

# Amyloïdoses systémiques


Philipp J. Rauch<sup>a</sup>, Beat Müllhaupt<sup>b</sup>, Luc Biedermann<sup>b</sup>, Markus G. Manza<sup>a</sup>, Frank Ruschitzka<sup>c</sup>, Andreas Flammer<sup>c</sup>, Stephan Segerer<sup>d</sup>, Nilufar Mohebbi<sup>d</sup>, Hans H. Jung<sup>e</sup>, Holger Moch<sup>f</sup>, Kristian Ikenberg<sup>f</sup>, Adriano Aguzzi<sup>g</sup>, Mario Nuvolone<sup>g</sup>, Oliver Distler<sup>h</sup>, Anita Rauch<sup>i</sup>, Thomas Fehri<sup>i</sup>, Bernhard Gerber<sup>a</sup>

## Quintessence

- Les situations suivantes doivent faire penser à une amylose systémique: protéinurie, insuffisance rénale d'origine indéterminée, hypertrophie cardiaque avec dysfonction diastolique sévère, neuropathie autonome/périphérique, macroglossie, hématome en lunettes non traumatique.
- Le diagnostic précoce est déterminant pour le pronostic.
- Chez des patients présentant une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS), les contrôles ultérieurs devraient également comprendre un dosage de la proBNP et une mesure de l'albuminurie. Une proBNP >332pg/l et albuminurie >0,5g/jour peuvent suggérer l'existence d'une amylose.
- Les formes d'amyloïdose systémique les plus fréquentes sont (par ordre décroissant): amyloïdose à chaînes légères, amyloïdose AA et amyloïdose ATTR.
- Seule une identification précise de la protéine pathologique permet d'instaurer un traitement ciblé.


## Introduction

### Pathogenèse


Les amyloïdoses ou amyloses sont dues à des défauts de configuration spatiale des protéines. Des copies de la protéine pathogène se déposent ensemble en grand nombre sous la forme d'amyloïde dans les tissus, habituellement dans l'espace extracellulaire. Les protéines adoptent secondairement une structure en feuille pliée bêta, dont les agrégats présentent une coloration typique au rouge Congo ou une image en double contraste en microscopie optique et révèlent des fibrilles caractéristiques d'amyloïde en microscopie électronique (fig. 1 ). Ces fibrilles se forment plus rapidement qu'elles sont dégradées, entraînant ainsi la mort cellulaire et une dysfonction progressive des organes.

On connaît aujourd'hui plus de 25 protéines biochimiquement distinctes, capables de fabriquer de l'amyloïde et dont 15 induisent des maladies cliniquement significatives. La classification des amyloïdoses se fonde sur le type de protéine impliqué. Notre article traitera plus particulièrement des amyloïdoses systémiques, qui ont pour particularité le fait que les sites d'accumulation de la protéine anormale ne coïncident pas avec les sites de synthèse de cette dernière.

Les formes d'amyloïdose systémique les plus fréquentes sont l'amyloïdose AL et l'amyloïdose AA. La cause de l'amyloïdose AL réside dans une maladie clonale de la

moelle osseuse, tandis que l'amylose AA est la conséquence d'un processus inflammatoire chronique de longue durée. Une autre forme d'amyloïdose fréquemment diagnostiquée et certainement méconnue est l'amyloïdose dite sénile, qui est due à la déposition de transthyrétine de type sauvage. Les amyloïdoses génétiques sont rares en Suisse (tableau 1 .

### Diagnostic

Il est important de poser le diagnostic d'une amyloïdose aussi précocement que possible, car la maladie ne devient symptomatique qu'à un stade déjà avancé, les manifestations étant de plus très aspécifiques à ce moment-là. Certaines constellations de signes cliniques doivent faire activement rechercher une éventuelle amyloïdose systémique (tableau 2 ). Comme le diagnostic précoce de l'amyloïdose AL est essentiel, nous recommandons de doser également la proBNP et l'albuminurie dans le cadre du suivi des patients avec gammopathie monoclonale de signification incertaine (MGUS). Des valeurs de proBNP >332 pg/l et d'albuminurie >0,5g/jour peuvent suggérer l'existence d'une amyloïdose.

