

**Centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji –Tlemcen-**  
**Service de médecine interne**

***Le titre du thème :***

# **AMYLOSE**

**Présenté par l'interne :**

**KORSO FECIANE Mallek**

**Encadré par :**

**Pr. KENDOUCI**

**Année universitaire :**

**2013-2014**

## ***Une cause commune et des expressions variées***

### **A/ Définition :**

L'amylose, maladie orpheline, aussi appelée par anglicisme amyloïdose et maladie amyloïde est un groupe de maladies tissulaires caractérisées par le dépôt de protéines insolubles dans un certain nombre de tissus humains. Ces protéines forment des agrégats moléculaires appelés 'substance amyloïde'. Ces dépôts envahissent progressivement les tissus, et empêchent leur bon fonctionnement, ce qui entraîne les différents symptômes et la maladie.

De nombreux organes peuvent être touchés par ce dépôt extracellulaire, appelé substance amyloïde. Les principaux organes atteints sont : le rein, le cœur, le tube digestif, le foie, la peau, et le nerf périphérique. En définitive, l'amylose peut toucher tous les organes ainsi que le système nerveux central

Ces protéines ont des propriétés physico-chimiques spécifiques lorsqu'elles sont déposées dans les tissus, coloration au Rouge congo, biréfringence rouge-vert à la lumière polarisée et dépôts sous forme fibrillaire.

La nature des protéines à l'origine des dépôts est variable. Ainsi, un certain nombre de symptômes de la maladie sont communs à toutes les amyloses, et d'autres sont plus spécifiques de l'origine de la protéine.

L'évolution est le plus souvent sévère, avec destruction progressive et le plus souvent irréversible des organes atteints, malgré les divers traitements testés.

### **B/ Historique :**

L'amylose est décrite pour la première fois en 1842 par Rokitanski, qui rapporte la présence dans le foie et dans la rate des patients cachectiques, d'un matériel amorphe, lardacé .

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.

Bien que sa nature protéique ait été par la suite reconnue, ce nom lui est resté .l'amylose fut étudiée au cours des autopsies jusque dans les années 1920, puis par des biopsies grâce à son identification par le rouge Congo (coloration introduite par Benhold en 1922)

L'amylose était, au début de sa description, considérée comme une affection rare, puis l'association avec de nombreuses maladies (essentiellement des infections) fut ensuite reconnue.

La troisième étape fut la découverte des relations étroites qu'une variété d'amylose entretient avec les immunoglobulines et leur pathologie.

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 .

Ces relations étroites entre amylose, para protéines et dyscrasie plasmocytaire furent confirmées par de nombreuses études ultérieures.

Ces différentes variétés d'amylose furent à l'origine des classifications cliniques. Par la suite furent décrite les amylose héréditaires et l'amylose sénile, dont la fréquence est mieux appréciée. A cette dispersion clinique de l'amylose, le microscope électronique vint alors apporter un élément uni ciste: toute les amyloses ont en commun une structure fibrillaire en microscopie électronique et un aspect plissé  $\beta$  en cristallographie aux rayons X. Cette apparente unicité de l'amylose qui contrastait avec ce que l'on savait de l'amylose sur le plan clinique fut battue en brèche par les études immunochimiques. Les différentes variétés d'amylose correspondent à différentes molécules : l'amylose liée aux immunoglobulines dérive des fragments variables de chaines légères, l'amylose associée à différentes affections et l'amylose héréditaire ont une structure originale sans analogie avec aucune protéine connue, l'amylose sénile elles aussi différente.

Les progrès les plus récents concernent les précurseurs de la substance amyloïde.

### **C/ Anatomie pathologie :**

#### **Aspect macroscopique :**

Lorsque l'amylose est modérée, il n'y a pas d'anomalie visible des organes atteints.

Lorsque l'infiltration amyloïde est plus importante, l'aspect macroscopique est évocateur : les organes atteints sont plus fermes que normalement, roses ou gris, souvent hypertrophiés (surtout le foie la rate et le cœur).

Les reins peuvent être après une longue évolution, petits et pâles.

Parfois existent des ulcérations gastroduodénales.

Les nerfs sont le plus souvent d'apparence normale, ils peuvent être épaissis et nodulaires.

#### **Microscopie optique :**

L'amylose est toujours extracellulaire les dépôts peuvent se trouver n'importe où dans l'organisme, mais sont souvent péri vasculaires. L'amylose peut infiltrer la moelle osseuse, la rate, les artères, les veines, et les capillaires.

L'infiltration peut être minime, localisée ou diffuse à tout l'organe intéressé.

Au cœur, elle peut être focale ou diffuse, intéressant le péricarde et l'endocarde.

Au rein, le glomérule est d'abord atteint mais parfois l'amylose prédomine dans les tissus interstitiel ou périvasculaire. Les lésions précoces apparaissent près de la membrane basale, elles peuvent progresser et envahissent le flocculus, qu'elles détruisent.

Le tube digestif peut être atteint par des dépôts péri vasculaires ou des dépôts plus diffus aux trois tuniques.

La vésicule biliaire, le pancréas peuvent être touchés.

Au foie, l'atteinte est souvent diffuse, infiltrant les espaces intercellulaires

Dans le système nerveux, l'amylose touche les nerfs périphériques, les plaques séniles et les vaisseaux du cerveau.

