

# Quoi de neuf pour l'amylose AL?

Dr méd. Michele Zoppi

Spitalnetz Bern

Le terme «amylose» désigne un groupe de maladies qui sont causées par l'accumulation de chaînes de protéines mal repliées. Pour des raisons historiques, ces dépôts sont dits «amyloïdes» car ils peuvent être colorés au rouge Congo.

## Introduction

Grâce à la spectrométrie de masse, plusieurs dizaines de protéines différentes ont pu être identifiées. Les dépôts peuvent survenir de manière localisée (par ex. dans la maladie d'Alzheimer) ou systémique, le tableau clinique dépendant alors de l'organe cible principalement touché (rein, foie, cœur, système nerveux, etc.). Plus de trois quarts des amyloses résultent du dépôt de chaînes légères d'immunoglobulines et sont induites par un clone plasmocytaire (souvent relativement petit) (amylose AL). Il convient d'en différencier des formes nettement plus rares d'amylose, pour partie congénitales et pour partie résultant de processus inflammatoires prolongés (amylose AA), car celles-ci nécessitent une approche thérapeutique différente, même si les tableaux cliniques peuvent se recouper.

## L'amylose AL

L'amylose AL – la forme la plus fréquente dans les pays où le niveau de vie est élevé – est une maladie rare. Son incidence est estimée à 0,9/100 000 par an. Toutefois, étant donné que les symptômes sont peu spécifiques, il existe probablement un grand nombre de cas de maladies non détectées ou détectées trop tardivement. Aussi longtemps qu'aucun traitement de l'amylose AL n'était possible ou que celui-ci était associé à des effets indésirables considérables pour un succès limité, la pose du diagnostic, même précoce, n'était pas d'une grande pertinence clinique. Le contexte a fondamentalement changé au cours des dernières années, depuis que des traitements efficaces et bien tolérés sont disponibles, permettant d'améliorer de manière remarquable la qualité de vie et la durée de vie des patients [1].

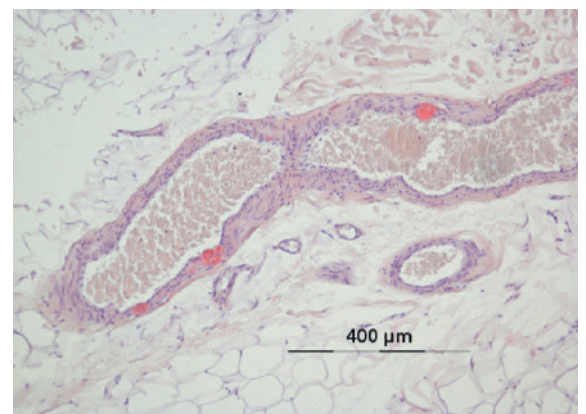
## Diagnostic

L'essentiel est d'y penser. Cette affection rare doit tout particulièrement être envisagée face à une cardiomyopathie restrictive infiltrative, à un syndrome néphrotique, à une malabsorption ou à une neuropathie autonome. Le diagnostic de suspicion peut être posé par

détermination des chaînes légères libres dans le sérum et par immunofixation dans le sérum et l'urine, ainsi que par mise en évidence des dépôts amyloïdes dans les tissus (fig. 1). L'examen biopsique de la moelle osseuse permet d'estimer le degré d'infiltration plasmocytaire et parfois aussi d'identifier les dépôts amyloïdes à la même occasion. Les dépôts amyloïdes peuvent être mis en évidence avec une sensibilité élevée, de plus de 80%, dans un échantillon de tissu adipeux abdominal obtenu par biopsie ou aspiration; alternativement, il est également possible de réaliser des biopsies des glandes salivaires ou du rectum. Parfois, une biopsie de l'organe atteint (cœur, reins, foie) est inévitable, mais il faut alors s'attendre à un risque accru de complications hémorragiques.

