

L'Amylose AL

Amylose

Définition

L'amylose correspond à un ensemble de molécules hétérogènes à caractéristiques histologiques communes, notamment :

- Des dépôts extracellulaires de protéines fibrillaires pathologiques devenues insolubles dans les organes et les tissus.
- Ces dépôts protéiques amyloïdes sont caractérisés par leur structure en feuillets β plissés.
- Il existe plusieurs types de substances amyloïdes caractérisées par la protéine fibrillaire qu'elle renferme : plus de 15 protéines amyloïdes sont connues actuellement.

Les CLL (chaines légères libres) d'Ig :

sont responsables de l'Amylose primitive ou AL (Amylose à chaînes légères libres).

La protéine amyloïde A :

responsable d'Amylose secondaire ou AA, retrouvées dans les maladies inflammatoires chroniques.

La transthyrétine mutée :

responsable d'Amylose génétique / héréditaire, marquée par une symptomatologie surtout hépatique.

Le précurseur de la protéine β :

responsable de la maladie d'Alzheimer .

La protéine prion :

responsable de l'Encéphalopathie spongiforme .

Les amyloses secondaires, non dues à des CLL, sont moins graves et nécessitent de traiter la maladie sous-jacente.

Introduction

Structure de la substance amyloïde :

elle est constituée de

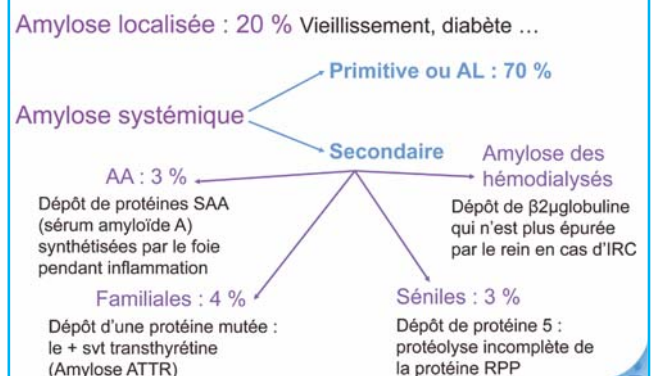
- 10% de composants communs à toutes les structures amyloïdes : composant amyloïde P et glycoaminoglycannes (GAG).
- 90% de composant protéique organisé de façon fibrillaire, caractéristique de chaque variété d'amylose. Les fibrilles ont un aspect caractéristique en microscopie électronique : rectilignes, enchevêtrées les unes avec les autres.
- La nature fibrillaire de la substance amyloïde et la configuration en feuillets β plissés sont responsables des affinités

tinctoriales de cette substance amyloïde au Rouge Congo, des propriétés optiques de biréfringences en lumière polarisée et de la résistance à la dégradation protéique.

Différents types d'amylose :

- Amylose localisée : dans 20 % des cas, liée au vieillissement ou à des maladies chroniques comme le diabète.
- Amylose systémique : primitive (dans 70% des cas) ou secondaire.

Différents types d'amyloses



Amylose AL :

L'Amylose AL ou Amylose à chaînes légères d'Immunoglobulines (Ig) est la forme la plus fréquente d'amylose systémique, due à la formation de fibrilles par les CLL monoclonales ou des fragments de chaînes libres d'Ig : le constituant principal des dépôts AL est la région variable des CLL (dans 75% des cas, l'Amylose AL est de type lambda).

Ces dépôts concernent tous les organes, exceptionnellement le cerveau.

L'incidence est de 0,9 cas / 100 000 personnes /an avec un âge moyen lors du diagnostic de 60 à 70 ans. Elles sont idiopathiques, primitives ou associées à un myélome dans 15 % des cas ou à une gammopathie monoclonale de type Waldenström.

Clinique :

elle est polymorphe. Les principaux organes touchés sont le rein (46%), le cœur (30%) mais on retrouve aussi des dépôts amyloïdes au niveau du foie (9%), du tube digestif (7%), des tissus mous (3%) et du SNP (5%).

► Amylose rénale :

- Dépôts glomérulaires → Syndrome néphrotique.

- Dépôts vasculaires → Insuffisance rénale terminale (dialyse dans 20% des cas).
- Dépôts tubulaires → acidose tubulaire ou polyurie par diabète insipide.

► **Amylose cardiaque :**

- Cardiomyopathie restrictive entraînant progressivement une insuffisance cardiaque.
- Troubles du rythme.
- La formation de thrombus auriculaire à très haut risque thrombogène.

► **Atteinte du Système nerveux périphérique :**

- Neuropathie autonome et sensorielle.
- Syndrome du canal carpien.
- Dysautonomie : hypotension orthostatique, impuissance
- Anomalie du transit gastro-intestinal (diarrhée /constipation).

► **Amylose cutanée (rare) :**

Lésions non prurigineuses se présentant sous forme de papules.

► **Manifestations + rares** mais pathognomoniques de l'Amylose AL :

Purpura ecchymotique orbitaire : signe pathognomonique de l'Amylose AL et Macroglossie.

