



PROFIL ET SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS D'AMYLOSE RENALE EN NEPHROLOGIE

Mémoire présenté par

Dr MOURABITI LAMIAE

Née le 01/01/1994 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur : CHOUHANI BASMAT AMAL

Pr. CHOUHANI Basmat
Néphrologie-Dialyse-Transplantation
CHU HASSAN II - FES / MPDF USMBA-H
INPE : 031322191

Session Juin 2024

Dr. Mourabiti Lamiae
CHU Hassan II - Fes

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
Abréviations	7
INTRODUCTION	8
MATERIELS ET METHODES	13
I. Type d'étude :	14
II. Durée et lieu de l'étude :	14
III. Population étudiée :	14
1. Critère d'inclusion :	14
2. Critère d'exclusion :	14
IV. Paramètres étudiés :	15
1. Les paramètres épidémiologiques :	15
2. Les paramètres cliniques :	15
3. Les paramètres biologiques :	15
4. Les paramètres et radiologiques	15
5. Les paramètres anatomopathologiques :	15
6. Les modalités thérapeutiques :	15
7. Evolution :	16
V. Analyse statistique :	16
RESULTATS	17
I. Résultats dermatographiques :	18
1. Prévalence :	18
2. L'âge :	18
3. Le sexe :	18
II. Résultats cliniques :	19
1. Antécédents :	19
2. Motif de Consultation :	20
III. Résultats Biologiques :	20
1. Données biologiques	20
IV. Diagnostic positif :	21
1. Diagnostic anatomopathologique	21
2. Typage par Immunohistochimie :	24
3. Électrophorèse des protéines plasmatique (EPP) :	24

4. Immunofixation des protéines plasmatiques :.....	25
V. Bilan d'extension :	25
1. Cardiaque :	25
1.1. L'électrocardiogramme (ECG) :.....	25
1.2. L'échographie transthoracique (ETT) :.....	25
2. Digestif :.....	26
2.1. La fibroscopie oesogastro duodénale (FOGD) :	26
2.2. La coloscopie :	26
3. Osseux :	26
VI. Etiologies :	26
1. Amylose AA	26
2. Amylose AL.....	27
VII. Traitement :	27
1. Traitement symptomatique.....	27
2. Traitement étiologique	28
VIII. Evolution.....	28
DISCUSSION	33
I. Rappel physiopathologique	34
II. Les principales Manifestations de l'amylose.....	36
1. Atteinte rénale	36
2. Atteinte cardiaque.....	37
3. Atteinte digestive	38
III. Epidémiologie	39
1. La Prévalence :	39
2. Age et le sexe	39
IV. Données Cliniques :	40
1. Signes cliniques :	40
1.1. Signes rénaux.....	40
1.2. Signes extra-rénaux :.....	40
V. Données biologiques.....	42
1. Insuffisance rénale	42
2. Hypoalbuminémie	42

3. Syndrome néphrotique	42
4. Electrophorèse et immunofixation des protéines plasmatiques :	43
VI. Diagnostic positif	43
1. Diagnostic Anatomopathologique	43
2. Prélèvements	46
3. Typage de l'amylose	49
3.1. Examen immunohistochimique des dépôts	49
3.2. Mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale entière ou d'une chaîne légère kappa ou lambda	50
3.3. Analyse génétique	50
VII. Classification des amyloses	51
1. Amylose AL	51
2. Amylose AA	52
3. Amyloses héréditaires	53
4. Amylose de la transthyrétine sénile	53
5. Amylose à beta2 microglobuline(B2m)	55
VIII. Prise en charge thérapeutique	59
1. Traitement symptomatique de la néphropathie amyloïde	59
1.1. Le syndrome néphrotique	59
1.2. Le traitement anti-protéïnurique	60
1.3. Traitement de l'hypertension artérielle	61
1.4. Ajustement du régime alimentaire	61
1.5. L'éviction des médicaments néphrotoxiques	62
1.6. Le contrôle des autres facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires	62
2. Traitements de l'amylose AL :	63
3. Traitement de l'amylose AA	66
3.1. Contrôle du taux de SAA	66
3.2. Clairance des dépôts formés	66
3.3. La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale	67
IX. Evolution et pronostic	69

CONCLUSION.....	72
RESUME	74
BIBLIOGRPHIE.....	77

Abréviations

PBR	: Ponction–Biopsie Rénale
BGSA	: Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires
ECG	: Électrocardiogramme
HVG	: Hypertrophie du Ventricule Gauche
ETT	: Échographie Transthoracique
FOGD	: Fibroscopie ŒsoGastro Duodénale
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
EPP	: Électrophorèse des Protéines Plasmatiques
IHC	: Immunohistochimie
IF	: Immunofluorescence
AL	: Amylose à Chaînes Légères d'Immunoglobulines
AA	: Amylose Associée à la Protéine SAA (Sérum Amyloïde A)
TTR	: Transthyrétine

INTRODUCTION

Rappel historique :

En 1842, Rokitanski [1] constate que certaines anomalies hépatiques sont occasionnellement accompagnées par des anomalies similaires dans la rate : il réalise la première description des dépôts de substance amyloïde dont il signale l'aspect « cireux » [2]. En 1853, Virchow [3] remarque l'existence d'une substance qui paraît morphologiquement proche de l'amidon et qui se colore en bleu pâle après traitement à l'iode et en violet après l'ajout d'acide sulfurique. Il est alors convaincu que la substance amyloïde est une substance composée de cellulose et utilise pour la première fois le terme « amylose » [4].

Les anatomopathologistes décrivent ces anomalies comme des lésions lardacées ou cireuses. Meckel met en évidence, en 1855, des dépôts de substance amyloïde dans de nombreux organes autres que le foie ou la rate : il en retrouve dans les reins, l'aorte, les artères et la paroi intestinale. Par la suite, on reconnaît que cette substance diffère de l'amidon par le fait qu'elle se colore en brun au contact de l'iode, alors que l'amidon se colore en bleu [5].

Une étape essentielle dans la compréhension de l'amylose est représentée par l'introduction en 1922, par Bennhold [4], de la coloration au rouge Congo. L'application de cette méthode de coloration et la réalisation de biopsie des organes atteints ont permis le diagnostic d'amylose avant le stade de l'autopsie. L'examen, au microscope en lumière polarisée, des coupes histologiques colorées au rouge Congo devient la technique la plus simple, la plus spécifique et la plus utilisée pour rechercher la présence de la substance amyloïde dans les tissus [1].

En 1931, Magnus Lévy [4] établit une relation entre la présence de la protéine de Bence-Jones dans l'urine des patients atteints d'un myélome multiple et le développement d'une amylose. En 1932, Ostertag [4] rapporte une atteinte rénale provoquée par des dépôts de substance amyloïde, touchant plusieurs patients d'une même famille : c'est la première description d'une forme héréditaire d'amylose, mais c'est Andrade [4] qui étudie de façon détaillée cette forme d'amylose au début des années 50. Avec les premières études en microscopie électronique en 1956, Cohen[1] confirme qu'il existe bien différentes formes d'amylose et qu'elles ont toutes le même 2S arrangement ultra-structural, que l'examen soit fait sur des tissus fixés ou sur des fibrilles isolées. Il met aussi en évidence la présence constante d'une protéine associée aux fibrilles amyloïdes, la protéine P [6].

Définition et épidémiologie :

L'Amylose est un terme générique désignant un groupe de maladies causées par le mauvais repliement de protéines et leur accumulation dans le milieu extracellulaire en forme de fibrilles insolubles [7]. Le dépôt de ces dernières entraîne l'altération et la dégradation progressive des tissus et organes atteints [8], Il est identifié histologiquement par leur aspect rouge-orange typique sous microscopie optique lorsqu'ils sont colorés avec du colorant rouge Congo [9-10]. La confirmation du type biochimique des dépôts amyloïdes se fait par méthode immunohistochimique (IHC) et/ou par immunofluorescence (IF) à l'aide d'anticorps spécifiques. [11-12]

L'amylose constitue un problème de santé particulièrement invalidant pour le patient atteint ,Différents organes peuvent être affectés, dont le rein,

le cœur, le foie, le système digestif et le système nerveux [13], elle peut être héréditaire ou acquise, localisée ou systémique, selon la nature de la protéine précurseur, environ trente types d'amylose ont été identifiés [14] dont les plus fréquemment diagnostiqués sont : l'amylose primaire ou amylose immunoglobulinique ou amylose AL, l'amylose secondaire ou amylose réactionnelle ou amylose AA et l'amylose héréditaire à transthyrétine.

L'atteinte rénale est une manifestation fréquente de l'amylose systémique, Elle se voit dans plus de 90% des cas au cours des amyloses AA, et dans 50–60% au cours des amyloses AL [15]. Les manifestations cliniques sont variables à type de protéinurie isolée, de syndrome néphrotique, ou d'insuffisance rénale. Le diagnostic d'amylose est exclusivement histologique [16]. La précocité du diagnostic et du traitement sont essentiels à cause du caractère évolutif inévitable et du pronostic réservé de la maladie. Les approches thérapeutiques actuelles visent la réduction de la quantité de substance amyloïde et sont fonction du type d'amylose [17].

Les amyloses sont des maladies rares, dans le monde, la prévalence réelle de cette pathologie dans la population serait inconnue, du fait qu'il existe très peu d'études sur de larges cohortes de patients menées sur les amyloses rénales [2]. L'incidence de l'amylose rénale est estimée à 2,1 par million d'habitants par an en Espagne et en Italie [18]. Aux Etats-Unis, cette incidence serait de 1275 à 3200 nouveaux cas par an et serait rencontrée sur 2,5 à 4% de toutes les biopsies rénales effectuées [14]. En Afrique, L'épidémiologie n'est pas bien connue. La fréquence varie entre 0,28 et 0,57% en Afrique subsaharienne selon une revue systématique de la littérature [19].

Au Maroc, quelques études ont été menées à ce sujet mais la fréquence demeure mal connue. [20].

Objectifs :

Le but de ce travail est de préciser les particularités épidémiologiques, Clinico- biologiques, thérapeutiques et évolutives de l'amylose rénale et d'identifier les facteurs de mauvais pronostic associés au service de néphrologie de CHU Hassan II de Fès.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, Analytique qui vise à explorer de manière approfondie le profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif des amyloses rénales. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients, puis saisies sur une fiche Excel et traitées via le logiciel SPSS statistics .

II. Durée et lieu de l'étude :

Cette étude a été réalisée durant une période de 11ans, et a concerné les patients colligés entre janvier 2013 à décembre 2023.

- Toutes les biopsies faites au sein de service de néphrologie – dialyse – transplantation, au CHU Hassan II de Fès.

III. Population étudiée :

1. Critère d'inclusion :

Notre étude a inclus tous les patients ayant une amylose rénale confirmée histologiquement par la ponction-biopsie rénale (PBR) ou par la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA).

2. Critère d'exclusion :

Nous avons exclu :

Les dossiers des patients présentant une atteinte rénale en rapport avec une pathologie autre que l'amylose rénale.

IV. Paramètres étudiés :

1. Les paramètres épidémiologiques :

L'âge, le sexe, les comorbidités, les antécédents médicaux, chirurgicaux, ainsi que les habitudes toxiques.

2. Les paramètres cliniques :

Les circonstances de découverte de l'amylose rénale, et son tableau clinique.

3. Les paramètres biologiques :

La protidémie et l'albuminémie, l'urée et la créatinine sérique le taux d'hémoglobine, l'électrophorèse des protéines sériques, l'immunofixation des protéines sériques, la protéinurie de 24h, l'ECBU.

4. Les paramètres et radiologiques

Incluant les lésions osseuses objectivées aux radiographies standards du crâne, rachis, bassin et des membres complétés dans certaines situations par une TDM pour mieux apprécier l'atteinte osseuse.

5. Les paramètres anatomopathologiques :

Ont été analysés les examens anatomopathologiques réalisés chez nos patients à but diagnostique, principalement la ponction biopsie rénale (PBR) et la biopsie des glandes salivaires.

6. Les modalités thérapeutiques :

Concernant les approches de traitement observées chez nos patients, diverses stratégies thérapeutiques ont été mises en œuvre notamment le

traitement symptomatique, le traitement des complications, le recours à un traitement de suppléance extra-rénale et la chimiothérapie.

7. Evolution :

Nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier à chaque consultation ou hospitalisation, permettant d'apprécier l'évolution sur le plan rénal

V. Analyse statistique :

L'analyse des données de l'étude a comporté deux étapes :

- ✓ Une étude descriptive, permettant le calcul des pourcentages, des moyennes et des écarts types de la moyenne.
- ✓ Une étude analytique, dont le but était d'analyser les différentes variables qualitatives. Une analyse des survies rénales et globales à 1 an, 2 ans, et 5 ans a été réalisée, combinant l'analyse de survie de Kaplan-Meier et le modèle des risques proportionnels de Cox.

RESULTATS

I. Résultats dermatographiques :

1. Prévalence :

Nous avons recensé 99 cas atteints d'amylose rénale sur 1711 PBR et 176 BGSA

Réalisées au niveau du service de néphrologie à l'hôpital Hassan II de Fès sur une période de 11 ans, allant de janvier 2013 à décembre 2023 soit une prévalence de 5.2% des cas .

2. L'âge :

La moyenne d'âge des patients était de $53,4 \pm 15,5$ ans, avec des âges extrêmes allant de 20 ans à 81 ans. La figure 1 représente la répartition des patients par tranche d'âge.

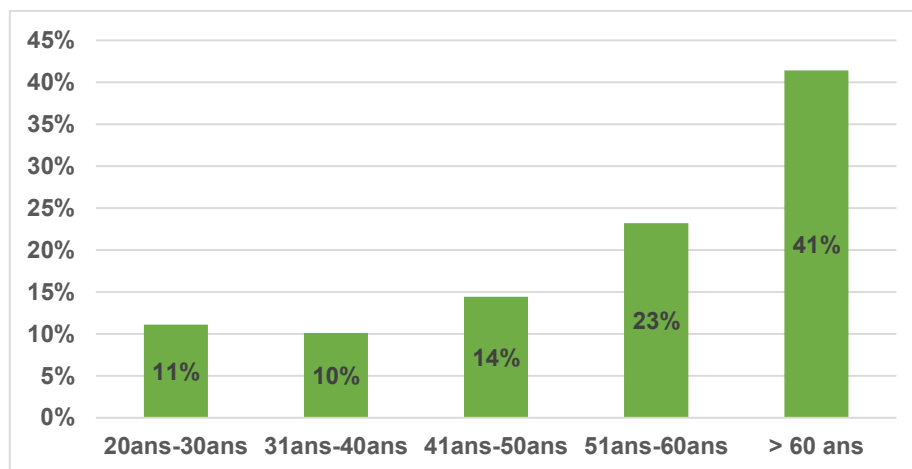


Figure 1 : Répartition des patients par tranche d'âge

3. Le sexe :

Dans notre série, nous notons une prédominance masculine : 72 hommes soit 72.7% Contre 27 femmes soit 27.3% avec un sexe ratio H/F de 2.6 (Figure 2).

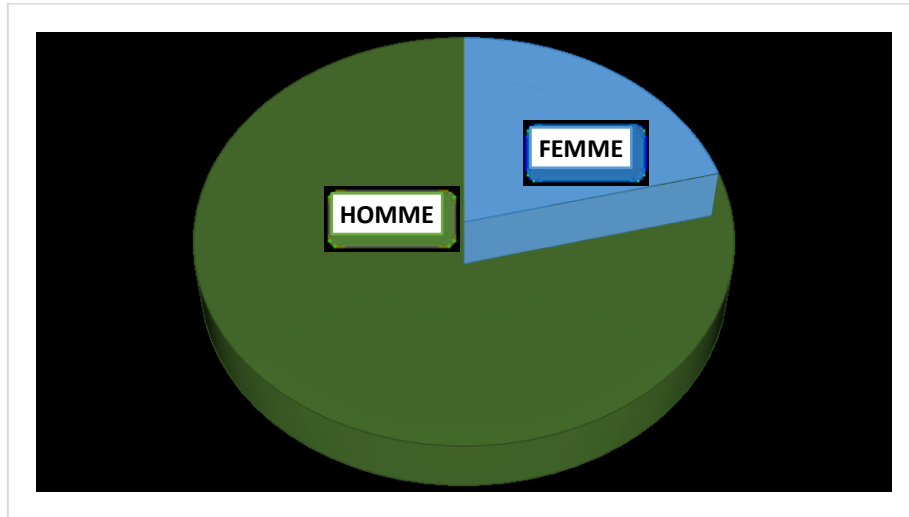


Figure 2 : Répartition des malades selon le sexe.

