**AMYLOSE**

****I. Définition****

**C’est une maladie de surcharge héréditaire ou acquise définie par la présence de dépôts extracellulaires (dans le milieu interstitiel) d’une protéine anormale dite « amyloïde ».**

**Leur forme est le plus souvent diffuse et l’évolution sévère.**

**La classification de la maladie se fait en fonction:**

**\_Origine héréditaire / acquise.**

**\_Organes atteints, signes cliniques.**

**\_Nature de la protéine amyloïde en cause.**

**L’amylose, quelle que soit sa nature, est une substance protéique :**

**\_Anhiste (sans structure particulière), extra-cellulaire, amorphe (sans noyau)**

**\_Eosinophile (rose)**

**\_Colorée en rouge par le rouge Congo.**

**\_Dichroïque (jaune vert) en lumière polarisée.**

**Leur structure fibrillaire est visible en microscopie électronique, et pour ce qui concerne sa structure chimique, elle est complexe et variable.**

**Ce sont les dépôts protéiques présents dans différents tissus qui sont responsables des symptômes :**

**\_Formes localisées.**

**\_Formes diffuses.**

****II. Historique****

**1842 : décrite par Rokitanski, et considérée comme dépôts graisseux.**

**1854 : terme d’amyloïdose (« qui ressemble à du sucre) introduit par Virchow, pendant qu’il s’agissait d’une substance analogue à l’amidon.**

**1859 : nature protéique des dépôts démontrée par Friedreich.**

**1953: Cohen et Calkins identifient la structure fibrillaire de l’amylose.**

**Il existe actuellement 21 protéines amyloïdes décrites.**

****III. Structure des différentes protéines amyloïdes****

**La structure biochimique de toutes les protéines amyloïdes est caractérisée par la présence :**

**\_Du composant P (protéine analogue de la CRP, entrant dans la composition des membranes basales cutanées et glomérulaires).**

**\_De protéoglycanes et de glycosaminoglycanes. (dépôt protéique et non pas glucidique)**

**\_D’apolipoprotéine E.**

**\_D’un facteur stimulant la formation d’amylose (Amyloid Enhancing Factor, AEF).**

**\_D’une protéine précurseur fibrillaire qui caractérise chaque type d’amylose (constitue 85% de la protéine amyloïde)**

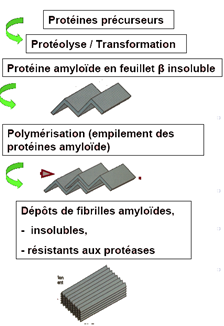
**Toutes les protéines amyloïdes sont caractérisées par :**

**\_Un aspect fibrillaire en microscopie électronique avec des fibrilles enchevêtrées « en paquet d’épingle » mesurant environ 10nm de diamètre.**

**\_Une conformation spatiale en feuillet β plissé par diffraction aux rayons X. D’où le terme de β-fibrillose utilisé par Glenner pour les caractériser (mais cette nouvelle dénomination n’a pas été gardée car peu appréciée).**

****IV. Physiopathologie****

**Elle est encore mal connue.**

1. **Elle consiste d’abord en un excès de protéines précurseurs :**

**\_Protéine normale :**

**par hyperproduction.**

**par réduction de la dégradation.**

**\_Protéine anormale (mutation).**

1. **Protéolyse sous l’action d’enzymes protéolytiques locales ou macrophagiques (dégradation en petits fragments), qui modifie la conformation et acquérant une structure en feuillet β.**
2. **Polymérisation en feuillets β plissés avec incorporation d’autres constituants (composant P, glycanes).**
3. **Formation des fibrilles amyloïdes :**

