

DERMATOLOGIE

Conférences Scientifiques^{MC}

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA
DIVISION DE DERMATOLOGIE,
CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

L'amyloïdose

Par NATALIE NASSER, M.D. et DENIS SASSEVILLE, M.D.

L'amyloïdose est caractérisée par le dépôt extracellulaire d'une protéine appartenant à une famille de protéines partageant des propriétés tinctoriales similaires¹⁻⁶. Ce dépôt anormal peut se produire dans diverses maladies, telles que le myélome multiple, les polyneuropathies familiales et le lichen amyloïde cutané primitif. On a manifesté récemment un intérêt accru pour cette maladie en réalisant que ce dépôt d'amyloïde survenait également au cours du vieillissement et des maladies neuro-dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer et l'accident vasculaire cérébral^{3,4}. L'amyloïde n'est pas une substance unique chimiquement distincte. En fait, plusieurs types d'amyloïde ont été décrits. Cependant, la plupart partage certaines caractéristiques tinctoriales, incluant la biréfringence vert pomme des préparations colorées au rouge Congo identifiable en lumière polarisée, ainsi qu'une ultrastructure fibrillaire¹⁻⁴.

Les dermatologues sont susceptibles d'être confrontés à l'amyloïdose dans l'un ou l'autre des deux contextes cliniques suivants : les formes cutanées primitives plus fréquentes qui ont une évolution bénigne, et moins fréquemment, comme manifestation cutanée d'une maladie systémique. De nombreux organes peuvent être touchés dans l'amyloïdose systémique, causant une morbidité et une mortalité élevées, ou le dépôt peut être limité à un seul site dans les formes limitées à un organe ou localisées. Dans ce numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques* nous examinons l'amyloïdose en général et plus particulièrement les formes cutanées et systémiques primitives.

Épidémiologie

Étant donné que la maladie n'est souvent pas diagnostiquée, les données épidémiologiques sur l'amyloïdose systémique demeurent imprécises⁹. Les estimations de l'incidence aux É.-U. de l'amyloïdose systémique primitive varient de 1275 à 3200 nouveaux cas par année⁹. L'amyloïdose se manifeste chez environ 15 % des patients atteints de myélome multiple et chez environ 5 % à 11 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde⁶. Elle est très rare chez les patients âgés de moins de 40 ans. L'âge moyen d'apparition est d'environ 65 ans. Il existe une légère prédominance masculine.

L'amyloïdose cutanée primitive a une prévalence mondiale et est fréquemment observée dans les pays d'Asie du Sud-est⁷. Le lichen amyloïde est plus fréquent chez les Chinois⁸, alors que l'amyloïdose maculeuse est plus fréquente chez les habitants d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud⁹, chez les habitants du Moyen-Orient et chez les Asiatiques non Chinois. Cependant, dans le cas des Japonais, cette statistique peut être artificiellement faussée. Leur habitude de se frotter la peau vigoureusement avec une serviette ou une brosse en nylon, causant une « amyloïdose de friction », peut partiellement contribuer à cette incidence élevée¹⁰. De plus, les sujets des phototypes III et IV (peau foncée) développent plus fréquemment l'amyloïdose maculeuse et le lichen amyloïde.

Classification

Bien qu'il existe différents types de classification, une méthode simple consiste à répartir cette maladie complexe en deux groupes : systémique (généralisée) avec atteinte de plusieurs organes, et limitée à un organe (localisée) avec des dépôts limités à un seul organe (tableau 1).

Cependant, récemment les types de classification ont tendance à être fondés sur la nature biochimique des protéines précurseurs impliquées (tableau 2)¹².

Pathogénèse

Les protéines fibrillaires constituent le composant principal de l'amyloïde. L'amyloïde P (une glycoprotéine plasmatique), les glycosaminoglycanes et la lipoprotéine apo E constituent les composants secondaires. Environ 18 formes distinctes de protéines fibrillaires amyloïdes et leurs précurseurs ont été identifiées. Celles-ci incluent la protéine AL (pour « amyloid light chains »), qui

Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD
Alain Brassard, MD
Judith Cameron, MD
Wayne D. Carey, MD
Ari Demirjian, MD
Anna Doellinger, MD
Odette Fournier-Blake, MD
Roy R. Forsey, MD
William Gerstein, MD
David Gratton, MD
Miriam Hakim, MD
Manish Khanna, MD
Raynald Molinari, MD
Linda Moreau, MD
Brenda Moroz, MD
Khue Huu Nguyen, MD
Elizabeth A. O'Brien, MD
Wendy R. Sissons, MD
Marie St-Jacques, MD
Beatrice Wang, MD
Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire de santé McGill

