



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**Archive ouverte UNIGE**

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2007

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Amylose et nécrose linguale : présentation d'un premier cas?

---

Iranchahr, Nya

### How to cite

IRANCHAHR, Nya. Amylose et nécrose linguale : présentation d'un premier cas? Doctoral Thesis, 2007.  
doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:586

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:586>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:586](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:586)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de Médecine Dentaire  
Division de stomatologie,  
Chirurgie Orale et Radiologie  
Dento-Maxillo-Faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky Samson

---

**AMYLOSE ET NECROSE LINGUALE  
PRESENTATION D'UN PREMIER CAS ?**

Thèse

**présentée à la Faculté de Médecine**

de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

**Nya IRANCHAHR**

de

Genève

Thèse N° 652

GENEVE  
2007

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE  
Section de Médecine Dentaire  
Division de stomatologie,  
Chirurgie Orale et Radiologie  
Dento-Maxillo-Faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky Samson

---

**AMYLOSE ET NECROSE LINGUALE  
PRESENTATION D'UN PREMIER CAS ?**

Thèse

**présentée à la Faculté de Médecine**

de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

**Nya IRANCHAHR**

de

Genève

Thèse N° 652

GENEVE  
2007



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

## **DOCTORAT EN MEDECINE DENTAIRE**

Thèse de :

**Madame Nya IRANCHAHR**

originaire de Genève (GE)

Intitulée :

### **AMYLOSE ET NECROSE LINGUALE PRESENTATION D'UN PREMIER CAS ?**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Jacky SAMSON, professeur ordinaire à la Section de médecine dentaire, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 janvier 2007

Thèse n° **652**



Jean-Louis CARPENTIER  
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

## Remerciements

Je désire exprimer ma reconnaissance au Professeur Jacky SAMSON pour sa disponibilité, sa patience et ses conseils avisés, ce qui m'a permis d'approfondir mes connaissances. Je le remercie de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans son service.

Je tiens à remercier également les Docteurs Tommaso LOMBARDI et Roger KUFFER d'avoir mis à ma disposition les photographies des coupes du cas présenté dans ce travail.

Je voudrais dédier cette thèse à ma mère et à ma sœur Mona, en témoignage de ma profonde affection et de toute ma reconnaissance pour leur soutien et encouragement tout au long de mes études.

## Résumé

L'amylose est une affection rare, engageant souvent le pronostic vital ; elle est due à des dépôts extracellulaires de substance amyloïde, constituée par des protéines ayant une structure  $\beta$ -plissée, d'où ses propriétés tinctoriales spécifiques.

Les manifestations stomatologiques qui peuvent révéler la maladie, se résument classiquement à une macroglossie. En réalité tous les tissus mous peuvent être atteints en particulier les glandes salivaires accessoires : c'est pourquoi la biopsie des glandes labiales, geste simple à réaliser, constitue un examen fiable pour le diagnostic d'amylose.

Les dépôts de substance amyloïde sont également présents dans les parois vasculaires. L'atteinte, précoce et diffuse, se traduit le plus souvent uniquement par des ecchymoses dans la région péri-orbitaire qui apparaissent spontanément ou pour des traumatismes mineurs. L'atteinte vasculaire semble être responsable du développement de deux ulcérations linguales nécrotiques dans l'observation rapportée, qui semble être le premier cas de nécrose linguale due à une amylose.

## Table des matières

1.	Introduction	1
2.	Cas de nécrose linguale associée à une amylose	2
3.	Diagnostic différentiel d'une nécrose linguale	7
3.1.	Nécrose linguale due à une maladie de Horton	7
3.2.	Nécrose linguale provoquée par l'ergotamine	11
3.3.	Nécrose linguale après irradiation cervico-faciale	13
3.4.	Nécrose linguale due à la calciphylaxie	15
4.	Amylose	17
4.1.	Rappel historique	17
4.2.	Evolution de la classification des amyloses	19
4.3.	Composition biochimique	23
4.4.	Formation de la substance amyloïde et pathogénèse	26
4.5.	Moyens de diagnostic	29
4.6.	Identification de la substance amyloïde	33
4.6.1.	Aspect macroscopique	33
4.6.2.	Aspect microscopique	33
4.6.3.	Aspect ultrastructural	35
4.7.	Manifestations générales	37
4.8.	Traitement	41
5.	Amylose et stomatologie	45
5.1.	Manifestations	45
5.2.	Traitement	47
6.	Conclusion	49
7.	Bibliographie	51

# 1. Introduction

L'amylose est une affection rare, ayant parfois un pronostic fatal ; cette évolution peut être évitée par une prise en charge précoce. Cette affection est due à l'accumulation d'une protéine fibreuse, la substance amyloïde, dans les espaces extracellulaires. Les dépôts de substance amyloïde intéressent fréquemment les vaisseaux et leur présence rendent compte, en totalité ou en partie, des signes cliniques observés dans les différents organes. La plupart d'entre eux sont susceptibles d'être le siège de dépôts de substance amyloïde, y compris ceux de la sphère bucco-faciale. C'est pourquoi la biopsie de la muqueuse buccale, de la langue, de la gencive ou des lèvres, bien que n'étant pas totalement fiable, permet le plus souvent de confirmer le diagnostic.

Après une revue de la littérature et un rappel des données actuelles sur l'amylose, les manifestations concernant la cavité buccale seront présentées en détail. Cette atteinte peut constituer la première manifestation d'une atteinte systémique et le médecin-dentiste doit être particulièrement attentif aux manifestations initiales de cette affection pour permettre un diagnostic précoce. A côté de la macroglossie, décrite dans tous les traités de médecine, il existe d'autres manifestations : papules ou macules ecchymotiques sur la langue, les joues et le revêtement cutané facial, augmentation de volume des glandes sublinguales... La nécrose ischémique de la langue est exceptionnelle, en raison de la richesse de sa vascularisation. Celle-ci est assurée non seulement par les artères linguales, mais aussi par certaines branches profondes des artères pharyngées et faciales. Seule une atteinte vasculaire diffuse peut entraîner une nécrose linguale. La présentation d'un cas de nécrose ischémique de la langue secondaire à une amylose permettra de montrer qu'il faut évoquer cette étiologie bien qu'elle soit exceptionnelle.

La nécrose ischémique de la langue n'est pas spécifique de l'amylose car elle peut constituer la manifestation d'une affection locale ou générale : maladie de Horton, prise de médicaments à base d'ergotamine, irradiation cervicale, calciphylaxie.

## 2. Présentation d'un cas de nécrose linguale due à une amylose

Mme G.B, âgée de 78 ans est adressée à la consultation de la Division de Stomatologie, Chirurgie Orale et Radiologie Dento-maxillo-faciale de la Section de Médecine Dentaire de Genève (Prof. J. Samson), en juin 1998, pour des ulcérations linguales douloureuses évoluant depuis décembre 1997. En mars 1998, la patiente a été hospitalisée pour une altération rapide de son état général. Le bilan permet de découvrir un lymphome lymphoplasmocytaire avec une paraprotéinémie constituée de chaînes légères  $\kappa$ , associé à une anémie, une insuffisance rénale, une cardiopathie ischémique et une hypotension artérielle<sup>[7]</sup>.

Lors de l'examen clinique, il existe deux lésions sur le dos de la langue constituées principalement par deux ulcérations longitudinales, grossièrement symétriques. L'ulcération gauche, superficielle, à bords irréguliers commence près de la pointe de la langue, et mesure 30×4mm. L'ulcération droite, à bords réguliers, à fond plat, mesurant 40×3mm et 1,5 mm de profondeur, siège à 10 mm du bord de la langue et à 20 mm de la pointe (Fig. 1 et 2).



Fig. 1 : Ulcérations droite et gauche siégeant sur le dos de la langue.

Alors que la lésion droite apparaît stable bien qu'il existe encore de petites zones recouvertes de fibrine, celle de gauche semble encore active ; ses bords qui ont une couleur violacée, sont encore par endroits le siège de petites ulcérations actives.



Fig. 2 : Aspect violacé de l'ulcération gauche qui fait suspecter une ischémie.

L'aspect clinique et l'évolution de ces ulcérations font évoquer une étiologie ischémique, du type maladie de Horton, surtout qu'il existe une induration bilatérale des artères temporales, plus marquée à droite.

L'examen histopathologique de la biopsie linguale montre une ulcération non spécifique associée à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire chronique clairsemé ; il n'y a aucun signe permettant de suspecter une étiologie particulière (Fig. 3).

Celui de la biopsie de l'artère temporale droite révèle une artériopathie amyloïde avec un important rétrécissement de la lumière vasculaire : il existe une dissociation de la limitante élastique interne avec des cellules géantes qui ont tendance à englober les dépôts amyloïdes et non des fragments de tissu élastique ; il ne s'agit donc pas d'une maladie de Horton (Fig. 4 et 5).

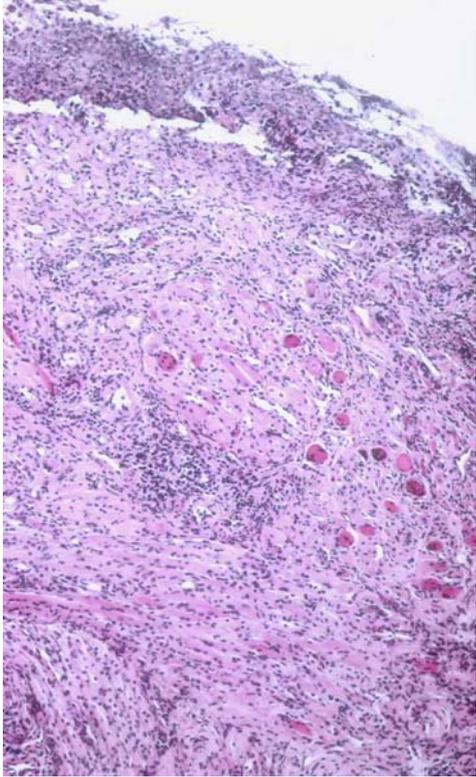


Figure 3 : Biopsie de la nécrose  
linguale (hématoxilline-éosine, X4).

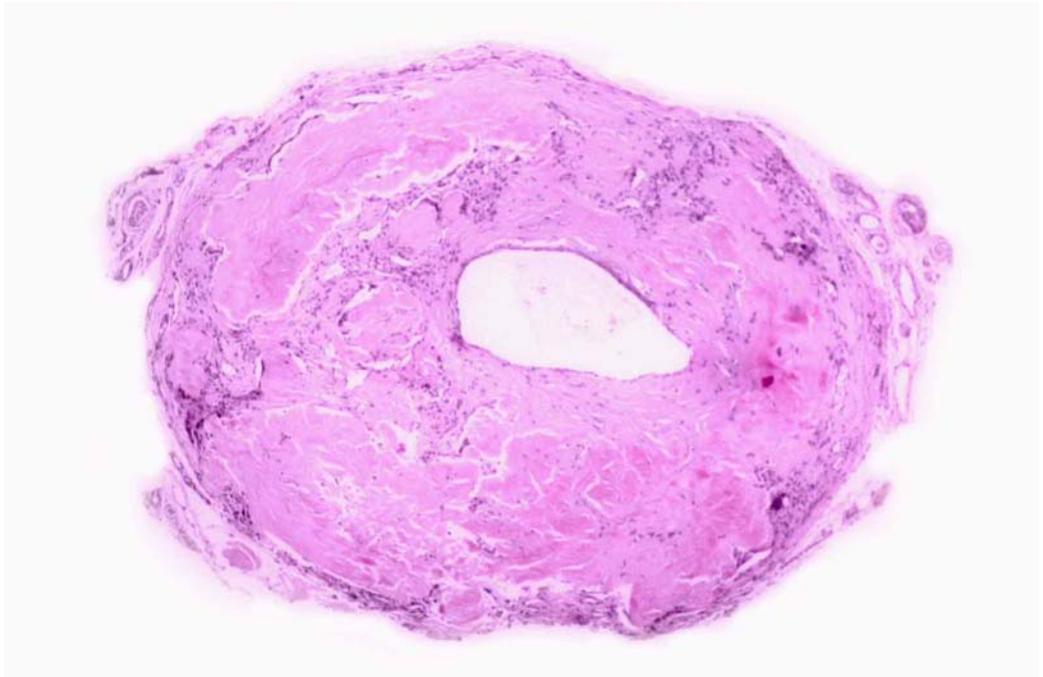


Fig. 4 : Biopsie de l'artère temporale superficielle droite : épaissement de la paroi et diminution de la taille de la lumière vasculaire (hématoxilline-éosine, X2).

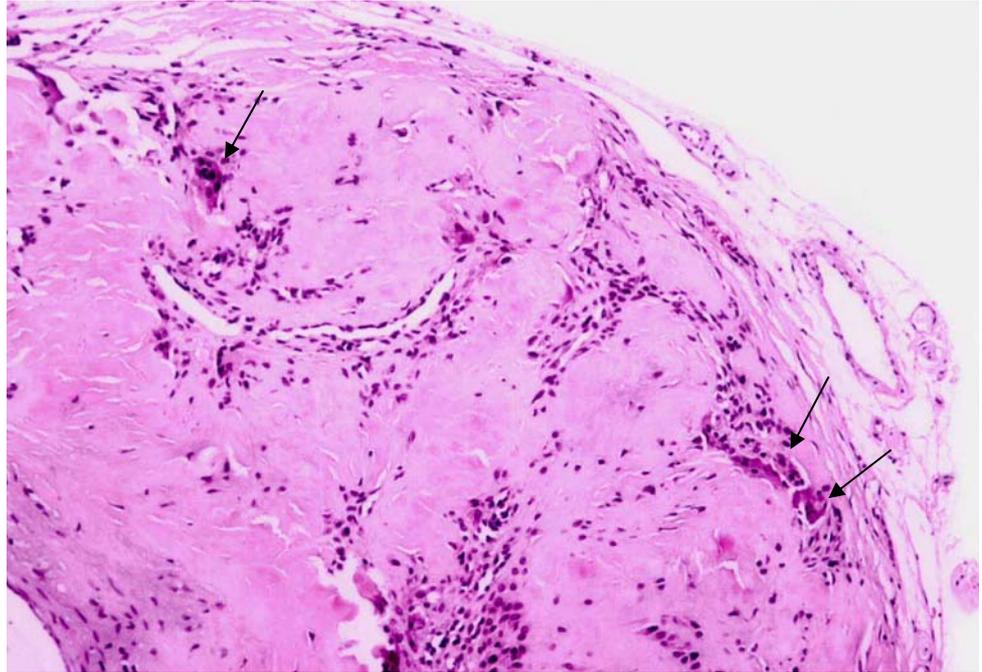


Fig. 5 : Infiltrat inflammatoire lymphocytaire chronique dans la paroi de l'artère temporale avec quelques cellules géantes multinucléées (→) (hématoxilline-éosine, X10).

La coloration au rouge de Congo (Fig. 6) et l'examen en lumière polarisée ont permis de mettre en évidence les dépôts amyloïdes. En effet en lumière polarisée, les fibrilles amyloïdes prennent deux couleurs différentes : dans un plan, une couleur jaune ou jaune-rose et, en tournant la coupe de 90°, une couleur vert-pomme (Fig. 7).

