



# Amyloïdose rénale



Rev Med Suisse 2012; 8: 446-51

P. Cuchard  
R. Cuchard  
S. Rotman  
M. Burnier  
T. Gauthier

## Renal amyloidosis

Amyloidosis is defined as the extracellular deposition of proteins that have the capacity to form beta-pleated sheets and become insoluble. More than 17 types of amyloidosis have been described. Systemic light chain amyloid (AL) and AA amyloid (secondary to chronic inflammatory process) are by far the most frequent forms of amyloidosis. In these systemic forms, organs involved are the kidneys, the heart and the gastrointestinal tract in AL amyloidosis. The diagnostic can be established only by tissue biopsy. Treatment of primary amyloidosis (AL) aims at suppressing the responsible clone whereas treatment of secondary amyloidosis relies on controlling the underlying inflammatory process. Prognosis is globally poor and depends on the extend of organs involvement particularly cardiac and renal. The prognosis is even worse in patients requiring dialysis.

L'amyloïdose est un terme générique désignant des fibrilles formant des dépôts extracellulaires. Plus d'une quinzaine de types d'amyloïdose ont été décrits. Les formes systémiques primaires (AL) ou secondaires (AA) sont de loin les plus fréquentes. Dans l'amyloïdose systémique primaire, les reins, le cœur et le tube digestif sont les organes les plus souvent touchés. Dans la forme secondaire, l'atteinte rénale prédomine. Seule la biopsie permet d'établir le diagnostic. Le traitement de l'amyloïdose primaire est basé sur l'élimination des chaînes légères et l'arrêt de leur production par destruction du clone lymphocytaire responsable. Dans les formes secondaires, le traitement est dirigé contre l'inflammation chronique à l'origine du processus. Globalement, le pronostic est très sombre et dépend de la sévérité de l'atteinte des organes cibles. Chez les patients arrivés au stade de la dialyse, le pronostic est encore plus sombre.

## INTRODUCTION

Le terme «amyloïdose» est introduit dans la littérature médicale en 1845 par Rudolph Virchow lorsqu'il décrit des dépôts se colorant de la même manière que la cellulose avec l'iode.

Nous devons ensuite à Samuel Wilks la première description d'amyloïdose primaire.<sup>1</sup> Il décrit, en 1856, un patient avec atteinte viscérale, ne souffrant ni de tuberculose ni de syphilis. En 1867, Weber établit le lien entre l'amyloïdose et le myélome multiple.<sup>2</sup> Le rouge Congo – une teinture qui a longtemps servi à la coloration des textiles – est utilisé dès 1920 par Bennhold.<sup>3</sup> En 1992, Solomon et coll. démontrent chez la souris que des perfusions de protéines de Bence Jones, extraites de deux patients, provoquent une atteinte rénale avec dépôts d'amyloïde.<sup>4</sup>

## PATHOLOGIE

L'amyloïdose est un terme générique désignant des dépôts extracellulaires de fibrilles dont la caractéristique principale est la structure en feuillet bêta plissé qui les rend insolubles et résistantes à la protéolyse.<sup>5</sup> Plusieurs facteurs contribuent à leur agrégation. La protéine peut avoir une tendance naturelle à l'agrégation, apparente dès que sa concentration augmente. La composition des fibrilles dépend de la maladie associée ou de l'atteinte clinique (tableau 1). Dans la forme primaire (AL), il s'agit de chaînes légères (entières ou uniquement les fragments N terminaux) alors que dans la forme secondaire, il s'agit de la *serum amyloid associated protein* (SAA), une protéine de la phase aiguë inflammatoire. Indépendamment de leur composition, ces fibrilles sont invariablement associées à une protéine plasmatique: la *serum amyloid protein* (SAP).

L'amyloïdose AL peut être isolée (forme AL dite primaire) ou associée à une hémopathie à lymphocytes B (myélome, MGUS (gammapathie monoclonale de signification indéterminée), maladie de Waldenström, lymphome B sécrétant). Concernant les patients atteints d'un myélome multiple, une étude portant sur



**Tableau 1. Composition des fibrilles en fonction de l'atteinte clinique**

Ig: immunoglobines; ANP: atrial natriuretic peptide; MGUS: gammopathie monoclonale de signification indéterminée; RCUH: rectocolite ulcéro-hémorragique; TGFb: transforming growth factor; ApoA: apolipoprotéine.