McGill University Health Centre

Centre universitaire de santé McGill
Division de dermatologie
Hôpital Royal Victoria
687, avenue Pine, Ouest
Bureau A 4.17
Montréal, Québec H3A 1A1
Tél. : (514) 934-1934, poste 34648
Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill

Tableau 1 : Classification clinique de l'amyloïdose**Systémique***Primitive (AL)*

- Dyscrasie plasmocytaire
- Myélome associé

Secondaire (AA)

- Inflammation chronique (p. ex. polyarthrite rhumatoïde)
- Infection chronique (p. ex. tuberculose)

*Associée à la dialyse**Hérédofamiliale*

- Amyloïdose polyneuropathique familiale (neuropathie crânienne ou périphérique, opacités cornéennes, absence d'amyloïdose rénale)
- Fièvre méditerranéenne familiale (fièvre récidivante, douleur abdominale, lésions à type d'érysipèle sur les jambes, amyloïdose rénale)
- Syndrome de Muckle-Wells (urticaire, fièvre, douleur aux membres, surdité neurosensorielle, amyloïdose rénale)

Limitée à un organe*Cutanée*

- Primitive : maculeuse, lichen, nodulaire
- Secondaire : dans les tumeurs cutanées

Endocrinienne

- Carcinome médullaire de la thyroïde, insulinome, diabète de type II

Cérébrale

- Maladie d'Alzheimer

Adapté de Bologna et al¹¹

contient les chaînes légères d'immunoglobuline ; la protéine AA (pour « amyloid associated »), une protéine synthétisée par le foie ; la protéine A, présente dans les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer ; et la protéine ATTR (pour « transthyretin-associated »), observée dans certaines formes d'amyloïdose familiale³. Une protéine précurseur spécifique est associée à chaque maladie clinique.

Initialement solubles, les protéines précurseurs subissent des transformations entraînant leur agrégation, leur polymérisation, la formation de fibrilles et finalement, leur dépôt extracellulaire dans les tissus sous forme d'amyloïde insoluble. Ce processus de transformation diffère entre les divers types d'amyloïdose. Lorsque ces fibrilles amyloïdes relativement inertes s'accumulent dans des organes vitaux, ceux-ci s'atrophient par la pression ainsi créée et deviennent finalement dysfonctionnels.

La pathogenèse précise de l'amyloïdose cutanée primitive (ACP) n'est pas encore totalement comprise. Des facteurs étiologiques possibles sont une friction prolongée, une prédisposition génétique, une infection par le virus Epstein-Barr et des facteurs environnementaux. Bien que la protéine précurseur n'ait pas été totalement caractérisée, on pense que l'amyloïde des variantes maculeuse et lichénoïde d'ACP est issue des kératinocytes¹³. L'amyloïde nodulaire ne se colore pas avec des anticorps antikératine. Les dépôts d'amyloïde sont formés de chaînes légères d'immunoglobuline. Cela suggère une origine plasmocytaire, comme celle des lésions cutanées nodulaires de l'amyloïdose systémique primitive. Par conséquent, son origine est très différente de l'amyloïdose maculeuse et du lichen amyloïde^{9,14}.

Tableau 2 : Classification chimique de l'amyloïdose

Protéine amyloïde	Protéine précurseur	Syndrome clinique
AL	Chaîne légère d'immunoglobuline	Amyloïdose systémique primitive, myélome multiple
AH	Chaîne lourde d'immunoglobuline	Amyloïdose systémique primitive, myélome multiple
AA	Sérum amyloïde A (Apo)	Amyloïdose systémique secondaire, fièvre méditerranéenne familiale, syndrome de Muckle-Wells
ATTR	Transthyrétine	Amyloïdose polyneuropathique familiale, amyloïdose systémique sénile
Agel	Gelsoline	Familiale (prototype finlandais)
AapoAI	Apolipoprotéine AI	Amyloïdose polyneuropathique familiale
AB ₂ M	β ₂ -microglobuline	Hémodialyse chronique
AB	Protéine précurseur AB	Maladie d'Alzheimer, vieillissement
AIAPP	Polypeptide amyloïde d'îlot	Insulinome, diabète sucré de type II
ACal	Calcitonine	Carcinome médullaire de la thyroïde

Modifié de Westermark et al¹²**Amyloïdose cutanée primitive localisée (ACPL)**

L'ACPL est associée au dépôt d'amyloïde dans la peau apparemment normale sans dépôts associés dans des organes internes. L'amyloïdose maculeuse (AM), le lichen amyloïde (LA) et l'amyloïdose biphasique sont les variantes les plus fréquentes.

