

# Guide d'aide au diagnostic de l'amylose AA



**Livret destiné aux médecins**

**Version du 13/12/2021**

**Rédacteurs** : Pr Sophie Georgin-Lavialle, Pr David Buob,  
Pr Jean-Philippe Bastard, Dr Soraya Fellahi, Dr Alexandre Terré.

**Relecteurs** : Pr Gilles Grateau, Dr Rim Bourguiba, Dr Hélène François

**Coordination** : Pr Sophie Georgin-Lavialle et Dr Alexandre Terré

**Avec le soutien de l'Association Française contre l'Amylose**

## Qu'est-ce que l'amylose AA ?

L'amylose AA est un type d'amylose secondaire au dépôt de fibrilles insolubles de protéine SAA, qui est produite en excès lors de situations inflammatoires chroniques. Ces dépôts peuvent toucher de nombreux organes, mais ce sont les reins dont le fonctionnement est le plus perturbé.

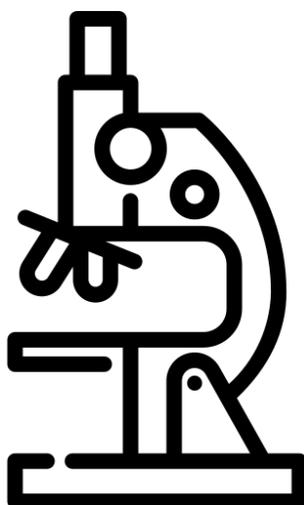
Ce type d'amylose est de plus en plus rare dans les pays occidentaux et constitue environ 10% de toutes les amyloses en dehors des amyloses TTR sauvages (= amyloses cardiaques séniles). Elle touche autant les hommes que les femmes et on estime le nombre de cas en France entre 250 et 500 en 2019 (pas de données officielles disponibles).

## Quelles sont les causes de l'amylose AA ?

L'amylose AA complique les maladies qui s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire chronique, principalement représentées en France par : les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondyloarthrite (SPA), les infections chroniques comme la tuberculose, la dilatation des bronches (DDB), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), et les maladies auto-inflammatoires dont la fièvre méditerranéenne familiale. Enfin plus rarement l'amylose AA peut compliquer certaines tumeurs.

## Comment confirmer le diagnostic d'amylose AA ?

Le diagnostic de l'amylose AA est histologique. Le diagnostic anatomo-pathologique repose sur la détection de dépôts amyloïdes au sein d'un prélèvement tissulaire. Par définition, les dépôts sont colorés par le rouge Congo (figure 1A) avec, de manière caractéristique, une biréfringence jaune-verte en lumière polarisée (figure 1B).



L'étude immunohistochimique est ensuite la technique la plus utilisée pour démontrer que les dépôts sont constitués de protéine SAA (Figure 1C); l'utilisation d'anticorps dirigés contre les chaînes légères d'immunoglobulines kappa et lambda (idéalement par technique d'immunofluorescence à partir de tissu congelé, ce qui nécessite d'être anticipé par le préleveur) est indispensable en parallèle pour éliminer une amylose AL (Figure 1D).

Les amyloses étant des maladies rares auxquelles les anatomo-pathologistes sont globalement peu confrontés et le typage immunohistochimique pouvant être d'interprétation difficile (risque de faux négatifs voire de faux positifs), il peut être recommandé d'adresser la biopsie à un centre expert pour confirmation du diagnostic histologique, ou de réaliser une analyse protéomique par spectrométrie de masse.

L'amylose AA ayant des signes essentiellement rénaux, le diagnostic pourra être réalisé à partir de l'analyse d'une ponction-biopsie rénale (PBR). Cependant, en raison de la répartition histologique multisystémique de l'amylose AA, des prélèvements moins invasifs (biopsie de glandes salivaires accessoires, biopsie de graisse péri-ombilicale, biopsies digestives) doivent être privilégiés en première intention et la PBR envisagée uniquement si ceux-ci ne permettent pas de détecter de dépôts d'amylose. Il peut être intéressant de penser à rechercher des dépôts d'amylose sur des biopsies antérieures par la réalisation rétrospective d'une coloration par le rouge Congo.