Type d'amyloïdose	Dépôt	Maladie associée et/ou atteinte clinique
Amyloïdose primaire (AL)	• Ig chaînes légères	Myélome multiple, MGUS, lymphome non hodgkinien ou idiopathique
Amyloïdose secondaire (AA)	• Ig chaînes lourdes	Polyarthrite rhumatoïde, RCUH, maladie de Crohn, spondylarthrose, Bechterew, fièvre méditerranéenne, tuberculose, syphilis, bronchiectasie et ostéomyélite
	• Serum amyloid associated (SAA)	
Liée à la dialyse	• Ig bêta-2-microglobuline	
Héréditaire	• ApoA2	Amyloïdose héréditaire rénale
	• Transthyrétine (TTR)	Amyloïdose héréditaire neuropathique et/ou cardiopathique
	• Fibrinogène chaîne alpha	Amyloïdose néphropathique héréditaire
	• Lysosome	Amyloïdose néphropathique héréditaire
Liée à l'âge	• ApoA1	
	• ANP	Amyloïdose liée à l'âge, isolée de l'oreille
Liée à un organe	• Amyloid precursor protein (APP)	Maladie d'Alzheimer héréditaire ou sporadique
	• Prion	Encéphalopathie spongiforme héréditaire ou sporadique
	• TGFBI/kératoépithéline	Dystrophie cornéale familiale
Autres	• Procalcitonine	Complication d'une tumeur à cellules C de la thyroïde
	• Islet amyloïde	Insulinome, diabète II
	• Prolactine	Prolactinome
	• Insuline	Complication de l'utilisation de pompe à insuline

4319 patients a montré que seuls 47 d'entre eux (1,1%) ont développé une amyloïdose.<sup>6</sup> Les auteurs ont remarqué que tous ceux qui ont développé une amyloïdose avaient un rapport kappa/lambda < 1:2, ce qui suggère que les chaînes lambda sont associées à un risque accru de développer cette complication.

De même, seul un petit nombre des patients atteints d'amyloïdose AL évoluent vers un myélome multiple. Ce fait est illustré par l'observation d'une série de 1596 patients. Parmi eux, seuls six ont développé cette complication (0,4%), dans un délai de 10 à 81 mois après le diagnostic d'amyloïdose.<sup>7</sup> Il est intéressant de noter que l'amyloïdose de ces patients touchait principalement la peau, le système nerveux ou les reins. Les patients présentant une atteinte cardiaque ne survivent généralement pas assez longtemps pour progresser vers un myélome.

Pour les patients atteints d'une MGUS, le risque relatif de développer à terme une amyloïdose AL ou un myélome est de 8,4 et 25 respectivement. Ceci équivaut à un risque de progression d'environ 1% par année, comme démontré dans une cohorte de 1384 patients suivis pendant quinze ans en moyenne (de 0 à 35 ans).<sup>8</sup> Durant l'étude, dix patients ont développé une amyloïdose AL et 75 un myélome multiple. La probabilité cumulée de progression d'une MGUS vers une de ces pathologies était de 10% à dix ans, 21% à vingt ans et 26% à 25 ans. Les patients avec une protéine monoclonale à IgM ou IgA avaient le risque le plus grand.

L'amyloïdose secondaire (AA) est une complication de certaines maladies inflammatoires chroniques. Historiquement, les infections chroniques (tuberculose, bronchiectasies, syphilis, ostéomyélite) étaient courantes. Avec l'avènement des antibiotiques, les maladies auto-immunes

(polyarthrite rhumatoïde, maladie de Bechterew, rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn) sont devenues proportionnellement plus fréquentes. Une nouvelle forme d'amyloïdose AA a été décrite en 1985 chez des héroïnomanes.<sup>9</sup> Elle est secondaire aux multiples abcès que développent souvent ces patients aux sites d'injection. Dans cette forme, l'atteinte rénale est précoce et évolue vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale rapidement progressive.<sup>9</sup>

## INCIDENCE

L'amyloïdose est une maladie rare. Aux Etats-Unis, il y a entre 1275 et 3200 nouveaux cas par an.<sup>10</sup> On la rencontre sur 2% des biopsies rénales. La prévalence des différents types d'amyloïdose varie de manière géographique. Dans les pays dits développés, le type AL est le plus courant alors que, dans les pays en voie de développement et ceux du pourtour méditerranéen, on observe une prédominance du type AA.