Le bilan confirme l'existence d'une amylose primitive, induite par le lymphome lymphoplasmocytaire.

Le traitement, associant des cytostatiques (Cyclophosphamide<sup>®</sup> et Chlorambucil<sup>®</sup>) et une corticothérapie (Prednison<sup>®</sup>), a entraîné une amélioration de l'état général mais il n'a aucune influence sur les lésions linguales : l'absence d'évolution favorable sous corticothérapie confirmait le diagnostic et permettait d'écarter une maladie de Horton.

L'état général de la patiente s'est dégradé rapidement et il n'a guère été possible de réaliser une seconde biopsie de la langue avant son décès.

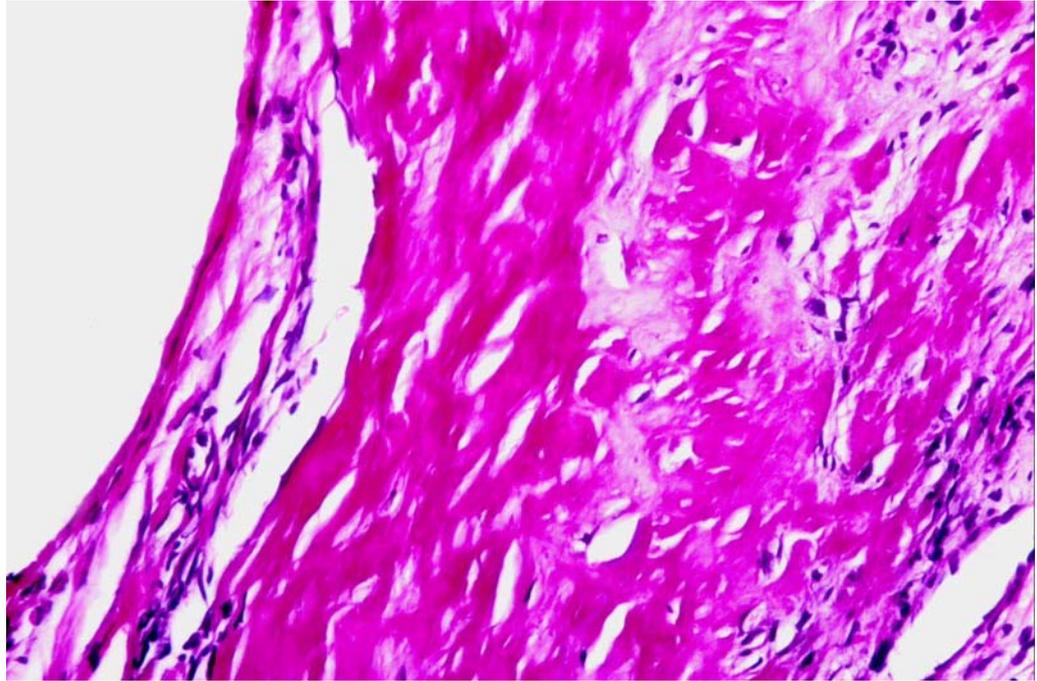


Fig. 6 : Mise en évidence des dépôts de substance amyloïde dans la paroi de l'artère temporale superficielle (rouge de Congo, X40).



Fig. 7 : Mise en évidence des dépôts de substance amyloïde qui sont biréfringents en lumière polarisée : soit couleur vert-pomme, soit couleur jaune ou jaune-rose (X40).

### 3. Diagnostic différentiel d'une nécrose linguale

La nécrose est une mort cellulaire pathologique, non programmée, qui est d'origine ischémique, infectieuse, thermique ou toxique. Les nécroses linguales rencontrées sont avant tout d'origine ischémique.

#### 3.1. Nécrose linguale due à une maladie de Horton

Huchinson<sup>[in 31, in 33, in 35, in 46]</sup> a été le premier à décrire, en 1890, la symptomatologie de l'artérite temporale chez un sujet âgé, se traduisant par l'impossibilité de porter un chapeau. La maladie de Horton se révèle par des algies crânio-faciales spontanées, aggravées par le contact d'un chapeau ou d'un oreiller, le brossage des cheveux et la mastication. Horton<sup>[in 1, in 10, in 31, in 33, in 35, in 45]</sup> réalise, en 1932, la description clinique (état fébrile, anorexie, perte de poids, trajet douloureux des artères temporales superficielles), biologique (anémie, leucocytose modérée) et histopathologique (infiltrat lymphocytaire de la paroi vasculaire avec des cellules géantes multinucléées, fragmentation irrégulière de la limitante élastique interne). Gilmour<sup>[in 10]</sup> signale en 1941 que cette affection touche en réalité l'ensemble des artères de moyen et de gros calibre. En 1960, Panley<sup>[in 1]</sup> souligne le polymorphisme clinique de la maladie de Horton.

Cette affection qui est relativement fréquente après 55 ans, a une incidence de 0,49 à 2,8/100 000 habitants avec une sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme dans la race blanche. Son incidence augmente avec l'âge, atteignant son maximum vers la 80<sup>ème</sup> année<sup>[15, 19, 44]</sup>.

Elle affecte l'aorte et ses branches, avec une affinité particulière pour les branches collatérales de l'artère carotide externe, touchant surtout l'artère temporale superficielle et l'artère linguale. Dans certains cas, l'atteinte des artères est responsable d'un accident ischémique spontané se traduisant par une nécrose du cuir chevelu, de la langue ou plus rarement de la lèvre supérieure<sup>[26, 46]</sup>. Classiquement, la maladie de Horton comporte une phase prodromique<sup>[4, 17, 31]</sup> dominée par une symptomatologie aspécifique qui associe une baisse de l'état général, une asthénie,

une anorexie, un amaigrissement, un état sub-fébrile, des douleurs musculaires et articulaires diffuses et un syndrome biologique inflammatoire avec une augmentation importante de la vitesse de sédimentation. Puis c'est la phase d'état, les artères temporales superficielles présentent un état inflammatoire de plus en plus marqué : elles deviennent saillantes, plus volumineuses, douloureuses et, à la palpation, les pulsations ne sont plus perçues ; la peau qui les recouvre peut être rouge, chaude et tendue.

Initialement la maladie de Horton peut se traduire par des céphalées temporales, uni- ou bilatérales, lancinantes, avec des crises paroxystiques, parfois nocturnes, pouvant être accompagnées d'une exacerbation lors de la palpation des artères. Parfois elle se manifeste par des paresthésies du cuir chevelu à type de brûlures spontanées ou provoquées par le contact d'un chapeau ou d'un peigne par exemple. Les céphalées sont dues à l'atteinte des artères de la région faciale. Elles sont le plus souvent temporales, parfois occipitales, mais elles sont absentes dans 5 à 10% des cas. On peut également observer des douleurs latéro-faciales, souvent exacerbées par la mastication (douleurs à type de claudication intermittente) avec limitation passagère de l'ouverture buccale, une dysphagie, des douleurs linguales transitoires et quelquefois un gêne respiratoire qui peut conduire à pratiquer une trachéotomie<sup>[17, 45]</sup>. Ces symptômes correspondent à une atteinte diffuse des différentes branches de l'artère carotide externe. Dans environ 1 cas sur 2, la maladie de Horton comporte une atteinte oculaire qui peut évoluer rapidement vers la cécité.

Les signes biologiques associent une anémie, une augmentation importante de la vitesse de sédimentation autour de 100 à la première heure, une augmentation des  $\alpha$ 2-globulines, du fibrinogène et de l'haptoglobine ; toutefois Marcos et coll. et Rockey et coll.<sup>[35, 45]</sup> trouvent une vitesse de sédimentation normale chez 20% des patients.

Pour la confirmation du diagnostic, on réalise une biopsie artérielle de l'artère temporale superficielle car elle est facile d'accès et représente l'artère la plus souvent atteinte. Le diagnostic de la maladie de Horton est posé dans environ 80 à 95% des cas après une biopsie unilatérale de l'artère temporales superficielle<sup>[29, 33]</sup>.

Comme l'atteinte artérielle est segmentaire, le prélèvement doit être assez conséquent (au moins 1 cm de long) et certains auteurs<sup>[17, 19, 31]</sup> préconisent d'effectuer un prélèvement sur les deux artères temporales pour augmenter le taux de résultats positifs. D'autres auteurs<sup>[33]</sup> considèrent que la biopsie doit être réalisée seulement lorsque le diagnostic n'apparaît pas évident sur la base des éléments cliniques et biologiques. Une biopsie de l'artère temporale superficielle non concluante ne permet pas d'éliminer le diagnostic de maladie de Horton, les lésions pouvant siéger en dehors de la zone biopsiée.

Au microscope la limitante élastique interne est fragmentée et, à son contact, on observe une réaction giganto-cellulaire ; certaines cellules géantes multinucléées semblent englober de petits fragments de fibres élastiques. L'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire chronique qui accompagne cette réaction giganto-cellulaire, envahit la média et l'adventice, qui devient fibrosée. L'intima est également touchée : au début elle est épaissie par un tissu conjonctif lâche et peu cellulaire, qui va évoluer vers une fibrose collagénique. L'épaississement de l'intima entraîne une diminution de la lumière de l'artère favorisant la formation de thrombose. Parfois on observe une reperméabilisation capillaire dans l'intima ou la média<sup>[19, 31]</sup>.

Dès la suspicion du diagnostic, la plupart des auteurs suggèrent d'entreprendre une corticothérapie à dose d'attaque, le plus souvent de l'ordre de 1mg/kg/j<sup>[1, 15, 31, 33, 46]</sup> d'autres prescrivent jusqu'à 100mg/j<sup>[5, 17]</sup>, puis de diminuer progressivement la posologie jusqu'à la dose d'entretien de 20 à 40 mg/j<sup>[1, 5, 15]</sup> ou même de 5 à 15 mg/j<sup>[17]</sup> après environ 5 mois de traitement. La corticothérapie précoce est préconisée par tous les auteurs mais la dose d'attaque reste controversée. La dose d'attaque est poursuivie jusqu'à la normalisation de la vitesse de sédimentation, puis la posologie est progressivement réduite en surveillant les signes cliniques et biologiques, en particulier la vitesse de sédimentation. Si la durée du traitement est trop brève et/ou la posologie trop faible, les rechutes sont fréquentes. L'efficacité de la corticothérapie est remarquable sur la symptomatologie douloureuse et les signes généraux, et elle prévient les complications oculaires. La corticothérapie semble également éviter la formation des lésions nécrotiques bien que, dans quelques observations, elles soient apparues après le début du traitement<sup>[15]</sup>. L'étude de

Beevers<sup>[in 31]</sup> montre qu'il est préférable de contrôler les patients pendant plusieurs années pour prévenir une éventuelle rechute ; la plupart des auteurs préconisent une surveillance de 2 ans minimum<sup>[33, 35, 46]</sup>.

Le développement des nécroses cutanées ou muqueuses n'apparaît pas corrélé aux autres manifestations de la maladie. Elles peuvent être inaugurales mais, le plus souvent, elles sont d'apparition tardives au cours de l'évolution. Les lésions muqueuses intéressent le plus souvent la langue (65,8% des cas)<sup>[35]</sup>, mais plus rarement la nécrose touchant la lèvre supérieure<sup>[33, 35, 46, 47]</sup> ; cette dernière peut être associée à une nécrose du scalp et de la gencive<sup>[47]</sup>. La revue de la littérature<sup>[15]</sup> permet de préciser les caractéristiques de la nécrose linguale : a) l'atteinte ischémique de la langue ne semble pas exceptionnelle, mais elle a une expression clinique que si les deux artères linguales sont atteintes ; b) il existe des signes cliniques évocateurs, parfois révélateurs : macroglossie, dysesthésie à type de brûlure, agueusie, douleurs bucco-pharyngées avec dysphagie, atteinte motrice pouvant simuler une paralysie du nerf grand hypoglosse, glossodynie spontanée ou provoquée par des mouvements physiologiques répétés de la langue lors de la phonation ou de l'alimentation. Cette symptomatologie liée à l'effort (claudication intermittente de la langue ou angor lingual) peut être recherchée par la réalisation de mouvements répétés de protraction linguale qui constitue l'équivalent d'une épreuve d'effort.

La nécrose, stade ultime de l'évolution de l'artérite, est annoncée par une recrudescence des douleurs avec augmentation brutale de volume de la langue et l'apparition d'une cyanose. Le territoire touché par l'infarctus comporte un bord rouge vif et la zone nécrosée se recouvre d'un enduit blanchâtre, épais, adhérent. La nécrose peut concerner un territoire limité ou étendu, touchant parfois les 2/3 antérieurs de la langue. La base de la langue est toujours épargnée. En quelques jours, la limite de la nécrose est marquée par un sillon qui traduit le début du processus d'élimination des tissus nécrosés. L'élimination de la partie ischémique se fait spontanément dans un délai allant de quelques jours à six semaines, sans entraîner d'hémorragie. Les séquelles fonctionnelles dépendent de l'importance de la nécrose linguale : même après la perte de la moitié antérieure de la langue, la

phonation redevient à peu près normale<sup>[17]</sup>. Marcos et coll. et Rockey et coll. <sup>[35, 45]</sup> suggèrent de débrider le tissu lingual nécrosé, si la zone touchée est peu étendue, pour favoriser la cicatrisation par deuxième intention. Les zones nécrotiques de taille moyenne ou plus importante doivent être réséquées sous anesthésie générale avec suture de la tranche de section afin de limiter le risque d'infection intercurrente. Toutefois après l'intervention, la langue résiduelle peut être déformée par la rétraction et la fibrose tissulaires.

La maladie de Horton comportant une nécrose linguale représente une forme grave en raison du risque élevé d'atteinte oculaire, et de l'importance des troubles nutritionnels résiduels chez le sujet âgé<sup>[44]</sup>.

### 3.2. Nécrose linguale provoquée par l'ergotamine

L'ergotamine est couramment prescrite pour traiter les migraines. Les accidents ischémiques dus aux dérivés de l'ergot de seigle sont connus depuis longtemps : ils sont secondaires à un artériospasme pouvant survenir avec une posologie normale, mais surtout lors de surdosages. Leur survenue peut être favorisée par un état infectieux, une insuffisance rénale ou hépatique, une maladie de Horton, une maladie coronarienne et la prescription concomitante de certains médicaments (macrolides - excepté la spiramycine - ampicilline, chymocycline, troléandomycine, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du VIH et de la transcriptase inverse...). Le terrain artéritique constitue une contre-indication absolue à la prescription d'ergotamine<sup>[33, 55]</sup>. Par exemple, Bertin<sup>[in 26]</sup> rapporte une nécrose linguale chez une femme de 80 ans prenant de la dihydro-ergotamine avec de la chymocycline, mais il ne semble pas que l'existence d'une maladie de Horton subclinique ait été recherchée.

