

AMYLOSES

Dr Guenna
Dr Taleb
Pr Arabi

PLAN:

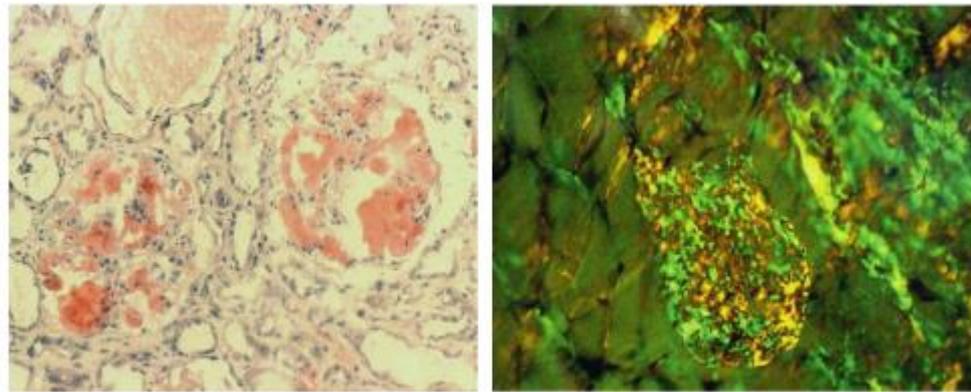
- Généralités
- Historique
- Nosologie
- Physiopathologie
- Anatomopathologie
- Diagnostic type de description amylose AL
 autres amyloses
- Traitement
- Evolution et pronostic
- Conclusion



GÉNÉRALITÉS

Les amyloses 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



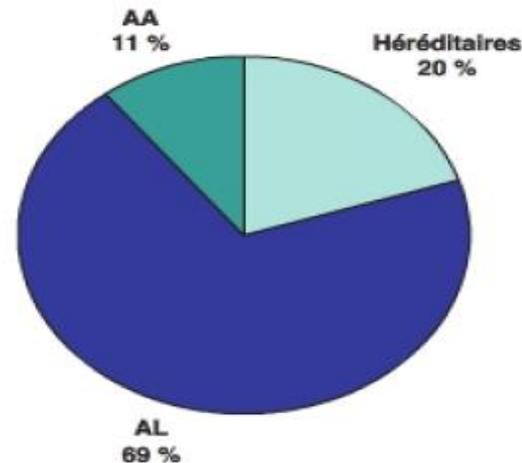
Biopsie rénale : dépôts amyloïdes diffus avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

Les amyloses sont des maladies rares
appartiennent aux maladies de surcharge et aux maladies du repliement
protéique



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



Fréquence des différentes amyloses dans les pays développés.

Du fait du grand nombre d'organes pouvant être le siège de dépôts, la présentation clinique et le pronostic des amyloses systémiques sont extrêmement variables



HISTORIQUE:

L'amylose est décrite pour la première fois en 1842 par **Rokitanski**, qui rapporte 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 cour 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 .



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 et 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 gammopathie 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.

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,
- l'amylose cérébrale,



Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/ or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoA1	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

PHYSIOPATHOLOGIE

Le précurseur amyloïdogène peut déclencher la formation d amyloïde lorsque sa concentration dans le sérum augmente ou parce qu' une mutation favorise le repliement

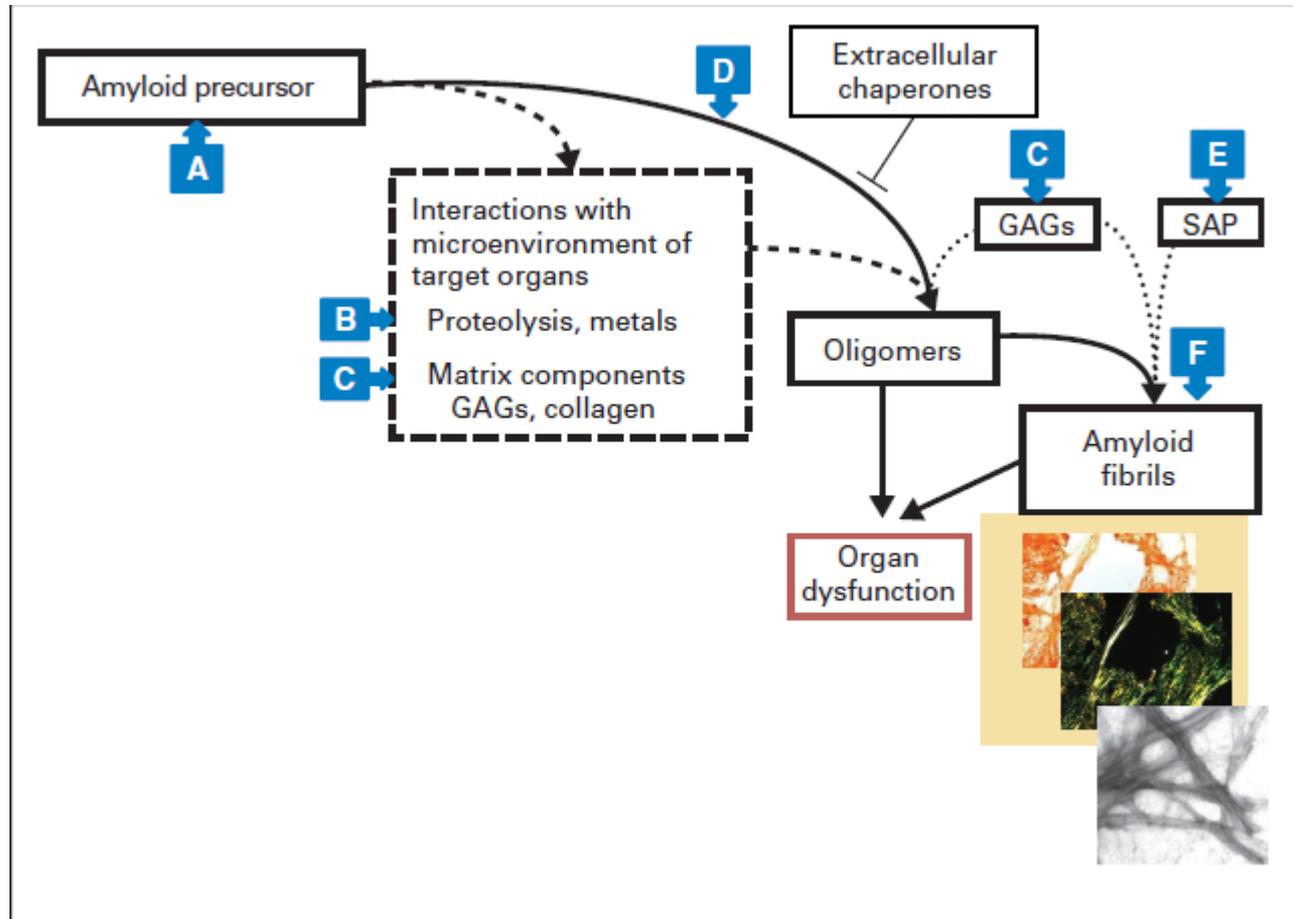
Certaines protéines normales ayant une prédisposition intrinsèque amyloïdogène peuvent a faible taux former des dépôts qui deviennent symptomatiques chez les personnes âgées (A senile)

L interaction avec l environnement extra cellulaire peut entrainer un clivage protéolytique et une liaison aux composant 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



PHYSIOPATHOLOGIE



ANAPATHOLOGIE:

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.



