

UE MCP 2014 – Cours n°2

Amyloses systémiques : amyloses héréditaires

I- Généralités sur les amyloses

1) Préhistoire de l'amylose

Dépôts d'amylose : reconnus et décrits depuis longtemps par des histologistes et des anatomo-pathologistes :

- 1639 : Nicolas Fonteyn : rate sagou
- 1789 : Antoine Portal : foie lardacé
- 1842 : Karl Rokitansky: foie cirrhotique au cours de la tuberculose et de la syphilis
- 1854 : Virchow : donne le nom d'amylose à cette maladie car ressemble à de l'amidon
- 1920 : Waldenstrom : diagnostic du vivant du malade

2) Physiopathologie

Rein = organe cible de la plupart des variétés d'amylose. Biopsie rénale = moyen de diagnostic d'amylose : dépôts extracellulaires se colorant avec le rouge de Congo.

Dépôts amyloïdes constitués de brins bêta plissés, qui prennent un caractère extensif en feuillets bêta, très résistants à la dégradation chez l'homme.

Substance amyloïde composée de 85% de protéine amyloïde et 15% d'autres composants (composant amyloïde P, apolipoprotéine E). Très nombreuses variétés de protéines amyloïdes, donnant ainsi de nombreuses formes d'amylose :

- AL : chaîne légère IG → amylose primaire ou associée au myélome
- AH : chaîne lourde → idem
- AA : SAA → amylose secondaire
- Aβ_{2m} : β₂ microglobuline → amylose associée à une dialyse chronique
- ATTR : transthyrétine → amylose héréditaire, sénile
- AApoAI : apolipoprotéine AI → amylose héréditaire, aortique
- Aβ : AβP → Alzheimer, angiopathie amyloïde
- APrP^{sc} : protéine prion → maladies à prion
- Etc

3) Epidémiologie

Amylose AL : la plus fréquente = 500 à 1000 nouveaux cas par an en France

Amylose AA : pas d'étude de population

Ratio AL/AA : 17/1

Fréquence des différents types d'amylose : AL 57%, AA 16%, amylose héréditaire 14%

4) Diagnostic

Diagnostic histo-pathologique +++

Microscopie optique ++ :

- Dépôts amorphes éosinophiles (HES) extracellulaires
- Mis en évidence par des colorations spéciales (rouge Congo, thioflavine T/S, violet de Paris)
- Rouge Congo : méthode la plus utilisée, liaison aux fibrilles amyloïdes, aspect rouge au MO, biréfringence jaune-vert (dichroïque) à l'examen en lumière polarisée (indispensable !)

Microscopie électronique :

- Fibrilles de 8 à 10nm de diamètre, de longueur variable, enchevêtrées
- Non indispensable au diagnostic
- Utile si petits dépôts non visibles au MO, ou doute sur la biréfringence

5) Phénotypage

Objectif : préciser la nature de la protéine fibrillaire → indispensable pour la thérapeutique.

Importance des données cliniques !

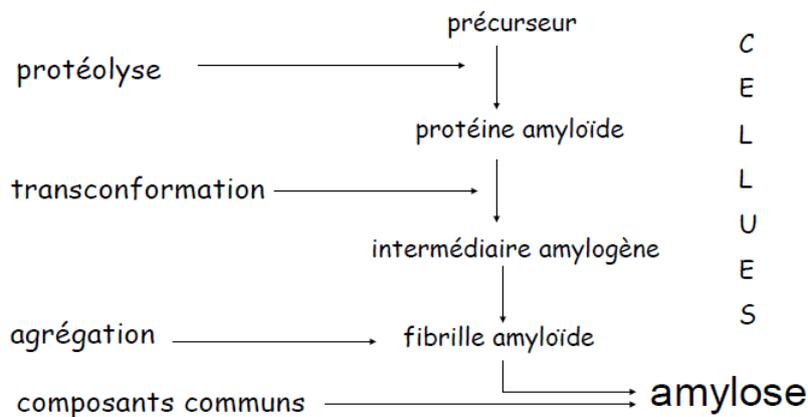
Arguments histologiques indirects :

- Prolifération plasmocytaire clonale → Amylose AL
- DDB, suppuration chronique, maladie de Crohn → Amylose AA
- Site biopsique avec dépôts (ex : cœur) → AL ou TTR
- Topographie des dépôts dans l'organe atteint (ex : dépôts purement glomérulaires) → fibrinogène, gelsoline

Immunophénotypage = élément clé +++

- Immunohistochimie sur lame
- Utilisation d'un panel d'anticorps, au minimum AA, TTR, chaîne Kappa, chaîne Lambda
- Interprétation simple dans la plupart des cas
- Quand l'immunophénotypage est négatif, pas clair, innatendu → typage biochimique

6) Amylogénèse



II- Amylose héréditaire : amylose de la transthyréline (ATTR)

1) Stratégie diagnostique

- Caractère familial de la maladie
- Nature des organes atteints
- Immunohistochimie
- Variant protéique circulant
- Recherche de mutations

2) Clinique

Signes cliniques :

- Neuropathie (composante motrice, sensitive, végétative) : troubles sensitifs superficiels, hypotension orthostatique
- Cardiopathie : troubles de la conduction du rythme, insuffisance cardiaque diastolique
- Atteinte vitréenne : « voile de dentelle »

Evolution de la maladie sur une dizaine d'années.

Age de début de la maladie très variable.

Pénétrance variable selon le type de mutation, selon le sexe du patient, selon le sexe du parent transmetteur (empreinte parentale)

3) Physiopathologie

Transthyréline (TTR) = pré-albumine (migre en avant de l'albumine sur l'électrophorèse)

Métabolisme de la TTR : synthèse dans le foie et les plexus choroïdes, circulation dans le plasma, dégradation dans le foie et le rein

Déstabilisation du tétramère de TTR → création d'un intermédiaire amylogène → agrégat de TTR

4) Traitement

Traitements spécifiques des amyloses :

- Inhiber la protéolyse
- Prévenir la formation de l'intermédiaire amylogène
- Inhiber l'agrégation fibrillaire
- Dissoudre les fibrilles amyloïdes
- Inhiber l'interaction entre les fibrilles et le tissu conjonctif

Un traitement de l'ATTR : transplantation hépatique → la TTR est produite surtout par le foie → la suppression du foie devrait stopper l'amylogénèse.