## PRÉSENTATION DE CAS

### Cas clinique

Un patient de 71 ans est connu pour une insuffisance rénale chronique (IRC) (eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) de l'époque 44 ml/min) et des diarrhées chroniques dont l'origine reste inexpliquée malgré de multiples investigations (trois œsophago-gastro-duodénoscopies (OGD), deux colonoscopies, deux CT-abdominaux, IRM abdomino-pelviens et capsulographie du grêle) et biopsies (duodénum, estomac, côlon, rectum). On lui connaît

également une paraprotéinémie à IgG lambda stable, de même qu'une dysesthésie aux membres inférieurs dont l'origine est également indéterminée. Ce patient est hospitalisé pour aggravation de diarrhées chroniques et de l'IRC. A l'entrée, le patient est hypertendu à 200/112 mmHg et présente des œdèmes très marqués des membres inférieurs et supérieurs.

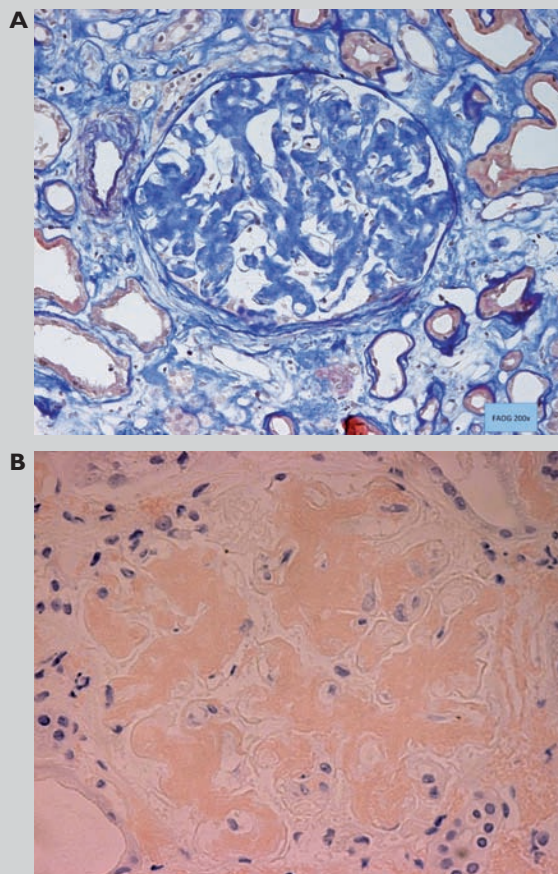
Le bilan néphrologique met en évidence une clairance de la créatinine à 15 ml/min ainsi qu'une protéinurie de 8 g/24 heures, essentiellement constituée d'albumine. L'ultrason des voies urinaires montre des reins de taille et de morphologie normales. La recherche d'une paraprotéine ne montre que la gammopathie monoclonale à IgG lambda déjà connue. La biopsie rénale, en revanche, révèle une amyloïdose avec d'abondants dépôts glomérulaires, interstitiels et vasculaires (figures 1 et 2). L'immunofluorescence ne révèle pas de dépôt de chaînes légères kappa ou lambda dans ces dépôts d'amyloïde. Une ponction biopsie de moelle démontre une très faible population de plasmocytes atypiques évalués à 0,5% de la cellularité totale, dont l'analyse suggère une monoclonalité lambda. Nous retenons le diagnostic d'amyloïdose secondaire à une MGUS. Nous complétons le bilan par un ultrason cardiaque qui ne montre pas de signe de dépôt amyloïde à ce niveau.