II. Résultats cliniques :

1. Antécédents :

Dans notre étude 57 patients présentaient des antécédents pathologiques l'ensemble de ces antécédents est regroupé dans la figure 3 :

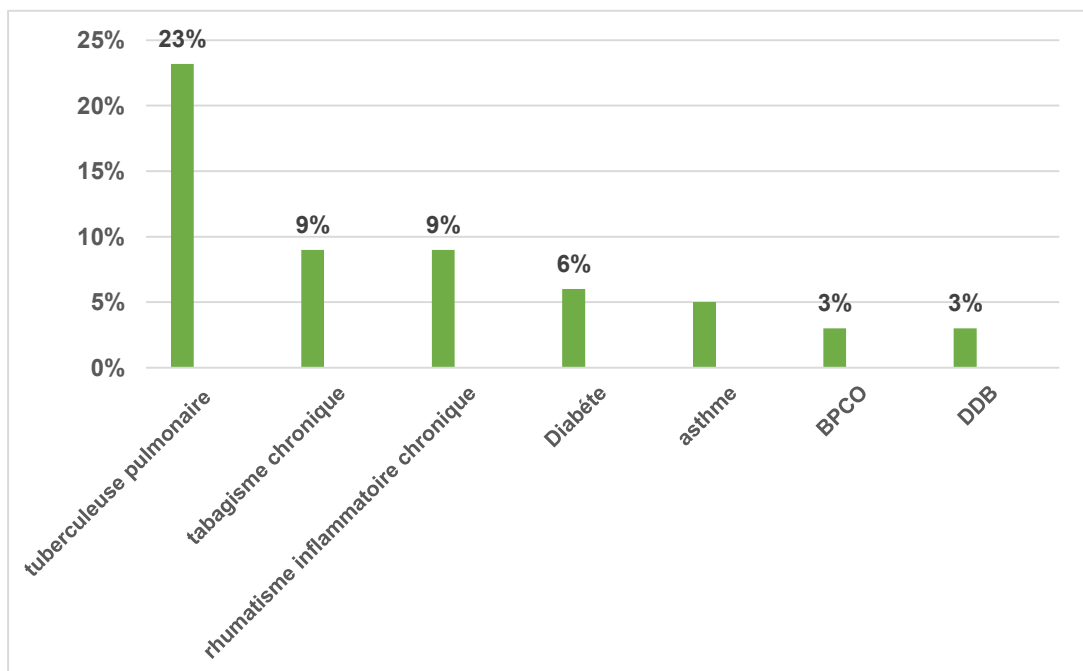


Figure 3 : Répartition des malades selon les antécédents.

2. Motif de Consultation :

Les différents motifs de consultation sont regroupés dans le Tableau 1 :

Tableau 1: Répartition des motifs de consultation dans notre série.

MDC	Nombre de patients	Pourcentage %
Un syndrome œdémateux	60	60.6%
Une altération de l'état générale	15	15.1%
Des manifestations digestives	25	25.2%
Une dyspnée	2	2%

III. Résultats Biologiques :

1. Données biologiques

Les signes biologiques sont représentés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : les signes biologiques des malades

	Nombre de cas	Pourcentage	Moyenne $\pm$ Ecart-type
Créatinine	–	–	34,8mg/l
IR (ml/min/SC)	58	58.8%	53.1 ml/min/SC
Hypoalbuminémie	89	89.8%	18.7 $\pm$ 5.48g/l
Protéinurie de 24h	–	100%	6,23g/24h $\pm$ 4,5 g/24h
Hématurie	37	37.3%	–
Syndrome néphrotique pur	22	22.2%	–
Syndrome néphrotique impur	77	77.8%	–

IV. Diagnostic positif :

1. Diagnostic anatomopathologique

Le Diagnostic positif est confirmé par la ponction-biopsie rénale ou par la biopsie des glandes salivaires accessoires avec une étude histologique (coloration Rouge Congo) et immunochimique (Anticorps anti lambda, anti kappa, anti amyloïde A) qui a confirmé L'amylose AA et AL.

a. Ponction Biopsie rénale (PBR) :

Dans notre série 77 patients ont réalisé une biopsie rénale

★ Localisations des dépôts

L'atteinte glomérulaires de l'amylose est observée chez tous nos malades.

Les dépôts au niveau vasculaire ont été observés chez 46 patients, soit 60 % des cas, tandis que 15 patients présentaient des dépôts tubulo-interstitiels, ce qui correspond à 19.2 % des cas. (Figure 4)

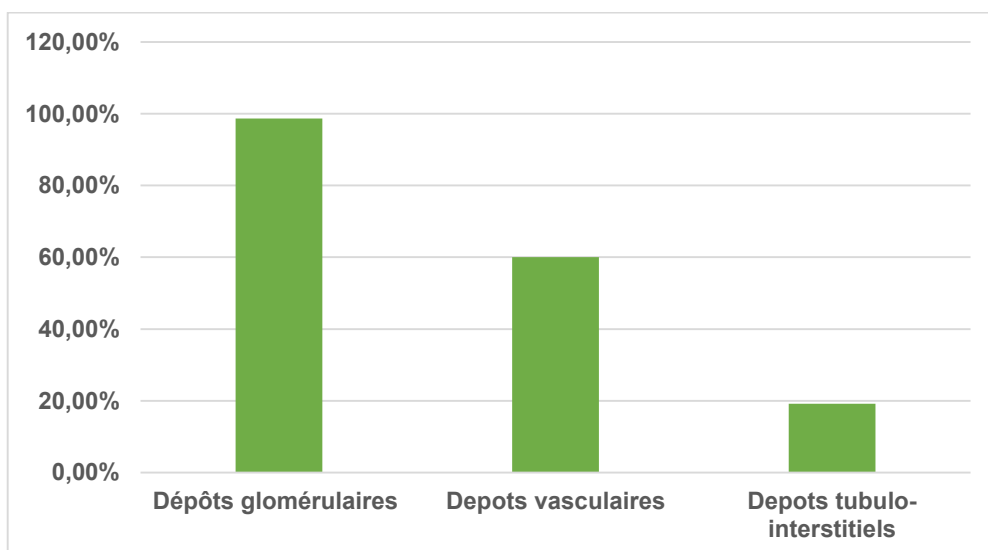


Figure 4 : Localisations des dépôts de l'amylose au niveau rénal

★ **Formes histologiques**

Une amylose isolée a été identifiée dans 2 malades soit 2.5% des cas.

La forme associée est retrouvée dans 75 biopsies, ce qui représente 97.4% de l'ensemble des cas, il s'agissait d'une forme associée soit des dépôts glomérulaires associés à des dépôts vasculaires tubulaires ou interstitiels, l'atteinte glomérulaire était constante.

★ **Les lésions associées :**

Au niveau glomérulaire les lésions liées aux dépôts sont observées sur 32 biopsies, sur 13 biopsies au niveau vasculaire et sur 70 biopsies au niveau tubulo- interstitiel.

★ **Atteinte glomérulaire :**

Les glomérules scléreux avec aspect en pain à cacheter ont été retrouvé chez 34 malades soit 43.5%, une prolifération endo capillaire a été retrouvé chez 3 malades.

★ **Atteinte interstitielle :**

2 types de lésions ont été observées : La Fibrose interstitielle chez 68 patients soit 87.1% des cas dont l'intensité est importante chez 14 malades soit 20% des cas, modérée chez 23 malades dans 33.8% et minimales chez 31 patients soit 45.5% des cas. L'Infiltrat inflammatoire est retrouvé chez 22 patients soit 28.2% des cas.

★ Atteinte Tubulaire :

L'atrophie tubulaire est retrouvée chez 59 patients soit 75.6% des cas, et La nécrose tubulaire chez 3 patients.

★ L'atteinte vasculaire :

La lésion retrouvée était endartérite chez 12 patients soit 15.3% des cas.

b. La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) a été réalisée chez 45 patients qui était concluante dans 75.5% (figure 5), un seul patient a bénéficié d'une biopsie rectale qui a montré l'amylose digestive.

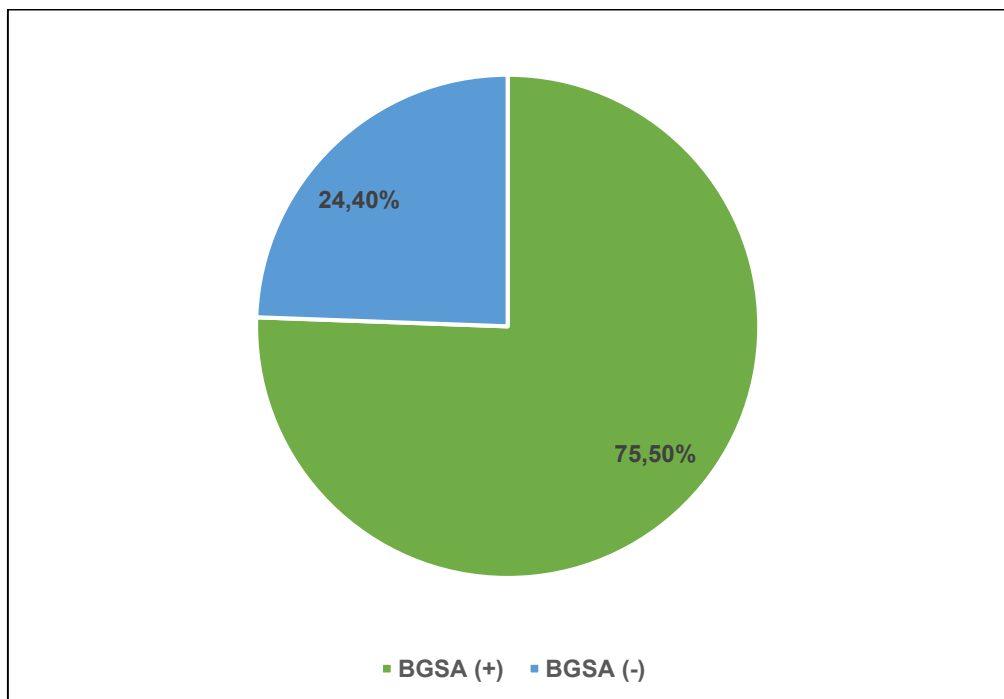


Figure 5 : Sensibilité de la BGSA

2. Typage par Immunohistochimie :

Parmi nos 99 patients atteints d'amylose rénale, 85 ont présenté une Amylose AA soit 85.8% des cas et 14 ont présenté une amyloses AL soit 14.1%. Chez les patients atteints d'amylose AL, 9 avaient des chaines légères Lambda et 4 avaient des chaines légères kappa un patient avait des chaines légères non déterminées (figure 6).

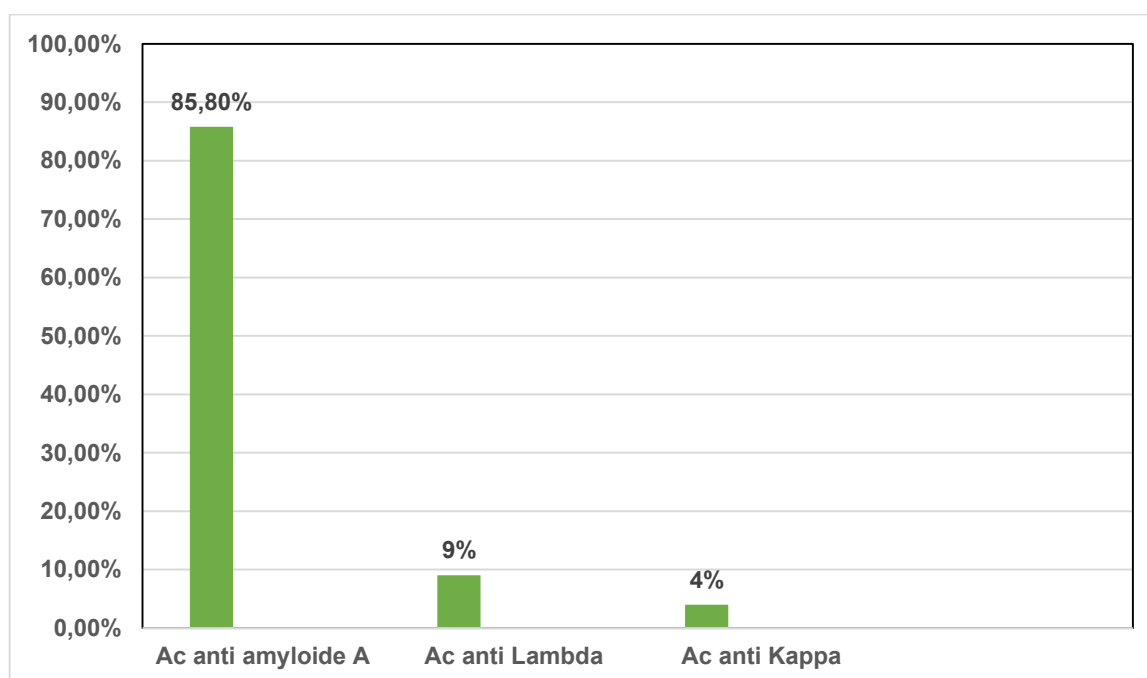


Figure 6 : résultats de l'immunohistochimie chez nos malades.

3. Électrophorèse des protéines plasmatique (EPP) :

L'EPP chez les patients atteints d'amylose AL a objectivé (tableau 3):

Tableau 3 : résultats de l'EPP selon les malades.

EPP	Effectif	%
Un pic monoclonal en gammaglobuline	8	57.1 %
Un Pic beta2globuline	2	14.2%
Hypogammaglobulinémie	2	28.5%

4. Immunofixation des protéines plasmatiques :

L'immunofixation des protéines plasmatiques des patients atteint d'amylose AL a objectivé les résultats suivants :

- ✓ Bande monoclonale Kappa chez 4 patients atteint d'amylose AL soit 28.5% des cas.
- ✓ Bande monoclonale Lambda chez 10 patients atteint d'amylose AL soit 71.4% des cas.

V. Bilan d'extension :

1. Cardiaque :

1.1. L'électrocardiogramme (ECG) :

L'ECG réalisé a montré les résultats suivants :

Neuf patients ont présenté un micro voltage soit 9% des cas.

L'Hypertrophie du ventricule gauche (HVG) est retrouvée chez 3 patients soit 3% des cas

Deux patients avaient des Ondes T négatives.

Deux patients avaient un sous-décalage du segment ST.

1.2. L'échographie transthoracique (ETT) :

L'ETT réalisée a montré les résultats suivants :

La Fraction d'éjection était altérée chez 5 patients soit 5% des cas.

L'Hypertrophie du ventricule gauche était retrouvée chez 5 patients soit 5% des cas.

Aspect de cardiomyopathie restrictive est retrouvée chez 9 patients soit 9% des cas.

2. Digestif :

2.1. La fibroscopie oesogastro duodénale (FOGD) :

La FOGD a été réalisée chez 7 patients qui ont présenté des symptômes digestifs et elle a objectivé : Aspect de gastrite chez 4 patients.

2.2. La coloscopie :

La coloscopie réalisée chez 3 patients a montré :

Une colite chez un seul patient.

Amylose rectale chez un seul patient.

3. Osseux :

Un bilan radiologique a été réalisé chez les patients ayant un myélome multiple associé, et qui a montré des lésions de déminéralisations chez 2 patients.