Caractéristiques cliniques

Bien que l'ACPL soit classiquement subdivisée en papuleuse (lichen amyloïde) et maculeuse (amyloïdose maculeuse), les deux entités se situent en fait aux extrémités d'un spectre clinique. Il existe également un chevauchement apparent dans certaines lésions et chez certains patients¹⁵⁻¹⁶.

La forme la plus fréquente d'ACPL est l'amyloïdose papuleuse ou lichen amyloïde. Elle se présente généralement comme une éruption prurigineuse persistante de papules hyperkératosiques multiples, isolées mais qui peuvent confluer et former des plaques, principalement sur les tibias^{12,15}. Les lésions débutent souvent unilatéralement, mais peuvent évoluer et se répartir bilatéralement et symétriquement^{13,15}.

Les lésions de l'amyloïdose maculeuse (AM)¹⁷⁻¹⁹ sont souvent prurigineuses, mais peuvent être asymptomatiques. Elles tendent à persister inchangées pendant de nombreuses années. Elles consistent en de petites macules hyperpigmentées à disposition ondulée caractéristique et plus rarement, elles présentent une hyperpigmentation confluente. La partie supérieure du dos est la région la plus fréquemment atteinte, suivie de la face d'extension des membres. L'AM se manifeste généralement au début de l'enfance ; les deux sexes sont affectés de façon similaire^{13,17}.

« L'amyloïdose biphasique » est le terme utilisé pour décrire la coexistence de l'amyloïdose maculeuse et le lichen amyloïde chez un sujet affecté. Cela confère une certaine crédibilité à l'idée qu'elles sont des variantes d'un seul processus pathologique. Cette amyloïdose se présente généralement sous la forme de fines lésions papuleuses sur un fond d'hyperpigmentation.

« L'amyloïdose de friction » décrit un sous-groupe de patients chez qui la friction locale avec une brosse de nylon, une serviette et d'autres matières rugueuses contribuent à la formation de lésions cutanées¹⁹.

Alors que les formes familiales d'ACPL sont rares, elles soulignent l'importance des facteurs génétiques dans la maladie²⁰. Le syndrome de Sipple est un exemple. L'ACPL a également été rapportée en association avec la pachyonychie congénitale, la dyskératose congénitale, la kératodermie palmo-plantaire familiale et la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A²¹. On notera que l'ACPL a également été décrite en association avec des désordres auto-immuns non héréditaires, tels que la cirrhose biliaire primitive, la sclérodermie, le lupus érythémateux disséminé et la dermatomyosite¹⁷.

L'amyloïdose nodulaire^{18,19,22,23} est une maladie rare. Elle se présente sous la forme de nodule circulaire unique ou plus fréquemment de nodules circulaires multiples ou de plaques infiltrées sur le tronc ou les membres. Leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. L'amyloïde est composée de chaînes légères d'immunoglobuline sécrétées par les plasmocytes ayant subi une expansion clonale à proximité des dépôts²⁴. La maladie peut suivre une évolution bénigne prolongée²², mais un suivi à long terme est nécessaire, car la variante nodulaire peut évoluer en une atteinte systémique (paraprotéïnémie et amyloïdose systémique manifeste) dans environ 7 % des cas^{19,22}.

Pathologie¹⁹

Les dépôts d'amyloïde sont généralement limités au derme papillaire dans l'AM et le LA. Ils n'impliquent pas les vaisseaux sanguins ni les annexes cutanées. Les dépôts peuvent dilater les papilles et déplacer latéralement les crêtes épidermiques dans le LA. L'épiderme sus-jacent est acanthosique et hyperkératosique. Par opposition, dans la variante nodulaire, on note une infiltration diffuse d'amyloïde dans le derme, l'hypoderme et les parois des vaisseaux sanguins. On observe souvent un important infiltrat périvasculaire marqué de plasmocytes²². L'immunomarcage des chaînes légères facilite le diagnostic d'amyloïdose nodulaire.

Diagnostiques différentiels

L'AM peut simuler la notalgie paresthésique, une neuropathie prurigineuse avec hyperpigmentation de la peau à l'aspect ondulé sur la partie supérieure du dos. Cependant, le matériel biopsique des patients atteints de notalgie paresthésique contient des macrophages chargés en mélanine, mais aucun dépôt d'amyloïde. De plus l'AM confluent doit être différenciée de l'hyperpigmentation post-inflammatoire. D'autres diagnostics possibles incluent le pityriasis versicolor, le lichen plan atrophique, l'érythema dyschronicum perstans (dermatose cendrée), la dermatite de contact phototoxique et la pigmentation d'origine médicamenteuse.

Pour le LA, les principaux diagnostics différentiels sont la névrodermite circonscrite et le lichen plan (LP) hypertrophique. Tous deux présentent des plaques prurigineuses chroniques souvent localisées sur les tibias. Histologiquement, tous deux démontrent une hyperkératose, une hyperacanthose et un infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire léger à modéré. La lichénification est souvent remarquable dans la névrodermite circonscrite, alors qu'une teinte violacée et à l'examen histologique, un infiltrat lymphocytaire disposé en bande avec dégénérescence vacuolaire, caractérisent les lésions de LP hypertrophique. Un autre diagnostic à prendre en considération est le prurigo nodulaire avec ses papules excoriées disséminées.

L'amyloïdose nodulaire peut ressembler à certaines maladies granulomateuses, en particulier la sarcoïdose cutanée, le granulome annulaire et le lupus vulgaire (tuberculose cutanée) actuellement rare. Fort heureusement, toutes ces entités ont un tableau histopathologique assez distinct.

Traitement

Il n'existe malheureusement pas de traitement curatif ou uniformément efficace pour l'amyloïdose maculeuse et le lichen amyloïde. Le traitement peut soulager les symptômes, mais n'élimine pas les dépôts d'amyloïde. Des antihistaminiques systémiques sont souvent administrés pour réduire le prurit. Les corticostéroïdes topiques puissants procurent un certain soulagement, en particulier dans les cas légers de LA. Les corticostéroïdes topiques utilisés sous occlusion ou leur association avec un agent kératolytique léger comme l'acide salicylique peuvent potentialiser leur efficacité.

Un effet bénéfique, mais transitoire, a été rapporté avec les applications topiques de solutions de diméthylsulfoxyde (DMSO) à 50 % à 100 % dans certains cas²⁵, mais pas dans tous. Le principal effet secondaire est une haleine alliée désagréable, alors qu'une sensation de brûlure, une irritation et l'urticaire de contact sont moins fréquents²⁵.

Une étude a comparé l'efficacité des corticostéroïdes topiques avec celle de la photothérapie aux rayons ultraviolets de type B (UVB) ou du psoralène topique et de la photothérapie aux rayons ultraviolets de type A (PUVA) chez des patients atteints de LA. Les scores relatifs au prurit et à la rugosité étaient supérieurs sur les côtés traités avec l'une ou l'autre des photothérapies. La PUVAthérapie a été légèrement plus efficace pour réduire le prurit²⁶.

La dermabrasion a été très efficace dans le LA impliquant les membres^{27,28}. L'amélioration importante des symptômes et de l'apparence s'est avérée durer plus de 5 ans durant le suivi sans récurrence. Les effets secondaires incluaient l'hypopigmentation et l'hyperpigmentation post-inflammatoires qui se sont améliorées généralement avec le temps.

Les rétinoïdes oraux (p. ex. l'étrétinate, 1 mg/kg/jour) ont amélioré le prurit et ont entraîné un affaissement des lésions, mais ne se sont pas montrés efficaces chez tous les patients. L'acitrétine (0,5 mg/kg/jour) a produit des résultats similaires avec une certaine diminution de l'hyperpigmentation associée²⁹. Une étude préliminaire a rapporté l'efficacité de la cyclophosphamide à faible dose (50 mg par jour) pour réduire le prurit et les papules dans le LA¹³. Bien entendu, les effets secondaires de ces médicaments systémiques doivent être évalués par rapport à leurs avantages éventuels.

Enfin, l'amyloïdose nodulaire peut être traitée par excision chirurgicale, cryothérapie, électrocoagulation, curetage et cautérisation³⁰, dermabrasion³¹, et par ablation par le laser au dioxyde de carbone ou à colorant pulsé, mais les récurrences locales sont fréquentes²².