Une chimiothérapie par bortézomib, melphalan et prednisone est débutée, mais malheureusement très mal supportée, elle est rapidement abandonnée. La fonction rénale se maintient aux environs de 15 ml/min de clairance avec une protéinurie massive. Le patient est sévèrement dénutri et souffre d'une acidose métabolique probablement mixte, sur diarrhées, tubulopathie et insuffisance rénale, non corrigée malgré 6 g/jours de bicarbonate (Néphrotrans). Dans ce contexte, un traitement par hémodialyse chronique est instauré. Le patient bénéficie également d'une nutrition per dialytique. Après avoir «cassé» la fonction rénale par soustraction volémique, le bilan à six mois est satisfaisant avec diminution de la protéinurie, disparition des œdèmes périphériques et amélioration de l'état général.

## CLINIQUE

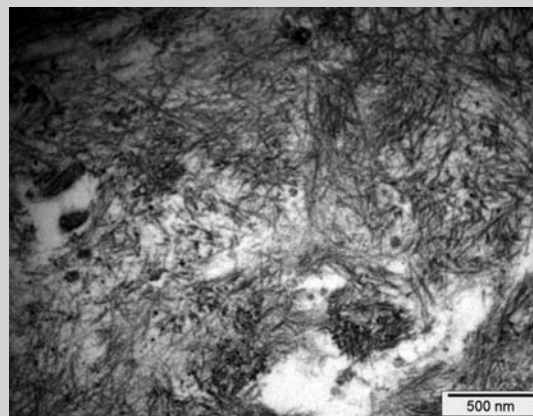
Les manifestations cliniques dépendent de la nature des précurseurs protéiques ainsi que de la quantité de dépôts d'amyloïde. Dans les formes les plus courantes (AL et AA), les organes les plus touchés sont les reins, le cœur et le tube digestif (60% des patients).

Dans le rein, l'amyloïde se dépose aux niveaux glomérulaire, vasculaire et tubulaire. A noter que les chaînes légères lambda sont plus néphrotoxiques que les chaînes kappa pour une raison inconnue et sont associées à un moins bon pronostic.<sup>11</sup> 75% des patients avec amyloïdose AL présentent une protéinurie asymptomatique<sup>12</sup> ou un syndrome néphrotique franc.<sup>13</sup> Les dépôts vasculaires et tubulaires peuvent aboutir à une insuffisance rénale lentement progressive sans protéinurie.<sup>14</sup> Au niveau tubulaire, on peut parfois observer une acidose tubulaire de type I ou un diabète insipide néphrogénique.<sup>9</sup>



**Figure 1. A. Dépôts d'amyloïde dans un glomérule rénal**  
**B. Coloration au rouge Congo**

Les dépôts d'amyloïde sont colorés en bleu pâle au trichrome FAOG. Ces dépôts sont positifs pour le rouge Congo (B). Ils sont présents dans le mésangium et la paroi des capillaires glomérulaires, dans l'interstice et dans la paroi des artéoles.



**Figure 2. Dépôts d'amyloïde vus au microscope électronique**

La microscopie électronique met en évidence les caractéristiques microfibrillaires (par opposition à micro-tubulaires), l'aspect aléatoire de l'organisation de ces dépôts et permet de mesurer le diamètre de ces dépôts (7-10 nm).



Chez un tiers des patients, les manifestations cardiaques sont au premier plan.<sup>15</sup> L'anomalie la plus courante sur l'ECG est un bas voltage (50% des patients), un bloc atrioventriculaire de deuxième ou troisième degré, une fibrillation auriculaire ou des patterns de pseudo-infarctus.<sup>16</sup> On observe souvent des signes d'insuffisance cardiaque droite. A l'échocardiographie, on peut mettre en évidence un épaississement de la paroi du ventricule gauche, accompagné de dysfonction diastolique, qui progresse vers une cardiopathie restrictive, avec petites cavités ventriculaires et une apparence typiquement «scintillante» du myocarde. Les atteintes restrictives sévères se manifestent par des syncopes et sont associées à une mortalité augmentée à trois mois.<sup>17</sup> La présence d'un thrombus intracardiaque est très fréquente, notamment si le patient est en fibrillation auriculaire ou souffre d'une dysfonction diastolique.<sup>10</sup> Le risque de thrombus est deux fois plus élevé lors d'amyloïdose AL (35% versus 18% dans les autres types d'amyloïdose).<sup>10</sup> L'anticoagulation prévient la formation du thrombus cardiaque mais augmente aussi nettement le risque hémorragique chez ces patients à haut risque;<sup>10</sup> de ce fait, la décision d'anticoaguler doit être prise au cas par cas.