Pour retenir le diagnostic, il faut étayer la suspicion clinique par la mise en évidence de dépôts d'amyloïde dans les tissus. On procède par des biopsies ou des ponctions à l'aiguille fine du tissu suspect, soit au niveau de l'organe touché, soit, en cas de suspicion d'atteinte systémique, au niveau de la graisse abdominale (biopsies à l'aiguille fine des 4 quadrants), de la muqueuse rectale ou des petites glandes salivaires labiales. En cas d'incertitude, des biopsies des organes en cause permettront aussi de poser le diagnostic, même si la biopsie hépatique n'est habituellement plutôt déconseillée en raison du risque hémorragique. La démonstration de la présence d'amyloïde par une coloration au rouge Congo (fig. 1) s'accompagne nécessairement d'une typisation de l'amyloïde, dans la mesure où la nature de la protéine détermine le traitement.

Amyloïdose-Network Zürich

<sup>a</sup> Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>b</sup> Klinik für Gastroenterologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>c</sup> Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>d</sup> Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>e</sup> Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>f</sup> Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>g</sup> Institut für Neuropathologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>h</sup> Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich;

<sup>i</sup> Medizinische Genetik, Universität Zürich;


<sup>j</sup> Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden



Bernhard Gerber

Les auteurs ne déclarent aucune relation personnelle, ni soutien financier en rapport avec la présente publication.

### Manifestations cliniques

L'amyloïdose est en premier lieu à l'origine de manifestations cardiovasculaires, rénales, gastro-intestinales, neurologiques périphériques ou en rapport avec des atteintes du tissu cutané ou conjonctif (fig. 2 ). Il existe par ailleurs une association directe avec une tendance aux saignements, par exemple en cas de déficience acquise en facteur X. On observe plus rarement des manifestations pulmonaires prenant la forme d'épanchements pleuraux persistants, d'infiltrats trachéo-bronchiques et de nodules parenchymateux («amyloïdomes»), ainsi que de lésions cutanées. Le tropisme organique dépend fortement du type d'amyloïde.

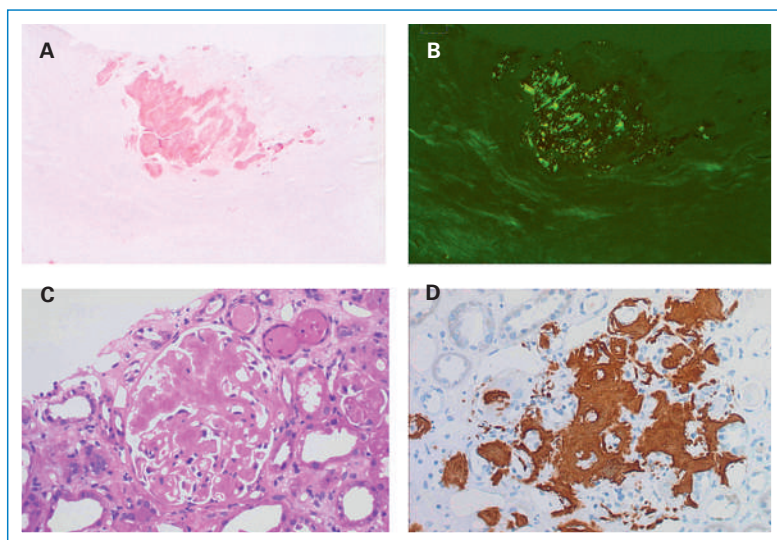
### Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques dont nous disposons aujourd'hui visent avant tout à réduire la production et donc la quantité de protéine pathogène. L'organisme doit

lui-même éliminer l'amyloïde déjà formée. D'intenses recherches sont menées actuellement pour essayer de trouver un moyen thérapeutique permettant de favoriser son élimination.

