

Fiche pathologie

AMYLOSE

Qu'est-ce que l'amylose ?

L'amylose est un groupe de maladies ayant toutes en commun le dépôt dans différents organes de substance dite amyloïde constituée de protéines prenant la forme de fibrilles. Une trentaine de protéines peuvent être à l'origine d'une amylose. Dans la plus fréquente des amyloses, appelée amylose AL c'est une chaîne légère d'immunoglobuline monoclonale qui constitue majoritairement les dépôts. Ces dépôts altèrent la structure et le fonctionnement normal des organes atteints et expliquent les symptômes de la maladie

A quelle fréquence trouve-t-on l'amylose ?

La fréquence de l'amylose AL est connue, estimée à 9 à 13 cas/million d'habitants/an soit environ 500 à 700 nouveaux cas par an en France. La médiane d'âge de découverte de la maladie est 65 ans et il existe une discrète prédominance masculine. L'amylose AL représente environ les 2/3 des amyloses diagnostiquées en France. Les autres formes d'amylose sont plus rares, et leur fréquence est mal connue.

Quelles sont les causes et les moyens de transmission de l'amylose ?

Deux mécanismes sont principalement en cause dans les amyloses. Elles sont le plus souvent liées à l'accumulation d'une protéine présente dans le sang en quantité anormale. C'est le cas de l'amylose AL où les chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales responsables des dépôts sont produites en excès par des cellules de la moelle osseuse appelées plasmocytes. C'est aussi le cas de l'amylose appelée AA, ou secondaire, qui complique les maladies inflammatoires chroniques (maladies rhumatismales, infections) qui s'accompagnent d'une élévation de la concentration sanguine d'une protéine appelée SAA qui constitue les dépôts.

Le second mécanisme est lié à une anomalie de la structure de certaines protéines dont le gène a subi une mutation. Dans ce cas, le taux sanguin de cette protéine n'est pas toujours augmenté. Il s'agit des amyloses héréditaires, dont certaines peuvent toucher les reins (amylose du fibrinogène ou de l'apolipoprotéine A1).

Les amyloses les plus fréquentes, comme l'amylose AL et l'amylose AA ne sont pas transmissibles ou contagieuses. Elles sont la conséquence de la production anormale de la protéine constituant les dépôts. Dans l'amylose AL, les cellules atteintes n'ont pas tendance à proliférer comme dans le cancer des plasmocytes appelé myélome. L'amylose AL n'est donc pas considérée comme un cancer. Les amyloses héréditaires, liées à une mutation du gène fabriquant la protéine anormale donnant lieu aux dépôts, peuvent être transmises aux descendants. Une enquête génétique dans la famille est alors indispensable

Quels sont les symptômes de l'amylose ?

Les manifestations révélatrices de la maladie sont très variées et témoignent de la diversité des organes atteints. En cas d'atteinte des reins, la première conséquence est une fuite de protéines dans les urines, en particulier d'albumine, se traduisant par des œdèmes et en l'absence de traitement par une insuffisance rénale progressive. L'atteinte du cœur se traduit essentiellement par une fatigue et un essoufflement liés à l'impossibilité pour le cœur d'assurer un débit suffisant, en raison de l'infiltration du muscle cardiaque, ou par des anomalies du rythme cardiaque. L'atteinte du foie entraîne le plus souvent une augmentation du volume de cet organe sans autres signes. L'atteinte des nerfs peut entraîner une chute de la tension artérielle en position debout, des fourmillements et un engourdissement au niveau des extrémités, des troubles de l'érection, ou encore des troubles digestifs tels qu'une constipation ou une diarrhée. Plus l'envahissement du ou des organes par la substance amyloïde est important, plus les troubles deviennent sévères ; d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

Quels examens doit-on passer pour le diagnostic ?

Il est indispensable d'identifier le type de protéine responsable des dépôts d'amylose, car cela conditionne le traitement à mettre en œuvre. Cette étape du diagnostic nécessite de réaliser une ou plusieurs biopsies, c'est-à-dire un ou des prélèvements de tissus. La biopsie peut être réalisée au niveau d'un organe atteint (rein, foie, cœur...), mais du fait du caractère disséminé des dépôts il est également possible de réaliser une biopsie moins invasive, au niveau du tissu graisseux situé sous la peau, ou des glandes salivaires. Les échantillons sont ensuite examinés au microscope par un médecin spécialisé afin d'identifier les dépôts de substance amyloïde et de préciser le type de la maladie. Une fois le diagnostic établi, différents examens sont réalisés pour déterminer le degré d'évolution de l'amylose et identifier les organes touchés ; par exemple, une échographie cardiaque pour évaluer le fonctionnement du cœur.

