

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Amylose AL

Novembre 2022

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Amylose AL	4
2. Les signes de la maladie	4
3. Le diagnostic	5
4. Le traitement.....	5
5. Contacts utiles	6

Synthèse à destination du médecin traitant

L'amylose AL est une maladie secondaire au dépôt extracellulaire de fibrilles insolubles constituées de chaînes légères d'immunoglobulines. Ces dépôts peuvent intéresser de nombreux organes, mais ce sont les atteintes rénales et cardiaques qui sont les plus fréquentes. Cette variété d'amylose représente environ 70% de toutes les amyloses en dehors des amyloses à TTR non mutée (= amylose cardiaque à transthyrétine sauvage). Elle touche plus fréquemment les hommes que les femmes et on estime le nombre de nouveaux cas en France à 12,5 cas par million d'habitants soit environ 700 cas par an.

Il existe peu de signes spécifiques de l'amylose AL ce qui rend son diagnostic difficile dans le contexte d'une pathologie chronique. L'amylose AL est habituellement une maladie multi-systémique, pouvant intéresser tous les organes sauf le cerveau. La fatigue représente le symptôme initial le plus fréquent. Les atteintes rénales et cardiaques étant les plus fréquentes, le tableau clinique initial se caractérise habituellement par un Essoufflement, une Prise de poids, des Œdèmes des membres inférieurs, et une Fatigue (symptômes regroupés sous l'acronyme EPOF), et parfois par des troubles du rythme cardiaque. L'atteinte hépatique se manifeste par une hépato-splénomégalie avec cholestase anictérique. La neuropathie périphérique se traduit par des douleurs, des paresthésies des extrémités des membres inférieurs et supérieurs. L'atteinte du système nerveux végétatif autonome entraîne des modifications du transit (diarrhée) ou de la sudation, des troubles de l'érection chez l'homme et fréquemment une hypotension orthostatique qui peut être très invalidante. L'atteinte digestive est fréquente, mais pas toujours symptomatique. Elle peut entraîner des épisodes de diarrhée, un amaigrissement, une anorexie et des saignements. Les ecchymoses périorbitaires et la macroglossie, bien que très évocatrices, sont plus rares. D'autres manifestations peuvent être associées : syndrome du canal carpien, goitre, infiltration musculaire et tendineuse (signe de l'épaulette), troubles de la coagulation par déficit en facteur X.

Le diagnostic d'amylose AL est histologique, défini par la présence de dépôts amyloïdes colorés par le Rouge Congo avec une biréfringence jaune verte caractéristique en lumière polarisée. L'étude immuno-histochimique avec un anticorps dirigé contre les chaînes légères est indispensable pour confirmer le diagnostic d'amylose AL, en montrant le marquage exclusif des dépôts par un anticorps spécifique d'une chaîne légère (lambda dans plus de deux tiers des cas). Les sites de biopsies privilégiés sont la biopsie des glandes salivaires accessoires, la biopsie de graisse sous-cutanée péri-ombilicale, et la biopsie rénale en cas d'atteinte rénale (rendement diagnostique >90% dans l'amylose AL). Le bilan complémentaire doit comporter des explorations immuno-chimiques (électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires, dosage des chaînes légères libres sériques) et hématologiques (myélogramme avec caryotype moléculaire recherchant impérativement une t(11;14)), ainsi que l'évaluation fine des différentes atteintes d'organe : cardiaque (ECG, dosages de NT-proBNP (ou BNP) et troponine, échographie cardiaque), rénale (créatininémie, albuminémie et protéinurie), hépatique (échographie, bilan hépatique) et neurologique périphérique. Le traitement de la pathologie clonale sous-jacente, le plus souvent plasmocytaire et de faible masse (plus rarement lympho-plasmocytaire), permet une amélioration des atteintes d'organes si une réponse hématologique profonde est obtenue, définie par la baisse

importante ou mieux la normalisation de la concentration sérique de la chaîne légère monoclonale impliquée. En cas d'insuffisance rénale, le traitement peut comporter la dialyse ou la greffe rénale. Il n'y a pas de traitement validé permettant d'accélérer l'élimination des dépôts d'amylose à ce jour mais des essais sont en cours. La stratégie thérapeutique globale doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

L'amylose AL, également appelée amylose primitive, est une maladie liée à l'accumulation dans différents organes et tissus, de dépôts de substance amyloïde constituée de chaînes légères monoclonales formant des fibrilles insolubles. Ces dépôts altèrent progressivement le fonctionnement des organes et tissus atteints.