**\_Insoluble.**

**\_Résistantes à protéolyse.**

**Le milieu extracellulaire joue un rôle important car il :**

**\_Diminue l’activité protéolytique.**

**\_Tolérance des protéines amyloïdes.**

****V. Pathogénie****

**On observe une accumulation dans l’espace extracellulaire de la protéine amyloïde insoluble.**

**Celle-ci va gêner les échanges cellulaires (apport de nutriments, d’O2) et ainsi**

**\_Entrainer une atrophie des cellules fonctionnelles.**

**\_Etre responsables des dommages dans la structure est la fonction des organes lésés.**

**\_Etre responsables des symptômes.**

****VI. Manifestations cliniques +++****

**Les amyloses sont le plus souvent généralisées ou diffuses ! Ainsi pratiquement tous les organes peuvent être atteints.**

**On peut noter comme éléments cliniques :**

**\_Altération de l’état général, asthénie.**

**\_Reins : syndrome néphrotique, insuffisance rénale.**

**\_Cœur : cardiopathie hypertrophique, insuffisance cardiaque gauche, droite et globale.**

**\_Tube digestif : diarrhée, malabsorption.**

**\_Nerfs : polyneuropathies (sensitives puis motrices, hypotension artérielle orthostatique).**

**\_Glandes salivaires : hypertrophie.**

**\_Muscle : hypertrophie musculaire, notamment linguale (macroglossie).**

**\_Foie : hépatomégalie, cholestase.**

**\_Cerveau (amylose cérébrale) : démence, AVC hémorragique. Rentre dans le cadre de la maladie d’Alzheimer.**

**\_Synoviale, articulaire : syndrome du canal carpien, arthropathies.**

**\_Larynx, poumon : dyspnée, syndrome interstitiel.**

**\_Peau : pétéchies, hémorragies sous-cutanées des paupières.**

****VII. Incidence de l’amylose****

**Elle est difficile à évaluer.**

**Maladie rare ou sous diagnostiquée ?**

**\_8,9 nouveaux cas/millions d’habitants/an (USA, Minnesota).**

**\_11,3 nouveaux cas/million d’habitants/an (France, rennes).**

**\_Serait responsable de 500 décès/an (Angleterre).**

**\_0,7 (Hambourg, Allemagne) à 1,5% des autopsies(Russie, Léningrad).**

**\_15% des malades ayant un myélome.**

**\_5 à 20% des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde.**

**\_<1% des maladies de Crohn.**

**\_Dans une série anatomopathologique de 81 cas : 98% des diagnostics d’amylose portés par le pathologiste, la maladie étant suspectée par le clinicien.**

**Formes localisées : 10 à 25% des cas (vésicule séminale, sphère ORL, thyroïde, voies urinaires...).**

**Formes héréditaires 5% à 10% des cas.**

****VIII. Classification maladie amyloïde****

**On classe les maladies en fonction**

**\_Localisation: organe(s) atteint(s) ou systémique**

**\_Origine : héréditaire ou acquise (primitive ou secondaire)**

**\_Nature de la protéine amyloïde**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Protéine amyloïde** | **Précurseur** | **Localisation** | **Type** | **Atteinte** |
| **AL** | **Chaine légère d’Ig** | **Systématique ou localisée** | **Acquise** | **Amylose primitive** |
| **AA**  **Beta2M**  **ATTR** | **Serum amyloïd A**  **B2-microglobuline**  **tranthyrétine** | **Systématique**  **Systématique**  **Systématique** | **Acquise**  **Acquise**  **Acquise Héréditaire** | **Amylose secondaire**  **Hémodialyse**  **Amylose sénile** |

**Les autres protéines amyloïdes sur diapo du prof ne sont pas à connaitre pour l’examen !**

## **1. Amyloses systémiques généralisées +++**

**Elles correspondent à des dépôts au niveau du foie, la rate, les reins, les surrénales, le tube digestif.**

**Amylose AL :**

**\_Amylose acquise.**

**\_Protéine précurseur : chaines légères d’Ig.**

**\_Secondaire à un myélome (prolifération plasmocytaire), maladie de Waldenström (prolifération lympho-plasmocytaire) ou à une sécrétion anormale d’Ig monoclonales.**

**Amylose AA :**

**\_Amylose acquise.**

**\_Protéine précurseur SAA (sérum amyloid A).**

**\_Secondaire à une maladie inflammatoire ou long cours : polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, dilatation des bronches, ostéite chronique, maladie de Crohn, maladie de Hodgkin.**