L'ergot de seigle est un champignon dont on extrait plusieurs alcaloïdes dont l'ergotamine commercialisée sous le nom de Gynergène<sup>®</sup> ou Cafergot<sup>®</sup>. Elle est utilisée comme utérotonique pour son action adrèno-sympathicolytique ou pour son action vasoconstrictrice périphérique. Avec la dihydro-ergotamine, il y aurait compétition entre l'effet central hypotonisant et l'effet périphérique

vasoconstricteur. Chez l'homme, l'effet vasoconstricteur l'emporterait le plus souvent lorsque les vaisseaux sont hypotoniques. C'est cet effet vasoconstricteur périphérique qui est utilisé dans le traitement des migraines et des autres céphalées vasculaires<sup>[26]</sup>.

Pour Wolpaw<sup>[in 4, in 26, 55]</sup>, l'ischémie subclinique secondaire à l'atteinte des artères linguales serait révélée par l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine, prescrite pour une migraine ophtalmique à des sujets atteints en réalité d'une maladie de Horton.

En reprenant 60 cas de nécrose linguale survenus au cours d'une maladie de Horton, on note que 7 cas étaient associés à la prise d'un dérivé de l'ergot de seigle (Tab. 1)<sup>[in 33]</sup>:

Auteurs et année de publication	Sexe / âge du patient (ans)	Zone linguale atteinte	Dérivés d'ergotamine/ durée de traitement
Bour et coll., 1969	Homme / 76	Bord gauche et pointe	DHE/10 jours
Wolpaw et coll., 1973	Femme / 68	Bord gauche	E/2 doses <sup>1</sup>
Hascoet et coll., 1980	Femme / 83	Pointe	Hydergine <sup>2</sup>
Barfoed et coll., 1984	Homme / 66	2/3 antérieurs	E/plusieurs jours
Roseman et coll., 1984	Homme / 58	2/3 antérieurs	E <sup>2</sup>

Saveuse et coll. 1990	Homme / 74	1/2 antérieure	DHE/plusieurs jours
Bondeson et coll. 1992	Femme / 75	1/2 antérieure	E/4 doses <sup>1</sup>

Tab. 1 : Nécrose linguale dans la maladie de Horton favorisée par la prise d'un dérivé de l'ergot de seigle <sup>[in 33]</sup> (DHE : dihydro-ergotamine ; E : ergotamine ;<sup>1</sup> la posologie n'est pas mentionnée ;<sup>2</sup> la durée de traitement n'est pas précisée).

Le traitement comporte l'arrêt immédiat du traitement par les dérivés de l'ergot de seigle et l'administration de corticostéroïdes. La prescription de médicament à base d'ergot de seigle nécessite entre autres la recherche préalable d'une affection vasculaire oblitérante comme la maladie de Horton qui représente une contre-indication absolue.

### 3.3. Nécrose linguale après irradiation cervico-faciale

La radiothérapie, qui agit comme co-facteur de l'athérosclérose, représenterait après la maladie de Horton, l'étiologie la plus fréquente. Dans la littérature il n'y a que 3 cas rapportés de nécrose linguale probablement secondaire à une radiothérapie cervicofaciale externe, sans athérosclérose associée<sup>[27]</sup>. La nécrose ischémique de la langue favorisée par l'irradiation cervico-faciale est une complication connue mais qui apparaît exceptionnelle compte tenu du nombre d'irradiations cervico-faciales effectuées. En fait leur fréquence est probablement sous-estimée car elle survient souvent tardivement et la plupart des patients n'ont pas une espérance de vie suffisante pour la développer. De plus elle reste souvent asymptomatique ou peu symptomatique. Le délai d'apparition est très variable, allant de 1 à 30 ans avec une moyenne de 12 ans <sup>[12, 27]</sup>. En 1969, les travaux de Kirkpatrick<sup>[in 27]</sup> et de Koning<sup>[in 27]</sup> concluent que l'irradiation est un facteur inducteur du processus athéromateux.

L'irradiation entraîne trois types de lésions artérielles<sup>[8, 27]</sup> :

- une réaction artérielle intense, avec thromboses aiguës, de survenue précoce après une irradiation massive, qui peut être responsable dans le territoire carotidien d'un accident vasculaire cérébral ou de ruptures artérielles ; ces dernières sont toujours associées à une surinfection majeure qui joue un rôle essentiel dans la nécrose de la paroi artérielle ;
- les lésions inflammatoires qui cicatrisent progressivement mais lentement en 1 à 10 ans après la fin de la radiothérapie, aboutissent à une fibrose associée à une sténose, favorisant les thromboses ou plus rarement le développement d'un anévrisme ;
- enfin, la formation des plaques d'athérome est accélérée.

En l'absence de spécificité clinique ou radiologique, le diagnostic de nécrose ischémique doit être évoqué chez tout patient ayant eu une irradiation dans un délai allant de 1 à 30 ans. Un faible risque d'athérogénicité (cholestérolémie normale, absence d'intoxication tabagique...) et une dose d'irradiation conventionnelle minimale de 50 grays, en 4 semaines, avec des champs d'irradiation comprenant l'artère atteinte, représentent des éléments en faveur de ce diagnostic. Des études rétrospectives et prospectives révèlent une incidence plus élevée des lésions carotidiennes athéromateuses après irradiation cervicale, que celle de la population témoin, avec un risque d'accident vasculaire cérébral multiplié par deux.

Les complications artérielles de la radiothérapie sont difficilement prévisibles et souvent méconnues en raison de leur survenue tardive. Leur prévention comporte 4 mesures :

- une indication stricte de la radiothérapie ;
- le respect des doses d'irradiation préconisées ;
- la protection des organes nobles, mais cela est difficile car les principales chaînes ganglionnaires cervicales sont au voisinage des artères ;
- l'élimination des facteurs favorisant l'athérosclérose (tabac, hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle...).

Une surveillance systématique (anamnèse et écho-Doppler) des patients ayant eu une irradiation cervicale permettrait de dépister les lésions carotidiennes où

l'évolution athéroscléreuse est accélérée et de traiter les lésions avant l'apparition de complications majeures. Malgré les troubles trophiques post-radiques, Chatelard et coll.<sup>[8]</sup> pensent qu'un geste chirurgical sur l'artère carotide est possible, mais Hemar et coll.<sup>[27]</sup> insistent sur les difficultés rencontrées pour le traitement ces artérites post-radiques, plus particulièrement pour les sténoses carotidiennes. La sclérose cutanée post-radique retarde la cicatrisation qui peut être compliquée par une désunion ou une surinfection. La fibrose vasculaire rend parfois l'endartériectomie difficile et nécessite alors la réalisation d'un pontage avec une veine. L'atteinte de la carotide externe sur tout son trajet peut conduire à réaliser un pontage sous-clavier - carotidien. En raison du risque élevé de complication per- et post-opératoire, l'indication opératoire doit prendre en compte le potentiel de survie.

### 3.4. Nécrose linguale due à la calciphylaxie

La calciphylaxie ou calcification des tissus mous survenant au cours de l'insuffisance rénale a été décrite pour la première fois par Virchow en 1855<sup>[in 3]</sup>. C'est une affection rare qui se traduit par la formation rapide de dépôts calciques dans les tissus péri-articulaires, la peau, les muscles, les tubules rénaux et les parois vasculaires, provoquant progressivement des altérations vasculaires. Ces dépôts calciques affectent plus particulièrement les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ancienne, y compris ceux qui ont bénéficié d'une transplantation. Il existe des formes localisées, peu symptomatiques, ou généralisées qui se révèlent par l'apparition de nécroses ischémiques touchant essentiellement la peau de l'extrémité des membres. Les nécroses cutanées, souvent étendues, ont tendance à se surinfecter et ces infections, souvent difficiles à maîtriser, peuvent se compliquer d'une septicémie, parfois fatale.

La calciphylaxie se manifeste initialement par des macules de couleur rouge violacé ou bleu foncé ; elles sont associées à des douleurs dont l'intensité contraste en général avec la discrétion de l'atteinte clinique. Le tableau clinique initial fait le plus souvent évoquer une périartérite noueuse. Secondairement, des nodules sous-cutanés mobiles et douloureux apparaissent. L'examen radiologique des zones atteintes montre l'existence de calcifications vasculaires, mais rien ne permet de les

différencier des calcifications asymptomatiques retrouvées chez de nombreux sujets dialysés. Les lésions peuvent se développer dans tous les organes et tous les tissus mais seulement 2 cas comportant des manifestations stomatologiques ont été rapportés<sup>[3, 39]</sup>. Le patient se plaint de douleurs vives dans la langue lors de l'alimentation faisant évoquer une claudication intermittente. Ces douleurs s'accompagnent d'un changement discret de couleur de la langue due à la cyanose débutante. Après plusieurs jours ou quelques mois, une vaste plage nécrotique se forme sur la langue.

La calciphylaxie touche principalement les artères de petit et moyen calibre du derme et de l'hypoderme. Les dépôts calciques siègent dans la média tandis que l'intima est le siège d'une fibrose, aboutissant à une diminution, voire à une oblitération complète de la lumière vasculaire. L'infiltrat inflammatoire péri-vasculaire est peu dense et des thrombus artério-veineux sont observés de façon inconstante. Les nécroses cutanées semblent constituer le stade ultime mais non systématique d'un processus pathologique aboutissant à un dépôt de calcium dans les parois vasculaires. Les mécanismes physiopathologiques de ce processus restent en grande partie inexplicables. Il semble que l'obstruction, secondaire à la calcification et à la fibrose, ne soit pas le seul facteur responsable car des améliorations rapides et spectaculaires ont été décrites après parathyroïdectomie<sup>[39]</sup>.

## 4. Amylose

### 4.1 Rappel historique

En 1842, Rokitanski<sup>[in 11, in 16]</sup> 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 »<sup>[37]</sup>. En 1853, Virchow<sup>[in 11, in 16, in 52]</sup> 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 » (contraction d'amidon et cellulose)<sup>[38]</sup>. Il donne ce nom à un matériel extracellulaire retrouvé parfois dans le foie ou la rate à l'autopsie, et que l'on compare aussi à du lard : les pathologues 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. Par contre, la substance amyloïde se rapproche du glycogène par la coloration brune que ces deux substances prennent en présence d'iode mais elle s'en distingue par le fait qu'elle ne se dissout pas dans l'eau. Elle vire au bleu, vert ou noir au contact de l'acide sulfurique<sup>[16]</sup>. En 1859, Friedreich et Kekule<sup>[in 38]</sup>, en démontrant l'absence d'hydrate de carbone dans la substance amyloïde, récusent l'hypothèse de Virchow : l'amylose n'est pas composée de cellulose ou d'une substance voisine de la cellulose, mais de plusieurs protéines ayant en commun une configuration particulière et des propriétés spécifiques similaires. En 1872, Adams et Dowse<sup>[in 38]</sup> rapportent pour la première fois l'association d'un myélome multiple et de dépôts de substance amyloïde. En 1875, Cornil, Heschl et Jurgens<sup>[in 38]</sup> découvrent, de façon indépendante, que les dépôts de substance amyloïde se colorent avec le violet de méthyle ; ce fut pendant de nombreuses années la méthode la plus utilisée pour mettre en évidence la substance amyloïde. En 1886, Wild<sup>[in 16]</sup> rapporte déjà la singulière observation d'un malade décédé d'une insuffisance cardio-

respiratoire et chez lequel l'autopsie montre l'existence de dépôts de substance amyloïde dans le cœur, les poumons, la langue, le tractus digestif et les ganglions. En 1929 et 1931, Lubarsch et Pick<sup>[in 16]</sup> individualisent une nouvelle forme d'amylose et décrivent les critères qui permettent de la reconnaître : le syndrome de Lubarsch-Pick se distingue de l'amylose secondaire par l'absence de maladie chronique ou inflammatoire pré-existante, d'où le nom d'amylose primitive. Il s'en distingue également par une distribution différente des dépôts de substance amyloïde : le cœur, la musculature lisse et striée, la peau et les muqueuses sont principalement touchés, tandis que les organes les plus souvent atteints dans l'amylose secondaire (rein, foie, rate, glandes surrénales) sont habituellement épargnés. C'est pour cette raison que le terme d'amylose inhabituelle ou atypique fut également employé dans les premières observations.

Une étape essentielle dans la compréhension de l'amylose est représentée par l'introduction en 1922, par Bennhold<sup>[in 38]</sup>, 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<sup>[11]</sup>. En 1927, Divry<sup>[in 38]</sup> émet l'hypothèse selon laquelle l'amylose posséderait une organisation structurale non visible en microscopie optique. Il observe, dans les plaques séniles présentes dans le cerveau des malades atteints de la maladie d'Alzheimer et dans les dépôts expérimentaux d'amylose chez la souris, le même phénomène de double réfraction. Il en conclut que ces deux substances possèdent une structure cristalline semblable<sup>[11]</sup>. En 1931, Magnus-Lévy<sup>[in 38]</sup> 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<sup>[in 38]</sup> 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<sup>[in 38]</sup> qui étudie de façon détaillée cette forme d'amylose au début des années 50.

Avec les premières études en microscopie électronique en 1956, Cohen<sup>[11]</sup> confirme qu'il existe bien différentes formes d'amylose et qu'elles ont toutes le même

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<sup>[23]</sup>.

## 4.2. Evolution de la classification des amyloses

Pendant longtemps, le diagnostic d'amylose étant confirmé après le décès du patient, la plupart des anciennes classifications s'attachent à décrire la présence de substance amyloïde dans les différents organes en insistant sur la variabilité des propriétés tinctoriales des dépôts, en particulier avec le rouge Congo. On a longtemps pensé que chaque variété d'amylose se dépose de façon préférentielle dans un organe cible spécifique. En réalité, on sait maintenant que, dans chaque type, la substance amyloïde peut envahir n'importe quel organe.

La première tentative de classification est attribuée à Reinmann et coll.<sup>[in 38]</sup> en 1935 ; elle distingue l'amylose primaire qui se développe en l'absence de toute affection, c'est-à-dire sans cause apparente ; elle touche les tissus d'origine mésodermique comme les muscles lisses et striés, le système cardiovasculaire, les nerfs et la peau. Cette variété d'amylose fixe peu le rouge Congo contrairement à l'amylose secondaire. Cette dernière se développe au cours de certaines affections chroniques ; elle intéresse différents organes comme le foie, la rate, les reins ou les glandes surrénales. L'amylose tumorale se caractérise par des masses de substance amyloïde localisées et seuls quelques organes sont touchés : les yeux, la vessie, l'urètre ou le système respiratoire<sup>[23]</sup>.

En 1948, King<sup>[in 38]</sup> propose une classification basée sur les différentes localisations : l'amylose typique qui intéresse les reins, la rate, le foie et les glandes surrénales. Elle peut être associée ou non à d'autres pathologies comme le myélome multiple par exemple. L'amylose atypique intéresse les muscles lisses et striés, le tube digestif, les nerfs, la peau et le ligament annulaire du carpe. Elle peut également être associée ou non à un myélome. Dans les classifications de Reinmann et coll.<sup>[in 38]</sup> et de King<sup>[in 38]</sup>, la notion d'amylose familiale n'est pas mentionnée.