VI. Etiologies :

1. Amylose AA

Concernant les 85 patients atteints d'amylose AA un bilan étiologique a été réalisé qui a révélé (Figure 7) :

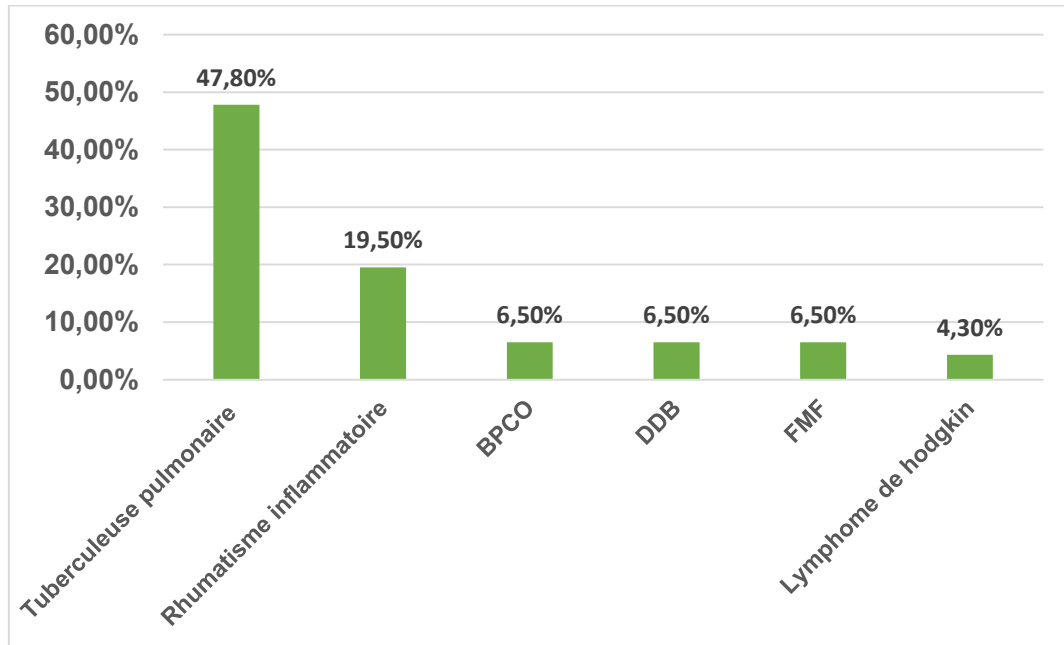


Figure 7 : Les étiologies des patients atteints d'amylose AA.

2. Amylose AL

Chez les patients atteints d'amylose AL, 13 patients avaient un Myélome multiple et un seul patient avait une gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

VII. Traitement :

1. Traitement symptomatique

La prise en charge était symptomatique dans tous les cas, 18 patients avaient nécessité un recours à l'hémodialyse aiguë pendant l'hospitalisation soit 18.1% des cas.

Un traitement néphroprotecteur à base d'un bloqueur du système rénine angiotensine a été instauré chez 45 patients selon la tolérance tensionnelle soit 52.5% des cas.

2. Traitement étiologique

Pour les patients atteints d'amylose AA, un traitement étiologique a été introduit (Tableau 4) :

Tableau 4 : Traitements étiologiques des patients atteints d'amylose AA

Traitement	Nombre de cas
Traitement Antibacillaire	4
Colchicine	3
Azathioprine	1
Méthotrexate	5

Pour les 14 patients atteints d'amylose AL, deux patients sont décédés avant le début de la chimiothérapie, six patients ont été perdus de vue , une chimiothérapie a été instaurée chez 6 de ces patients (tableau 5) :

Tableau 5 : Traitements étiologiques des patients atteints d'amylose AL

Traitement	Nombre de cas
CDT	2
VCD	3
VAD	1

VIII. Evolution

L'évolution était marquée par la stabilisation de la fonction rénale chez 15 patients soit 23 ,6% des cas, une aggravation de la fonction rénale chez 49 patients (43,4%), nécessitant la dialyse chez 83%, et entraînant le décès lié à la maladie chez 11,1% des cas les causes de décès était principalement due au

sepsis dans 60% des cas et aux décompensations aigues d'une insuffisance cardiaque (IC) dans 20% des cas (Figure 11) .

La survie globale à 5 ans était de 92%, avec une survie moyenne de 95 mois $\pm$ 9,07mois. La survie rénale moyenne était à 43,1 mois $\pm$ 7.3mois à 1 an était de 55,8%, diminuant à 41,8% à 2 ans et à 36,4% à 5 ans .(figure 8). L'analyse univariée a identifié l'insuffisance rénale, ($p= 0.01$) une protéinurie dépassant 6g/jour ($p=0.04$) comme des facteurs de mauvais pronostic impactant significativement la survie globale. (Tableau 6) (figure 9.10)

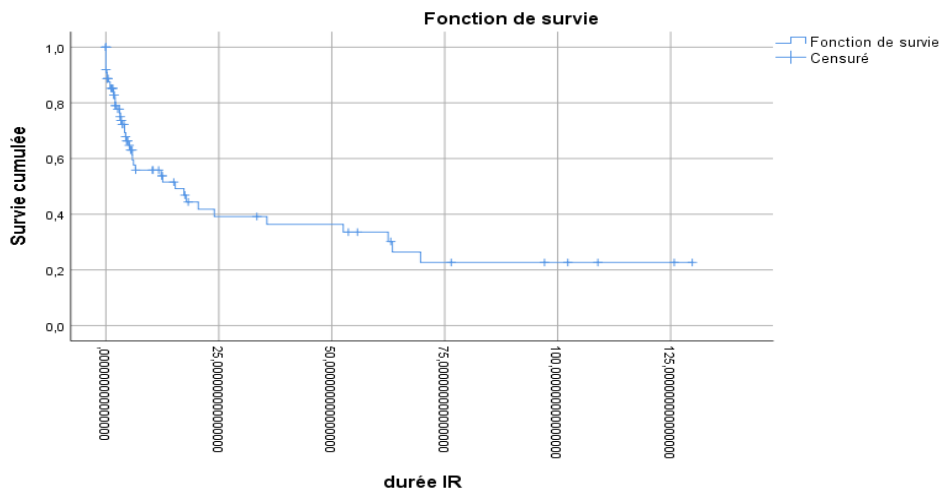


Figure 8 : la survie rénale à 1an ,à 2ans et à 5ans .

Tableau 6 : les facteurs de mauvais pronostic de l'amylose rénale ;

Facteurs de risque	Survie moyenne	p value
Sexe	Homme : 98,2mois $\pm$ 9.7mois	0.81
	Femme : 62.9mois $\pm$ 17.1mois	
Age	$\leq$ 65ans : 107,4mois $\pm$ 8 ,4mois	0.15
	>65ans : 74,3 mois $\pm$ 17,6 mois	
HTA	45mois $\pm$ 8.9 mois	0.45
HypoTA	100 mois $\pm$ 13mois	0.52
IR	Pas d'IR : 115.4 mois $\pm$ 8.1mois	0.01
	Présence d'IR : 38,7mois $\pm$ 6,7mois	
PU sup 6g/jr	< 6g/24h : 105,3mois $\pm$ 10mois	0.04
	> 6g/24h : 77,2mois $\pm$ 16,4mois	
Amylose AL	49,3mois $\pm$ 16,4mois	0.8
Amylose AA	98,2mois $\pm$ 9,2mois	0.89
Anémie	Pas d'anémie : 104,2mois $\pm$ 10,3mois	0.26
	Présence d'anémie : 43.8mois $\pm$ 9,4 mois	
Atteinte cardiaque	Non : 96,1mois $\pm$ 9.8mois	0.6
	Oui : 70.7mois $\pm$ 16mois	
Atteinte digestive	Non : 94.4mois $\pm$ 10mois	0.65
	Oui : 79.9mois $\pm$ 11.6mois	
TBP	Non : 99,1mois $\pm$ 9,3 mois	0.36
	Oui : 47.4 mois $\pm$ 11.8 mois	

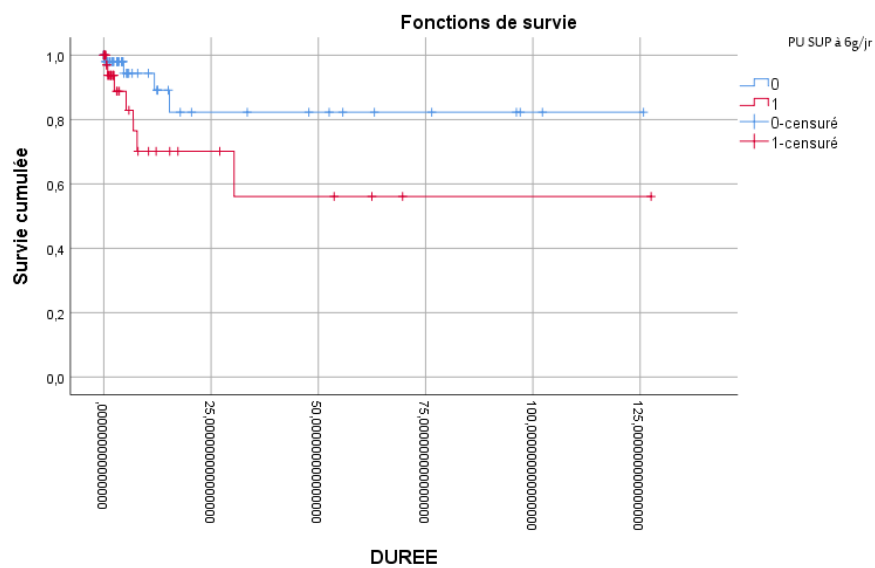


Figure 9 : la survie globale en fonction de la Proteinurie .

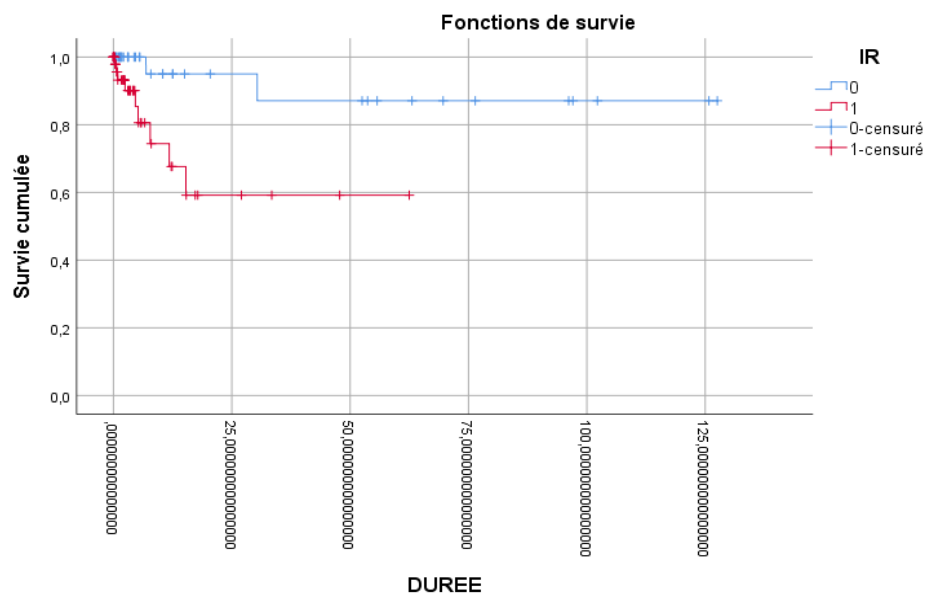


Figure 10 : la survie globale en fonction de l'insuffisance rénale.

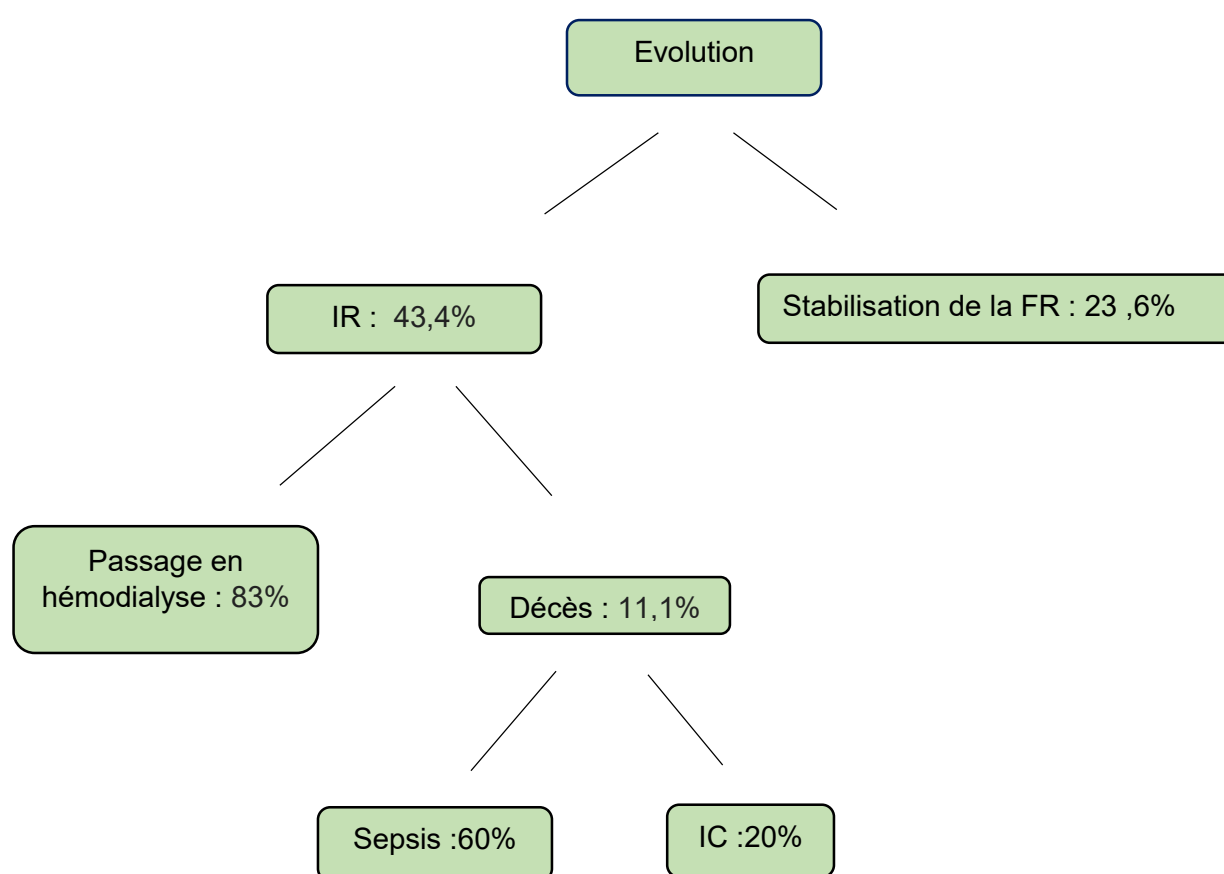


Figure 11 : Evolution de l'amylose rénale

DISCUSSION

I. Rappel physiopathologique

Le caractère amyloïdogène d'une protéine est en lien direct avec sa structure tridimensionnelle bêta-plissée. Cette protéine est composée de feuillets bêta disposés de façon antiparallèle [21]. Certaines protéines possèdent cette structure tridimensionnelle de manière intrinsèque (transthyrétine, soie) et d'autres protéines acquièrent cette structure ou la renforcent par le biais d'une mutation ou d'une délétion (transthyrétine, SAA, apolipoprotéines A1 et A2, lysozyme). La formation d'un dépôt amyloïde fait intervenir plusieurs composants (Figure 13) [22] qui peuvent être la cible des traitements proposés dans les amyloses systémiques. La protéine précurseur s'associe initialement au composant P (pentraxine présente dans toutes les formes d'amylose) [2], puis à l'amyloid enhancing factor (AEF) [23], composé multiprotéique favorisant la croissance du dépôt amyloïde. Ces 3 composants interagissent dans une seconde étape avec les glycosaminoglycanes [24] de la matrice extracellulaire et notamment l'héparane sulfate, pour former un dépôt fixé, inerte et inaccessible à la protéolyse physiologique. Ces dépôts vont entraver progressivement le fonctionnement des principaux organes cibles (cœur, rein, nerf).