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 apparait vert-jaune.

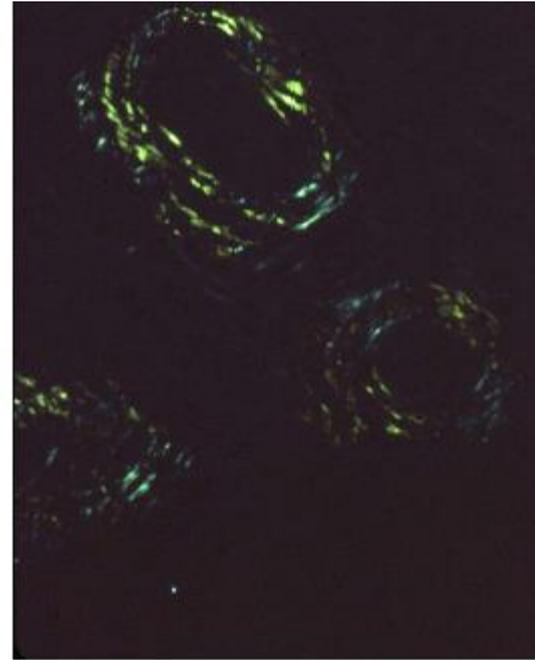


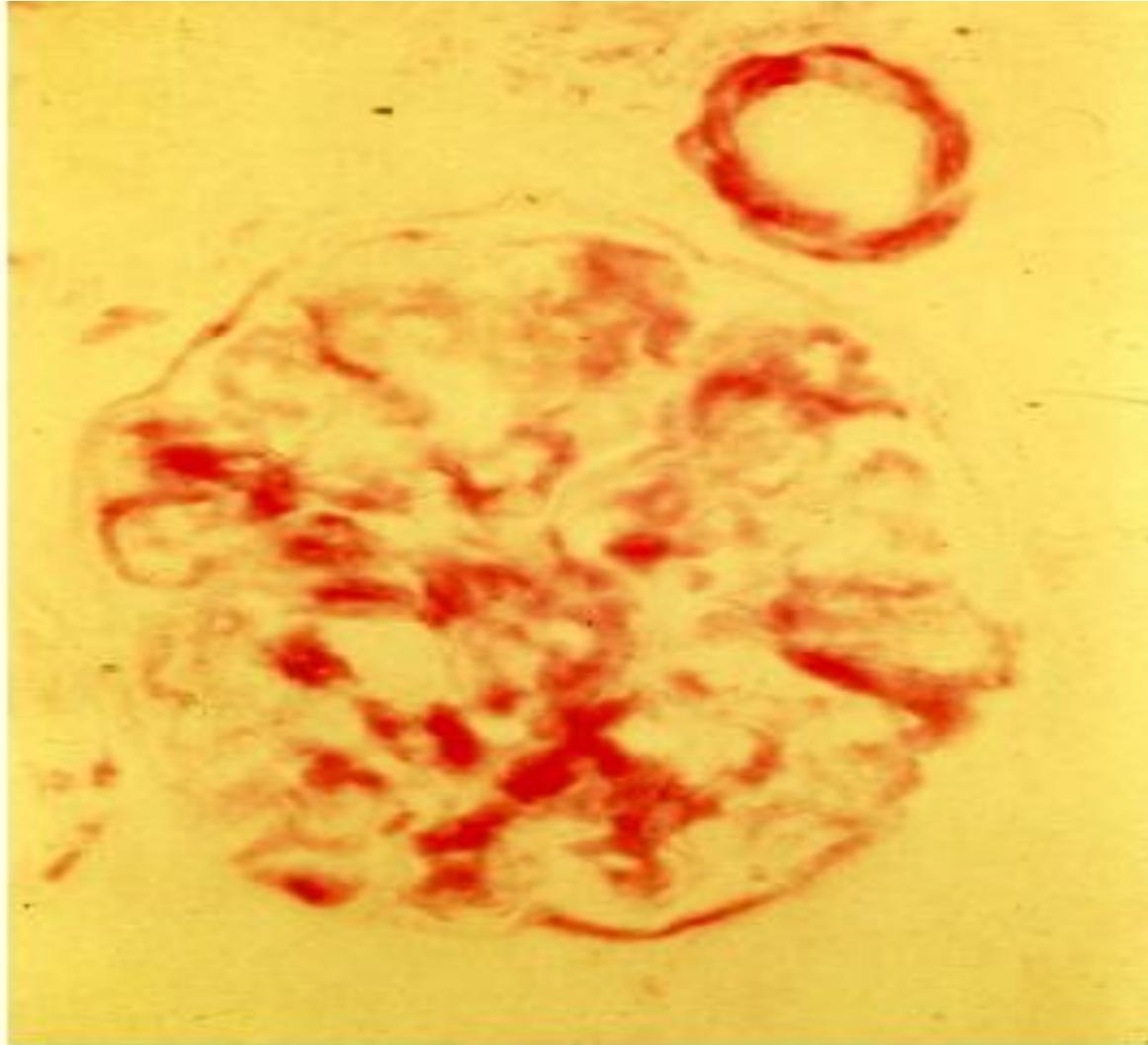
Fig. 4. Coloration par le rouge Congo vue en lumière polarisée. Biréfringence vert-jaune caractéristique sur structures vasculaires. $\times 250$.

la thioflavine T

Cristal violet et violet de méthyle

Acide périodique Schiff (PAS)





.Coloration par le cristal violet : les dépôts amyloïdes sont métachromatiques.
× 250.



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 .



Les techniques d'immunohistochimie (IHC)

pour typer le dépôt amyloïde.