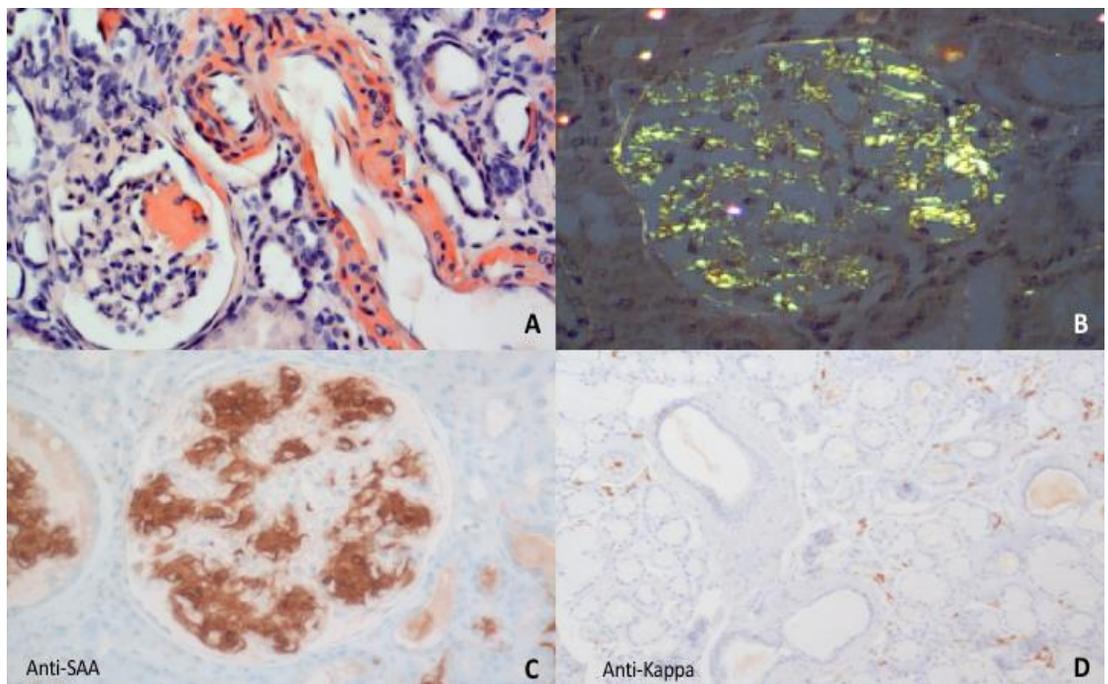


Figure 1 : Examen anatomopathologique montrant : Une coloration rouge Congo positive (A) avec une bi-réfringence jaune-vert en lumière polarisée, permettant de poser le diagnostic d'amylose (B). L'étude immuno-histochimique met en évidence un fort marquage pour la SAA (C) mais pas pour la chaîne légère Kappa (D) ni Lambda (non montré), permettant de typer cette amylose comme AA

## Quels sont les symptômes de l'amylose AA ?

Il existe peu de signes spécifiques de l'amylose AA ce qui rend difficile son évocation dans le contexte d'une maladie chronique. Les patients sont le plus souvent fatigués. L'atteinte rénale est l'atteinte d'organe la plus fréquente au cours de l'amylose AA ; elle se manifeste habituellement par des œdèmes des membres inférieurs, une protéinurie, un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale. L'atteinte digestive est quasiment toujours présente, mais pas nécessairement symptomatique. Elle peut entraîner des épisodes de diarrhée, un amaigrissement, une anorexie. Les autres atteintes comportent : une hépatosplénomégalie et parfois un goitre. Il est à noter que l'atteinte cardiaque est très rare.