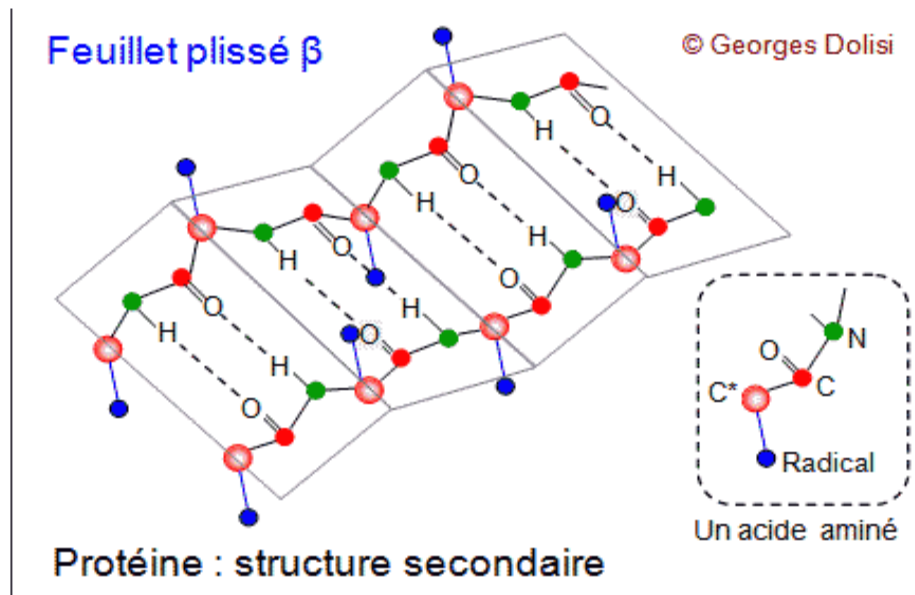


Figure 12 : la structure spatiale bêta plissé de la protéine.[21]

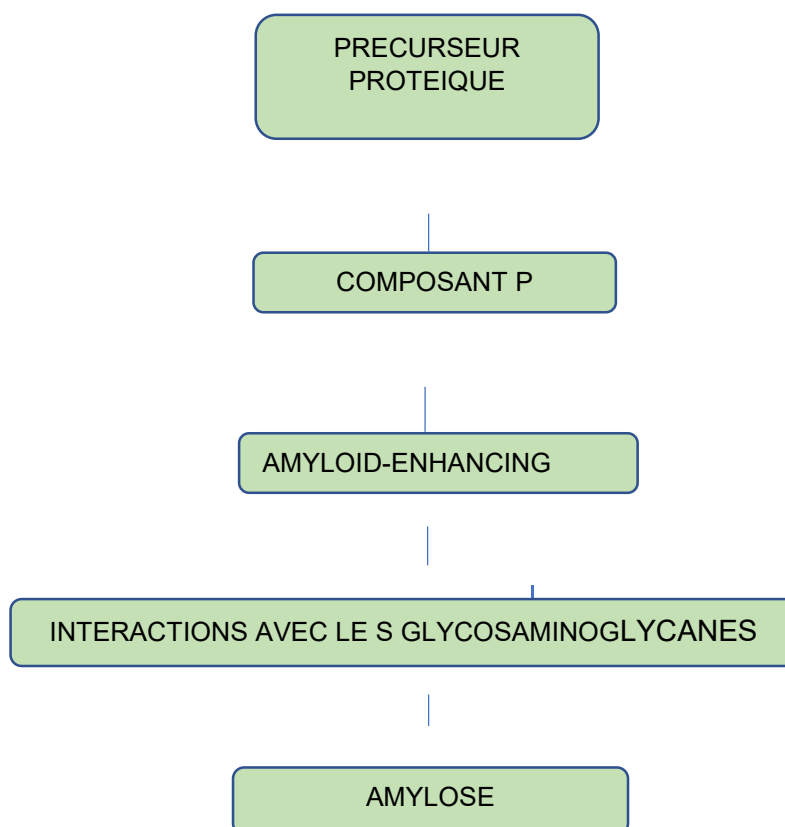


Figure 13 : Schéma simplifié de la physiopathologie de l'amylose

II. Les principales Manifestations de l'amylose

1. Atteinte rénale

Elle est présente chez les 2/3 des patients et s'associe à une insuffisance rénale dès le diagnostic pour 20 à 45% d'entre eux [25]. Si l'atteinte rénale n'est pas présente au diagnostic, il est rare qu'elle apparaisse au cours du suivi. Les dépôts amyloïdes, de topographie surtout glomérulaire, sont responsables d'une protéinurie constituée majoritairement d'albumine, typiquement sans hématurie ni hypertension artérielle, conduisant à un syndrome néphrotique avec syndrome œdémateux marqué, voire anasarque, et à une insuffisance rénale progressive. Plus rarement, les dépôts intéressent essentiellement les compartiments interstitiels et vasculaires et la présentation peut alors prendre la forme d'une insuffisance rénale nue, parfois associée à une polyurie par défaut de concentration urinaire. La biopsie rénale permet la mise en évidence et le typage des dépôts amyloïdes dans plus de 90% des cas. Le diagnostic d'amylose rénale, selon les critères de Gertz de 2005 et 2010, repose sur la présence de dépôts amyloïdes rénaux ou, en l'absence de biopsie rénale, sur la preuve histologique de dépôts amyloïdes (biopsie d'un autre tissu) associée à une protéinurie $\geq 0,5$ g/jour et constituée principalement d'albumine[26]. Le suivi et l'évaluation de la réponse rénale au traitement sont basés sur l'évolution des paramètres biologiques : créatininémie, protidémie, albuminémie, protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon. Sans traitement, l'atteinte rénale évolue vers une insuffisance rénale chronique progressive nécessitant le recours à la dialyse, en moyenne 30 mois après le diagnostic. Le risque est fonction de l'importance de la

protéinurie et du débit de filtration glomérulaire (DFG) au diagnostic. La présence au diagnostic d'une protéinurie $\geq 5\text{g}/24\text{h}$ et un débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ est associée à un taux d'insuffisance rénale terminale à 2 ans de l'ordre de 60% à 75%.[27]. Au stade d'insuffisance rénale terminale, les reins restent de taille longtemps conservée et le syndrome néphrotique peut persister, conduisant parfois à un arrêt thérapeutique de la diurèse par embolisation des artères rénales.

2. Atteinte cardiaque

La cardiopathie amyloïde est un facteur pronostique majeur. Les dépôts épaississent les parois du myocarde et sont responsables d'une cardiopathie hypertrophique qui évolue sur un mode restrictif.[28]. Les signes électrocardiographiques sont caractéristiques mais inconstants : microvoltage. Une épaisseur septale $> 15\text{ mm}$ en diastole témoigne d'une atteinte cardiaque sévère, Les autres signes suggestifs sont la dysfonction diastolique et l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire, la dilatation de l'oreillette gauche et la diminution des paramètres de déformation ventriculaire (strain longitudinal) respectant l'apex et conduisant à un aspect caractéristique en cocarde relativement spécifique. La valeur du strain est un facteur pronostique important. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est longtemps conservée aboutissant à un tableau d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Un épanchement péricardique de faible abondance est fréquent

L'IRM cardiaque est également une technique sensible pour le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque, se traduisant par un rehaussement tardif

sous-endocardique après injection de gadolinium. Aux phases débutantes, le rehaussement tardif peut être moins systématique avec de simples dépôts focaux corrélés avec les zones d'infiltration des fibrilles amyloïdes. L'augmentation de l'espace extra-cellulaire pouvant être mesuré sans injection de gadolinium (cartographie du T1) est également évocatrice d'amylose cardiaque. L'IRM permet de mesurer précisément l'épaisseur et la taille des différentes cavités cardiaques.

La scintigraphie osseuse au Technétium est utile pour différencier l'amylose cardiaque AL de l'amylose à transthyrétine (à la fois mutée et sauvage) qui se traduit par une fixation myocardique beaucoup plus importante. Cet aspect, lorsqu'il est observé en l'absence de gammopathie monoclonale, suffit à établir le diagnostic d'amylose TTR et permet d'éviter une biopsie myocardique de confirmation. [29].

Les marqueurs biologiques d'atteinte cardiaque sont indispensables pour évaluer la sévérité de la cardiopathie amyloïde, selon le score pronostique de la Mayo Clinic, basé sur les concentrations sériques de troponine T et de la fraction N terminale de la pro hormone (NT-pro BNP).

3. Atteinte digestive

Elle se manifeste par des troubles du transit associés à des saignements occultes, plus rarement par une malabsorption ou des complications aiguës, telles que perforations, hémorragies ou obstructions intestinales. L'infiltration de la muqueuse buccale entraîne une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète, responsable d'une limitation de l'alimentation et d'un amaigrissement.[30]. La macroglossie,

fortement évocatrice d'amylose AL, n'est retrouvée que dans 15% des cas et peut également induire des troubles de l'alimentation ou une obstruction des voies aériennes.

III. Epidémiologie

1. La Prévalence :

Dans le monde, la prévalence réelle de L'amylose rénale dans la population serait inconnue, du fait qu'il existe très peu d'études sur de larges cohortes de patients menées sur les amyloses rénales, dans notre série elle est de 5.2%, Da Fonseca EO et al [31] et Amadou Niaouro [32] ont trouvé respectivement une valeur de 2.3%.

2. Age et le sexe

La moyenne d'âge de nos patients était de 52,8 ans, dans la littérature, on estime que les amyloses rénales affectent beaucoup plus les sujets âgés. Dans les pays développés, Bergesio et al ont retrouvé une moyenne d'âge de 63 ans [16] de même que Wong et al. [33]. Dans les pays en voie de développement Kaaroud et al [34] ont retrouvé une moyenne d'âge de 42,4 ans, Abdellah et al [35] ont retrouvé également une moyenne d'âge de 36,5 ans pour l'amylose AA et 42 ans pour l'amylose AL.

Nous avons noté une nette prédominance masculine soit 69.3% contre 30.6% chez les femmes avec un sexe ratio de 2,2. Ceci concorde avec les résultats de Maria A et al [36] et Z. Hadj Ali [37] avec des fréquences atteignant respectivement 82 % et 65% des cas, contrairement aux résultats présentés

dans l'étude de Muhammad Hassan [38] qui apporte une prédominance féminine avec un taux de 53% des cas.

IV. Données Cliniques :

1. Signes cliniques :

1.1. Signes rénaux

La littérature rapporte l'amylose comme une maladie rare difficile à diagnostiquer. Ceci, en raison des manifestations cliniques non spécifiques de la maladie. Dans l'étude menée par Kaaroud et al en Tunisie [39], les signes cliniques retrouvés dans l'amylose rénale étaient les œdèmes dans 100% des cas, l'hypertension artérielle dans 25%, l'hématurie microscopique dans 70% des cas, dans l'étude de Ka sabi et al [40], l'hématurie microscopique était absente, le syndrome œdémateux et l'hypertension artérielle ont été notés dans 100% et 60% des cas. Nos résultats rejoignent globalement les données de la littérature [20] [40] [41].

1.2. Signes extra-rénaux :

★ Atteintes cardiaques :

La prévalence des amyloses cardiaques est largement sous- estimée, notamment dans la population des insuffisants cardiaques. Elles doivent être suspectées devant toute insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et/ou avec épaissement myocardique. L'atteinte cardiaque constitue de nos jours la principale cause de décès. Elle est exceptionnelle au cours des amyloses AA, elle est surtout l'apanage des amyloses AL, sa fréquence varie de 60 à 80% [42]. Dans notre série, les manifestations cardiaques ont été

retrouvées chez 14.6% des cas des patients, ce qui rejoint les principales séries de la littérature notamment celles de Lachgar [20], Z. Hadj Ali [37] et F. Bergésio [16] avec des valeurs atteignant respectivement 11.8% 15% et 29% des malades .

★ Atteintes digestives :

L'atteinte du tube digestif au cours de l'amylose est fréquente [16] [43], elle s'observe dans 70 à 100 % des cas, mais elle est rarement symptomatique, car elle est souvent masquée par les signes d'autres localisations plus bruyantes [43]. La localisation gastrique est fréquente [43]. Dans notre série l'hépatosplénomégalie les troubles de transit et la sensibilité abdominale étaient les principaux signes digestifs et ils sont observés dans 33.3% des cas, Dans l'étude menée par Kaaroud et al [39] les signes digestifs retrouvés étaient la splénomégalie, l'hépatomégalie dans 12% des cas la macroglossie dans 25% des cas Dans la série rapportée par Bensalem T et al [45] la sensibilité digestive est rapportée dans 37% des cas , Lachgar [20] rapporte une fréquence de 17.6% des cas.

★ Atteintes Neurologiques :

Dans notre série l'atteinte neurologique était sous forme de neuropathie autonome type hypotension artérielle, elle a été rapportée chez environ 48% de nos patients. La fréquence des signes neurologiques est variable d'un auteur à l'autre. Dans la série rapportée par Kaaroud et al [34], l'hypotension artérielle est retrouvée dans 50% des cas, KA Sabi et al [40] rapportent une fréquence de 30% et la neuropathie du membre inférieur étaient retrouvés dans

12% des cas T. Watanabe et al [41], l'hypotension artérielle a été rapporté dans 19% des cas.

V. Données biologiques

La progression de l'amylose rénale est associée à une protéinurie sévère, au syndrome néphrotique, et à un taux de créatinine sérique supérieur à 20 mg/l [49].

1. Insuffisance rénale

Dans notre série la créatinémie moyenne est de 34,8mg/l, l'insuffisance rénale est observée dans 58.8% des cas. Ce résultat concorde avec les données de la littérature notamment, l'étude de Lachgar [20], Muhammed H et al [47] et Y. Izidbih [48] où l'hyper créatinémie est retrouvée respectivement chez 51.9%, 60%, 61.5% des cas.

2. Hypoalbuminémie

Dans notre étude, l'albuminémie moyenne est de 18.87 g/l avec une hypoalbuminémie dans 85.8% des cas. Dans la série de Kaaroud et al [39] Le taux médian d'albumine sérique était de 17 g/l ; une albumine sérique inférieure à 20 g/L a été observée dans 61 % des cas. Résultat comparable à celui de Divyesh P et al [49] et Muhammed H et al [47] où l'hypoalbuminémie est retrouvée respectivement chez 70%, 75% des cas.

3. Syndrome néphrotique

Dans notre étude le syndrome néphrotique a été retrouvé chez 80.8% des cas il est pur chez 22.2% des cas, impur chez 77.8% des cas, KA Sabi et al [40], Kaaroud et al [39] Divyesh P et al [49], quant à eux rapportaient le

syndrome néphrotique comme la présentation la plus fréquente de l'amylose rénale.

4. Electrophorèse et immunofixation des protéines plasmatiques :

Dans notre série L'EPP chez les patients atteints d'amylose AL a objectivé : un pic monoclonal en gammaglobuline chez 57.1% des cas, résultat similaire à celui de Lachgar [20] qui est de 50% des malades. L'hypogammaglobulinémie est retrouvée chez 28.5 % ce qui concorde avec la série de RA Kyle et al [50].

L'IEPP des patients atteints d'amylose AL a objectivé une prédominance de chaînes légères Lambda avec un pourcentage de 80% contre 20% des chaînes légères kappa Cette répartition obéit aux données de la littérature notamment celle de Palladini G et al [27] Robert A et al [51] et RA Kyle et al [50] où on note une prédominance des chaînes légères lambda avec des valeurs respectivement de 75,4% , 83% et 70% .

VI. Diagnostic positif

Le diagnostic positif d'amylose est anatomopathologique. La biologie moléculaire intervient en tant que technique de support dans le cadre d'une difficulté à typer l'amylose ou pour identifier les membres d'une famille atteints d'amylose héréditaire ou porteurs de la mutation et susceptibles de développer la pathologie.

1. Diagnostic Anatomopathologique

L'affirmation du diagnostic d'amylose passe par l'identification des dépôts amyloïdes dans les tissus cibles. La coloration de référence permettant

l'identification des dépôts est le rouge Congo [52] qui se dépose entre les feuillets bêta de la protéine amyloïde. C'est la biréfringence jaune-verte, des dépôts colorés par le rouge Congo, en lumière polarisée qui signe le caractère amyloïde du dépôt. Le rouge Congo diagnostique la présence d'un dépôt amyloïde mais ne préjuge en rien du type d'amylose concerné ni de la charge amyloïde du tissu analysé. La technique du rouge Congo a été ensuite complétée par d'autres colorations telles que la thioflavine T en fluorescence, cette dernière, marque l'amylose avec une excellente sensibilité.

Elle est donc utile en cas de dépôts de faible taille, mais manque de spécificité. L'examen en microscopie électronique n'est pas utilisé en diagnostic de routine, mais il permet de visualiser l'aspect fibrillaire caractéristique qui distingue le dépôt d'amylose d'autres variétés d'agrégats fibrillaires [11]. La présence du composant amyloïde P dans tous les dépôts d'amylose, alors qu'il est absent dans d'autres variétés de dépôts protéiques, peut être objectivée avec les anticorps anti composant P.