1. Amylose AL

Le terme « AL » vient de A pour amylose et L pour chaîne légère d'immunoglobuline. Le terme « primitive », qui indique que l'amylose n'est pas secondaire à une inflammation comme dans l'amylose AA, ne devrait plus être employé. L'amylose AL est caractérisée par l'agrégation d'une partie d'immunoglobuline (ou anticorps) appelée chaîne légère, sous forme de fibrilles qui se déposent dans les tissus. Les chaînes légères sont produites le plus souvent par des cellules de la moelle osseuse, les plasmocytes. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Il arrive qu'une de ces cellules devienne immortelle et continue à se diviser à l'identique ; on parle alors de clone cellulaire. Toutes les cellules de ce clone produisent la même immunoglobuline, qui est dite monoclonale. Un mécanisme proche est responsable du cancer hématologique appelé myélome. Cependant, dans l'amylose AL, si les cellules atteintes ressemblent à celles du myélome elles n'ont pas tendance à proliférer comme dans le myélome. L'amylose AL n'est donc pas considérée comme un cancer. La substance amyloïde se présente sous forme de petites fibres qui forment des dépôts au sein d'un ou de plusieurs organes et en altèrent progressivement le fonctionnement. Les organes les plus fréquemment touchés sont les reins, le cœur, le foie et le système nerveux périphérique. Des dépôts de substance amyloïde peuvent se former dans tous les organes sauf le cerveau. Chaque année, environ 700 nouveaux cas d'amyloses AL sont diagnostiqués en France. Cette pathologie touche un peu plus d'hommes que de femmes. Elle survient le plus souvent chez des personnes âgées de plus de 60 ans, mais parfois chez des patients beaucoup plus jeunes. L'amylose AL n'est pas contagieuse. Elle n'est pas non plus héréditaire, contrairement à d'autres formes d'amylose qui sont liées à des mutations génétiques.

2. Les signes de la maladie

L'amylose AL est une maladie qui évolue lentement et qui, pendant longtemps, ne se traduit par aucun signe particulier. Lorsque les dépôts de substance amyloïde au sein d'un organe deviennent abondants, le fonctionnement de cet organe est de plus en plus altéré. Les symptômes qui surviennent alors dépendent de l'organe touché. La première conséquence de

l'atteinte des reins est souvent une fuite de protéines dans les urines, en particulier d'albumine, entraînant l'apparition d'œdèmes, prédominant aux chevilles et aux jambes en fin de journée avec, en l'absence de traitement, une évolution progressive vers l'insuffisance rénale. Lorsque celle-ci devient sévère, il peut être nécessaire de recourir à des séances de dialyse ou à une greffe rénale. L'atteinte du cœur se traduit essentiellement par un essoufflement, une prise de poids, des œdèmes et une fatigue (EPOF) liés à l'impossibilité pour le cœur d'assurer un remplissage optimal, ou par des anomalies du rythme cardiaque. L'atteinte du foie entraîne le plus souvent une augmentation du volume de cet organe sans autres signes. L'atteinte des nerfs peut se manifester par une chute de la pression artérielle en position debout, des fourmillements et un engourdissement au niveau des extrémités, des troubles de l'érection, ou encore des troubles digestifs tels qu'une constipation ou une diarrhée. Plus l'envahissement du ou des organes par la substance amyloïde est important, plus les troubles deviennent sévères, d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

3. Le diagnostic

L'amylose AL est une maladie difficile à diagnostiquer compte tenu de la diversité des présentations cliniques possibles. De plus, au début de la maladie, les symptômes peuvent être relativement discrets. Il s'écoule donc souvent un délai important entre les premiers signes et le diagnostic. La confirmation du diagnostic nécessite de réaliser une ou plusieurs biopsies, c'est-à-dire un ou des prélèvements de tissus. La biopsie peut être réalisée au niveau d'un organe atteint (rein, foie, cœur...), mais du fait du caractère disséminé des dépôts il est également possible de réaliser une biopsie moins invasive, au niveau du tissu graisseux sous cutané, de la peau ou des glandes salivaires. Les échantillons de tissus sont ensuite examinés au microscope afin d'identifier les dépôts de substance amyloïde et de déterminer leur composition exacte pour préciser le type d'amylose. Une fois le diagnostic d'amylose AL établi (dépôts amyloïdes constitués de chaînes légères monoclonales), différents examens sont réalisés pour déterminer le degré d'évolution de l'amylose et identifier les organes touchés ; par exemple, une échographie cardiaque pour évaluer le fonctionnement du cœur. Il est aussi nécessaire de caractériser les cellules produisant les chaînes légères monoclonales en examinant la moelle osseuse par une ponction, le plus souvent faite au niveau du sternum, et de mesurer le taux de la chaîne légère monoclonale dans le sang à l'aide de différents tests, le plus utile étant le dosage des chaînes légères libres sériques. L'amylose AL est une maladie grave dont le pronostic est sévère en l'absence de traitement. Les traitements actuels, qui permettent d'obtenir une réponse hématologique profonde chez la majorité des patients, suivie le plus souvent par une amélioration progressive des symptômes, ont transformé l'espérance de vie dans cette maladie.