► **Autres manifestations :** moins fréquentes

- Hépatomégalie souvent associée à l'atteinte rénale et cardiaque.
- Atteinte pulmonaire.
- Atteinte de glandes endocrines : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, insuffisance hypophysaire...
- Système hématopoïétique : modifications hématologiques (diminution du fibrinogène, diminution du facteur X de la coagulation liée à la fixation Ca-dépendante du facteur X sur les fibrilles amyloïdes, augmentation de la fibrinolyse par diminution de l'antiplasmine).

Diagnostic : il repose essentiellement sur :

► **Examen anatomo-pathologique :** suspecté sur les éléments cliniques, mais confirmé sur la biopsie d'un organe atteint. La biopsie de l'organe symptomatologique est l'examen de choix. La dissémination des dépôts permet la réalisation de biopsies moins invasives.

- Biopsie rénale, hépatique, cardiaque
- Biopsie rectale... longtemps utilisée
- Biopsie de glandes salivaires
- Ponction de graisses sous-cutanée

La coloration de choix est le rouge Congo car il s'insère dans l'organisation en feuillets β de la substance amyloïde. L'immuno-histochimie est utilisée pour déterminer l'isotype de la chaîne légère (isotype lambda dans 75% des cas).

► **Imagerie :** scintigraphie au ¹²⁵I-SAP (Serum amyloid protein) qui permet de visualiser les dépôts amyloïdes.

► **Immunochimie :** Electro-phorèses et Immunofixations sériques montrent un pic d'albumine migrant +/- au niveau des β ou γ globulines ; l'IFX permet la mise en évidence de chaînes légères κ ou λ sans correspondance avec une chaîne lourde. L'EP urinaire révèle une bande anormale caractérisée par l'IFX comme étant des chaînes légères libres.

Ces différentes techniques manquent de sensibilité, lié à leur seuil de détection.

Les CLL ne sont pas détectées chez 10 à 15 % des patients amyloïdes. Par ailleurs, ce sont des techniques qualitatives et non quantitatives (rare pic à l'électrophorèse sérique, difficilement interprétable). Le recueil des urines et la conservation des urines sont parfois difficiles.

► **Dosage des CLL :**

A l'heure actuelle, le dosage des CLL est l'examen le plus sensible pour la détection de la maladie et pour suivre une réponse ou non au traitement.

Dans les amyloses AL, le taux de CLL est voisin de ceux observés dans les myélomes non sécrétants et bien inférieur à ceux des myélomes à chaînes légères libres.

Pronostic

- médiocre avec une médiane de survie de 1 à 2 ans sans thérapeutique.
- Une fois le diagnostic d'amylose AL établi, la survie globale à 10 ans, après traitement, est de 5%.
- Principales causes de morbidité : insuffisance cardiaque chronique, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire.
- Facteurs aggravants : amylose du myélome, atteinte cardiaque.

Traitement

Les objectifs du traitement sont de diminuer la production du précurseur, la synthèse et le dépôt des fibrilles amyloïdes et de favoriser la lyse des dépôts d'amylose existants.

Le traitement symptomatique est la dialyse en cas d'IR, les diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque congestive à très forte doses, la pose d'un pacemaker si bradycardie.

A l'heure actuelle, il n'existe pas ce consensus clairement défini. La proposition française est de débiter par un traitement oral de Melphalan®+DXM et de réserver le traitement intensif en traitement de 2ème intention chez les patients "non répondeurs". La réponse au traitement est évaluée par l'évolution positive de la clinique mais aussi par l'imagerie. Le dosage des CLL pourrait être un bon outil pour estimer l'évolution de la maladie, surtout depuis l'avènement du dosage des chaînes libres par néphélométrie.

Ce qu'il faut retenir :

- 98% des patients AL ont des taux de CLL anormaux, ce qui est une aide indispensable au diagnostic.
- Le taux initial des CLL est bien corrélé à la sévérité de la maladie et semble avoir une bonne valeur pronostique en terme de survie.

- Le dosage des CLL apparaît comme étant le marqueur biologique le plus discriminant dans le monitoring des patients.
- Le taux de CLL après traitement est bien corrélé à la réponse clinique telle l'imagerie des dépôts amyloïdes, à la réponse hématologique ainsi qu'à la survie.
- Les traitements doivent être, dans la mesure du possible, continués jusqu'à une diminution de 50-70% de la concentration des CLL, sinon une modification du traitement (intensification) devrait être envisagée.

Sensibilité des différentes techniques de détection des CLL (mg/L)

DIAGNOSTIC
Oui... **MAIS MANQUENT DE SENSIBILITE**

	Electrophorèses	Immunofixation / IEP	Dosage des CLL
Sérum	 50 - 2000	 150 - 500	0,3 - 5
Urines	10 Si concentration	 5 - 30 si concentration	

Chez 10 - 15% des patients, les CLL ne sont pas détectées...