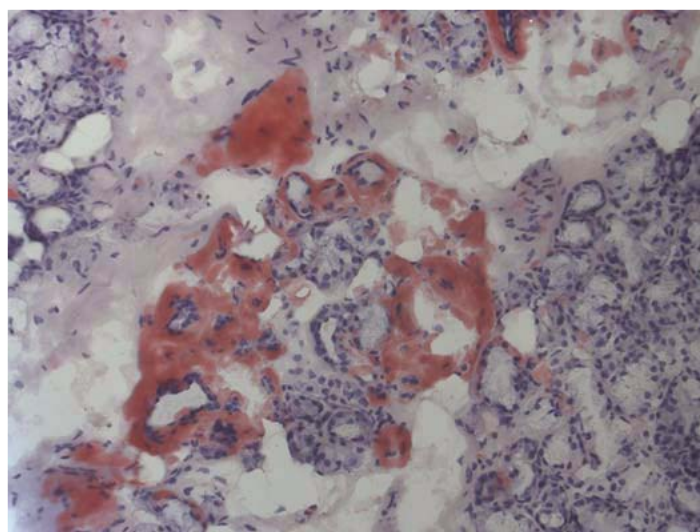


Figure 14 : Coloration rouge vif des dépôts amyloïdes par le rouge Congo
(× 20). [54]

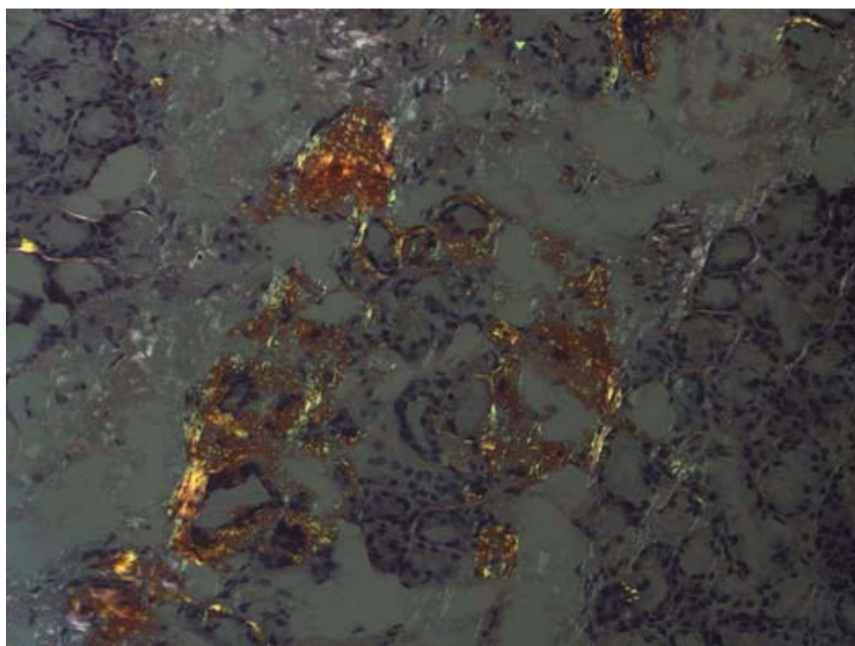


Figure 15 : Analyse du rouge Congo en lumière polarisée montrant une biréfringence Jaune-vert caractéristique des dépôts amyloïdes ($\times 20$) [54].

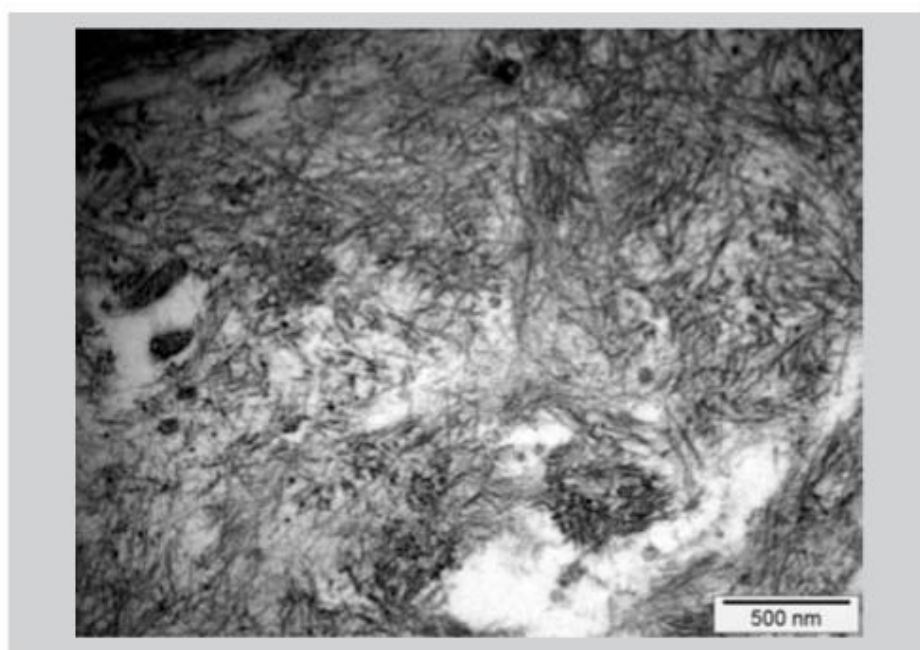


Figure 16 : Dépôts d'amyloïde vus au microscope électronique [53].

2. Prélèvements

Le choix du tissu cible est important pour augmenter la rentabilité de la biopsie ; La stratégie diagnostique consiste à privilégier, dans un premier temps, la biopsie de tissus facilement accessibles et dont on sait qu'ils sont fréquemment le siège de dépôts d'amylose. Ces tissus sont les glandes salivaires accessoires, le tube digestif et la graisse sous-cutanée abdominale.

★ Biopsie de glandes salivaires accessoires

C'est la technique la plus courante, peu douloureuse, simple, sensible pour les trois grandes variétés d'amylose multi systémique entre 54 à 82 % [55].

★ Biopsie digestive

Faite classiquement au cours d'une rectoscopie, elle doit comporter de la sous-muqueuse, dont les vaisseaux sont fréquemment le siège des dépôts d'amylose. Il est probable que les biopsies digestives gastrique, duodénale et colique aient une sensibilité semblable à celle de la biopsie rectale avec un pourcentage de 85 à 97%.[55].

★ Aspiration de graisse sous-cutanée abdominale

Elle consiste à ponctionner et aspirer à l'aide d'une aiguille montée sur une seringue la graisse sous-cutanée de l'abdomen dans la région sous-ombilicale. La ponction doit ramener du tissu entourant les lobules graisseux, car c'est là que siègent les dépôts amyloïdes sa sensibilité est de 54 à 82 % [55].

En revanche, lorsque ces trois techniques de premières intentions ne font pas la preuve de l'amylose, un prélèvement direct de l'organe atteint doit être proposé.

★ La Biopsie Rénale

Elle est souvent réalisée, si les signes rénaux sont les plus fréquents et elle est très performante avec une sensibilité de 84% [56]. Les dépôts amyloïdes peuvent intéresser toutes les structures soit de manière isolée ou de manière concomitante mais prédominent habituellement dans les glomérules :

Atteinte glomérulaire : ils existent 6 sièges de localisations glomérulaires : mésangiale segmentaire, mésangiale nodulaire le plus souvent endo membraneuse diffuse ,mesangio-capillaire ou mixte extra membraneuse prédominante (versant externe MBG) ,hilaire (dépôts au pôle vasculaire du glomérule)

Atteinte tubulo interstitielle : elle est fréquente et se retrouve dans près de 50 % des cas. Les dépôts amyloïdes siègent le long des capillaires péritubulaires et des membranes basales tubulaires et peuvent réaliser de véritables plages interstitielles. Dans certaines formes d'amylose rénale héréditaire les dépôts interstitiels peuvent prédominer voire être exclusifs en particulier dans la médullaire. L'atteinte tubulo interstitielle isolées est très rare caractérisée par une dysfonction tubulaire avec incapacité du rein à concentrer les urines, polyurie par diabète insipide néphrogénique, acidose tubulaire distale

Atteinte vasculaire : atteinte isolée observée dans 15 à 25% elle se traduit par une insuffisance rénale isolée ou associée à une protéinurie de faible débit. Les dépôts s'observent dans les petites artères, artérioles, capillaire péri-tubulaires et les veines limitées aux vaisseaux et siègent au niveau de la media intima et au contact du vasa recta, le pronostic est plus favorable que dans les formes glomérulaires

★ La biopsie hépatique :

Un examen à haut risque hémorragique, il est recommandé d'éviter la biopsie hépatique par voie transpariétale quand le diagnostic d'amylose est suspecté.

★ La biopsie de nerf périphérique :

Est un geste douloureux et de sensibilité variable, car les dépôts d'amylose dans le nerf sont très épars.

★ La biopsie endo myocardique

Examen exceptionnellement réalisé, à réserver aux formes cardiaques pures.

Dans notre série 78 patients ont été diagnostiqués par une ponction biopsie rénale (PBR) et 45 patients ont bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), un seul patient a bénéficié d'une biopsie rectale qui a montré l'amylose digestive. Dans la littérature les types de biopsie réalisées sont variables d'un auteur à l'autre.

3. Typage de l'amylose

3.1. Examen immunohistochimique des dépôts

L'immunohistochimie permet d'étudier la fixation sur les dépôts amyloïdes d'anticorps dirigés contre la plupart des protéines amyloïdes connues. Pour la caractérisation des amyloses généralisées, il est nécessaire d'étudier les anticorps anti-protéine AA, anti-chaînes légères d'immunoglobulines kappa et lambda et anti-TTR, qui reconnaissent la majorité des dépôts amyloïdes (Figure 17, 18). Les anticorps anti-protéine AA et anti-TTR peuvent être utilisés sur des prélèvements fixés, en immunoperoxydase. En revanche, l'étude de la fixation des anticorps anti-chaînes légères d'immunoglobulines en immunofluorescence sur des prélèvements congelés fournit de meilleurs résultats.

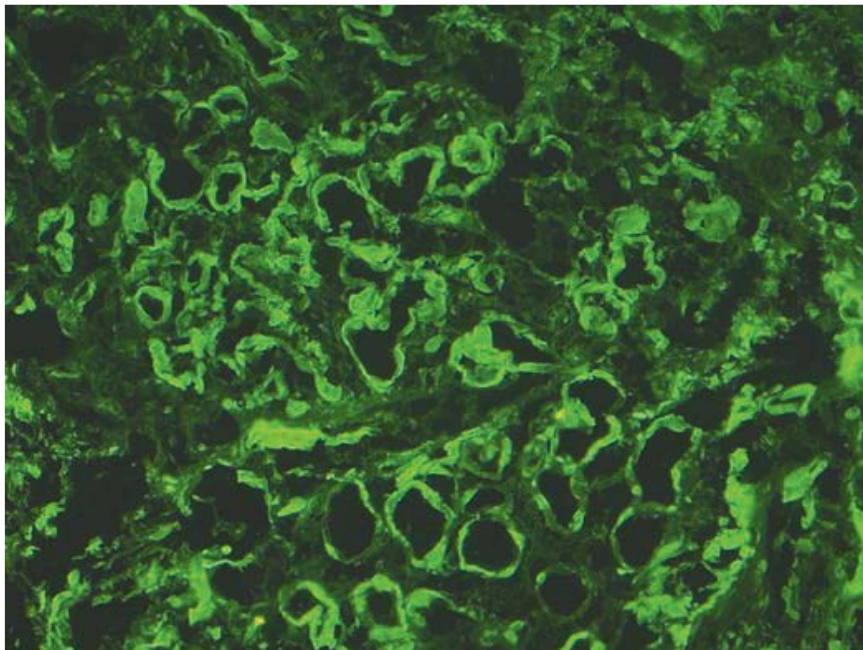


Figure 17. Amylose AL k. Immunofluorescence directe sur coupes congelées montrant un marquage des dépôts amyloïdes par l'anticorps anti-k (× 10). [61]

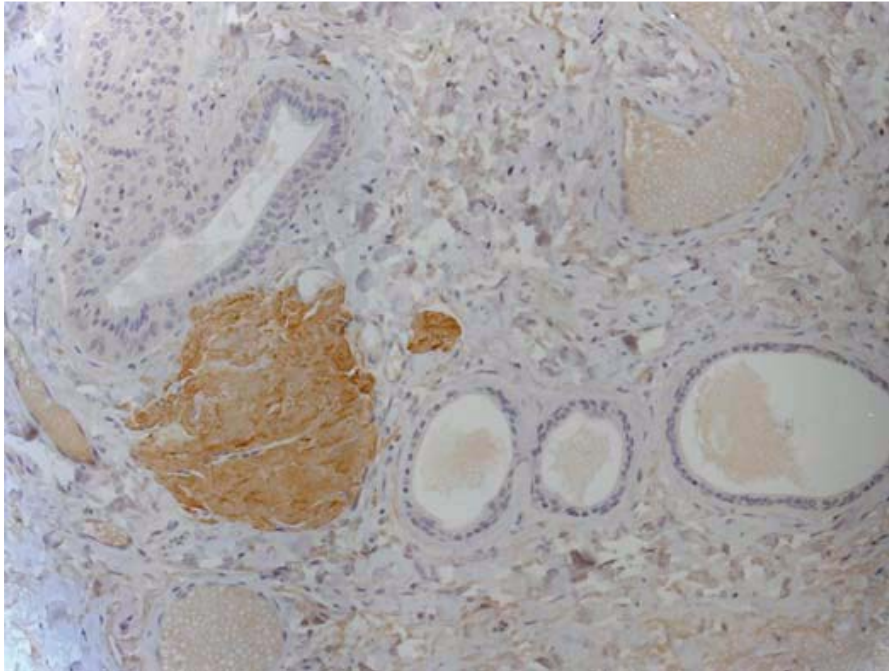


Figure 18. Amylose TTR. Expression modérée de la protéine TTR par les dépôts amyloïdes, immunomarquage réalisé sur coupes déparaffinées (× 20).

[57]

3.2. Mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale entière ou d'une chaîne légère kappa ou lambda

L'association de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires, couplée au dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines kappa et lambda dans le sérum a amélioré les performances de la détection et quantification d'un composant monoclonal sanguin et donc du diagnostic de l'amylose AL.

3.3. Analyse génétique

Elle permet le diagnostic des formes héréditaires et repose essentiellement sur la mise en évidence d'une mutation, le plus souvent ponctuelle, de la protéine amyloïde. Cette mutation est le plus souvent

détectée sur l'acide désoxyribonucléique génomique, plus rarement par l'analyse de la protéine plasmatique.

VII. Classification des amyloses

Les types d'amyloses se distinguent par leur protéine précurseur (tableau 7).

En 1993, le comité de nomenclature des amyloses a été créé pour unifier les noms et mettre à jour les différentes classes d'amyloses, en tenant compte à la fois de la protéine précurseur et d'autres caractéristiques, telle que la présence du Dépôt Amyloïde dans un seul (amylose localisée) ou plusieurs organes (amylose systémique, généralisée ou diffuse), des organes cibles et du caractère héréditaire ou non de la maladie. En pathologie humaine, 36 protéines précurseurs de substance amyloïde sont répertoriées [55].

1. Amylose AL

Dans la forme primaire (AL), il s'agit de chaînes légères (entières ou uniquement les fragments N terminaux). Elle peut être isolée (forme AL dite primaire) ou associée à une hémopathie à lymphocytes B (myélome, MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée), maladie de Waldenström, lymphome B sécrétant). Son incidence est estimée à cinq cas par million d'habitants par an, aux États-Unis comme en Europe. Le diagnostic peut être facile lorsque sont présents plusieurs signes cliniques évocateurs : purpura facial en « lunettes », macroglossie, syndrome du canal carpien, syndrome néphrotique, neuropathie sensitive et végétative, puis motrice et syndrome hémorragique par déficit en facteur de la coagulation sanguine

(facteurs IX et X). L'atteinte des organes suivants est aussi bien plus fréquente dans l'amylose AL que dans d'autres formes : os et articulation, poumon, atteinte ganglionnaire. Ailleurs, le diagnostic d'amylose AL est plus difficile au début, car les signes généraux sont au premier plan (asthénie, anorexie, amaigrissement) ou les signes d'atteinte d'organe peu spécifiques (dyspnée, hémorragie digestive, hépatomégalie, splénomégalie). C'est dans ces cas que le diagnostic est fait avec retard comme pour la plupart des maladies rares.

2. Amylose AA

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 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. [56]. 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. [56].

3. Amyloses héréditaires

Ce sont des maladies génétiques de transmission dominante autosomique, où la mutation ponctuelle porte sur le gène de la protéine amyloïde. Elles méritent d'être diagnostiquées de façon précise car leur traitement est spécifique, La variété d'amylose héréditaire la plus fréquente est l'amylose de la transthyrétine ATTR. Cette maladie se manifeste avant tout par une neuropathie périphérique à composante végétative marquée : hypotension orthostatique, diarrhée ou pseudo-obstruction, troubles mictionnels, impuissance sexuelle. L'atteinte cardiaque est l'autre grand symptôme similaire à celle de l'amylose AL, mais d'évolution plus lente.

