type AA. La recherche de protéinurie et la mesure de la créatinine plasmatique restent les éléments de dépistage de l'amylose au cours de toute maladie qui s'accompagne d'une inflammation chronique. Le diagnostic précis de l'amylose AA nécessite de confronter l'ensemble des données cliniques et histologiques et notamment de l'immunohistochimie, afin de ne pas la confondre avec une des autres variétés. Une fois installée, l'amylose AA reste de mauvais pronostic en raison de l'insuffisance rénale terminale qui est le terme ultime de la néphropathie et de l'atteinte digestive, qui s'accompagne de dénutrition profonde. Les traitements actuels sont ciblés sur la maîtrise de l'inflammation ; d'autres phases de la formation de l'amylose sont la cible des médicaments en développement.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

[☆] Cet article est paru initialement dans EMC-Néphrologie, II-2006, volume 2, 18-053-B-10, 6 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilles.grateau@tnn.aphp.fr (G. Grateau).

KEYWORDS

Amylose;
Protein SAA;
Nephropathy;
Immunohistochemistry

Summary Amyloidosis remains one of the three major types of multisystemic amyloidosis, with immunoglobulinic (AL) and hereditary varieties. Recently, however, its incidence has been decreasing in Western countries. Inflammatory disorders are currently the major causes of amyloid-associated (AA) amyloidosis; first of all it is rheumatoid arthritis, then ankylosing spondylarthritis and auto-inflammatory syndromes. Some tumours may lead to amyloidosis, including Castleman's disease. Complete surgery can result in regression of amyloid. It is not exactly known why some patients develop a progressive amyloidosis, whereas others do not. A permanent acute phase response, ideally evaluated with serial measurement of serum protein SAA, the precursor of the AA protein deposited in tissues, seems to be a prerequisite to the development of inflammatory (AA) amyloidosis. Genetic factors have however been recently emphasized. Nephropathy is the main clinical manifestation of amyloidosis. Serial search for proteinuria and serum creatinine measurement remain quite useful for detecting the first sign of renal impairment during chronic inflammatory disorders. A thorough diagnosis of AA amyloidosis deserves to gather whole clinical and pathological data, including immunohistochemistry. Some pitfalls exist and another type of amyloidosis should not be misdiagnosed as the AA variety. Ultimate renal failure and gut involvement with denutrition account for the persistent poor prognosis of AA amyloidosis. Current treatment aim at decreasing the inflammatory response; drugs targeting other steps of amyloid deposition are currently developed.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

L'amylose *amyloid-associated* (AA) ou amylose inflammatoire est une des grandes variétés d'amylose généralisée, au même titre que les amyloses immunoglobuliniques (AL) et que les amyloses héréditaires. Dans l'amylose AA, la protéine amyloïde est la protéine AA, qui dérive par clivage de la *serum amyloid-associated protein* (SAA), une des protéines majeures de la réaction inflammatoire. Il en résulte que presque toutes les maladies qui s'accompagnent d'une inflammation chronique, quelle qu'en soit la cause – infectieuse, tumorale ou « inflammatoire » – peuvent se compliquer d'amylose. La raréfaction des maladies infectieuses chroniques et la meilleure maîtrise de nombreuses maladies inflammatoires chroniques ont conduit, au moins dans les pays développés, à un changement de l'épidémiologie de cette complication de l'inflammation qui semble moins fréquente mais qui reste, une fois installée, de mauvais pronostic. Les traitements actuels sont essentiellement fondés sur la maîtrise de l'inflammation qui repose rarement sur un traitement étiologique.