## Pronostic

Le pronostic dépend du type et de l'ampleur de l'atteinte de l'organe cible et il est très variable. Il existe différents schémas de stadification, les plus utilisés étant ceux de la Mayo Clinic, qui se basent sur la mesure du peptide natriurétique NT-proBNP, de la troponine cardiaque (cTnT) et de la quantité de chaînes légères libres (dFLC) (tab. 1) [2].



**Figure 1:** Echantillon de tissu adipeux abdominal prélevé par aspiration (coloration au rouge Congo). Les dépôts amyloïdes dans le vaisseau sont bien visibles (la monoclonalité n'est toutefois pas prouvée dans le cas présent).



Michele Zoppi

**Tableau 1:** Le schéma de stadification de la Mayo Clinic.

Marqueur	Stade	Survie moyenne
NT-proBNP >1800 ng/l	I : Aucun marqueur augmenté	94 mois
cTnT >0,025 ng/ml	II : Un marqueur augmenté	40 mois
dFLC >180 mg/l	III: Deux marqueurs augmentés	14 mois
	IV: Trois marqueurs augmentés	6 mois

L'ampleur de l'atteinte cardiaque a l'impact le plus déterminant sur la survie. Il est possible de s'en faire une idée par échocardiographie et électrocardiographie («low voltage»), et l'imagerie par résonance magnétique permet aujourd'hui d'apprécier de manière relativement fiable l'atteinte cardiaque, de sorte qu'une biopsie du myocarde n'est plus nécessaire dans bon nombre de cas. L'atteinte rénale, quant à elle, influence avant tout la qualité de vie. En fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de la sévérité de la protéinurie, le risque de dialyse s'accroît, ce qui n'influence toutefois pas considérablement l'espérance de vie.

### Traitement

L'initiation rapide d'un traitement efficace a un impact déterminant sur la survie. Le traitement repose depuis toujours sur les schémas thérapeutiques qui ont été développés pour le myélome multiple. Toutefois, probablement en raison de la rareté de l'amylose, seules de rares études contrôlées portant sur cette affection ont été réalisées et aucune étude randomisée prospective n'est disponible à ce jour.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec un traitement d'induction, suivi d'une thérapie à haute dose, avec greffe autologue de cellules souches. Néanmoins, bon nombre de patients ne sont pas éligibles pour cette forme de traitement intensive. Toutefois, même chez

les patients non traités par thérapie à haute dose, l'introduction de nouveaux agents chimio thérapeutiques hautement efficaces (inhibiteurs du protéasome, imides), associés à la dexaméthasone à haute dose et/ou à des agents alkylants plus anciens (cyclophosphamide, melphalan) a permis d'obtenir des succès réjouissants, avec des rémissions prolongées et une amélioration considérable à la fois de la qualité de vie et de la survie.

Il est en outre permis d'espérer que des résultats encore plus optimaux pourront être obtenus avec les nouveaux traitements qui sont dirigés contre les chaînes légères libres (contrairement aux traitements existants, qui visent à réduire le clone plasmocytaire).

Bien que le traitement soit loin d'être efficace dans tous les cas, la pose précoce du diagnostic et l'initiation rapide d'un traitement permettent d'influencer favorablement le pronostic des patients atteints de cette affection rare qui, en l'absence de traitement, altère fortement la qualité de vie et est grevée d'une évolution rapidement fatale. Par conséquent, il est fondamental de songer précocement à l'amylose et d'initier rapidement un traitement intensif.

### Remerciements

Nous remercions chaleureusement le Dr Matthias Weiss pour la relecture critique du manuscrit, ainsi que l'Institut Pathologie Länggasse de Berne (Dr C. Egger et M. M. von Gunten) pour la mise à disposition de la figure.

### Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

- 1 Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016;128:159–68.
- 2 Kumar S, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989–95.

Correspondance:  
Dr méd. Michele Zoppi  
Spitalnetz Bern  
Morillonstrasse 77  
CH-3007 Bern  
mzoppi[at]bluwin.ch