

entendre...O.R.L

LE BIMESTRIEL DE L'ACTUALITÉ O.R.L.

L'AMYLOSE ORL



L'amylose systémique est une affection rare quoique de prévalence sous-estimée, décrite au XIX^e siècle par Rudolf Virchow, liée au dépôt de fibrilles amyloïdes dans les matrices extracellulaires d'organes dont elles altèrent le fonctionnement. Les cibles les plus fréquemment touchées en sont les nerfs périphériques, les articulations, les méninges et le cœur. Mais la sphère ORL n'est pas épargnée, expliquant qu'elle soit le siège de symptômes et signes souvent banals, sans tumeur macroscopique visible (à la différence des amyloses localisées) mais qu'il est pourtant essentiel de rattacher à leur cause. Ils peuvent en effet constituer les premières manifestations de la maladie et précéder l'atteinte cardiaque qui en fait toute la gravité car le plus souvent mortelle dans les 3 à 5 années suivant son diagnostic.

Une série d'articles publiés par une équipe française attirent ainsi l'attention sur l'intérêt majeur d'un diagnostic précoce à partir de signes d'alerte ORL souvent sous-estimés permettant d'adresser rapidement le patient vers un centre expert initiant le traitement adapté au type d'amylose.

Une maladie du repliement

L'amylose est une « protéinopathie » dont la physiopathologie est aujourd'hui bien établie. Certaines protéines circulantes dites natives – près d'une trentaine sont identifiées – subissent, sous diverses influences héréditaires ou acquises (type inflammation ou vieillissement), une modification de leur structure moléculaire et spatiale responsable d'un mauvais repliement. Cette altération de conformation les rend aptes à une auto-agrégation aboutissant à la formation des fibrilles amyloïdes stables et rigides, et à leur dépôt dans de multiples organes et tissus. Ces dépôts acellulaires présentent une affinité tinctoriale avec l'ami-

don – d'où le nom d'amylose.

En fonction de la protéine précurseur, on distingue trois grands types d'amylose : *l'amylose AL* où la protéine amyloïde est constituée de chaînes légères des immunoglobulines Kappa ou Lambda, *l'amylose AA* liée à une inflammation chronique induisant la production de protéines SAA, et *l'amylose ATTR* soit mutée où la protéine native, la transthyrétine, subit une mutation génétique héréditaire à transmission autosomique dominante de pénétrance variable, soit *sauvage ou sénile* qui est acquise, après 50 ans. Ces protéines « mal repliées » aboutissent ainsi à une véritable maladie de surcharge des organes dans lesquelles elles se déposent, provoquant leur dysfonctionnement.

en 2 mots

- Les manifestations ORL de l'amylose sont fréquentes, banales et parfois révélatrices de l'affection.
- Elles doivent être reconnues car pouvant précéder de plusieurs années l'atteinte cardiaque potentiellement létale.
- L'atteinte auditive revêt le plus souvent le tableau d'une presbycusie sévère, affectant toutes les fréquences.
- L'atteinte pharyngo-laryngée se caractérise par une dysphonie, un aspect pseudo-tumoral, une dysphagie ou des troubles de la déglutition.
- Une macroglossie est très évocatrice d'amylose
- Un diagnostic précoce des amyloses permet d'adresser rapidement le patient vers un centre expert initiant le traitement adapté au type d'amylose.

C'est le cas, entre autres localisations, des articulations synoviales, des nerfs centraux et des muscles, ce qui rend compte des atteintes ORL.

L'atteinte auditive

Une étude prospective a montré une prévalence de surdité atteignant 89% dans une cohorte de patients atteints d'amylose cardiaque et d'âge moyen de 72 ans, soit un chiffre très significativement supérieur à celui de 65% habituellement observé dans une population du même âge. Par rapport aux courbes habituelles de presbycusie et à âge égal, trois faits notables doivent être relevés :

- i) l'atteinte auditive affectait toutes les fréquences ;
- ii) le déficit auditif était nettement plus sévère ;
- iii) chez un tiers des patients, la courbe était de type mixte.

De telles données suggèrent que les dépôts amyloïdes concernent non seulement les cellules cochléaires ciliées mais également le nerf auditif. Les études anatomo-pathologiques ont révélé en effet une infiltration amyloïde dégénérative dans l'endonèvre des fibres nerveuses myélinisées ou non. Mais les structures centrales sont également atteintes avec présence d'agrégats amyloïdes dans le colliculus inférieur dont le rôle dans la transmission sonore est établi, ainsi que dans l'adventice des artérioles et des veines corticales et dans l'enveloppe méningée.