Au niveau du tube digestif, l'infiltration de la muqueuse est très fréquente, le duodénum est touché dans 100% des cas, l'estomac et le côlon dans 90%, et l'œsophage dans 70%. Les manifestations cliniques peuvent inclure des saignements gastro-intestinaux favorisés par la friabilité de la muqueuse,<sup>18</sup> des vomissements, ou une malabsorption (due soit à l'atrophie de la muqueuse infiltrée, soit à une colonisation bactérienne). L'infiltration neuromusculaire du tube digestif est plus rare et se caractérise, dans un premier temps, par des contractions péristaltiques d'amplitude normale, mais avec des troubles de la coordination. Avec le temps, l'amplitude du péristaltisme diminue, entraînant un transit ralenti avec constipation et gastroparésie. Dans d'autres cas, on observe, au contraire, une dysmotilité avec accélération du transit intestinal et diarrhées qui sont expliquées par une neuropathie autonome favorisant une progression rapide du chyme et des sécrétions digestives.<sup>19</sup> L'hépatomégalie avec ou sans splénomégalie est très fréquente.

L'atteinte neurologique est presque la règle avec des neuropathies mixtes sensorielles, motrices et/ou autonomiques, se manifestant par une hypotension orthostatique.<sup>20</sup> Un syndrome du tunnel carpien peut être le premier signe clinique d'une amyloïdose.

Sur le plan hématologique, une tendance accrue aux saignements est souvent constatée. Elle s'explique par le déficit de facteur de coagulation (notamment le facteur X qui est lié par l'amyloïde), une hyperfibrinolyse et une dysfonction plaquettaire.<sup>21</sup>

Parmi les autres manifestations de l'amyloïde, on notera encore l'infiltration de la langue et, au niveau cutané, un purpura péri-orbitaire déclenché à la manœuvre de Valsalva, rare mais très caractéristique.

## DIAGNOSTIC

Lorsque le diagnostic d'amyloïdose AL est suspecté, on recherchera dans un premier temps une gammopathie mo-

noclonale. L'électrophorèse des protéines plasmatiques ou le dosage des chaînes légères libres dans les urines de 24 heures ou dans le sérum permettent aisément de détecter un pic monoclonal. A cet égard, il est important de noter d'une part que la valeur normale augmente dans l'insuffisance rénale en raison de la baisse de filtration des chaînes légères et que, d'autre part, le rapport kappa/lambda, dont la valeur normale est comprise entre 0,26 et 1,65, augmente avec la progression d'une insuffisance rénale et peut atteindre 3,1 lors d'insuffisance rénale sévère. De fait, un rapport normal bas, lors d'une insuffisance rénale où la valeur attendue est plutôt élevée, doit faire suspecter une production monoclonale. La ponction biopsie de moelle permettra, le cas échéant, de poser le diagnostic de myélome multiple.

Le diagnostic définitif ne peut être établi que par biopsie. Afin de réduire le risque hémorragique, il est recommandé de débiter par l'aspiration de tissu adipeux sous-cutané. Cette technique peu invasive et facilement réalisable a une sensibilité de 57-85% et une spécificité de 92-100%.<sup>22</sup> Les biopsies rénales et hépatiques ont une meilleure sensibilité (84 et 90% respectivement), mais sont plus invasives et requièrent un personnel spécialisé.