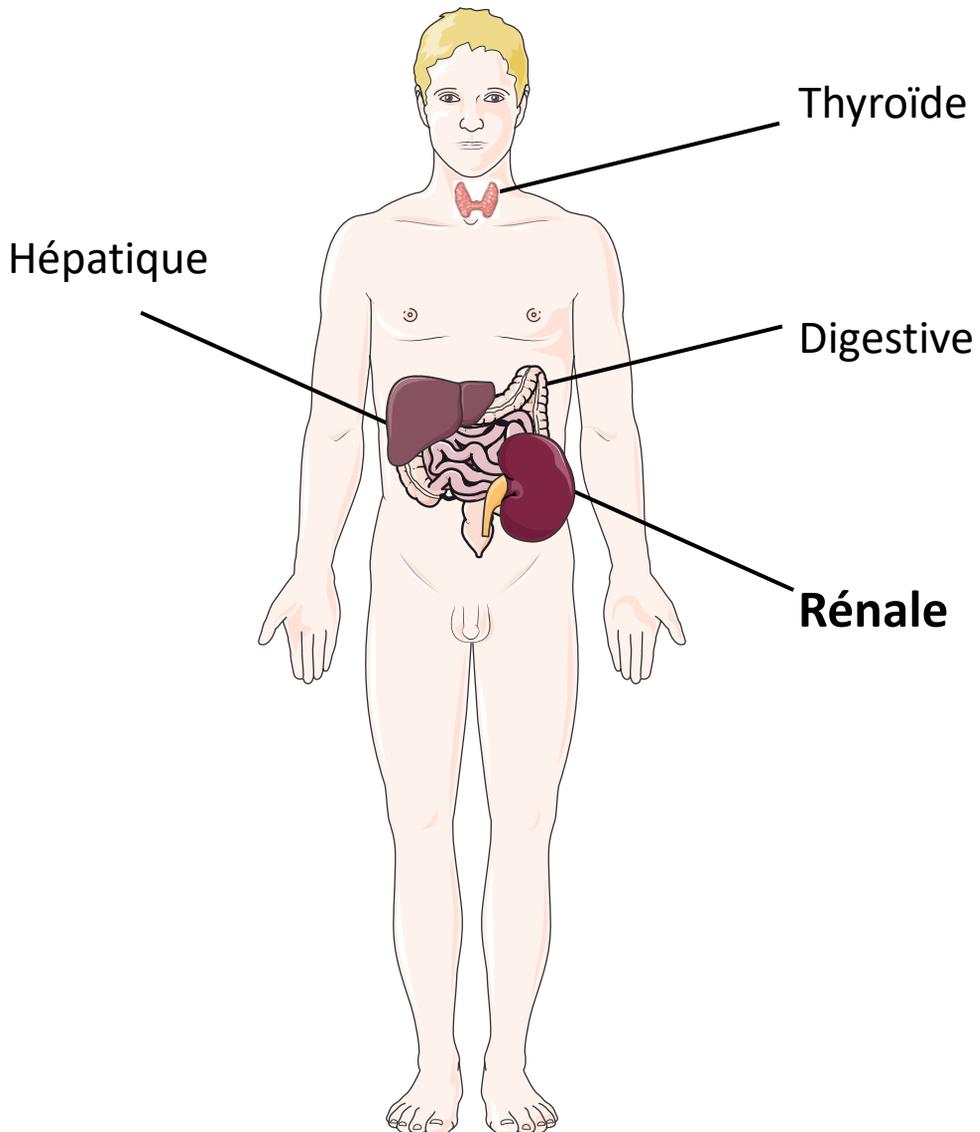


Figure 2 : Schéma des atteintes les plus fréquentes de l'amylose AA

## La méconnaissance de la SAA et son dosage

La protéine sérum amyloïde A (SAA) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation dont l'évolution cinétique est comparable à celle de la C réactive protéine (CRP) mais ayant une amplitude d'augmentation qui peut être plus élevée. La concentration initiale de SAA peut être multipliée par 1000 au cours de la phase aiguë inflammatoire.