En 1965, Missmalh<sup>[in 38]</sup> propose pour la première fois une classification basée sur l'aspect histologique en se fondant sur l'affinité particulière des différents types d'amylose pour les fibres de collagène ou de réticuline. L'amylose périréticulique est dite intimale car elle se traduit entre autres par une atteinte vasculaire avec dépôts de substance amyloïde sur la membrane basale, puis sur la média. Elle comprend l'amylose secondaire, c'est-à-dire celle qui est associée à une infection ou une inflammation chronique, et la forme héréditaire ou amylose familiale, dite aussi amylose portugaise. L'amylose péricollagène touche également la paroi des vaisseaux sanguins, d'abord l'adventice, puis la média. Elle comprend l'amylose primaire et l'amylose secondaire au myélome ainsi que certaines amyloses héréditaires (formes neurologique et cardiaque).

L'évolution des connaissances sur la composition biochimique de l'amylose permet à Glenner<sup>[37]</sup>, en 1970, de proposer une classification plus précise. En 1974, lors du Deuxième Symposium international<sup>[37]</sup> consacré à l'amylose, à Helsinki, un comité a été chargé d'uniformiser la nomenclature et de proposer une classification des différents types d'amylose. Le Troisième Symposium a complété cette classification et adopté une nomenclature : le préfixe « A » pour Amylose est suivi d'une ou plusieurs lettres pour définir la nature ou l'étiologie de la protéine principale composant la substance amyloïde ; le préfixe « S » désigne les précurseurs sériques des protéines composant les dépôts de substance amyloïde, par exemple SAA pour le précurseur sérique de l'amylose A<sup>[23, 37, 38]</sup>. L'amylose AL est formé à partir de fragments de chaînes L d'immunoglobulines. Elle s'observe surtout dans le myélome multiple, mais il existe de nombreux cas d'amylose AL primaire qui ne sont pas associés à un myélome ; les dépôts peuvent toucher tous les organes. L'amylose AA -A pour le dérivé de la protéine A- est formée à partir d'un précurseur présent normalement dans le plasma, la protéine SAA. La synthèse de la protéine SAA augmente lors des processus inflammatoires et des nécroses cellulaires, mais une augmentation de la concentration de SAA n'entraîne pas nécessairement la formation de dépôts de substance amyloïde<sup>[11]</sup>. Ce type d'amylose constitue l'amylose secondaire. L'amylose AE - E pour endocrine - s'observe dans le carcinome médullaire de la glande thyroïde ; la substance amyloïde est constituée par de la calcitonine. L'amylose AF - F pour familiale - est une maladie héréditaire à

transmission autosomique dominante. Elle comprend plusieurs formes et la plupart se caractérise principalement par une polyneuropathie périphérique<sup>[11]</sup>. La protéine donnant naissance à la substance amyloïde est une pré-albumine anormale où une méthionine remplace une valine en position 30. La pré-albumine totale circulante est composée de pré-albumine normale et de pré-albumines isotopiques<sup>[11]</sup>. La protéine causale est l'AFp pour la forme portugaise, l'AFj pour la forme japonaise, l'AFi pour la forme islandaise... L'amylose AS - S pour sénile - comporte une forme localisée touchant surtout le cœur, et une forme généralisée ; elle n'est rencontrée que chez les personnes âgées. La substance amyloïde semble constituée par de la pré-albumine, mais il ne s'agit pas d'une pré-albumine présentant une anomalie de synthèse ; la protéine responsable est l'ASc1 et l'ASc2 (c pour cardiaque) ou l'ASb (b pour brain). L'amylose AH - H pour hémodialyse - apparait après une longue période d'hémodialyse. Un dépôt de substance amyloïde dans la synovie du tunnel carpien ou dans les os provoque respectivement un syndrome du tunnel carpien ou des manifestations de type rhumatismal<sup>[11]</sup> ; la  $\beta$ 2-microglobuline est responsable de l'amylose AH. Il y a également l'amylose AD - D pour dermique - formée à partir de la kératine. La majorité des amyloses sont de type AL ou AA<sup>[11]</sup>.

Une meilleure connaissance des protéines de la substance amyloïde a permis d'élaborer une classification basée sur leur composition biochimique. Elle a remplacé toutes les autres classifications (Tab. 2)<sup>[in 25]</sup>.

<b>Protéines amyloïdes</b>	<b>Précurseurs</b>	<b>Formes généralisées (G) ou localisées (L)</b>	<b>Types d'amylose ou affections correspondantes</b>
AL	Chaînes légères d'Ig ( $\kappa$ , $\lambda$ )	G et L	Primaire, isolée ou associée à un myélome multiple
AH	Chaînes lourdes d'Ig G	G et L	Isolée

AA	(apo) SAA	G et L	Secondaire à une infection, une inflammation chronique, une tumeur, la fièvre méditerranéenne familiale, un syndrome de Muckle-Wells
ATTR	Transthyréline mutée	G	Héréditaire
	Transthyréline normale	G	Sénile
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-microglobuline	G	Associée à l'insuffisance rénale chronique terminale
AApoAI	Apolipoprotéine AI	G	Héréditaire
		L	Aorte (intima)
AGel	Gelsoline	G	Héréditaire
ALys	Lysozyme	G	Héréditaire
AFib	Fibrinogène	G	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale de type islandais
A $\beta$	Précurseur de la protéine A $\beta$ (A $\beta$ PP)	L	Maladie d'Alzheimer Trisomie 21 Angiopathie amyloïde héréditaire ou sporadique
APrP	Protéine prion	L	Encéphalopathie spongiforme
ACal	(Pro)calcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde

AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
AIAPP	Amyline	L	Ilôts de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AIns	Insuline	L	Iatrogène
APro	Prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
AKep *	Kératoépithéline		Amyloses cornéennes
ABri *			Démence héréditaire britannique
AMed *	Lactadhérine		Aorte (média)

Tab. 2: Différents types d'amylose et leurs principales caractéristiques<sup>[in 25]</sup>

\* Nomenclature préliminaire

### 4.3. Composition biochimique

L'amylose comporte une structure fibrillaire. La fibrille amyloïde est constituée de 4 éléments : 1) une partie protidique, représentant environ 85% de la masse totale<sup>[24]</sup>, d'origine immunologique ou non, différente selon le type d'amylose (Tab. 2) ; 2) une apolipoprotéine E<sup>[38]</sup> ; 3) des glycosaminoglycanes sulfatés<sup>[37, 38]</sup> influençant la conformation des fibrilles mais leur rôle exact n'est pas connu ; 4) le composant P<sup>[37, 38]</sup>, glycoprotéine commune à tous les types d'amylose sauf pour l'amylose retrouvée dans les plaques de la maladie d'Alzheimer.

Cette glycoprotéine n'est qu'un constituant mineur des fibrilles amyloïdes. Elle a une structure non fibrillaire et se compose de 10 sous-unités formées de chaînes polypeptidiques glycosylées, arrangées en 2 structures pentamériques qui, réunies par des liaisons covalentes, ressemblent à des disques disposés face à face. Le composant P dérive d'un précurseur plasmatique, la protéine SAP, qui est

synthétisée par les hépatocytes sous l'action de l'IL-1 sécrétée par les macrophages activés lors des états inflammatoires. Elle ne ressemble à aucune autre protéine humaine, à l'exception de la C-reactive protein (CRP)<sup>[11]</sup>. La SAP et la CRP sont issues de la même pré-protéine qui appartient au groupe des  $\alpha$ -globulines, connues sous le nom de pentraxine<sup>[50]</sup>. La présence de cette protéine dans toutes les formes d'amylose, quelle que soit leur composition chimique, est due au fait qu'elles possèdent toutes une structure qui favorise la liaison avec le composant P ; cette liaison est de type calcium-dépendant. Le rôle biologique de ce composant n'est pas encore clairement établi mais il pourrait favoriser la formation des dépôts amyloïdes ou contribuer à leur persistance en les protégeant contre la phagocytose. Il agirait par inhibition enzymatique ou par stabilisation de la matrice fibrillaire et il aurait aussi un rôle immunomodulateur en limitant la réponse immunitaire. Grâce à sa localisation spécifique sur les fibrilles, le composant P pourrait également servir au transport de différentes molécules chimiques au sein des dépôts. Il est maintenant établi que les organes touchés par l'amylose ont un taux plus élevé de glycosaminoglycanes : les examens chimique et enzymatique ont révélé la présence d'héparine ou d'héparan sulfate vraisemblablement synthétisé par les cellules siégeant à la périphérie des dépôts de substance amyloïde<sup>[37]</sup>. Dans la protéine amyloïde, il y a une prépondérance de résidus aspartiques et glutamiques qui peuvent représenter plus de 20% des acides aminés, lui donnant un potentiel polyanionique<sup>[11]</sup>. La fibrille amyloïde est constituée par une accumulation de fragments de chaînes identiques qui ont une configuration en feuillets  $\beta$ -plissés anti-parallèles, avec un axe perpendiculaire à l'axe longitudinal de la fibrille.

Les protéines qui composent l'amylose primaire, ou celle associée à un myélome ou à une gammopathie comme la maladie de Waldenström, ont une extrémité N-terminale identique à celle des chaînes légères d'immunoglobines. Cette extrémité correspond à leur segment variable, accompagné d'une partie plus ou moins importante du segment constant<sup>[23]</sup>. Ces fragments proviennent le plus souvent du clivage enzymatique d'un précurseur de grande taille que de la synthèse d'une protéine aberrante par les cellules du système réticulo-endothélial. Dans les immunoglobulinopathies, les protéines dérivées des chaînes  $\lambda$  ont plus tendance à

former des feuillets  $\beta$ -plissés que celles dérivées des chaînes  $\kappa$ . La protéine principale qui compose ce type de dépôts est désignée sous le nom de protéine AL, L pour light chain ou chaîne légère des immunoglobulines<sup>[23]</sup>.

Les méthodes de dénaturation et d'analyse utilisées par Glenner pour identifier les protéines de l'amylose AL ont également permis d'établir la composition de l'amylose secondaire de type AA que l'on rencontre dans certaines maladies héréditaires<sup>[23]</sup>. Le précurseur sérique SAA, à l'origine de l'amylose AA, est une apolipoprotéine dont le taux sérique augmente de plus de 1000 fois dans certains états inflammatoires<sup>[11]</sup>. Son rôle physiologique n'est pas encore clairement établi. La protéine AA résulte du clivage enzymatique d'un précurseur sérique SAA dont la synthèse a lieu dans les hépatocytes sous l'influence de l'IL-1. Tous les patients ayant un taux de SAA élevé ne développent pas obligatoirement une amylose, ce qui suggère que d'autres facteurs amyloïdogènes sont nécessaires. Des facteurs génétiques et la nature du stimulus inflammatoire interviennent probablement de façon importante<sup>[23]</sup>. La protéine AA pourrait représenter un élément intermédiaire du métabolisme de la protéine SAA et une anomalie enzymatique bloquerait le catabolisme provoquant ainsi son accumulation, conduisant à la formation de substance amyloïde<sup>[38]</sup>.

Les protéines composant les dépôts amyloïdes associés aux amyloses héréditaires ont été également isolées et analysées. On peut distinguer celles où les rapports entre l'affection et l'amylose ne sont pas clairement établis et celles où l'amylose est directement responsable des manifestations cliniques. Parmi ces dernières, la polyneuropathie amyloïde familiale constitue la forme la plus fréquente. Cette maladie, à transmission autosomique dominante, est secondaire à des dépôts constitués de transthyrétine, jadis appelée pré-albumine, car elle migre devant l'albumine lors de l'électrophorèse des protéines sériques<sup>[11,24,38]</sup>. Elle a subi une ou plusieurs substitutions d'acides aminés par rapport à la forme native. Plus de la moitié de sa structure est composée par la transthyrétine organisée en feuillets  $\beta$ -plissés<sup>[23]</sup>. Les fibrilles composées par cette protéine ont une affinité marquée pour les nerfs périphériques et leur accumulation provoque une polyneuropathie périphérique sensitive, puis motrice ; l'atteinte du système nerveux autonome

(hypotension orthostatique, trouble du transit intestinal), du cœur et des reins se manifeste secondairement mais rapidement après l'apparition des premiers signes neurologiques. Le vieillissement peut s'accompagner de dépôts de substance amyloïde qui réalisent l'amylose sénile systémique. Elle entraîne des altérations qui touchent le cœur. Les dépôts sont constitués par une protéine, ASc1, d'origine inconnue. Une autre protéine, ASc2, a été isolée dans les oreillettes de patients âgés présentant une atteinte touchant ces structures<sup>[23]</sup>. Dans certaines tumeurs endocrines, comme le carcinome médullaire de la thyroïde et les tumeurs du pancréas, on retrouve des dépôts de substance amyloïde. Dans le carcinome médullaire de la thyroïde, les fibrilles sont constituées par un fragment de procalcitonine humaine. Dans les tumeurs pancréatiques, il s'agit d'une protéine proche de l'insuline. Bien que de composition différente, l'amylose de ces tumeurs reste désignée par le même sigle AE, E pour endocrine<sup>[23]</sup>. Plus récemment, la protéine constituant les fibrilles amyloïdes observées dans les vaisseaux méningés de la maladie d'Alzheimer a pu être isolée. Cette protéine, une  $\beta$ -protéine, semble unique dans l'organisme et ne présente pas d'homologie avec d'autres protéines connues ; elle est codée par un gène siégeant sur le chromosome 21<sup>[38]</sup>. Elle est formée par un fragment provenant d'une protéine beaucoup plus grande qui, d'après sa séquence, participe probablement à la constitution d'un récepteur glycosylé transmembranaire. Pour expliquer le taux anormalement élevé de cette protéine, plusieurs hypothèses ont été émises : production augmentée comme dans la trisomie 21, duplication ou trouble de la régulation du gène dans la maladie d'Alzheimer, existence de différentes formes de précurseurs plus ou moins amyloïdogènes, ou protéolyse pathologique.

#### 4.4. Formation de la substance amyloïde et pathogénèse

Il est clairement établi que pour aboutir à un dépôt de substance amyloïde la présence d'un précurseur est nécessaire : il peut être constitué par une protéine circulante ou une protéine produite localement, anormale dans sa structure et/ou dans sa concentration. La formation des fibrilles semble comporter un clivage protéolytique du précurseur car la fibrille a un poids moléculaire inférieur à celui du précurseur. La réduction enzymatique permet aux fibrilles d'acquérir la possibilité de

s'auto-aggréger et/ou d'interagir avec d'autres fragments. Ceci dépend de la structure du précurseur et de la fibrille : certaines protéines sont amyloïdogènes et d'autres non. Par exemple, le fragment monoclonal des chaînes légères  $\lambda$  des immunoglobulines se dépose beaucoup plus facilement sous forme de substance amyloïde que celui des chaînes  $\kappa$ . Et certaines chaînes  $\lambda$  sont plus amyloïdogènes que d'autres<sup>[50, 51, 65]</sup>.

La protéine de Bence-Jones a une composition identique à celles des chaînes légères d'immunoglobulines : les plasmocytes synthétisant plus de chaînes légères que de chaînes lourdes, l'excès de chaînes légères est éliminé dans les urines. Seuls quelques types de protéines de Bence-Jones sont susceptibles de former des feuillettes  $\beta$ -plissés dont les dépôts constituent une amylose de type AL<sup>[38]</sup>.

