



Les manifestations rhumatologiques des amyloses : repérer les premiers signes

Pr Thomas BARDIN

INSERM U1132 Hôpital Lariboisière-Université Paris-Cité

Institut Médico-Chirurgical Montsouris

Journée organisée par :



R'EPOF



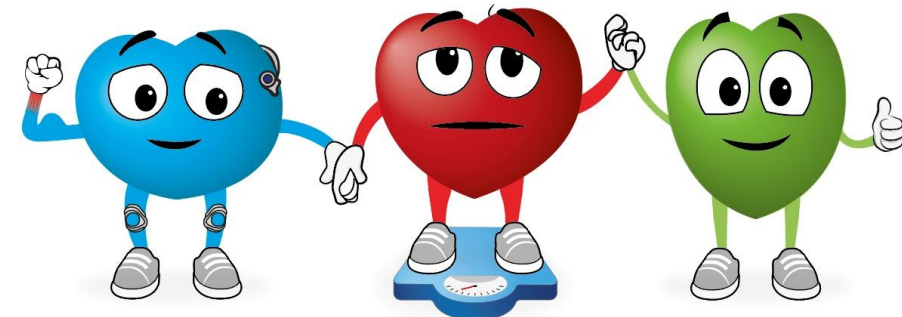
www.masterclass-amylose.com





Liens d'intérêts

- Crédits de recherche : Pfizer, Fondation pour l'Avenir
- Présentations : Pfizer, AstraZeneka
- Conseils : Pfizer



R'EPOF

EPOF

EPON

Amyloses à expression rhumatologique

- Amylose A β 2M
- Amylose AL
- Amylose ATTR
- (Amylose AA)

Amylose beta-2 microglobulinique

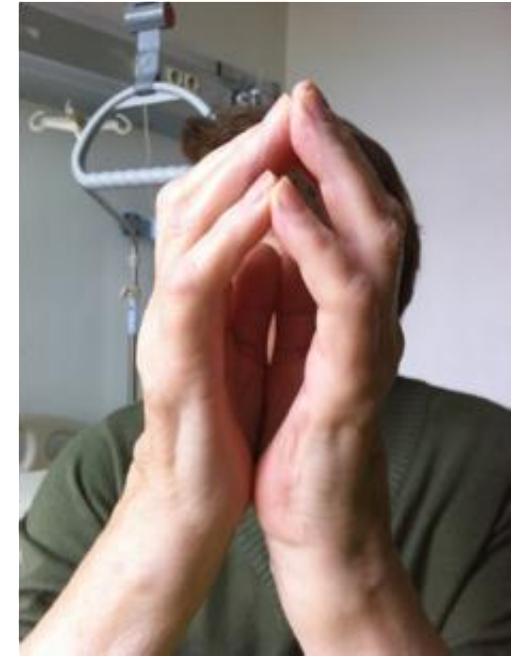
- Amylose des dialysés
 - Fréquence augmentait avec la durée de survie en dialyse et avec l'âge
- Atteinte articulaire au premier plan
 - Canaux carpiens bilatéraux, sévères, parfois récidivant après chirurgie
 - Ténosynovite des fléchisseurs, infiltration des tendons de l'épaule, épaissis en imagerie, doigts à ressaut
 - Arthropathies (liquide mécanique, érosions synoviales), pouvant être multiples et destructrices
 - Atteintes rachidiennes
 - Spondylarthropathies destructrices,
 - Infiltration des ligaments jaunes
 - Canal lombaire rétréci
- Atteinte systémique rare
- Maintenant prévenue par les techniques de dialyse et la transplantation rénale

Amylose AL : manifestations rhumatologiques

- Syndrome du canal carpien
 - Atteinte articulaires
 - Atteintes périarticulaires (*shoulder pad*)
 - Rétrécissement du canal lombaire
-
- Fréquence : 0-5% des grandes séries pour l'arthropathie, jusqu'à 60 % pour le syndrome du canal carpien
-
- Elles peuvent être révélatrices

Amylose AL : atteinte articulaire

- Polyarthrite bilatérale et symétrique, “*Rheumatoid like*”
- Âge moyen 60 ans
- Installation progressive
- Horaire variable des douleurs
- Gonflement articulaire et péri articulaire
- Limitation douloureuse de la mobilité articulaire
- Ténosynovite des fléchisseurs
- *Shoulder pad* fréquent
- Nodules amyloïdes sous-cutanés
- Surtout décrite dans le myélome (3,5 % pour Fautrel et al)
- Biopsie : synovite modérément inflammatoire + amylose
- Peut précéder le diagnostic