L'atteinte broncho pulmonaire est localisée ou diffuse, elle s'individualise par la réaction macrophagique.

L'amylose est colorée en rose par l'hématoxyline-éosine, comme la fibrose.

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 apparaît dichroïque, vert-jaune.

la thioflavine T, en fluorescence, marque l'amylose, mais ce marquage, très sensible, manque de spécificité et doit être contrôlé par une coloration au rouge congo. La thioflavine est ainsi une excellente méthode de dépistage dans les études systématiques.

Cristal violet et violet de méthyle colorent également l'amylose, de façon métachromatique, en rouge.

Avec l'acide périodique Schiff (PAS), l'amylose se colore en violet.

Leclerc a proposé une coloration par l'érythrosine qui, après examen en lumière polarisée, est bien corrélée, dans son expérience, avec les colorations habituelles.

### Microscopie électronique :

Dès 1927 Divry et Florin ont montré que l'aspect amorphe de la substance amyloïde correspondait en fait à une structure organisée; la dichroïsme et la biréfringence de l'amylose donnaient à penser que cette structure était de type fibrillaire, ce qu'on a confirmé par les études au microscope électronique de Cohen et Calkins en 1959. Les fibrilles amyloïdes (quel que soit le type d'amylose) mesurent 120nm de diamètre. A distance des cellules, elles sont en général disposées au hasard ; au contact des cellules, elles sont parallèles ou perpendiculaires aux plasmalemmes. Les fibrilles peuvent être intracellulaires (dans les macrophages ou les monocytes) mais la nature exacte de ces fibrilles intracellulaires reste imprécise ; elles peuvent être extraites des tissus par différentes techniques, puis colorées (par l'acide phosphotungstique), ce qui

permet une étude plus approfondie. Chaque fibrille est constituée de filaments : 2 à 5 unités de 3 à 3,5 nm ont été individualisées. Elles peuvent se disposer en spirales de 5 ou en multiples de deux sous unités.

Alors que 95p.100 de la substance amyloïde sont constitués par les fibrilles, le microscope électronique a permis d'individualiser un deuxième composant, présent en faible quantité : le composant P dont la forme est pentagonale ; complètement différent des fibrilles, il dérive d'une  $\alpha$ -globuline plasmatique .

### **D/ Physiopathologie :**

Toutes les substances amyloïdes découlent d'une transformation plus au moins complète de précurseurs, qu'ils soient d'origine plasmatique ou non. Cette transformation s'effectue à la faveur d'une protéolyse enzymatique incomplète ou anormale ; pour certaines substances amyloïdes, les précurseurs sont connus.

Pour la protéine amyloïde L, les précurseurs sont constitués des chaînes légères d'immunoglobulines. Ceci se rencontre notamment au cours des dyscrasies plasmocytaires.

Pour la protéine amyloïde A, le précurseur est la protéine de l'inflammation SAA.

Tous les précurseurs n'ont pas le même caractère amyloïdogène. Par exemple, les chaînes lambda sont plus amyloïdogènes que les chaînes kappa (alors que les dyscrasies plasmocytaires à chaînes kappa sont les plus fréquentes)

L'installation d'une amylose dépend également du terrain génétique et en particulier de l'aptitude de chacun à détruire les fibrilles amyloïdes. Cette aptitude dépend de l'activité du système réticulo-endothélial (monocytes, macrophage) et de la coopération de ces cellules avec les T lymphocytes.

Expérimentalement le rôle de ce terrain génétique est illustré par le fait que l'on ne peut induire une amylose secondaire chez la souris (injection de caséine, de mycobactéries , d'endotoxines ...) que dans certaines lignées .

L'amylose se localise soit au site même de la biosynthèse des précurseurs en excès, soit lorsqu'elle est diffuse en fonction de l'affinité des fibrilles pour certains tissus, notamment pour l'endothélium vasculaire.

## E/ Classification :

### Relation entre nature chimique de la substance amyloïde et son type clinique :

<b>Substance amyloïde</b>	<b>précurseur</b>	<b>Type d'amylose</b>
Protéine amyloïde L	Chaines légères d'immunoglobulines	<u>Amylose primitive :</u> -systématisée -localisée (bronches, peau, vessie...) <u>Amylose secondaire :</u> -à une dyscrasie plasmocytaire (maladie de Kahler) -à une gammopathie monoclonale bénigne
Protéine amyloïde AA	Protéine SAA	<u>Amylose secondaire :</u> -aux maladies l'inflammation (polyarthrite rhumatoïde, chrohn...) -aux cancers et aux hémopathies - aux maladies infectieuses (tuberculose, dilatation des bronches...) <u>Amylose périodique</u>
Protéine amyloïde AS	???	<u>Amylose sénile</u>
Protéine amyloïde A <sub>β</sub>	Préalbumine	<u>Amylose héréditaire</u>

### Classification des amyloses :

<b>Type d'amylose</b>	<b>Localisations préférentielles</b>
Amylose primitive	Cœur, tube digestif, système nerveux périphérique, peau. respect de reins, du foie, de la rate.
Amylose secondaire	Reins, foie, rate, surrénales.
Amylose des dysglobulinémies	Localisations identiques à celles de l'amylose primitive.
Amyloses héréditaires	Amylose rénale de la fièvre méditerranéenne familiale. Neuropathie. Cardiopathie.
Amylose localisée	Amylose cardiaque sénile. Amylose des glandes endocrines (pancréatique, amylose du cancer de la thyroïde) Amyloses respiratoires, cutanée, vésicale, cérébrale.

### 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 Waldenström, une maladie des chaînes lourdes, une agammaglobulinémie, voire toute gammapathie 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. Mais cette distinction n'a rien d'absolu et une amylose de type secondaire peut, par exemples, prédominer au cœur.

L'amylose secondaire se caractérise par la structure de la protéine qui la compose. L'analyse de cette protéine serait le moyen diagnostique absolu de cette variété d'amylose, à condition d'étudier le tissu amyloïdotique puisque la protéine qui lui est antigéniquement liée dans le sérum (SAA) existe à des taux élevés dans les différentes variétés d'amylose.

### Les affections qui accompagnent l'amylose :

**\*maladies infectieuses** :-tuberculose

-abcès des poumons

-dilatation des bronches

-ostéomyélite

-paraplégie

-lèpre

## \*maladies inflammatoires

*-rhumatismales* :- polyarthrite rhumatoïde

- Polyarthrite juvénile
- Spondylarthrite ankylosante
- Syndrome de Reiter
- Maladie de Behçet\$

*-digestives* : -rectocolite hémorragique

- Maladie de chron

\***Maladies malignes** : -cancers (du rein surtout)

Les infections chroniques occupaient, avant l'avènement des antibiotiques la première place dans l'étiologie de l'amylose. Elles ont maintenant cédé la place aux rhumatismes inflammatoires, au premier rang desquels la polyarthrite rhumatoïde.

### 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.

La seule classification actuellement utilisable étant donné l'ignorance actuelle où l'on est de leur nature biochimique dans la majorité des cas est une classification clinique. Il est commode de distinguer les amyloses héréditaires avec ou sans neuropathie.

#### 1-amylose héréditaire avec neuropathie :

##### \*type 1 : portugais :

- décrite par Andrade en 1952; existe également en Japon, en suède
- transmission autosomique dominante ou sporadique
- caractérisée par une neuropathie sensitivomotrice affectant les membres inférieurs surtout, elle s'accompagne d'une atteinte du système nerveux autonome avec diarrhée, impuissance, troubles sphinctériens, et parfois d'opacité du vitré.
- elle débute vers 30-40 ans et évolue progressivement vers la mort en quelques années.
- à l'autopsie l'infiltration amyloïde est massive touchant tous les vaisseaux de l'organisme dont la lumière peut être totalement oblitérer.
- sur le plan biochimique, d'après Andrade et Coll., la substance amyloïde est différente des substances amyloïdes précédentes, elle ressemble à la préalbumine.



-dans le sérum, il existe également une protéine qui lui est antigéniquement apparentée.

### **\*type 2 : américain indiana**

-décrite par Rukawina

-se distingue du type 1 par l'atteinte prédominante des membres supérieurs, avec un syndrome du canal carpien.

-le début de la maladie se manifeste par un syndrome du canal carpien qui peut être curable par la décompression chirurgicale ; puis apparaissent des signes de neuropathie sensitivomotrice des membres supérieurs, et plus tardivement des membres inférieurs. Des opacités du vitré (constituées d'amylose) peuvent être responsable de troubles de la vision. Des modifications de l'électrocardiogramme ne sont pas rares et on peut observer des insuffisances cardiaques.

### **\*type 3 : américain Iowa**

-décrite par Van Allen

-se caractérise par une neuropathie des quatre membres et une néphropathie

### **\*type 4 : finlandais**

-décrite par Meretoja en 1976

-tout à fait différent des trois premières variétés et associée à une dystrophie cornéenne, une atteinte des paires crâniennes et une atteinte cutanée.

-l'atteinte des nerfs crâniens se manifeste par une paralysie faciale et parfois d'autres nerfs peuvent être touchés (le nerf auditif)

-une neuropathie peut apparaître au cours de l'évolution : elle n'est jamais grave .

-l'atteinte cutanée apparaît après 50ans, elle épaisse d'abord la peau du front et du crâne qui devient atrophique.

-une atteinte cardiaque est possible ainsi qu'une atteinte articulaire.

-la dystrophie cornéenne peut être isolée et représenter une forme localisée de l'amylose héréditaire.

-longue survie.

## **2-amylose héréditaire sans neuropathie :**

### **\*\*à tropisme rénal :**

#### **\*néphropathie amyloïde d'Ostertag en 1932**

- exceptionnelle : 3 familles danoises
- transmission autosomique dominante
- associe une néphropathie à une hépato splénomégalie.

#### **\*le syndrome de Muckle et Wells :**

- décrit par Muckle et Wells en 1962
- transmission autosomique dominante
- le syndrome associe évolution par accès associant : fièvre, urticaire, arthralgies ou arthrites
- Surdité de perception bilatérale.
- Amylose rénale inconstante, fixant le pronostic

#### **\*la maladie périodique :**

Encore appelée « fièvre méditerranéenne » est une entité clinique souvent familiale caractérisée par :

- la survenue d'accès où la fièvre, l'inflammation d'une ou plusieurs séreuses (péritoine, plèvre, synoviale articulaire...) sont les éléments dominants ;
- l'atteinte préférentielle de certaines ethnies ;
- l'association à une amyloïdose dans près d'un quart des cas, qui conditionne le pronostic.