Épidémiologie

La plupart des données épidémiologiques ne distinguent pas l'amylose AA de l'amylose AL. Beaucoup sont biaisées parce qu'elles ont été obtenues à partir d'autopsies, ou qu'elles proviennent de centres spécialisés. Une estimation de l'incidence annuelle, fondée sur des données de mortalité, est de 4,5 par million et par an [1]. En Hollande, l'incidence des amyloses généralisées (AA et AL) fondées sur les certificats de décès, serait de 13,3 par million et par an [2]. Le ratio amylose AL/amylose AA varie ainsi considérablement d'une étude à l'autre, directement en fonction du recrutement des centres où ont eu lieu ces études. Les centres de maladies inflammatoires recrutant plus d'amylose AA et les centres d'hématologie plus d'amylose AL. Une étude française prospective en cours en Franche-Comté suggère que l'incidence annuelle de l'amylose AA est proche de celle de l'amylose AL (Nadine Magy, communication personnelle).

Étiologie : les maladies inflammatoires chroniques ont remplacé les infections

Le [Tableau 1](#) indique les maladies associées dans trois séries de malades traités au cours des 40 dernières années et montre que les maladies inflammatoires chroniques ont pris la place des infections dans le monde occidental. Une liste quasi exhaustive des maladies associées à l'amylose AA peut être consultée [2]. La polyarthrite rhumatoïde est maintenant la cause la plus fréquente, suivie par la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite chronique juvénile, les maladies inflammatoires du tube digestif et la fièvre méditerranéenne familiale à laquelle on peut rattacher les autres maladies héréditaires de l'inflammation. Les infections pulmonaires et les bronchectasies auxquelles on peut rattacher la mucoviscidose restent les plus fréquentes causes infectieuses devant la tuberculose. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est une cause rare d'amylose AA. Parmi les tumeurs, le cancer du rein, l'hépatome et les lymphomes sont les causes les plus fréquentes d'amylose AA. La maladie de Castleman est une des causes les plus récemment reconnues et mérite d'être cherchée devant une amylose AA sans cause évidente, car l'ablation de la tumeur permet dans certains cas une régression de l'atteinte rénale clinique [3]. Chez certains malades, l'amylose AA peut être considérée comme la résultante de la combinaison de plusieurs maladies inflammatoires, par exemple lorsqu'une tuberculose complique une polyarthrite rhumatoïde.

La prévalence de l'amylose AA varie avec les modes de diagnostic : autopsie, biopsie digestive, biopsie rénale, ponction aspiration de la graisse sous-cutanée de l'abdomen pour l'essentiel, mais aussi en fonction de la présence de signes cliniques, et de la nature de la maladie sous-jacente. La prévalence de l'amylose AA au cours de la polyarthrite rhumatoïde s'échelonne ainsi de 3 à 23 % [4]. Au cours de la spondylarthrite ankylosante, la prévalence de l'amylose chez les malades est autour de 5 % [5,6].

Tableau 1 Étiologie de l'amylose AA dans quatre séries.

Période Pays	Brandt 1968 1960–1966 États-Unis	Browning 1985 1973–1982 Royaume-Uni	Joss 2000 1985–1999 Royaume-Uni	Tuglular 2002 ? Turquie
Infections	10 (43 %)	13 (17 %)	6 (14 %)	53 (20 %)
Tuberculose	7	8	6	28 (10 %)
Bronchiectasies	1	2		18
Ostéomyélite	2	3		7
Autres	0	0		
Maladies inflammatoires	8 (35 %)	56 (74 %)	30 (70 %)	30 (10 %)
PR	8	47	22	12
SPA	0	6	5	10
ACJ	0	2	3	0
MITD	1 (4 %)	3 (4 %)	1 (2,5 %)	0 (0 %)
FMF	1	0		183 (64 %)
Autres	0	1		8
Tumeurs	3 (13 %)	3 (4 %)	1 (2,5 %)	0 (0 %)
Divers	1 (4 %)	1 (1 %)		6 (2 %)
Sans cause	0	1	5 (11 %)	17 (6 %)
Total	23 (100 %)	76 (100 %)	43 (100 %)	287 (100 %)

PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; ACJ : arthrite chronique juvénile ; MITD : maladie inflammatoire du tube digestif ; FMF : fièvre méditerranéenne familiale.