L'IHC qui utilise des anticorps anti-SAP confirme la nature amyloïde

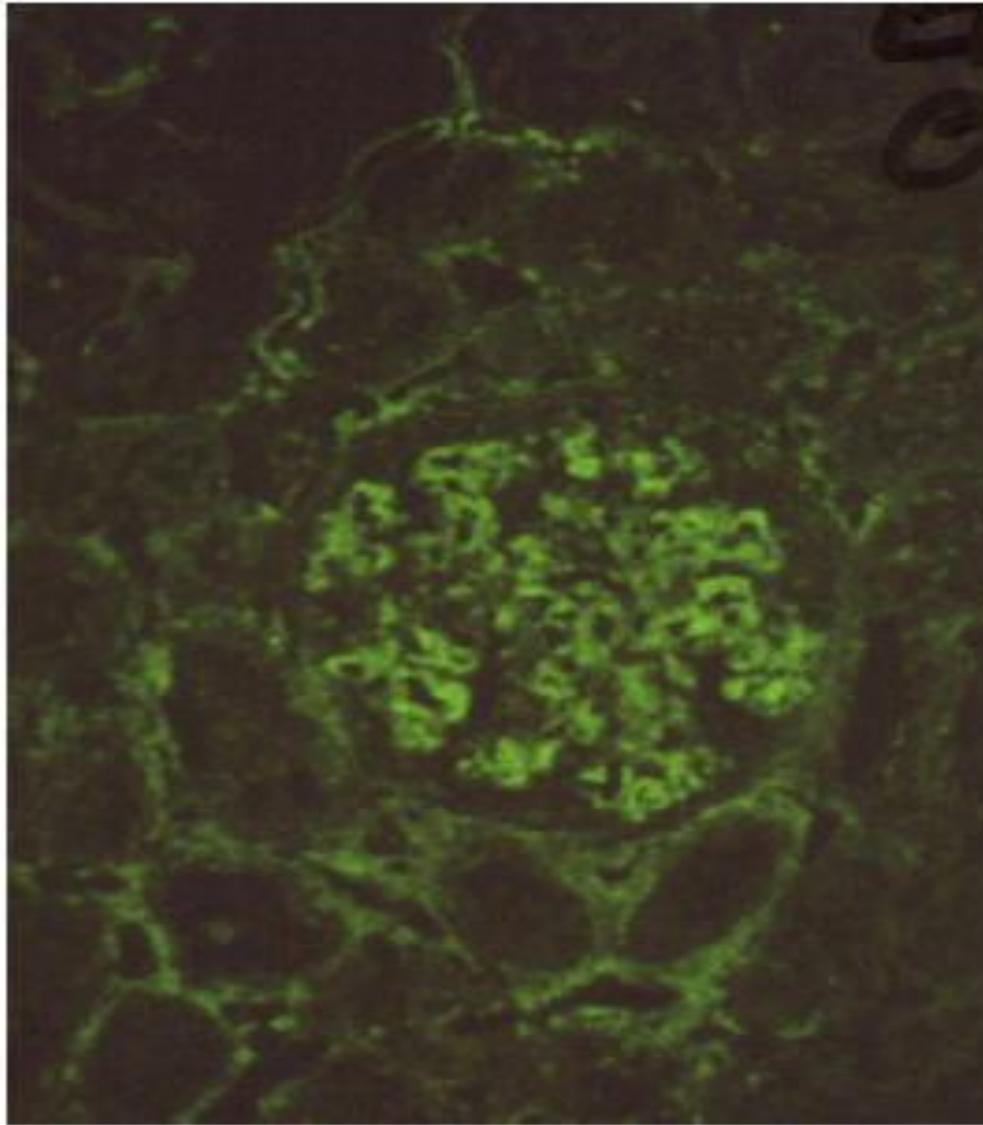
anti-SAA

anti-TTR

anti-chaînes légères d'immunoglobulines.

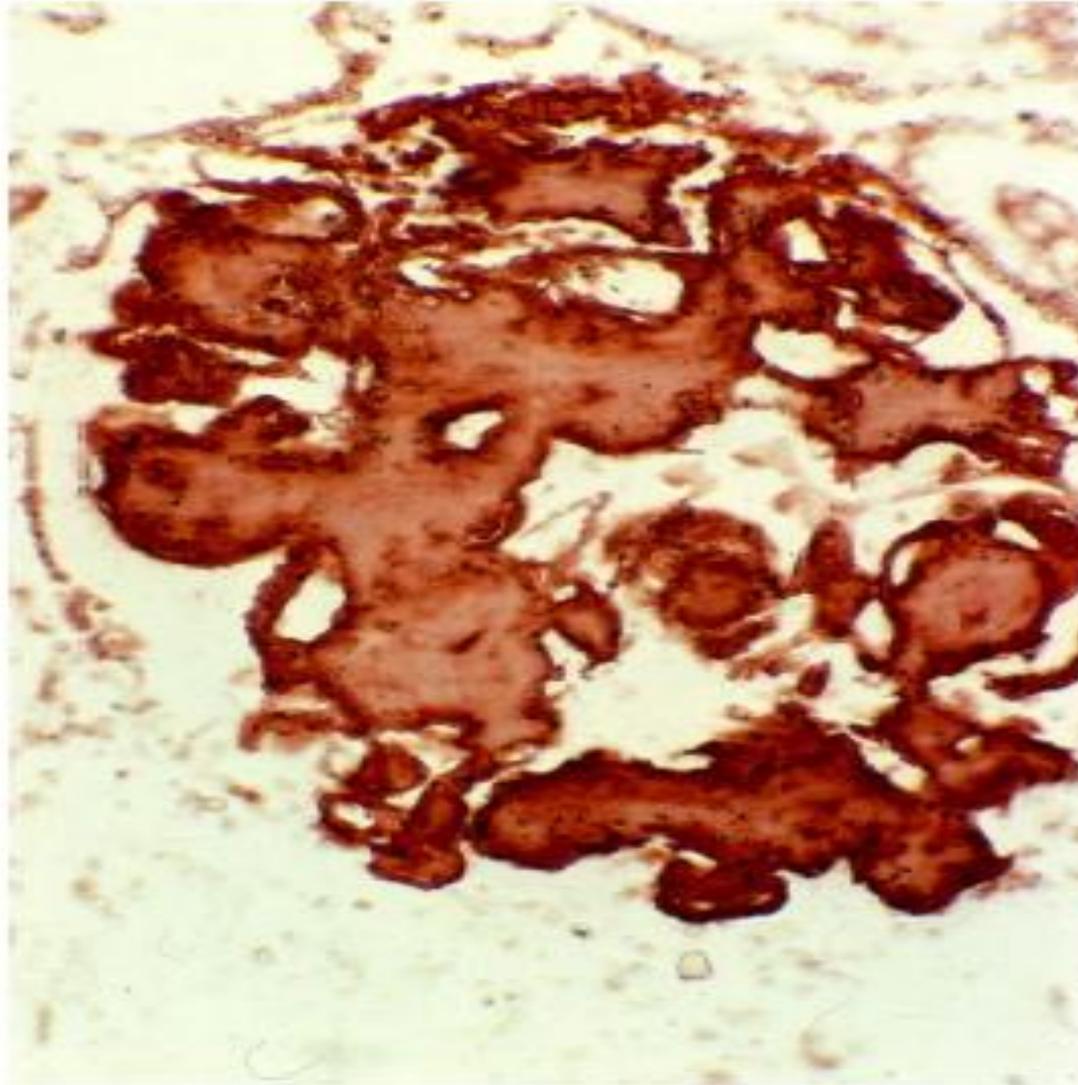
Pour l'identification des chaînes légères, il est préférable d'utiliser une technique d'immunofluorescence sur prélèvement congelé pour augmenter la fiabilité du prélèvement