Toutefois le mécanisme de cette atteinte neurosensorielle ne peut être invoqué pour expliquer la composante transmissionnelle constatée dans l'étude ; d'autant que des cas de surdité de transmission pure ont été rapportés. Une explication réside dans le fait que les fibrilles amyloïdes sont connues pour se déposer dans les muscles et articulations synoviales (dont témoigne la fréquence des syndromes du canal carpien dans l'amylose ATTR). Il est donc possible qu'une infiltration du tensor tympani et/ou du muscle de l'étrier, ainsi que des structures synoviales entre marteau, enclume et étrier puisse expliquer la surdité de transmission.

Mais le point essentiel est que la surdité amyloïde peut précéder de plusieurs années la redoutable cardiopathie et son pronostic potentiellement vital.

L'atteinte pharyngo-laryngée

Il est établi depuis longtemps que le larynx est une localisation fréquente de l'amylose de type AL. Son atteinte se caractérise par la survenue progressive d'une dysphonie avec enrouement et dyspnée et, à l'examen, un aspect pseudo-tumoral. Dans la grande majorité des cas, l'atteinte est isolée sans manifestation cardiaque. Une étude prospective conduite chez des patients porteurs d'une amylose systémique a toutefois retrouvé une dysphonie et une dysphagie dans un 1/3 et 1/5 des cas respectivement.

Le mécanisme allégué de ces symptômes est double. Il peut s'agir d'une surcharge amyloïde des tissus qui, à l'instar du muscle cardiaque, alourdirait et rigidifierait les muscles et muqueuses laryngés, pharyngés et oesophagiens, provoquant un trouble de la propulsion oro-pharyngée du bol alimentaire ainsi qu'une baisse des capacités vibratoires des cordes vocales. Là encore, une infiltration des articulations crico-aryténoïdiennes pourrait expliquer la fixité cordale et l'atteinte de l'ascension du larynx à la déglutition. Ce mécanisme de surcharge rendrait compte aussi de la macroglossie très évocatrice d'amylose et souvent associée à une dysgueusie invalidante. Mais il peut s'agir également d'une polyneuropathie motrice et sensitive touchant les dernières paires crâniennes voire d'une infiltration amyloïde des centres rendant compte d'une dysphonie et/ou des troubles de la déglutition avec fausses routes par incoordination de ses différentes phases.

Là encore, le point essentiel est que l'atteinte pharyngo-laryngée peut précéder de plusieurs mois ou années l'atteinte cardiaque irréversible. D'où l'importance chez tout patient présentant les symptômes mentionnés de rechercher d'autres signes évocateurs d'amylose comme un syndrome du canal carpien, une sténose lombaire, une altération inexplicquée de l'EG, une mononeuropathie des membres supérieurs...

L'affirmer

Face à une suspicion d'amylose, les examens d'orientation initiaux sont biologiques : recherche d'une gammapathie monoclonale mais le diagnostic est avant tout anatomopathologique obtenu par biopsie qui, dans un premier temps, peut être effectuée sur une glande salivaire accessoire ou du tissu adipeux. En cas de doute, la biopsie musculaire pharyngée doit montrer la présence de dépôts amorphes positifs en coloration rouge congo et en lumière polarisée une biréfringence dichromique jauneverdâtre très caractéristique. Le diagnostic de certitude repose sur la biologie moléculaire identifiant dans le cas de l'ATTR la mutation du gène. Le diagnostic d'une atteinte cardiaque éventuellement associée repose sur l'échographie ou l'IRM cardiaque et surtout sur la scintigraphie osseuse au Tc99.

La traiter

La prise en charge est d'abord symptomatique visant notamment à améliorer l'état général du patient souvent dénutri voir cachectique, ainsi que son état pulmonaire en cas d'inhalations. L'atteinte auditive peut bénéficier d'un appareillage. Les amyloses laryngées pseudo-tumorales localisées (dans le cadre des amyloses AL) peuvent être opérées. Les dysphonies fonctionnelles (dans le cadre des amyloses ATTR) en revanche relèvent d'une prise en charge orthophonique. La greffe hépatique visant à éradiquer la principale source de la TTR mutée n'est proposée que chez les sujets jeunes et après échec des traitements pharmacologiques. Ceux-ci sont dominés par le Tafamidis, molécule stabilisatrice de la TTR administrée par voie orale, ainsi que par un ARN interférent, le Patisiran, et un oligonucléotide antisens, l'Inotersen.

Dans tous les cas, la prise en charge d'une amylose pharyngolaryngée n'est aujourd'hui concevable que dans un centre référent multidisciplinaire... pourvu que l'ORL en ait fait le diagnostic...