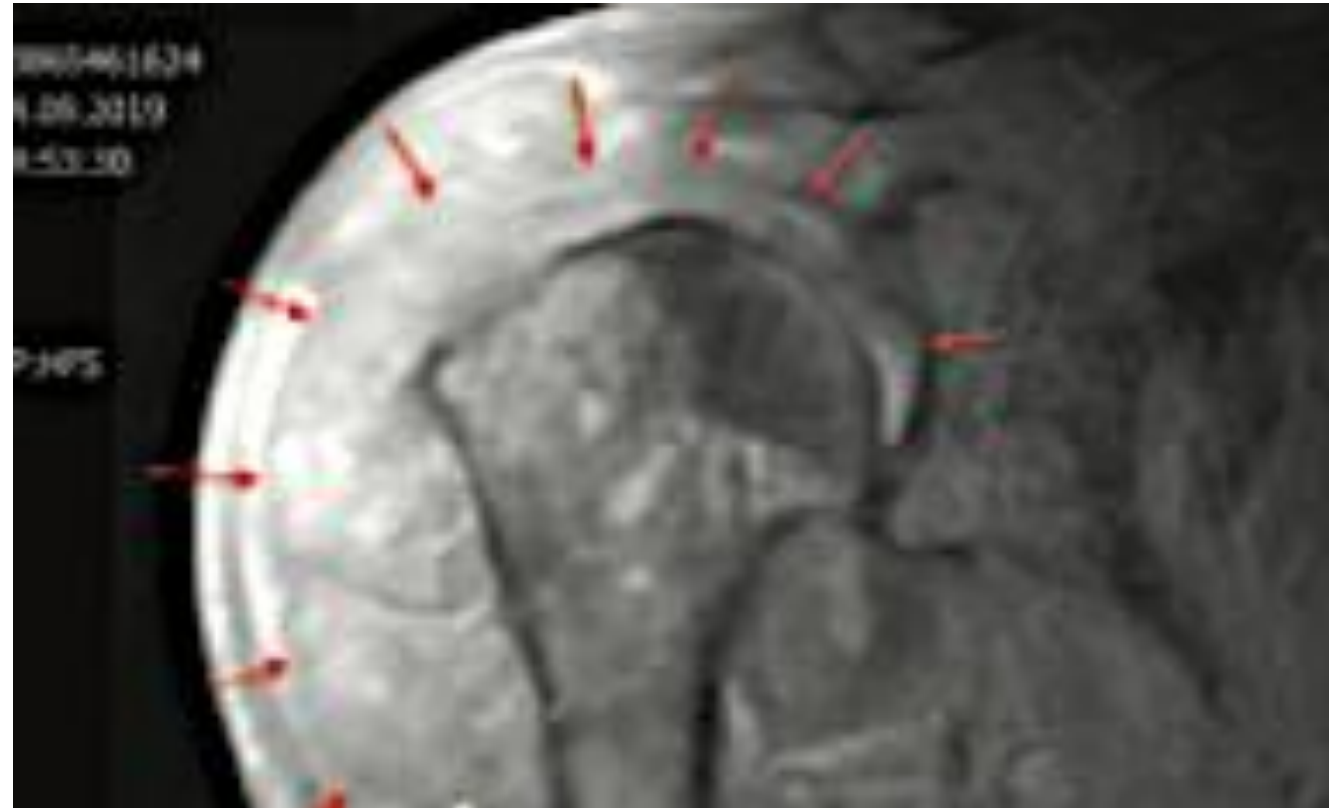


Shoulder pad

- Pathognomonique de l'amylose AL
- Parfois isolé et révélateur



Suganthan N et al. *Clin Case Rep.* 2021



Uzunoğlu et al. *Turk J Hematol* 2021

Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: A systematic analysis of 101 reported cases

V A.M. Elsaman et al. *Sem Arthritis Rheum* 2013

Revue de la littérature 1931-2012

- 101 cas
 - Précède le diagnostic de myélome dans 67 cas
 - Diagnostic initial de polyarthrite rhumatoïde séronégative dans 33 cas
 - Polyarthrite dans 78 % des cas
- Localisation des synovites: épaules > genoux > mains
Liquide articulaire : compte cellulaire moy :2460/mm³, (normal ds 7 cas)
- Erosions osseuses dans 22% des articulations atteintes

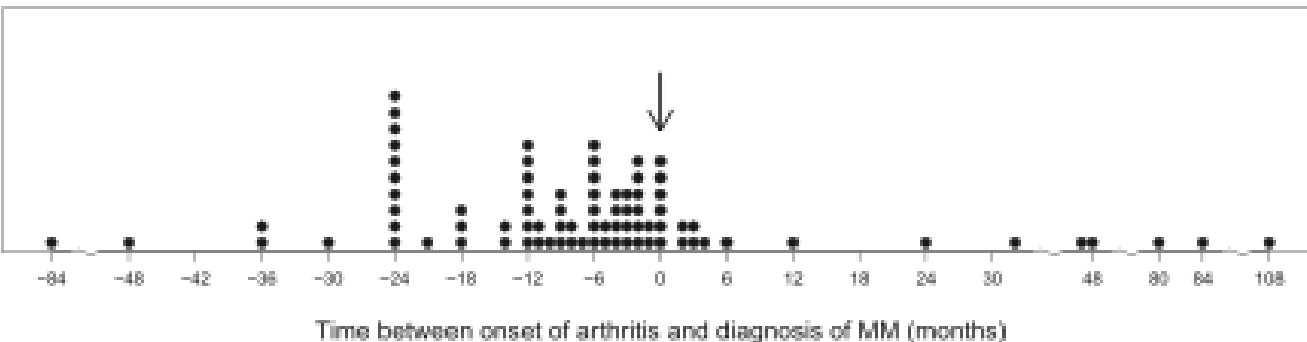
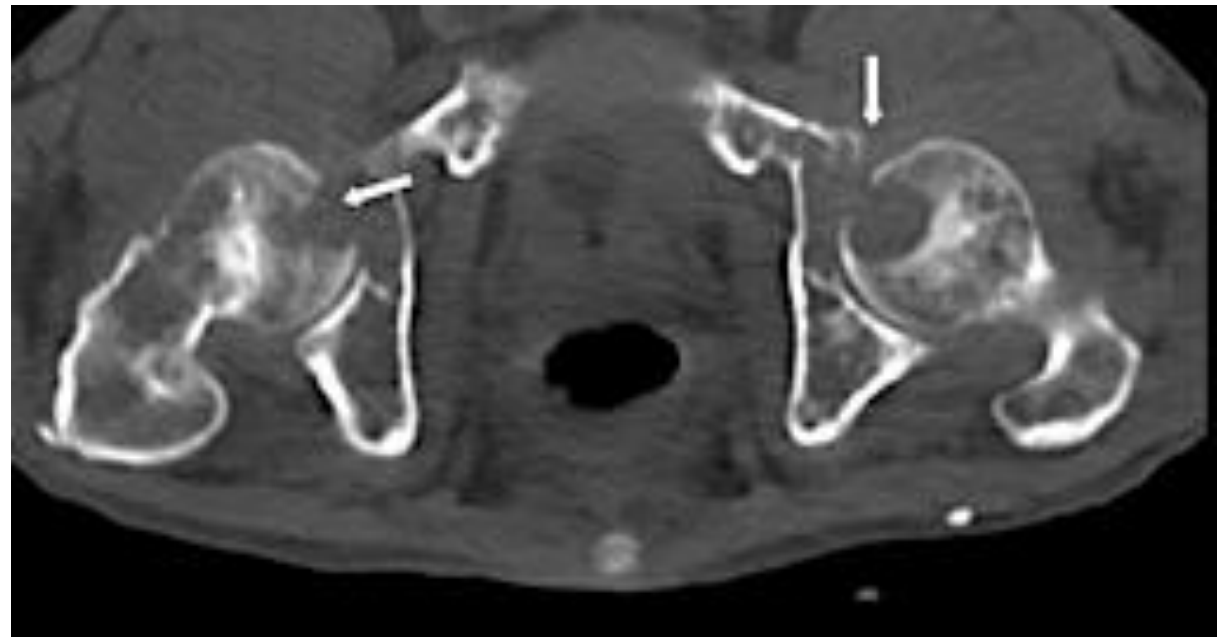