Il est aussi nécessaire de caractériser les cellules produisant la protéine monoclonale en examinant la moelle par une ponction, le plus souvent faite au niveau du sternum, et de mesurer le taux de la protéine monoclonale par une prise de sang à l'aide de différents tests, comme le dosage des chaînes légères libres dans le sérum dans l'amylose AL.

Quels sont les organes atteints ?

La plupart des amyloses sont des maladies dites systémiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent toucher simultanément plusieurs organes. C'est le cas de l'amylose AL, où tous les organes peuvent être atteints à l'exception du cerveau. L'atteinte rénale est souvent prédominante dans

les amyloses AL, AA, et certaines amyloses héréditaires. Cependant, il existe des formes d'amylose limitées à un tissu ou un organe (sphère ORL, vessie, poumon) qui correspondent habituellement à une forme localisée d'amylose AL.

Comment évolue l'amylose ?

Les amyloses systémiques sont en général des maladies graves, dont le pronostic est sévère en l'absence de traitement. Leur sévérité varie cependant de façon importante en fonction de leur nature.

La forme potentiellement la plus grave est l'amylose AL, qui peut évoluer lentement et pendant longtemps ne se traduire par aucun signe particulier. Lorsque les dépôts de substance amyloïde au sein d'un organe deviennent abondants, le fonctionnement de cet organe est de plus en plus altéré. L'atteinte du cœur, souvent au premier plan dans l'amylose AL et une forme d'amylose héréditaire (amylose à la transthyrétine) doit être dépistée précocement, car elle est la cause des complications les plus graves et peut entraîner le décès.

Quelles situations de handicaps peuvent découler de la maladie ?

Sans traitement, la maladie évolue inexorablement vers l'aggravation des symptômes. L'atteinte cardiaque peut entraîner un essoufflement au moindre effort, des chutes de la pression artérielle ou des anomalies de la fréquence cardiaque. Elle est responsable d'environ 50% des décès. Certaines autres manifestations liées à l'atteinte du système nerveux (douleurs, hypotension, troubles digestifs) peuvent être très invalidantes et leur correction est importante pour permettre d'améliorer la qualité de vie. Les chimiothérapies exposent à certaines complications (infections, phlébites, diminution des taux de globules blancs, anémie, neuropathie...) qui nécessitent des mesures préventives.

Quels sont les traitements à suivre ?

Dans les amyloses acquises (AL et AA), le but du traitement est de faire diminuer au maximum le taux sanguin de la protéine responsable des dépôts. Dans l'amylose AA, le traitement consiste à contrôler la cause de l'inflammation. Dans l'amylose AL, il repose sur la destruction des cellules qui produisent les chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales. On utilise, le plus souvent, les chimiothérapies efficaces dans le traitement du myélome. On y associe des mesures préventives visant à diminuer les complications potentielles de la chimiothérapie (prévention des infections, traitement de l'anémie...).

Certaines mesures symptomatiques, adaptées aux organes atteints, sont également indispensables (traitement des œdèmes par des diurétiques, des douleurs liées à l'atteinte des nerfs par antalgiques, des troubles digestifs...). Chez les patients avec une atteinte cardiaque sévère, menaçant le pronostic vital, l'implantation d'un stimulateur cardiaque (pace-maker) ou d'un défibrillateur peut-être nécessaire, et une greffe cardiaque est dans certains cas envisagée.

En cas de défaillance rénale, il est parfois nécessaire de recourir à la dialyse chronique, voire à une transplantation rénale. Dans certaines amyloses héréditaires, lorsque la protéine anormale est produite par le foie (amylose à la transthyrétine) une transplantation de foie peut être parfois envisagée pour tarir la source de production de l'amylose.

Comment surveille-t-on l'amylose?

La surveillance des amyloses repose sur la surveillance des différentes atteintes d'organe, et lorsque c'est possible (amylose AL et AA) de la concentration sanguine de la protéine responsable des dépôts. La surveillance de l'amylose AL est désormais bien codifiée. Un suivi de la maladie par une équipe pluridisciplinaire associant hématologues, néphrologues, cardiologues, voire d'autres spécialités selon les cas, est indispensable. L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du taux des chaînes légères d'immunoglobulines mesuré par prise de sang tous les mois. Si le taux de la chaîne légère est suffisamment réduit, l'élimination des dépôts devient supérieure à leur formation et les symptômes de la maladie régressent. Cependant, en raison de l'élimination lente des dépôts, l'amélioration clinique est souvent retardée. Après la fin du traitement, il est nécessaire d'effectuer une surveillance médicale régulière et prolongée, et de mesurer le taux sanguin des chaînes légères tous les 3 à 6 mois.

Rédaction : Vincent Javaugue¹, Arnaud Jaccard², Frank Bridoux³

¹Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale, CHU de Poitiers

²Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

³Centre National de Référence Maladie rare, amyloses AL et autres maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales