



HAL
open science

L'amylose à lysozyme

S. Valleix, A. Benyamine, E. Jean, J. -R. Harle, P. Rossi, L. Daniel, N. Schleinitz, B. Granel

► **To cite this version:**

S. Valleix, A. Benyamine, E. Jean, J. -R. Harle, P. Rossi, et al.. L'amylose à lysozyme. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40 (5), pp.323 - 329. 10.1016/j.revmed.2018.08.008 . hal-02617700

HAL Id: hal-02617700

<https://hal.inrae.fr/hal-02617700v1>

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

L'amylose à lysozyme

Lysozyme amyloidosis

M. Scaffi^a, S. Valleix^{b,c}, A. Benyamine^a, E. Jean^d, J.-R. Harlé^d, P. Rossi^a, L. Daniel^e, N. Schleinitz^d, B. Granel^{a*}

^a Service de médecine interne, Hôpital Nord, Aix Marseille université, AP-HM, chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France.

^b Laboratoire de Génétique Moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine Paris, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France.

^c INSERM, U_1163, Institut IMAGINE, Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Paris, France.

^d Service de médecine interne, Hôpital de La Timone, Aix Marseille université, AP-HM, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France.

^e Service d'anatomocytopathologie, Hôpital de La Timone, Aix Marseille université, INSERM, INRA, C2VN, AP-HM, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France.

***Correspondance**

Brigitte Granel, Service de médecine interne, Hôpital Nord, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Aix-Marseille Université, Marseille, 13015 France

Tél : 04 91 96 87 11

E-mail : bgranel@ap-hm.fr

Résumé

L'amylose à lysozyme est une amylose héréditaire non neuropathique identifiée en 1993. Elle reste une pathologie rare avec une cinquantaine de cas rapportés, et probablement encore sous diagnostiquée.

L'amylose à lysozyme présente un très large spectre de manifestations cliniques. Le syndrome sec constitue souvent le premier symptôme précédant de plusieurs années le diagnostic. L'ensemble du tractus digestif peut être atteint avec des degrés de sévérité variable. La caractéristique de cette amylose est la rupture spontanée hépatique qui menace le plus souvent le pronostic vital. L'atteinte rénale est fréquente évoluant vers l'insuffisance rénale terminale et la mise en dialyse. Les autres atteintes sont dermatologiques, ganglionnaires et spléniques. Plus récemment une atteinte cardiaque et pulmonaire est rapportée. L'hétérogénéité phénotypique et la pénétrance incomplète rendent le diagnostic clinique difficile.

Les dépôts amyloïdes sont révélés par la coloration au rouge Congo associée à une biréfringence en lumière polarisée. Ils peuvent être limités ou diffus et conduire à la destruction progressive de l'architecture d'un organe et sa défaillance. Le typage de l'amylose repose sur l'immunohistochimie montrant la positivité des anticorps anti-lysozyme, ou par analyse protéomique des dépôts après microdissection au laser. L'étude du gène du lysozyme a permis d'identifier à ce jour huit variants amyloïdogènes et un polymorphisme, touchant les exons 2, 3 et 4. La transmission est autosomique dominante, sans corrélation génotype-phénotype évidente. Les options thérapeutiques sont limitées et reposent sur des traitements symptomatiques ou de support. La transplantation rénale et hépatique a montré son intérêt du fait d'une survie prolongée du greffon. Un suivi régulier, prolongé et multidisciplinaire est nécessaire.

Abstract

Lysozyme amyloidosis is a non-neuropathic hereditary amyloidosis identified in 1993. About fifty cases of this rare, probably under-diagnosed disease are reported. Lysozyme amyloidosis has a very broad spectrum of clinical manifestations. Sicca syndrome is often the first symptom, preceding the diagnosis by several years. Every part of the digestive tract can be involved with different grades of severity. The hallmark of this amyloidosis is the usually life-threatening spontaneous hepatic rupture. Renal involvement is frequent and progresses towards end-stage renal failure and dialysis. Skin, lymph nodes, and spleen can also be affected. More recently, cardiac and pulmonary involvement was reported. Phenotypic heterogeneity and incomplete penetrance make the clinical diagnosis difficult. Amyloid deposits are revealed by Congo red staining with birefringence under polarized light. They can be limited or diffuse and lead to the progressive destruction of the architecture of an organ and its failure. Immunohistochemistry reveals the nature of the amyloid variant by identifying anti-lysozyme antibodies in the deposit. Up to know, eight pathologic mutations and one polymorphism involving exons 2, 3, and 4 of the lysozyme gene have been identified. The transmission is autosomal dominant, without any genotype-phenotype correlation. The therapeutic options are limited and based on symptomatic or supportive treatment. Renal and hepatic transplant has proved its benefits with a prolonged graft survival. A long term regular and multidisciplinary follow-up is required.

Mots clés: amylose héréditaire; lysozyme; histologie; génétique

Key words: hereditary amyloidosis; lysozyme; histopathological; genetics

1. Introduction

L'amylose est une maladie de surcharge caractérisée par des dépôts de protéines insolubles formant la « substance amyloïde » dans divers organes conduisant à leur dysfonction, voire à leur rupture. Elle peut ainsi mettre en jeu le pronostic vital du patient. L'amylose doit son nom à R. Virchow qui la baptise ainsi en 1854 du fait de la ressemblance des dépôts avec l'amidon. On ne devrait pas parler d'amylose mais « des amyloses » [1]. En effet, cette maladie peut être localisée ou systémique, acquise ou héréditaire, avec une trentaine de protéines identifiées comme pouvant être responsables des dépôts amyloïdes. Parler « des amyloses » permet de rappeler les différentes protéines identifiées, la variabilité des signes cliniques en fonction du type d'amylose et la spécificité de la prise en charge thérapeutique pour chacune d'entre elles. Nous développerons une amylose d'origine héréditaire qui est l'amylose à lysozyme (ALys).

La protéine du lysozyme fut initialement décrite à partir du blanc d'œuf de poule en 1909 par P. Laschtchenko, puis nommée ainsi en 1922 par A. Fleming [2] en constatant que le mucus nasal inhibait la croissance bactérienne. Elle appartient à la famille des O-glycosyl hydrolases. C'est une enzyme protéolytique, synthétisée par les polynucléaires, les macrophages, les cellules du tractus gastro-intestinal ainsi que par les hépatocytes. Elle intervient en première ligne de défense contre les agents pathogènes. Elle est ubiquitaire, présente dans de nombreux liquides biologiques (mucus, larmes, salive, plasma, lait maternel...) et également exprimée dans une grande variété de tissus comprenant l'ensemble du tube digestif, la moelle osseuse, les glandes salivaires, la rate et les ganglions mais aussi dans le poumon.

L'ALys faisait initialement partie du « type Ostertag », en référence à la famille allemande présentant une atteinte rénale décrite par B. Ostertag en 1950 [3]. Ceci en opposition aux amyloses héréditaires neuropathiques de type « FAP » pour *Familial Amyloidotic Polyneuropathy* qui touchait les familles portugaises, avec une atteinte neurologique prédominante pour laquelle la protéine incriminée était la transthyrétine mutée. Ce n'est qu'en 1993 que l'ALys fut réellement décrite par Pepys et al [4], tandis que la première description clinique remontait à 1982 [5], à travers deux familles anglaises chez lesquelles furent mises en évidence les premières mutations du gène du lysozyme (p.Ile74Thr et p.Asp85His). L'ALys est une maladie génétique autosomique dominante à pénétrance incomplète, avec une variabilité inter et intra familiale notable [6,7]. Progressivement, une quinzaine de familles d'ALys ont été décrites, permettant d'amplifier nos connaissances et d'en préciser les aspects cliniques et génétiques.

L'ALys reste de nos jours une maladie rare, dont la prévalence est inconnue. Son âge de découverte se situe entre 22 et 50 ans. Bien que plusieurs origines géographiques aient été observées, une origine italienne du Piémont est mise en évidence pour des cas d'ALys associés à la mutation p.Trp82Arg de l'exon 2, suggérant un effet fondateur [8–14].

Le but du travail est de réaliser une mise au point sur l'ALys au travers une revue complète de la littérature.

2. Données cliniques

La présentation clinique de la maladie est très hétérogène, avec des degrés de sévérité variable, sans corrélation entre le génotype et le phénotypique. Les atteintes de prédilection de l'ALys sont le rein, le tube digestif et le foie. L'ALys se caractérise au sein des amyloses héréditaires, par la fréquence d'un syndrome sec et par ses complications hémorragiques touchant le foie et les ganglions, en lien avec une atteinte vasculaire diffuse (fig. 1).

2.1. Atteinte digestive

C'est l'atteinte la plus fréquente de ce type d'amylose. La symptomatologie est très variable et peut intéresser le tube digestif haut avec un reflux gastro-œsophagien [14–16], parfois des nausées accompagnées de vomissements biliaires [17,18]. Sont décrits des tableaux de gastrite érythémateuse [15,16] voire d'ulcère peptique hémorragique nécessitant parfois une gastrectomie partielle [9]. On note dans la littérature une tendance aux saignements et des hémorragies digestives hautes sur des angiodysplasies ou gastrite hémorragique [14,19,20]. Au-delà de l'atteinte digestive haute, l'ensemble du tube digestif peut être atteint : inconforts minimes et/ou douleurs abdominales chroniques [10,21], épisodes de diarrhées [19], syndrome de malabsorption avec amaigrissement significatif et dénutrition [21].

Un tableau de pseudo maladie inflammatoire chronique de l'intestin a été récemment décrit [13,15,16]. Il s'agissait d'une présentation de type rectocolite hémorragique (RCH) chez trois membres d'une même famille italienne sur deux générations. Le tableau clinique était celui de rectorragies dans un contexte de diarrhées chroniques et douleurs abdominales, traité pour deux d'entre eux par mésalazine. L'endoscopie basse retrouvait une inflammation érosive avec ulcérations au niveau rectocolique compatible avec le diagnostic de RCH. L'atteinte digestive était étendue avec la présence d'une gastrite érythémateuse chronique et pancolite. Les biopsies retrouvaient des dépôts d'amylose étagés, au niveau de l'estomac, de l'antré, du duodénum, de l'iléon et rectocolique. L'imagerie par résonance magnétique de l'iléon et la calprotectine fécale étaient normales.

En plus de l'atteinte digestive, une atteinte du foie, de la rate et un syndrome ganglionnaire parfois pseudo-tumoral responsable de complications hémorragiques ont été décrits. Un tableau d'hémopéritoine avec hématomes mésentérique et mésocolique associés à une rupture hémorragique des ganglions lymphatiques a été rapporté [11,12]. Une splénomégalie a été décrite chez deux cousins, associée à des nodules multiples du mésentère de l'intestin grêle [18]. Une hépatomégalie est aussi rapportée [15,16] associée à une hyperplasie des ganglions mésentériques.

Les complications hémorragiques digestives ou ganglionnaires font la gravité de l'ALys [11,12,18]. Un jeune garçon, transplanté hépatique suite à une rupture spontanée du foie à l'âge de 15 ans, va décéder à l'âge de 27 ans par hémorragie mésentérique récidivante [20]. L'histoire tragique d'une famille avec hémorragie spontanée intra ganglionnaire est rapportée avec le décès de l'un d'eux à l'âge de 38 ans dans un contexte d'hémorragie intra abdominale catastrophique [17,22].

2.2. Atteinte hépatique

Elle représente une des atteintes les plus graves avec formation spontanée d'un hématome sous capsulaire du foie pouvant se rompre et se compliquer d'un hémopéritoine, nécessitant une laparotomie en urgence. Du fait d'une hémostase quasi impossible sur la tranche de section du foie, une transplantation hépatique est très souvent requise en urgence. En son absence, l'évolution peut être létale. Le premier cas rapporté d'atteinte hépatique concernait une famille sur trois générations porteuses de la mutation p.Asp85His [23]. Il s'agissait d'une famille anglaise rapportée en 1996, dont le père et le grand-père paternel étaient décédés à 35 et 50 ans respectivement, dans un tableau de choc hémorragique avec hémopéritoine par rupture hépatique spontanée. Le fils a survécu initialement grâce à une transplantation hépatique à l'âge de 15 ans, première transplantation hépatique rapportée dans ce contexte, mais il est ensuite décédé à l'âge de 27 ans dans un tableau d'altération sévère de l'état général, de myopathie, d'insuffisance surrénalienne et d'hémorragie digestive. L'histoire de sa sœur, qui fut transplantée hépatique suite à un hématome spontané du foie, est rapportée en 2006 [20].