Amyloïdose cutanée localisée secondaire

L'amyloïdose cutanée localisée secondaire est caractérisée par des dépôts d'amyloïde cliniquement non apparents dans des tumeurs cutanées. C'est en fait le type le plus fréquent d'amyloïdose cutanée localisée. Les tumeurs cutanées affectées incluent le dermatofibrome, le naevus mélanocytaire intradermique, les kératoses séborrhéiques, le pilomatricome, les tumeurs de la glande sudoripare, le carcinome basocellulaire¹⁹, la maladie de Bowen, la kératose actinique, la porokératose, le trichoépithéliome ainsi que l'élastose solaire. Certains cas ont été décrits après la PUVAthérapie.

Amyloïdose systémique

Amyloïdose AL (amyloïdose systémique primitive et associée au myélome)

L'amyloïdose systémique primitive est habituellement associée à une dyscrasie plasmocytaire sous-jacente, soit manifeste comme dans le myélome multiple, soit occulte. Les fibrilles amyloïdes sont composées de protéine AL^{1,2} dérivant des chaînes légères d'immunoglobuline (habituellement les chaînes λ), intactes ou en fragments. L'amyloïdose associée au myélome est également une amyloïdose AL. La distinction est fondée sur le degré de prolifération néoplasique du clone des plasmocytes qui sécrète la protéine précurseur.

Malheureusement, le diagnostic est souvent retardé en raison des symptômes variés et non spécifiques dont se plaint le patient, p. ex. la fatigue, la perte de poids, la paresthésie, l'enrouement, l'œdème, la dyspnée et la syncope secondaire à l'hypotension orthostatique^{5,33}. L'amyloïdose AL est associée à un large spectre d'atteintes organiques. Le tableau clinique classique est le syndrome du canal carpien, la macroglossie chez 10 % des patients, des lésions mucocutanées spécifiques, l'hépatomégalie et l'œdème. Dans cette situation, il faut toujours envisager une dyscrasie plasmocytaire sous-jacente et une investigation à la recherche de l'amyloïdose.

Manifestations mucocutanées

Jusqu'à 40 % des patients présentent une atteinte mucocutanée^{17,33-38}. Les dépôts d'amyloïde dans la cavité buccale se présentent comme un œdème mou caoutchouteux avec une muqueuse sus-jacente ayant une apparence anormale (habituellement lisse et sèche). Il existe fréquemment une composante hémorragique associée. La langue peut être uniformément plus grosse et ferme avec des empreintes dentaires sur les côtés et la surface peut présenter des papules, des plaques et des cloques hémorragiques. L'infiltration des glandes salivaires peut causer la xérostomie.

Lorsque l'amyloïde infiltre la paroi des vaisseaux sanguins, un traumatisme mineur peut entraîner des pétéchies, le purpura et des ecchymoses. On observe classiquement ces manifestations sur les zones de plis de flexion telles que les paupières, le pli nasolabial, le cou, les aisselles, l'ombilic et la région anogénitale. Des ecchymoses périorbitaires (« l'aspect d'yeux de raton laveur ») apparaissent généralement après une toux, des vomissements ou la manœuvre de Valsalva. On peut également observer le purpura après le pincement ou le frottement de la peau (en particulier la peau des paupières).

L'infiltration cutanée amyloïde se présente de façon très similaire à l'amyloïdose nodulaire. Des papules, des nodules et des plaques cireux, lisses, couleur chair avec une apparence hémorragique/purpurique sont les lésions cutanées les plus caractéristiques. Les lésions translucides peuvent ressembler à des vésicules et les papules ont habituellement quelques millimètres d'épaisseur. Les zones de plis de flexion sont également les sites de préférence, incluant les paupières, la région rétroauriculaire, le cou, les aisselles, l'ombilic, les régions inguinale et anogénitale. Des lésions peuvent également être présentes sur la partie centrale du visage, les lèvres, la langue et la muqueuse buccale. Des nodules dans la région anogénitale peuvent être confondus avec les condyloles plats³⁶. Les plaques peuvent être isolées ou confluentes et produire de grandes lésions nodulaires. Une infiltration cutanée diffuse d'amyloïde peut donner un aspect sclérodermoïde³⁷. Les lésions du cuir chevelu peuvent simuler la pachydermie vorticellée occipitale avec une alopécie associée. Rarement, des lésions bulleuses, parfois hémorragiques, peuvent apparaître sur la muqueuse, ainsi que des lésions dystrophiques des ongles³⁰.