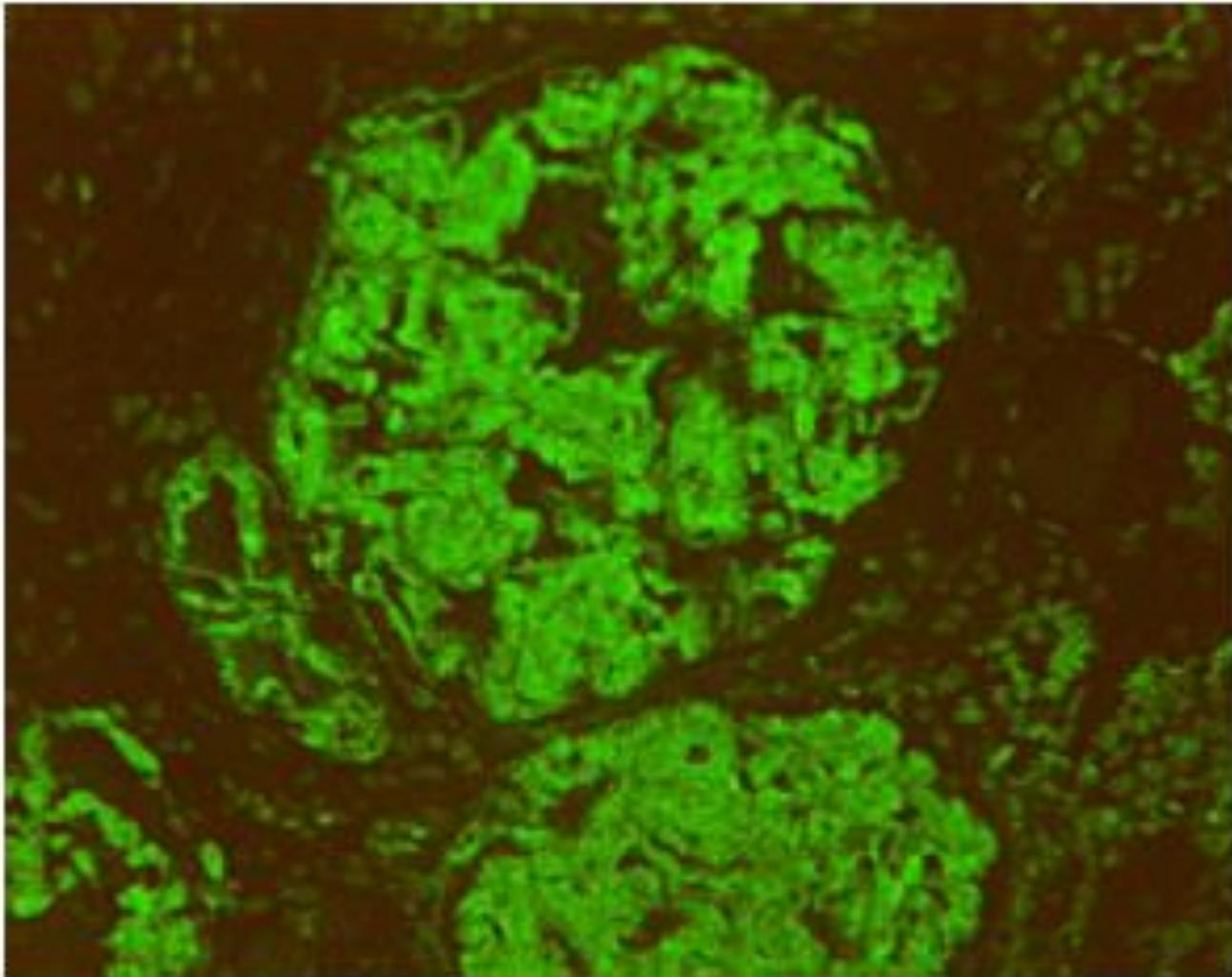
Immunofluorescence indirecte. Le composant P est détecté sur les dépôts amyloïdes quelle que soit la protéine amyloïdogène. × 250.





Immunoperoxydase. Fixation de l'anticorps anti-transferrine caractérisant l'amylose TTR. $\times 250$.





Immunofluorescence indirecte. Fixation du sérum anti-PAA sur les glomérules et les structures vasculaires caractérisant l'amylose AA. $\times 200$.



la biologie moléculaire

permettent l'identification du précurseur amyloïde qu'il s'agisse de trans-thyrétine mutée, d'une chaîne légère d'immunoglobuline ou d'une forme rare d'amylose systémique telle que l'amylose à lysozyme



DIAGNOSTIC

Il est indispensable *de disposer d'une preuve histologique de la présence de dépôts amyloïdes.*

par la biopsie d'un organe atteint (rein, coeur, 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



TDD: AMYLOSE AL

- Amylose AL : maladie liée au dépôt extracellulaire de chaînes légères libres d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B
- Souvent plasmocytaire (Évolution rarissime vers un myélome symptomatique)
- Rarement lympho-plasmocytaire ou lymphomateuse
- l'amylose AL peut atteindre tous les organes à l'exception du système nerveux central



L atteinte rénale :

L'atteinte rénale est la plus fréquente des localisations viscérales

-syndrome néphrotique et protéinurie :

protéinurie avec albuminurie ++ et IR progressive

Aucune corrélation entre l'importance de la protéinurie et l'importance des lésions anatomo-pathologiques n'est constatée.

Insuffisance rénale chronique :

Elle est particulière par des reins de taille normale ou augmentée

Insuffisance rénale aigue :

Relativement rare

Tubulopathie :

Rare



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** diagnostic de l'amylose rénale:

- Preuve histologique : Dépôts amyloïdes rénaux ou autre tissu
- Protéinurie $\geq 0,5$ g/j principalement d'albuminurie



L atteinte cardiaque:

60% des patients au diagnostic

Symptomatique chez la moitié

Facteur pronostic majeur

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

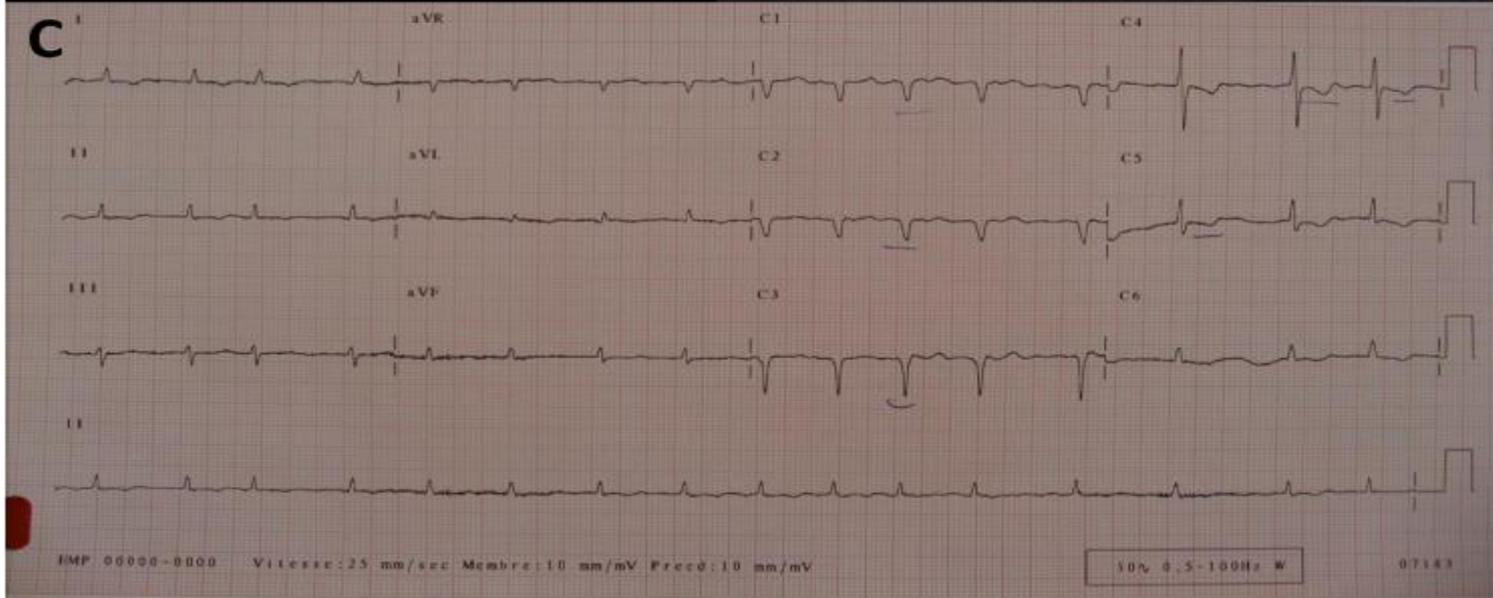
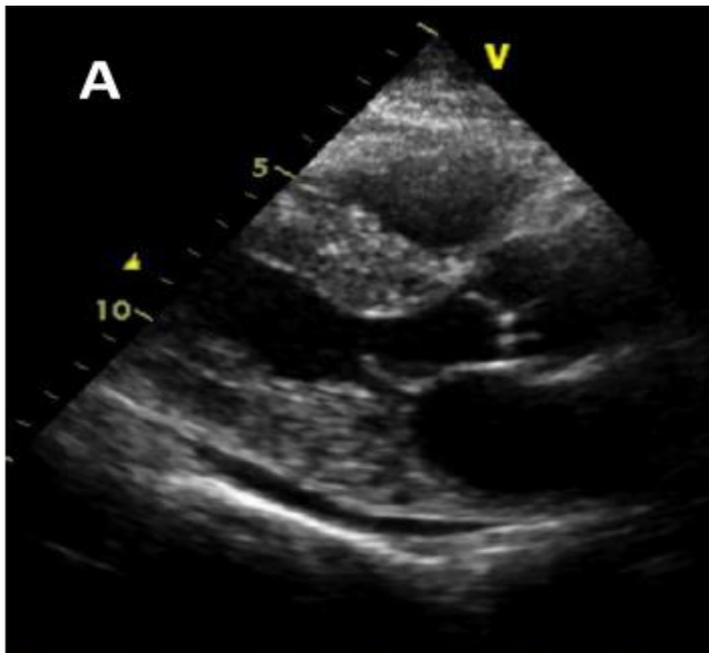
Scintigraphie cardiaque:

- Différencie amylose AL de l'amylose héréditaire à transthyrétine

Marqueurs biologiques:

- Pro-BNP ++
- Troponine





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)



Atteinte du tube digestif:

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



Atteinte neurologique: 20% des patients

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

Atteinte pulmonaire :

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



Atteinte hépatique:

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

Atteinte splénique:

- Signes d'hyposplénisme
- Hyperplaquettose



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



Il faut être très attentif aux signes cliniques pour poser précocement le diagnostic ++

Y penser quand :

- 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



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 retrouvées dans le cadre d'inflammation chronique

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, Atteinte hépatique

30 % des patients .

peu symptomatique (*hépatomégalie et cholestase anictérique*).

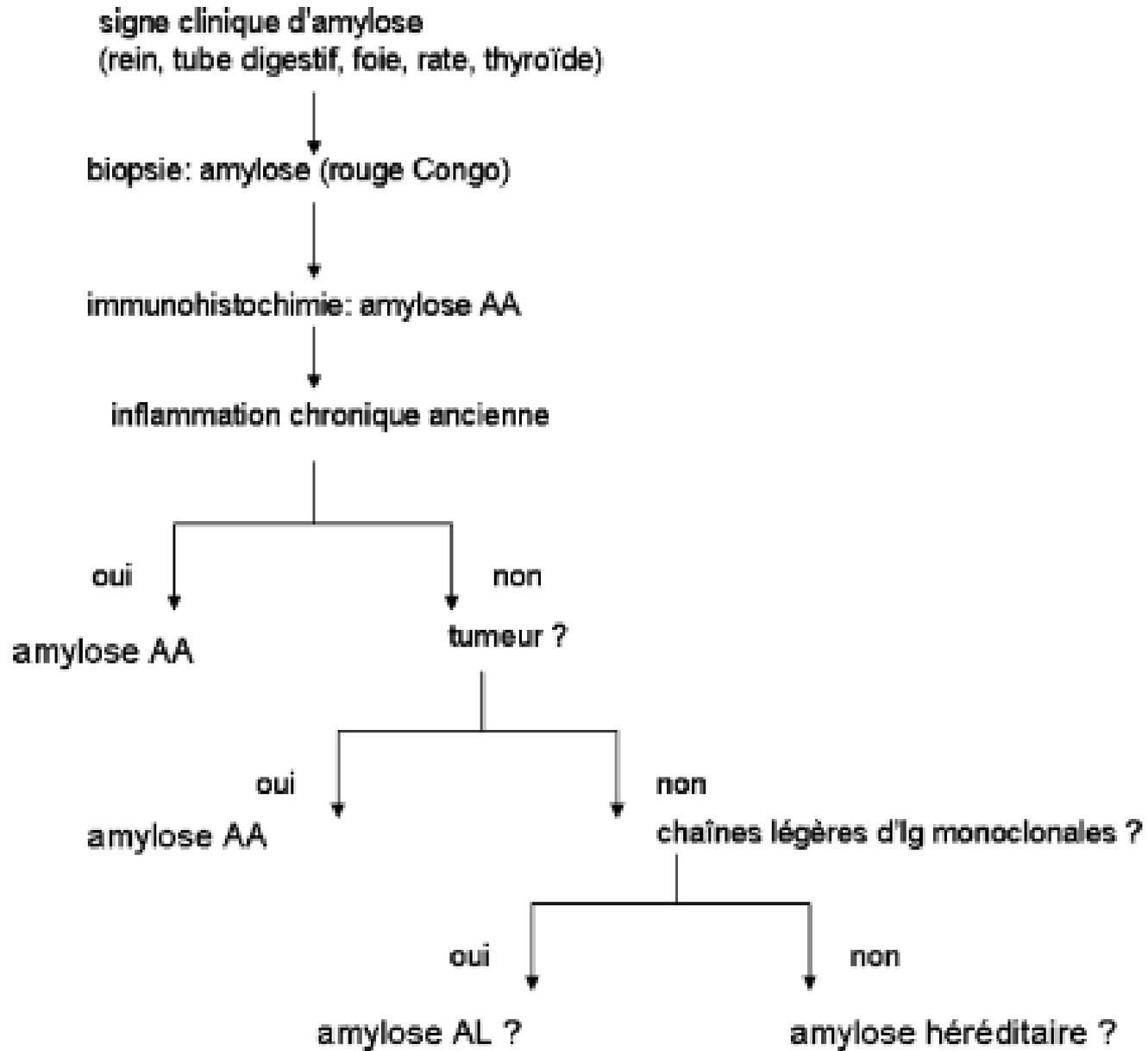


3. Autres

Des 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.





Les amyloses à transthyrétine

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 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



TRAITEMENT

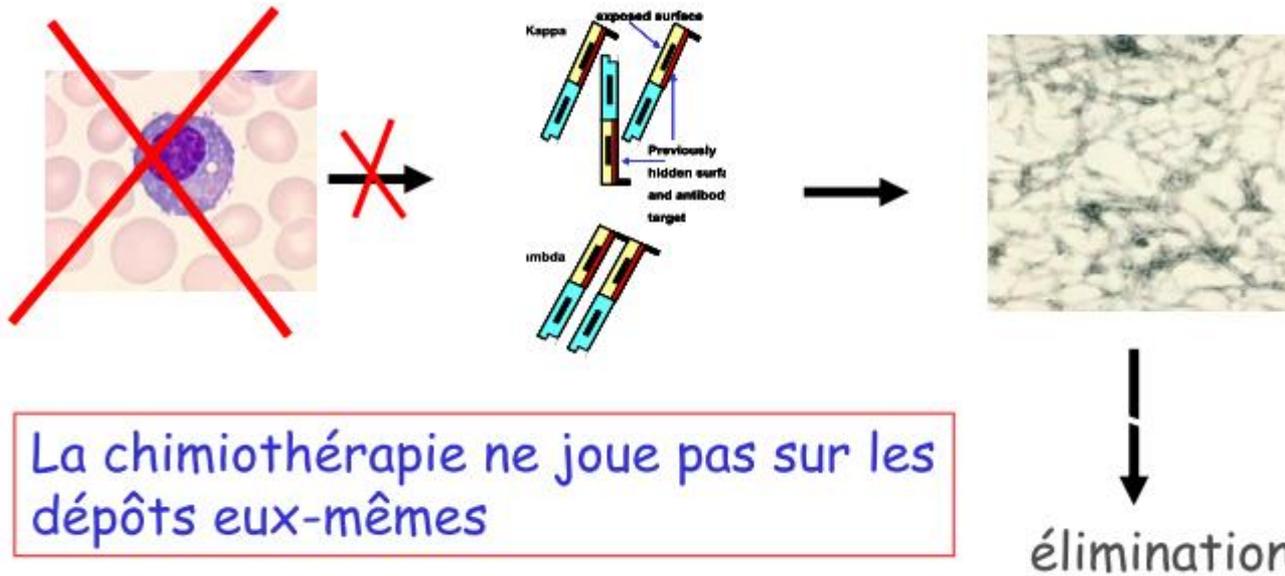
Traitements proposés dans tous les types d'amylose Il conviendra dans tous les cas de ne pas se contenter du traitement étiologique de la maladie amyloïde mais d'accompagner chaque traitement spécifique des traitements symptomatiques des défaillances d'organes.



TRAITEMENT D AMYLOSE AL

. But:

- Agir sur le clone qui synthétise la protéine amyloïdogène (TRT spécifique)
- TRT symptomatique des atteintes organiques



TRAITEMENT SPECIFIQUE:

- Selon le type de prolifération B produisant les chaînes légères amyloïdogènes

Plasmocytaire (IgG, IgA ou chaînes légères seules)

traitement de myélome

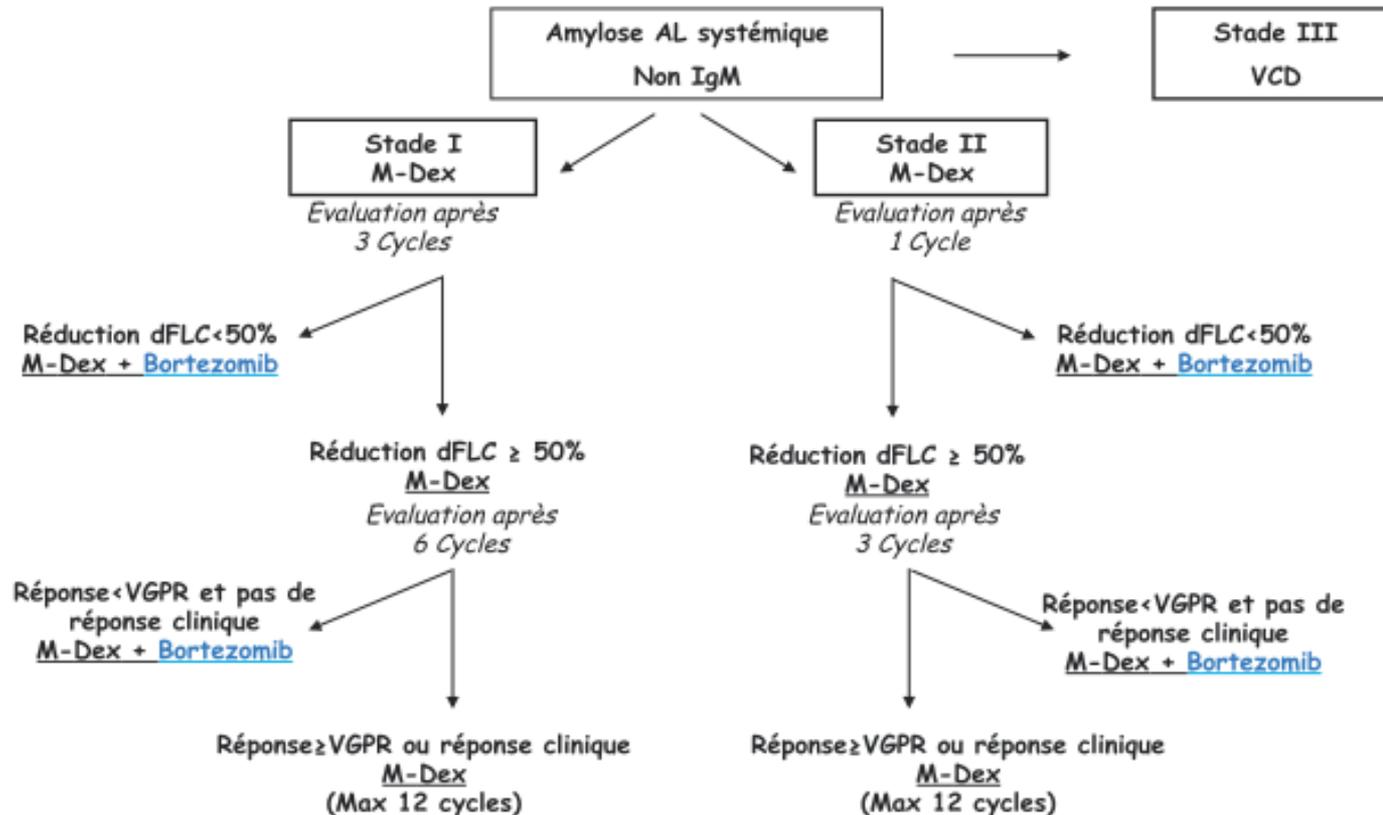
Lympho-plasmocytaire (IgM)

traitement de lymphome ou maladie de Waldenström



AMYLOSE AL NON IGM

Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL en France



VGPR : dFLC < 40 mg/L

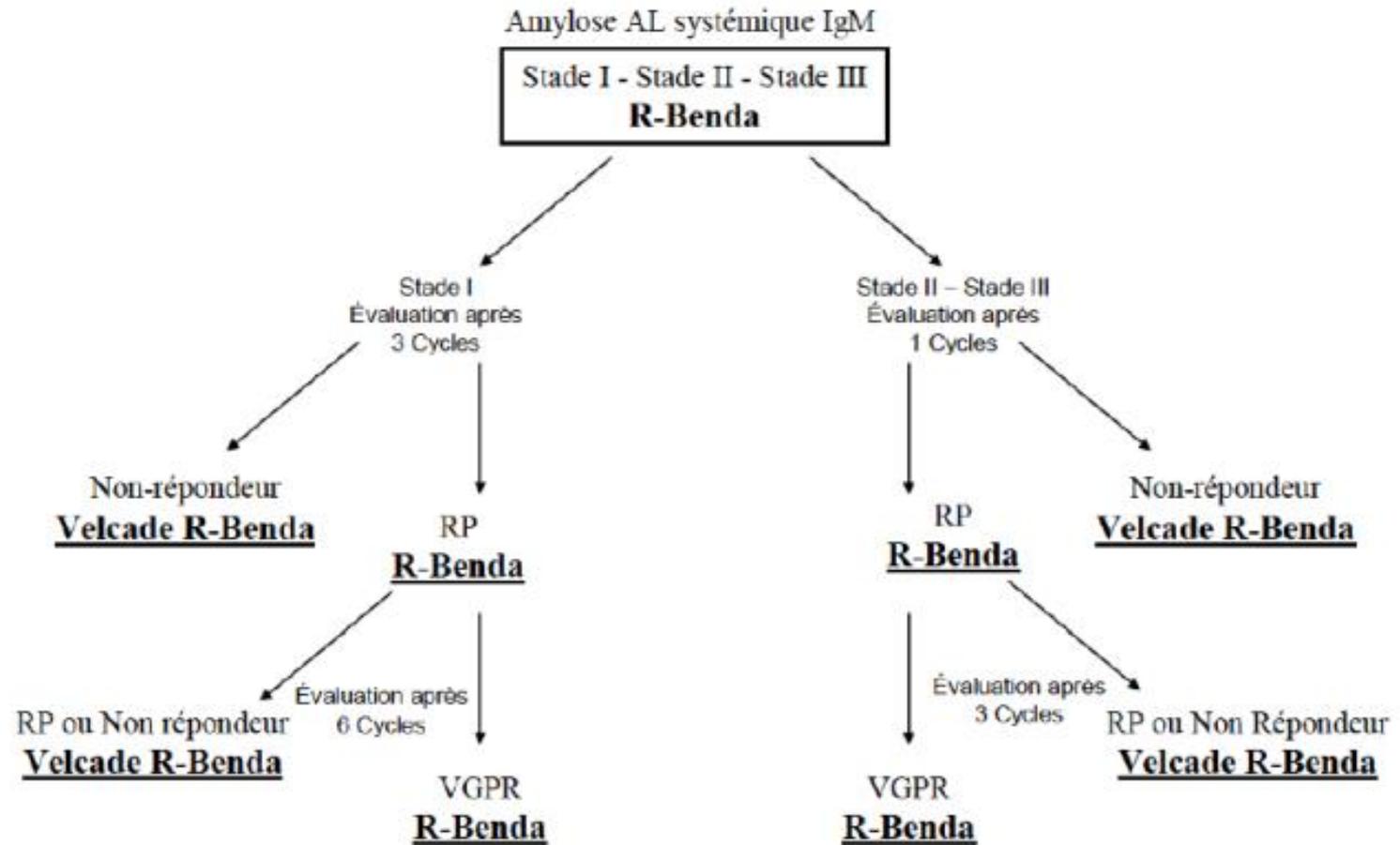
Réponse clinique :

Diminution > 30% du NTproBNP ou

Diminution > 50% de la protéinurie de 24H sans augmentation > 25% de la créatinine dans le sérum



Patients avec IgM



Consensus sur les réponses hématologiques.