La deuxième famille d'origine australienne fut publiée en 2006 : la fille de 34 ans était initialement prise en charge en urgence pour la réalisation d'une hémihépatectomie droite suite à une rupture hépatique spontanée [24]. En l'absence de possibilité d'hémostase locale, une transplantation hépatique était rapidement réalisée devant l'aggravation d'une

insuffisance hépatocellulaire. A noter la nécessité d'une splénectomie en lien avec une rupture splénique. Sa mère était décédée à 46 ans pour le même tableau de rupture hépatique, sans possibilité de prise en charge chirurgicale.

Le troisième cas est celui rapporté en 2014 dans une famille d'origine Piémontaise : la mère était traitée en urgence pour un hémopéritoine sur hématome spontané hépatique, qui nécessitait initialement une hépatectomie gauche. Dix-huit ans plus tard, à l'âge de 73 ans, une récurrence de l'hématome sous capsulaire hépatique survenait, sans rupture de la capsule hépatique, permettant de réaliser un traitement médical conservateur [25]. Un traitement conservateur était également pratiqué dans la famille décrite en 2015 où la mère de 62 ans transplantée rénale avait eu un large hématome du foie dont l'évolution était spontanément favorable [22].

La survenue spontanée de l'hématome hépatique peut s'expliquer par un parenchyme hépatique très fragile et friable ressemblant à du tissu nécrotique [23]. La présence de dépôt amyloïde est corrélée à la perte de la trame réticuline permettant d'assurer l'architecture normale du foie. Le degré de surcharge hépatique en amylose ne semble cependant pas corrélé à sa fragilité ni au risque hémorragique. Il n'y a pas de coagulopathie acquise décrite dans l'ALys, comme cela a été décrit dans l'amylose à chaînes légères (AL) par un déficit en facteur X [26].

Des dépôts d'amylose sont également retrouvés au niveau de la vésicule biliaire sans symptômes associés [15,16,27]. On en retrouve également au niveau du pancréas [18] avec la description d'un tableau clinique de pancréatite chronique chez deux membres d'une même famille [15,16].

2.3. Atteinte rénale

Elle est fréquemment décrite dans ce type d'amylose [6,17–19,22,27–29]. La maladie rénale est chronique avec hypertension artérielle, d'évolution lentement progressive, nécessitant parfois la mise en dialyse à un âge précoce, autour de 40 ans [6]. Dans la littérature, certains patients ont pu avoir une transplantation rénale avec de bons résultats à long terme.

La famille rapportée en 1999 est la plus éloquente, avec treize cas d'ALys rénale répartis sur trois générations, et pour certains une mise en dialyse, voir une transplantation rénale [27]. Les décès sont prématurés avant l'âge de 60 ans, le plus souvent par des complications gastro-intestinales hémorragiques. En 2003, étaient rapportés trois membres d'une famille italienne vivant au Canada avec une atteinte rénale isolée et une hypertension artérielle [6]. Une femme

de 52 ans, était transplantée rénale à deux ans du diagnostic à l'âge de 44 ans, comme sa plus jeune sœur à l'âge de 43 ans, et très précocement chez la plus jeune fille à l'âge de 23 ans.

La protéinurie est de sévérité variable : protéinurie isolée sans atteinte rénale jusqu'à d'authentiques tableaux de syndrome néphrotique avec atteinte rénale prédominante [18,28]. C'est une des raisons pour laquelle il est indispensable de caractériser le dépôt protéique responsable de l'amylose, car une telle présentation pourrait faire évoquer une amylose AL.

Dans une autre famille, la mère était greffée rénale à l'âge de 54 ans pour insuffisance rénale rapidement progressive, alors que ses deux enfants sont hémodialysés. Ces trois patients vont également présenter des complications hémorragiques intra abdominales, avec un hématome spontané sous capsulaire du foie chez la mère, et une hémorragie spontanée intra ganglionnaire chez les fils, causant le décès chez l'un d'eux [17,22].

Au plan histologique, la distribution topographique des dépôts amyloïdes dans le parenchyme rénal est très variable et ne présente aucune caractéristique spécifique. Les dépôts sont retrouvés dans les glomérules mais aussi au niveau péri tubulaires et plus rarement interstitiels, également dans le mésangium, et dans la paroi des vaisseaux sanguins, ceci de façon plus ou moins diffuse [30].

2.4. Atteinte cutanéomuqueuse

Elle se manifeste le plus souvent par un syndrome sec oculaire et buccal. Ce syndrome sec est un signe assez fréquent et précocement retrouvé dans les familles de patients souffrant d'ALys [5,21,28]. Décrit depuis 1982, il s'agit ici d'un syndrome sec oculaire se compliquant parfois d'une baisse de l'acuité visuelle par kératite [5]. D'autres cas sont décrits sur plusieurs générations [21,28]. Dans la plus grande série de cas rapportés en 2012, le syndrome sec représentait la manifestation clinique la plus fréquente, présente chez dix familles sur les seize rapportées [7]. Bien que non spécifique, un syndrome sec inexplicé doit faire rechercher une amylose, en particulier l'ALys.

Un large spectre de manifestations hémorragiques cutanées ou muqueuses sont également observées : éruption cutanée « familiale » de type pétéchies et purpura [4,18], ecchymoses, saignements faciles au niveau de la muqueuse digestive, voire de la muqueuse bronchique [14]. Comme dans l'amylose AL, une augmentation de la fragilité vasculaire en lien avec la localisation des dépôts essentiellement vasculaire et péri vasculaire diffuse est avancée.

2.5. Atteinte cardiaque

De façon récente sur les sept dernières années, trois familles ont été décrites présentant une atteinte cardiaque amyloïde, avec une documentation histologique dans seulement un cas.

En 2015 et 2016 sont décrits deux frères caucasiens. Le plus jeune, âgé de 35 ans, présentait un tableau digestif et une défaillance rénale au stade terminal en lien avec l'amylose. C'est lors de son bilan pré-greffe rénale, qu'une échocardiographie mettait en évidence un large épanchement péricardique circonférentiel, avec une fonction systolique conservée, et une hypertrophie modérée du ventricule gauche. L'hypothèse de la péricardite urémique n'était pas retenue par les auteurs [22]. Son grand frère, également en hémodialyse chronique, présentait une décompensation cardiaque dans un tableau de cardiomyopathie hypertrophique avec dilatation bi-atriale et un épanchement péricardique modéré, associé à un microvoltage à l'électrocardiogramme. La biopsie endomyocardique confirmait l'amylose. Il s'agit du seul cas documenté histologiquement jusqu'à ce jour [17].

En 2017, le cas d'un homme d'origine américaine, âgé de 40 ans, porteur d'une cardiomyopathie hypertrophique dans un contexte d'ALys est rapporté. L'échocardiographie montrait une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique modérée à sévère et une hypertrophie du muscle papillaire antérolatéral. La fonction systolique était conservée. Le strain systolique du ventricule gauche était abaissé à -14%, avec une hétérogénéité sur les différentes zones étudiées, les segments apicaux étant les plus conservés. L'électrocardiogramme retrouvait des ondes T négatives en latéral et un aspect biphasique de l'onde T en V5-V6. Ce tableau de cardiopathie hypertrophique était aussi observé chez sa grand-mère maternelle et un de ses frères [29].

La documentation de la famille d'une patiente suédoise de 61 ans présentant une ALys digestive confirmée par endoscopie, permettait de relever six cousins paternels avec atteinte cardiaque mais sans précision [21,31].

Ces trois familles élargissent les atteintes d'organes en lien avec l'ALys. L'atteinte cardiaque a peut-être été sous-évaluée et/ou insuffisamment documentée pour être rapportée dans les autres familles. En effet, dans les articles plus anciens, elle est citée sans qu'un lien direct avec l'ALys soit formel, du fait de la présence d'autres causes potentielles d'insuffisance cardiaque. Ainsi, en 1982, un homme de 33 ans, hypertendu et insuffisant rénal chronique dialysé à l'âge de 41 ans, puis transplanté à l'âge de 49 ans et décédé d'hémorragie digestive sur ulcère pré pylorique était rapporté. L'autopsie retrouvait des dépôts d'amylose dans les poumons, la paroi des vaisseaux, le foie, le duodénum, le pylore ainsi que le cœur [5].

En 1999, un patient présentant une atteinte rénale prédominante et transplanté rénal à 49 ans, décédait d'une insuffisance cardiaque congestive à l'âge de 57 ans. Il n'y a pas eu de

documentation histologique myocardique [27]. Enfin, en 2002 un patient était décédé à l'âge de 68 ans d'une défaillance multiviscérale avec insuffisance rénale, hépatomégalie et cardiomyopathie hypertrophique congestive. Il n'y a pas eu de documentation histologique myocardique [9].

2.6. Atteinte bronchique et pulmonaire

Tout récemment en 2017 était rapporté le cas d'un homme d'origine italienne de 62 ans, porteur d'une ALys essentiellement digestive. Devant des épisodes de pneumopathies à répétition dont un compliqué d'hémoptysie, une fibroscopie bronchique montrait un aspect pavimenteux de la muqueuse bronchique dont l'analyse histologique confirmait le dépôt d'amylose [14].

Un autre cas avait été rapporté dans la littérature en 2013 : il s'agissait d'une femme âgée de 37 ans, atteinte d'une ALys connue avec une expression digestive et un syndrome sec. Elle était hospitalisée pour l'exploration d'une hémoptysie et d'un syndrome grippal. La fibroscopie bronchique révélait une muqueuse inflammatoire dont la biopsie retrouvait des dépôts d'amylose, la nature à lysozyme était confirmée. Devant des adénopathies médiastinales, une médiastinoscopie permettait le diagnostic d'une sarcoïdose ganglionnaire médiastinale histologiquement documentée sans dépôt d'amylose [32].

L'atteinte pulmonaire avait été précédemment rapportée dans l'ALys en 1999, chez un patient ayant une toux chronique, et une miliaire à la radiographie pulmonaire, sans preuve histologique [5,27].

2.7. Neuropathie périphérique et autonome et l'atteinte musculaire

Jusqu'à présent, l'ALys est classée parmi les amyloses non-neuropathiques. Même si en 1991, une biopsie nerveuse post mortem réalisée chez un homme de 50 ans porteur d'une ALys digestive, splénique, ganglionnaire, cutanée et rénale, retrouvait des dépôts d'amylose. Il n'y avait pas de signe clinique de neuropathie périphérique mais un aspect hypertrophique des nerfs ulnaires [18].

Plus récemment en 2017, un homme de 40 ans porteur d'une ALys digestive et rénale présentait une polyneuropathie périphérique longueur dépendante à prédominance sensitive associée à des douleurs neuropathiques, pour laquelle l'électromyogramme et la biopsie nerveuse n'étaient pas réalisés [29]. Un tableau plus discutable d'atteinte musculaire pseudo-myopathique est décrit en 2006, dans un contexte d'amylose progressive post transplantation hépatique, avec hémorragie digestive et maladie d'Addison secondaire aux dépôts d'ALys

dans les surrénales. Une atteinte amyloïde musculaire est suggérée obligeant le patient à se déplacer en fauteuil roulant mais non documentée [20].

A ce stade, on ne peut formellement avancer que l'ALys est une amylose neuropathique. Cependant, il faudra à l'avenir être vigilant sur l'atteinte neurogène périphérique et autonome et poursuivre les investigations, si possible en allant jusqu'à la biopsie de confirmation.

Il convient de bien insister sur le fait que le système nerveux central est épargné, comme c'est souvent le cas dans les amyloses systémiques.

2.8. Autres atteintes

Elles comprennent : infiltration surrénalienne [5,20,22], thyroïdienne [4,18,33], vasculaire artérielle temporale [14] et de la moelle osseuse [21].

3. Diagnostic immunohistochimique et biologie moléculaire

Il n'existe aucun marqueur sanguin ou urinaire permettant de poser le diagnostic d'ALys. Le diagnostic positif est histologique avec la mise en évidence de dépôts amyloïdes tissulaires et la caractérisation de leur nature biochimique. Le site de la biopsie doit être guidé par la clinique : c'est la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) qui est largement réalisée, suivie par les biopsies digestives [34]. Le diagnostic sur BGSA est difficile car les glandes expriment le lysozyme en grande quantité et que les dépôts sont souvent péri-glandulaires, d'où la nécessité d'alerter le pathologiste du diagnostic suspecté. Lorsqu'une biopsie est réalisée, elle doit comporter un premier prélèvement fixé dans le formol et inclus en paraffine, pour la mise en évidence des dépôts amyloïdes grâce à la coloration de référence rouge Congo, coloration introduite par Benhold en 1922, et la biréfringence jaune-verte en lumière polarisée. Le rouge Congo peut être observé en immunofluorescence filtre lumière verte qui reste plus sensible que la polarisation. Un second prélèvement est nécessaire pour le typage par immunohistochimie par l'étude de la fixation d'anticorps spécifiques. Il doit être mis à congélation, cette dernière étant surtout nécessaire pour écarter les dépôts de chaînes légères, ou fixé dans le liquide de Michel pour la réalisation du typage de ces dépôts par immunofluorescence.

La biologie moléculaire représente un outil supplémentaire d'aide à l'identification des précurseurs amyloïdes non reconnus par les techniques précédentes. La tendance est à l'association de plusieurs techniques avec le développement de la spectrométrie de masse et l'avènement de la protéomique à la recherche des prévalences protéiques au sein du dépôt, mais cette dernière reste cependant très difficile d'accès. [31,35–37].

L'amylose est un trouble du repliement des protéines, dans lequel des protéines normalement solubles sont déposées sous forme de fibrilles insolubles, de structure tridimensionnelle organisée en feuillets bêta-plissés disposés de façon antiparallèle. Cet agencement perturbe progressivement les structures tissulaires et entrave le fonctionnement des principaux organes. La formation de ce dépôt amyloïde fait intervenir plusieurs molécules de la matrice extracellulaire dont le composant amyloïde P (*Serum Amyloid P-component* [SAP]) et les protéoglycanes qui sont étroitement liés aux protéines amyloïdes au sein des dépôts.

Le lysozyme est une protéine globulaire, stabilisée par quatre ponts disulfures et présente deux domaines structuraux. Le domaine α consiste en quatre hélices α (A-D) et une hélice 3/10 alors que le domaine β , codé par les acides aminés 39 à 85 contient des structures secondaires riches en brins β . La formation des fibrilles amyloïdes de l'ALys est encore mal connue : elle semble initiée dans le domaine β du lysozyme, là où sont concentrés les variants amyloïdogènes du lysozyme. La présence d'espèces intermédiaires transitoires de variant du lysozyme est une étape cruciale dans l'assemblage et l'agrégation de fibrilles amyloïdes. Ces espèces intermédiaires possèdent un domaine β et une hélice C présentant un dépliement structural très localisé, le reste du domaine α restant de type natif. Ensuite, il y a auto assemblage de ces régions partiellement dépliées entre elles formant ainsi un noyau de nucléation à partir duquel les fibres se forment [38,39].

4. Données génétiques (Tableau 1)

Le mode de transmission de l'ALys est autosomique dominant, les individus atteints sont donc hétérozygotes, c'est à dire présentent un allèle normal, sauvage, et un allèle muté du gène du lysozyme (*LYZ*). Le gène (*LYZ*) se situe sur le chromosome 12 en position 12q15. Il s'étend sur 5,84 Kb et est organisé en quatre exons et trois introns. Le gène *LYZ* génère un transcrit principal de 1486 paires de bases (NM_000239.2) codant pour une protéine de 148 acides aminés incluant un peptide signal codé par les 18 premiers acides aminés de la protéine. L'analyse moléculaire du gène *LYZ* peut se faire par différentes méthodes de séquençage (séquençage par la technique de Sanger ou plus récemment par séquençage nouvelle génération) et doit être réalisée dans un laboratoire de génétique moléculaire de référence. Les premières mutations liées à ALys ont été identifiées dans l'exon 2 du gène *LYZ* (I56T et D67H) par Pepys. Puis en 2004, une nouvelle mutation faux-sens est identifiée dans l'exon 4 [19]. Très récemment en 2017, un nouveau variant amyloïde est identifié cette fois dans l'exon 3 [29]. Au total, huit mutations du gène *LYZ* ont été rapportées comme pathogènes. Un seul variant considéré comme non amyloïdogène dans des conditions

physiologiques *in vivo* et retrouvé avec une fréquence supérieure à 1% dans la population générale est recensé actuellement, il s'agit de la substitution nucléotidique suivante: c.263C>A de l'exon 2 du gène *LYZ* (p.Thr88Asn) [40], considéré comme polymorphisme.

5. Traitement

En l'absence de traitement médical spécifique de l'ALys, la prise en charge reste uniquement symptomatique. La faible cinétique des dépôts amyloïdes offre la possibilité d'accéder à la transplantation d'organe. Ainsi la transplantation rénale et/ou hépatique est un traitement à considérer pour les patients présentant, respectivement, une insuffisance rénale terminale ou une rupture hépatique, avec des résultats satisfaisants en termes de fonction du greffon à moyen et long terme et de survie des patients après transplantation. Cependant à la différence des amyloses à la transthyrétine et à la chaîne alpha du fibrinogène où la transplantation hépatique permet d'arrêter la production de la protéine mutée, dans le cas de l'ALys la sécrétion du lysozyme ne peut être bloquée puisque le foie n'est pas le seul lieu de synthèse. La progression, lente et tardive, de la maladie systémique reste inévitable à plus ou moins long terme avec récurrence anatomopathologique sur le greffon, documentée dans la littérature : le suivi post transplantation rénale jusqu'à 8 ans, ou hépatique jusqu'à 11 ans, retrouvait une bonne fonction du greffon avec toutefois une récurrence amyloïde asymptomatique dans un délai d'environ 3 ans mise en évidence à la scintigraphie au SAP [7,41]. Pour les familles avec rupture spontanée du foie, l'indication d'une transplantation hépatique pré-emptive n'est pas validée dans un contexte de la pénurie d'organes.

De meilleures connaissances sur la physiopathologie et l'évolution naturelle de cette maladie permettront de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ainsi, des espoirs reposent sur la compréhension de la formation amyloïde. Une première hypothèse était de réduire la biodisponibilité de son précurseur, en inhibant le composant P, composant universel de tous les types d'amyloses. Ce qui permettrait d'inhiber la formation de dépôts amyloïdes et d'obtenir une clairance des dépôts déjà présents, ceci dans les différents types d'amyloses [42]. Le principe repose sur la combinaison d'un inhibiteur du composant P et d'un anticorps monoclonal anti-composant P. Cette étude sur un faible nombre de patients a montré la possibilité d'obtenir l'accélération de la clairance des dépôts, notamment au niveau hépatique [43]. Une autre approche visait à améliorer la stabilité et la solubilité des protéines amyloïdes [44]. Le cAb-HuL22, anticorps dirigé contre les variants amyloïdogènes I74T et D85H du lysozyme, va inhiber la formation de fibrilles par la restauration de la stabilité structurelle globale caractéristique de la protéine sauvage en réduisant la capacité du variant à former des

espèces transitoires partiellement dépliées, espèces intermédiaires clés à l'initiation de la formation de fibrilles amyloïdes [45].

Plus récemment, le nanobody cAb-HuL5, va cibler le domaine α et inhiber fortement la formation de fibrilles, sans supprimer les espèces transitoires dépliées. Il va inhiber une étape ultérieure dans l'assemblage des fibrilles, impliquant le déploiement et la réorganisation structurelle du domaine α [46].

Afin d'inhiber la formation de la substance amyloïde, il semble ainsi possible d'agir à différents stades de la transition structurelle d'une protéine de l'état natif soluble aux fibrilles amyloïdes, suggérant de nouvelles approches thérapeutiques pour combattre les maladies liées aux dépôts de protéines.

6. Suivi (Tableau 2)

La survenue des premiers symptômes de la maladie se fait généralement assez tôt dans la vie adulte, avec un âge médian de 25 ans, mais des extrêmes très larges (9-70 ans). Le diagnostic d'ALys est ensuite posé avec un délai de 2,3 ans (0-29,3 ans), très variable encore selon les cas [7].

L'ALys est considérée comme une maladie à évolution lente avec un taux de survie médian de 17,9 ans après le diagnostic [7,11]. Cependant, malgré cette évolution relativement indolente, il existe des manifestations cliniques engageant le pronostic vital, en particulier des complications hémorragiques de type hémorragies digestives, hématome du foie, on encore rupture hépatique et des ganglions lymphatiques. En l'absence de prise en charge par des équipes expérimentées et des centres réalisant la transplantation, le pronostic vital est souvent engagé. Devant l'hétérogénéité phénotypique, il est encore très difficile de déterminer le pronostic du patient, d'autant plus que le type de mutation n'oriente pas vers un profil pronostique ou thérapeutique particulier.

Les suggestions pour le bilan et suivi spécifique à long terme des patients souffrant d'ALys reposent sur une surveillance clinique et biologique régulière et une prise en charge pluridisciplinaire [11]. Le délai médian d'apparition de défaillance d'organes, notamment rénale terminale, étant de 11 ans [7], il convient de suivre les patients de façon prolongée. Le conseil génétique avec dépistage familial doit être proposé à tout individu majeur appartenant à une famille dont un des membres présente une ALys et pour lequel la confirmation moléculaire et anatomopathologique a été faite.

7. Conclusion

L'objectif principal de cet article est de sensibiliser les cliniciens à l'ALys. Afin d'augmenter les chances de diagnostic des amyloses héréditaires, il est nécessaire de réaliser un arbre généalogique face à tout diagnostic d'amylose, de recueillir les origines géographiques du patient, de détailler le phénotype et l'évolution dans le temps. Certaines particularités mentionnées ci-dessus peuvent véritablement évoquer de façon prioritaire une ALys. Les prélèvements histologiques permettront de poser le diagnostic d'amylose et de typer les dépôts par immunohistochimie ou protéomique. L'étude du gène *LYZ* est indispensable pour identifier la mutation pathogène et par conséquent de confirmer le diagnostic clinique. La recherche du variant amyloïde permettra de dépister les sujets à risque dans la famille, de proposer un conseil génétique et de suivre ces patients de façon plus appropriée.

Conflit d'intérêts : aucun

Références

1. Grünfeld J-P. De l'amylose aux amyloses: 1854-1992. *MS Médecine Sci* 1992;8:522-3.
2. Fleming A, Allison VD. Observations on a bacteriolytic substance (« lysozyme ») found in secretions and tissues. *Br J Exp Pathol* 1922;3:252.
3. Benson MD. Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidoses without neuropathy. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2005;12:75-87.
4. Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennent GA, Soutar AK, et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 1993;362:553-7.
5. Lanham JG, Meltzer ML, De Beer FC, Hughes GR, Pepys MB. Familial amyloidosis of Ostertag. *Q J Med* 1982;51:25-32.
6. Yazaki M, Farrell SA, Benson MD. A novel lysozyme mutation Phe57Ile associated with hereditary renal amyloidosis. *Kidney Int* 2003;63:1652-7.
7. Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Pinney JH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Hereditary lysozyme amyloidosis – phenotypic heterogeneity and the role of solid organ transplantation. *J Intern Med* 2012;272:36-44.
8. N'Dah Jk, Konan Mn, Tia W, Binan Y, Lagou M, Guei M, et al. Amylose rénale héréditaire du lysozyme associée à une mutation W64R (TRY 64 ARG). A propos d'une observation. *Rev Afr Médecine Interne* 2017;4:41-5.
9. Granel B, Serratrice J, Valleix S, Grateau G, Droz D, Lafon J, et al. A family with gastrointestinal amyloidosis associated with variant lysozyme. *Gastroenterology* 2002;123:1346-9.
10. Granel B, Serratrice J, Disdier P, Weiller P-J, Valleix S, Grateau G, et al. Underdiagnosed amyloidosis: amyloidosis of lysozyme variant. *Am J Med* 2005;118:321-2.
11. Granel B, Valleix S, Serratrice J, Chérin P, Texeira A, Disdier P, et al. Lysozyme amyloidosis: report of 4 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:66-73.
12. Teixeira A, Grateau G, Delpech M, Pelletier S, Herson S, Chérin P. Une cause méconnue d'hémopéritoine familial: l'amylose à lysozyme. *Rev Med Interne* 2002;23:148s.
13. Jean E, Valleix S, Bernard F, Serratrice J, Serratrice C, Disdier P, et al. L'amylose à lysozyme: à propos de cinq familles d'origine piémontaise portant la mutation Trp64Arg. *Rev Med Interne* 2013;33:A79-80.
14. Benyamine A, Bernard-Guervilly F, Tummino C, Macagno N, Daniel L, Valleix S, et al. Hereditary lysozyme amyloidosis with sicca syndrome, digestive, arterial, and tracheobronchial involvement: case-based review. *Clin Rheumatol* 2017;36:2623-8.
15. Jean E, Benarous L, Hubert A-C, Ebbo M, Thomas G, Bernit E, et al. Amylose à lysozyme: description d'une nouvelle famille. *Rev Med Interne* 2010;31:S115.

