Atteinte hépatiques de l'amylose AL

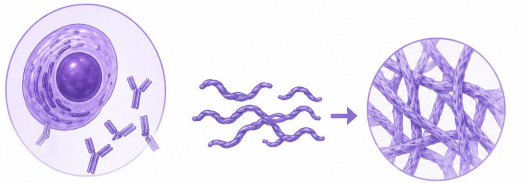


Concours de diaporama AFEF 2026

Amylose à chaînes légères (AL)

Pathologie systémique rare

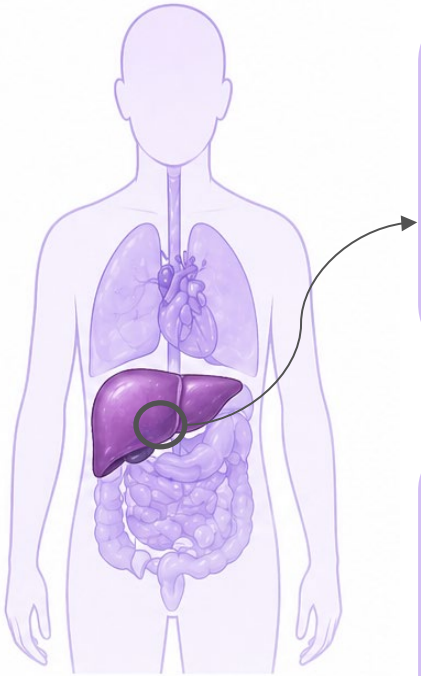
Dépôt extracellulaire de fibrilles de chaînes légères organisées en feuillets β plissés insolubles.



Epidémiologie

- Incidence : **5 -17 cas** par millions d'habitants.
- Age médian : **66 ans.**

Gertz MA, 2026 ; Cook J et al., 2025



Atteinte hépatique : souvent **silencieuse**

Symptomatique : 10 à 20 %des cas.

Infiltration histologique : 70%des cas.

Rees MJ et al., 2025

Pronostic :
- Sévère
- Transformé par les nouvelles thérapies

↳ survie médiane : **10,8 ans.**

Rees MJ et al., 2025

Physiopathologie

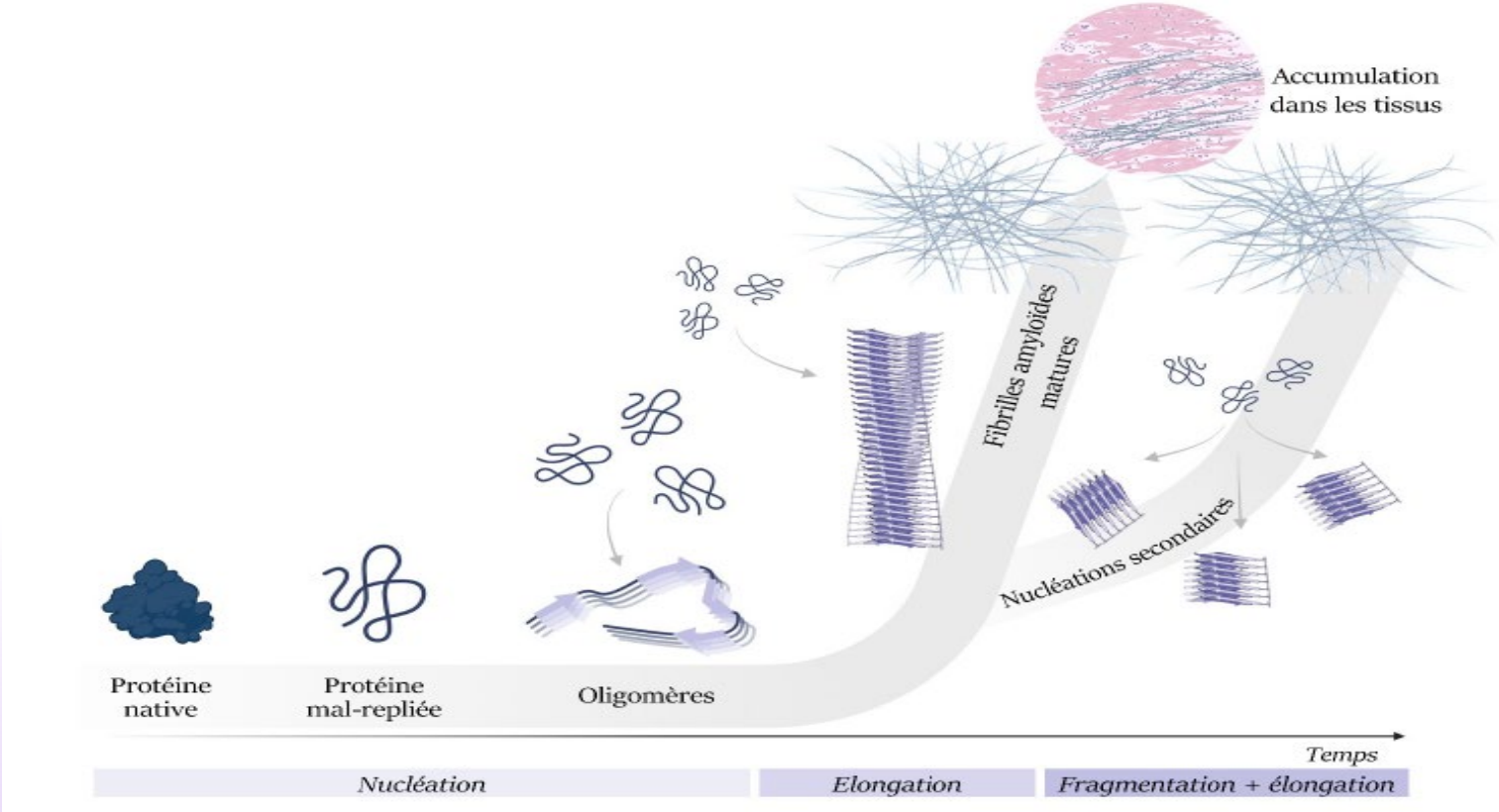
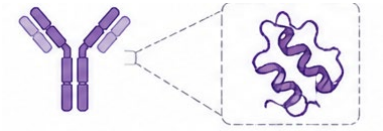


Figure 1 : Cinétique de formation de l'amylose

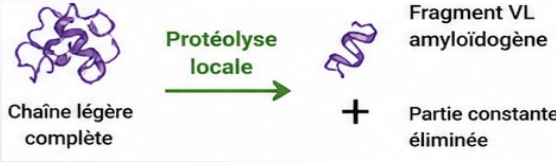
Tropisme hépatique dans l'amylose AL

1. Rôle du domaine variable (VL) :

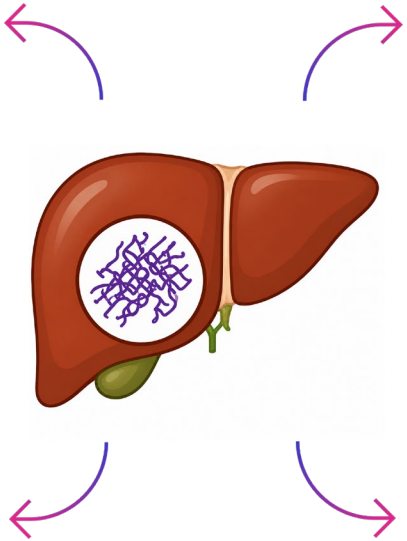
- Le VL détermine l'organotropisme
- Gènes germinaux spécifiques (ex. IGLV6-57)
- Mutations somatiques → instabilité → agrégation locale



2. Protéolyse locale :



- Libration du fragment VL amyloidogène
- Formation des noyaux de nucléation dans le foie → Elongation des fibrilles