Manifestations systémiques

L'atteinte rénale se manifeste par une protéinurie, entraînant une hypoalbuminémie et un œdème. L'atteinte cardiaque peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive, causant la dyspnée, une élévation de la pression à l'intérieur de la veine jugulaire, l'hépatomégalie et un œdème pédiex bilatéral. L'insuffisance cardiaque congestive ou l'arythmie entraîne la mort chez 40 % des patients. L'atteinte pulmonaire est fréquente, mais généralement asymptomatique. Les neuropathies autonomes et sensorielles sont fréquentes. L'atteinte sensorielle est généralement bilatérale et symétrique³⁸, alors que l'atteinte autonome peut entraîner une hypotension orthostatique, l'impuissance, la diarrhée et la perte du contrôle vésical. On observe une hépatomégalie due à l'infiltration amyloïde chez environ 50 % des patients lors de la consultation initiale, manifestée par un foie volumineux, irrégulier et dur. Le syndrome du canal carpien survient chez jusqu'à 25 % des patients. La lymphadénopathie se manifeste chez environ 10 % des patients et la splénomégalie chez 20 % d'entre eux. Le dépôt d'amyloïde dans les articulations peut simuler la polyarthrite rhumatoïde, et le dépôt dans

la région des épaules peut causer un œdème important des tissus mous (signe de l'épaulette).

Pathologie^{17,18,40}

Les dépôts d'amyloïde se situent dans le derme et l'hypoderme. Plus précisément, les lésions papuleuses contiennent des masses amorphes, souvent fissurées, légèrement éosinophiliques dans le derme papillaire, avec un amincissement ou une oblitération associés des crêtes épidermiques. Des lésions et des plaques nodulaires peuvent montrer un dépôt d'amyloïde dans le derme réticulaire et l'hypoderme. Habituellement, l'infiltrat inflammatoire associé n'est pas important. L'amyloïde se situe souvent autour des glandes sudoripares et dans la paroi des vaisseaux sanguins ainsi qu'autour des cellules adipeuses individuelles dans l'hypoderme sous forme d' « anneaux amyloïdes ».

Diagnostic

De toute évidence, une biopsie des lésions muco-cutanées spécifiques doit être réalisée. Autrement, des dépôts d'amyloïde peuvent être présents dans les biopsies de muqueuse rectale ou dans les aspirats de tissu adipeux sous-cutané abdominal chez 80 à 90 % des patients. Ces derniers sont devenus un simple test diagnostique minimalement invasif associé à un pourcentage élevé de résultats positifs⁴¹. Des biopsies gingivales ou de la langue peuvent montrer la présence d'amyloïde, mais dans une proportion beaucoup moins élevée de cas. Cependant, on a rapporté que les biopsies de peau de l'avant-bras cliniquement normale étaient positives dans jusqu'à 50 % des cas. Les biopsies gastriques ainsi que les biopsies par aspiration à l'aiguille percutanées hépatiques et/ou rénales sont positives chez un taux élevé de patients, alors que la ponction de moelle osseuse est positive dans jusqu'à 45 % des cas^{1,17}. L'électrophorèse sérique et l'électrophorèse confirmée par immunofixation peuvent être réalisées pour la détection de la gammapathie monoclonale dans le sérum et de chaînes légères dans l'urine.

Lorsque le diagnostic d'amyloïdose AL est établi, une évaluation de l'extension systémique est indiquée. L'anamnèse et l'examen physique peuvent aider à déterminer les sites de l'atteinte, p. ex. en recherchant des signes d'œdème périphérique, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hépatomégalie, de neuropathie périphérique et de dysfonction du système autonome. L'analyse de laboratoire dirigée peut inclure le prélèvement d'urine sur 24 h pour la détection de protéines, une échographie rénale et cardiaque⁴², un électrocardiogramme, des études de conduction nerveuse avec ou sans biopsie du nerf sural et une scintillographie de la composante P de l'amyloïde permettant la localisation spécifique et la visualisation des dépôts d'amyloïde *in vivo*^{1,43}.

Traitement

Le pronostic pour l'amyloïdose AL est mauvais et le traitement n'est pas très efficace. La survie médiane est de 12 à 24 mois en l'absence de myélome, mais de seulement environ 5 mois en présence de myélome⁴⁴.