16. Jean E, Ebbo M, Valleix S, Benarous L, Heyries L, Grados A, et al. A new family with hereditary lysozyme amyloidosis with gastritis and inflammatory bowel disease as prevailing symptoms. *BMC Gastroenterol* 2014;14:159.
17. Sperry BW, Dispenzieri A, Ikram A, Grogan M, Theis JD, Leung N, et al. Complex p.T88N/W130R mutation in the lysozyme gene leading to hereditary lysozyme amyloidosis with biopsy-proven cardiac involvement. *Amyloid* 2017;24:60–1.
18. Zalin AM, Jones S, Fitch NJ, Ramsden DB. Familial nephropathic non-neuropathic amyloidosis: clinical features, immunohistochemistry and chemistry. *Q J Med* 1991;81:945–56.
19. Röcken C, Becker K, Fändrich M, Schroeckh V, Stix B, Rath T, et al. ALys amyloidosis caused by compound heterozygosity in exon 2 (Thr70Asn) and exon 4 (Trp112Arg) of the lysozyme gene. *Hum Mutat* 2006;27:119–20.
20. Mells GF, Buckels JA, Thorburn D. Emergency liver transplantation for hereditary lysozyme amyloidosis. *Liver Transplant* 2006;12:1908–9.
21. Girnius S, Skinner M, Spencer B, Prokaeva T, Bartholomew C, O’Hara C, et al. A new lysozyme tyr54asn mutation causing amyloidosis in a family of Swedish ancestry with gastrointestinal symptoms. *Amyloid* 2012;19:182–5.
22. Pleyer C, Flesche J, Saeed F. Lysozyme amyloidosis - a case report and review of the literature. *Clin Nephrol Case Stud* 2015;3:42–5.
23. Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR, MacMahon RF, Hubscher SG, Buckels JA. «Fragile» liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 1996;38:151–2.
24. Loss M, Ng WS, Karim RZ, Strasser SI, Koorey DJ, Gallagher PJ, et al. Hereditary lysozyme amyloidosis: spontaneous hepatic rupture (15 years apart) in mother and daughter. role of emergency liver transplantation. *Liver Transplant* 2006;12:1152–5.
25. Granel B, Valleix S, Le Treut Y-P, Costello R, Bernard F, Rossi P, et al. Recurrent hepatic hematoma due to familial lysozyme amyloidosis resolves with conservative management. *Amyloid* 2014;21:66–8.
26. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, Stocksclaeder M, Scharf RE. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:947–55.
27. Gillmore JD, Booth DR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Hereditary renal amyloidosis associated with variant lysozyme in a large English family. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2639–44.
28. Valleix S, Drunat S, Philit J-B, Adoue D, Piette J-C, Droz D, et al. Hereditary renal amyloidosis caused by a new variant lysozyme W64R in a French family. *Kidney Int* 2002;61:907–12.
29. Nasr SH, Dasari S, Mills JR, Theis JD, Zimmermann MT, Fonseca R, et al. Hereditary Lysozyme Amyloidosis Variant p.Leu102Ser Associates with Unique Phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:431–8.

30. Khalighi MA, Dean Wallace W, Palma-Diaz MF. Amyloid nephropathy. *Clin Kidney J* 2014;7:97–106.
31. Lacy M, Theis J, Vrana J, Madan S, Frederick L, Viswanathan D, et al. Lysozyme amyloidosis (ALys) affecting a family with a new variant of lysozyme gene (LYZ) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Amyloid* 2010; 17: 125.
32. McCarthy C, Deegan AP, Garvey JF, McDonnell TJ. Combined pulmonary involvement in hereditary lysozyme amyloidosis with associated pulmonary sarcoidosis: a case report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30:321–4.
33. Wooliver C, Coriu D, Murphy C, Kestler D, Wang S, Weiss D, et al. Familial amyloidosis associated with a novel mutation (D68G) in the lysozyme gene. In: XIth Int Symp Amyloidosis 2008. p. 208–10.
34. Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2002;69:538–45.
35. Magy-Bertrand N. Actualités sur les amyloses. *Rev Med Interne* 2016;37:529–35.
36. Lavatelli F, Vrana JA. Proteomic typing of amyloid deposits in systemic amyloidoses. *Amyloid* 2011;18:177–82.
37. Murphy CL, Wang S, Williams T, Weiss DT, Solomon A. Characterization of systemic amyloid deposits by mass spectrometry. *Methods Enzymol* 2006;412:48–62.
38. Ahn M, Hagan CL, Bernardo-Gancedo A, De Genst E, Newby FN, Christodoulou J, et al. The significance of the location of mutations for the native-state dynamics of human lysozyme. *Biophys J* 2016;111:2358–67.
39. Ahn M, Waudby CA, Bernardo-Gancedo A, De Genst E, Dhulesia A, Salvatella X, et al. Application of Lysine-specific labeling to detect transient interactions present during human lysozyme amyloid fibril formation. *Sci Rep* 2017;7:15018.
40. Booth DR, Pepys MB, Hawkins PN. A novel variant of human lysozyme (T70N) is common in the normal population. *Hum Mutat* 2000;16(2):180.
41. Pinney J, Lachmann H, Sattianayagam P, Gibbs S, Wechalekar A, Venner C, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis—importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am J Transplant* 2013;13:433–41.
42. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417:254–9.
43. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015;373:1106–14.
44. Dumoulin M, Last AM, Desmyter A, Decanniere K, Canet D, Larsson G, et al. A camelid antibody fragment inhibits the formation of amyloid fibrils by human lysozyme. *Nature* 2003;424:783–8.