3. Interactions avec la MEC :

- Interaction avec GAGset SAP (P amyloïde)
- Favorise le repliement anormal et stabilise les dépôts
- Dépôts dans sinusoïdes, espaces portaux et parois vasculaires

4. Spécificité des isotypes :

- **Lambda (λ) :** liée à une maladie plus agressive / une survie plus courte

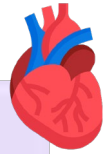


- **Kappa (κ) :** association fréquente aux formes hépatiques isolées



Amylose AL : Pathologie multi systémique

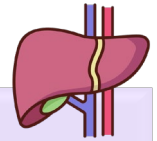
1. **Atteinte cardiaque :**
   (70 – 80%)
   Cardiomyopathie restrictive



2. Atteinte rénale (65 %) :
- Syndrome néphrotique
- IR progressive

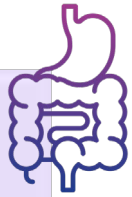


3. Atteinte hépatique :
(10 – 20%)
- HMG
- Cholestase



4. Atteinte gastro - intestinale :

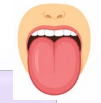
(19 % et 25 %)



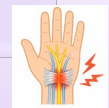
5. Atteinte neurologique :
- Neuropathie périphérique
- Neuropathie autonome

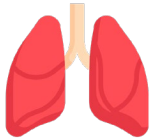


6. Atteinte des Tissus Mous et Musculosquelettique :
- Macroglossie
- Purpura péri-orbitaire
- Syndrome du canal carpien.









7. Autres atteintes :

Pulmonaire - Troubles de la coagulation



Atteinte hépatique de l'amylose AL

Fréquence et Latence :

- Symptomatique : **10-20 %** des cas au diagnostic.
- Infiltration histologique : **70 % des patients** .

Rees MJ et al., 2025

Signes cliniques cardinaux :

- **Hépatomégalie massive et ferme** (signe pathognomonique).
- Symptômes non spécifiques : Fatigue (60 %), douleurs abdominales (53 %) et satiété précoce.

Tang MJ et al., 2025

Signes biologiques :

- **Phosphatases Alcalines (PAL) :** Marqueur le plus sensible et précoce.
- **Elévation de la bilirubine et cytolyse hépatique :** Signes de stade avancé et de mauvais pronostic.

Particularités des Formes Isolées (6 %) :

- Patients plus jeunes (médiane 52 ans).
- Prédominance de l'**isotype Kappa** et de la translocation **t(11;14)**.

Rees MJ et al., 2025

Diagnostic positif

1. Suspicion clinico- biologique : Hépatomégalie ferme et cholestase (PAL > 1,5x LSN).

2. Mise en évidence du clone : Electrophorèse des protéines, immunofixation (sang/urines) et ratio des chaînes légères libres (fLC).

3. Confirmation histologique : Coloration au Rouge Congo (biréfringence vert pomme).

Sites des Prélèvements :

- Aspiration graisse abdominale + Biopsie de moelle osseuse : 1ère intention **~85 % de sensibilité** .
- Biopsie hépatique : Si les sites indirects sont négatifs.

Risques & Précautions :

- Risque élevé d'hémorragie et de rupture hépatique.
- Facteur aggravant : Déficit acquis en facteur X.

→ **Voie transjugulaire impérative.**

4. **Typage de certitude** : Spectrométrie de masse (Gold Standard).