Aspects cliniques

Phase préclinique

Il existe une phase dite « préclinique », ou *lag-phase* pendant laquelle les dépôts amyloïdes se forment, sans répercussion clinique. Cette phase a été observée dans les modèles expérimentaux d'amylose AA. Chez l'homme, on sait que chez certains sujets, la phase clinique n'est jamais atteinte, les dépôts n'étant découverts qu'à l'autopsie. L'existence de cette phase préclinique est montrée par deux types de données ; histologiques et scintigraphiques. Ainsi, chez des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, la ponction-aspiration sous-cutanée de l'abdomen peut déceler des dépôts amyloïdes qui restent asymptomatiques chez 75 % d'entre eux avec un recul de sept ans [7]. De plus, la scintigraphie au composant amyloïde P, qui marque les dépôts amyloïdes des amyloses multisystémiques, met en évidence les dépôts spléniques, hépatiques et rénaux avant l'apparition des signes cliniques et des anomalies biochimiques ou hématologiques. Cette phase préclinique se déroule sur plusieurs années et la médiane de la durée d'évolution de la maladie inflammatoire précédant l'apparition de signes cliniques est de 15 à 18 ans.

Néphropathie

Cette phase préclinique est suivie d'une phase clinique dont le signe révélateur est essentiellement la protéinurie, qui reflète l'atteinte rénale, essentiellement glomérulaire. La néphropathie amyloïde devrait être dépistée par la recherche de protéinurie au cours de toute maladie inflammatoire chronique, comme la néphropathie diabétique est dépistée par la recherche de la microalbuminurie.

La néphropathie amyloïde évolue naturellement vers le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale chronique,

dans un délai de deux à dix ans. Elle peut se compliquer de thrombose veineuse, notamment des veines rénales, d'insuffisance rénale aiguë et le syndrome néphrotique peut persister alors que l'insuffisance rénale est avancée, avec un risque accru de pertes protéiques et de dénutrition.

Plusieurs aspects histologiques ont été décrits. Les dépôts glomérulaires sont prédominants avec une répartition qui est variable : mésangiale segmentaire, mésangiale nodulaire, mésangiogapillaire et hilaire. Dans 15 à 25 % des cas, les dépôts sont exclusivement vasculaires et dans ces cas, l'atteinte rénale se manifeste par l'apparition d'une insuffisance rénale sans protéinurie, son pronostic est meilleur que celui de la forme glomérulaire [8]. Une réaction inflammatoire, souvent sous la forme d'un granulome à cellules géantes est présente dans un tiers au contact des dépôts glomérulaires [9].

Atteinte des autres organes

Les manifestations digestives sont variées : douleurs abdominales, diarrhée chronique, nausée, vomissements, malabsorption peuvent être invalidants. L'atteinte de la rate est précoce, comme le montrent les données expérimentales et la scintigraphie au composant P, mais le plus souvent sans splénomégalie, ni conséquence clinique. Les signes hématologiques d'hypersplénisme sont inhabituels dans l'amylose AA. L'atteinte du foie est plus tardive et se traduit par une hépatomégalie avec cholestase, habituellement sans conséquence clinique. Une cardiopathie infiltrante est rare dans l'amylose AA (moins de 10 %) et se rencontre essentiellement en cas de maladie d'évolution prolongée chez des malades traités pour insuffisance rénale terminale [10]. Les dépôts thyroïdiens peuvent former un goitre avec parfois une hypothyroïdie [11]. L'atteinte des glandes surrénales peut s'accompagner d'insuffisance surrénale et mérite d'être recherchée [12].

Diagnostic

Diagnostic d'amylose

La preuve histologique de l'amylose AA peut être obtenue par biopsie rectale, aspiration de la graisse sous-cutanée, biopsie gastrique, biopsie des glandes salivaires accessoires, ou par une biopsie dirigée, le plus souvent rénale, positive dans 90 % des cas. La biopsie de glandes salivaires accessoires labiales, simple, comporte moins de risque hémorragique que la biopsie rectale et fournit un matériel plus facile à analyser en routine que l'aspiration de graisse sous-cutanée [13]. Elle est devenue l'examen de première intention pour le diagnostic des trois grandes formes d'amyloses généralisées, AA, AL et ATTR.