### Amyloïdose AL

Dans les pays développés, l'amyloïdose à chaînes légères (AL) est l'amyloïdose systémique la plus répandue. Elle fait suite à la production de fragments de chaînes légères d'immunoglobuline anormale, en règle générale par une population relativement restreinte de plasmocytes monoclonaux de la moelle osseuse (<10%), mais parfois aussi dans le cadre d'un myélome multiple manifeste ou de certains lymphomes non hodgkiniens (par ex. maladie de Waldenström ou lymphome lymphoplasmocytaire). Jusqu'à 75% des patients présentent un syndrome néphrotique au moment du diagnostic initial. Tous les organes à l'exception du système nerveux central peuvent néanmoins être atteints: une amyloïdose cardiaque est présente chez environ 75% des patients (voir aussi la fig. 2 pour le diagnostic). On pensera toujours à cette pathologie en présence d'un patient qui souffre de symptômes d'insuffisance cardiaque d'origine indéterminée et chez qui l'imagerie cardiaque (en général une échocardiographie) met en évidence une hypertrophie myocardique symétrique typique, associée à une dysfonction diastolique sévère à caractère restrictif. Une insuffisance cardiaque qui se développe sur une amyloïdose cardiaque est difficile à traiter; les inhibiteurs de l'ECA et les bêtabloquants ne sont habituellement que de peu de secours. Le traitement repose essentiellement sur les diurétiques, qui nécessitent cependant une titration prudente en raison de la sévérité de la dysfonction diastolique associée à une courbe pression/volume à pente très raide. Outre l'insuffisance cardiaque, des syncopes ou des morts subites d'origine cardiaque, ainsi que des accidents thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux – souvent associés à une fibrillation auriculaire – sont d'autres complications graves de l'amyloïdose cardiaque. 50% des patients présentent des dépôts d'amyloïde dans le foie, tandis qu'on trouve dans environ 15% des cas une neuropathie périphérique sensitivomotrice ou autonome rapidement



**Figure 1**

Démonstration de l'amyloïde dans les tissus.

- A** Coloration au rouge Congo: coloration rouge homogène de l'amyloïde dans les prélèvements de tissus mous.  
**B** Coloration au rouge Congo: dans les prélèvements de tissus mous, l'amyloïde est de couleur verte en lumière polarisée.  
**C** Biopsie rénale avec dépôts d'amyloïde déjà visibles à la coloration HE.  
**D** Biopsie rénale avec démonstration immunohistochimique de l'amyloïde AA (brun).

**Tableau 1**

Aperçu des principales formes d'amylose.

Forme	Protéine	Héréditaire	Manifestation principale (% patients)	Traitement	Remarques
Amylose AL	Chaînes courtes anormales (FLC)	non	Rein (75%), cœur (75%), foie (50%), PNS	Semblable au traitement du myélome multiple (but: réduction de la production de FLC)	Forme la plus fréquente dans les pays industrialisés
Amylose AA	Protéine A amyloïde sérique	non (sauf en cas de maladie inflammatoire héréditaire sous-jacente)	Rein (97%), foie, rate, tractus GI	Traitement de la maladie inflammatoire, par ex. blocage du TNF $\alpha$	Forme la plus fréquente dans les pays en voie de développement
Amylose ATTR	Transthyrétine mutée	oui	Cœur, PNS, (rein)	Transplantation du foie	Tafamidis et diflunisal dans les stades précoces
Amylose sénile	Transthyrétine de type sauvage	non	Cœur	Event. greffe cardiaque	Méconnues
Amylose associée à la dialyse	$\beta$ 2-microglobuline	non	Os, articulations	Utilisation de membranes de dialyse biocompatibles, chirurgical	Incidence en baisse

**Tableau 2**

Tableaux cliniques nécessitant la recherche active d'une amylose.

Protéinurie chez un non-diabétique
Symptômes d'insuffisance cardiaque d'origine indéterminée combinés avec des signes d'hypertrophie cardiaque et une dysfonction diastolique à l'échocardiographie
Hépatomégalie d'origine indéterminée
Neuropathie périphérique ou autonome
Tendance aux hémorragies péri-orbitaires (yeux de raton-laveur)
Macroglossie
Insuffisance rénale d'origine indéterminée

**Figure 2:** Manifestations cliniques de l'amylose.

- A** Hémorragie péri-orbitaire datant déjà d'un certain temps («yeux de raton-laveur») dans une amylose AL.
- B** Macroglossie dans une amylose AL avec empreintes latérales dues aux arcades dentaires.
- C** Image échocardiographique d'une amylose à l'image apicale des 4 chambres cardiaques. On peut observer quelques signes échocardiographiques classiques: hypertrophie symétrique des ventricules gauche et droit, d'aspect «granuleux», hypertrophie des deux oreillettes, feuillets valvulaires épaissis, discret épanchement péricardique.

progressive. Les hémorragies péri-orbitaires (yeux de rats-laveurs) faisant suite à des facteurs déclenchants inadéquats, tels qu'une manœuvre de Valsalva banale ou un frottement des yeux, et la macroglossie (fig. 2) sont certes typiques, mais ne se voient que dans <15% des cas. Le diagnostic se pose chez >80% des patients sur la base de biopsies de la graisse abdominale et de la moelle osseuse.