Les opacités vitréennes formées d'amylose sont pathognomoniques de cette variété. Une néphropathie glomérulaire existe plus rarement. Distinguer l'amylose AL des formes héréditaires et de l'amylose sénile de la transthyrétine constitue maintenant la difficulté diagnostique majeure des amyloses, notamment en cas de neuropathie et surtout de cardiopathie isolée. Les autres variétés d'amyloses héréditaires, toutes à tropisme rénal prédominant, sont les amyloses du fibrinogène (AFib), les amyloses des apolipoprotéines A1 et A2 (AApoA1 et AApoA2) et C2, C3 (AApoC2 et AApoC3) et l'amylose du lysozyme (ALys). Elles peuvent se présenter comme des cas sporadiques et également être confondues avec l'amylose AL.

4. Amylose de la transthyrétine sénile

Elle était considérée encore récemment comme une entité essentiellement infraclinique, constatée à l'autopsie de sujets de plus de 85 ans. Elle est maintenant reconnue comme une cause fréquente d'insuffisance

cardiaque chez des sujets âgés de plus de 65 ans. L'impact clinique des autres localisations de cette amylose est limité (canal carpien, ligament jaune rachidien, exceptionnellement une autre localisation, etc.).

L'amylose ATTR sénile est sous-diagnostiquée, alors qu'elle serait la cause d'au moins 10 % des cardiopathies séniles.

Dans cette variété d'amylose, la biopsie de glandes salivaires accessoires peut aussi contribuer au diagnostic, mais avec une sensibilité indéterminée. Son diagnostic doit être suspecté sur les données de l'échographie cardiaque qui est l'examen de première intention. L'IRM peut montrer des signes évocateurs, mais ces examens ne permettent pas, à eux seuls, de distinguer l'amylose cardiaque AL de l'amylose ATTR. En revanche, l'aspect d'intense fixation cardiaque obtenue en scintigraphie avec des traceurs osseux est plus spécifique de l'amylose ATTR sénile ou mutée [57].

C'est dans cette forme d'amylose cardiaque ATTR sénile ou mutée que certains proposent de s'affranchir de la preuve histologique que seule la biopsie endomyocardique pourrait fournir et de fonder le diagnostic uniquement sur l'aspect scintigraphique [58].

Tableau 7 : Nomenclature et classification des amyloses [39].

Type	Précurseur protéique	Principales localisations	Contexte
Acquises			
AL	Chaîne légère d'Ig monoclonale	Rein, cœur, SNP et autonome, foie, rate, tube digestif, tissus mous, glandes endocrines, etc.	Dyscrasies plasmocytaires
AH	Chaîne lourde tronquée d'Ig monoclonale	Rein ++ Cœur, foie, rate	Dyscrasies plasmocytaires
AA	Protéine sérique amyloïde A	Rein, foie, tube digestif, SNP et autonome, glandes endocrines, etc.	Maladies inflammatoires chroniques
Aβ2M	β2-microglobuline	Os et articulations Rarement : tube digestif, cœur, vaisseaux	Dialyse chronique
ATTR	Transthyréine non mutée	Cœur, tissu mou	Amylose systémique sénile
ALECT2	<i>LEukocyte ChemoTactic factor 2</i>	Rein ++ Foie, glandes surrénales	
Héréditaires			
ATTR	Transthyréine mutée	Cœur, SNP et autonome, corps vitré Rein	Polyneuropathie amyloïde familiale
AαFib	Chaîne α du fibrinogène	Rein +++ Rate, foie	
AApoAI	Apolipoprotéine A-I	Rein, foie Cœur, larynx, peau	
AApoAII	Apolipoprotéine A-II	Rein Foie, rate, glandes surrénales	
ALys	Lysozyme	Rein Tube digestif, foie, rate, glandes surrénales, glandes salivaires et lacrymales	
AGel	Gelsoline	Dystrophie cornéenne grillagée, nerfs crâniens, peau, rein (formes homozygotes)	Amylose finlandaise
ACys	Cystatine C	Artères et artérioles cérébrales ++ Peau, ganglions, rate, testicules, glandes surrénales et salivaires	Angiopathie amyloïde héréditaire ou hémorragie cérébrale héréditaire avec amylose de type islandais
Aβb2M	β2-microglobuline mutée	Tube digestif, cœur, SNP et autonome, foie	

5. Amylose à beta2 microglobuline(B2m)

Appelée aussi amylose liée à la dialyse, est une maladie constatée chez 50% à 100% des patients hémodialysés pendant plus de 15 ans, la beta2 microglobuline est une protéine d'un poids moléculaire de 11800 daltons, synthétisée par le corps et est normalement éliminée par les reins. Les cellules sanguines (lymphocytes granulocytes) et les cellules endothéliales sont principalement responsables de la production de B2m et cette synthèse est régulée par des cytokines [59].

Lorsque le traitement par la dialyse commence le taux plasmatique de la B2m est déjà 10 à 20 fois supérieur à la normale et continue à augmenter

suite à la perte de la fonction excrétrice des reins les sujets anuriques ont en général des taux circulants 30 à 50 fois supérieurs à ceux du sujet sain.

Du fait de l'accumulation de B2m chez les patients en insuffisance rénale chronique la protéine va commencer à constituer des dépôts au niveau de différents tissus entraînant à long terme l'apparition de l'amylose. L'amylose liée à la dialyse se caractérise par la formation de fibrilles de substance amyloïde les tissus musculaire du squelette notamment. Les dépôts amyloïdes semblent montrer une prédilection particulière pour les tissus articulaires et périarticulaires de ce fait apparaissent le plus souvent des douleurs des réactions inflammatoires au niveau des articulations des épaules des hanches et des poignets, des kystes osseux contenant de la substance amyloïde le syndrome du canal carpien, arthropathies destructrices la Beta2 microglobuline et membranes de dialyse : les membranes à basse perméabilité ne sont pas perméables aux larges solutés et la B2M n'est donc pas épurée lors de la dialyse.

Les taux plasmatiques de cette protéine peuvent être ainsi considérablement réduits lors d'une dialyse avec une membrane hautement perméable. Une élimination peut être observée lors une des thérapies par convection telles que l'hémodiafiltration ou l'hémofiltration sont réalisées.

Dans notre série l'amylose AA a été retrouvée chez 85.8% des cas et l'Amylose AL dans 14.1% contrairement à l'étude de Y. Izidbih et al [48]. Hadj Ali [37], Kaaroud H et al [39], Bergesio et al [16], où on note une prédominance de l'amylose AL avec des fréquences atteignant respectivement 69.2%, 100%, 91.6% et 57.6%.

L'amylose AL est plus répandue dans les pays développés, tandis que l'amylose AA est plus fréquente dans les pays en développement [60,61]. Le statut de développement d'un pays particulier, sa prévalence des maladies infectieuses, ainsi que les mesures de santé publique mises en œuvre pour contrôler les infections chroniques sont des facteurs dynamiques influençant la prévalence de l'amylose secondaire (AA) [62, 63, 64].

Dans notre série les maladies infectieuses sont les principales causes de l'amylose AA retrouvées dans 63.6% des cas avec prédominance de la tuberculeuse pulmonaire dans 78.5%, les maladies inflammatoires chroniques sont retrouvées avec un pourcentage de 36.3%, parmi eux ,56.2% sont des cas de polyarthrite rhumatoïde et 18.7% des cas présentaient une fièvre méditerranéenne familiale.

L'étiologie de l'amylose AA dans les pays occidentaux a nettement changé au cours des trois dernières décennies. Avec la diminution de la tuberculose et l'augmentation de l'espérance de vie, les maladies rhumatismales sont devenues la cause la plus fréquente de l'amylose AA ,la série de browning [65] et Gertz [11] rapportent une fréquence des maladies inflammatoires de 74% des cas et 69% des cas , la PR étaient prédominantes dans 94.6% des cas , Dans les pays en développement, La tuberculose constitue la principale étiologie des amyloses AA ,on estime que la tuberculose est responsable de 10 à 40% des amyloses rénales en Afrique du nord et d'environ 72% en Inde [40] La série: saoudienne de Divyesh P et al [49], et tunisienne de Kaaroud H et al [39] rapportent une fréquence des maladies infectieuses respectivement de 85%, et 72% des cas, avec prédominance de la tuberculeuse dans respectivement 65% et 38,4% des cas (tableau 8).

Tableau 8 : Les étiologies des patients atteints d'amylose AA selon les différentes études.

Série	Browning [65]	Gertz [11]	Tuglul ar [66]	Divyes h P [49]	Kaarou d H [39]	Notre série
Pays	Etats- Unis	Etats- Unis	Turqui e	Arabie saoudi te	Tunisie	Maroc
Infections	17%	17%	20%	85%	72%	63.6%
1.TBK	61%	100%	52.8%	65%	38.4%	78.5%
2.Autres	15.3%	0%	33.9%	25%	30%	21.4%
Maladies Inflammatoires	74%	69%	10 %	5%	25,5%	36.3%
1.Maladies Rhumatismales	94.6%	–	40%	5%	20%	56.2%
2.FMF	0%	–	40%	0%	40%	18.7%
3.MICI	4%	–	0%	0%	20%	6.2%
4.Tumeurs	4%	3%	0%	0%	20%	12.5%

Chez nos patients atteints d'amylose AL, le Myélome multiple est retrouvé dans 90% des cas, et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée dans 10 % des cas

Dans la littérature, l'amylose AL est associée au MM de façon variable, M. Tougorti [67] et Lachgar [20] rapportent une fréquence de 24,8% et 80% des cas.

VIII. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement symptomatique de la néphropathie amyloïde

1.1. Le syndrome néphrotique

Il est souvent associé à une rétention hydrosodée sévère, pouvant aller jusqu'à l'anasarque. Le traitement du syndrome œdémateux repose sur les mesures diététiques et la prescription d'un diurétique de l'anse en première intention, à posologie croissante. En cas de syndrome œdémateux réfractaire, la combinaison de différentes classes de diurétiques : diurétique de l'anse + thiazidique et/ou anti-aldostérone ou modamide est nécessaire. Le syndrome néphrotique expose au risque de complications thrombo-emboliques.

L'indication d'une anticoagulation doit être évaluée de façon prudente dans l'amylose, en raison du risque hémorragique lié à un déficit possible en facteur de coagulation (facteur X le plus souvent), qui doit être systématiquement recherché, et à l'infiltration des capillaires par les dépôts amyloïdes. Une anticoagulation efficace est à considérer en cas d'hypoalbuminémie profonde ($<20\text{g/l}$) ou lorsque la protéinurie dépasse 10 g/jour , surtout s'il existe d'autres facteurs de risque d'évènements thromboemboliques (obésité sévère, anomalie génétique connue, insuffisance cardiaque, immobilisation prolongée) mais avec extrême prudence et en l'absence d'atteinte digestive symptomatique.

Le traitement repose initialement sur l'utilisation d'héparine non fractionnée (ou de bas poids moléculaire si le DFG est $\geq 30\text{ ml/min}$) avec un relais éventuel par antivitamine K. La place des anticoagulants oraux directs,

chez les patients avec une clairance > 15 ml/min est en cours d'évaluation notamment sur les risques hémorragiques mais semble plutôt favorable.

Le syndrome néphrotique expose également au risque de dénutrition, justifiant un bilan nutritionnel systématique. Il accroît le risque d'infection et impose la mise à jour des vaccinations (antigrippale annuelle, antipneumococcique). Il s'accompagne d'anomalies du bilan lipidique qui augmentent le risque cardio-vasculaire et doivent être prises en charge par des mesures diététiques et la prescription d'hypolipémiants. Enfin, le syndrome néphrotique dans l'amylose persiste parfois chez des patients avec une insuffisance rénale chronique avancée, voire prise en charge en dialyse. Ces situations sont rares, mais amènent parfois à discuter une embolisation des artères rénales, dont l'indication doit être systématiquement discutée.

1.2. Le traitement anti-protéinurique

L'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2) est classiquement proposée dans les néphropathies glomérulaires s'accompagnant d'une albuminurie > 300 mg/24h. Le bénéfice de ce traitement sur la préservation de la fonction rénale a été clairement démontré dans la néphropathie diabétique ou dans certaines néphropathies glomérulaires primitives (néphropathie à IgA, glomérulonéphrite extra membraneuse), mais aucun essai n'a spécifiquement étudié son efficacité dans l'amylose. Deux études portant sur de petits effectifs ont montré que le losartan permettait de diminuer la protéinurie et d'améliorer significativement l'albuminémie des patients avec une amylose AA, mais l'effet de ce médicament sur la préservation de la fonction rénale à moyen ou à long

terme reste à démontrer. Par ailleurs, il faut être très prudent lors de la prescription de ces molécules dans un contexte d'amylose (que l'indication soit rénale ou cardiaque), car il s'agit souvent de patients hypotendus (neuropathie autonome, insuffisance surrénalienne ou hypovolémie par fuite capillaire), que le traitement peut rendre encore plus symptomatiques. Par ailleurs, il faut prévenir le patient sous IEC ou ARA2, que ce traitement doit être suspendu en cas d'évènement intercurrent, tel une diarrhée ou une autre cause de déshydratation. En effet, la survenue d'une hypovolémie chez un patient dont le système rénine/angiotensine est inhibé peut exposer au risque d'insuffisance rénale aiguë sévère, le plus souvent transitoire mais parfois définitive, notamment si le patient reçoit un traitement diurétique pour le syndrome œdémateux induit par le syndrome néphrotique.

1.3. Traitement de l'hypertension artérielle

Lorsque le patient demeure hypertendu, malgré la prescription des IEC ou ARA2 (qui sont souvent donnés en première intention), il faut savoir rajouter d'autres classes médicamenteuses, comme un inhibiteur calcique ou un diurétique. Il faut toutefois souligner que ce cas de figure reste rare dans la néphropathie amyloïde (contrairement à la néphropathie diabétique ou les autres glomérulonéphrites), car les patients avec amylose sont habituellement hypotendus avant même l'introduction des anti-hypertenseurs.

1.4. Ajustement du régime alimentaire

La restriction protidique habituellement proposée dans l'insuffisance rénale chronique ne doit pas être systématique dans l'amylose rénale. En effet, les patients néphrotiques présentent une hypoprotidémie qui nécessite le

maintien d'apports protidiques alimentaires conséquents supérieurs à 1,2 g/kg/j. Quant aux apports sodés, ils doivent être limités lorsqu'il existe des œdèmes importants, mais ils doivent être ajustés aux pertes quotidiennes lorsqu'il existe une diarrhée chronique ou une insuffisance surrénale secondaires à l'amylose. La restriction hydrique ne doit être imposée que lorsqu'il existe une hyponatrémie.

1.5. L'éviction des médicaments néphrotoxiques

Il faut éviter d'administrer à un patient ayant une insuffisance rénale chronique tout médicament néphrotoxique (tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides, les chimiothérapies néphrotoxiques comme les sels de platine...). Par ailleurs, les examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés doivent être proposés avec prudence et précédés d'une hydratation préalable pour limiter la tubulopathie secondaire à ces molécules potentiellement néphrotoxiques lorsqu'elles sont prescrites chez un patient insuffisant rénal et/ou en hypovolémie.

1.6. Le contrôle des autres facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires

Le contrôle de l'équilibre glycémique en cas de diabète sucré, l'arrêt du tabac, la prise en charge d'une dyslipidémie (souvent aggravée par le syndrome néphrotique) sont des éléments indispensables pour ralentir la progression de la néphropathie, mais aussi pour limiter le risque cardiovasculaire, première cause de mortalité chez le patient insuffisant rénal.

2. Traitements de l'amylose AL :

L'amylose AL est une maladie hématologique et les traitements proposés dans cette forme d'amylose rejoignent ceux du myélome ou ceux du lymphome [68]. L'évaluation de la réponse au traitement est à la fois une évaluation de la réponse hématologique et une évaluation de la réponse d'organe. Cette évaluation se déroule après 2 cycles de chimiothérapie ou 3 mois après une autogreffe de moelle osseuse (ASCT). Le protocole classique associant dexaméthasone et melphalan (Mdex) obtient une réponse chez 2/3 des patients avec une rémission complète (RC) dans 1/3 des cas. L'ASCT, après induction par melphalan 200 mg/m², obtient une rémission dans 3/4 des cas avec 40 % de RC [69]. La différence de résultat des deux traitements s'explique peut-être par une sélection plus stricte des patients éligibles pour l'ASCT.

L'arrivée du bortézomib (velcade) dans le traitement de l'amylose AL est une avancée. Certains protocoles le proposent en 1^{re} ligne aux patients éligibles pour l'autogreffe, l'ASCT n'étant réalisée que dans un second temps en cas d'échec du traitement cyclophosphamide-bortezomib-dexaméthasone.

Le thalidomide et ses dérivés sont proposés en seconde ligne de traitement. Le traitement intensif n'est plus proposé en première ligne en France [68]. La Figure 19 et 20 indiquent les deux algorithmes de traitement de l'amylose AL : celui proposé en France [68] et celui proposé aux Etats-Unis

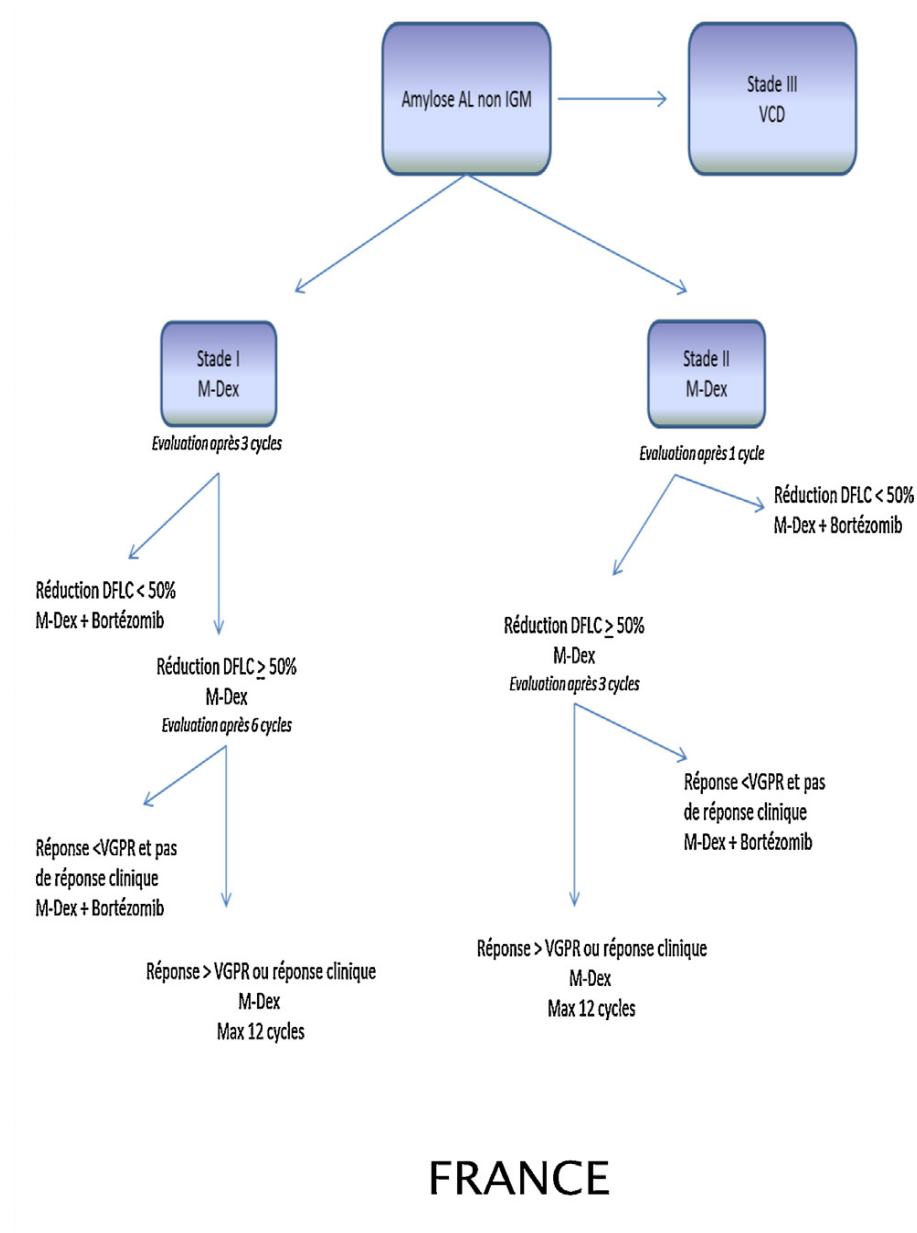
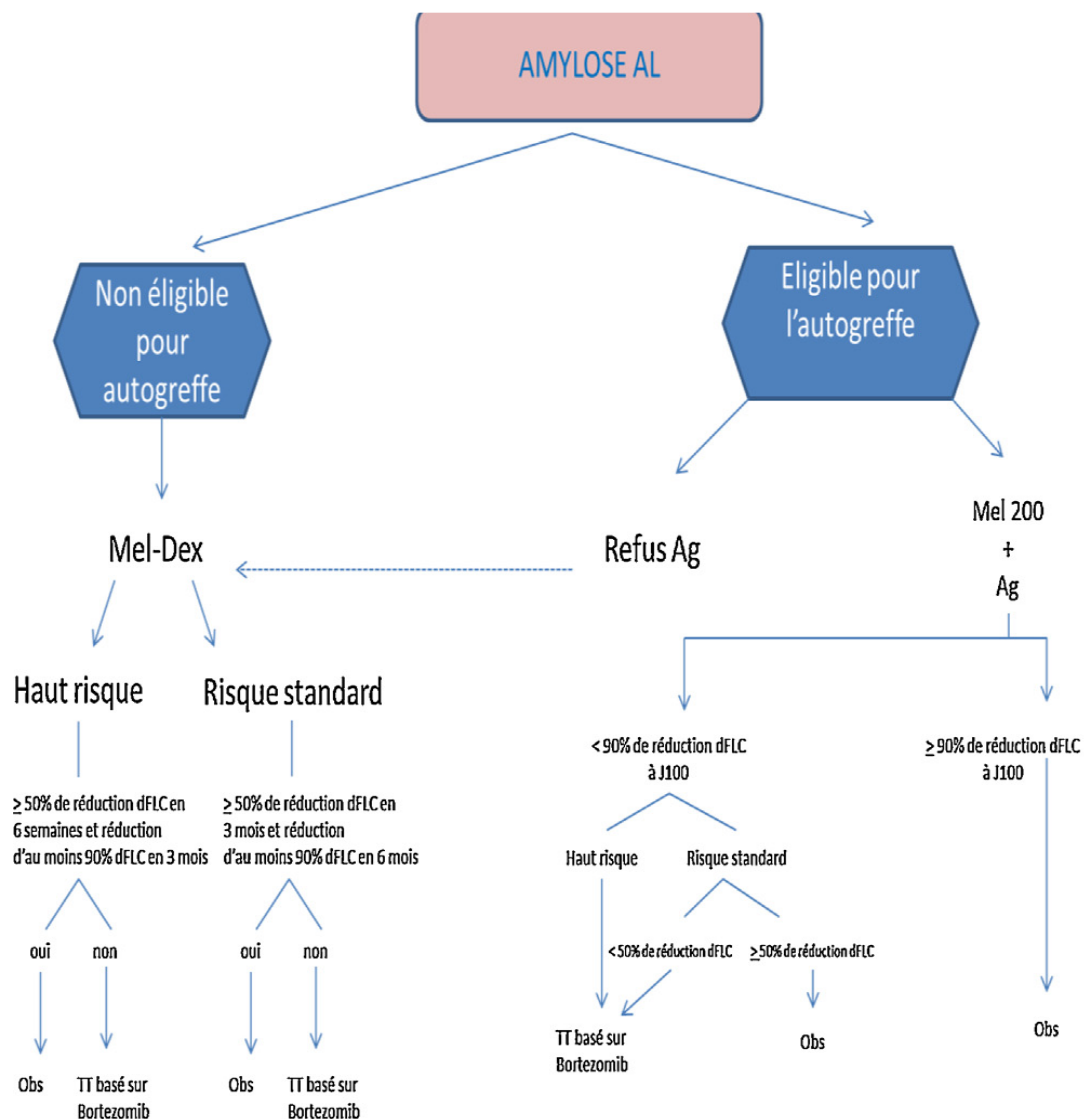


Figure 19 : Algorithmes de la prise en charge thérapeutique de l'amylose AL en France d'après Dispenzieri et al [68].



USA

Figure 20 : Algorithmes de la prise en charge thérapeutique de l'amylose AL aux États-Unis d'après Dispenzieri et al [70].

3. Traitement de l'amylose AA

Traiter l'amylose AA c'est réduire la quantité de précurseur disponible et obtenir une clairance des dépôts déjà formés.

3.1. Contrôle du taux de SAA

La SAA est synthétisée par le foie et particulièrement lors des phases inflammatoires où son taux sanguin peut être multiplié par 1000. Donc, contrôler le taux de SAA c'est contrôler la maladie inflammatoire qui entraîne la surproduction du précurseur, agir sur les cytokines pro-inflammatoires qui induisent l'augmentation de la synthèse de SAA et inhiber la synthèse hépatique de SAA. Le contrôle de la maladie inflammatoire fait appel aux immunosuppresseurs, aux immunomodulateurs (la colchicine lors de la maladie périodique) aux biothérapies et aux antibiotiques dans les causes infectieuses chroniques. La synthèse de la SAA est sous le contrôle de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF alpha. L'emploi de biothérapies visant ces cytokines pro-inflammatoires permet de réduire le taux sérique de SAA et de traiter dans certains cas la maladie inflammatoire causale. Des oligonucléotides antisens ont été développés pour contrôler la synthèse d'ARN messager de SAA chez la souris [71] ; ils permettent une réduction du taux sérique de SAA de 50 % et une réduction de la charge amyloïde globale de la souris.

3.2. Clairance des dépôts formés

Pour obtenir une clairance des dépôts amyloïdes déjà formés, il est possible d'employer un anti-composant P. Il est également proposé d'agir sur la liaison du dépôt amyloïde à la matrice extracellulaire par le biais des glycosaminoglycanes (GAGs). Un analogue de l'héparane sulfate (principal

composant des GAGs) a ainsi été développé par une équipe d'Amérique du Nord [72,73] et proposé dans le traitement de l'amylose rénale AA. Ce médicament (éprodisate), dont le principal objectif est de ralentir la progression de l'atteinte rénale de l'amylose AA, n'est pas disponible en Europe en raison d'une insuffisance d'études montrant un rapport bénéfice/risque favorable. Une étude phase III est en cours et permettra peut-être l'ouverture du marché européen à l'éprodisate.

3.3. La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale

Le recours à l'épuration extra rénale peut être envisagé en cas d'insuffisance rénale terminale et l'hémodialyse sera préférée à la dialyse péritonéale en présence d'un syndrome néphrotique persistant sévère, ou chez les patients en cours de chimiothérapie en raison du risque de péritonite. Le pronostic des patients dialysés avec une amylose AI est globalement sombre, avec une mortalité de 72% à 13 mois dans une cohorte française de 267 patients. Il est cependant variable selon les patients, car il dépend de la qualité de la réponse au traitement, de l'âge, et de la sévérité et du type d'atteinte associée. Les patients avec une cardiopathie amyloïde évoluée, ou une neuropathie autonome sévère ont une survie faible en dialyse chronique. La transplantation rénale est envisageable et donne de bons résultats, sans atteinte extra-rénale sévère, Les données de séries récentes indiquent que les résultats à long terme sont comparables à ceux d'autres groupes à risque (patients âgés ou diabétiques), en termes de survie des greffons et des patients, atteignant plus de 10 ans chez les receveurs avec une très bonne réponse partielle ou une réponse complète. Un délai d'au moins 6 mois entre la fin de la chimiothérapie et la transplantation est recommandé pour limiter

le risque infectieux. La récurrence sur le greffon doit être dépistée par la surveillance régulière des taux de chaînes légères libres sériques et de la protéinurie, avec biopsie au moindre doute. Elle conduit rarement à la perte du greffon, lorsque qu'une chimiothérapie efficace est réintroduite. L'amylose récidive sur le greffon chez environ 15% des patients avec une Très bonne réponse partielle, contre 60% des patients non répondeurs. Les patients avec une amylose ont un risque de rejet similaire à la population habituelle des transplantés rénaux. La transplantation à partir d'un donneur vivant est possible, couramment pratiquée aux USA avec de bons résultats dans les séries américaines. Elle présente outre les avantages habituels, celui de pouvoir programmer la transplantation dans des délais optimaux après la fin de la chimiothérapie en cas d'amylose AL [74].

Dans notre série La prise en charge était principalement symptomatique par le traitement du syndrome néphrotique et les diurétiques, tout comme le rapportent Jerzykowska et al [41] , pendant l'hospitalisation 18% des cas ayant nécessité l'hémodialyse aiguë.

Dans L'amylose AL 50% des patients ont bénéficié d'un protocole VCD, 33.3% des patients ont été mis sous protocole CDT (Cyclophosphamide, Dexaméthasone, Thalidomide) et 16.6 % sous protocole VAD, dans l'étude rapportée par Bergesio et al [16] 47% des malades ont suivi un régime conventionnel à base de melphalan et prednisone, et seulement 4.2% ont suivi un régime VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone).

Dans la série de Lachgar [20] le schéma CDT est le plus utilisé dans 71,4% des cas. Seulement 28,6% ont adopté le protocole VTD (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone).

IX. Evolution et pronostic

La littérature rapporte une évolution défavorable de l'atteinte rénale dans l'amylose avec un pronostic très mauvais. L'évolution se fait le plus souvent vers une insuffisance rénale terminale dans plus de 59% des cas [16]. Gertz et al en 1991 rapportent une moyenne de survie à 10 mois tandis que Lachman et al retrouvent une survie à 18 mois en 2000 dans l'amylose rénale AA [16,41, 74]. Bergesio et al en 2007 [16], rapportent une survie moyenne de 24 mois dans l'amylose AL et à 30 mois dans l'amylose AA. La survie moyenne dans l'étude de Zhao est de 38 mois dans l'amylose AL [75]. Ceci témoigne de l'efficacité des nouvelles méthodes thérapeutiques de l'amylose rénale [16]. La transplantation autologue des cellules souches sanguines a nettement amélioré le pronostic des patients atteints d'amylose AL. Dans notre étude,

La survie globale à 5 ans est de 92 %, avec une survie moyenne de 95 mois $\pm$ 9.07mois, tandis que la survie rénale à 1 an est de 55,8 %, diminuant à 41,8% à 2 ans et à 36,4 % à 5 ans. L'insuffisance rénale, ($p= 0.01$) une protéinurie dépassant 6g/jour ($p=0.04$) sont des facteurs de mauvais pronostic impactant significativement la survie globale. L'évolution était marquée par l'aggravation de l'insuffisance rénale chez 75,5% des cas parmi ces patients, le passage en hémodialyse chronique était retrouvé chez 61% et le décès lié à la maladie dans 20,5% des cas la stabilisation de la fonction rénale était dans 20,7% des cas dans la série de Y. Izidbih et al [48] l'aggravation de l'insuffisance rénale est rapportée dans 36.3% des cas, le passage en hémodialyse dans 9% des cas, et le décès liée à la maladie dans 27 % des cas.

Les facteurs pronostiques sont au nombre de trois : coexistence d'un myélome multiple, atteinte cardiaque et réponse au traitement. Les patients atteints d'amylose 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) [76]. De plus, leur survie moyenne est plus courte que celle des patients atteints uniquement d'amylose : 14 et 32 mois respectivement [76]. 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). [76] 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 natriurétique 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. [77]

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. L'équipe de la MAYO CLINIC a élaboré un score cardiaque pronostique en fonction des concentrations plasmatiques initiales de la troponine T et du Nt-pro BNP réparti en 3 stades [78] (tableau 9)

Tableau 9 : score pronostic de l'atteinte cardiaque de la MAYO CLINIC.

Classification de la Mayo Clinic	NT-proBNP	Troponine US : > 50 ng/L
Stade I	Normal	Normale
Stade II	Un des deux est élevé	
Stade IIIA	NT-proBNP >332ng/l et < 8500 ng/l	>50 ng/l
Stade IIIB	NT-proBNP >8500 ng/l	>50 ng/l

Ces trois stades sont respectivement associés à des survies estimées de 26.4, 10.5 et 3.5 mois.

La réponse au traitement constitue le troisième facteur pronostique. [79]
 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. 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). [79]

CONCLUSION

La maladie rénale est une manifestation fréquente de l'amylose systémique et constitue souvent une cause majeure de mortalité et de morbidité pour les patients affectés par cette maladie [80]. Des progrès substantiels dans la compréhension des processus de la formation des fibrilles amyloïdes et des mécanismes sous-jacents aux manifestations de la maladie ont permis d'importantes avancées pour le traitement de cette maladie. La progression de l'amylose peut être ralentie ou arrêtée par le traitement de la maladie sous-jacente ou par des thérapies spécifiques. En l'absence de traitement, cette l'amylose rénale évolue souvent vers une insuffisance rénale terminale [81].