Table 1

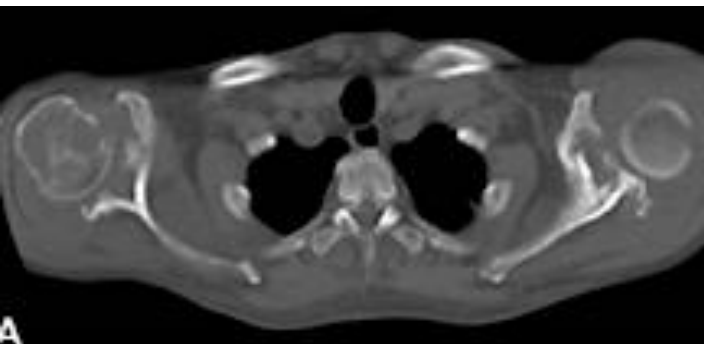
Demographic, clinical, and laboratory data.^a

Variable/endpoint	Values
Demographic characteristics	
Age: mean (SD); median (range) (n = 100)	58.5 (10.6); 59 (34–82) years
Sex (n = 101)	
Male, n (%) / female, n (%)	53 (53) / 48 (47)
Myeloma features	
Myeloma heavy chain type (n = 14)	
IgG, n (%)	5 (38)
IgA, n (%)	5 (38)
IgD, n (%)	3 (24)
IgM or IgE	0
Myeloma light chain type (n = 56)	
Lambda, n (%) / Kappa, n (%)	23 (41) / 33 (59)
Serum β 2-microglobulin (n = 11), median (range)	6.4 (2.2–80.4) mg/l
Weight loss (%)	18 (18)
Fatigue (%)	17 (17)
Carpal tunnel syndrome (%)	36 (36)
Macroglossia (%)	14 (14)
Shoulder pad sign (%)	7 (6.9)
Soft tissue swelling/masses/nodules (%)	31 (31)
Arthritis features	
Type of arthritis (n = 92)	
Monoarthritis, n (%)	3 (3.3)
Oligoarthritis, n (%)	17 (19)
Polyarthritis, n (%)	72 (78)
Stiffness (n = 43)	40 (93%)