4. Le traitement

Le but du traitement est de faire diminuer au maximum le taux sanguin de la protéine monoclonale responsable des dépôts, en éliminant les cellules qui les produisent. On utilise le plus souvent les chimiothérapies dont l'efficacité a été démontrée dans le myélome. Les

traitements utilisés en première intention sont l'association Melphalan-Dexaméthasone (MDex) qui est administrée par voie orale 4 jours tous les mois pendant 6 à 9 mois, la même association MDex associée au bortezomib qui est administré en injection sous-cutané une fois par semaine ou le bortezomib associé au cyclophosphamide et à la dexaméthasone (protocole VCD). Le type de traitement est choisi en fonction de la sévérité des atteintes en particulier cardiaque et rénale, pour les patients avec une atteinte sévère le daratumumab (anticorps monoclonal administré par voie sous cutanée) peut être utilisé en première ligne, souvent combiné au protocole VCD. L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du taux des chaînes légères, mesurée par des prises de sang régulières. En cas de réponse insuffisante, le traitement doit être modifié, et des traitements tels que le daratumumab s'il n'a pas été utilisé en première ligne ou le lenalidomide par voie orale (PO) peuvent être utilisés. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts amyloïdes et leur élimination par l'organisme. Si le taux de la chaîne légère dans le sang est suffisamment réduit, voire normalisé, l'élimination des dépôts devient supérieure à leur formation et les symptômes de la maladie régressent. Cependant, en raison de l'élimination lente des dépôts, l'amélioration clinique est souvent retardée de plusieurs mois par rapport à la réponse hématologique.

Les chimiothérapies exposent à certaines complications (infections, diminution du taux de globules blancs et de plaquettes sanguines, anémie...) qui peuvent justifier des traitements préventifs notamment des antibiotiques, des antiviraux ou des facteurs de croissance. Après la fin du traitement, il est nécessaire d'effectuer une surveillance médicale régulière et prolongée, et de contrôler le taux sanguin des chaînes légères, le plus souvent tous les 3 mois. En effet, une rechute de la maladie avec une augmentation des chaînes légères est possible, ce qui peut nécessiter de reprendre un traitement, pour éviter la progression de la maladie. Par ailleurs, le traitement des différentes atteintes d'organe (rein, cœur (cf. PNDS Amyloses Cardiaques), système nerveux...) fait appel à des mesures visant à soulager les symptômes, telles que diurétiques en cas d'œdèmes importants, traitement des troubles du rythme cardiaque et de l'hypotension, mise en place d'un stimulateur cardiaque, traitement des troubles digestifs. En cas de défaillance rénale, il est parfois nécessaire de recourir à la dialyse chronique, voire à une transplantation rénale. Chez certains patients avec une atteinte cardiaque sévère, menaçant le pronostic vital, une greffe cardiaque peut également être envisagée.

5. Contacts utiles

Association française contre l'amylose :

<https://amylose.asso.fr/>

contact@amylose.asso.fr

Centre de Référence des Maladies Autoinflammatoires et des Amyloses

Pr Sophie Georgin-Lavialle

Service de Médecine interne

Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 Paris

<https://ceremaia.fr/ceremaia.php>
ceremaia-medecine-int.tenon@aphp.fr

Centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales
Coordonnateur : Pr David ADAMS, Hôpital Bicêtre, AP-HP

Service de neurologie

david.adams@bct.aphp.fr; cmr.nnerf@bct.aphp.fr

<http://www.nnerf.org/>

Centre de référence Cardiogen (amyloses cardiaques) – CHU Henri-Mondor

Fédération de Cardiologie – 8ième étage

51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94000 CRETEIL

amylose.mondor@gmail.com

<https://reseau-amylose.org/>