Un mécanisme pathogénique assez semblable intervient dans l'amylose AA. Un précurseur sérique, le SAA, est clivé par des enzymes situées sur la membrane cytoplasmique des cellules macrophagiques. Dans un contexte physiologique normal, la dégradation de la protéine SAA est complète. Chez certains sujets, les cellules macrophagiques, qui semblent trop sollicitées, perdent une partie de leur potentiel enzymatique, ce qui se traduit par l'accumulation de cette protéine sous forme non dégradée et par la formation de fibrilles amyloïdes AA. La formation des fibrilles pourrait résulter de deux mécanismes différents : les produits de dégradation du précurseur sérique polymérisent spontanément pour former des fibrilles comme cela semble être le cas dans l'amylose primaire, où il se forme des liaisons « cross-linking » entre différents segments de la protéine, rendant les dépôts insolubles. Il existe plusieurs variantes structurales de la protéine SAA et toutes ne sont pas amyloïdogènes<sup>[23]</sup>.

De minimes variations de la structure protéinique peuvent entraîner un dépôt amyloïde. En effet, le remplacement d'un seul acide aminé secondaire dû au changement d'une seule base dans le génome aboutit à la formation d'une pré-albumine amyloïdogène, responsable d'une amylose familiale avec polyneuropathie. Parfois, des molécules de pré-albumine apparemment normales se déposent avec celles qui sont modifiées<sup>[37]</sup>.

La protéine  $\beta$  responsable de l'amylose cérébrale dans la maladie d'Alzheimer et le syndrome de Down (trisomie 21) sont codés par un gène siégeant sur le chromosome 21. La pathogénie de ce type d'amylose requière :

- 1) la production excessive du précurseur de la protéine  $\beta$ , la duplication du gène dans la trisomie 21 ou l'altération dans la régulation de l'expression du gène comme dans certains cas de maladie d'Alzheimer,
- 2) l'existence possible de formes variables pour le précurseur,
- 3) la protéolyse du précurseur qui produit des fragments ( $\beta$ -protéines) se polymérisant pour donner une fibrille amyloïde<sup>[37]</sup>.

La formation des dépôts de substance amyloïde dans le système nerveux central serait secondaire à une solution de continuité dans la barrière hémato-méningée, provoquée par les dépôts amyloïdes siégeant dans la paroi des capillaires cérébraux. La protéine  $\beta$  aurait aussi une action neurotoxique : elle perturberait l'environnement neuronal et conduirait à la formation des filaments en double hélice dans le neurone<sup>[38]</sup>.

Une forme d'amylose a été décrite chez les patients hémodialysés. La substance amyloïde est constituée par la  $\beta$ 2-microglobuline. C'est la seule forme d'amylose où le précurseur est anormal en quantité et non dans sa structure. La  $\beta$ 2-microglobuline est composée par une simple chaîne polypeptidique, non glycosylée, avec un pont disulfure intra-chaîne qui constitue la chaîne légère des HLA de classe I ; elle est synthétisée et exprimée par toutes les cellules qui portent une molécule de CMH de classe I à leur surface. Contrairement aux autres formes d'amylose, les dépôts sont constitués par la protéine entière et non par des fragments de protéine. Dans les conditions physiologiques, la  $\beta$ 2-microglobuline sérique provient du renouvellement des antigènes de classe I à la surface des cellules, la moitié étant fournie par le système lymphocytaire. Elle est normalement catabolisée dans les reins après filtration glomérulaire ; dans l'insuffisance rénale, la diminution de son catabolisme entraîne une accumulation de la  $\beta$ 2-microglobuline dans le plasma pour atteindre une concentration de 50mg/l ou plus, alors que son taux normal est de 1,5-2 mg/l. La  $\beta$ 2-microglobuline est peu ou pas filtrée par les membranes utilisées en hémodialyse. Il existe plusieurs types de membranes de dialyse avec des pores de

taille différente pour filtrer la  $\beta$ 2-microglobuline : la cuprophane a le coefficient de filtration pour la  $\beta$ 2-microglobuline le plus bas, la polysulphone ou la polyacrylonitrile le plus élevé<sup>[50]</sup>. Les hémodialysés ont donc un taux plasmatique de  $\beta$ 2-microglobuline très élevé et, avec l'augmentation de leur longévité, on observe une incidence croissante de syndrome du tunnel carpien (environ 30% des patients sont atteints après 7 ans de dialyse et 50% après 10 ans). Les hémodialysés présentent souvent des douleurs et des raideurs articulaires, touchant plus particulièrement les épaules, des kystes osseux parfois responsables de fractures pathologiques, et des spondyloarthropathies destructrices. Ces complications peuvent également s'observer avec la dialyse péritonéale<sup>[24]</sup>. Elles sont associées à des dépôts de substance amyloïde, constitués de  $\beta$ 2-microglobuline, dans les tissus osseux et péri-articulaires mais il n'est pas clairement établi que la substance amyloïde soit la seule cause de ces manifestations.

#### 4.5. Moyens de diagnostic

Aucun élément clinique, ni aucun examen complémentaire (sérique, urinaire ou radiologique) ne permet de poser avec certitude le diagnostic d'amylose. Seul le prélèvement biopsique d'un tissu ou d'un organe atteint peut le confirmer. Le prélèvement doit posséder les qualités suivantes :

- 1) l'organe biopsié constitue une localisation préférentielle des dépôts de substance amyloïde et doit être facile d'accès ;
- 2) la biopsie doit être effectuée selon une technique permettant d'examiner histologiquement les structures dans lesquelles se trouvent les dépôts de substance amyloïde ;
- 3) le taux de complication doit être aussi faible que possible ;
- 4) le prélèvement doit entraîner le minimum d'inconfort pour le patient.

La substance amyloïde a été retrouvée dans de nombreux tissus tels que la peau, les muscles, les tendons, la langue, le larynx, la prostate, l'endocarde, le foie, les reins, la rate, le tractus respiratoire, l'intestin grêle, la moelle osseuse... La biopsie de ces différents tissus peut comporter des complications graves ou avoir une

sensibilité insuffisante. De plus, certaines biopsies sont techniquement difficiles à réaliser pour des raisons d'accès ou de visibilité ; elles ont donc été peu à peu abandonnées<sup>[38]</sup>.

Dans la plupart des amyloses systémiques, les dépôts de substance amyloïde intéressent précocement le tissu adipeux sous-cutané et les vaisseaux de petit et moyen calibre, plus particulièrement les artères. A partir de ce constat, 3 types de biopsie ont été proposés : la biopsie rectale, la biopsie des glandes salivaires et la biopsie-aspiration à l'aiguille fine du tissu adipeux de la paroi abdominale. Ces biopsies ont un degré élevé de sensibilité et de spécificité<sup>[38]</sup>.

La biopsie rectale doit être profonde pour inclure la sous-muqueuse, car la substance amyloïde siège principalement dans la paroi des petits vaisseaux sous-muqueux. Le rendement de la biopsie rectale varie de 75% à 80%<sup>[11]</sup>. Raubenheimer et coll.<sup>[41]</sup> et Stoopler et coll.<sup>[50]</sup> considèrent que le risque de complications et l'inconfort pour les patients sont trop importants pour préconiser cette technique. Des résultats similaires à ceux obtenus avec les biopsies rectales ont été rapportés par Dutson et coll.<sup>[in 14]</sup> avec les biopsies du tissu adipeux sous-cutané abdominal dont le rendement est de 84% (70 résultats positifs sur 83 patients).

En 1947, Selikoff et Robitzek<sup>[in 14, in 50]</sup> sont les premiers à remarquer que les dépôts de substance amyloïde siègent principalement dans les régions péri-vasculaires ; ils suggèrent que la gencive constitue probablement un site privilégié pour la biopsie en raison de l'abondance des vaisseaux sanguins. Cette hypothèse s'avère judicieuse puisqu'ils obtiennent un rendement de 78%. Ces résultats, associés à la facilité d'accès de la muqueuse gingivale, à sa résistance à l'infection, au faible risque hémorragique et à la simplicité de la technique opératoire, ont favorisé le développement de cette méthode. Toutefois, pour certains auteurs, ce type de prélèvement a une faible sensibilité et donne des résultats inconstants<sup>[16]</sup>.

Delgado et coll.<sup>[14, in 50]</sup> et Fatihi et coll.<sup>[18]</sup> insistent sur la très grande sensibilité de la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales : sur 19 patients atteints d'amylose, ils retrouvent un dépôt de substance amyloïde dans toutes les glandes salivaires prélevées, alors qu'il est présent dans seulement 3 biopsies

gingivales sur 19 (16%). Selikoff et Robitzek<sup>[in 13]</sup> ont constaté que la substance amyloïde était dispersée dans la fibromuqueuse gingivale mais qu'il y a beaucoup de plages exemptes de dépôts : ceci expliquerait la faible rentabilité de cet examen. Pour améliorer la rentabilité, il faut analyser plusieurs niveaux de coupe. Pour mémoire, Delgado et coll.<sup>[14]</sup> ont effectué leur étude à partir d'une seule coupe histologique par patient. Selon Delgado et coll.<sup>[14]</sup> et Fatihi et coll.<sup>[18]</sup>, la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales et de la gencive est simple à réaliser, ne comporte pas de complications et requière un minimum d'instrumentation et de temps. De plus, elle provoque peu d'inconfort et elle est bien acceptée par les patients. Selon Fatihi et coll.<sup>[18]</sup>, la sensibilité varie entre 86% et 100% et la spécificité est de 100%. Même en l'absence de manifestations buccales, une biopsie des glandes salivaires accessoires est préconisée, aussi bien pour le diagnostic de l'amylose AA que pour celui de l'AL<sup>[30]</sup>. Pour Stoopler et coll.<sup>[50]</sup>, la biopsie des glandes salivaires accessoires reste une technique invasive, responsable éventuellement d'inconfort, de paresthésies labiales et de la formation secondaire de mucocèle ; ces complications semblent toutefois liées à la technique opératoire.

Stoopler et coll.<sup>[50]</sup> remarquent que la substance amyloïde dans la muqueuse buccale siège dans 88% des cas dans le tissu conjonctif sous-épithélial ce qui représente une profondeur de 1 à 3 mm. Ils recommandent donc de réaliser une biopsie ayant 1 à 3 mm de profondeur, car au-delà de 3 mm pour une biopsie de la muqueuse linguale il y a un risque de dommage neurovasculaire et un inconfort important pour le patient, ou un défaut parodontal permanent pour une biopsie de la muqueuse gingivale. Gorlin et Gottsegen<sup>[in 50]</sup> proposent de réaliser une biopsie gingivale, de pleine épaisseur, d'environ 4 mm de largeur, allant du vestibule jusqu'à la papille inter-dentaire dans la région canine-prémolaire supérieure. Lighterman<sup>[in 50]</sup> suggère, par contre, de prendre une biopsie de 3 à 5 mm de long dans la région postérieure du maxillaire. Pour Van der Waal et coll.<sup>[in 50]</sup>, dans l'amylose systémique, la biopsie peut être effectuée sur tous les tissus, mais la biopsie gingivale est préférable d'un point de vue technique et pour le confort du patient. Pour d'autres auteurs, au contraire, la biopsie gingivale n'a que peu de valeur pour la détection des dépôts de substance amyloïde. Lovett et coll.<sup>[in 50]</sup> rapportent les résultats d'une étude : la présence des dépôts de substance amyloïde n'est pas constante dans la

gencive, elle ne peut donc pas être utilisée pour le diagnostic. Ces conclusions reprennent les arguments de Cooke et Symmers<sup>[in 50]</sup> qui ont effectué une biopsie à l'aveugle dans une gencive d'aspect normal.

D'autres tissus peuvent être biopsiés. Dans la cavité buccale, c'est la langue qui est le plus souvent proposée ; la biopsie doit être suffisamment profonde pour intéresser les muscles. Keith<sup>[in 50]</sup> recommande la biopsie linguale, même en absence de signes d'atteinte linguale. Une biopsie profonde peut s'accompagner de douleurs vives et éventuellement de paresthésies persistantes. La ponction-biopsie rénale fournit des renseignements fiables, mais elle est relativement difficile à réaliser et elle peut être à l'origine de complications hémorragiques graves.

Le diagnostic précis d'amylose comporte l'identification de la substance amyloïde par une étude biochimique ou immunologique. Si les dépôts sont importants, la substance amyloïde peut être extraite, purifiée et caractérisée par séquençage des acides aminés ou spectrophotométrie. Ces études sont réservées à des centres de recherche<sup>[38]</sup>. Pour l'immuno-histochimie, on utilise des anticorps polyclonaux de lapin anti-chaînes humaines  $\lambda$  et  $\kappa$ , des anticorps de chèvre anti-préalbumine humaine et anti-amyloïde AA humaine. Mais, il n'y a pas d'anticorps commercialisés, suffisamment fiables pour les différentes fibrilles amyloïdes. Par exemple, la substance amyloïde de type AL est difficile à identifier avec les anticorps anti-chaîne légère  $\lambda$  ou  $\kappa$  commercialisés ; il en est de même pour l'amylose ApoAI. Par contre, l'amylose AA est facile à diagnostiquer par ce moyen. Néanmoins l'immuno-histochimie permet bien souvent de préciser la composition de la substance amyloïde. Ces renseignements sont très importants car le traitement et le pronostic varient en fonction du type d'amylose.

Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) constitue une autre méthode pour typer l'amylose à partir d'une biopsie<sup>[38]</sup>. A nouveau cette méthode demande de l'expérience et la possession d'un anticorps non commercialisé.

Pour évaluer le degré d'infiltration d'un tissu ou d'un organe, on ne peut pas réaliser plusieurs biopsies pour évaluer la quantité de substance amyloïde ; le résultat reste toujours approximatif. Pour améliorer cette évaluation, Pepys et coll. <sup>[37]</sup> ont

proposé une méthode basée sur la liaison spécifique du SAP à la fibrille amyloïde. Ils injectent par voie intraveineuse de la SAP radio-active, puis réalisent une scintigraphie du corps entier, pour évaluer l'importance des dépôts dans les différents organes comme le foie, la rate ou les reins.

La scintigraphie au technétium 99m méthylène bisphosphonate, habituellement utilisée dans l'imagerie osseuse, s'est révélée d'un grand intérêt pour mettre en évidence les dépôts de substance amyloïde dans la langue. On pense qu'il s'établit probablement une liaison entre Tc 99m et le composant P<sup>[6]</sup>.

Dans l'amylose familiale, le diagnostic anténatal est envisageable uniquement par étude de l'ADN car, d'une part, la transthyrétine mutée d'origine fœtale est présente à un faible taux dans le liquide amniotique mais peut ne pas être détectée et, d'autre part, il existe un risque de contamination par la transthyrétine mutée maternelle quand la mère est porteuse de l'allèle muté. L'analyse des fragments est faite par chromatographie en phase liquide ou immunoblotting. Ces différentes méthodes pourront également être utilisées pour le dépistage de l'amylose héréditaire à la phase pré-clinique<sup>[24]</sup>.