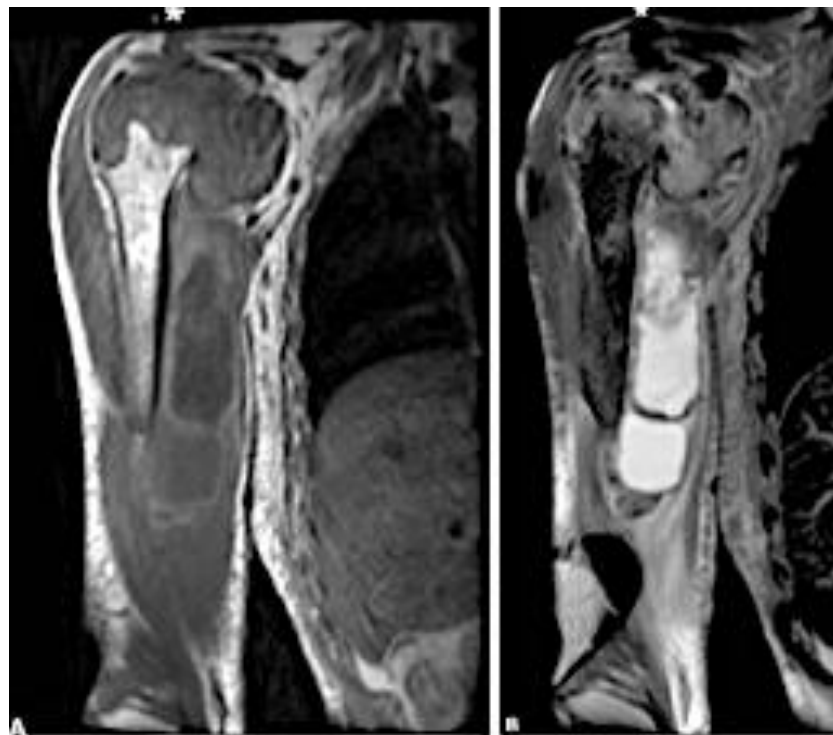


Teixeira AR et al. *Radiology Case Reports* 2009

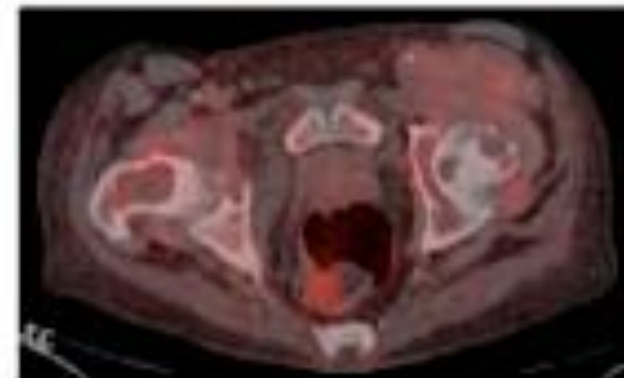
Khoo HW et al. *Am J Case Rep* 2018



Scanner
Fenêtre os haut,
Tissus mous bas



IRM
A: T1, B: T2



PET scan

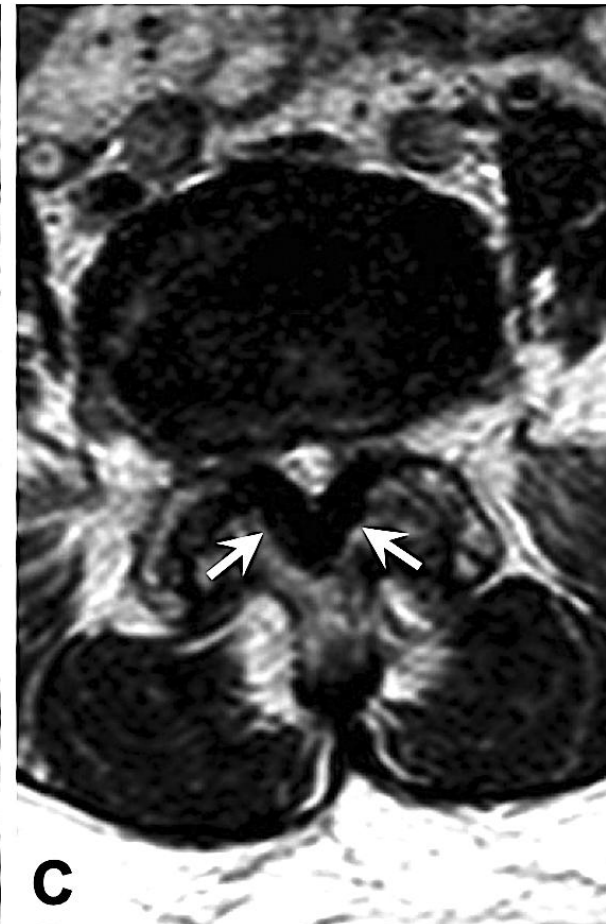
Amylose AL : syndrome du canal carpien

- Prévalence : 13 à 64 % selon les séries d'amylose AL
- Associé à l'atteinte articulaire dans un quart des cas
- Bilatéral dans la quasi-totalité des cas
- Souvent révélateur¹
- Précède le diagnostic d'amylose AL de 2 ans en moyenne¹
- Dès 1989, Gertz et Kyle recommandent une histologie des fléchisseurs pour un diagnostic précoce¹
- Lié à une hypertrophie de la synoviale des tendons fléchisseurs des doigts, généralement décelable à l'intervention et à l'échographie préopératoire²

¹Gertz MA, Kyle RA. Mayo Clin Proc 1989; Slouma M et al. Curr Rheumatol Rev. 2025

Canal lombaire étroit et amylose AL

- Prévalence 7 % (A Thimm et al. Neurol Sci 2022)
- Dépôts dans les ligaments jaunes
- Épaississement du ligament en IRM



Manifestations rhumatologiques de l'amylose ATTR

Manifestations rhumato/orthopédiques de l'ATTR

Fréquentes et précoces

Cardiologues

Antécédents rhumatologiques

- Aide au diagnostic d'une insuffisance cardiaque (FES conservée)
- Doivent faire évoquer l'étiologie amyloïde

Raccourcissement du délai de diagnostic

Rhumatologues et Orthopédistes

Examen anatomopathologique des pièces opératoires

- Permet le dépistage de l'amylose ATTR
- Suivi d'une recherche d'atteinte cardiaque immédiate et dans le suivi

Diagnostic précoce

Antécédents rhumatologiques dans les séries cardiologiques d'ATTR-CN¹

Antécédent	Prévalence	Délai du diagnostic de l'ATTR-CM ¹
Syndrome du canal carpien	ATTR (wt or v) : 0.5 – 80 %	ATTRwt : 1 – 2 ans ATTRv : 2 - 12 anss
Canal étroit	ATTRwt : 8.4 % ATTRv : 22 %	ATTRwt : 7 – 10 anss ATTRv : 2 ans
Doigt à ressaut	ATTRwt : 33 % ATTRv : 20 %	ND
Rupture du long biceps	ATTR (wt ou v) 39 %	Mean: 5 ans
Prothèses de hanche, genou, épaule	Genou: 14 - 41% Hanche: 13 - 59% épaule: 4%	Mean: 5-8 ans

¹ATTR-CM: cardiomyopathie ATTR; ND: donnée non disponible

Aldinc E et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2023; 24:751; Geller HI et al. JAMA 2017;318: 962-3; J Rubin et al. AMYLOID, 2017; Campbell C et al . 2020; Bardin et al. Joint Bone Spine sous presse

Recherche d'ATTR au cours des chirurgies orthopédiques

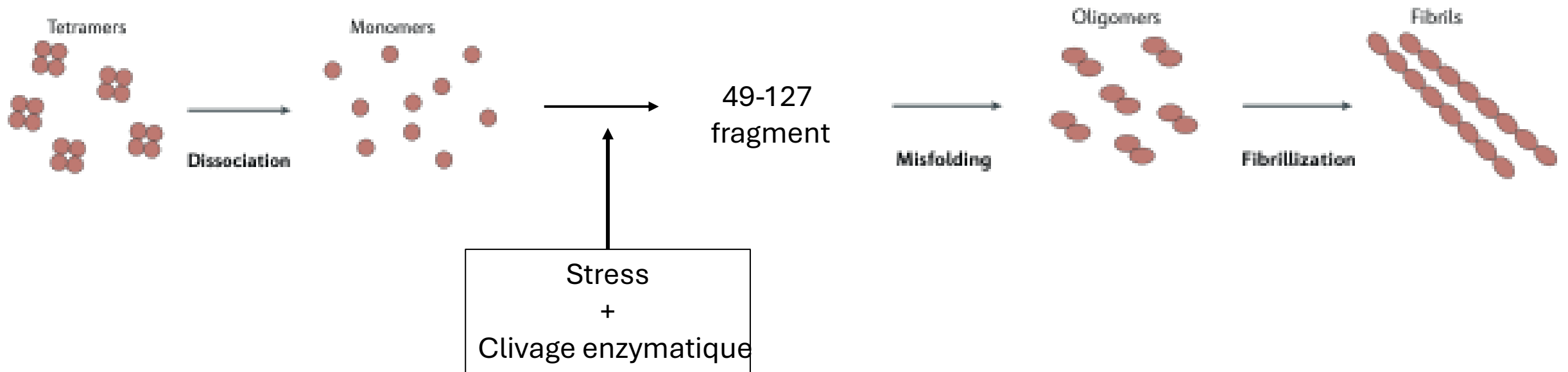
Affection opérée	Siège et prévalence des dépôts amyloïdes	Signes associés (<i>red flags</i>)
Canal carpien	Synoviale des fléchisseurs* ou retinaculum 13-80 %	Age, sexe masculin, IMC bas Bilatéralité, fibrillation atriale, valvulopathie Doigt à ressaut, sénos lombaire
Doigt à ressaut	Synoviale des fléchisseurs: 23% Poulie P1: 45%	Age Multiples, sévères réciant après chirurgie Canal carpien, insuffisance cardiaque
Canal étroit	Ligament jaune: 30-70%	Age, canal carpien Epaississement des ligaments jaunes sur IRM préop
Rupture du long biceps	Tendon du long biceps: 13% Coidffe des rotateurs: 24%	ND
Prothèses de hanche, genou, épaule	Hanche: 13 - 59% Genou: 14 - 41% Epaule: 4%	ND

; ND: donnée non disponible

*A l'intérieur du canal carpien:chirurgie mini open

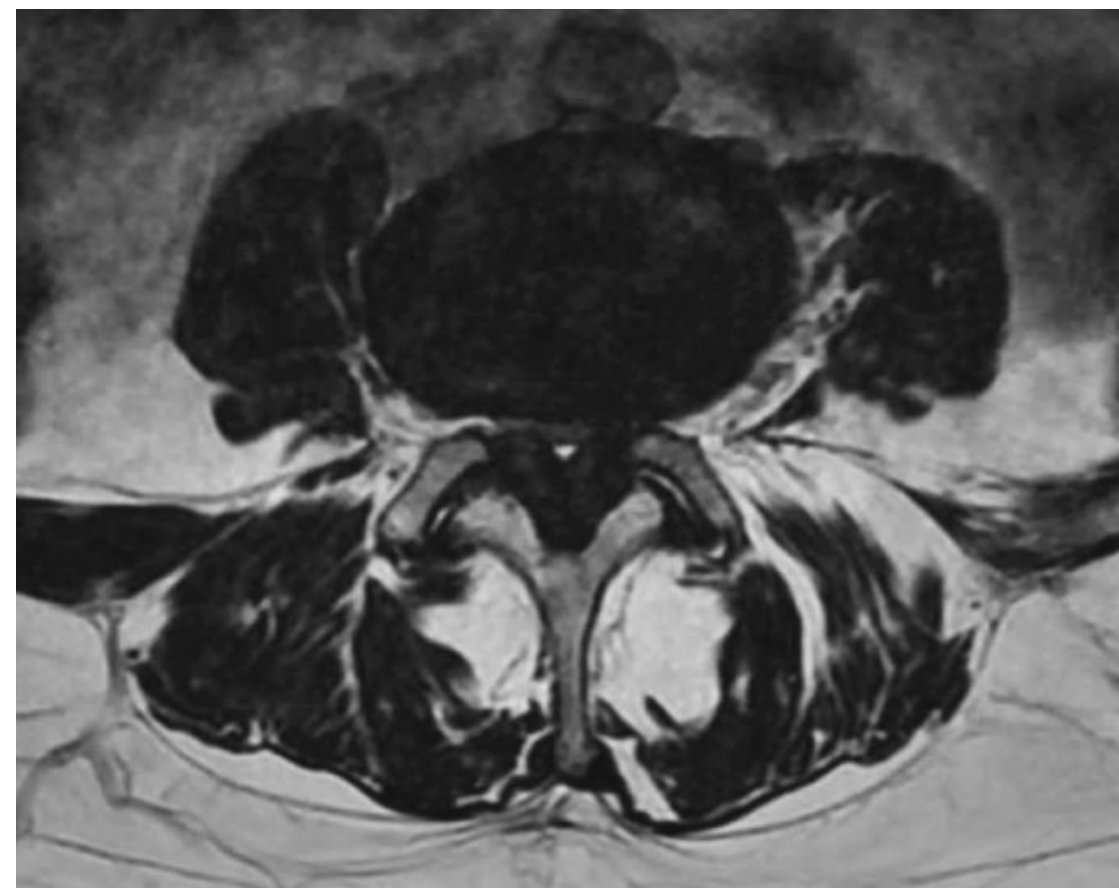
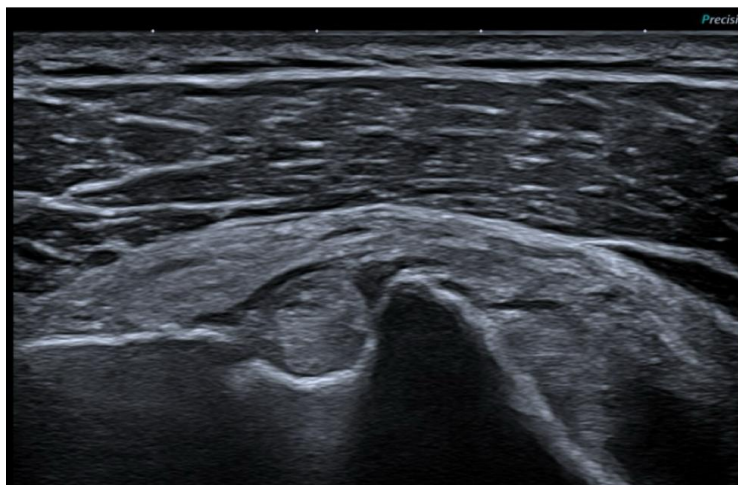
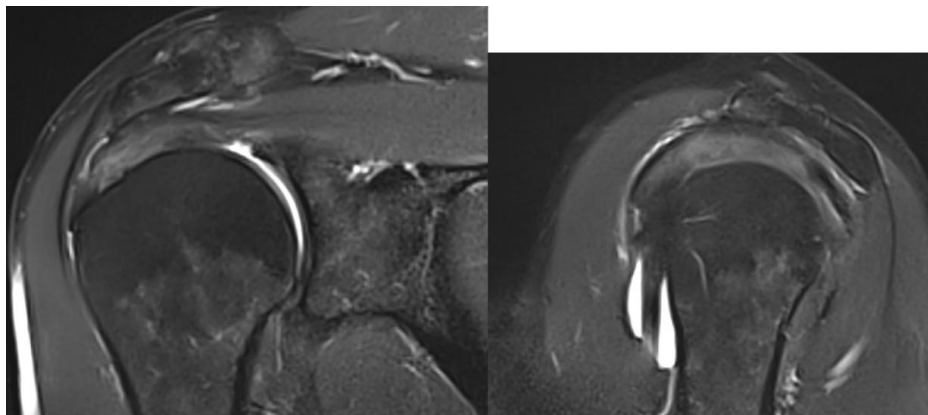
Bardin et al. Joint Bone Spine sous presse

Rôle du stress mécanique ???



Mangione PP et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2014; Ihse E et al. Amyloid 2013; Mangione PP et al. J. Biol. Chem. (2018); Slamova et al. Nat. Commun 2021; Marcoux J et al. EMBO Mol Med 2015

**L'imagerie peut-elle aider
au diagnostic d'amylose ATTR
de l'appareil locomoteur ?**



Bardin et al. Joint Bone Spine sous presse

Prevalence of amyloid in ligamentum flavum of patients with lumbar spinal stenosis

94 interventions pour canal lombaire rétréci (Lugano)
74 amyloses, 62 ATTR (65 %)

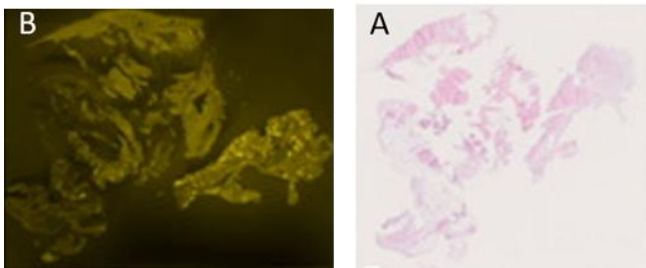


Table 2. Histopathology reports of the amyloid + cohort.

Amyloid+, N = 74	
Amyloid quantification, % (N)	
ATTR low	31.0 (23)
ATTR high	51.4 (38)
Not classifiable	17.6 (13)

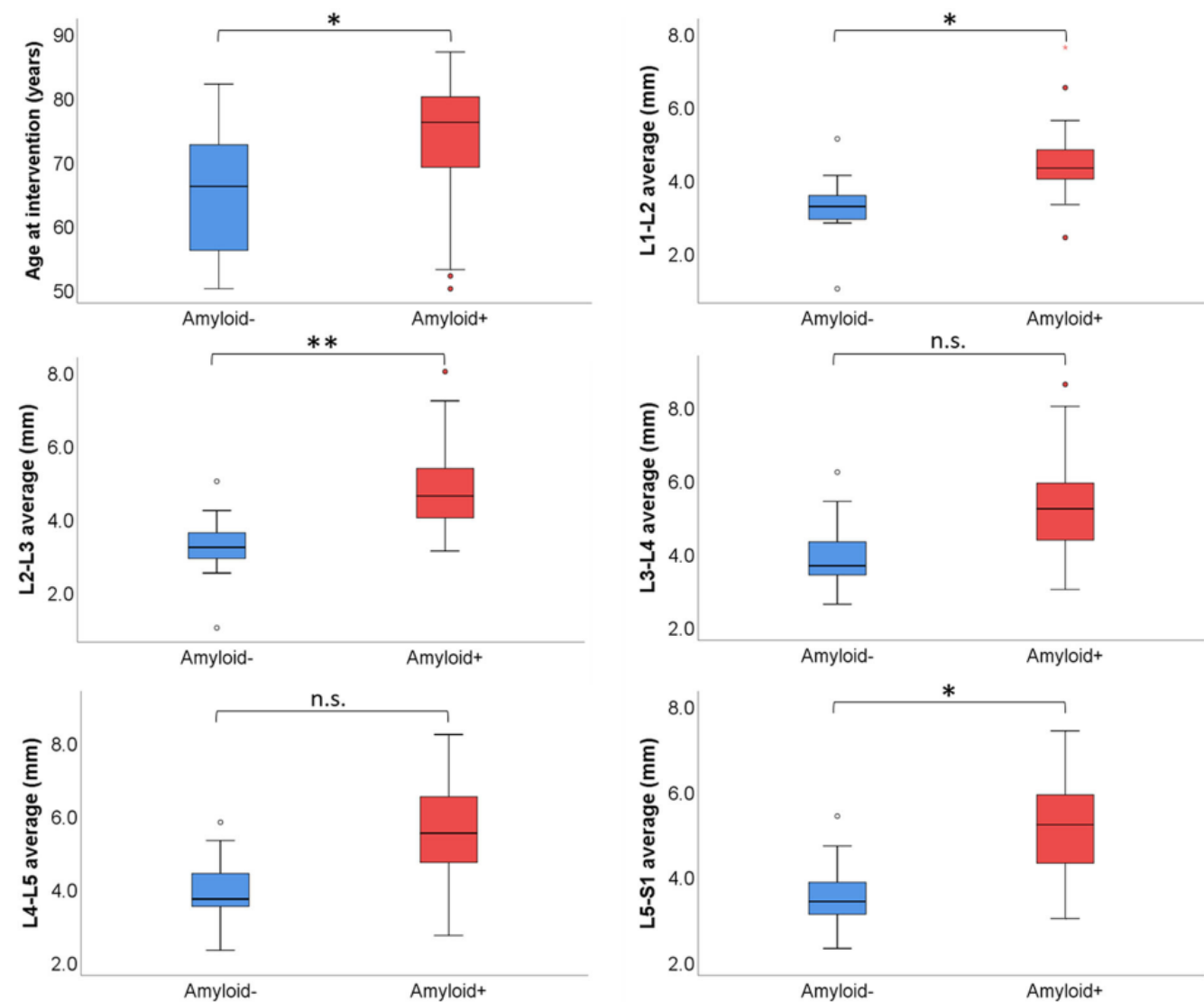
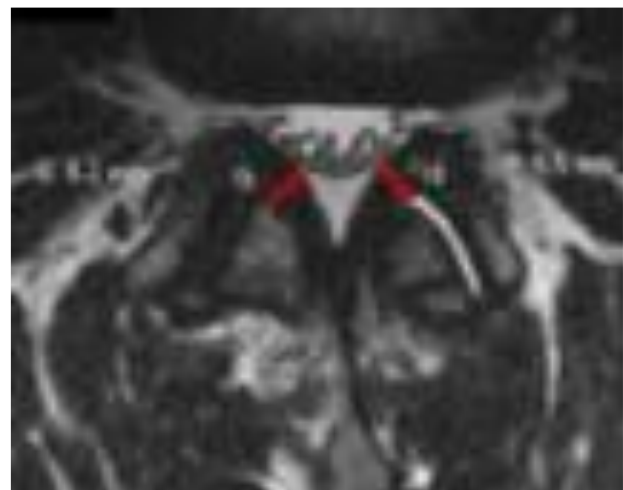
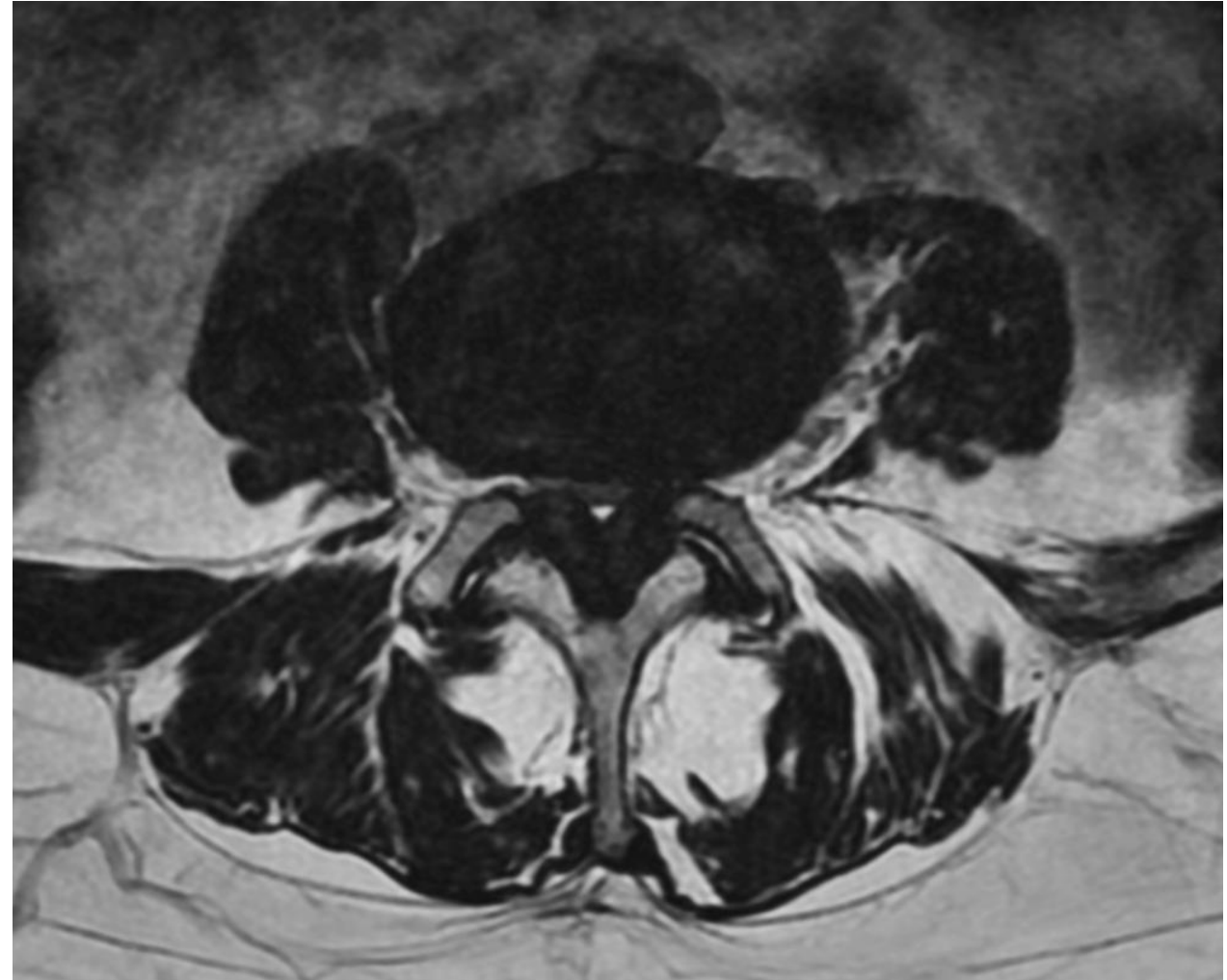


Figure 3. Box plots showing association between age, mean ligamentum flavum thickness for each level and amyloid detection. * $p < .05$; ** $p < .01$.

Femme de 84 ans

Claudication radiculaire serrée

Ligament jaune : amylose ATTR



Analyse des échographies du canal carpien en fonction de la présence d'amylose ATTR à la biopsie

Etude réalisée à l'IMM, Paris, exploratoire
Lecture du rouge Congo en lumière fluorescente; typage par immunohistochimie
32 canaux carpiens opérés, 13 (40%) ATTR+; 19 amylose –

Pas de synovite des fléchisseurs

Parameters	N	Statistics*	N	Statistics*	N	Statistics*	p-value
	32	All	19	Pas d'amylose	13	Amylose	
epaisseur du retinaculum des flechisseurs droit	26	0.9 [0.8;1.1]	14	0.9 [0.8;1]	12	0.9 [0.7;1.1]	0.40
epaisseur du retinaculum des flechisseurs gauche	24	0.9 [0.7;1]	13	1 [0.9;1.1]	11	0.8 [0.6;0.9]	0.028
epaisseur du ligament radio carpien palmaire droit	28	2 [1.6;2.2]	16	2 [1.7;2.1]	12	1.9 [1.6;2.4]	0.98
epaisseur du ligament radio carpien palmaire gauche	28	1.9 [1.6;2.2]	15	1.8 [1.6;2.2]	13	1.9 [1.7;2.2]	0.55

L'échographie de hanche et d'épaule aide-t-elle au dépistage ?

Mesures faites selon Malghem et al ¹.

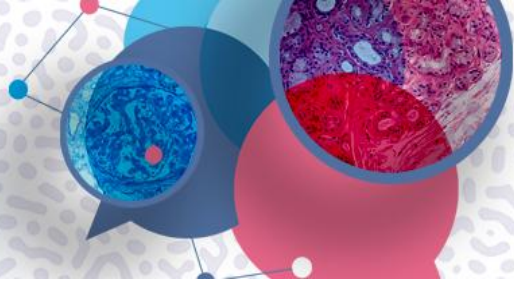
32 canaux carpiens opérés, 13 (40%) ATTR+; 19 amylose -

30 rachis lombaires opéré, 25 (83%) ATTR+; 5 amylose -

3 échographistes; reproductibilité inter-observateur mauvaise à l'épaule (ICC= 0,39-0,69)
meilleure à la hanche la hanche (IC= 0,86-0,89)

Parameters	N	Statistics*	N	Statistics*	N	Statistics*	p-value
	65	All	27	Pas d'amylose	38	Amylose	
Col.G	59	5.6 [4.5;6.4]	24	5.4 [4.7;6.1]	35	5.8 [4.4;6.7]	0.40
Col.D	60	5.5 [4.8;6.5]	27	5.3 [4.8;6.1]	33	6.1 [5;6.7]	0.072
SE.G	54	4.6 [4.1;5.4]	26	4.4 [3.9;5.2]	28	4.9 [4.2;5.5]	0.076
SE.D	43	4.4 [4.1;5.2]	22	4.2 [4.1;5]	21	4.5 [4.3;5.7]	0.27
Sub.G	62	4 [3.5;4.8]	27	4 [3.6;4.3]	35	4.1 [3.4;5.3]	0.58
Sub.D	61	4.1 [3.7;4.7]	27	3.8 [3.5;4.4]	34	4.2 [3.8;5]	0.022

¹ Malghem et al. Sonographic findings in patients with dialysis. *Am J Roentgenol* 1997;168:844-5

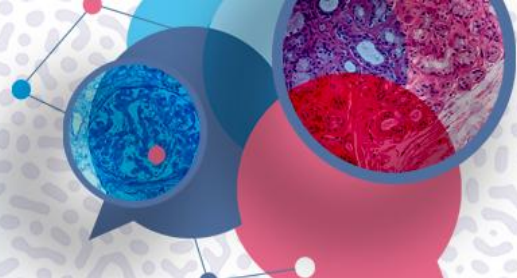


En résumé

- Des manifestations rhumatologiques sont décrites dans les 2 principales causes d'amylose cardiaque.
- Dans l'amylose AL, elles peuvent être révélatrices. Leur précession de l'atteinte cardiaque est mal connue. L'analyse histologique de la synoviale des fléchisseurs peut permettre un diagnostic précoce d'amylose AL.
- Dans l'ATTR, ces manifestations précèdent l'atteinte cardiaque de plusieurs années. Une analyse anatomopathologique de prélèvements faits au cours des chirurgies orthopédiques de malades sélectionnés peut permettre un diagnostic d'amylose et doit être suivie d'explorations cardiologiques au décours de la chirurgie et dans le suivi.



R'EPOF



Back-up

Table 6: Epaisseurs des ligaments jaunes selon amylose

Parameters	N	Statistics*	N	Statistics*	N	Statistics*	p-value
	29	All	6	Pas d'amylose	23	Amylose	
epaisseur du ligament jaune en l1 l2	18	24 [20;31.2]	4	25.5 [18;34.8]	14	24 [20.5;29]	1.00
epaisseur du ligament jaune en l2 l3	25	32 [22;37]	5	25 [23;33]	20	32 [21;37.8]	0.97
epaisseur du ligament jaune en l3 l4	27	33 [29;38]	5	31 [27;33]	22	35 [30;39]	0.29
epaisseur du ligament jaune en l4 l5	15	38 [35;55]	2	35.5 [33.2;37.8]	13	38 [35;55]	0.44
epaisseur du ligament jaune en l5 s1	26	35 [28.5;39.5]	5	44 [30;45]	21	35 [28;38]	0.28



R'EPOF