La coloration par le rouge Congo des dépôts amyloïdes et leur aspect spécifique (dichroïsme jaune-vert) en lumière polarisée est la plus spécifique de l'amylose et reste la plus utilisée.

Diagnostic d'amylose AA

Le diagnostic d'amylose AA est évoqué en présence d'une amylose touchant préférentiellement certains organes – rein, tube digestif, foie, rate, thyroïde – et est associée à une maladie inflammatoire, susceptible d'entraîner cette complication et généralement connue depuis longtemps. Il est alors nécessaire d'apporter une preuve que les dépôts amyloïdes sont formés de protéine AA. Le traitement des tissus par le permanganate de potassium (KMnO_4) avant la

coloration par le rouge Congo a été très utilisé pour distinguer l'amylose AL (résistante au permanganate) de l'amylose AA (sensible). Ce test ne permet pas toujours de distinguer ces deux types d'amylose, en particulier d'épais dépôts d'amylose AA peuvent partiellement persister après imprégnation par le permanganate. L'immunohistochimie est maintenant le meilleur moyen pour classer les divers types d'amylose. L'utilisation d'anticorps spécifiques améliore les techniques et simplifie la reconnaissance des différentes variétés biochimiques d'amylose. Les dépôts d'amylose AA sont ainsi reconnus spécifiquement par des anticorps spécifiques de la protéine AA et ne le sont pas par les anticorps dirigés contre les autres protéines amyloïdes au premier rang desquelles les chaînes légères d'immunoglobulines.

Le diagnostic est parfois délicat

Dans plusieurs situations, le diagnostic peut être délicat ou difficile à divers titres. Nous évoquerons les principales difficultés (Fig. 1).

L'amylose est certaine, l'histologie est en faveur d'une amylose de type AA et il existe une maladie inflammatoire chronique reconnue depuis longtemps avec des signes cliniques focaux, des signes biochimiques et hématologiques caractéristiques de l'inflammation, mais sans diagnostic étiologique précis. Il faut alors évoquer en particulier certaines maladies inflammatoires génétiques dont la principale complication reste l'amylose, au premier rang desquelles est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF, OMIM 249100),