RESUME

Introduction

L'atteinte rénale de l'amylose, souvent marquée par une protéinurie néphrotique, représente l'une des manifestations les plus fréquentes et sévères de cette pathologie. Notre étude vise à explorer de manière approfondie le profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif des amyloses rénales.

Méthodes

Cette étude rétrospective analytique a inclus tous les patients présentant une amylose rénale confirmée histologiquement par ponction-biopsie rénale (PBR) et par biopsie des glandes salivaires (BGSA) sur une période de 11 ans (janvier 2013 à décembre 2023), au sein du Service de Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients, puis saisies sur une fiche Excel et traitées via le logiciel SPSS statistics. Une analyse des survies rénales et globales à 1 an, 2 ans, et 5 ans a été réalisée, combinant l'analyse de survie de Kaplan-Meier et le modèle des risques proportionnels de Cox.

Résultats

Sur les 1711 PBR et les 176 BGSA réalisées, 99 ont révélé une amylose rénale. L'âge moyen des patients était de $53,4 \pm 15,5$ ans, avec un sexe ratio H/F de 2,6. La protéinurie moyenne était de $6,23\text{g}/24\text{h} \pm 4,5 \text{ g}/24\text{h}$, principalement néphrotique (80%). Une insuffisance rénale était présente chez 58,5% des patients, accompagnée d'une hématurie microscopique chez 37,3%, et d'une hypertension artérielle chez 22,2% des cas. Les atteintes extra-rénales étaient variées, notamment digestives (25,2%), cardiaques (12,1%) et

articulaires (13,1%), l'hypotension artérielle était présente dans 42,4 % des cas. La BGSA réalisée chez 45,4 % des patients, a confirmé le diagnostic d'amylose dans 75,5 % des cas. Les amyloses AA et AL représentaient respectivement 85,8% et 14,2% des cas. Les causes sous-jacentes de l'amylose AA incluait principalement la tuberculose pulmonaire (47,8%) et les rhumatismes inflammatoires chroniques (19,5%), les autres causes identifiées étaient, la dilatation de bronche (n= 3), la fièvre méditerranéenne familiale (n=3), le lymphome de hodgkin (n=2) et le lupus érythémateux disséminé (n=1), les causes de l'amylose AL sont le Myélome multiple dans 90% des cas et la gammapathie monoclonale de signification indéterminée dans un seul cas. L'évolution était marquée par une aggravation de la fonction rénale chez 49 patients (43,4%), nécessitant la dialyse chez 83%, et entraînant le décès lié à la maladie chez 11,1% des cas.

La survie globale à 5 ans était de 92%, avec une survie moyenne de 95 mois $\pm$ 9,07mois. La survie rénale à 1 an était de 55,8%, diminuant à 41,8% à 2 ans et à 36,4% à 5 ans. L'analyse multivariée a identifié l'insuffisance rénale, (p= 0.01) une protéinurie dépassant 6g/jour (p=0.04) comme des facteurs de mauvais pronostic impactant significativement la survie globale.

Conclusion

L'incidence croissante de l'amylose rénale met en évidence des défis persistants dans sa prise en charge. Le pronostic de cette affection dépend largement de la cause sous-jacente, avec des rémissions complètes demeurant rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen as, connors lh. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. J pathol 1987 ; 151 : 1–10.
2. Pepys mb. Amyloidosis : some recent developments. Q j med 1988 ; 252 : 283–98.
3. Van der wal n, henzen-logmans s, van der kwast wam, van der waal i. Amyloidosis of the tongue : a clinical and postmortem study. J oral pathol 1984 ; 13 : 632–9.
4. Pery jc. Manifestations stomatologiques de l'amylose. Thèse en médecine dentaire n° 514, faculté de médecine, genève, 1992.
5. Dozin a. Amylose buccale. Actual odontostomatol 1966 ; 75 : 239–61
6. Glenner gg. Amyloid deposits and amyloidosis. N eng j med 1980 ;302 :1283–92.
7. Gilmore jd., hawkins pn. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. Nat.rev.nephrol 2013 ; 9(10) : 574–86
8. Cuchard p., cuchard r., gauthier t., rotman s, burnier m. Amyloïdose rénale. Revue médicale suisse (2012); 446–451.
9. Nuvolone m, merlini g. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers.
10. Khalighi ma, dean wallace w, palma-diaz mf. Nephrol dial transplant 2017;32:770–80. Amyloid nephropathy. Clin kidney j
11. Gertz ma, kyle ra. 2014;7:97–106 secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Med (baltimore) 1991;70:246–56.

12. Rocken c, shakespeare a. Pathology, diagnostic and pathogenesis of aaamyloidosis. Virchows arch 2002;440:111-22.
13. A. J, jp f. Amyloses. Emc – hématologie. 2004;1(2):46- 58.
14. Cuchard p., cuchard r., gauthier t., rotman s, burnier m. Amyloidose rénale. Revue médicale suisse (2012); 446-451.
15. Chazenberg bp, van ruswuk mh. Aspects cliniques de l'amylose aa flammarion médecine. 2000; 377-444.
16. Bergesio f, ciciani a.m., mangarano m, palladini g., santostefano m, brugano r, di palma am, gallo m, rosati a, tosi pl, salvadoni m. Immunopathology group of the italian society of nephrology. Renal involvement in systemic amyloidosis: an italian collaborative study on survival and renal outcome. Nephro dial transplant 2008; 23(3): 941-51.
17. Hawkins pn. Hereditary systemic amyloidosis with renal involvement. J nephrol. Juin 2003;16(3):443 8.
18. Beurton d. Embryologie, anatomie, physiologie de l'urètre normal. J. Urologie, 1983, 89 385-93.
19. Lekpa fk, ndongo s, pouye a, tiendrebeogo jw, ndao ac, ka mm et al. Les amyloses en afrique sub-saharienne. Médecine et santé tropicales. 2012; 22(3):2758.
20. Ilyass lachgar. Amylose rénale : incidence, profil étiologique et évolutif à partir d'une étude prospective sur une année.

- 21.Blake cc, geisow mj, oatley sj, rerat b, rerat c. Structure of prealbumin: secon-dary, tertiary and quaternary interactions determined by fourier refinement at1.8 a. J mol biol 1978;121:339-56.
- 22.Lachmann hj, goodman hj, gilbertson ja, gallimore jr, sabin ca, gillmore jd,et al. Natural history and outcome in systemic aa amyloidosis. N engl j med2007;356:2361-71.
- 23.Kisilevsky r, gruy s, shirahama t. Does amyloid enhancing factor exist? Is aefa single biological entity? Amyloid int j exp clin invest 1995;2:128-33.
- 24.Ancsin jb, kisilevsky r. The heparin/heparan sulfate-binding site on apo-serumamyloid a. Implications for the therapeutic intervention of amyloidosis. J biolchem 1999;274:7172-81.
- 25.Desport e, bridoux f, sirac c et al. Al amyloidosis. Orphanet j rare dis. 2012; 21;7:54
- 26.Gertz ma, comenzo r, falk rh, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (al): a consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis, tours, france, 18-22 april 2004. Am j hematol. 2005; 9(4):319-28.
- 27.Palladini g, hegenbart u, milani p, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in al amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-32.

- 28.Grogan, m, dispenzieri a. Natural history and therapy of al cardiac amyloidosis. Heart fail rev. 2015;20:155–62.
- 29.Gillmore jd, maurer ms, falk rh et al. Non biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404–12.
- 30.Marinone mg, marinone mg, merlini g. Reduced taste perception in al amyloidosis. A frequently unnoticed sensory impairment. Haematologica. 1996;81(2):110–5. 21)
- 31.Da Fonseca EO Filho PJ Da Silva L E et al epidemiological clinical and laboratorial profile of renal amyloidosis : a 12 year retrospective study of 37 cases . J Nephropathol. 2015; 4 (1): 7 –12
- 32.AMADOU NIAOUIRO Amylose renale à Dakar à propos de 20 cas –2015
33. Wong sw, toskic d, warner m, varga c, moreno–koehler a, fein d, fogaren t, lee l, oliver cm, guthrie sd, comenzo rl. Primary amyloidosis with renal involvement: outcomes in 77 consecutive patients at a single center. Clin lymphoma myeloma leuk. 2017 jun 17
- 34.Kaaroud h, boubaker k, béji s, abderrahime, moussa fb, turki s, et al. Renal amyloidosis followed more than 5 years: report of 12 cases. Transplant proc. 2004; 36(6):1796 8
- 35.Abdallah e, waked e. Incidence and clinical outcomes of renal amyloidosis. Saudi j kidney dis transpl 2013;24(5):950–958.

36. Mariaa, brunor, elsan, patricia b, fernan g ,bernaldo qet al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in buenos aires, argentina: a prospective cohort
<http://dx.doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>
37. Hadj ali, f. Daoud, z. Aydi, l. Baili, b. Ben dhaou, f. Boussema étude sur l'amylose localisée : à propos de 20 cas author links open overlay panelz
38. Terrier b, jaccard a, harousseau jl et al. The clinical spectrum of igm-related amyloidosis: a french nationwide retrospective study of 72 pts. Medicine (baltimore). 2008;87(2):99–109.
39. Kaaroud h, boubaker k, béji s, abderrahim e, moussa fb, turki s, et al. Renal amyloidosis followed more than 5 years: report of 12 cases. Transplant proc. 2004; 36(6):1796 8
40. Ka sabi, b noto kadou kaza, eym amekoudi , j vigan, s. Bonou-selegbe , t.dare , m.djibril particularites de l'amylose renale au togo
41. T. Watanabe* and t. Saniter institute of pathology, university of tfibingen, tfibingen, west germany morphological and clinical features of renal amyloidosis .
42. Falk rh, comenzo rl, skinner m. The systemic amyloidoses. New england journal of medicine. 1997; 337(13): 898–909.
43. James dg, zuckerman gr, sayuk gs, wang hl, prakash c. Clinical recognition of al type amyloidosis of the luminal gastrointestinal tract. Clin gastroenterol hepatol 2007;5:582—8.

- 44.Mohan v, kemp ja, lewine he, rabin m, goldstein ml, farraye fa. Diffuse mesenteric amyloidosis. Dig dis sci 1997;42:1079—82.
- 45.M. Tougorti , t. Ben salem* , j. Benlagha , i. Ben ghorbel , a. Hamzaoui et al. Houman service de médecine interne, hôpital la rabta, tunis, tunisie. Les amyloses : série monocentrique de 40 patients. La revue de médecine interne 36s (2015) a76-a185. Ca154
- 46.Sasatomi y, kiyoshi y, uesugi n, et al: prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathologic study using cluster analysis. Nephron 87:42, 2001
- 47.Muhammed h, william b and mohammed r. Pattern of renal amyloidosis in south africa bmc nephrology (2019) 20:406
- 48.Y. Izidbih1,*, s. Mouna 2, k. Kammoun1, d. Chifa 2, f. Faten2, m. Sameh2, b.h. Mouhamed1, b. Zouhir 2amylose rénale : à propos de 13 cas
- 49.Divyesh p, vivek b, himanshu v, pankaj r. Clinical and laboratory profile of renal amyloidosis: a single-center exp saudi j kidney dis transpl 2018;29(5):1065–1072
- 50.Ra kyle ma gertz amylose systémique primaire : caractéristiques cliniques et biologiques dans 474 cas.
- 51.Robert a, morie a, philip r, thomas e, john a, martha q, and terry m. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. Blood, vol 93, no 3 (february 1), 1999: pp 1062–1066
- 52.Puchtler h, sweat f, levine m. On the binding of congo red by amyloid. Jhistochem cytochem 1962;10:355–63.

53. Pamela cuchard ronnie cuchard thierry gauthier samuel rotman michel burnier amyloïdose rénale, revue médicale suisse
- 54.K. Stankovic, m. Colombat, g. Grateau amyloses elsevier masson sas 2012.
- 55.Merrill d. Benson , joel n. Buxbaum , david s. Eisenberg , giampaolo merlini , maria j. M. Saraiva , yoshiki sekijima , jean d. Sipe & per westermark amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the international society of amyloidosis (isa) nomenclature committee
- 56.Neugarten j, gallo gr, buxbaum j, et al. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers («skin poppers' amyloidosis»). Am j med 1986;81:635–40
- 57.Bodez d, galat a, guellich a, deux jf, rosso j, le bras f, et al. Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge. *Presse med* 2016;45:845–55.
- 58.Gillmore jd, maurer ms, falk rh, merlini g, damy t, dispenzieri a, et al. Non biopsy diagnosis of cardiac amyloidosis. Circulation 2016;133:2404–12.
- 59.Vincent c ,revillard j.p.,gallant m .traegerj , serum beta-2microglobulin in hemodialyzed patients . Nephron 1978,21,p.260268
- 60.Mody g, bowen r, meyers ol. Amylose à l'hôpital groote schuur, cape town. Afrique du sud med j. 1984 ; 66 (2):47–49. [pubmed] [google scholar]

61. Real de asúa d, costa r, galván jm, filigheddu mt, trujillo d, cadiñanos j. Systemic aa amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. Clin epidemiol. 2014;6(october):369–377. Doi: 10.2147/clep.s39981. [pmc free article] [pubmed] [crossref] [google scholar]
62. Connolly jo, gillmore jd, lachmann hj, davenport a, hawkins pn, woolfson rg. Renal amyloidosis in intravenous drug users. *Qjm*. 2006;99(11):737–742. Doi: 10.1093/qjmed/hcl092. [pubmed] [crossref] [google scholar] [ref list]
63. Lane t, pinney jh, gilbertson ja, hutt df, rowczenio dm, mahmood s, et al. Changing epidemiology of aa amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017;24(3):162–166. Doi: 10.1080/13506129.2017.1342235. [pubmed] [crossref] [google scholar] [ref list]
64. Panizo n, rivera f, lópez-gómez jm. Spanish registry of glomerulonephritis. Decreasing incidence of aa amyloidosis in spain. *Eur j clin investig*. 2013;43(8):767–773. Doi: 10.1111/eci.12097. [pubmed] [crossref] [google scholar] [ref list]
65. M j browning, r a banks, c r tribe, p hollingworth, c kingswood, j c mackenzie, p a bacon ten years' experience of an amyloid clinic—a clinicopathological survey
66. Tuglular s, yalcinkaya f, paydas s, oner a, utas c, bozfakioglu s, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287

- secondary amyloidosis cases in turkey. Nephrol dial transplant off publ eur dial transpl assoc – eur ren assoc. Nov 2002;17(11):2003–5.
- 67.M. Tougorti, t. Ben salem, j. Benlagha, i. Ben ghorbel, a. Hamzaoui, m. Khanfir, f. Saïd, m. Lamloum, m.h. Houman les amyloses : série monocentrique de 40 patients
- 68.Jaccard a, desport e, mohty d, bridoux f. Amylose al. Rev med interne2015;36:89–97.
- 69.Palladini g, merlini g. Systemic amyloidoses: what an internist should know.eur j intern med 2013;24:729–39.
- 70.Dispenzieri a, gertz ma, buadi f. What do i need to know about immunoglobulin light chain (al) amyloidosis? Blood rev 2012;26:137–45.
- 71.Kluve-beckerman b, hardwick j, du l, benson md. Aa amyloidosis: potentialtherapy with antisense oligonucleotides. Amyloid 2011;18:200–2.
- 72.Elimova E, Kisilevsky R, Szarek WA, Ancsin JB. Amyloidogenesis recapitulated incell culture: a peptide inhibitor provides direct evidence for the role of heparansulfate and suggests a new treatment strategy. FASEB J 2004;18:1749–51.
- 73.Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I,et al. Eprodinate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. N Engl JMed 2007;356:2349–60.

- 74.de Mello RAB, Marques Santos DSN, Freitas-Silva MPRN, Andrade JA. Renal failure due to primary amyloidosis: a case report and literature review. Sao Paulo Med J. 2011; 129 (3):176-80.
- 75.Zhao Q, Li F, Song P, Zhou X, Wang L, Yu Y, An Z, Wang X, Zhai Y. Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Chinese Patients With Systemic Amyloid Light-Chain Amyloidosis: A Retrospective Single-Center Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 Feb;16 (2):104-10
- 76.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.
- 77.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.
- 78.Disenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal probrain natriuretic peptide : a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004 ; 22(18) : 3751- 3757
- 79.Leung N, Disenzieri 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.
- 80.Laura M. Dember. Amyloidosis-associated kidney disease, J. Am Soc Nephrol 2006; 17 (12): 3458-71.

81. Sipe JD, Cohen AS. History of the amyloid fibril. *J Struct Biol.* 2000 Jun; 130 (2-3):88-98.