### **\*\*à tropisme cardiaque :**

Elle se manifeste par une insuffisance cardiaque d'évolution mortelle en quelques années.

## **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,

- l'amylose sénile, très fréquente, à type de cardiomyopathie essentiellement,
- l'amylose des tissus endocriniens : stroma amyloïde du cancer médullaire de la thyroïde, amylose pituitaire, pancréatique (glucagonome, gastrinome).

### **F/ Manifestations cliniques :**

Indépendamment du type d'amylose les principales manifestations cliniques s'observent en cas d'atteinte amyloïde du rein, du cœur, du tube digestif et/ou du système nerveux périphérique. Mais n'importe quel viscère peut être touché et les manifestations cliniques de l'amylose sont extrêmement polymorphes.

#### **\*amylose rénale :**

L'atteinte rénale est la plus fréquente des localisations viscérales de l'amylose. elle peut se rencontrer dans tous les types de la maladie mais reste l'apanage des amyloses secondaires. C'est l'un des éléments pronostic.

Elle se présente habituellement sous la forme d'un syndrome néphrotique tardif, d'une insuffisance rénale chronique à gros reins, d'une anurie d'étiologie apparemment indéterminée.

#### **-syndrome néphrotique et protéinurie :**

Huit fois sur dix, on note une protéinurie abondante de type néphrotique allant volontiers jusque 10 à 15 gr par 24 heures. Les œdèmes sont très abondants. Toutefois, ils peuvent être absents si le patient bénéficie déjà d'un traitement diurétique ou en cas de fuite sodée liée à une amylose surrénalienne. Parfois il s'agit d'une protéinurie moins abondante. Elle est en général non sélective. Il n'existe pas d'hématurie, ni de leucocyturie.

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, une tension artérielle souvent normale, une protéinurie qui reste abondante malgré l'installation d'une insuffisance rénale chronique.

#### **Insuffisance rénale aiguë :**

Relativement rare, elle peut toutefois émailler le cours évolutif d'une amylose en survenant en postopératoire, après un traumatisme, à la faveur d'un épisode de déshydratation aiguë.

### **Tubulopathie :**

Rare au cours de l'amylose, elle est associée à la protéinurie ou à l'insuffisance rénale. On recherchera une glycosurie, une amino-acidurie, une acidose tubulaire, voire un syndrome de Fanconi complet.

### **Latence de l'atteinte rénale :**

C'est une éventualité très fréquente.

La détérioration de la fonction rénale est très progressive, en cinq à sept ans, vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Toutefois, il y a des formes d'évolution prolongée ou des formes accélérées.

A la ponction-biopsie rénale, les lésions glomérulaires sont en principe constantes (sauf au cours du myélome), marquées par un épaississement des parois capillaires et des axes mésangiaux intercapillaires, des dépôts nodulaires des espaces intercapillaires. L'évolution se fait vers la destruction progressive du glomérule (aspect en pain à cacheter). Fait fondamental, il n'existe pas de prolifération cellulaire. Les artérioles préglomérulaires et interlobulaires peuvent être envahies au niveau au niveau des anses de Henlé et des tubes collecteurs. Une atteinte interstitielle à type d'infiltration lymphocytaire, de fibrose, peut être notée. Les colorations spécifiques mettront en évidence la substance amyloïde.

### **L'amylose cardiaque :**

Il peut s'agir d'une amylose cardiaque sénile isolée ou d'une atteinte myocardique s'intégrant dans une amylose primitive.

### **Anapathologie :**

L'infiltration est essentiellement myocardique, diffuse ou nodulaire. L'endocarde

L'atteinte valvulaire est historiquement fréquente, rarement macroscopique, elle n'entraîne qu'exceptionnellement des troubles hémodynamiques.

A l'exception de ces couches profondes, le péricarde est relativement respecté ; il n'y a jamais de symphyse, rarement un épanchement.

L'amylose ne touche pas en général les gros troncs coronaires mais prédomine au média et à l'adventice des artérioles, ce qui rétrécit la lumière vasculaire.

La nécrose myocardique est exceptionnelle.

### **Manifestations cliniques :**

Le tableau clinique est celui d'une insuffisance cardiaque gauche ou globale, associant en général une dyspnée d'effort, dyspnée de décubitus, hépatalgie, dyspnée paroxystique nocturne. Parfois des douleurs thoraciques d'allure coronarienne,

rarement des syncopes. L'hépatomégalie est constante, les œdèmes des membres inférieurs très fréquentes. Il y'a en général pas de modification tensionnelle.

### **Sur le plan radiologique :**

La silhouette cardiaque est augmentée de taille, presque immobile ; des signes d'œdème pulmonaire et des épanchements sont fréquents.

### **L'électrocardiogramme :**

Peut objectiver des signes de bas-voltage, une déviation du QRS, des anomalies de repolarisation. Parfois un aspect de pseudonecrose.les troubles du rythme sont fréquents, souvent troubles de conduction auriculo ventriculaire.