#### L'atteinte cardiaque détermine l'évolution clinique

L'évolution clinique est principalement déterminée par la présence ou l'absence d'une atteinte cardiaque, alors que l'atteinte rénale n'a qu'une faible signification pronostique. Actuellement, on utilise, pour tenter d'établir un pronostic, une série de modèles de calculs de risque qui s'appuyant sur la sévérité de la cardiopathie (troponine T et NT-proBNP) et sur la masse tumorale (différence entre la chaîne légère affectée et la chaîne légère

indemne). La chaîne légère « anormale » est celle qui est produite par la population cellulaire monoclonale. Dans une amyloïdose AL à chaînes légères lambda, la chaîne légère kappa est donc par définition la partie « indemne », alors que c'est la chaîne légère lambda qui est la partie « affectée ».

On définit quatre stades de la maladie avec une survie médiane des patients allant de huit ans au stade précoce à six mois au stade tardif (tableau 3 [↩](#)).

#### Traitement

Le principal objectif des stratégies thérapeutiques actuelles dans l'amyloïdose AL systémique est la réduction rapide de la production des chaînes légères. Comme cette intervention ne développe cependant ses effets qu'au bout d'un certain temps, il faut aussi protéger et soutenir au mieux les fonctions des organes cibles, tout en s'efforçant de limiter au maximum la toxicité des traitements.

Le contrôle thérapeutique de la cause première de l'amyloïdose AL, soit la production de chaînes légères par des plasmocytes monoclonaux, ressemble mais n'est pas identique au traitement du myélome multiple. Contrairement au myélome multiple, la rapidité de la réponse au traitement est primordiale en raison de l'importante toxicité des chaînes légères. Le traitement de l'amyloïdose AL est fortement personnalisé et dépend de l'âge, de l'atteinte cardiaque et de la toxicité. Aujourd'hui, le traitement est généralement basé sur l'inhibiteur du protéasome bortézomib combiné avec des corticostéroïdes et éventuellement des alkylants, tels que le mélfalhan et le cyclophosphamide. Des combinaisons avec des imides (lénalidomide, thalidomide) sont aussi utilisées, mais l'association simple de mélfalhan et d'un corticoïde s'est aussi avérée efficace. Les plasmocytes pathologiques de l'amyloïdose AL sont en règle générale plus sensibles aux substances thérapeutiques que ceux du myélome multiple. Le traitement comporte un monitoring des chaînes légères et des biomarqueurs cardiaques et doit être rapidement adapté lorsque les concentrations de chaînes légères ne chutent pas.

Il existe différents critères de consensus pour la réponse thérapeutique hématologique (tableau 4 [↩](#)), mais aussi cardiaque, rénale, hépatique et neuronale périphérique. On cherche chaque fois que possible de donner aux patients atteints d'amyloïdose AL un traitement à fortes doses de mélfalhan, suivi d'une greffe autologue de cellules souches. Cette approche donne de très bons résultats en termes de survie globale, en particulier chez les patients parvenant à une rémission hématologique complète sous traitement. En raison de l'augmentation de la mortalité associée à la thérapie, notamment chez les patients avec cardiopathie ou maladie du système neurovégétatif préexistante, il est important de procéder à une sélection soigneuse des patients qui nécessiteront par la suite une prise en charge multidisciplinaire si possible dans un centre spécialisé dans l'amyloïdose. La greffe autologue de cellules souches est la seule thérapie potentiellement curative, mais c'est aussi la technique la plus complexe et la plus encline aux effets indésirables. Malgré les progrès réalisés aujourd'hui sur le plan de la morbidité et de la mortalité

**Tableau 3**

Stades cliniques de l'amylose AL (d'après Kumar et al. J Clin Oncol. 2012;989–95).

Les critères sont définis de la manière suivante:

- Différence entre les chaînes légères anormales (monoclonales) et indemnes (dFLC)  $\geq 180$  mg/l,
- Troponine T (cTntT)  $\geq 0,025$  ng/ml,
- NT-ProBNP  $\geq 1,800$  pg/ml.

Nombre de critères	Stade	Part du collectif global	Survie médiane
0	I	25%	94,1 mois
1	II	27%	40,3 mois
2	III	25%	14,0 mois
3	IV	23%	5,8 mois

**Tableau 4**

Critères de consensus pour la réponse thérapeutique hématologique dans l'amylose AL (d'après Palladini, et al., J Clin Oncology. 2012. 4541–9.)

Réponse complète (CR)	– immunofixation négative dans le sérum et l'urine – rapport sérique normal des chaînes légères libres (kappa et lambda)
Réponse partielle très bonne (VGPR)	Diminution des dFLC à $<40$ mg/l
Réponse partielle (PR)	Diminution de $>50\%$ des dFLC
Absence de réponse (NR)	Diminution de $\leq 50\%$ des dFLC

dFLC= différence entre les concentrations sériques des chaînes légères anormales (monoclonales) et indemnes

grâce à des procédés de conditionnement intensifiés réduits, seuls des patients jeunes disposant encore de fonctions organiques intactes entre en ligne de compte pour cette thérapie.

## Amyloïdose AA

L'amyloïdose AA apparaît à la suite d'un état inflammatoire chronique. Il s'agit de la forme d'amylose systémique la plus répandue dans les pays en voie de développement. L'inflammation chronique au niveau du foie conduit à une production durablement augmentée de protéine d'amyloïde sérique A (SAA). Chez certains de ces patients la protéine SAA est transformée en fibrilles d'AA, à l'origine des lésions dans les organes cibles.

### Les reins sont des cibles privilégiées

La principale manifestation clinique de l'amyloïdose AA est rénale et plus de 97% des sujets touchés présentent déjà un trouble de la fonction rénale avec protéinurie au moment du diagnostic. Chez 50% des patients, on trouve un syndrome néphrotique significatif et chez 10% une insuffisance rénale terminale. Le tractus gastro-intestinal, le foie et la rate sont aussi exposés, la dernière nommée étant pratiquement toujours atteinte. Les troubles importants de la fonction hépatique et les cas de malabsorption gastro-intestinale ne se rencontrent cependant qu'à des stades très avancés de la maladie. L'atteinte cardiaque est rare.

### Maladies inflammatoires chroniques et maladies congénitales

Les processus inflammatoires chroniques (par ex. polyarthrite rhumatoïde), les maladies inflammatoires chro-

niques intestinales (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), les infections chroniques (par ex. tuberculose) et les maladies auto-inflammatoires héréditaires (par ex. fièvre méditerranéenne familiale) sont classiquement associés à l'amyloïdose AA.

L'amylose AA survient le plus souvent chez des patients souffrant d'états inflammatoires présents depuis des décennies, mais des évolutions plus rapides ont aussi été décrites. Il faut souligner que la cause sous-jacente reste indéterminée dans près de 10% des cas.

L'amylose AA n'est pas héréditaire et on ne connaît pas de mutation favorisant la formation des fibrilles. Il existe néanmoins des maladies héréditaires susceptibles de conduire à une amylose AA. Il s'agit des maladies auto-inflammatoires héréditaires, dont la plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), qui touche essentiellement des personnes habitant le pourtour méditerranéen oriental et qui se manifeste par des épisodes fébriles récurrents sans agent déclenchant identifiable. Cette affection est due à des mutations du gène MEFV (Mediterranean Fever). La transmission héréditaire est autosomique récessive et on a pu déterminer à ce jour plus d'une centaine de mutations. Le traitement de base repose sur la colchicine. Une autre maladie causale est le TRAPS (Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome) caractérisé par des mutations du gène TNFRSF1A, dont l'hérédité est autosomique dominante et qui se manifeste souvent avant l'âge de quatre ans, même si les premières manifestations ne surviennent parfois qu'à l'âge adulte. Les CAPS (Cryopyrin associated periodic syndromes), qui se déclarent souvent dès la petite enfance, le plus souvent chez des nourrissons, sont d'autres pathologies pédiatriques dues à des mutations du gène NLRP3/CIAS1, dont la transmission est autosomique dominante et qui sont accessibles à un blocage de l'IL-1. On connaît par ailleurs toute une série d'autres syndromes auto-inflammatoires.

### Thérapie: le traitement de la maladie de base

Dans l'amyloïdose AA, le pilier de la thérapie est le traitement aussi systématique que possible de la maladie de base. Il vise à réduire au plus vite les concentrations sériques de SAA, un critère déterminant pour le pronostic de la maladie. Les modalités thérapeutiques précises dépendent donc de la maladie de base et doivent s'appuyer sur des contrôles répétés des paramètres inflammatoires, idéalement des SAA eux-mêmes ou, à défaut, de la protéine C-réactive (CRP). Dans la polyarthrite rhumatoïde, les progrès réalisés dans ces différentes options thérapeutiques ont ouvert la porte à de nouveaux traitements biologiques, parmi lesquels les anti-TNF-alpha ou les CD20, qui permettent souvent de contrôler de manière efficace l'activité inflammatoire.