## **2. Amyloses systémiques**

**Amyloses familiales héréditaires**

**\_Amylose finlandaise ou finnoise :**

**Héréditaire.**

**Protéine précurseur : Gelsoline.**

**Atteinte cornéenne.**

**\_Maladie périodique :**

**Héréditaire (population pourtour méditérannéen).**

**Protéine précurseur AA.**

**Atteinte abdominale et rénale.**

**\_Amylose rénale familiale (amylose d’Ostertag) :**

**Protéine précurseur : transthyrétine mutée.**

**Atteinte nerveuse : polyneuropathie.**

**\_Amylose portugaise :**

**Protéine précurseur: ApoA1, fibrinogène, lysozyme.**

**Atteinte rénale**

**Amylose des hémodialysés +++**

**Amylose acquise**

**Protéine précurseur: β2 microglobuline.**

**Localisations préférentielles synoviales et tendons.**

## **3. Amyloses localisées +++**

**Aspect pseudo-tumoral : thyroïde, larynx, poumon, peau, vessie, etc.**

**Amylose sénile :**

**Amylose acquise.**

**Protéine précurseur : transthyrétine.**

**Atteinte préférentielle cardiaque.**

**Amylose cérébrale :**

**Acquise : vieillissement, maladie d’Alzheimer.**

**Protéine précurseur : fragment βA4 de la protéine APP.**

**Atteinte paroi des vaisseaux cérébraux et plaques séniles**

**Stroma des cancers : cancer médullaire de la thyroïde (précurseur : thyrocalcitonine), insulinome pancréatique (précurseur : insuline).**

****IX. Diagnostic de l’amylose +++****

**Le diagnostic clinique est difficile (protéiforme).**

**De plus, il n’existe pas de marqueur biologique spécifique !**

**Le diagnostic repose encore actuellement sur l’analyse anatomo-pathologique d’un prélèvement tissulaire (biopsie, pièce opératoire, autopsie) :**

**\_Orienté par suspicion clinique.**

**\_Découverte fortuite (2% des cas dans série de Röcken).**

## **1. Pathologiste et amylose**

**Leur rôle est de :**

**\_Poser ou confirmer le diagnostic d’amylose.**

**\_Déterminer le type de l’amylose (intérêt pronostic et thérapeutique)**

## **2. Diagnostic anatomo-pathologique**

**Coloration standard (HES) :**

**\_Dépôts protéique éosinophiles, fibrillaires, amorphes.**

**\_Parfois difficile à mettre en évidence :**

**Si dépôts peu abondants.**

**Si le pathologiste n’a pas d’orientation diagnostique et ne les rechercher par spécifiquement.**

**\_Intérêt des techniques complémentaires histochimiques et immunohistochimiques pour affirmer le diagnostic.**

**Coloration histochimique : ROUGE CONGO**

**\_Bennhold en 1922.**

**\_Amylose colorée en rouge-groseille (non spécifique, fibres collagène, élastique).**

**\_Propriétés tinctoriale en rapport avec la structure en feuille β.**

**\_Alignement du colorant en parallèle sur les fibrilles amyloïdes  biréfringence vert pomme en lumière puis jaune (dichroïsme).**