Histologie

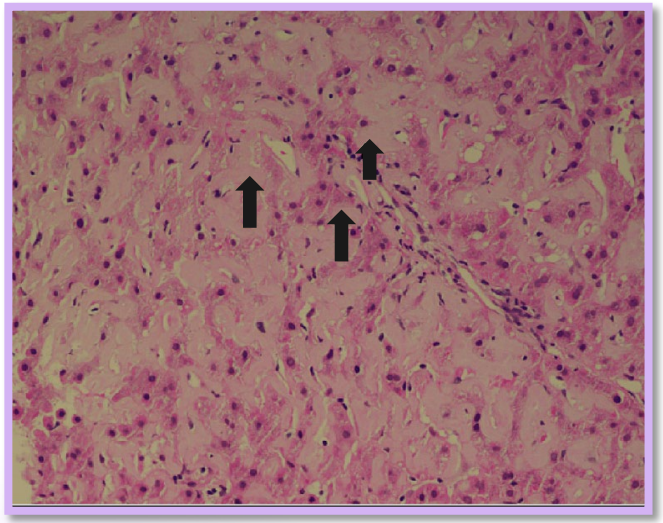


Figure 2 : Biopsie hépatique avec coloration H&E (grossissement 20x).
Les flèches montrent le matériel éosinophile homogène vitreux.

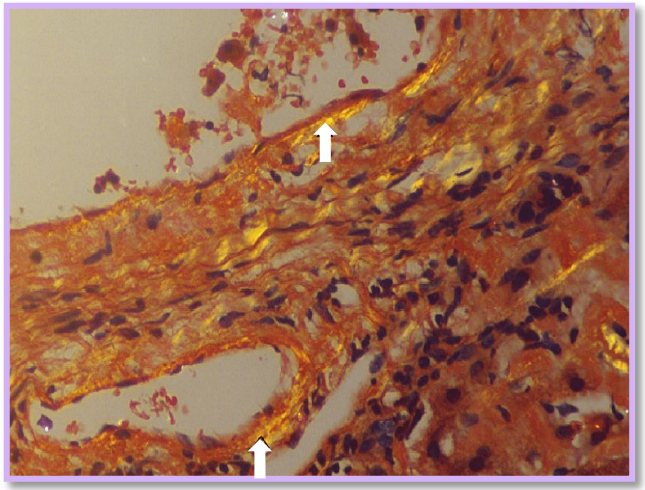


Figure 3 : Biopsie hépatique avec coloration au rouge Congo (grossissement 20x).
Les flèches indiquent la biréfringence vert pomme.

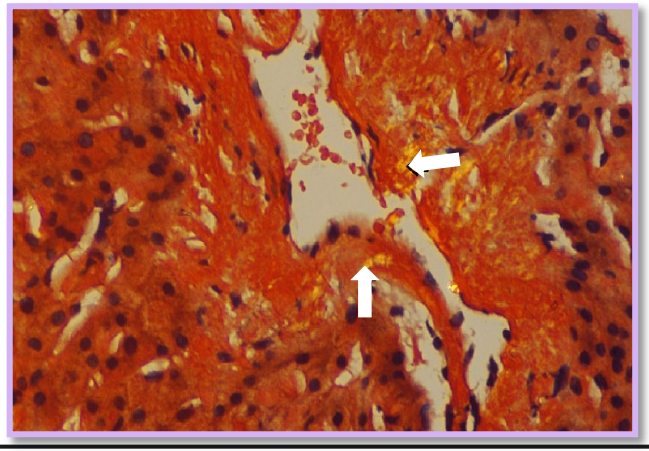


Figure 4 : Biopsie hépatique avec coloration au rouge Congo (grossissement 40x).
Les flèches montrent la biréfringence vert pomme dans la paroi des vaisseaux sanguins.

Imagerie

Imagerie Conventionnelle (Écho, TDM, IRM) :

- Mise en évidence de l'**hépatomégalie** (flèche hépatique > 15 cm).
- Signes d'infiltration périportale et aspect de stéatose.

Tang MJ et al., J Gastroenterol Hepatol, 2025

Scintigraphie au SAP (123I-SAP) :

- Visualisation de l'infiltration des organes viscéraux avec une haute sensibilité.

Ioannou A., Future Cardiology, 2025

FibroScan (Élastographie) :

- Détection de la rigidité hépatique (dureté médiane de 27,4 kPa contre 4,8 kPa chez les sujets sains).