A l'examen histologique, les dépôts d'amyloïde partagent les mêmes caractéristiques, quelle que soit leur composition. Les dépôts d'amyloïde se colorent au rouge Congo et prennent une couleur rouge ocre; ils apparaissent en vert pomme à la lumière polarisée. Cette réaction est produite par la structure en feuillet bêta plissé des fibrilles d'amyloïdes. Au microscope électronique, apparaissent des fibrilles d'environ 7 à 10 nm non orientées, dites «en tas d'aiguilles». Un examen immunohistochimique sur du tissu fixé en formol tamponné peut également se faire pour confirmer la nature amyloïde des dépôts en utilisant des anticorps marqués et dirigés contre un épitope commun à tous les types d'amyloïde. Une fois le diagnostic d'amyloïdose posé par les pathologistes, une typisation de ces dépôts doit être effectuée. Cette typisation se fait par un deuxième examen immunohistochimique ou par immunofluorescence. Ces deux techniques utilisent des anticorps marqués et dirigés contre un épitope des chaînes légères (AL-amyloïdose primaire) ou contre un épitope de la protéine SAA (AA-amyloïdose secondaire), ou contre la transthyréline (TTR-amyloïdose familiale) ou encore contre une protéine amyloïde de la maladie d'Alzheimer (APP).

Les critères suivants, définis par l'International Myeloma Working Group, doivent tous être remplis pour poser le diagnostic d'amyloïdose AL:

- présentation clinique évocatrice;
- plasmocytose médullaire, rapport anormal entre les chaînes légères kappa et lambda ou mise en évidence d'un pic monoclonal sur l'électrophorèse ou l'immunofixation;
- coloration au rouge Congo positive dans un tissu atteint;
- mise en évidence de chaînes légères dans les dépôts (immunohistochimie ou cytométrie de flux).

Malheureusement, 2 à 3% des cas ne remplissent pas les critères ci-dessus. Le diagnostic d'amyloïdose AL doit alors être posé avec précaution. En effet, des cas sporadiques d'amyloïdose héréditaire peuvent être confondus avec une amyloïdose AL, comme l'a montré une étude sur



350 patients. Celle-ci a mis en évidence 34 patients (10%) porteurs d'un gène muté, avec, en fin de compte, une amyloïdose héréditaire. Il est intéressant de noter que huit de ces patients avaient également une discrète gammopathie monoclonale responsable de l'erreur diagnostique.<sup>23</sup> Les mutations sur les gènes, gènes responsables d'amyloïdose héréditaire, ont souvent une pénétrance variable, ce qui explique que la plupart des anamnèses familiales sont négatives.<sup>23</sup> Les gènes impliqués dans les amyloïdoses familiales sont multiples; on mentionnera l'amyloïdose familiale neuropathique secondaire à l'accumulation de transthyréline (TTR). Cette protéine, servant à transporter la tyroxine et le rétinol, est produite par le foie.

En Angleterre, afin de réduire le risque d'erreur, tous les patients avec un diagnostic d'amyloïdose AL bénéficient d'une analyse d'ADN. Ceci évite l'administration inappropriée de chimiothérapie et permet d'envisager une transplantation hépatique, comme par exemple dans l'amyloïdose familiale neuropathique.<sup>23</sup>

## TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

Le traitement dépend bien entendu du type d'amyloïdose. L'amyloïdose AA est en priorité traitée en diminuant l'inflammation sous-jacente alors que le traitement de l'amyloïdose AL est dirigé contre le clone responsable. Le traitement de choix pour l'amyloïdose héréditaire, dans laquelle la protéine mutante est produite par le foie, est une transplantation hépatique.

Les agents chimiothérapeutiques les plus souvent utilisés pour traiter l'amyloïdose AL sont les stéroïdes, la thalidomide et le melphalan ou le bortézomib (Velcade), selon que l'amyloïdose est associée ou non au myélome multiple. Malheureusement, la chimiothérapie est très toxique chez ces patients fragiles et la mortalité induite est de 11 à 27% selon les études.<sup>12</sup> Ceci a entraîné une sélection plus rigoureuse des patients, excluant notamment tous ceux avec atteinte cardiaque.