### **L'échocardiogramme :**

Il apporte des éléments utiles au diagnostic, tels que l'association d'un épaissement des parois ventriculaires et d'une hyperéchogénicité myocardique, et l'absence d'épanchement.

Lorsque les biopsies extracardiaques (rectale, hépatique, cutanée) ne font pas poser le diagnostic, celui-ci sera posé par la biopsie endomyocardique.

### **Evolution :**

Souvent défavorable

Cette insuffisance cardiaque est peu sensible au traitement digitalique.

Les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque sont responsable du décès.

L'atteinte cardiaque peut représenter une contre-indication à l'hémodialyse.

### **Amylose pulmonaire :**

Elle peut toucher la muqueuse de l'arbre trachéobronchique et le parenchyme pulmonaire. L'amylose parenchymateuse peut être localisée, pseudotumorale ou diffuse. En général asymptomatique,

La substance amyloïde peut se déposer dans la paroi des vaisseaux ou dans les septa alvéolaires, infiltrant l'interstitium entre les cellules endothéliales et épithéliales, respectant relativement les capillaires.

L'amylose pulmonaire est presque toujours associée à une infiltration amyloïde du cœur, ce qui rend difficile l'interprétation des manifestations cliniques (en particulier la dyspnée).

En règle générale on ne retrouve pas de manifestations cliniques s'y rapportant et la radiographie pulmonaire est normale.

### Amylose hépatique :

Elle se rencontre dans les formes primitives et secondaires .l'hépatomégalie est volontiers isolée, à bord antérieur lisse.

La biologie fonctionnelle hépatique est normale ou montre une augmentation des phosphatases alcalines, lav rétention de BSP et une hypo albuminémie. Parfois on observe une hypoprothrombinémie ou une hypocholestérolémie qui en absence de syndrome néphrotique, évoque une cholestase.

### Anapathologie :

Le foie est souvent pâle, ferme à la palpation, augmenté de volume.

Sur le plan histologique l'amylose peut être vasculaire ou parenchymateuse. Lorsque l'infiltration est massive elle s'accompagne d'une atrophie des hépatocytes.

Si la maladie hépatique est isolée seule la biopsie hépatique peut en faire le diagnostic

Le pronostic de l'amylose hépatique n'est pas mauvais : elle est rarement cause de la mort.

### L'amylose splénique :

La splénomégalie est plus rare, elle est toujours associée à une hépatomégalie.

Un hypo-splénisme fonctionnel est possible.

### Amylose digestive :

L'atteinte anatomique du tube digestif est fréquente ; ce qui permet à la biopsie rectale d'être d'un très grand intérêt dans le diagnostic de la maladie. Elle peut toucher chaque étage du tube creux.

Cliniquement, on peut noter macroglossie, une hypertrophie des glandes salivaires, une symptomatologie œsophagienne à type de dysphagie avec, endoscopiquement, une sténose parfois pseudo néoplasique, une symptomatologie pseudo-ulcéreuse, un syndrome de malabsorption, une diarrhée chronique.

### Amylose du système nerveux :

L'amylose cérébrale appartient exclusivement à l'amylose sénile.

L'amylose du système nerveux périphérique s'observe exclusivement dans l'amylose primitive ou associée aux dysglobulinémies et dans l'amylose héréditaire. La neuropathie périphérique peut être secondaire à l'infiltration du nerf par l'amylose ou à une compression par des dépôts amyloïdes ; ce mécanisme est responsable du syndrome du canal carpien observé dans l'amylose.

la neuropathie amyloïde a des caractères particuliers : d'apparition progressive, elle débute en général aux membres inférieurs, et prédomine sur la sensibilité. Elle s'associe à une neuropathie du système nerveux sympathique. L'atteinte sensitive est encore particulière par le fait qu'elle touche surtout la sensibilité douloureuse et thermique. L'atteinte motrice apparaît secondaire et s'accompagne d'une amyotrophie. Les réflexes ostéo-tendineux s'abolissent. La neuropathie est le plus souvent symétrique, on peut observer des troubles trophiques avec maux perforants plantaires. L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente et importante ; elle est responsable, de troubles digestifs, et aussi de troubles sexuels avec impuissance, de parésie vésicale, d'une hypotension artérielle orthostatique.

La neuropathie évolue, plus ou moins vite, suivant les cas, vers l'aggravation.

### Amylose cutanée :

S'observe dans environ un tiers des amyloses primitives. Elle ne se voit pas, en principe dans l'amylose secondaire.

La plus fréquente des manifestations cutanées est l'hémorragie intra cutanée, qui siège avec prédilection aux plis cutanés, en particulier les paupières. Pétéchies, purpura, ecchymoses surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme minime, ce qui est lié à l'infiltration amyloïde des vaisseaux.

Les papules (lichen amyloïde) sont également caractéristiques : de nombre et de taille variables, leur surface est lisse, leur couleur jaune ou rose, elles siègent électivement aux paupières où elles peuvent être inesthétiques. Des nodules peuvent exister sur les muqueuses, simulant une tumeur. L'infiltration peut prendre un aspect de plaques, déformant le visage. L'infiltration diffuse peut ressembler à la sclérodermie touchant le visage, le cou, les mains et les doigts et limitant les mouvements.

L'alopécie peut s'observer le plus souvent en plaques totales.

Sur le plan histologique, l'infiltration amyloïde des vaisseaux est pratiquement constante. Elle respecte l'épithélium et plus au moins abondante dans le derme et peut se trouver au tour des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux. Dans les tissus sous cutanés l'amylose s'accumule autour des tissus graisseux.

### Amylose articulaire :

Elle est peu fréquente, elle réalise un tableau qui ressemble à la polyarthrite rhumatoïde

### Manifestations cliniques :

L'atteinte articulaire est d'apparition progressive ; bilatérale et symétrique

Elle touche les grosses (genoux, chevilles, épaules) ainsi que les petites articulations des doigts.

Aux épaules, elle réalise, du fait des dépôts para articulaires un aspect particulier « en épaulette » avec hypertrophie visible de l'articulation. Après quelques années, elle peut s'accompagner d'une rétraction tendineuse avec attitude des doigts en flexion.

L'atteinte articulaire s'associe dans la moitié des cas d'un syndrome du canal carpien

L'existence de nodules à l'olécrane ou aux mains accroît la ressemblance avec la polyarthrite rhumatoïde, diagnostic souvent initialement porté. Mais il n'a pas de raideur douloureuse matinale, l'examen du liquide synovial montre régulièrement un liquide de type mécanique pauvre en cellules et la recherche du facteur rhumatoïde est négative.

### A la radiographie :

Il n'y a jamais de pincement articulaire mais parfois des géodes épiphysaires qui sont à l'examen anatomopathologique remplies d'amylose.

Le diagnostic est affirmé par l'examen histologique de la synoviale qui montre l'infiltration amyloïde péri cellulaire de la couche superficielle ; il peut être encore posé par la constatation dans le liquide articulaire de débris synoviaux avec dépôts amyloïdes.

Rarement le tableau clinique ressemble à une polyarthrite rhizomélique.

L'association avec un myélome IgD est assez particulière ; bien que le myélome IgD soit rare. L'association à une amylose articulaire a été rapportée plusieurs fois.

Les manifestations articulaires sont inconstamment sensible au traitement par les dérivés corticoïdes seuls ou associés aux alkylants.

### Amylose et trouble de la coagulation :

Les manifestations hémorragiques au cours de l'amylose sont de mécanismes divers : hypoprothrombinémie par atteinte hépatique, fibrinopénie, anticoagulants circulants, coagulation intra vasculaire ; de telle observations sont rare.

Plus intéressant encore le déficit acquis en facteur X qui semble directement lié à son l'adsorption par la substance amyloïde.

### Amylose osseuse :

L'infiltration de la moelle osseuse est fréquente mais il est rare qu'elle occasionne des manifestations cliniques.

### Amylose endocrinienne :

L'amylose est souvent constatée dans l'examen histologique des surrénales et de la thyroïde mais les manifestations cliniques en sont exceptionnelles.

L'amylose pancréatique s'observe dans l'amylose sénile.



L'amylose peut également toucher les glandes salivaires et être à l'origine d'un syndrome sec.

### **Manifestations rares :**

L'amylose des vaisseaux peut être responsable d'un syndrome de claudication intermittente.

Les adénopathies ne sont pas rares au cours de l'amylose mais il est exceptionnel qu'elle soit révélatrices de la maladie.

Des calcifications discales.

### **G/ Le diagnostic positif :**

#### **La clinique :**

Les circonstances diagnostic diffèrent suivant les types d'amylose : elles sont plus ou moins évocatrices devant:

- une macroglossie,
- des lésions cutanées,
- une arthropathie amyloïde de l'épaule « en épaulette »,
- une neuropathie périphérique avec paraprotéine,
- une cardiomyopathie avec micro voltage,
- un déficit acquis en facteur X
- un syndrome du canal carpien idiopathique
- une protéinurie importante, une hépatomégalie au cours d'une maladie inflammatoire ou infectieuse en cours, suggère irrésistiblement une amylose secondaire.

#### **La biologie :**

Elle n'est que de peu secours dans le cadre du diagnostic positif de l'amylose.

Elle peut en revanche, être utile dans le diagnostic étiologique, à la recherche

\*d'une dyscrasie plasmocytaire (électrophorèse, immunoélectrophorèse des protéines sanguines et urinaires, dosage pondéral des immunoglobulines, recherche d'une protéinurie de Bence-Jones)

\*d'un trouble de la coagulation

## Anatomo-pathologie :

C'est le seul moyen du diagnostic positif de l'amylose qui permet de mettre en évidence les dépôts amyloïdes.

Le prélèvement sera réalisé soit au niveau d'un organe atteint quand il existe des signes d'appel, soit systématiquement au niveau d'un organe fréquemment lésé quand la clinique est peu parlante.

Les biopsies les plus rentables sont les suivantes :

- biopsie rénale,
- biopsie rectale profonde, englobant la sous-muqueuse,
- biopsie hépatique,
- biopsie de la graisse sous-ombilicale, entre le pubis et l'appendice xiphoïde,
- biopsie médullaire...

## Les caractères de la substance amyloïde :

### \*affinités tinctoriales :

- coloration par le rouge Congo : rouge à rouge groseille, biréfringence verte, en lumière polarisée
- coloration par l'iode : brun acajou
- PAS positif
- bleu de toluidine, biréfringence rouge en lumière polarisée
- métachromasie avec bleu de toluidine, le violet de Paris
- thioflavine T : fluorescence verte en lumière ultra-violette

### \*microscopie électronique :

Structure fibrillaire (fibrilles hélicoïdales)

\*structure : (analysée par diffraction des rayons X, spectrométrie infrarouge)

Structure polypeptidique en lames torsadées antiparallèles,  $\beta$  plissée

Cette structure explique :

- les affinités tinctoriales
- la résistance de la substance amyloïde aux enzymes, et aux solvants physiologiques.

## **H/ 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.

## **I/ Traitement :**

Le traitement de la maladie prédisposante peut entraîner une régression de l'amylose : régression plus souvent clinique (diminution de la protéinurie, de l'hépatomégalie) qu'histologique, encore que dans cas, on assiste à la disparition histologique des dépôts amyloïdes du foie ou du rein.

Lorsque la maladie causale n'est pas curable ou que son traitement n'a pas eu un effet favorable, il faut recourir au traitement symptomatique. L'amylose rénale a bénéficié dans ces dernières années des progrès effectués dans le traitement des insuffisances rénales : hémodialyse, transplantation. L'hémodialyse de l'amylose rénale ne donne pas d'aussi bons résultats que dans les autres glomérulopathies chroniques : le taux de survie est moindre, comparable à celui de la néphropathie diabétique.

L'association de l'amylose au myélome et le fait que, dans l'amylose primitive, on détecte souvent une paraprotéine, ont fait proposer de traiter ces deux types d'amylose par une chimiothérapie proche de celle utilisée dans le myélome. Elle associe corticoïdes, melphalan et parfois D-pénicillamine.

Des tentatives thérapeutiques par la colchicine et par diméthyl-sulfoxyde(DMSO) paraissent plus intéressantes. la colchicine prévient l'amylose expérimentale induite par la caséine. Elle prévient aussi la libération de SAA par les neutrophiles en culture. Chez l'homme, on a d'abord montré que son administration continue à faible dose empêchait la survenue des accès dans la maladie périodique ; puis, on s'est aperçu qu'elle prévenait peut-être aussi l'apparition dans cette maladie de l'amylose rénale.

Chez l'homme, une seule dose de DMSO fait apparaître dans les urines de malades atteints d'amylose rénale une substance de structure fibrillaire qui a toutes les propriétés tinctoriales de la substance amyloïde et qui n'apparaît pas chez les sujets témoins.

# CAS CLINIQUES

### Cas clinique 1:

Il s'agit du patient B M âgé de 53ans, aux antécédents de Cardiopathie ischémique

Tabagique: 35pq /année (1pq /j depuis l'âge de 18ans arrêté il ya 2 mois)

### Histoire de la maladie :

#### \*5-6 mois :

- asthénie progressive, amaigrissement progressive
- arthralgies bilatérales (coudes poignets genoux)
- paresthésie des doigts à type de fourmillements
- tuméfaction sous maxillaires bilatérales, macroglossie

Le patient consulte chez un rhumatologue : traitement corticoïdes et AINS

\*2mois : aggravation de la symptomatologie, anorexie, tendance dépressive

#### \*1mois :

- hospitalisation en ORL pour altération de l'état général avec dysphonie dont la TDM cervicale parle d'un processus inflammatoire du larynx
- patient sous alimentation parentérale et corticoïdes
- la réalisation d'une FOGD montre une muqueuse antrale siège de multiples ulcérations hémorragiques spontanément avec à la biopsie une muqueuse antrale atrophique siège d'une amylose .

### Examen clinique :

#### 1/examen général :

Patient conscient coopérant, très asthénique  
Téguments et conjonctives légèrement décolorés

#### 2/examen de la cavité buccale et cervicale :

Macroglossie

Tuméfaction sous maxillaires bilatérales de 4 à 5 cm de diamètres : ferme, à surface bosselée

### 3/Examen abdominopelvien :

Distension abdominale

Constipation chronique

Hépatomégalie

Douleurs à l'ébranlement des flancs

Matité des flancs

### 4/examen cardiovasculaire :

Souffle systolique au foyer mitral

### Examens complémentaires :

#### 1/examens biologiques :

**FNS :** légère anémie normochrome normocytaire (Hb 11 ,3gr/dl)

Hyperleucocytose à 16600/mm<sup>3</sup>

**Le bilan inflammatoire :** VS normale

CRP négative

A l'électrophorèse des protéines hypogamma avec légère hyper $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2

A l'immunofixation des protéines sériques : gammopathie type IgG à chaîne légère Kappa

**La biochimie :** insuffisance rénale stade 3 avec une clairance de la créat à 56

Diminution de la protidémie l'albuminémie et du cholestérol

#### 2/Examens radiologiques :

**1/télé thorax :** cardiomégalie avec émoussement du cul de sac

**2/radiographie du crane :** quelques géodes osseuses

**3/naso-fibroscopie :** œdème diffus de la base de la langue ; cordes vocales d'aspect normal et oedématié

**4/TDM du larynx :** processus inflammatoire de larynx avec ADP sous maxillaire droite

### **5/échographie abdominale :**

\*hépatomégalie

\*reins augmentés de volume avec désorganisation de l'architecture et des pyramides trop bien visibles, et sans différenciation corticomédulaire (IRA)

### **3/Examens anatomopathologiques :**

#### **1/biopsie antrale :**

Muqueuse antrale atrophique siège de lésions d'amylose et absence de signes de malignité.

#### **2/myélogramme :**

Richesse cellulaire avec une plasmocytose de 10 à 12%

#### **3/biopsie des glandes salivaires accessoires :**

Sialadénite chronique non spécifique

### **Conclusion :**

Homme d'âge moyen présentant une cardiopathie ischémique en dysfonction modérée du ventricule gauche de découverte récente qui présente :

- \*un syndrome général : AEG, amaigrissement, anorexie
- \*tuméfactions sous maxillaire bilatérales avec macroglossie et œdème laryngé
- \*polysérite avec hépatomégalie
- \*terrain dépressif
- \*Atrophie antrale avec lésions d'amylose
- \*hypogammaglobulinémie avec gammopathie IgG à chaînes légères kappa
- \*plasmocytose dystrophique à 10%
- \*quelques géodes osseuses

Devant ce tableau le diagnostic de myélome compliqué d'amylose est retenu

## Cas clinique 2

Il s'agit de la patiente B K âgée de 49ans aux antécédents d'hypothyroïdie et d'hystérectomie.

**Le début des troubles** remonte à 18mois auparavant par :

-l'apparition progressive quelques semaines après l'hystérectomie d'œdèmes déclives des membres inférieurs non investigués

-puis de façon consécutive apparait une macroglossie et une dyspnée

***Puis un an après :***

-une radiographie thoracique a été réalisée objectivant un épanchement liquidien bilatéral de moyenne abondance ponctionné et étudié mettant en évidence un transsudat sans cellularité maligne.

***2mois après :***

Une échographie cardiaque objective une péricardite ainsi qu'une hypertrophie du SIV sans cardiopathie sous-jacente.

***Après 1mois :***

Lors d'une consultation une chimie des urines objective une protéinurie à ++ associée à une hématurie à ++++ d'où la décision de son hospitalisation pour mise au point diagnostique et thérapeutique.

**La patiente présente cliniquement :**

***Un syndrome œdémateux*** généralisé avec œdèmes des membres inférieurs, pleurésie bilatérale, péricardite et ascite.

***Un syndrome digestif*** fait de :macroglossie avec hypertrophie des glandes salivaires sous maxillaires et alternance diarrhée et constipation.

***Un syndrome neuropathique*** fait de syndrome du canal carpien bilatéral avec neuropathie périphérique sensitive et une hypotension artérielle.

***Syndrome respiratoire*** fait de dyspnée (orthopnée).

**Sur le plan biologique**,il existe :

Une protéinurie à 1,43g /24h avec hématurie à 10elm /mm<sup>3</sup>.

Hypo-albuminémie à 21g/l.

Une insuffisance rénale stade 2 avec clairance à 76ml /mn.



Sédiment urinaire : 10 hématies /ml, leucocytes10/ml, pas de cylindres.

Pas de syndrome inflammatoire vs à 10mm la première heure. Facteur rhumatoïde négatif.  
CRP négatif.

NFS normale.

L'immunoélectrophorèse des protéines sériques a objectivé une hypergammopathie monoclonale à chaînes légères.

### **Sur le plan radiologique :**

**-L'échocardiographie :** épaissement du myocarde avec septum inter ventriculaire à 18mm avec aspect granulé du myocarde (cardiomyopathie restrictive)

### **-TDM thoraco-abdomino-pelvienne :**

Syndrome interstitiel avec condensation parenchymateuse

Épaississement intestinal à 12mm

### **Sur le plan histologie :**

**Une BGSA** dont la coloration au rouge congo s'est avérée +, avec réaction inflammatoire locale non spécifique

**FOGD :** œsophagite type 2 et gastrite antrale mamelonnaire , plis duodénaux hypertrophiques

### **Au total**

il s'agit de la patiente B K âgée de 49ans qui présente

- une atteinte cardiaque : hypertrophie septale importante
- une atteinte rénale : protéinurie et insuffisance rénale stade 2
- une atteinte digestive : diarrhée,

Macroglossie avec des lésions d'amylose à la BGSA après coloration rouge congo

Épaississement intestinal avec lésion d'amylose à la biopsie intestinale avec coloration rouge congo

Devant ce tableau le diagnostic d'amylose AL primitive est retenu

**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 et de nombreuses recherches tendent de mieux comprendre la pathogénie afin de trouver des approches thérapeutiques qui restent très limitées actuellement .

## **Bibliographie :**

Medecine interne : Gerd Herold

Le livre de médecine interne : Loic Guil Levin

Médecine interne : B.Devulder, PY.Hatron, E.Hachulla

L'essentiel de médecine interne : J.Alastair Innes

Médecine interne : Checklists de médecine : JM.Hahn

Médecine interne de NETTER : Marchall, S.Runge, Andrew,M, Greganti de l'édition Elsevier Masson