La SAA est le précurseur circulant des composants fibrillaires de l'amylose secondaire de type AA. Ses produits de dégradation, les fibrilles amyloïdes A (fibrilles AA) peuvent se déposer dans différents organes, La SAA est également un des constituants d'une apolipoprotéine associée aux HDL, appelée HDL inflammatoire ou HDL3.

Dans le cadre de l'exploration de l'inflammation chronique ou résiduelle des maladies inflammatoires/auto-inflammatoires, son dosage permet d'identifier les patients à risque de développer une amylose secondaire telle celle présente dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF).

Un traitement reposant sur la normalisation des concentrations circulantes de SAA peut ainsi améliorer l'évolution et le pronostic de la maladie en prévenant l'apparition de l'amylose inflammatoire ou amylose AA. En effet, il a été montré que les dépôts amyloïdes régressaient chez 60% des patients ayant des valeurs de SAA médianes < 10 mg/L et qu'il était important, dans la prise en charge des patients, de tendre vers une normalisation des concentrations circulantes de SAA.

Les dosages de CRP et SAA évoluant dans la majorité des cas de façons similaire, il peut être utile au suivi des patients de vérifier une fois par an que ces deux marqueurs sont bien corrélés puis suivre les patients uniquement sur la CRP qui est plus accessible en routine.

Le dosage de la SAA est réalisé par des techniques d'immuno-précipitation en milieu liquide : néphélométrie ou turbidimétrie. Elle est réalisée actuellement dans plusieurs CHU tels que celui de Poitiers, de Lyon ou d'APHP sur les sites de Tenon, de Mondor, ainsi que sur des plateformes privées telles que CERBA ou BIOMNIS par exemple. Le dosage est réalisé sur sérum et les résultats sont disponibles dans un délai d'une semaine en général. Par ailleurs le Laboratoire de biochimie de l'hôpital Tenon est devenu Centre de Référence pour l'exploration biochimique des fièvres méditerranéennes familiales. Les coordonnées du secrétariat sont 01 56 01 61 13,

## Le diagnostic de la cause de l'amylose AA

Une fois le diagnostic positif d'amylose posé, et que celle-ci a été typée, il reste à déterminer sa cause. Comme mentionné en introduction, l'amylose AA est une complication de l'inflammation chronique. Les causes les plus fréquemment retrouvées en France sont les rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), les infections chroniques comme la tuberculose, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et les maladies auto-inflammatoires dont la fièvre méditerranéenne familiale. Les tableaux 1 et 2 résument les données anamnestiques importante à rechercher chez un patient atteint d'amylose AA, et les examens pouvant être proposés en fonction de l'orientation étiologique.

Cette enquête autour de la cause de l'amylose AA est d'autant plus importante que le traitement de l'amylose AA est celui de sa cause. Il n'existe en effet à ce jour aucun traitement spécifique de l'amylose AA permettant de faire régresser les dépôts amyloïdes. En revanche, si la cause de l'amylose AA est traitée, et que la SAA se normalise, l'amylose AA tend à rester stable voir régresser si elle a été prise en charge précocement. En revanche, une fois l'insuffisance rénale installée, celle-ci est habituellement irréversible.

Fin 2021 une nouvelle forme d'amylose AA a été décrite chez des patients européens. Ils présentaient une mutation dans le promoteur de *SAA1* (chr11:18287683 T>C (hg19)), associé à la présence de l'isoforme SAA1.1. Or, la présence de l'isoforme SAA1.1 connue pour être plus amyloïdogène chez les patients caucasiens. Cette amylose AA se transmettait sur un mode autosomique dominant. Les membres atteints présentaient une amylose AA survenant dans la troisième décade. L'atteinte d'organe ne semblait pas différente de ce qui est décrit dans les formes classiques d'amylose AA. Cependant les patients ne présentaient aucun signe de maladie inflammatoire chronique, ni d'infection. Sur le plan biologique cette forme se caractérise par **une élévation isolée de la SAA, sans CRP ni autre marqueur de l'inflammation**. Le traitement par Tocilizumab a été efficace pour diminuer la production de SAA, et chez certains patients l'atteinte clinique était améliorée sous traitement. *Il convient donc de penser à cette forme d'amylose AA devant une famille multiplex, sans histoire de maladie inflammatoire, et avec une CRP normale.*



Tableau 1. Eléments importants à recueillir pour l'étiologie d'une amylose AA

	Eléments à recueillir	Causes à évoquer
<b>ATCD familiaux</b>	<p>Amylose AA</p> <p>Dialyse</p> <p>Greffe rénale</p> <p>Maladie inflammatoire</p> <p>Ascendants méditerranéens</p> <p>Consanguinité</p>	<p>MAI monogénique</p> <p>Amylose AA génétique (mutation SAA1)</p> <p>(Fièvre méditerranéenne familiale)</p>
<b>ATCD personnels</b>	<p>Fièvre récurrente</p> <p>CRP élevée dans le passé</p> <p>Symptômes cutanés, digestifs, musculosquelettiques</p> <p>Pseudo-érysipèle de chevilles</p> <p>Surdité, urticaire</p> <p>Livedo, vascularite cutanée, AVC</p>	<p>MAI monogénique</p> <p>(Fièvre méditerranéenne familiale)</p> <p>(Cryopyrinopathie)</p> <p>(Déficit en ADA2)</p>
	Diarrhée chronique	MICI
	Aphtes buccaux	MAI monogénique rare
	Arthralgies inflammatoires	Rhumatisme inflammatoire
	Arthrites	
	Lombalgies	
	Surpoids (courbe de poids et indice de masse corporelle)	Ob�sitt�
	Infections ORL, broncho-pulmonaires à répétition	Déficit immunitaire
	Altération de l'état général	Tuberculose
	Toux chronique	
	Dyspnée	
	Surinfections bronchiques � répétition	DDB

Tableau 2. Explorations à proposer devant une amylose AA en fonction des causes suspectées.

Cause suspectée	Explorations biologiques	Explorations morphologiques
Rhumatisme inflammatoire (PR, SPA, Rhum Pso)	FR, AAN, Anticorps anti-CCP  HLA B27	Radiographie standard  - mains, pieds (PR)  - bassin de face, rachis dorsolombaire (SPA), articulations douloureuses  IRM du rachis et des sacro-iliaques en cas de suspicion clinique de SPA
MICI	Calprotectine fécale  ANCA	Endoscopies digestives avec biopsies
MAI monogéniques	Recherche génétique si histoire en faveur d'une MAI (surtout FMF, CAPS et TRAPS)  Stratégie à discuter avec le généticien en fonction du nombre de gènes à étudier	En fonction de la clinique  Non indispensable en première intention
Déficit immunitaire	* <u>Première intention:</u>  Electrophorèse des protéines sériques, dosage des IgG, A et M, sérologies vaccinales diphtérie, tétanos (pneumocoque avant/après vaccination)  Phénotypage des lymphocytes T, B (naïfs et mémoire) et NK  <u>Deuxième intention</u> : sous classes d'IgG	Scanner des sinus  Scanner thoracique
Tuberculose	BK-tubages  Cultures mycobactériologiques  Biopsie d'une adénopathie	Scanner thoracique  +/-abdominopelvien  Fibroscopie bronchique  Tomographie par Émission de Positons (TEP) scanner
DDB	Cf * Première intention – Déficit immunitaire	Scanner thoracique
Hémopathie	Electrophorèse des protéines sériques  +/- immunofixation sang et urines  +/-Chaînes légères libres sang  Si arguments pour une hémopathie, myélogramme +/-biopsie ostéomédullaire	Imagerie à la recherche d'un syndrome tumoral (échographie, scanner, PET scan)
Maladie de Castleman	Biopsier un ganglion ou une lésion tumorale suspecte	Scanner thoraco-abdominopelvien  TEP scanner
Obésité	Diagnostic d'élimination	Diagnostic d'élimination