La survie globale à 5 ans est de 16 %⁴⁵. L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale sont les principales causes de décès¹⁷. Le melphalan, la prednisone et la colchicine sont les agents thérapeutiques les plus fréquemment utilisés. Bien que deux principales études aient révélé que le traitement d'association avec le melphalan et la prednisone est supérieur à l'absence de traitement, ou au traitement avec la colchicine seule, la survie médiane demeure courte^{5,46,47}. Une analyse de sous-groupe a démontré que chez les sujets présentant une atteinte cardiaque majeure, la survie était la plus courte (5 mois) comparativement à ceux atteints du syndrome néphrotique (15 mois) et de neuropathie périphérique (36 mois)⁴⁷. Les patients atteints de dyscrasie plasmocytaire ont obtenu une rémission complète avec le melphalan à dose élevée et la transplantation de cellules souches⁵. Par conséquent, malgré le taux élevé de morbidité, il semble quand même raisonnable d'opter pour un essai chimiothérapeutique avec ou sans transplantation autologue de moelle osseuse, étant donné que ces modalités sont considérées comme les traitements de choix^{17,48,49}. La thalidomide et l'étanercept sont des agents thérapeutiques actuellement à l'étude.

Des mesures de soutien sont également importantes. Il faut prescrire des diurétiques dans le syndrome néphrotique et l'insuffisance cardiaque congestive, et les arythmies associées doivent être traitées également. On a eu recours à la transplantation cardiaque dans les cas réfractaires³⁰. La dialyse, de préférence péritonéale, peut être nécessaire pour l'insuffisance rénale. Bien que la transplantation ne soit pas absolument contre-indiquée dans l'amyloïdose rénale, l'amyloïde peut s'accumuler à nouveau dans le rein greffé. Pour la neuropathie et l'atteinte gastro-intestinale, un traitement symptomatique est administré.

Amyloïdose systémique secondaire/AA

L'amyloïdose systémique secondaire ou réactive est une complication des maladies inflammatoires chroniques sévères, d'origine infectieuse et non infectieuse. Des exemples incluent la tuberculose, la lèpre lépromateuse, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la sclérodermie, le psoriasis généralisé, le lupus érythémateux disséminé, l'hydrosadénite et l'ulcération veineuse. Cette complication est caractérisée par le dépôt d'une protéine non immunoglobulinémique désignée AA (protéine amyloïde A). On n'observe généralement pas de lésions cutanées dans ce type d'amyloïdose qui représente 45 % des cas d'amyloïdose systémique. Les organes les plus fréquemment affectés sont les reins, le foie, la rate et les glandes surrénales par opposition à l'amyloïdose systémique primitive (langue, cœur, tractus gastro-intestinal, muscles squelettiques et muscles lisses, ligaments carpiens, nerfs et peau). La biopsie à l'aiguille du tissu adipeux sous-cutané révèle des dépôts d'amyloïde dans de nombreux cas. La biopsie rectale est également positive dans 80 % des cas. Un traitement efficace de la maladie infectieuse ou inflammatoire sous-jacente peut arrêter la progression de l'amyloïdose réactive.