Une deuxième option consiste en une myélosuppression, suivie d'une transplantation de cellules souches autologues ou allogéniques. Cette méthode permet d'induire une rémission à long terme mais est grevée d'une très haute mortalité allant de 20 à 40%.<sup>24</sup>

En dehors du blocage de la production des chaînes légères, il n'y a malheureusement aucun traitement spécifique pour l'atteinte gastro-intestinale, rénale ou cardiaque. L'usage de laxatifs et d'agents prokinétiques est recommandé pour la constipation, alors que les diarrhées répondent bien aux corticostéroïdes et à l'octréotide, dont il existe une forme dépôt injectable.<sup>25</sup> Concernant l'atteinte rénale, arrivé au stade de l'insuffisance rénale terminale, le traitement consiste en dialyses ou à une transplantation rénale. Bien que le pronostic des patients parvenus au stade de la dialyse soit réservé, une transplantation rénale reste possible et la survie du greffon est bonne. Un groupe de 23 patients, atteints d'amyloïdose AL ou secondaire à la fièvre méditerranéenne, ont été greffés et suivis pendant dix ans. Leur évolution a été comparée à celle d'un groupe de patients greffés pour une autre raison que l'amyloïdose. La survie du greffon était de 80% dans le groupe amyloïdose

contre 94% à cinq ans dans l'autre groupe et de 66% contre 87% à dix ans.<sup>26</sup>

Il est très difficile de freiner la progression de cette maladie. Le temps moyen entre le diagnostic et le début de la dialyse est de 29,5 mois et le temps de survie en dialyse est de 10,4 mois.<sup>11</sup> La survie médiane est de quatre à six mois en présence d'une insuffisance cardiaque ou hépatique et de 1,1 an avec un quelconque signe d'atteinte cardiaque autre que l'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque cause 51% des décès, alors que l'insuffisance rénale et les infections sont responsables, chacune, de 15% des décès.

De nouvelles molécules empêcheraient la formation de fibrilles en inhibant de manière compétitive la liaison de la SAP. L'une d'elles porte le doux nom de R-1-(6-(R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-6-oxo-hexanoyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid. Elle permettrait également de rompre les liens entre les différentes molécules de SAP, accélérant leur élimination par le foie, et serait donc susceptible de faire fondre les dépôts d'amyloïde.<sup>27</sup> Cette nouvelle substance n'est pas encore disponible sur le marché.

## PRONOSTIC

Les facteurs pronostiques sont au nombre de trois: coexistence d'un myélome multiple, atteinte cardiaque et réponse au traitement. Les patients atteints d'amyloïdose avec un myélome multiple répondent rarement à la chimiothérapie (réponse complète chez 18% des patients) et cette réponse peut être très lente (temps moyen: un an).<sup>28</sup> De plus, leur survie moyenne est plus courte que celle des patients atteints uniquement d'amyloïdose: 14 et 32 mois respectivement.<sup>28</sup> Le pronostic s'assombrit encore si le pourcentage de plasmocytes circulant est de plus de 1% (la survie chute alors de 31 à 13 mois) ou si la moelle contient plus de 10% de plasmocytes (la survie passe de 33 à 14 mois).<sup>28</sup>

Bien qu'une atteinte cardiaque ne soit diagnostiquée que chez la moitié des patients atteints d'amyloïdose, elle est souvent la cause du décès. La sévérité de l'atteinte cardiaque est corrélée à la concentration sérique de *N-terminal brain natriuretic peptide* (NT-pro-BNP). Le NT-pro-BNP a une sensibilité de 93% et une spécificité de 90%, et une valeur prédictive positive et négative de 93,3% et 90,3% respectivement.<sup>29</sup> Une valeur seuil de 152 pmol/l permet de distinguer deux groupes avec une survie très différente: neuf mois versus plus de deux ans. La mortalité est de 7,6 par 100 patients-année pour le groupe en dessous de 152 pmol/l et de 72,2 par 100 patients-année pour le groupe en dessus. Le NT-pro-BNP peut également être utilisé pour suivre la réponse à la chimiothérapie.