## 4.6. Identification de la substance amyloïde

### 4.6.1. Aspect macroscopique

Les organes contenant des dépôts de substance amyloïde ont un aspect caractéristique : ils sont souvent hypertrophiés, de consistance ferme et de couleur rose ou grise. En revanche, les reins, après une longue évolution, sont souvent petits et pâles. Les nerfs conservent en général une apparence normale, mais ils peuvent être épaissis de façon régulière ou segmentaire formant des nodules<sup>[38]</sup>.

### 4.6.2. Aspect microscopique

La substance amyloïde constitue des dépôts extracellulaires, amorphes, d'aspect craquelé, parfois strié, qui infiltrent les tissus de soutien et refoulent les

structures en périphérie. Cette infiltration peut être accompagnée d'une réaction macrophagique de type giganto-épithélioïde, notamment dans les amyloses localisées pseudo-tumorales, les amyloses primaires ou celles associées au myélome. Les dépôts siègent sur la membrane basale des parois vasculaires et du parenchyme glandulaire, et sur la trame conjonctive interstitielle (fibres musculaires lisses, fibres de réticuline), d'où la répartition ubiquitaire de la substance amyloïde dans l'organisme.

La substance amyloïde est colorée en rose pâle par l'hématoxyline-éosine, donnant aux dépôts une apparence nuageuse. Elle est colorée en rose-rouge sur fond bleu par le cristal violet<sup>[14]</sup>, mais cette méthode qui possède une sensibilité insuffisante pour l'amylose primaire a été abandonnée. Elle est colorée en rouge par le violet de méthyle ; en kaki sur fond jaune par la coloration de Van Gieson, le collagène apparaissant en rouge<sup>[53]</sup> ; en violet par l'acide périodique Schiff (PAS). Mais c'est la coloration au rouge Congo, proposée par Bennhold en 1922<sup>[in 50]</sup>, qui constitue la méthode la plus simple et la plus fiable pour révéler la présence de la substance amyloïde<sup>[9, 30]</sup>. L'épreuve au rouge Congo, imaginée par Bennhold, consiste à injecter par voie intraveineuse de 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de rouge Congo à 1%. Chez les sujets atteints d'amylose, le rouge Congo disparaît rapidement du sang circulant car il se fixe sur la substance amyloïde. On évalue le pourcentage de colorant retenu dans les tissus, en comparant la teinte du sérum obtenu à partir d'un prélèvement effectué 4 minutes après l'injection, et d'un autre effectué 60 minutes plus tard. La rétention d'au moins 70% du colorant fait suspecter une amylose. Ces résultats sont inconstants, tout au moins pour l'amylose primaire. Cependant, cet examen conserve un intérêt car il est fréquent que les lésions cutanées prennent une coloration rose, soit après injection intraveineuse, soit après injection locale.

En présence d'un prélèvement volumineux ou d'un organe entier, on peut poser rapidement un diagnostic en pelant la surface avec un scalpel : le matériel obtenu, déposé sur une lame et séché quelques minutes à l'air libre, est coloré avec une solution alcaline de rouge Congo. La lame peut être examinée alors qu'elle est encore humide.

Au cours d'étude sur la synthèse de la substance amyloïde in vitro, il a été démontré que le colorant se fixe réellement sur les fibrilles et non pas sur les glycosaminoglycanes qui les accompagnent. C'est la structure en feuillets  $\beta$ -plissés qui est responsable de la fixation du rouge Congo sur les fibrilles et de l'existence d'une biréfringence. Par conséquent, tous les types d'amylose réagissent avec ce colorant. En lumière polarisée, la substance amyloïde colorée au rouge Congo montre deux couleurs différentes : dans un plan, les fibrilles ont une couleur vert-pomme, dans un autre plan une couleur jaune ou jaune-rose, et si on tourne la coupe de  $90^\circ$ , les couleurs s'inversent<sup>[38]</sup>.

En 1977, Wright<sup>[in 53]</sup> a mis au point une méthode simple pour faire la distinction entre l'amylose AA et l'amylose AL. Les prélèvements sont traités par une réaction d'oxydation au permanganate de potassium à 5% avant d'être colorés au rouge Congo : l'amylose AA qui est sensible à l'action du permanganate, perd sa congophilie et sa biréfringence alors que l'amylose AL conserve son affinité pour le rouge Congo<sup>[32]</sup>.

En lumière ultraviolette, la thioflavine T ou d'autres fluorochromes comme la thioflavine S ou l'acridine orange, rendent la substance amyloïde fluorescente<sup>[53]</sup>. La thioflavine T est très utile pour un diagnostic rapide : elle est plus sensible que le rouge Congo mais moins spécifique car plusieurs tissus, comme l'appareil juxtaglomérulaire par exemple, deviennent fluorescents après coloration à la thioflavine T.

#### 4.6.3.Aspect ultrastructural

La substance amyloïde est constituée d'un agrégat de fines fibrilles d'environ 7,5 à 10 nanomètres de diamètre, rigides, non ramifiées, de longueur indéterminée<sup>[23, 50, 51]</sup>, confirmant l'aspect d'éléments ordonnés observé au microscope en lumière polarisée. Chaque fibrille amyloïde est elle-même constituée de 2 à 5 filaments, disposées de façon parallèle, mais perpendiculaires au grand axe de la fibrille ; ces sous-unités mesurent de 2,5 à 3,5 nanomètres de diamètre<sup>[23]</sup>. Cette disposition des protéines est observée dans tous les types d'amylose quelle que soit leur origine ;

cette structure fibrillaire permet de caractériser histologiquement les dépôts de substance amyloïde. L'étude des bandes de diffraction en cristallographie aux rayons X précise la composition structurale de l'amylose : les fibrilles sont constituées de chaînes de polypeptides, disposées perpendiculairement à leur grand axe et arrangées en feuillets  $\beta$ -plissés anti-parallèles<sup>[23]</sup>. D'une manière générale, les protéines peuvent adopter deux types de configuration principale, former des hélices  $\alpha$  ou des feuillets  $\beta$ -plissés. L'hélice  $\alpha$  correspond à une structure polypeptidique compacte, de forme cylindrique, avec une épine dorsale très dense. Son architecture est stabilisée par des ponts hydrogène entre les résidus aminés ; elle se forme spontanément car elle possède la structure énergétique la plus faible. La deuxième configuration fréquemment rencontrée est celle en feuillets  $\beta$ -plissés. Elle résulte de la formation de liaisons hydrogène entre deux fragments de polypeptides disposés côte à côte et qui sont perpendiculaires à l'axe de la chaîne. Ces feuillets sont dits parallèles ou anti-parallèles en fonction de l'orientation des chaînes qui les composent. Certains fragments de polypeptide ayant une configuration en hélice  $\alpha$  peuvent alterner avec d'autres organisés en feuillet  $\beta$ -plissés. Les fibrilles en feuillets  $\beta$ -plissés composant l'amylose sont responsables des propriétés optiques, tinctoriales et ultrastructurales<sup>[23]</sup> qui la caractérise et explique ses trois principales caractéristiques : résistance à la protéolyse, insolubilité dans les solutions physiologiques et affinité pour le rouge Congo avec dichroïsme en lumière polarisée<sup>[37]</sup>.

Des travaux récents ont montré grâce au séquençage des acides aminés de la protéine SAA, précurseur de la protéine amyloïde A de l'amylose secondaire, que les fibrilles étaient composées d'un amas de protéines globulaires ayant une structure secondaire variable, où alternent des segments arrangés en hélices  $\alpha$  et d'autres en feuillets  $\beta$ -plissés<sup>[37]</sup>.

## 4.7. Manifestations générales

L'amylose a une répartition ubiquitaire et son incidence est de 8 cas par million d'habitants par an<sup>[30, 53]</sup>. Les manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes et dépendent de l'organe atteint. Schématiquement, on décrit 4 formes d'amylose<sup>[55]</sup> :

L'amylose primaire s'observe avec une fréquence égale dans les deux sexes ; le plus souvent, il s'agit de patients dont l'âge se situe entre 40 et 50 ans<sup>[16]</sup>. Elle se développe en l'absence de facteurs prédisposants et touche les tissus d'origine mésenchymateuse, principalement la langue, le cœur ou le tube digestif. Dans le tube digestif, l'atteinte intéresse les tuniques musculaires et les plexus nerveux ; elle se traduit cliniquement par des anomalies du transit intestinal et des troubles de l'absorption. Les fonctions hépatiques sont en général peu perturbées malgré l'existence fréquente d'une volumineuse hépatomégalie secondaire à l'accumulation massive de substance amyloïde. A long terme, la synthèse des facteurs de la coagulation peut être perturbée, se traduisant surtout par une diminution du taux de prothrombine. Les troubles de l'hémostase constituent exceptionnellement les signes d'appel d'une amylose primaire à localisation hépatique<sup>[38]</sup>.

Dans le myélome multiple, l'incidence de l'amylose varie entre 7 et 15%<sup>[41,52,55]</sup>. Elle tend à diminuer avec les progrès diagnostiques et thérapeutiques, mais le développement d'une amylose reste souvent associé à une évolution défavorable de la maladie : la survie des patients atteints de myélome est en moyenne de 20 mois après le diagnostic, alors qu'elle n'est que de 4 mois chez ceux qui développent précocement une amylose<sup>[38,48, 50]</sup>. Le décès est alors dû le plus souvent aux complications secondaires à l'amylose : insuffisance cardiaque congestive, troubles de la conduction cardiaque, insuffisance rénale ou malabsorption gastro-intestinale. Dans les myélomes à chaînes légères, on retrouve une plus forte incidence d'amylose que dans les autres formes de myélome<sup>[38]</sup>.

L'amylose AL est l'amylose systémique la plus commune en Europe et aux USA. C'est la forme qui touche le plus large éventail de tissus et d'organes. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont l'asthénie et la perte de poids mais le diagnostic est rarement posé avant l'apparition d'autres signes ou symptômes. On

doit suspecter une amylose AL chez les patients ayant une protéine monoclonale connue dans le sérum ou l'urine, une insuffisance cardiaque congestive, une neuropathie périphérique inexpliquée, une perte de poids ou une hypotension orthostatique. L'apparition d'une macroglossie et d'un purpura cutané, surtout péri-orbitaire, constituent d'autres signes cliniques qui peuvent orienter le diagnostic mais ils sont présents dans seulement 15% des cas. L'infiltration de la paroi des vaisseaux favorise le développement d'ecchymoses et de pétéchies cutanéomuqueuses pour des traumatismes mineurs. Le tableau clinique initial varie en fonction des symptômes, des organes ou des tissus atteints (Tab. 3)<sup>[in 36]</sup>.

<b>Symptômes</b>	<b>%</b>	<b>Organes ou tissus atteints</b>	<b>%</b>
Asthénie	51	Reins	51
Œdème	41	Cœur	26
Perte de poids	35	Foie	7
Hépatosplénomégalie ( $\geq 5$ cm)	22	Tractus gastro-intestinal	4
Dyspnée	20	Système nerveux central	4
		Tissus mous	3
		Autres	5

Tab. 3 : Symptômes, tissus et organes atteints dans une série comportant 445 patients atteints d'une amylose AL. Dans cette série 38% des patients n'ont qu'un organe atteint, 36% ont 2 organes atteints et 26% ont 3 organes ou plus atteints.

L'atteinte cardiaque est souvent importante et engage le pronostic vital<sup>[23]</sup>. La survenue d'une angine de poitrine peut révéler la présence de dépôts de substance amyloïde dans la paroi des artères coronaires, plus précisément dans la média et l'adventice. L'association d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un

microvoltage à l'ECG et d'une déviation du complexe QRS doivent faire évoquer le diagnostic d'amylose. Il sera confirmé par un examen échocardiographique qui montre une augmentation de l'épaisseur des parois avec la présence de granulations brillantes caractéristiques, et une diminution de la mobilité et de la contractilité cardiaques. De même, une insuffisance cardiaque congestive répondant mal au traitement tonicardiaque classique doit faire suspecter une amylose. Il existe en revanche une plus grande sensibilité du myocarde aux digitaliques, ce qui peut entraîner des troubles de la conduction ; cette hypersensibilité serait due à l'accumulation des dérivés digitaliques dans la substance amyloïde<sup>[38]</sup>. Dans l'amylose cardiaque, la survie moyenne des patients est de 2 à 3,5 ans et moins de 5% d'entre eux survivent 10 ans ou plus.

La production locale de chaînes légères monoclonales est à l'origine d'une amylose AL localisée. Cette forme touche plus fréquemment les adultes ayant un âge moyen de 40 ans. Les cellules plasmatiques monoclonales ont une diffusion locale et non systémique, et les dépôts de substance amyloïde se forment au voisinage du lieu de synthèse des chaînes légères.

L'amylose secondaire est classiquement associée à une infection chronique comme la tuberculose, la syphilis, la lèpre ou une ostéomyélite. Elle touche principalement le foie, les reins, la rate et les glandes surrénales. L'amylose secondaire à une tumeur solitaire est rare. Elle survient apparemment sans facteurs prédisposants et, dans ce cas, elle touche surtout le larynx, la langue et la glande thyroïde.

L'amylose AA (amylose secondaire ou réactive) est associée à une infection chronique (tuberculose, lèpre, bronchiectasie ou ostéomyélite...) ou à une inflammation chronique (fibrose kystique, abus d'héroïne, maladie de Castelman...), plus rarement à un carcinome (principalement un carcinome rénal), à une maladie de Hodgkin, à la fièvre méditerranéenne familiale ou au syndrome de Muckle-Wells. Dans les pays où l'incidence des infections chroniques a bien diminué, les affections rhumatismales chroniques représentent la principale cause d'amylose AA : le rhumatisme articulaire, l'arthrite rhumatoïde juvénile, la spondylarthrite ankylosante et, occasionnellement, la maladie de Reiter ou le lupus<sup>[38]</sup>. L'amylose apparaît

souvent comme une complication tardive d'un rhumatisme articulaire qui n'a pas fait l'objet de surveillance. Elle se traduit le plus souvent par une néphropathie, une protéinurie ou une insuffisance rénale. L'atteinte de la fonction rénale qui survient comme manifestation initiale dans 61 à 74% des amyloses, n'est pas due à une atteinte du glomérule, mais à un dépôt de substance amyloïde dans les capillaires glomérulaires, entraînant une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle. L'anomalie de la fonction tubulaire est proportionnelle au degré de fibrose. Les néphropathies amyloïdes évoluent vers l'insuffisance rénale dans un délai variable. Après l'atteinte initiale, il n'existe aucune tendance à la rémission et la survie moyenne, à partir du diagnostic clinique, est d'environ 44 mois<sup>[38]</sup>. Il faut toujours suspecter une amylose AA chez un patient ayant un rhumatisme articulaire connu qui développe une protéinurie. L'atteinte cardiaque est rare et apparaît souvent tardivement en cours de la maladie<sup>[38]</sup>.