Références

1. Hawkin PN. The diagnosis, natural history and treatment of amyloidosis. The Goulstonian Lecture 1995. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31:552-560.
2. Stevens FJ, Kisilevsky R. Immunoglobulin light chains, glycosaminoglycans, and amyloid. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:441-449.
3. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Ann Rev Med* 2000;51:543-569.
4. Picken MM. The changing concepts of amyloid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:38-43.
5. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
6. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980;302:1283-92, 1333-43.
7. Tan T. Epidemiology of primary cutaneous amyloidoses in southeast Asia. *Clin Dermatol* 1990;8:20-24.
8. Wong CK. Lichen amyloidosis: A relatively common skin disorder in Taiwan. *Arch Dermatol* 1974;110:438-440.
9. Ollague W, Ollague J, Ferretti H. Epidemiology of primary cutaneous amyloidosis in South America. *Clin Dermatol* 1990;8:25-29.
10. Venkataran MN, Bhushnurmath SR, Muirhead DE, Al-Suwaid AR. Frictional amyloidosis: A study of 10 cases. *Australas J Dermatol* 2001;42:176-179.
11. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al, eds. *Dermatology*. Toronto: Mosby; 2003:659-667.
12. Westermark P, Arai S, Benson MD, et al. Nomenclature of amyloid fibril proteins. *Amyloid* 1999;6:63-66.
13. Black MM. Amyloidosis. In: Champion RH, Burton JL, Burns AD, et al, eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. 6th Ed. Vol. 3. Oxford: Blackwell Science; 1998:2626-37.
14. Hashimoto K, Ito K, Taniguchi Y, et al. Keratin in cutaneous amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990;8:55-65.
15. Wang WJ. Clinical features of cutaneous amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990;8: 13-19.
16. Wang WJ, Chang YT, Huang CY, et al. Clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous amyloidosis in 794 Chinese patients. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2001; 64:101-107.
17. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1-16.
18. Wong CK, Breathnach SM (eds). Cutaneous amyloidosis. *Clin Dermatol* 1990;8:2. Entire issue on amyloidosis.
19. Brownstein MH, Helwig EB. The cutaneous amyloidoses: I. Localized forms. *Arch Dermatol* 1970;102:8-19.
20. Hartshorne ST. Familial primary cutaneous amyloidosis in a South African family. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:438-442.
21. Hofstra RM, Sijmons RH, Stelwagen T, et al. RET mutation screening in familial cutaneous lichen amyloidosis and in skin amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia. *J Invest Dermatol* 1996;107:215-218.
22. Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 2001;145:105-109.
23. Kakani RS, Goldsein AE, Meisher I, Hoffman C. Nodular amyloidosis: Case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2001;5:101-104.
24. Grünewald K, Sepp N, Weyrer K, et al. Gene rearrangement studies in the diagnosis of "primary" systemic amyloidosis and nodular localized cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol* 1991;97:693-696.
25. Ozkaya-Bayazit E, Kavak A, Gungor H, et al. Intermittent use of topical dimethyl sulfoxide in macular and papular amyloidosis. *Int J Dermatol* 1998;37:949-54.
26. Jin AG, For A, Wee LK, et al. Comparative study of phototherapy (UVB) vs. photochemotherapy (PUVA) vs. topical steroids in the treatment of primary cutaneous lichen amyloidosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17:42-3.
27. Wong CK. Treatment. (Cutaneous amyloidosis.) *Clin Dermatol* 1990;8:108-11.
28. Wong CK, Li WM. Dermabrasion for lichen amyloidosis. Report of a long-term study. *Arch Dermatol* 1982;118:302-304.
29. Hernandez-Nunez A, Dauden E, Moreno de Vega MJ, et al. Widespread biphasic amyloidosis: response to acitretin. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:256-9.
30. Vestey JP, Tidman MJ, McLaren KM. Primary nodular cutaneous amyloidosis - long-term follow-up and treatment. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:159-162.
31. Lien MH, Railan D, Nelson BR. The efficacy of dermabrasion in the treatment of nodular amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36: 315-316.
32. Alster TS, Manaloto RM. Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 1999;25:133-135.
33. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
34. Isobe T, Osserman EF. Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1974;290:473-477.
35. Wong CK, Wang WJ. Systemic amyloidosis: A report of 19 cases. *Dermatology* 1994;189:47-51.
36. König A, Wennemuth G, Soyer HP, Hoffmann R, Happle R, Krause W. Vulvar amyloidosis mimicking giant condylomata acuminata in a patient with multiple myeloma. *Eur J Dermatol* 1999;9:29-31.
37. Gerster JC, Landry M, Dudler J. Scleroderma-like changes of the hands in primary amyloidosis. *J Rheumatol* 2000;27:2275-2277.
38. Robert C, A ractangi S, Prost C, et al. Bullous amyloidosis: Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993;72: 38-44.
39. Duston MA, Skinner M, Anderson J, Cohen AS. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Arch Intern Med* 1989; 149:358-360.
40. Elder D, et al, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997.
41. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: Specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2001;24:181-185.
42. Dubrey SW, Cha K, Simms RW, Skinner M, Falk RH. Electrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis. *Am J Cardiol* 1996;77:313-315.
43. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990;323:508-513.
44. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:124-138.
45. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93:1062-1066.
46. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicines versus colchicines alone. *Am J Med* 1996; 100:290-298.
47. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicines. *N Engl J Med* 1997; 336:1202-1207.
48. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 1999;17:262-267.
49. Dember LM, Sancharawala V, Seldin DC, et al. Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med* 2001;134: 746-753.
50. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart* 2001;85:202-207.

Réunion scientifique à venir

12 au 15 octobre 2005

Le 14^e Congrès de l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénérologie

Londres, R.-U.

Renseignements : Tél. : 44 0 20 7383 0266

Fax : 44 0 20 7388 5263

Site Web : www.eadv@bad.org.uk

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de

Biogen Idec Canada Inc.

© 2005 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.