Tang MJ et al., J Gastroenterol Hepatol, 2025

TEP/TDM (Nouveaux radiotraceurs) :

- Détection d'atteintes extracardiaques précoces avant l'apparition des symptômes.

Ioannou A., Future Cardiology, 2025

Diagnostic différentiel

Auteurs	Année	Diagnostic différentiel	Contexte
Gertz MA et al.	2026	Cirrhose biliaire primitive	- Suspicion devant PAL élevée - Confirmation par biopsie
Kottavadakkeel N & Rajaram A	2023	Hépatites chroniques / cirrhoses	- Exclure les causes fréquentes devant une cholestase ou hépatomégalie inexpliquée
Muchtar E et al.	2026	Congestion hépatique passive	- Liée à l'atteinte cardiaque fréquente dans l'amylose AL
Tang MJ et al.	2025	Thrombose de la veine porte / Obstruction biliaire	- Causes obstructives à éliminer par imagerie (échographie, IRM)
Martinez-Rivas G	2024	Amylose AA / Amylose ATTR	- Contexte inflammatoire chronique - Atteinte hépatique possible - Typage par spectrométrie indispensable

Traitement

Objectif thérapeutique :

- ✓ Suppression rapide et profonde du clone plasmocytaire
- ✓ Réduction des chaînes légères libres (FLC)
- ✓ **Succès :** dFLC inférieure à 40 mg/L >> meilleur prédicteur de la survie à long terme.

Traitement de 1ère ligne :

- ❑ **Standard : Dara -CyBorD**
  - Daratumumab
  - Cyclophosphamide
  - Bortézomib
  - Dexaméthasone
- ❑ **Autogreffe (ASCT)**
  - Pour patients éligibles
  - Après induction → consolidation de la réponse

Traitement de 2ème ligne :

Choix individualisé (selon traitements antérieurs + génétique)

- ❑ **Vénétoclax** : Très efficace si **t(11;14)**
- ❑ **Pomalidomide** : Alternative mieux tolérée
- ❑ Thérapies innovantes :
  - **Anticorps bispécifiques** : Teclistamab, Elranatamab
  - **CAR-T cells (BCMA)** : Réponses rapides même en cas avancé

Locke M, Nieto M. Adv Hematol . 2025 ; Gertz MA. Am J Hematol . 2026

Au-delà du traitement : support, innovation et suivi

Soins de Support et Nutrition

- Gestion des symptômes digestifs (pro kinétiques, laxatifs…)
- Suivi nutritionnel personnalisé
- Cas sévères → **nutrition parentérale**

Tang MJ et al. J Gastroenterol Hepatol . 2025

Perspectives

❑ **Thérapies anti -amyloïdes** : Ciblent les dépôts existants

❑ **Édition génique** :
CRISPR-Cas9 → suppression production protéique

Gertz MA. Am J Hematol . 2026 ; Tang et al. 2025

Surveillance

→ Tous les **3 mois** en phase active

- **FLC sériques**
- **PAL**
- **IRM avec cartographie T1 / Fibroscan**

Ioannou A. Future Cardiol . 2025 ; Locke M, Nieto M. Adv Hematol . 2025

Place de la transplantation hépatique

- Indication **rare mais vitale**
- Situations de **sauvetage** :
  - ✓ Insuffisance hépatique aiguë
  - ✓ Ictère cholestatique progressif
  - ✓ Rupture hépatique ou splénique
- Concept actuel : **“Bridge thérapeutique”**
  - ✓ Stabilisation transitoire
  - ✓ Objectif : permettre un traitement hématologique

Résultats : Historiquement :
- Survie à 1 an : ~33%
- Survie à 5 ans : ~22%

Elnegouly M et al. Ann Hepatol. 2016

- **Limites de la greffe seule :**
  - ✓ Maladie systémique persistante
  - ✓ Production continue de chaînes légères
  - ✓ Risque élevé de récidive sur le greffon