L'amylose systémique sénile est surtout rencontrée dans les pays occidentaux : des études menées lors d'autopsies ont révélé que 28% des Suédois et 25% des Américains d'environ 80 ans sont touchés, à des degrés variables<sup>[38]</sup>. Pour différentes raisons (âge avancé du patient, incidence élevée d'autres pathologies...), l'examen clinique et l'autopsie ignorent souvent l'amylose systémique sénile. Dans la plupart des cas, l'amylose sénile reste asymptomatique<sup>[38]</sup>. Les reins ne sont pas atteints car il n'y a pas de dépôts de substance amyloïde dans les glomérules. Les dépôts de substance amyloïde entraînent souvent une sténose segmentaire des vaisseaux. L'atteinte est systémique mais les dépôts de substance amyloïde prédominent très souvent dans le cœur ; un syndrome du canal carpien peut être observé. La forme sévère de SAA affecte principalement les sujets ayant plus de 80 ans. Jadis, on parlait d'amylose sénile cardiaque ou d'amylose cardiaque localisée, car on considérait que l'atteinte principale concernait le cœur. Avec des dépôts en quantité identique, l'arythmie ou les troubles de la conduction sont moins prononcés dans l'amylose systémique sénile que dans l'amylose AL ; par conséquent, la survie d'un individu atteint d'amylose sénile est plus longue.

L'amylose héréditaire est une affection autosomique dominante. Elle doit être suspectée devant une anamnèse de neuropathie familiale, un syndrome du canal

carpien, une opacité du vitré, une dysfonction rénale, cardiaque ou hépatique inexpliquée. Dans 2/3 des cas, il n'y a aucun antécédent familial. Les formes systémiques sont associées à l'une des protéines suivantes : la transthyrétine (ATTR), l'apolipoprotéine AI (AApoAI), la gelsoline (AGel), le fibrinogène A $\alpha$  (AFib), la cystatine C (ACys) ou le lysozyme (ALys). Les premières manifestations apparaissent entre 30 et 70 ans. En 5 à 10 ans, elle évolue vers une neuropathie progressive, une insuffisance rénale, hépatique ou une pathologie cardiaque<sup>[38]</sup>. La neuropathie se traduit par une atteinte du système nerveux périphérique. Elle peut être due soit à une infiltration des nerfs, soit à une compression de ceux-ci par des dépôts de substance amyloïde ; elle se développe progressivement, touchant le plus souvent en premier les membres inférieurs<sup>[38]</sup>.

#### 4.8. Traitement

Seul un diagnostic précoce permet une prise en charge efficace, car il faut intervenir avant que les dépôts n'aient entraîné des dommages permanents et irréversibles aux organes touchés. Le traitement de l'amylose dépend de l'organe touché et du type de pathologie. Une atteinte rénale nécessite la prise de diurétiques et d'une dialyse, une atteinte cardiaque la prise de diurétiques...<sup>[50]</sup>

Dans l'amylose AL, la réduction ou l'élimination du précurseur par la chimiothérapie est suivie d'une amélioration de la fonction de l'organe cible et augmente la survie du patient. En général, la chimiothérapie utilise une dose élevée de melphalan avec une transplantation de cellules souches autologues ou une faible dose orale de melphalan, associée à des corticoïdes. Bien qu'une forte dose de melphalan avec une transplantation de cellules souches autologues soit efficace, le taux de mortalité varie de 20 à 40% ; ceci particulièrement chez les patients dont le cœur et d'autres organes sont touchés. Ce traitement contribue à offrir une meilleure qualité de vie et la moyenne de survie est de 43 mois chez 445 patients d'une étude italienne<sup>[in 36]</sup>.

La colchicine a été utilisée initialement pour prévenir et traiter la fièvre méditerranéenne familiale<sup>[38, 50, 51]</sup>, qui est associée à une incidence élevée d'amylose

AA. Elle contrôle la fièvre et la synthèse de la protéine SAA et par analogie, on tend à l'utiliser dans toutes les formes d'amylose.

Pour Becherel et coll.<sup>[2]</sup>, l'association melphalan-prednisone ou la colchicine n'a jamais fait la preuve de son efficacité et présente une toxicité non négligeable. Ceux-ci proposent l'interféron- $\alpha$  qui a une action sur la prolifération des lymphocytes B. En outre, aux doses proposées, sa tolérance est bonne même pour les malades ayant un état général précaire. Les rares effets secondaires cardiaques de l'interféron- $\alpha$  ne paraissent pas constituer une réelle contre-indication, en regard du pronostic dramatique de la maladie.

Dans l'amylose secondaire AA, à défaut de guérir la maladie causale, il faut s'efforcer de réduire l'activité inflammatoire pour obtenir une diminution de la production du précurseur plasmatique SAA, si possible avant que les dépôts de substance amyloïde n'aient causé des dommages irréversibles de l'organe concerné. Ceci souligne à nouveau l'importance d'un diagnostic précoce<sup>[38]</sup>.

En 1983, Bacon et coll.<sup>[in 50]</sup> utilisent la pénicillamine et le chlorambucil pour traiter l'amylose AA systémique. Ils découvrent que ce traitement est particulièrement efficace chez les patients présentant une maladie rhumatoïde progressive ou un syndrome néphrotique<sup>[51]</sup>.

L'étarncept<sup>[51]</sup>, un antagoniste du récepteur de TNF (Tumor Necrosis Factor), permet de traiter les symptômes de l'amylose cardiaque<sup>[51]</sup>.

La chirurgie constitue l'approche la plus efficace pour traiter l'amylose AL localisée, bien que les rechutes soient possibles. Le pronostic pour un patient atteint d'amylose AL dépend de l'extension de la pathologie à l'organe. Si l'affection n'est pas traitée, la survie moyenne est de 1 à 2 ans.

La découverte récente de nombreux mécanismes intervenant dans la pathogénèse des dépôts de substance amyloïde a permis le développement de substances pouvant inhiber la formation des fibrilles par stabilisation du précurseur, par inhibition des enzymes impliquées dans la voie de la synthèse des dépôts de

substance amyloïde ou par destabilisation des éléments constituant la fibrille amyloïde.

La recherche s'efforce de mettre au point un ligand pour stabiliser la protéine précurseur, afin d'empêcher l'agrégation et la formation de fibrilles. In vitro, un ligand naturel, la thyroxine, stabilise la transthyréline (TTR). Cette découverte a ouvert de nouvelles voies de recherche. Des petits ligands, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple le Diclofénac<sup>®</sup>, lie la protéine TTR. Il faut que ces ligands soient fortement sélectifs et qu'ils aient une forte affinité avec la TTR dans le plasma et non avec d'autres protéines liant l'albumine. La découverte d'une telle molécule constituerait un progrès important non seulement pour l'amylose ATTR mais également pour les autres types d'amylose<sup>[25, 36]</sup>.

Différentes classes de protéines ont été étudiées pour leur capacité à interférer avec le processus d'autoagrégation des peptides. De nombreuses molécules sont capables d'inhiber la fibrillogénèse des peptides A $\beta$  in vitro et ceci pourrait être transposé à d'autres formes d'amylose. Toutefois cette approche comporte encore plusieurs problèmes non résolus : manque de spécificité, mécanisme d'action incertain, toxicité intrinsèque du composé...

D'autres molécules, comme l'anthracycline iodée ou la 4'-iodo-4'-déoxydoxorubicine, agissent directement sur la substance amyloïde et entraînent sa résorption ou sa désintégration<sup>[36]</sup>. Cette molécule se lie de façon spécifique et présente une forte affinité pour les fibrilles amyloïdes de composition biochimique variable. Chez la souris, elle réduit la formation de substance amyloïde AA ; en clinique, elle n'agit que dans certains cas et son utilisation doit être encore précisée. Des produits moins toxiques, comme la tétracycline, empêchent la formation des fibrilles et désagrègent les fibrilles formées.

L'immunothérapie active et passive représente une autre approche. Hrcic et coll.<sup>[28]</sup> ont inoculé à des souris un échantillon de fragment V $\kappa$  dissout et lyophilisé de protéine de Bence-Jones. Après diverses manipulations, ils ont obtenu un anticorps monoclonal murin mAb 11-1F4 reconnaissant un épitope des fibrilles amyloïdes AL. L'anticorps associé à la fibrille amyloïde est mis en évidence par

ELISA, immunoblotting ou immunohistochimie. Puis ils leurs injectent des protéines amyloïdes extraites du foie ou de la rate de patients atteints d'amylose AL. En effet, la présence d'autres molécules dans la substance amyloïde, comme la substance P et certains glycosaminoglycanes, rendent la substance plus sensible aux attaques des anticorps. Les auteurs ont également découvert que le mAb 11-1F4 reconnaît également d'autres formes d'amylose : AA-, ATTR-, ALys-, AapoA1- et A $\beta$ -amylose. Ils ont voulu transposer leur essai sur des sujets humains, mais ils ont du le stopper en raison d'un effet secondaire sévère (encéphalite). Le protocole d'immunisation a été modifié pour empêcher la survenue de cet effet secondaire. L'amylose AL peut maintenant être traitée par l'administration passive d'anticorps réactifs à la substance amyloïde<sup>[36]</sup>.

## 5. Amylose et stomatologie

### 5.1. Manifestations

Les manifestations buccales de l'amylose sont rares<sup>[52, 53]</sup> et s'accompagnent souvent de lésions cutanées<sup>[13]</sup>. Classiquement, elles comportent une macroglossie, des lésions muqueuses, une atteinte des glandes salivaires, des lésions osseuses, avec parfois une fracture pathologique, des paresthésies buccales et des odontalgies. Les signes d'appel sont souvent discrets : augmentation du volume de la langue, hyposialie, douleurs gingivales, gêne lors de la mastication, troubles de l'occlusion, rauçité de la voix, dysphagie<sup>[13, 50]</sup>. Les lésions stomatologiques, surtout lors d'amylose AL, peuvent constituer la première manifestation d'une amylose révélant un myélome multiple ou une autre gammopathie monoclonale<sup>[30]</sup>.

La langue est le siège privilégié des dépôts de substance amyloïde entraînant une macroglossie chez 20 à 40% des patients atteints d'amylose et plus particulièrement d'amylose AL<sup>[30, 38, 50, 51]</sup>. Au stade initial, la muqueuse linguale tend à se dépapiller, devient érythémateuse, et présente des ulcérations superficielles et de papules rosées ou semi-translucides ; parfois il y a des ecchymoses, des plages légèrement indurées ou prenant un aspect nodulaire<sup>[20]</sup>. Puis, apparaît en profondeur des nodules dont le volume augmente progressivement - ils peuvent atteindre la taille d'une noisette – et en surface des bulles hémorragiques. La macroglossie résulte de l'augmentation de volume des nodules profonds ; plus elle devient importante, plus l'empreinte des dents sur le bords de la langue est nette. La muqueuse linguale prend par endroit une couleur rouge violacée, même en l'absence de bulles hémorragiques. Les bulles et les ulcérations post-bulleuses siègent surtout sur le dos et les bords de la langue ; elles rendent l'alimentation difficile. La face dorsale de la langue est souvent dépapillée, parcourue par des sillons profonds comportant des fissures recouvertes d'un enduit blanchâtre. Ces sillons séparent des plaques saillantes, irrégulières, prédominant sur la pointe et sur les bords de la langue<sup>[13, 16, 21, 30]</sup>. La langue est sèche, rugueuse, raide et caoutchouteuse. La macroglossie s'accompagne d'une diminution de l'élasticité et de la mobilité

perturbant la phonation, la mastication et la déglutition<sup>[16, 30, 38, 50, 51]</sup>. En dépit de l'importance des lésions, les phénomènes douloureux restent modérés<sup>[13, 38, 50]</sup>. La macroglossie est plus fréquente et plus volumineuse dans l'amylose AL.

L'atteinte linguale s'accompagne parfois d'une infiltration amyloïde des lèvres, le plus souvent de la lèvre inférieure. Les lésions qui prédominent sur le versant muqueux, comportent des placards ecchymotiques avec parfois formation de bulles. Si l'infiltration est importante, la muqueuse labiale devient mamelonnée avec des nodules identiques à ceux observés sur la langue ; parfois, la lèvre tend à s'éverser et à s'ulcérer<sup>[13, 16, 38]</sup>.

Les pétéchies et les ecchymoses sont fréquentes. La peau prend un aspect bleu-violacé. Elles siègent sur la muqueuse jugale, labiale, palatine et linguale. Elles peuvent intéresser également le visage, surtout dans la région palpébrale, le cou et les membres supérieurs<sup>[16, 38, 40, 50]</sup>. Elles apparaissent de façon spontanée ou pour des traumatismes minimes car la paroi des vaisseaux sanguins de la peau et des muqueuses est fragilisée par les dépôts de substance amyloïde. Selon les travaux de Dozin<sup>[16]</sup>, les lésions cutanéomuqueuses de la cavité buccale et la macroglossie forment une triade symptomatique de l'amylose primitive.

L'atteinte des glandes salivaires principales, parotides<sup>[40]</sup>, sous-maxillaires<sup>[14, 16, 40]</sup>, ou accessoires<sup>[14]</sup> est fréquente. L'atteinte de la glande sublinguale n'est pas mentionnée dans les articles. Le dépôt de substance amyloïde dans le parenchyme glandulaire se traduit par une tuméfaction des glandes associée à une atrophie progressive des cellules acineuses entraînant une hyposialie<sup>[13, 30, 50]</sup>. Il existe souvent une atteinte concomitante des glandes lacrymales, réalisant un syndrome sec<sup>[38]</sup>.

Pour Frank et coll.<sup>[in 16]</sup> des lésions dentaires viennent compléter le tableau de l'amylose buccale. Ils ont mis en évidence des dépôts de substance amyloïde dans la prédentine du tiers inférieur des canaux radiculaires. Une infiltration de l'organe pulpaire a été rapportée dans de rares cas. Ces dépôts siègent de façon préférentielle dans la paroi des vaisseaux pulpaires. Cette atteinte est asymptomatique<sup>[38]</sup>.

Des dépôts de substance amyloïde se forment parfois dans l'articulation temporo-mandibulaire<sup>[30, 38]</sup>, entraînant exceptionnellement un trouble de la cinétique condylienne et de l'occlusion dentaire.

L'atteinte neurologique peut intéresser la sphère bucco-faciale sous forme d'une agueusie. L'infiltration par des dépôts de substance amyloïde des fibres nerveuses sensorielles de la corde du tympan, du nerf vague ou du nerf glosso-pharyngien serait à l'origine de ces troubles<sup>[38]</sup>.

Plusieurs cas de claudication intermittente de la mâchoire due à l'ischémie sont rapportés dans la littérature<sup>[38]</sup>. Cette manifestation discrète, si elle était systématiquement recherchée, serait présente chez 9% des malades atteints d'une amylose primaire ou associée à un myélome.

## 5.2. Traitement

Il n'existe aucun traitement systémique satisfaisant de l'amylose et donc de ses manifestations stomatologiques. En dehors de quelques rares mesures thérapeutiques qui constituent pour la plupart des mesures palliatives, le médecin-dentiste ne peut proposer aux malades atteints d'amylose que des mesures locales à visée uniquement symptomatiques.