Au-delà du traitement de la maladie inflammatoire sous-jacente, la greffe rénale représente le traitement de choix chez les patients en insuffisance rénale chronique sévère. Une déposition d'amyloïde dans le rein greffé est rare, probablement aussi grâce à l'action anti-inflammatoire de l'immunosuppression post-transplantation. Chez les patients souffrant de la fièvre méditerranéenne familiale, on envisagera un nouveau traitement de colchicine post-greffe.


Comme les options thérapeutiques se sont grandement améliorées ces dernières années chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique, on peut légitimement espérer un recul de l'incidence des cas d'amyloïdose AA.

### Amyloïdoses héréditaires

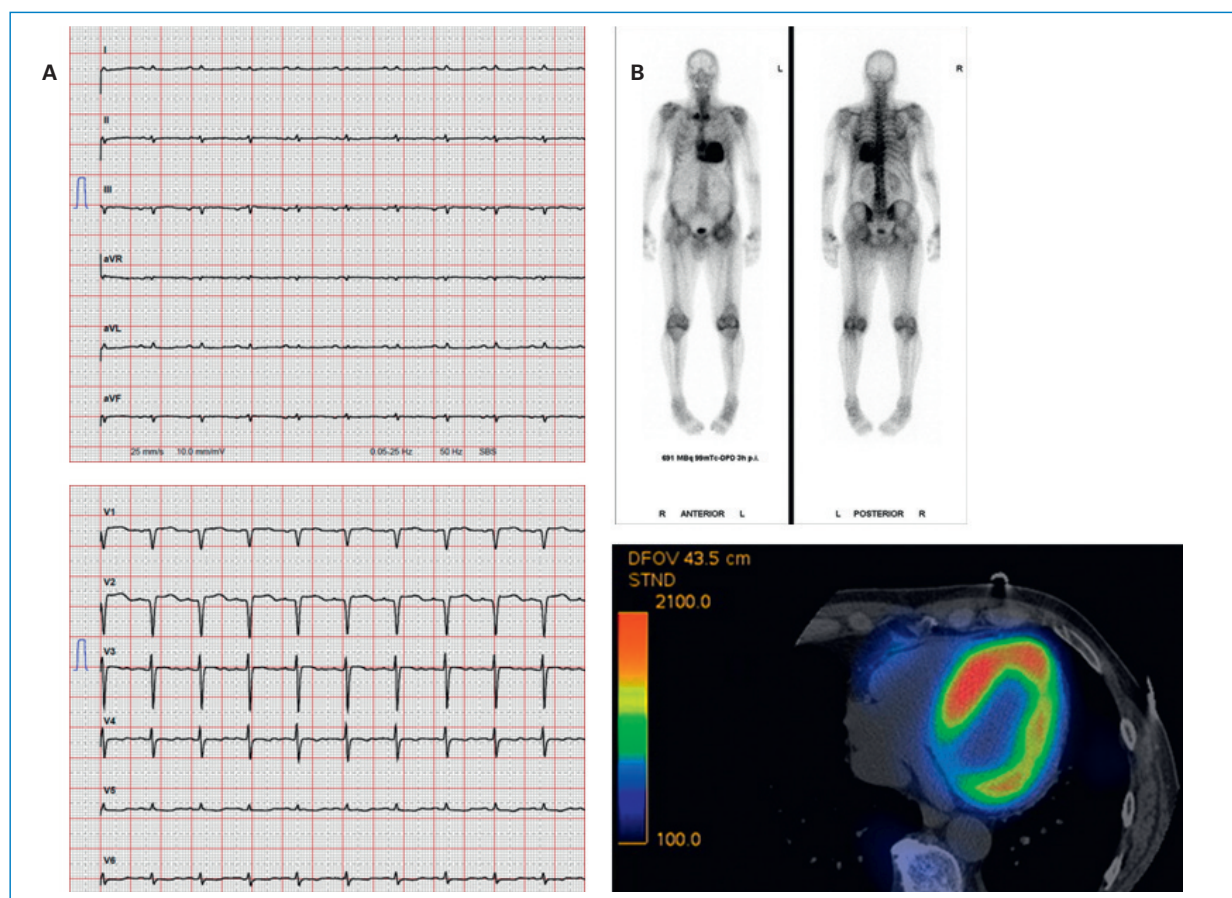
Les différentes formes d'amyloïdoses héréditaires ont en commun des mutations du gène à l'origine de la maladie, entraînant des anomalies de la configuration spatiale des protéines qui se déposent dans les tissus. L'hérédité est autosomique dominante.

#### Amylose ATTR

L'amylose ATTR (transthyréline amyloïdogène) est la forme héréditaire la plus fréquente des amyloses systémiques. Elle se développe à la suite de mutations du gène transthyréline, qui entraînent une instabilité de la structure tétramérique de la protéine. La transthyréline est une protéine de transport des hormones thyroïdiennes (thyroxine) et du rétinol, synthétisée principalement dans le foie. On a entre-temps identifié plus de 100 mutations du gène de la transthyréline, l'hérédité étant

autosomique dominante, tandis que la pénétrance et les manifestations cliniques étant très variables. Il existe des régions du monde où l'incidence de l'amylose ATTR est supérieure à la norme ; il s'agit notamment du Japon, de la Suède et du Portugal, alors que la maladie est très rare dans la majorité des autres pays (incidence 0,1 à 2 par million d'habitants et par an). Les formes cliniques les plus connues sont la neuropathie amyloïde familiale (FAP), marquée par une neuropathie clinique prédominante et une atteinte cardiaque, une participation rénale dans 10% des cas et un pic précoce entre les âges de 30 à 50 ans, et la cardiopathie amyloïde familiale (FAC), caractérisée par une transthyréline pathologique avec tropisme presque exclusivement cardiaque et qui ne se manifeste en général cliniquement qu'après l'âge de 60 ans. Un syndrome du tunnel carpien précède ici la cardiopathie. La scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD dispose d'une excellente sensibilité pour les dépôts cardiaques d'amyloïde transthyréline et complète avantageusement le diagnostic histologique (fig. 3 .

Les traitements médicamenteux peuvent peut-être modifier le devenir de la maladie aux stades précoces (stade I) de la FAP. Deux substances, le tafamidis et le diflunisal, ont une action stabilisatrice sur le tétramère et ont fait l'objet d'études cliniques multicentriques



**Figure 3:** Diagnostic de l'amylose cardiaque.

- A** ECG d'une patiente de 63 ans atteinte d'amylose AL: microvoltage dans les dérivations des membres et retard de progression du R et signes d'augmentation de la masse ventriculaire (hypertrophie septale) dans les dérivations précordiales.
- B** La scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD chez un patient de 67 ans atteint d'amylose à transthyréline montre un net enrichissement du DPD dans le myocarde.
- C** Le SPECT/CT cardiaque au  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD met clairement en évidence chez ce patient de 67 ans atteint d'amylose à transthyréline un enrichissement relativement homogène, à prédominance septale, du DPD dans le myocarde.

prospectives et contrôlées par placebo. Aucune de ces indications n'est enregistrée pour l'instant en Suisse pour les deux substances.

Le traitement dit siRNA est une autre option thérapeutique intéressante se trouvant au stade des essais de phase I. Il consiste à donner du *small interfering RNA* (siRNA) dans des nanoparticules lipidiques, qui diminuent la production de transthyréline en interférant avec l'ARNm. Ces molécules, qui portent les noms d'ALN-TTR01 et ALN-TTR02, ne sont testées à l'heure actuelle que dans le cadre de grandes études cliniques.

#### Autres amyloïdoses systémiques héréditaires

L'amyloïdose AFib, les amyloïdoses associées à l'apo-lipoprotéine A-I/A-II et l'amyloïdose associée au lysozyme sont d'autres formes d'amyloïdose systémique héréditaire. Les manifestations cliniques varient et comprennent souvent les signes d'une atteinte rénale ; il s'agit globalement de maladies extrêmement rares (prévalence inférieure à un sur un million).

En l'absence de traitement, l'amyloïdose héréditaire ATTR évolue vers le décès en l'espace de 5 à 15 ans, alors que les amyloïdoses systémiques héréditaires non neuropathiques connaissent une évolution plus bénigne. Dans le traitement des stades avancés, on dispose, en fonction du site de production de la protéine, de l'option de la thérapie dite «génique chirurgicale» par greffe du foie. Elle s'utilise notamment dans les amyloïdoses ATTR et AFib.