**\_Autres colorations pouvant être utilisées (moins spécifiques, mais dépend des habitudes de chaque pathologiste).**

**En rouge au PAS (mycopolysaccharides neutres).**

**En rouge Cristal violet (métachromasie due à la présence de mycopolysaccharides acides).**

**Thioflavine (fluorescence vert-jaune sous lampe UV).**

## **3. Typage**

**Par technique histochimique (technique de Wright) :**

**\_Oxydation par le permanganate de potassium avant le rouge Congo.**

**\_Amylose permanganate sensible (devient RC-, biréfringence-) : amylose AA ou β2microglobuline.**

**\_Amylose permanganate résistante (RC+, biréfringence +): amylose AL ou TTR.**

**Par technique immunohistochimique avec anticorps dirigés contre certaines protéines précurseurs :**

**\_Ac anti-SAA (biopsie fixée au formol, incluse en paraffine).**

**\_Ac anti-chaînes légères kappa et lambda (biopsie fixée au formol, incluse en paraffine).**

**\_Ac anti-β2microglobuline (biopsie fixée au formol, incluse en paraffine).**

**\_Ac anti-transthyrétine (biopsie congelée).**

**\_Ac anti-lysozyme, ac anti-gelsoline (laboratoires spécialisées, biopsies congelées le plus souvent).**

**Techniques biochimiques :**

**\_Electrophorèse des protéines avec western-blot : possible à partir des prélèvements inclus en paraffine.**

**\_Spectrométrie de masse.**

**Techniques moléculaires :**

**\_Amylose héréditaire, diagnostic de mutation génomique (à partir des lymphocytes du sang circulant).**

**\_Diagnostic prénatal possible dans formes sévères de neuropathie amyloïde type portugaise.**

## **4. Difficultés diagnostic pour le pathologiste ---**

**Dépôts amyloïdes peu abondants, non vus à la coloration standard HPS.**

**Coloration non spécifique par le rouge Congo (fibres élastiques, collagène, etc.).**

**Polarisation spontanée des fibres collagène pouvant gêner l’interprétation.**

**Immunohistochimie d’interprétation parfois difficile :**

**\_Bruit de fond avec marquage non spécifique).**

**\_Marquage de l’amylose par plusieurs anticorps (15% des cas dans la série de Röcken).**

## **5. Biopsies pour le diagnostic**

**Ne pas retenir les sensibilités et les spécificités.**

**Biopsies de glandes salivaires accessoires (sensibilité 85%).**

**Biopsie rectale (sensibilité 75 à 85%, biopsie gastrique aurait même performance, mais faut que la sous-muqueuse soit présent ++).**

**Biopsie aspiration de graisse abdominale (sensibilité 57 à 95%). Ça ne se fait plus trop.**

**Biopsies spécifiques d’organe : en fonction des symptômes que présente le patient, qu’on réserve quand on n’a pas réussi à faire le diagnostic autrement.**

**\_Biopsie rénale (risque hémorragique, non contributive dans 10% des cas).**

**\_Biopsie hépatique (risque hémorragique).  
 \_Biopsie neuromusculaire (douleur ++).**

**\_Biopsie cutanée.**

**\_Biopsie endo-myocardique.**

**\_Biopsie ostéo-médullaire (dans plus de 50 à 60% des cas).**

****X. Traitement****

**Il n’existe pas de traitement spécifique (pas encore de thérapie ciblée, pas d’anticorps anti-protéine amyloïde). On essaye de traiter la maladie causale quand c’est une amylose secondaire.**

**Traitement symptomatique :**

**\_Insuffisance rénale : dialyse, transplantation.**

**\_Insuffisance cardiaque.**

**Maladie périodique : colchicine.**

**Amylose AL :**

**\_permet de réduire la production de l’Ig monoclonale.**

**\_Chimiothérapies (parfois proposée dans un autre type de maladie amyloïde), autogreffe de moelle.**

**Amylose AA :**

**\_permet de réduire la production de protéine SAA.**

**\_Traitement de l’inflammation sous-jacente.**

**Amylose liée à transthyrétine :**

**\_C’est une protéine produite par le foie.**

**\_Transplantation hépatique parfois.**

****XI. Conclusion****

**C’est une pathologie probablement sous diagnostiquée, que ce soit par le clinicien et par le pathologiste.**

**Pour le diagnostic on va pouvoir procéder aux biopsies des glandes salivaires, biopsies digestives (duodénale, rectale), biopsies de la graisse sous-cutanée abdominale et les biopsies spécifiques d’organes (à discuter en fonction des cas).**

**Les aspects anatomo-pathologiques sont principalement les dépôts éosinophiles (rose) amorphes à l’HES, la coloration par le rouge Congo (rouge ,orange groseille) avec dichroïsme en lumière polarisée et enfin le typage immunohistochimique (SAA, AL, transthyrétine).**