## Les pièges du diagnostic d'amylose AA

Une erreur fréquemment rencontrée pouvant poser problème pour le diagnostic de l'amylose et de sa cause est de présupposer du type d'amylose si le patient présente déjà une maladie pouvant causer une amylose. Nous vous proposons quelques exemples pour illustrer cet écueil :

Voici un premier exemple:

Un patient présentant une amylose nouvellement diagnostiquée, et avec une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pourrait, si l'examen anatomopathologique n'était pas rigoureux, se voir poser à tort un diagnostic d'amylose AL.

Ce cas de figure n'est pas rare, car les gammopathies monoclonales sont très fréquentes dans la population générale, en particulier après 50 ans, et qu'elles peuvent coexister avec des maladies inflammatoires chroniques chez un même patient.

Par ailleurs, certaines gammopathies rares peuvent s'accompagner d'inflammation importante (maladie de Waldenström ou Syndrome de Schnitzler en particulier) et conduire à une amylose AA.

⇒ un typage précis de l'amylose doit donc être préalable à la recherche d'une cause.

Dans cet exemple, les éléments cliniques pouvant faire remettre en cause le diagnostic d'amylose AL et orienter vers l'amylose AA seraient la présence d'une IgM, une inflammation systémique importante ou l'absence d'atteinte cardiaque.

Cependant seul le typage anatomopathologique permet de redresser le diagnostic, car aucun de ces arguments n'est suffisamment spécifique pour poser avec certitude le diagnostic d'amylose AA.

## Les pièges du diagnostic d'amylose AA

Voici un second exemple, où, de même, la présence d'une maladie inflammatoire chronique ne doit pas faire conclure à tort à une amylose AA.

Une patiente de 76 ans suivie pour une polyarthrite rhumatoïde bien équilibrée sous anti-TNF, avec une CRP normale depuis plusieurs années.

La survenue d'un syndrome néphrotique motivant la réalisation d'une biopsie rénale met en évidence une amylose dont le typage par immunohistochimie est en cours, ou encore est peu concluant avec un marquage faiblement positif pour la protéine SAA.

En se basant sur la présence d'une polyarthrite chez la patiente, il est tentant de conclure à une amylose AA.

Ce pourrait être une erreur car une patiente de 76 ans a aussi de fortes chances d'avoir une gammapathie clonale qui pourrait entraîner une amylose AL.

De plus, le diagnostic d'amylose AA devrait être remis en question chez cette patiente devant l'absence de syndrome inflammatoire biologique qui rend très peu probable la survenue de novo d'une amylose AA.