Réponse hématologique	Critères
Réponse complète (RC)	Ratio des chaînes légères libres normal, immunofixation sérique et urinaire normales
Très bonne réponse partielle (TBRP)	dFLC < 40 mg/L
Réponse partielle (RP)	Baisse de la dFLC > 50 % ^a
Non-réponse (NR)	Baisse de la dFLC < 50 %

dFLC : différence entre le taux de la chaîne légère monoclonale et celui de la chaîne légère polyclonale.

^a Vrai avec les tests de dosage des chaînes légères libres Binding-Site, probablement > 30 % avec les tests Siemens.



Chimiothérapie à fortes doses

- * faisable avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- * efficace

Mais

- malades sélectionnés
- taux de mortalité élevé

G-CSF quelquefois mal toléré

cytaphérèses dangereuses si atteinte cardiaque

Durant l'aplasie post-greffe:

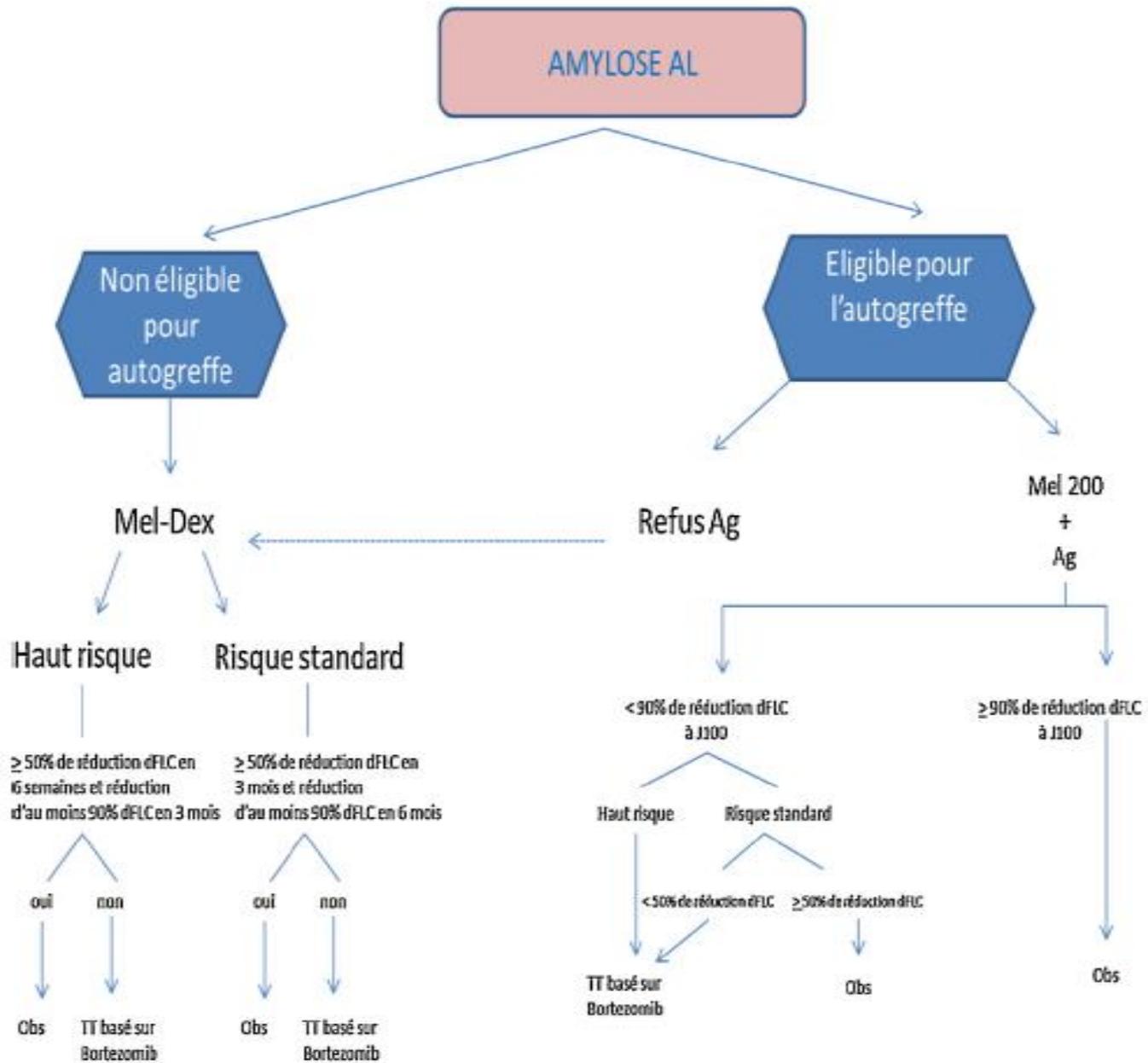
hémorragies digestives fréquentes et graves

protecteur gastrique systématique et maintenir les plaquettes > 50000

risque +++ d'insuffisance rénale: pas de drogue néphrotoxique, faible tolérance à la baisse de la perfusion rénale

attention aux surcharges si atteinte cardiaque ou syndrome néphrotique





USA



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 (Esidrex 25 mg/j)

- Cordarone



Hypotension orthostatique :

- Bonne hydratation
- Bas de contention
- Minodrine (Gutron®, 2mg X 3 /J ou plus ...)
- Fludrocortisone

Atteinte rénale :

- Diurétiques de l'anse (syndrome néphrotique)
- EER
- 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 amyloïde:
élimination du sérum de la substance P:
CPHPC
interaction avec les glycosaminoglycans:
Fibrillex

-éliminer la substance amyloïde en provoquant sa phagocytose

Ac monoclonaux murins
anti chaînes légères humaines
reconnaissant un épitope
conformationnel de l'amylose



Nouvelles drogues :

Daratumumab, Pomalidomide, MLN9708 et Carlfizomib

Elimination des dépôts :

Anticorps anti-conformationnel des fibrilles amyloïdes



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 à nos 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



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 .



BIBLIOGRAPHIE:

- JP Fermand Service d'Immuno-Hématologie Hôpital Saint Louis, Paris
- Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options
Giampaolo Merlini, David C. Seldin, and Morie A. Gertz
- Amyloidosis AA Katia Stankovic a,b,c, Gilles Grateau
- Systemic amyloidosis: Practical diagnosis Laure-He' le'ne Noe' l
nserm U 845, ho^pital Necker, 161, rue de Se`vres, 75015 Paris, France
- Amyloses Amyloidosis: Up-to-date N. Magy-Bertrand
- AL amyloidosis A. Jaccarda,*b, E. Desporta,c, D. Mohtya,d, F. Bridouxa