La réponse au traitement constitue le troisième facteur pronostique. Une diminution de la protéinurie de plus de 50% ou l'amélioration de la fonction rénale de 25% permettent d'objectiver la réponse rénale à la chimiothérapie, tandis qu'une diminution de 50% des immunoglobulines reflète la réponse hématologique.<sup>24</sup> La survie moyenne des patients ayant atteint une réponse hématologique est de 66 mois et celle des patients ayant une double réponse (rénale et hématologique) est de 95 mois (l'étude est encore en cours).<sup>24</sup>



## Adresses

**Drs Pamela Cuchard, Ronnie Cuchard et Thierry Gauthier**  
Hôpital Riviera  
Site de la Providence  
Avenue de la Prairie 3, 1800 Vevey  
pamela.cuchard@hopital-riviera.ch  
ronnie.cuchard@hopital-riviera.ch  
thierry.gauthier@hopital-riviera.ch

**Dr Samuel Rotman**  
Institut universitaire de pathologie  
**Pr Michel Burnier**  
Service de néphrologie et hypertension  
CHUV, 1011 Lausanne  
samuel.rotman@chuv.ch  
michel.burnier@chuv.ch

## Stratégie de recherche et critères de sélection

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche *Medline* des articles publiés en français ou en anglais depuis 1995 dans le domaine de l'amyloïdose. Les mots-clés utilisés pour la recherche ont été: *amyloidosis* et *kidney*. La recherche de littérature a été effectuée entre avril et septembre 2011. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils étaient jugés pertinents et étaient mentionnés dans le texte.

## Implications pratiques

- Le diagnostic d'amyloïdose primaire est souvent difficile au début de la maladie, lorsqu'un seul organe est atteint
- Le diagnostic ne peut être confirmé que par une biopsie
- La prise en charge des patients atteints d'amyloïdose primaire est multidisciplinaire et implique généralement l'interniste, l'oncologue, le néphrologue et le cardiologue
- Dans les formes secondaires, le traitement dépend de la cause
- Le pronostic dépend de l'atteinte des organes cibles et, en particulier, de l'atteinte cardiaque dans la forme systémique primaire (AL). Le *N-terminal brain natriuretic peptide* (NT-pro-BNP) a une valeur pronostique

## Bibliographie

- 1 Wilks S. Cases of lardaceous disease and some allied affections. With remarks. *Guy's Hospital Reports* 1856; 2:103.
- 2 Weber H. Mollities ossium, doubtful whether carcinomatous or syphilitic. *Transactions of the Pathological Society of London* 1867;18:206.
- 3 Kyle RA. Amyloidosis: A convoluted story. *Br J Haematol* 2001;114:529-38.
- 4 Solomon A, Weiss DT, Pepys MB. Induction in mice of human light-chain-associated amyloidosis. *Am J Pathology* 1992;140:629-37.
- 5 Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, et al. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med* 2007;39:200-7.
- 6 Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:232-8.
- 7 Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998;82:1501-5.
- 8 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-9.
- 9 Neugarten J, Gallo GR, Buxbaum J, et al. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers («skin poppers' amyloidosis»). *Am J Med* 1986;81:635-40.
- 10 Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119:2490-7.
- 11 Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3132-7.
- 12 Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica* 2009;94:1044-8.
- 13 \* Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;58:665-83.
- 14 Falck HM, Törnroth T, Wegelius O. Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. *Clin Nephrol* 1983;19:137-42.
- 15 \*\* Falk RH, Skinner M. The systemic amyloidoses: An overview. *Adv Intern Med* 2000;45:107-37.
- 16 Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95:535-7.
- 17 Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997;80:1242-5.
- 18 Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:776-87.
- 19 Guirl MJ, Högenauer C, Santa Ana CA, et al. Rapid intestinal transit as a primary cause of severe chronic diarrhea in patients with amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2219-25.
- 20 Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411-23.
- 21 Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al. Amyloidosis and bleeding: Pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:947-55.
- 22 Dhingra S, Krishnani N, Kumari N, Pandey R. Evaluation of abdominal fat pad aspiration cytology and grading for detection in systemic amyloidosis. *Acta Cytol* 2007;51:860-4.
- 23 Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1786-91.
- 24 Leung N, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Severity of baseline proteinuria predicts renal response in immunoglobulin light chain-associated amyloidosis after autologous stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:440-4.
- 25 Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 2005;12:48-53.
- 26 Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, et al. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:370-5.
- 27 Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417:254-9.
- 28 Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G, et al. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2003;101:827-30.
- 29 Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2440-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument