

Les amyloses

Eric Hachulla

service de médecine interne, CHU Lille

Physiopathologie

Précurseurs protéiques sériques



Fragment protéique



Fragment β plissé



Empilement des fragments β plissés
(rôle des protéoglycanes notamment
dans l'amylose AA)



Dépôts amyloïdes

← (10 à 20 % de la masse amyloïde) SAP

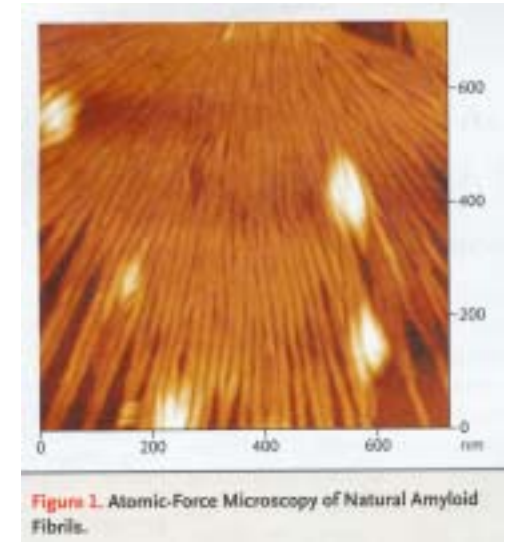


Table 1. Amyloid Proteins and Their Precursors.*

Amyloid Protein	Precursor	Distribution	Type	Syndrome or Involved Tissues
A β	A β protein precursor	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic Alzheimer's disease, aging Prototypical hereditary cerebral amyloid angiopathy, Dutch type
APrP	Prion protein	Localized Localized	Acquired Hereditary	Sporadic (iatrogenic) CJD, new variant CJD (alimentary?) Familial CJD, GSSD, FFI
ABri	ABri protein precursor	Localized or systemic?	Hereditary	British familial dementia
ACys	Cystatin C	Systemic	Hereditary	Icelandic hereditary cerebral amyloid angiopathy
A β 2M	Beta ₂ -microglobulin	Systemic	Acquired	Chronic hemodialysis
AL	Immunoglobulin light chain	Systemic or localized	Acquired	Primary amyloidosis, myeloma-associated
AA	Serum amyloid A	Systemic	Acquired	Secondary amyloidosis, reactive to chronic infection or inflammation including hereditary periodic fever (FMF, TRAPS, HIDS, FCU, and MWS)
ATTR	Transthyretin	Systemic Systemic	Hereditary Acquired	Prototypical FAP Senile heart, vessels
AApoA1	Apolipoprotein A-I	Systemic	Hereditary	Liver, kidney, heart
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Systemic	Hereditary	Kidney, heart
AGel	Gelsolin	Systemic	Hereditary	Finnish hereditary amyloidosis
ALys	Lysozyme	Systemic	Hereditary	Kidney, liver, spleen
AFib	Fibrinogen A α chain	Systemic	Hereditary	Kidney

* Data were adapted from Westermark et al.¹ The following proteins may also cause amyloidosis: immunoglobulin heavy chain, calcitonin, islet-amyloid polypeptide, atrial natriuretic factor, prolactin, insulin, lactadherin, keratoepithelin, and Danish amyloid protein (which comes from the same gene as ABri and has an identical N-terminal sequence). CJD denotes Creutzfeldt-Jakob disease, GSSD Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, FFI fatal familial insomnia, FMF familial Mediterranean fever, TRAPS tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, HIDS hyper-IgD syndrome, FCU familial cold urticaria, MWS Muckle-Wells syndrome, and FAP familial amyloidotic polyneuropathy.

Manifestations cliniques : rein, cœur, système nerveux (une triade systémique)

- Rein : protéinurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale
 - 8 fois/10 protéinurie de type néphrotique fréquemment > 10 g/24 h, syndrome néphrotique habituellement pur avec œdème, pas de corrélation entre la protéinurie et l'importance de la masse amyloïde rénale
 - Insuffisance rénale avec reins de taille normale ou augmentée, TA souvent normale, protéinurie restant abondante malgré l'installation de l'insuffisance rénale
 - Insuffisance rénale parfois aiguë à l'occasion d'une déshydratation, de l'injection de produit iodé ou de la prise d'AINS



Atteinte cardiaque

- Cardiomyopathie hypertrophique aboutissant à l'insuffisance cardiaque globale
- ECG : bas voltage, pseudo-nécrose, troubles du rythme ou de la conduction
- Echographie : aspect hyperéchogène du myocarde (aspect brillant et/ou tigré très évocateur)
- Septum > 11 mm = suspicion d'atteinte cardiaque
- Septum > 15 mm = gravité

Atteinte du système nerveux

Système nerveux périphérique

- Surtout amylose AL et amylose à transthyrétine
- Neuropathie d'abord sensitive, puis motrice
- Syndrome du canal carpien classique dans l'amylose AL et l'amylose des hémodialysés (compression du nerf médian par dépôt amyloïde)

Système nerveux autonome

- 20 % des amyloses AL,
- 60 % des amyloses à transthyrétine : hypotension orthostatique, dysautonomie vésicale, digestive, pupillaire

Système nerveux central : respecté dans les amyloses systémiques



Autres manifestations cliniques

- Hépatosplénomégalie : fréquente et souvent asymptomatique
- Digestive : surtout amylose AL : macroglossie, syndrome de malabsorption, diarrhée, fréquent dépôts amyloïdes asymptomatiques (manifestation parfois liée à une atteinte du système nerveux autonome)

Manifestations cutanées

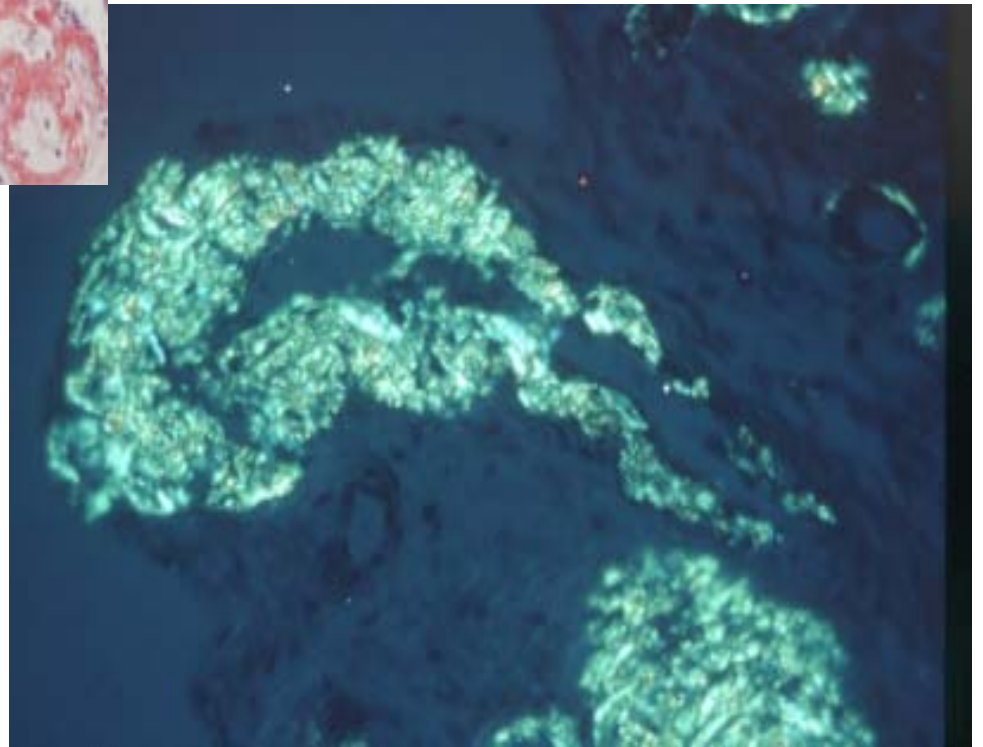
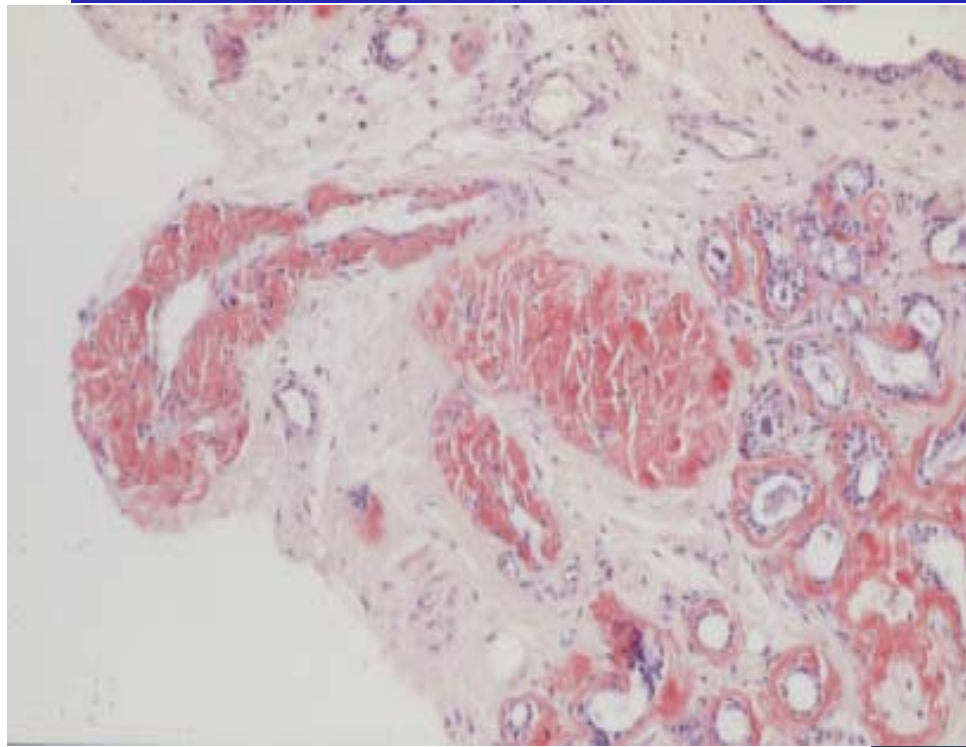
- Surtout observée dans l'amylose AL
- Purpura ecchymotique en regard des zones de frottement ou de traumatisme
- Ecchymose péri-orbitaire en lorgnette quasi pathognomonique
- Papule, vésicule, bulle hémorragique





Manifestations plus rares

- Atteinte trachéobronchique
- Atteinte ostéoarticulaire (β 2M), atteinte des épaules (AL)
- Atteinte musculaire (parfois pseudo-polymyosite)
- Atteinte endocrinienne : thyroïde, glandes surrénales
- Troubles de la coagulation : déficit en facteurs X captés par les fibrilles amyloïdes dans l'amylose AL ou fuite de l'antithrombine III en cas de syndrome néphrotique ou chute des facteurs de la coagulation en cas d'insuffisance hépatocellulaire



Une seule méthode diagnostique : la biopsie

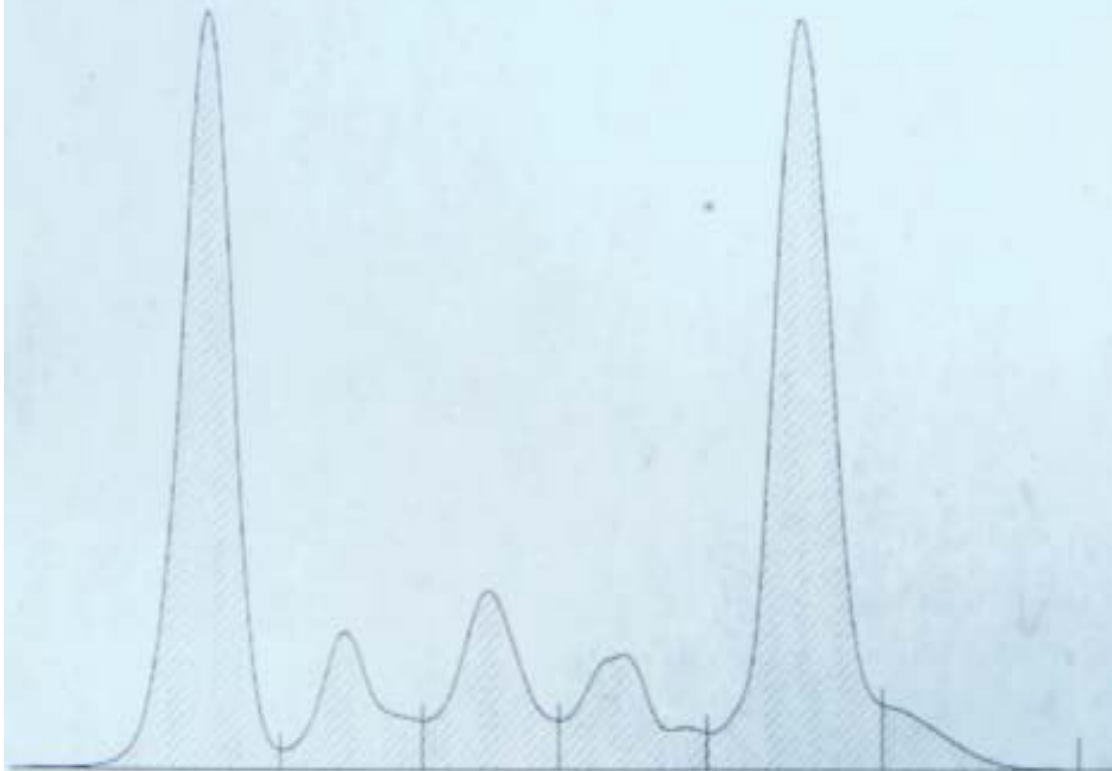
Site de biopsie	Sensibilité
Glandes salivaires accessoires	80-85 %
Graisse péri-ombilicale	75 - 84 %
Biopsie rectale	70-80 %
Biopsie gingivale	70-74 %
Biopsie cutanée	40-55 %



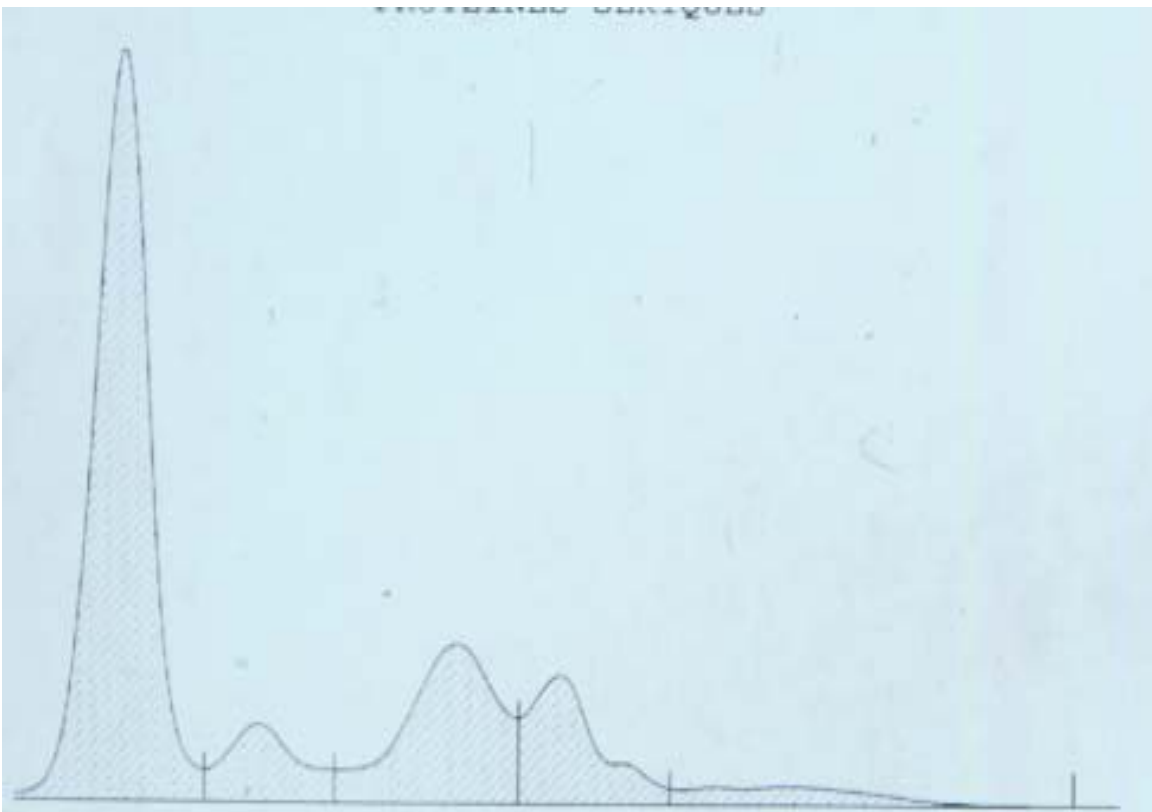
Biologie

- **Syndrome inflammatoire**
- **Composant monoclonal**
- **Protéinurie des 24 h**
- **Aide de la génétique (amylose à transthyrétine +++)**

PROTEINES SERIQUES



FRACTION	%	G/L
ALBUMINE	33.6	26.2
ALPHA 1	7.2	5.7
ALPHA 2	10.0	7.8
BETA	7.6	6.0
BANDE 1	38.4	30.0
GAMMA	3.1	2.4
TOTAL		78.0



FRACTION	%	G/L	NORMALES EN G/L	
ALBUMINE	56.3	25.9*	30.0	- 48.0
ALPHA 1	7.5	3.5	1.8	- 4.8
ALPHA 2	19.7	9.1	3.3	- 11.0
BETA	11.9	5.5	5.4	- 12.8
GAMMA	4.5	2.1*	6.6	- 17.6
TOTAL		46.0*	60.0	- 75.0

A/G 1.29

Principales causes des amylose AA *(par ordre de fréquence décroissante)*

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatismes psoriasiques
- Maladie de Crohn
- Maladie périodique
- Ostéomyélite chronique, abcès récidivants et Infections pulmonaires chroniques récidivantes
- Maladie de Hodgkin
- Tuberculose
- Amylose idiopathique

Critères diagnostiques de la maladie périodique (critères de Livneh)

Critères majeurs

Crises typiques :

1. Crise abdominale
2. Pleurésie unilatérale ou péricardite
3. Monoarthrite (hanche, genou, cheville)
4. Fièvre isolée

Critères mineurs

Crises atypiques d'un ou plusieurs des organes suivants :

1. Abdomen
2. Thorax
3. Articulations (autres que hanche, genou ou cheville)
4. Douleur des jambes à l'effort
5. Efficacité de la colchicine

Critères d'appoint :

1. Contexte familial de maladie périodique
2. Terrain ethnique prédisposé
3. Début des symptômes avant l'âge de 20 ans

Caractéristiques des crises :

4. Grave, imposant le décubitus
5. Rémission spontanée
6. Intervalle libre entre les crises
7. Syndrome inflammatoire biologique transitoire (augmentation de la leucocytose, de la VS, de la SAA et/ou du fibrinogène)
8. Protéinurie ou hématurie transitoires
9. Laparotomie « blanche » ou appendicectomie injustifiée
10. Consanguinité des parents

Le diagnostic de maladie périodique repose sur la présence de : \geq critère majeur ; \geq 2 critères mineurs ; 1 critère mineur et \geq 5 critères d'appoint ; 1 critère mineur et \geq 4 des 5 premiers critères d'appoint

Ces critères servent aujourd'hui à sélectionner les patients chez qui est justifiée de rechercher une mutation sur le gène MEFV

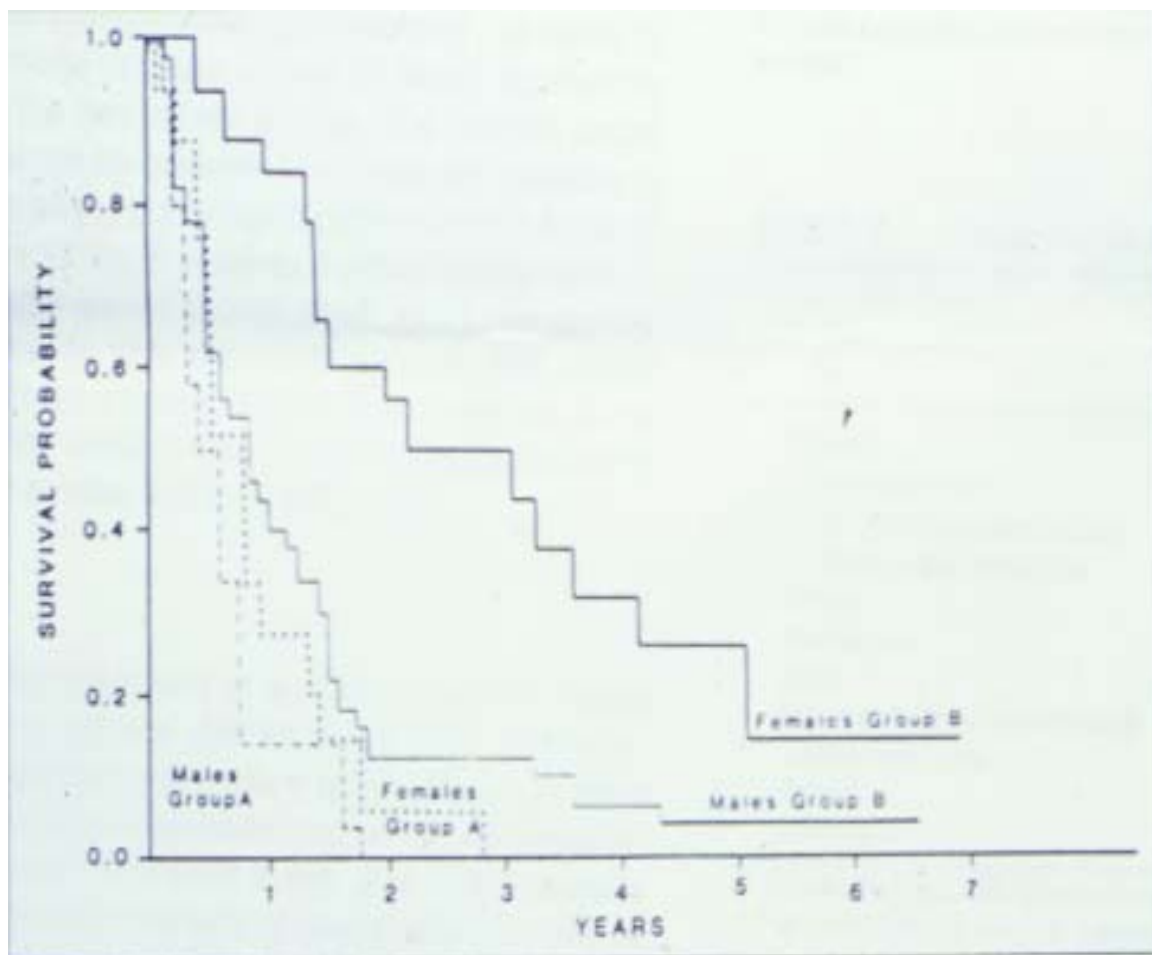
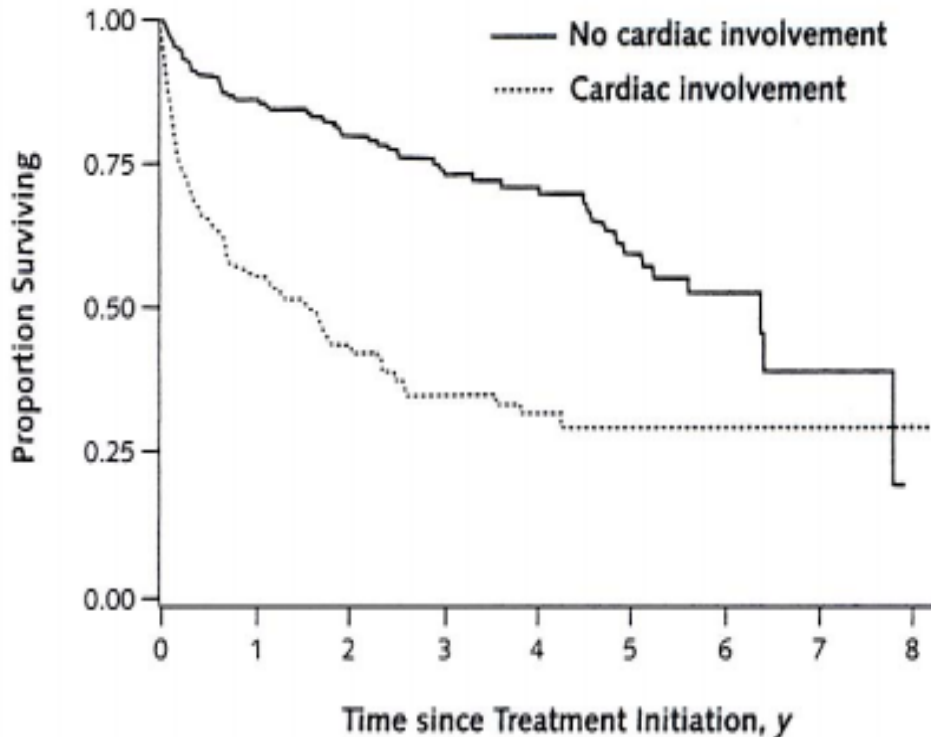


Figure 2. Probability of survival of male and female patients with primary amyloidosis treated with colchicine (Group B) or not treated (Group A), adjusted for time interval from diagnosis to treatment/referral.

Autogreffe de moelle et amylose AL : survie prolongée chez les patients sélectionnés

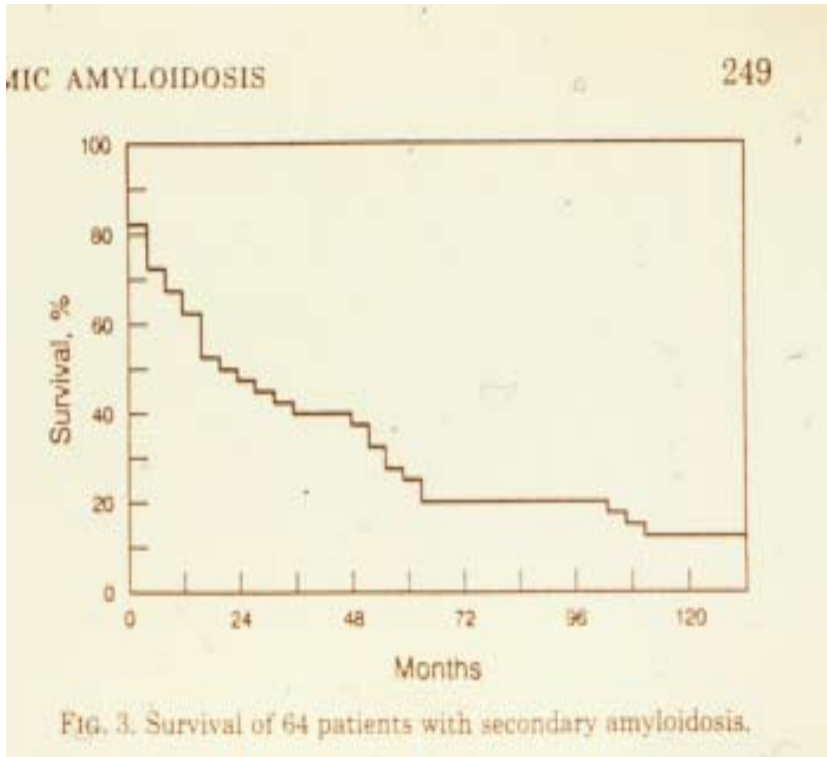


Patients, <i>n</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8
No cardiac involvement	175	136	102	79	56	30	13	3	0
Cardiac involvement	137	65	40	25	16	13	9	4	2

Parmi les patients autogreffés ($n = 312$), la médiane de survie était de 4,6 ans, une rémission complète maintenue à 1 an était observée dans 40 % des cas et était associée à une survie prolongée.

La survie était moins bonne selon qu'il y avait ou non une atteinte cardiaque (médiane à 1,6 ans *versus* 6,4 ans respectivement, $p < 0,001$).

Evolution à long terme de l'amylose AA

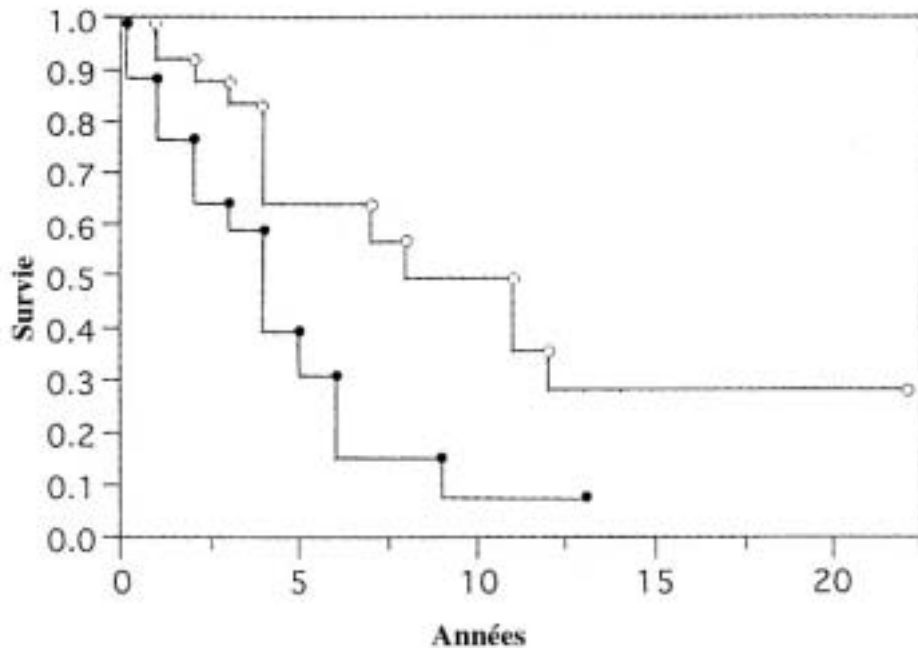


La médiane de survie des patients atteints d'amylose AA est de l'ordre de 24,5 mois (Gertz MA. *Medicine* 1991 ;70 :246).

Lorsque le taux de créatinine plasmatique est > 20 mg/L, le pronostic est moins bon, la médiane de survie est de 11,2 mois ;

mais si le taux de créatininémie est < 20 mg/L, la médiane de survie est de l'ordre de 56,9 mois.

Evolution à long terme de l'amylose AA



Courbe de survie des patients avec (o ; n = 17) ou sans (• ; n = 25) atteinte cardiaque

La survie des patients était essentiellement dépendante de l'existence ou non d'une atteinte cardiaque
médiane = $3,96 \pm 3,28$ ans, 31,3 % de survie à 5 ans en cas d'atteinte cardiaque (n = 17)
versus $6,64 \pm 3,28$ ans, 63,6 % de survie à 5 ans en l'absence d'atteinte cardiaque (n = 25).

Tanaka et coll. ont étudié 42 patients atteints d'amylose AA prouvée histologiquement.

Il y avait parmi ces patients vus entre 1983 et 2001

, 36 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 3 d'arthrite chronique juvénile,

1 de maladie de Still de l'adulte, 1 de maladie de Takayasu et 1 de connectivite mixte.

Pronostic

Evolution catastrophique

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

Traitement

- **Amylose AL: alkéran + prednisone ou autogreffe de moelle**
- **Amylose AA : traitement de la maladie inflammatoire, colchicine, Fibrillex, anti-TNF ?, transplantation rénale possible**
- **Amylose à transthyrétine : transplantation hépatique**

Que faire devant une suspicion clinique d'amylose ?

- Clinique : Arbre généalogique, inventaire clinique (ecchymose, œdème, hypotension orthostatique, signes de neuropathie)
- Protéinurie des 24 heures et échographie rénale
- Echocardiographie
- Electrophorèse + immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires
- VS, CRP
- Biopsies : peau, BGSA, graisse péri-ombilicale, rectale, à défaut organe atteint (rein)
- Si contexte familial : étude génétique transthyrétine...