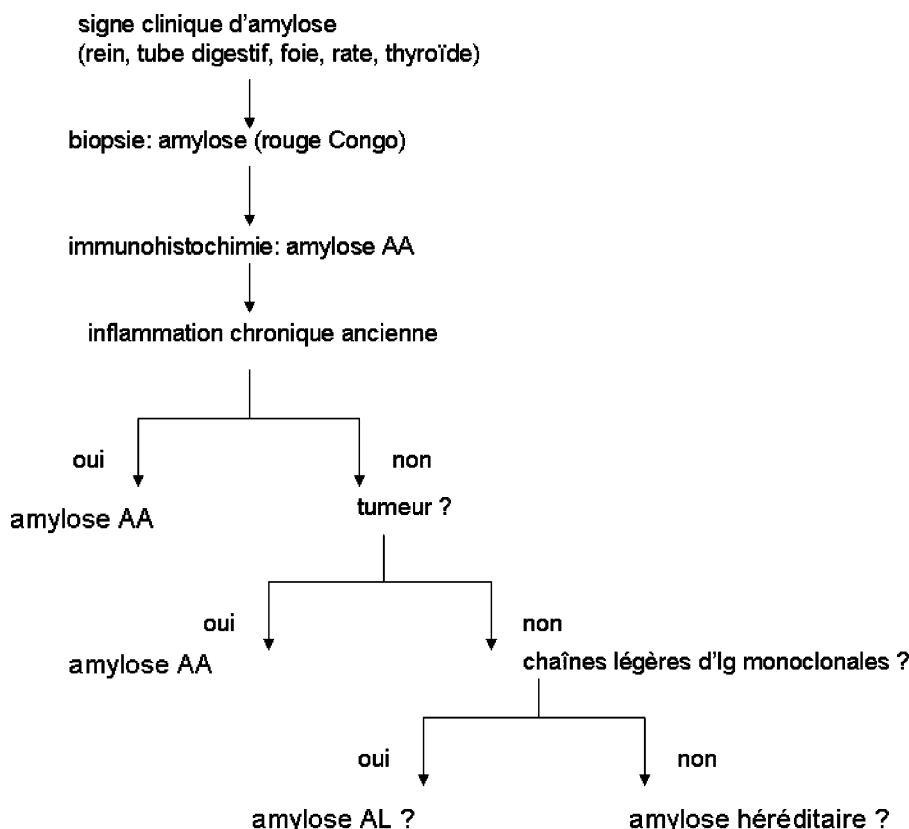


Figure 1 Arbre décisionnel. Le diagnostic d'amylose AA nécessite la confrontation des données cliniques (nature des organes atteints) et immunohistochimiques (fixation des anticorps antiprotéine SAA sur les dépôts). Les autres variétés d'amyloses généralisées doivent être évoquées au moindre doute, par exemple lorsqu'il existe une discordance entre les données cliniques et immunohistochimiques.

à laquelle on associe maintenant trois autres entités : la fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du *tumor necrosis factor* (TNFRSF1A pour *TNF receptor superfamily 1A*), dénommée TRAPS (OMIM 142680), pour *TNF receptor associated periodic syndrome*, de transmission autosomique dominante, le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie-D ou *hyperimmunoglobulinemia-D periodic fever syndrome* (HIDS, OMIM 260920), et le syndrome de Muckle-Wells (191900) et ses variants : l'urticaire familiale au froid ou *familial cold urticaria* (FCU) renommée *familial cold autoinflammatory syndrome* (FCAS, OMIM 120100) et le syndrome *chronic infantile neurological cutaneous and articular* (CINCA, OMIM 607115) [14].

Une autre situation délicate peut survenir quand l'amylose AA est hautement probable, en raison des données cliniques et histologiques, mais qu'il n'existe pas de passé de maladie inflammatoire au long cours. Il faut alors chercher une maladie de Castleman ou une tumeur maligne, une maladie de Hodgkin, voire certaines tumeurs bénignes.

Le diagnostic d'amylose AA idiopathique ne doit ainsi être porté qu'après avoir éliminé toutes les causes possibles, ou au moins traitables d'amylose AA et doit faire rechercher d'autres variétés d'amylose. En premier lieu l'amylose AL, car elle n'affecte dans certains cas que les organes touchés électivement par l'amylose AA. Le diagnostic doit être évoqué s'il existe une immunoglobuline ou des chaînes légères monoclonales circulantes dans le sang et l'urine. La mise au point du dosage sérique des chaînes légères monoclonales permet maintenant de détecter un composant monoclonal circulant dans pratiquement tous les cas d'amylose AL. En l'absence d'argument pour une amylose AL, il faut évoquer une amylose héréditaire à présentation rénale prédominante. Le diagnostic repose sur l'enquête familiale, en sachant que de nombreux cas se présentent de façon isolée, sur les signes cliniques, sur la topographie précise de l'atteinte rénale et sur l'étude immunohistochimique des dépôts avec des anticorps dirigés contre les protéines amyloïdes impliquées dans ces variétés et sur l'analyse génétique. En l'absence de conclusion définitive après toutes ces étapes, la détermination directe de la protéine amyloïde, présente dans les dépôts par les techniques de protéomiques, peut être proposée.