45. Chan P-H, Pardon E, Menzer L, De Genst E, Kumita JR, Christodoulou J, et al. Engineering a camelid antibody fragment that binds to the active site of human lysozyme and inhibits its conversion into amyloid fibrils. *Biochemistry (Mosc)* 2008;47:11041-54.
46. De Genst E, Chan P-H, Pardon E, Hsu S-TD, Kumita JR, Christodoulou J, et al. A nanobody binding to non-amyloidogenic regions of the protein human lysozyme enhances partial unfolding but inhibits amyloid fibril formation. *J Phys Chem B* 2013;117:13245-58.
47. Spencer B, Connors L, Prokaeva T, Soohoo P, O'Hara C, Skinner M. Recent novel and rare mutations in a clinic population of patients with amyloidosis. In: XIth International Symposium on Amyloidosis 2007. p. 199.

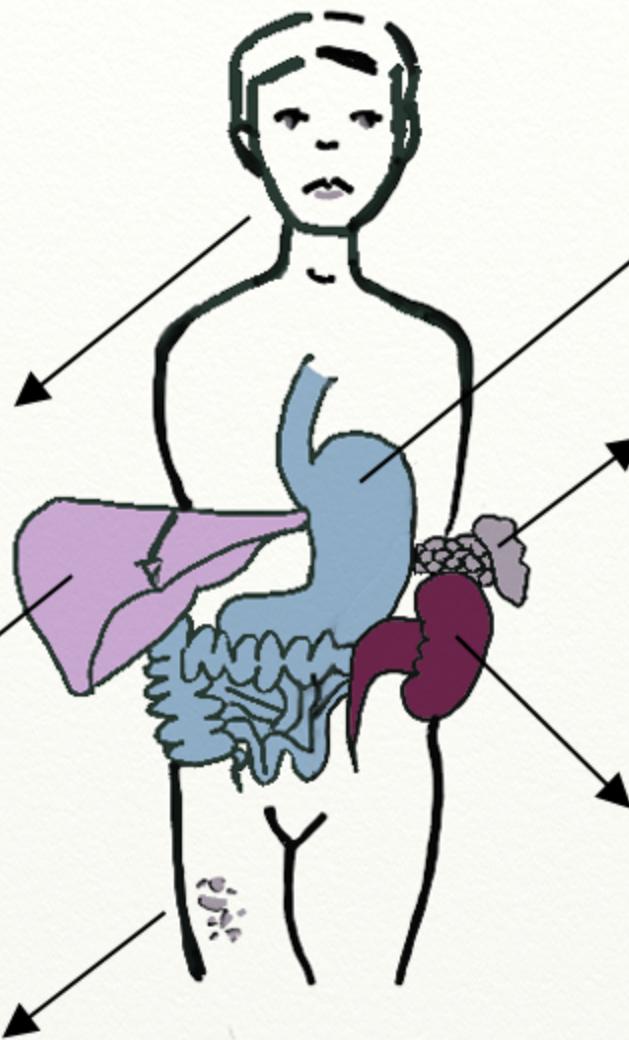
Tableau 1. Mutations du gène *LYZ* décrites dans la littérature au cours de l'amylose à lysozyme ALys

Mutation	Exon	Références
p.Ile74Thr c.221T>C	2	4,18
p.Asp85His c.253G>C	2	5,20,23,24,27
p.Asp85Gly c.254A>G	2	33
p.Tyr72Asn c.214T>A	2	21,31
p.Phe75Ile c.223T>A	2	6
p.Trp82Arg c.244T>A	2	8,28
		9–16,25,32
p.Leu102Ser c.305T>C	3	29
p.Trp130Arg c.388T>C	4	17,19,22,47
p.Thr88Asn c.263C>A	2	6,40

Tableau 2. Suivi spécifique à long terme des patients avec amylose à lysozyme

Interrogatoire	Symptômes digestifs (trouble du transit haut ou bas, RGO, inconfort...) ou saignement Syndrome sec oculaire et buccal
Examen	Tension artérielle, poids (et IMC) Manifestations cutanées (ecchymoses, pétéchies) Hépto splénomégalie, adénopathies palpables Auscultation cardiaque et pulmonaire Bandelette urinaire
Biologie	Hémogramme Fonction rénale (avec protéinurie des 24 heures) Bilan hépatique Albumine, protidémie Bilan de malabsorption : fer, vitamine D, folates
Imagerie	Radiographie thoracique, échographie abdominale, voire scanner thoraco-abdomino-pelvien...
Avis spécialisés	Endoscopie digestive avec biopsies à la recherche de dépôts amyloïdes (même si la muqueuse semble macroscopiquement normale) Consultation ophtalmologie (kérato-conjonctivite) Avis néphrologique et ponction biopsie rénale Consultation pneumologie avec spirométrie ± fibroscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire Consultation cardiologie avec ECG et échocardiographie Consultation dermatologie et biopsie cutanée

Fig. 1. Différents modes d'expression clinique de l'amylose à lysozyme



■ ATTEINTE MUQUEUSE :
-syndrome sec oculaire et buccal

■ FOIE :
-hématome spontané sous capsulaire,
avec rupture hémorragique

■ ATTEINTE CUTANEE :
-pétéchies, purpura ou ecchymoses

■ AUTRES :
-cœur : péricardite, cardiomyopathie hypertrophique, insuffisance cardiaque
-poumon : toux chronique, miliaire, hémoptysie, sarcoïdose ganglionnaire médiastinale ?
-système nerveux périphérique ?

■ TRACTUS DIGESTIF :
-dyspepsie, nausées et vomissements
-gastrite, ulcère et hémorragie digestive haute
-douleurs abdominales chroniques et diarrhées,
-syndrome de malabsorption et tableau de pseudo MICI

■ SYNDROME TUMORAL :
-hépto-splénomégalie
-adénomégalies mésentériques
-avec remaniement nécrotico-hémorragique

■ REIN :
-HTA, insuffisance rénale
-protéinurie +/- néphrotique