L'avis de l'experte



Dr Emilie BEQUIGNON

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Médecin ORL référent du

« RESEAU AMYLOSE, centre de référence national des amyloses cardiaques » :
<https://reseau-amylose.org/soins/reseau-amylose-mondor-et-centre-de-referance-national-des-amyloses-cardiaques/>

L'amylose à transthyrétine héréditaire ou sauvage (dite « amylose sénile » ou encore communément surnommée « l'Alzheimer du cœur ») est caractérisée par l'accumulation de fibrilles amyloïdes dans le myocarde induisant une cardiomyopathie potentiellement mortelle. Sans traitement, la survie médiane est de 3 à 5 ans après le diagnostic. Elle est rare mais actuellement sous-estimée et le diagnostic est souvent effectué à un stade tardif voire en post-mortem.

Un diagnostic plus précoce par la mise en évidence de signes cliniques précurseurs de la maladie est donc un enjeu majeur. Ce d'autant qu'avec le vieillissement de la population, la prévalence de l'amylose sénile va très probablement croître de façon exponentielle. Par ailleurs, une molécule thérapeutique, le Tafamidis, empêchant la constitution des fibrilles amyloïdes, a eu récemment l'AMM en France et montre des résultats très encourageants, en modifiant l'histoire naturelle de la maladie (diminution de 30% de la mortalité) à condition qu'il soit donné à un stade précoce de l'insuffisance cardiaque.

Or l'ORL a un rôle à jouer dans le dépistage précoce de la maladie ! L'amylose systémique dite « sénile » est responsable d'une surdité par dépôts amyloïdes aussi bien au niveau endocochléaire, rétrocochléaire que central. En résultent des tableaux de surdités mixtes ou de perception quasi constantes, atypiques se différenciant des presbycousies par une perte auditive plus profonde et surtout affectant toutes les fréquences et pas seulement les fréquences aiguës. Un phénomène de recrutement important est également retrouvé en faveur d'une surdité d'origine endocochléaire. Les atteintes auditives semblent précéder de plusieurs mois le début de la maladie cardiaque (jusqu'à 120 mois avant le diagnostic) et serait un symptôme précoce de la maladie. En cas de tableaux audiométriques atypiques pour une presbycousie, il convient de rechercher à l'interrogatoire d'autres localisations de dépôts amyloïdes : canal carpien, canal lombaire étroit, ecchymose périorbitaire, macroglossie, dyspnée etc. et d'adresser rapidement le patient au cardiologue expert (site web) pour recherche d'amylose. Des atteintes pharyngo-laryngées sont également possibles dans les amyloses systémiques avec, dans une étude de cohorte, une dysphagie décrite dans 15% des cas et une dysphonie dans 1/3 des cas. L'examen nasofibroscopique ne retrouvait pas de tumeur macroscopiquement visible, contrairement aux amyloses localisées. Cependant 40% d'anomalies ont été retrouvées avec notamment 16% d'anomalies de la mobilité laryngée inexplicables : hypomobilité uni- ou bilatérale, fuite vocale. Dans 24% des cas des anomalies inflammatoires de la muqueuse vocale ont été retrouvées sans lésion tumorale.

Articles à lire

Bartier S et al. Association between hearing loss and hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid*, doi: 10.1080/13506129.2019.1663814.

Bartier S. et al. Pharyngo-laryngeal involvement in systemic amyloidosis with cardiac involvement: a prospective observational study. *Amyloid* <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1646639>.

Adams D, Slama M. Hereditary transthyretin amyloidosis: current treatment. *Curr Opin Neurol* 2020; 33:553-561.

Villesuzanne C et al. Amylose. Du diagnostic au traitement. *Rev Prat* 2020; 70: 1137-41.

Bequignon E et al. How your ears tell what is hidden in your heart. *Amyloid* 2017. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1330744>

Burns H, Philips N. Larèngeal amyloidosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 27: 467-74.

Rudy SF et al. Clinical characteristics of laryngeal versus nonlaryngeal amyloidosis. *Laryngoscope* 2018; 128: 670-4.

Un accompagnement personnalisé pour vos patients !



entendre

La force d'un réseau,
l'implication d'un indépendant

■ L'audioprothésiste Entendre est un indépendant qui s'engage personnellement et engage son équipe pour la satisfaction totale de vos patients.

■ Un accueil et un accompagnement personnalisés de vos patients tout au long des différentes étapes de leur appareillage.

■ Des produits et des services à la pointe de la technologie et de l'innovation, proposés par un réseau national.

■ Une des meilleures centrales d'achats en France, vos patients bénéficieront des meilleurs produits au meilleur prix.

entendre

www.entendre.com