Comme dans le traitement de toutes les affections ayant pour siège la cavité buccale, l'hygiène locale occupe une place importante. Elle vise à éliminer toutes les sources d'irritation et d'inflammation des tissus mous. L'aide du médecin-dentiste et de l'hygiéniste dentaire est capitale pour atteindre ce but et la motivation du patient doit être entretenue par des contrôles réguliers. Tout élément qu'il soit prothétique ou dentaire susceptible de provoquer des lésions traumatiques des tissus mous, doit être impérativement éliminé<sup>[38]</sup>.

La glossectomie est effectuée uniquement dans les cas extrêmes où la macroglossie peut constituer un risque d'obstruction des voies aériennes<sup>[30, 34, 44, 48]</sup>.

De plus, les patients atteints d'un myélome multiple avec une amylose ayant une survie limitée, la glossectomie doit être réalisée seulement en dernier recours.

L'hyposialie constitue une des plaintes fréquemment mentionnées par les patients. La diminution du flux salivaire peut favoriser la survenue de candidose buccale, de caries et constituer une gêne pour la mastication et la déglutition. Des bains de bouche au bicarbonate de soude réduisent la fréquence des candidoses buccales et l'emploi de salive artificielle diminue de façon très relative la gêne fonctionnelle. En cas d'hyposialie sévère, une fluoration topique peut être envisagée pour diminuer l'incidence des caries. Enfin le patient peut bénéficier des conseils d'un nutritionniste si la mastication et la déglutition deviennent trop difficiles<sup>[44]</sup>.

## 6. Conclusion

L'amylose est une affection assez rare. Son incidence croît avec l'âge et devient relativement fréquente en milieu gériatrique. Les dépôts de substance amyloïde se forment dans de nombreux organes et structures anatomiques, et la localisation des dépôts varie avec le type d'amylose. Cette accumulation perturbe plus ou moins rapidement le fonctionnement de certains organes vitaux.

Il n'y a pas de méthode spécifique et non invasive permettant de poser le diagnostic d'amylose. La biopsie de différents organes a été proposée mais c'est celle des glandes salivaires accessoires labiales qui représente sans aucun doute le moyen le plus simple, le plus fiable et le moins traumatique pour le patient.

En général, l'évolution spontanée conduit irrémédiablement au décès du patient. Lors d'amylose secondaire à un processus inflammatoire chronique ou lors d'un myélome, le traitement étiologique de l'affection primaire est souvent décevant ou inexistant : en conséquence le praticien ne peut que proposer des mesures symptomatiques. Les recherches actuelles s'intéressent aux substances capables de stopper la progression des dépôts de substance amyloïde ou de provoquer leur régression.

Dans de nombreux cas, la sphère bucco-faciale est le siège de dépôts de substance amyloïde qui entraînent surtout des lésions de la langue, des muqueuses, des glandes salivaires. Un examen stomatologique approfondi et attentif de la muqueuse buccale permet de les découvrir à leur stade initial. Les manifestations induites par ces dépôts peuvent constituer soit des signes d'appel, soit une nouvelle localisation d'une amylose déjà connue. La précocité du diagnostic joue un rôle important car les moyens thérapeutiques actuels permettent au mieux, dans un certain nombre de cas, de stopper l'extension des dépôts de substance amyloïde ; un traitement entraînant leur dissolution est à l'étude chez l'animal, mais reste inapplicable à l'homme. Le pronostic de la maladie dépend donc en grande partie de la précocité du diagnostic. L'examen stomatologique est également utile dans le

cadre d'un bilan d'extension d'une amylose systémique. Enfin la réponse aux différents traitements mis en œuvre peut être évaluée au moyen de biopsies des glandes salivaires accessoires.

Il n'y a aucun cas rapporté de nécrose linguale associée à une amylose, et ceci est probablement dû à la riche vascularisation de la langue. En effet la survenue d'une nécrose de la langue nécessite une atteinte bilatérale des branches de l'artère carotide externe.

Une patiente se présente dans la Division de Stomatologie, Chirurgie orale et Radiologie Dento-maxillo-faciale de la Section de Médecine Dentaire de Genève (Professeur Jacky Samson) pour deux ulcérations linguales évoluant depuis 7 mois. A l'anamnèse, on note un lymphome lymphoplasmocytaire connu depuis 3 mois avec une paraprotéïnémie, associé à une anémie, une insuffisance rénale, une cardiopathie ischémique et une hypotension artérielle. L'examen stomatologique ne révèle aucun signe faisant suspecter une amylose. La biopsie d'une des lésions linguales montre une ulcération non spécifique, probablement parce qu'elle n'est pas assez volumineuse et profonde pour intéresser les dépôts de substance amyloïde entre les fibres musculaires ou dans la paroi des vaisseaux. Ceci amène à suspecter une maladie de Horton. Une biopsie de l'artère temporale superficielle est réalisée : l'examen histopathologique de ce prélèvement montre que l'artère temporale superficielle est le siège d'importants dépôts de substance amyloïde. La rapide dégradation de l'état général de la patiente n'a pas permis de réaliser une seconde biopsie linguale pour mettre en évidence les dépôts de substance amyloïde mais il est très probable que la nécrose linguale de cette patiente est secondaire à une ischémie due aux dépôts de substance amyloïde massive dans les artères linguales. L'amylose doit donc être considérée comme l'étiologie possible d'une nécrose linguale.

## 7. Bibliographie

1. BADER G, BIENVENU P, LECOINTRE C. Problèmes de diagnostic posés par une angéite nécrosante de la langue. *Rev Odontostomatol* 1991 ; 20 : 35-9.
2. BECHEREL PA, BOISNIC S, PAUL C, AGBO-GODEAU S, FERMAND JP, CAILLAT-VIGNERON N, PICHON F, CHOSIDOW O, FRANCES C. Amylose diffuse: présentation buccale inhabituelle et tentative thérapeutique par interféron alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 799-801.
3. BEDOYA RM, GUTIERREZ JL, MAYORGA F. Calciphylaxis causing localized tongue necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 ; 55 : 193-6.
4. BONDESON J, ERICSSON UB, FALKE P, MATTIASSON I, NYMAN U, LINDELL E, BERNOW J. Tongue necrosis in temporal arteritis provoked by ergotamine. *J Intern Med* 1992 ; 232 : 541-4.
5. BOUR H, RENOUX M, GUY-GRAND B, TUTIN M, COSTIL J, ESCANDE C. Maladie de Horton avec atteinte oculaire bilatérale, nécrose cutanée et nécrose linguale. *Presse Med* 1969 ; 77 : 233-6.
6. BURKE TS, TATUM JL, FRATKIN MJ. Accumulation of Tc-99m MDP in amyloidosis involving the tongue. *Clin Nucl Med* 1990 ; 15 : 107-9.
7. CARREL J-P, LOMBARDI T, SAMSON J. Nécrose linguale induite par une amylose ? *Méd Bucale Chir Bucale* 2001 ; 7 : 57-8.
8. CHATELARD P, BRETON P, DEVOLFE C, DUBOST J, GILLY F-N, FREIDEL M, BOUCHET A. Thrombose carotide externe radique et nécrose linguale. *J Mal Vasc* 1990 ; 15 : 374-6.
9. CHOMETTE G, AURIOL M, HABIB K, BIAGGI A. Intérêt de la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales pour le diagnostic d'amylose. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1992 ; 93 : 54-7.
10. CHRISTENSEN L. Ulceration and necrosis of the tongue due to giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1986 ; 220 : 379-80.
11. COHEN AS, CONNORS LH. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *J Pathol* 1987 ; 151 : 1-10.
12. DAVID JM, PATY E, BACHAUD JM, VIGNAUD JR. Nécrose linguale après radiothérapie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1989 ; 90 : 334-6.
13. DECHAUME M, GRELLET M, PAYEN J, MASSOUD E. Amylose primitive de la cavité buccale. *Rev Stomatol* 1960 ; 6 : 301-13.
14. DELGADO AW, MOSQUEDA A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med* 1989 ; 18 : 310-4.
15. DOUMITH R, GAUDIN P, BERTRAND J-C, GOUDAL JY, RAGOT JP. Nécrose linguale révélatrice d'une maladie de Horton. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1981 ; 82 : 66-9.

16. DOZIN A. Amylose buccale. *Actual Odontostomatol* 1966 ; 75 : 239-61.
17. DUFETELLE JP, TAPIE B. Nécrose linguale au cours d'une maladie de Horton. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1976 ; 77 : 1013-9.
18. FATIHI E, RAMDANI B, FADEL H, HACHIM K, ZAHIRI K, BENGHANEM GM, SQALLI S, ZAID D. Prévalence des lésions amyloïdes sous-cutanée, labiale et rectale chez des patients ayant une amylose rénale confirmée histologiquement. *Néphrologie* 2000 ; 21 : 19-21.
19. FLEURY J, DEBOETS D, BONNEFOND A, THEBAULT B, SOULIE A. Nécrose linguale révélatrice d'une maladie de Horton. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1984 ; 85 : 386-90.
20. FLICK WG, LAWRENCE FR. Oral amyloidosis as initial symptom of multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980 ; 49 : 18-20.
21. GADRAT J, BAZEX A. Amylose cutanée et linguale. *Bull Soc Dermatol Syphil* 1968 ; 75 : 331-2.
22. GENEREAU T. Maladie de Horton (pp. 15-22). In *Maladies rares des vaisseaux*, John Libbey, Paris, 2004.
23. GLENNER GG. Amyloid deposits and amyloidosis. *N Eng J Med* 1980 ; 302 : 1283-92.
24. GRATEAU G. Les amyloses héréditaires. *Med Sci* 1992 ; 8 : 524-31.
25. GRATEAU G. Amyloses (pp. 121-7). In *Maladies rares des vaisseaux*, John Libbey, Paris, 2004.
26. HASCOET M, URO J, PETTON J, BEUZIT R. A propos d'une nécrose « spontanée » de la langue. *Ann Oto-Laryngol* 1980 ; 97 : 115-21.
27. HEMAR P, KENNEL P, PILLER P, HERMAN D, METHLIN A, CONRAUX C. Nécrose linguale après irradiation cervicale. *Ann Oto Rhino Laryngol* 1993 ; 110 : 351-4.
28. HRNCIC R, WALL J, WOLFENBARGER DA, MURPHY CL, SCHELL M, WEISS DT, SOLOMON A. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 1239-46.
29. JADOUL M, LAMBERT M, HUAUX JP. Lingual necrosis as the presenting feature of temporal arteritis. *Acta Clin Belg* 1987 ; 42 : 473-4.
30. KOLOKTRONIS A, CHATZIGIANNIS I, PALOUKIDOU N. Case report : oral involvement in a case of AA amyloidosis. *Oral Dis* 2003 ; 9 : 269-72.
31. LEYVRAZ S, LAPP R. Nécrose de la langue : une complication rare de la maladie de Horton. *Rev Med Suisse Rom* 1980 ; 100 : 363-70.
32. LI M-C, CHOU G, CHEN JT, WONG YK, HO WL. Amyloidosis of medium-sized arteries presenting as perioral mass : A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003 ; 95 : 463-6.

33. LLORENTE PENDAS S, DE VICENTE RODRIGUEZ JC, GONZALEZ GARCIA M, JUNQUERA GUTIERREZ LM, LOPEZ ARRANZ JS. Tongue necrosis as a complication of temporal arteritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002 ; 78 : 448-51.
34. LORETTE G, VAILLANT L, GOGA D, GRANGEPONTE MC. Amylose linguale. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125 : 541.
35. MARCOS O, CEBRECOS AI, PRIETO A, SANCHO DE SALAS M. Tongue necrosis in a patient with temporal arteritis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998 ; 56 : 1203-6.
36. MERLINI G, WESTERMARK P. The systemic amyloidosis : clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for the more effective therapies. *J Intern Med* 2004 ; 255 : 159-78.
37. PEPYS MB. Amyloidosis : some recent developments. *Q J Med* 1988 ; 252 : 283-98.
38. PERY JC. Manifestations stomatologiques de l'amylose. Thèse en médecine dentaire n° 514, Faculté de médecine, Genève, 1992.
39. PESSOTO S, CARREL JP, SAMSON J. Calciphylaxie avec manifestations stomatologiques : un 2<sup>e</sup> cas. *Med Bucale Chir Bucale* 2001 ; 7 : 58.
40. RAUBENHEIMER EJ, DAUTH J, DE CONING JP. Multiple myeloma presenting with extensive oral and perioral amyloidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986 ; 61 : 492-7.
41. RAUBENHEIMER EJ, DAUTH J, PRETORIUS FJ. Multiple myeloma and amyloidosis of the tongue. *J Oral Pathol* 1988 ; 17 : 554-9.
42. REED C, INLIS M-J. Acute massive gangrene of tongue. *Br Med J* 1965 ; 5461 : 575-6.
43. REINISH EI, RAVIV M, SROLOVITZ H, GORNITSKY M. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994 ; 77 : 121-5.
44. RENARD JP, CHAVANNE D, JACQUESSON M, GROUSSIN P. Nécrose linguale au cours de la maladie de Horton. *Sem Hop Paris* 1982 ; 58 : 51-2.
45. ROCKEY JG, ANAND R. Tongue necrosis secondary to temporal arteritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002 ; 94 : 471-3,
46. ROGER H, PERRIN D, GRILLO C, MONDIE JM, SOUTEYRAND P. Maladie de Horton diagnostiquée à l'occasion d'une nécrose partielle de la langue. *Ann Dermatol Venereol* 1987 ; 114 : 983-6.
47. SALISBURY PL, JACOWAY JR. Oral amyloidosis : a late complication of multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983 ; 56 : 48-50.
48. SAVEUSE H, ROUVEIX E, FRANC B, FOUBERT A, LESUR G, DORRA M. Nécrose linguale révélatrice d'une maladie de Horton. Rôle favorisant d'un ergotisme associé. *Ann Med Int* 1990 ; 141 : 635-7.

49. SMITH A, SPECULAND B. Amyloidosis with oral involvement. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985 ; 25 : 435-44.
50. STOOPLER ET, SOLLECITO TP, CHEN S-Y. Amyloid deposition in the oral cavity : A retrospective study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003 ; 95 : 674-80.
51. TAILLAN B, FUZIBET JG, HOFFMANN P, PESCE A, SAINT-PAUL MC, VINTI H, DUJARDIN P. Myélome compliqué d'amylose de l'artère temporale simulant une maladie de Horton. *Ann Med Int* 1989 ; 140 : 335.
52. 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.
53. VAN DER WAAL RIF, VAN DE SCHEUR MR, HUIJGENS PC, STARINK TM, VAN DER WAAL I. Amyloidosis of the tongue as a paraneoplastic marker of plasma cell dyscrasia. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol* 2002 ; 94 : 444-7.
54. WERTHEIMER FW, RHODES RA. Amyloidosis of the tongue in multiple myeloma; report of case. *J Oral Surg* 1963 ; 21 : 437-9.
55. WOLPAW JR, BROTTM JL, MARTIN HL. Tongue necrosis attributed to ergotamine in temporal arteritis. *JAMA* 1973 ; 225 : 514-5.