Physiopathologie

La protéine amyloïde AA, présente dans les dépôts amyloïdes dérive d'un précurseur sérique, la protéine *serum amyloid-associated protein* (SAA). Cette protéine SAA est une apolipoprotéine associée aux lipides de haute densité et appartient à la famille des protéines de l'inflammation, phase pendant laquelle sa concentration sérique est multipliée par 100 à 1000, sous l'influence essentiellement de l'interleukine (IL)-6, de l'IL-1 et du *tumor necrosis factor* (TNF). L'élévation chronique de la SAA sérique est le facteur essentiel qui contribue à la formation de l'amylose au cours des maladies inflammatoires chroniques [15]. Cependant, tous les malades qui ont une maladie inflammatoire chronique et une augmentation prolongée de la SAA sérique ne développent pas d'amylose. Il existe donc des facteurs supplémentaires génétiques et environnementaux qui favorisent cette complication.

Parmi les gènes modificateurs qui pourraient influencer le risque de survenue de l'amylose figurent au premier rang les gènes codant les protéines SAA. Il existe deux gènes codant ces protéines et plusieurs variants polymorphes (caractérisés par des séquences protéiques différentes) circulent dans le sang d'un même individu. Une étude britannique portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de polyarthrite juvénile chronique — deux affections multifactorielles à composante génétique et caractérisées par un syndrome inflammatoire chronique — a ainsi montré que le génotype SAA1.1 homozygote est plus fréquent chez les patients présentant une amylose secondaire que chez ceux ne présentant pas cette complication [16]. De façon similaire, chez les malades atteints de FMF et appartenant à diverses populations, l'homozygotie pour le variant SAA1.1 augmente significativement le risque d'amylose par rapport aux autres génotypes au locus SAA [17,18]. Comme souvent, l'influence respective des différents allèles varie en fonction de la population. Ainsi, dans la population japonaise de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le risque de développer une amylose est associé au génotype SAA1.3 homozygote. En outre, un polymorphisme de la région promotrice du gène SAA1 (T en position -13) est aussi associé au risque de développer une amylose chez les malades japonais atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ce polymorphisme pourrait influencer le niveau de transcription du gène SAA1. Aussi, s'il est établi que la région du gène SAA1 joue un rôle majeur dans la susceptibilité à développer une amylose, le mécanisme précis à l'origine de cette susceptibilité accrue reste à élucider [19].

Thérapeutique

Traitement de l'inflammation

Le traitement de l'amylose AA, comprend plusieurs aspects et étapes. L'éradication des maladies infectieuses, comme la tuberculose et la lèpre, constitue un traitement « préventif » de l'amylose AA. On ne peut certes pas parler actuellement d'éradication des maladies inflammatoires chroniques, mais l'utilisation depuis plusieurs années maintenant de traitements anti-inflammatoires plus puissants a certainement contribué à la diminution de l'incidence de l'amylose dans ces maladies. La FMF représente à ce titre un exemple aussi particulier que spectaculaire, puisqu'il est établi que le traitement au long cours de cette maladie par la Colchicine® prévient autant les accès inflammatoires que l'amylose qui en est la conséquence. Le traitement par Colchicine® peut encore faire disparaître les signes cliniques d'atteinte rénale, même lorsqu'il existe un syndrome néphrotique [20]. Une dose de 1 mg/j est souvent suffisante pour prévenir les accès, mais des doses supérieures sont parfois nécessaires (jusqu'à 2,5 mg/j). Il est actuellement impossible de déterminer pour chaque individu la dose nécessaire à la prévention de l'amylose. La mesure régulière de la concentration sérique de SAA pourrait aider à déterminer la dose de Colchicine® nécessaire pour maîtriser l'inflammation et mieux prévenir l'amylose [21].

Une fois l'amylose installée, le traitement étiologique de la maladie sous-jacente reste essentiel.

Une réduction de la disponibilité du précurseur de la protéine amyloïde est actuellement l'approche thérapeutique la plus logique pour toutes les formes d'amylose avec

l'objectif théorique d'arrêter la progression des dépôts. Dans le cas de l'amylose AA, ce concept doit conduire à abaisser autant que possible la concentration sérique de protéine SAA, ou de la protéine C réactive quand le dosage de la SAA n'est pas disponible, ce qui est le cas en France.