Amylose (V2)

# Définitions

* **Maladie de surcharge** **héréditaire** **ou acquise** définie par la présence de dépôts extracellulaires d’une **protéine anormale dite « amyloïde »**
* Formes le + souvent diffuses
* Évolution sévère
* Classification maladie en fonction
  + Origine Héréditaire / Acquise
  + Organes atteints, signes cliniques
  + Nature de la protéine amyloïde
* L’amylose, quelle que soit sa nature, est une substance protéique :
  + Anhiste (= dépôt sans consistance), extracellulaire, amorphe
  + Éosinophile (coloration rose à l’HES)
  + **Colorée en rouge par le rouge Congo**
  + Dichroïque (jaune vert) en lumière polarisée.
  + Structure fibrillaire en microscopie électronique
  + Structure chimique complexe et variable.
* Dépôts protéiques dans différents tissus, responsables des symptômes
  + Formes localisées
  + Formes diffuses
* Actuellement 21 protéines amyloïdes décrites

# Structures biochimique des protéines amyloïdes

* Toutes les protéines amyloïdes sont caractérisées par la présence :
  + Du **composant P** protéine analogue de la CRP (entrant dans la composition des membranes basales cutanées et glomérulaires)
  + De **Protéoglycanes et de Glycosaminoglycanes** (dépôt protéique et non pas glucidique)
  + **D’Apolipoprotéine E**
  + D’un facteur stimulant la formation d’amylose (Amyloid Enhancing Factor, AEF)
  + D’une **protéine précurseur fibrillaire** qui caractérise chaque type d’amylose (constitue 85% de la protéine amyloïde)
* Toutes les protéines amyloïdes sont caractérisées par:
  + Un aspect fibrillaire en microscopie électronique avec des **fibrilles** enchevêtrées «en paquet d’épingle » mesurant environ 10 nm de diamètre
  + Une conformation spatiale en **feuillet β plissé** par diffraction aux rayons X

# Physiopathologie

* Encore mal connue
* 1°) Excès de protéines précurseurs :

-Protéine normale (ou non)

* + par Hyperproduction
  + par Réduction de dégradation

-Protéine anormale (mutation)

2°) Protéolyse sous l’action d’enzymes protéolytiques locales ou macrophagiques (dégradation en petits fragments), changeant de conformation et acquérant une structure en feuillet β

3°) Polymérisation en feuillets β plissés, incorporation autres constituants composant P, glycanes 🡪

* 4°) Formation des fibrilles amyloïdes :
  + Insoluble
  + Résistant à protéolyse
* Rôle du milieu extracellulaire
  + ↓ activité protéolytique
  + « tolérance » protéines amyloïdes
* Accumulation dans espace extracellulaire de la protéine amyloïde insoluble va :
  + gêner les échanges cellulaires (apport de nutriments, d’O2)
  + entraîner une atrophie des cellules fonctionnelles responsables des
    - dommages dans la structure et la fonction des organes lésés
    - des symptômes