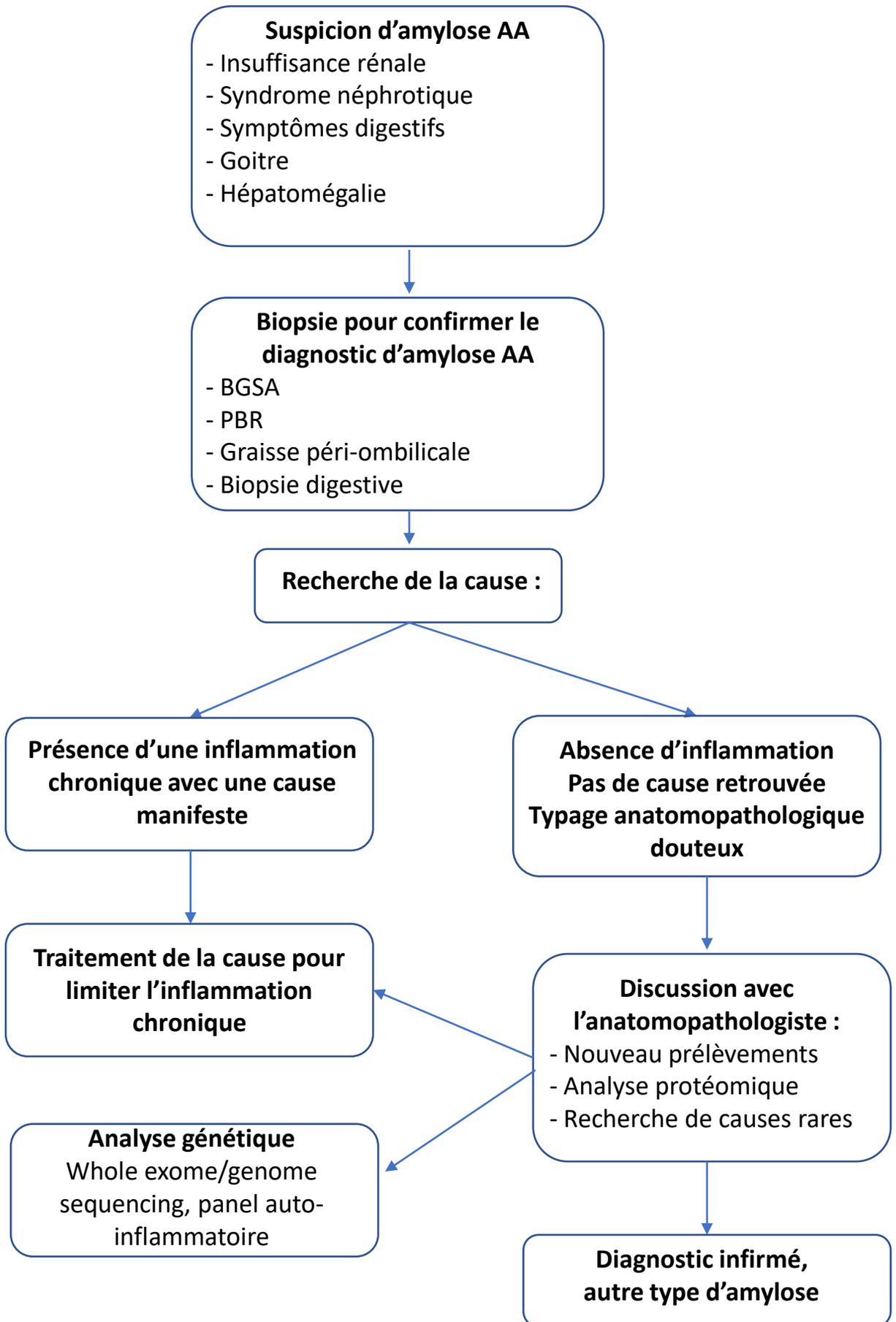
**Ces deux exemples illustrent l'importance du typage précis de l'amylose à la fois pour le diagnostic positif de l'amylose, mais aussi pour en déterminer la cause.**

Ce typage est primordial, et la présence d'une cause évidente d'amylose ne doit pas influencer ce dernier.

En revanche il est important en cas de typage douteux, ou d'absence de cause concordante que le clinicien et l'anatomopathologiste échangent, et en cas de discordance persistante, il ne faut pas hésiter à répéter l'examen anatomopathologique, voir le compléter par une analyse des dépôts par spectrométrie de masse.

La démarche diagnostique proposée dans la Figure 3 à la page suivante permet également d'éviter ces erreurs.

Figure 3. Algorithme du diagnostic étiologique



# Ressources

## Professionnels

Centre de Référence  
des Maladies  
Autoinflammatoires  
et des Amyloses  
<https://ceremaia.fr>



CeRéMAIA

Filière des maladies  
auto-immunes et  
auto-inflammatoires  
rares  
<https://www.fai2r.org>



## Associations de patients

Association française  
contre l'amylose  
<https://amylose.asso.fr>



Laboratoire de biochimie de  
l'hôpital Tenon : Centre de  
Référence pour l'exploration  
biochimique des fièvres  
méditerranéennes familiales  
4 rue de la Chine, 75020 Paris.  
Secrétariat: 01 56 01 61 13