Ainsi, en cas de maladie infectieuse, un traitement antibiotique adapté ou antituberculeux, doit être mis en route. Lorsque l'amylose est associée à une tumeur, un traitement efficace de la tumeur peut conduire à la régression des dépôts.

La situation la plus fréquente est celle d'une amylose compliquant une maladie inflammatoire chronique. Dans ces maladies, l'amylose doit être combattue en renforçant le traitement de la maladie inflammatoire, car l'évolution semble directement liée à la maîtrise de l'inflammation et de la concentration sérique de la protéine SAA [22]. Cependant, les données acquises sur l'efficacité respective des différents médicaments les plus efficaces pour traiter l'amylose inflammatoire restent modestes. L'intérêt d'un traitement par le chlorambucil semble établi dans l'amylose de l'arthrite chronique juvénile, mais le risque leucémogène doit être pris en compte [20]. On dispose de peu de données dans la polyarthrite rhumatoïde, qui reste dans toutes les séries récentes, la principale cause d'amylose AA dans les pays développés. Plusieurs études suggèrent l'intérêt du chlorambucil et du cyclophosphamide dans cette indication [23,24].

De nouveaux traitements ont transformé la prise en charge de plusieurs maladies inflammatoires chroniques : les inhibiteurs du TNF. À l'heure actuelle, on ne dispose que de quelques études rapportant des cas isolés ou de courtes séries de malades atteints d'amylose compliquant des maladies inflammatoires chroniques et traités par etanercept et/ou infliximab, souvent associés à d'autres médicaments immunosuppresseurs. Les réponses sont toujours évaluées à court terme et portent essentiellement sur les marqueurs d'atteinte rénale, protéinurie et insuffisance rénale. Les résultats peuvent être considérés comme encourageants, toujours spectaculaires dans les cas isolés, beaucoup moins convaincants dans les séries même courtes, où certains malades ne répondent pas au traitement [25,26]. Ces résultats plutôt favorables sont à mettre en balance avec les effets secondaires graves, en particulier les infections. Aucun travail ne compare pour le traitement de l'amylose AA, un médicament immunosuppresseur (cyclophosphamide ou chlorambucil) à un médicament anti-TNF.

Il faut ajouter la nécessité, chez tous les malades atteints de maladie inflammatoire chronique, et particulièrement chez ceux qui ont une amylose, de traiter activement les infections. Il convient d'être particulièrement vigilant lors des interventions chirurgicales et des périodes postopératoires. La néphropathie amyloïde en particulier peut s'aggraver brutalement pendant cette période, essentiellement pour des raisons hémodynamiques. Une amylose sous-jacente, non diagnostiquée peut aussi se révéler dans ce contexte.

Traitement supplétif

C'est essentiellement le traitement de l'insuffisance rénale terminale. La transplantation rénale n'est pas contre-indiquée en cas d'amylose AA et expose à moins de complications que l'hémodialyse chronique. Le pronostic des malades

atteints d'amylose AA s'est toutefois amélioré en hémodialyse chronique [27].

Dans tous les cas, les malades atteints d'amylose AA sont fragiles et tous les épisodes d'inflammation doivent être combattus, car ils exposent à une accélération de la formation des dépôts. Une vigilance particulière doit être maintenue en période postopératoire où plusieurs facteurs se conjuguent (hypovolémie, baisse de la perfusion rénale, inflammation) pour aggraver parfois définitivement l'état rénal.

Traitements à venir

Des molécules anti-amyloïdes spécifiques sont en expérimentation. Elles ont pour cible des glycoprotéines qui interviennent dans l'amylogenèse in vivo : les protéoglycanes et le composant amyloïde P [15,28]. Une petite molécule soufrée qui inhibe la liaison de la protéine AA à l'héparane sulfate, l'eprodissate a fait l'objet d'un essai clinique randomisé contre placebo chez des malades atteints d'amylose A de causes diverses. Les résultats montrent que cette molécule ralentit la dégradation de l'insuffisance rénale [29].