#### Autres amyloïdoses systémiques

L'amyloïdose dite sénile est caractérisée par des dépôts, principalement dans le myocarde, d'amyloïde de transthyréline de type sauvage (ATTRwt). Elle n'est pas transmise sur le mode héréditaire. Les symptômes cliniques surviennent en général à partir de l'âge de 70 ans sous la forme d'une insuffisance cardiaque. Les données des autopsies suggèrent que les amyloses séniles ont globalement tendance à être sous-diagnostiquées. Une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS), qui coexiste souvent à l'âge avancé, peut en outre faire suspecter à tort un diagnostic d'amyloïdose AL, raison pour laquelle une biopsie tissulaire est dans tous les cas incontournable pour assurer le diagnostic. Comme il existe aussi des dépôts systémiques d'amyloïde dans l'amylose de transthyréline cardiaque «isolée», il n'est pas forcément nécessaire dans tous les cas de confirmer le diagnostic par une biopsie du myocarde. Comme déjà évoqué, la scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-DPD offre une excellente sensibilité pour les dépôts cardiaques d'amyloïde de transthyréline (fig. 3).

Mise à part la transplantation cardiaque, les alternatives pharmacologiques disponibles dans l'amyloïdose sénile se limitent actuellement au traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque.

L'amyloïdose associée à la dialyse est la conséquence du dépôt d'amas de  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2m). La  $\beta$ 2-microglobuline est la chaîne légère sans liaison covalente des molécules de classe I du *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Le catabolisme de la  $\beta$ 2m dissociée des molécules de classe I MHC passe principalement

par le tubule proximal du rein. La concentration sérique de  $\beta$ 2m est nettement augmentée chez les patients en insuffisance rénale chronique. Cette accumulation de  $\beta$ 2m peut induire, avec d'autres facteurs déclenchants pas encore complètement élucidés, la formation d'amyloïde. Cette forme d'amyloïdose occasionne surtout des lésions ostéo-articulaires sévères. L'amyloïdose associée à la dialyse est devenue une rareté grâce aux progrès considérables réalisés avec les techniques modernes.

#### Perspectives

Les nouveaux mécanismes d'inhibition de la synthèse de la protéine précurseur de l'amyloïde, tels que discutés au chapitre de l'amylose ATTR, devraient se frayer dans les années à venir un chemin vers les applications cliniques et prévenir la formation de fibrilles à partir de la protéine déjà existante. L'une des stratégies est l'inhibition compétitive de la liaison des protéines mal conformées sur certains constituants de la matrice extracellulaire: l'éprodisate, un analogue des glycosaminoglycanes, est testé à l'heure actuelle chez des patients avec amyloïdose AA dans le cadre d'essais de phase III. Le traitement des amyloïdoses est confronté à un obstacle majeur : malgré les stratégies très efficaces de l'inhibition de la néoformation d'amyloïde, les organes sont déjà les sièges de lésions irréversibles dues aux dépôts d'amyloïde déjà présents, si bien qu'on ne peut plus espérer qu'un freinage du processus de déposition. Le principal objectif thérapeutique consiste donc à trouver un moyen pour dégrader l'amyloïde déjà existante. Une substance connue depuis longtemps, la doxycycline, fait actuellement l'objet d'études dans cette optique.

Le pentamère P-amyloïde sérique (SAP) est une molécule qui pourrait constituer une cible très attractive, car elle établit des liaisons stabilisatrices avec tous les types d'amyloïde dont elle freine la dégradation protéolytique. Le dérivé de proline CPHPC fixe, en tant que molécule symétrique, deux molécules AP (sous-unités de SAP) et bloque ainsi leur liaison avec l'amyloïde avec pour effet une inhibition de la dégradation protéolytique. Cette substance est en phase de développement clinique précoce, tout comme certains anticorps monoclonaux dirigés contre l'amyloïde.

#### Correspondance:

Amyloïdose-Netzwerk Zürich  
UniversitätsSpital Zürich  
z.H. Bernhard Gerber  
Klinik für Hämatologie  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[bernhard.gerber\[at\]usz.ch](mailto:bernhard.gerber[at]usz.ch)  
[www.haematologie.usz.ch](http://www.haematologie.usz.ch)

#### Références

- <http://www.haematologie.usz.ch/HealthProfessionalsNew/amyloïdose-netzwerk/Seiten/default.aspx>.
- Gilmore and Hawkins, Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis, *Nature Reviews Nephrology*, October 2013.
- Blancas-Mejia and Ramirez-Alvarado, Systemic Amyloidosis, *Annual Review of Biochemistry*, Februar 2013.
- Pepys et al., Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*, May 2002.