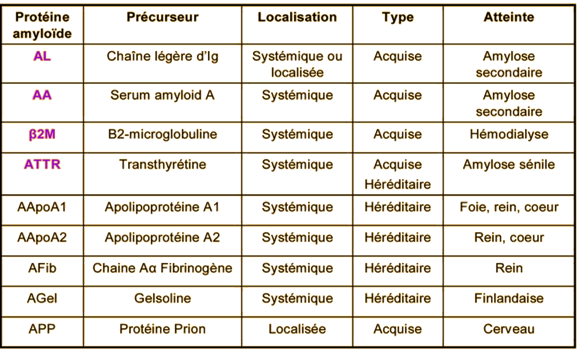
# Manifestations cliniques : QE +++

* **Maladies le + souvent généralisées ou diffuses**
* **Pratiquement tous les organes peuvent être atteints**
* Altération de l’état général
* **Reins :** syndrome néphrotique, insuffisance rénale
* Cœur : cardiopathie hypertrophique, insuffisance cardiaque gauche puis droite puis globale
* **Tube digestif :** diarrhée, malabsorption
* Nerfs : polyneuropathie (sensitive puis motrice, hypoTA)
* Glandes salivaires : hypertrophie
* Muscle : hypertrophie musculaire, notamment linguale (**Macroglossie**)
* **Foie :** hépatomégalie, cholestase
* Cerveau (amylose cérébrale) : démence, AVC hémorragique
* Synoviale, articulation : syndr du canal carpien, arthropathies
* Larynx, poumon : dyspnée, syndrome interstitiel
* Peau : pétéchies, hémorragies sous-cutanées des paupières
* Maladie rare car sous diagnostiquée

Incidence de l’amylose maladie rare et sous diagnostiquée : **98% des diagnostics d’amylose portés par le pathologiste, la maladie étant suspectée par le clinicien.**

# Classification

* **Systémique / Localisée** (10-25%)
  + nature viscères atteint
* **Héréditaire / Acquise** (5-10%) (primitive ou secondaire)
* **Nature de la protéine amyloïde**
* Apprendre les 4 premières seulement



## Amyloses systémiques généralisées : QE

**Elles correspondent à des dépôts au niveau du foie, la rate, les reins, les surrénales, le tube digestif**

* Amylose AL
  + amylose acquise,
  + protéine précurseur : chaînes légères d’Ig,
  + secondaire à un **myélome** (prolifération plasmocytaire), **maladie de Waldenström** (prolifération lympho-plasmocytaire) ou à une sécrétion anormale d’Ig monoclonales
* Amylose AA
  + amylose acquise,
  + protéine précurseur SAA (Serum Amyloïd A),
  + secondaire à une maladie inflammatoire au long cours : **polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, dilatation des bronches, ostéite chronique, maladie de Crohn, maladie de Hodgkin**
* **Amylose des hémodialysés +++**
  + amylose acquise,
  + protéine précurseur : β2 microglobuline,
  + **Localisations préférentielles synoviales et tendons**
* + d’autres formes rares…

## Amyloses Localisées : QE

* Aspect pseudo-tumoral
  + Thyroïde, larynx, poumon, peau, vessie,…
* Amylose sénile
  + Amylose acquise
  + Protéine précurseur : transthyrétine
  + Atteinte préférentielle cardiaque
* Amylose cérébrale
  + Acquise : vieillissement, maladie d’Alzheimer
  + Protéine précurseur: fragment βA4 de la protéine APP
  + Atteinte paroi des vaisseaux cérébraux et plaques séniles
* Stroma des cancers
  + **Cancer médullaire de la thyroïde** (précurseur thyrocalcitonine), **insulinome pancréatique** (précurseur insuline)

# Diagnostic : QE

* Difficile
* Pas de marqueur biologique spécifique
* **Anapath +++**
  + Pose ou confirme le diagnostic
  + Détermine le type d’amylose
  + HES, Rouge Congo (Non spé), Typage par méthode immuno histo chimiques, électrophorèse, spectromètre, biologie moléculaire
  + **Biopsie des glandes salivaires accessoires et du rectum** + d’autres plus spécifiques en fonction des arguments diagnostic
  + **Coloration standard dépôts protéiques éosinophiles fibrillaires amorphes parfois difficile a mettre en évidence**
  + Coloration spécifique parle rouge congo pour le diagnostic d’amylose, dépôts éosinophiles à l’HES.
* Pas de TT spécifique, on ne fait que traiter les symptômes

**7 Typage : QE**

par technique immuno histochimique avec ac dirigés contre certaines protéines précurseurs

-ac anti SAA

-anti chaines légères kappa et lambda

-ac anti béta 2 microglobuline

-anti transthyrétine

-anti lysosyme, anti gelsonine

**biopsies pour le diagnostic**

- de glandes salivaires accessoires technique la plus sensible

- biopsies rectales

- biopsie par aspiration de graisse abdominale

- biopsie spécifique d’organe

**Traitement :**

Traitement symptomatique mais peu efficace pas spécifique.