Nowak G et al. Transpl Int. 2000 ; Elnegouly M et al. ,2016

- **Sélection des patients :**
  - ✓ Atteinte hépatique dominante
  - ✓ Pas d’atteinte cardiaque sévère (critique)
  - ✓ Patient apte à chimiothérapie intensive

Sattianayagam PT et al. Am J Transplant. 2010

Evolution et pronostic

- **CR (Complete Response)** : normalisation des PAL (≤ 90 U/L)
- **VGPR (Very Good Partial Response)** : ↓ > 60 % des PAL
- **PR (Partial Response)** : ↓ entre 31 % et 60 %
- **NR (No Response)** : ↓ ≤ 30 %

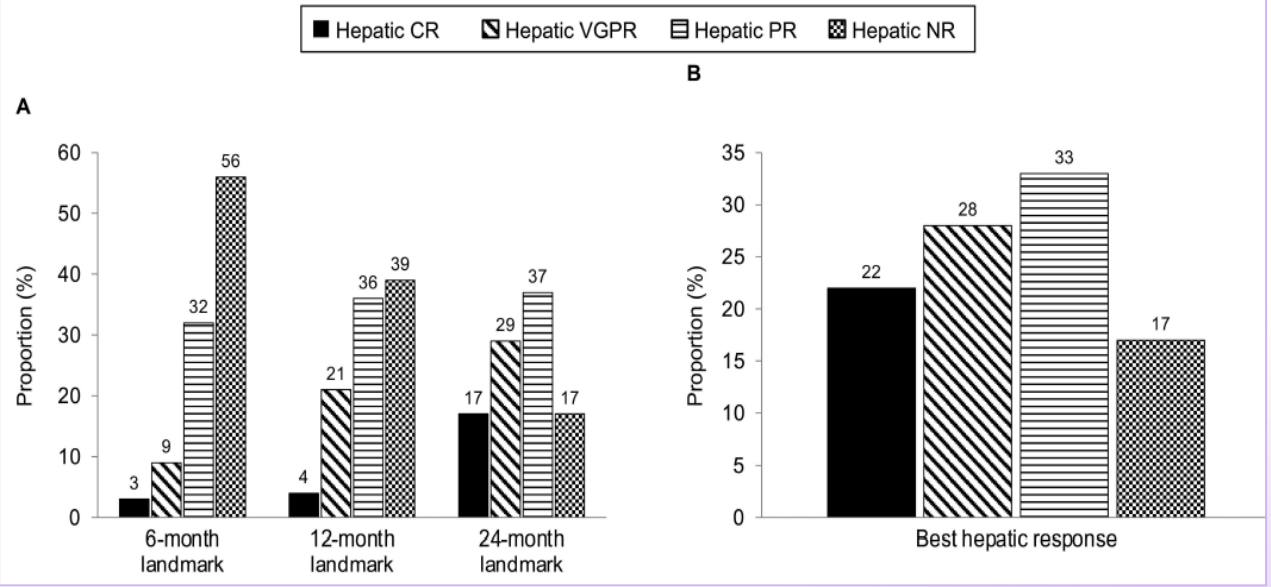


Figure 5 : Répartition des réponses hépatiques selon des critères gradués :
A. Évaluation aux temps fixes (6, 12 et 24 mois)
B. Meilleure réponse hépatique atteinte

Muchtar E, et al. Hepatic response criteria in light chain amyloidosis: a multicenter validation study. Haematologica. 2026

Take home messages

- ✓ L'amylose AL est une maladie **systémique grave** , souvent diagnostiquée tardivement.
- ✓ Une **hépatomégalie ferme +** **élévation des PAL** : suspecter une amylose hépatique.
- ✓ Le diagnostic repose sur l'**histologie** (Rouge Congo) et le **typage** par spectrométrie de masse
- ✓ Le pronostic dépend de la réponse hématologique profonde (≥ VGPR), avec une amélioration hépatique lente.
- ✓ Le traitement (Dara-CyBorD) et les approches séquentielles ont transformé la survie.