Conclusion

L'amylose AA est une complication grave de l'inflammation chronique, dont l'incidence a diminué grâce à la raréfaction de certaines infections chroniques et grâce à des traitements plus précoces et plus puissants des maladies inflammatoires chroniques. Une fois installée, son pronostic reste préoccupant. Des progrès thérapeutiques sont nécessaires, en particulier la mise au point de médicaments ciblés sur les phases intimes de l'amylogenèse.

Références

- [1] Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. In: Husby G, editor. Reactive amyloidosis and the acute phase response, Baillière's Clinical Rheumatology. London: Baillière's Tindall; 1994. p. 627–34.
- [2] Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Amylose AA. In: Grateau G, Benson MD, Delpech M, editors. Les amyloses. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2000. p. 377–427.
- [3] Lachmann HJ, Gilbertson JA, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. Q J Med 2002;95:211–8.
- [4] Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheum 1985;3:173–80.
- [5] Escalante A, Weaver WJ, Beardmore TD. An estimate of the prevalence of reactive systemic amyloidosis in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1995;22:2192–3.
- [6] Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. J Rheumatol 1997;24:912–5.
- [7] Gomez-Casanovas E, Sanmarti R, Sole M, Canete JD, Munoz-Gomez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. Arthritis Rheum 2001;44:66–72.
- [8] Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. J Rheumatol 2006;33:1482–7.
- [9] Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noël L-H, Beaufils H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amy-

- loidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol* 2007;38:1798–809.
- [10] Ylinen K, Grönhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, Metsärinne K, Kuhlback B. Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:908–12.
- [11] Gal R, Shtrasburg S, Luria M, Lifschitz Mercer B, Viskin S, Yakar S, et al. Amyloid goiter: report of the clinical, histological and biochemical features of five cases. *Amyloid* 1995;2:119–25.
- [12] Danby P, Harris KPG, Williams B, Feehally J, Walls J. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid. *Q J Med* 1990;76:915–22.
- [13] Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Saile R, Facon T, Bataille D, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis: a prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum* 1993;36:691–7.
- [14] Grateau G, Jéru I, Rouaghe S, Cazeneuve C, Ravet N, Duquesnoy P, et al. Amyloidosis and auto-inflammatory syndromes. In: Kostanopoulos K, editor. *Inflammation and auto-inflammation. Pathophysiology and molecular aspects*. *Curr Drug Target Inflamm Allergy* 2005;4(Special Issue):57–65.
- [15] Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361–71.
- [16] Booth DR, Booth SE, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid* 1998;5:262–5.
- [17] Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000;67:1136–43.
- [18] Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003;48:1149–55.
- [19] Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Wang L, Marks D, Benson MD, et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid* 2003;10:7–11.
- [20] Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine[®] in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001–5.
- [21] Duzova A, Bakaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in Colchicine[®] dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:509–14.
- [22] Savolainen HA, Isomäki HA. Decrease in the number of deaths from secondary amyloidosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1201–3.
- [23] Ortiz-Santamaria V, Olive A, Valls-Roc M, Tena X. Treatment of AA amyloid with chlorambucil. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:833.
- [24] Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:821–5.
- [25] Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48:2019–24.
- [26] Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, De Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118:552–6.
- [27] Kisilevsky R, Lemieux LJ, Fraser PE, Kong X, Hultin PG, Szarek WA. Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates: implications for Alzheimer's disease. *Nature Med* 1995;1:143–8.
- [28] Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417:254–9.
- [29] Bollée G, Guery B, Joly D, Snanoudj R, Terrier B, Allouache M, et al. Presentation and Outcome of Patients with Systemic Amyloidosis Undergoing Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jan 9. Epub ahead of print.

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect