Cas clinique et revue de la littérature

Amylose AL linguale compliquant un myélome multiple : cas clinique et revue de la littérature

Clément Cambronne^{1,*}, Mathilde Fénelon¹, Sébastien Lepreux², Sylvain Catros¹, Jean-Christophe Fricain¹

¹ Pôle odontologie et santé buccale, CHU de Bordeaux, France

² Service de pathologie, CHU de Bordeaux, France

(Reçu le 8 mai 2016, accepté le 28 juin 2016)

Mots clés :
glossectomie / amylose
linguale /
macroglossie /
myélome multiple

Résumé – Introduction : Le myélome multiple est une pathologie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne intramédullaire. Il se manifeste par la synthèse massive d'une paraprotéine monoclonale immunoglobulinique. Lorsqu'il s'agit d'un fragment de chaîne légère, il peut se compliquer d'une amylose AL systémique. Les dépôts amyloïdes au niveau de la langue peuvent alors être à l'origine de macroglossies plus ou moins invalidantes. L'atteinte linguale a peu été décrite dans la littérature. Un nouveau cas sévère d'amylose AL linguale est rapporté. **Observation :** Un patient de 62 ans était adressé pour une gêne linguale importante associée à des douleurs. Il était atteint d'un myélome multiple depuis 2006, traité initialement par melphalan et autogreffe, puis par plusieurs lignes de chimiothérapie en fonction des épisodes évolutifs. Une amylose AL avait été évoquée en 2014 suite à la survenue d'un syndrome du canal carpien bilatéral. Lors de son traitement chirurgical, une biopsie synoviale avait révélé la présence de dépôts amyloïdes. À l'examen clinique, on retrouvait une macroglossie avec indentations latérales. La langue était ankylosée, indurée et douloureuse à la palpation. Le patient rapportait une grande difficulté à s'alimenter (dysphagie, odynophagie, incapacité à déglutir les aliments solides) à l'origine d'une altération de l'état général avec amaigrissement. La phonation était altérée et l'hygiène orale compromise. La biopsie et l'examen anatomopathologique confirmèrent la localisation linguale de lésion d'amylose. Un ajustement occlusal au niveau des dents cuspidées ainsi qu'une infiltration locale de triamcinolone furent réalisés, mais aucune amélioration clinique ne fut obtenue. **Discussion :** L'amylose est une pathologie définie par le dépôt et l'accumulation extracellulaire d'une substance protéique dite « amyloïde ». Elle peut toucher un ou plusieurs organes, dont elle perturbe l'architecture et la fonction. L'amylose AL (amylose « primitive ») est typiquement secondaire à une prolifération plasmocytaire comme dans le myélome multiple. Dans celle-ci, les fibrilles de la substance amyloïde sont constituées par la polymérisation de fragments monoclonaux de chaînes légères d'immunoglobulines. Les manifestations orales sont parfois les premiers signes de la maladie. Le principe du traitement est de réduire la charge protéique en agissant sur la prolifération monoclonale sous-jacente. Le pronostic dépend de la réduction de la concentration sérique en chaînes légères libres. En raison d'un manque de données et de l'absence de preuve scientifique, il n'existe pas de consensus sur la gestion spécifique de la macroglossie due à une amylose systémique. Le traitement chirurgical par glossectomie partielle peut être envisagé en cas d'impotence fonctionnelle ou esthétique majeure, dans la mesure où la prolifération monoclonale sous-jacente est supprimée. Dans le cas présent, l'importance de la gêne fonctionnelle consécutive à la macroglossie nécessitait une prise en charge symptomatique. Le risque de récurrence, l'imprédictibilité du résultat postopératoire et l'importante morbidité inhérente à la glossectomie ont contre-indiqué ce traitement en première intention. Pour les cas évolutifs d'amylose systémique avec blocage pharyngé, des mesures alternatives comme la trachéotomie et la gastrostomie peuvent être les meilleures solutions pour permettre une qualité de vie acceptable. **Conclusion :** L'amylose AL est une pathologie multisystémique de pronostic sombre, dont l'espérance de vie sans traitement est inférieure à 1 an. En présence de cas évolutifs, le maintien de la qualité de vie du patient et la protection des fonctions vitales sont essentiels.

* Correspondance : c.cambronne@live.fr

Key words:
glossectomy / lingual
amyloidosis /
macroglossia / multiple
myeloma

Abstract – AL lingual amyloidosis complicating multiple myeloma: case report and review of the literature.

Introduction: Multiple myeloma is a condition characterized by intramedullary malignant plasma cell proliferation. It is manifested by the massive synthesis of a monoclonal immunoglobulin-like paraprotein. When this is a fragment of a light chain, it can be complicated by AL systemic amyloidosis. Amyloid deposits in the tongue can then give rise to more or less debilitating macroglossia. Lingual involvement has been poorly described in the literature. A new severe case of AL lingual amyloidosis is reported. **Observation:** A 62-year-old patient was referred for significant lingual discomfort associated with pain. He had been suffering from multiple myeloma since 2006, initially treated with melphalan and an autologous graft and with several lines of chemotherapy depending on the progression of the condition. AL amyloidosis was suggested in 2014 after the occurrence of bilateral carpal tunnel syndrome. During its surgical treatment, a synovial biopsy revealed the presence of amyloid deposits. Physical examination revealed macroglossia with lateral indentations. The tongue was stiff, indurated and painful on palpation. The patient reported severe feeding difficulty (dysphagia, pain on swallowing, inability to swallow solid food), leading to a deterioration of his general condition with weight loss. Phonation was altered, and oral hygiene was compromised. A biopsy and pathological examination confirmed the lingual localization of amyloidosis. An occlusal adjustment of the posterior teeth was performed and a local infiltration of triamcinolone was administered, but no clinical improvement was obtained. **Discussion:** Amyloidosis is a disease defined by the deposition and extracellular accumulation of a protein substance called «amyloid». It can affect one or more organs, and disturbs their architecture and function. AL amyloidosis («primitive» amyloidosis) is typically secondary to plasma cell proliferation as in multiple myeloma. In this condition, the amyloid fibrils are formed by the polymerization of fragments of monoclonal immunoglobulin light chains. Oral manifestations may be the first signs of the disease. The principle of the treatment is to reduce the protein amount by acting on the underlying monoclonal proliferation. The prognosis then depends on the reduction of the serum free light chain. Due to a lack of data and evidence, there is no consensus on the specific management of macroglossia due to systemic amyloidosis. Surgical treatment by partial glossectomy may be considered in case of major functional or esthetic impotence, insofar as the underlying monoclonal proliferation is stopped. In this reported case, the significance of the functional impairment due to macroglossia required symptomatic management. The risk of recurrence, the unpredictability of the postoperative results and the significant morbidity inherent in glossectomy meant that this treatment was not considered at first. In active cases of systemic amyloidosis with a blocked throat, alternative measures such as tracheostomy and gastrostomy may be the best solutions to enable an acceptable quality of life. **Conclusion:** AL amyloidosis is a multisystemic disease with a poor prognosis: the life expectancy without treatment is less than 1 year. In progressive cases, maintaining the patient's quality of life and protecting the vital functions are essential.

Introduction

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une pathologie appartenant au groupe des gammopathies monoclonales. Il consiste en une prolifération néoplasique plasmocytaire monoclonale au sein de la moelle osseuse hématopoïétique [1]. Il représente 1 à 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 15 % des hémopathies malignes (la 2^e après les lymphomes) [2]. Il s'agit d'une pathologie de mauvais pronostic : en 2005, la survie relative à 5 ans était de 35,3 % [2].

Le myélome multiple est quasi systématiquement précédé par un stade pré-malin asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), présent dans à peu près 3-4 % de la population âgée de plus de 50 ans, avec un taux d'évolution en myélome multiple de 0,5-1 % par an. Il existe un stade clinique intermédiaire, le myélome multiple asymptomatique (ou indolent), avec un risque d'évolution de 10 % par an les cinq années suivant le diagnostic [3].

L'International Myeloma Working Group (IMWG) proposait en 2003 [1] une définition clinico-pathologique du myélome multiple, dans laquelle le diagnostic et donc la prise en charge nécessitaient des manifestations d'atteintes d'organes telles

que lésions ostéolytiques ou insuffisance rénale. Cela empêchait certains patients de bénéficier de traitements précoces pour prévenir ces atteintes. La définition a depuis été étendue aux situations asymptomatiques mais à haut risque de transformation et une révision des critères diagnostiques eut lieu en 2014 (Tab. 1) [3].

La prolifération plasmocytaire s'observe sur un myélogramme où ceux-ci représentent plus de 10 % des éléments nucléés, avec une morphologie souvent anormale. Elle entraîne une destruction osseuse avec des zones d'ostéolyse caractéristiques à l'emporte-pièce sur l'examen radiologique (atteinte des maxillaires dans 20-30 % des cas) [4]. Cette atteinte osseuse est à l'origine de douleurs chroniques dominant le tableau clinique, de fractures pathologiques et d'hypercalcémie [2, 5]. La compression médullaire due à l'envahissement est responsable d'une insuffisance médullaire avec pancytopenie. L'anémie, très fréquente et à l'origine d'asthénie, est également liée à l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires inhibant l'érythropoïèse et à une production insuffisante d'EPO [2]. Des infections sont responsables de la moitié des décès liés au myélome [2]. L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome (20 % des diagnostiqués et 50 % au

Tableau I. Critères diagnostiques révisés de l'International Myeloma Working Group pour le myélome multiple et le myélome multiple indolent [3].

Table I. Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma.

Définition du myélome multiplePlasmocytose médullaire monoclonale $\geq 10\%$, ou plasmocytome* osseux ou extramédullaire (défini par biopsie), et au moins un des événements suivants :

- Événements définissant le myélome :
 - Preuves de lésions d'organes cibles pouvant être attribuées au désordre prolifératif plasmocytaire sous-jacent, spécifiquement :
 - Hypercalcémie : calcium sérique $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) au-delà de la limite supérieure de la normale ou $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL)
 - Insuffisance rénale : clairance de la créatinine <40 mL/min[†] ou créatininémie >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
 - Anémie : valeur de l'hémoglobine >20 g/L en deçà de la limite inférieure de la normale, ou une valeur de l'hémoglobine <100 g/L
 - Atteinte osseuse : une ou plusieurs lésions ostéolytiques à l'imagerie (radiographie, CT, PET-CT) ‡
 - Marqueurs biologiques de malignité :
 - Pourcentage* de plasmocytes médullaires monoclonaux $\geq 60\%$
 - Ratio des chaînes légères impliquées / non impliquées ≥ 100 §
 - Plus d'une lésion focale à l'examen IRM ¶

Définition du myélome multiple indolent

2 critères doivent être présents :

- Protéine monoclonale sérique (IgG or IgA) ≥ 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytes monoclonaux médullaires 10–60%
- Absence d'évènement définissant le myélome et d'amylose

* La clonalité doit être établie en montrant une restriction des chaînes légères κ ou λ en cytométrie de flux, immunohistochimie, ou immunofluorescence. Le pourcentage de plasmocytes médullaires doit être estimé de préférence à partir d'un échantillon de biopsie prélevé au trocart. En cas de disparité entre la biopsie (trocart) et la ponction (aspiration à l'aiguille fine), la valeur la plus élevée doit être retenue.

† Mesurée ou estimée par des équations validées.

‡ Si la moelle osseuse comporte moins de 10% de plasmocytes monoclonaux, plus d'une lésion osseuse est nécessaire pour distinguer le myélome multiple d'un plasmocytome solitaire avec atteinte médullaire minimale.

§ Valeurs basées sur le test sérique Freelite® (The Binding Site Group, Birmingham, UK). La concentration de la chaîne légère libre impliquée doit être ≥ 100 mg/L.

¶ La taille de chaque lésion focale doit être de 5 mm ou plus.

cours de l'évolution). Elle est secondaire à une tubulopathie myélomateuse causée principalement par l'élimination accrue de protéines dans les urines ou par l'hypercalcémie. D'autres facteurs sont plus rarement en cause : déshydratation, médicaments néphrotoxiques, infection des voies urinaires, amylose rénale [2]. Des troubles neurologiques sont parfois rencontrés.

Les plasmocytes issus de la prolifération maligne sont responsables de la synthèse massive de paraprotéines monoclonales ressemblant aux immunoglobulines ou à des fragments de celles-ci (chaînes lourdes ou légères) [4, 5]. Le myélome multiple peut alors se compliquer d'une amylose localisée ou généralisée, caractérisée par des dépôts extracellulaires de protéines insolubles associées de façon caractéristique en fibrilles amyloïdes [6]. Dans ce cas, les précurseurs protéiques

des dépôts amyloïdes sont le plus souvent dérivés de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales [4]. Les chaînes légères sont constituées d'un domaine constant (λ ou κ) et d'un domaine variable (V). Elles subissent une protéolyse au niveau des lysosomes des macrophages pouvant entraîner la perte du domaine constant, favorisant la polymérisation des domaines variables et la formation des fibrilles amyloïdes β -plissées [4]. Ces chaînes légères peuvent être excrétées dans les urines, constituant la protéinurie de Bence-Jones [4]. 6 à 27 % des patients atteints de myélome multiple développent une amylose [4].

La langue est la localisation privilégiée de l'amylose orale. Cependant, peu de cas ont été décrits dans la littérature. Nous rapportons le cas d'un patient atteint d'une amylose linguale singulière du fait de la sévérité de l'atteinte.

Fig. 1. Macroglossie avec indentations latérales.

Fig. 1. Macroglossia with lateral indentations.

Observation

Un patient de 62 ans était adressé pour une gêne linguale importante, associée à des douleurs.

L'anamnèse révéla le diagnostic en septembre 2006 d'un myélome à chaînes légères κ de stade III, symptomatique au niveau osseux. Le patient fut tout d'abord traité par chimiothérapie de réduction tumorale avec vincristine – doxorubicine – dexaméthasone 4 cycles, dexaméthasone – cyclophosphamide – etoposide – cisplatine 2 cycles, suivis d'une double intensification (melphalan) avec autogreffes en juillet et octobre 2007. Une réponse à 82 % sur les chaînes légères libres (CLL) sériques et à 90 % sur la protéinurie fut obtenue. Une évolution biologique en février 2010 indiqua un traitement par lénalidomide – dexaméthasone, qui dut être arrêté prématurément du fait d'une mauvaise tolérance clinique et d'une efficacité insuffisante. Début 2011, il reçut 6 cycles de bortézomib – dexaméthasone, permettant une baisse des CLL de 50 % mais le traitement fut arrêté en raison de l'apparition d'une neuropathie. Une nouvelle évolution fut constatée en août 2011 avec une importante augmentation des CLL sériques (29 000 mg/L) et de la protéinurie (5,15 g/24 h), une hypercalcémie (2,75 mmol/L) et une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine à 36 mL/min), sans signe d'insuffisance médullaire. Six cycles de bendamustine furent administrés avec un excellente réponse sur le syndrome algique osseux et biologique (CLL à 229 mg/L, protéinurie à 0,46 g/24 h, normalisation de la calcémie et de la fonction rénale). Fin 2013 et début 2014, deux nouvelles lignes de traitement, bortézomib – cyclophosphamide – dexaméthasone puis pomalidomide – dexaméthasone, furent utilisées.

En mai 2014, des accro-paresthésies nocturnes orientèrent vers le diagnostic d'un syndrome du canal carpien bilatéral,

confirmé par électromyographie, ainsi qu'un 3^e doigt à ressaut droit. Les traitements chirurgicaux furent réalisés les semaines suivantes. Lors de l'intervention du côté droit, une biopsie de la synoviale des fléchisseurs fut réalisée et son examen anatomopathologique révéla la présence de dépôts amyloïdes en faveur d'une amylose AL.

En juin 2014, une macroglossie fut observée, avec gêne linguale, sensation d'épaississement, xérostomie et agueusie.

Cliniquement, une asthénie rebelle était présente ainsi qu'un performans status altéré. Une franche augmentation des CLL sériques (11 500 mg/L) et de la protéinurie (2,5 g/24 h) était observée. L'évolution vers une amylose fut confirmée avec cependant l'absence d'atteinte cardiaque, neurologique, hépatique ou rénale. Une thérapeutique par bendamustine – dexaméthasone fut entreprise mais inefficace.

Début 2015, une évolution clinique (douleurs au niveau des deux épaules et douleurs osseuses importantes) et biologique imposait la reprise d'une corticothérapie à faible dose. Une thrombopénie apparaissait également, sans symptôme hémorragique. Au mois d'août eut lieu une majoration de l'asthénie, accompagnée d'uneodynophagie importante qui a motivé la consultation dans le département de chirurgie orale.

À l'examen clinique, on retrouvait une macroglossie importante, avec indentations significatives sur toute la périphérie de la langue (Fig. 1), accompagnées d'ulcérations traumatiques de morsure linguale (Fig. 2). La langue était ankylosée (mobilité quasi nulle, protraction impossible), indurée et extrêmement douloureuse à la palpation. La difficulté de maintien de l'hygiène orale était objectivable par la présence en quantité importante de biofilm bactérien dans les secteurs linguaux, responsable d'une halitose.

Sur le plan fonctionnel, le patient rapportait une grande difficulté à s'alimenter avec dysphagie,odynophagie et

Fig. 2. Lésions traumatiques par morsure linguale.
Fig. 2. Traumatic bite injuries.

Fig. 3. Coupe histologique (coloration HES, $\times 4$ et $\times 20$) : plages extracellulaires de matériel anhiste, amorphe.
Fig. 3. Histological section (HES staining, $\times 4$ and $\times 20$): extracellular bands of structureless and amorphous material.

intolérance à tout aliment non strictement liquide, ayant pour conséquence une altération de l'état général avec amaigrissement. On constatait également une phonation très altérée.

Une biopsie suivie d'un examen anatomopathologique (Fig. 3 et 4) confirma la localisation linguale de lésion d'amylose. Le prélèvement correspondait histologiquement à un épithélium de revêtement malpighien non kératinisant, recouvrant un chorion siège de plages de matériel anhiste, amorphe, rouge et positif en coloration rouge Congo. L'étude en immunohistochimie montrait une discrète positivité avec l'anticorps anti-chaîne légère κ . Les anticorps dirigés contre les chaînes κ , la transthyrétine, la $\beta 2$ -microglobuline et la protéine SAA étaient négatifs.

Dans un premier temps, un meulage des cuspides dentaires fut effectué pour libérer de l'espace pour la langue et diminuer les traumatismes mécaniques, mais aucun bénéfice clinique ne

fut constaté. Une tentative de traitement local par infiltration de triamcinolone fut réalisée, sans résultat.

Il fut alors évoqué la possibilité d'une glossectomie partielle, voire de l'ablation des organes dentaires concernés, dans l'optique de lever la compression exercée sur la langue. Ces solutions ne furent pas retenues en raison de leur caractère invasif et du risque de progression de l'amylose.

Discussion

Amyloses

L'amylose, ou amyloïdose, est une pathologie caractérisée par le dépôt extracellulaire et l'accumulation d'une substance amorphe dite « amyloïde » au niveau d'un ou de plusieurs

Fig. 4. Coupe histologique (coloration rouge Congo, $\times 20$) : positivité au rouge Congo des dépôts amyloïdes.

Fig. 4. Histological section (Congo red staining, $\times 20$): Congo red-positive amyloid deposits.

organes, dont elle perturbe l'architecture et la fonction [7]. Cette substance est constituée par l'agglutination de protéines monoclonales fibrillaires insolubles, à partir d'un précurseur protéique circulant ou produit localement. La structure native de ce précurseur est convertie en une structure secondaire β -plissée par un processus pathologique proche du repliement physiologique des protéines [8]. Cette conformation en feuillet plissé, commune à toute forme d'amylose, est responsable des caractéristiques particulières des fibrilles amyloïdes, en particulier de leur insolubilité et de leur résistance à la lyse enzymatique [9]. Glenner et al. (1980) ont évoqué le terme de β -fibrillose [10].

Il existe différents types de précurseur protéique, chacun étant spécifique d'une forme d'amylose [4, 8]. Il peut s'agir :

- d'une protéine normale : soit avec une propension naturelle à adopter une conformation anormale devenant apparente avec l'âge (ex. transthyrétine) ; soit présente en excès du fait d'une inflammation chronique ou d'une insuffisance rénale (ex. $\beta 2$ -microglobuline chez l'hémodialysé) [8] ;
- d'une protéine présentant une mutation génétique (amylose héréditaire) la rendant « amyloïdogène » [8] ;
- d'une chaîne légère (CL) d'immunoglobuline monoclonale (amyloses immunoglobuliniques AL) : la perte du domaine constant de certaines chaînes légères favorise leur polymérisation et la formation de fibrilles amyloïdes [8].

On distingue les classes d'amylose suivantes [7, 8] :

- *Amylose secondaire ou réactionnelle*

Elle se manifeste par le dépôt de la protéine SAA (fragment N terminal d'une protéine sérique amyloïde A) [4], produite par le foie au cours de la réaction inflammatoire.

Elle affecte préférentiellement le foie, la rate et les reins. On retrouve dans cette classe les amyloses liées à des maladies inflammatoires chroniques (ex. maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), des infections chroniques (ex. tuberculose, lèpre, ostéomyélite), et certains néoplasmes (ex. maladie de Hodgkin, hypernéphrome) [4].

- *Amyloses « primitives » :*

- AH : due au dépôt de chaînes lourdes d'immunoglobulines. Cette forme est exceptionnelle ;
- AL : le domaine V (variable) des chaînes légères est le constituant principal des fibrilles amyloïdes (le domaine constant est parfois présent, en partie ou en totalité). Elle touche typiquement des tissus d'origine mésodermique tels que les muscles squelettiques ainsi que le système cardiovasculaire. Son incidence est évaluée à 8 patients/million.an [9].

Ce type d'amylose est toujours en rapport avec la synthèse d'un fragment d'immunoglobuline par une population monoclonale de cellules B, parfois maligne (ex. myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström) mais souvent bénigne (ex. gammapathie monoclonale de signification indéterminée). Les symptômes et l'évolution dépendent de la toxicité propre de la molécule, elle-même fonction de sa capacité à former des dépôts.

Des chaînes légères λ sont en cause 2 à 4 fois plus souvent que des chaînes κ [4, 11]. Leur potentiel amyloïdogène est fonction de propriétés physico-chimiques diverses (point isoélectrique bas, degré de glycosylation, remplacement de résidus chargés par des éléments hydrophobes), ainsi que d'une affinité spécifique pour un composant de la matrice extracellulaire (noyau initiateur de l'élongation d'un fibrille).

Il existe des gènes préférentiels codant les parties variables des chaînes légères, dont l'expression est fréquemment associée à la présence d'amylose. Il semble même y avoir une association entre certains gènes et la topographie des dépôts [8].

- *Amylose à $\beta 2$ -microglobuline (amylose des hémodialysés)*

La $\beta 2$ -microglobuline est associée à toutes les molécules HLA I. Son catabolisme étant essentiellement rénal, lors d'une insuffisance rénale chronique son taux sérique passe de moins de 2 mg/L à plus de 50 mg/L. Son accumulation prolongée (5 à 6 ans de dialyse) est alors responsable de l'apparition d'une amylose. La $\beta 2$ -microglobuline se liant au collagène, on observe une distribution principalement articulaire et péri-articulaire des dépôts amyloïdes chez les hémodialysés.

- *Amyloses héréditaires*

Elles sont causées par l'expression d'un variant très amyloïdogène d'une protéine normale du fait d'une mutation ponctuelle du gène correspondant, habituellement transmise de façon autosomique dominante. Les mutations du gène transthyrétine (TTR, anc. préalbumine) sont les plus fréquemment en cause [4].

- *Amylose sénile et formes diverses*

25 % des personnes âgées ont des dépôts asymptomatiques faits de transthyrétine non mutée. On retrouve alors occasionnellement des dépôts cardiaques ou au niveau d'organes endocrines.

Amylose AL

L'amylose AL acquise, type le plus fréquent dans les pays développés, a été dénommée amylose « primaire ». Terme trompeur qui devrait être abandonné car l'amylose AL est typiquement secondaire à une dyscrasie des cellules plasmatiques comme le myélome multiple [9].

Le diagnostic de l'amylose AL est essentiellement histopathologique [7], par la mise en évidence de dépôts extracellulaires colorés au rouge Congo, avec dichroïsme et biréfringence jaune-vert caractéristique en lumière polarisée. Ils présentent également un aspect fluorescent après coloration par les thioflavines T sous lumière UV [4]. L'étude en immunofluorescence de fragments congelés (anticorps anti-chaînes légères κ et λ) permet de préciser la nature des dépôts amyloïdes.

Une biopsie est donc recommandée dès qu'une amylose systémique est suspectée [4]. Elle est classiquement réalisée au niveau de la muqueuse rectale, linguale ou gingivale, ou par ponction-biopsie de la graisse abdominale [4]. Certains auteurs [4, 11] préconisent la biopsie linguale, car elle est plus sensible, plus sûre en cas d'hémorragie, et présente un risque infectieux faible. Il s'agit donc du moyen diagnostique le plus performant. L'amylose linguale étant reconnue comme une complication grave du myélome multiple, des biopsies de contrôle devraient être pratiquées régulièrement chez ces patients [11]. Une étude de Raubenheimer et al. révéla 8 amyloses linguales chez 30 patients (27 %) atteints de myélome multiple, diagnostiquées par biopsie linguale, contre 6 à 15 % généralement reporté dans la littérature [11]. Des biopsies ciblant les organes affectés peuvent être réalisées (rate, peau, poumons, glandes salivaires) par aspiration à l'aiguille fine avant examen cytologique.

En cas de doute diagnostique, on peut procéder à une analyse histologique en microscopie ou immuno-microscopie électronique révélant la présence de fibrilles caractéristiques [4], à des études génétiques à la recherche d'une mutation amyloïdogène, ou encore à la caractérisation des protéines amyloïdes en spectrophotométrie de masse.

Chez les patients atteints d'amylose systémique, les manifestations cliniques dépendent des organes atteints, et le pronostic est fonction de la dissémination. La distribution des dépôts est variable. Elle peut toucher tous les organes à l'exception du cerveau, les atteintes rénale et cardiaque étant généralement au premier plan. Ses présentations les plus typiques sont la macroglossie, l'hématome péri-orbitaire, la pseudo-hypertrophie musculaire [7]. On peut également

retrouver une atteinte des nerfs périphériques ou du système nerveux autonome (20 %).

L'atteinte cardiaque a une signification particulièrement péjorative, pouvant donner lieu à une insuffisance cardiaque congestive [8]. Les cardiopathies amyloïdes sont les causes les plus fréquentes de décès au cours de l'amylose AL, par progression d'une insuffisance cardiaque ou mort subite par troubles du rythme ou de la conduction. La survie médiane sans traitement d'un patient avec atteinte cardiaque symptomatique est d'environ 5 mois [7]. La mesure de marqueurs biologiques de l'atteinte cardiaque a donc tout son intérêt dans l'amylose AL, notamment le dosage du taux sérique de la troponine T (marqueur de souffrance myocardique) et du NT-proBNP (reflet de la dysfonction diastolique). Ceux-ci doivent être mesurés au moment du diagnostic puis de façon régulière tout au long du suivi [7].

L'atteinte rénale est fréquente, caractérisée par une protéinurie non sélective évoluant en syndrome néphrotique dans approximativement 30 % des cas [12]. Parmi les autres manifestations rencontrées, citons le syndrome du canal carpien, les neuropathies périphériques (sensitives puis motrices), la neuropathie autonome avec hypotension orthostatique, l'atteinte cutanée avec purpura et nodules (face et tronc), l'arthropathie amyloïde, l'hépatomégalie et l'atteinte du tractus gastro-intestinal (malabsorption, perforations, hémorragies, occlusion) [4].

Des manifestations orales [4] sont rencontrées dans 39 % des cas d'amylose [13], et peuvent constituer les premiers signes de la maladie.

La plus fréquente est la macroglossie (20-26 % des cas) [11]. La langue est ferme ou caoutchouteuse, sèche ou ulcérée. On peut y retrouver des indurations localisées et masses nodulaires [9], ainsi que des indentations des bords latéraux. La macroglossie peut être à l'origine de troubles de l'élocution, de dysphagie [13], voire d'obstruction des voies aériennes causant dyspnée [4, 14] et apnée du sommeil [15]. Dans les cas extrêmes (stades tardifs), la langue peut être protrusée hors de la bouche [13, 15]. La macroglossie n'est pas spécifique et peut être retrouvée chez des patients sains. La présence de nodules muqueux, recouverts d'une muqueuse atrophique, serait probablement un signe clinique plus spécifique de l'amylose linguale [11].

L'atteinte des glandes salivaires (5,4-10 % des cas [13], souvent concomitante [9]) provoque des tuméfactions des glandes principales avec xérostomie [13]. La muqueuse buccale peut également être touchée (3,6 %), sous forme de pétéchies lors de traumatismes, dues à l'infiltration amyloïde des petits vaisseaux, ainsi que de papules, nodules, bulles hémorragiques et ulcérations [13]. La gencive (1,8 %) peut présenter un aspect spongieux bleuâtre, ou bien l'infiltration peut n'être révélée qu'après biopsie [4, 13]. Une amylose des ATMs (1,8 %) peut provoquer une béance antérieure [13]. Enfin, une neuropathie périphérique sensitive [4] peut être à l'origine de cacoguesie.

Sans traitement, l'amylose AL systémique est une maladie grave avec une survie médiane d'environ un an [7].

Le traitement actuel se limite à réduire la production des CLL amyloïdogènes en supprimant la prolifération monoclonale sous-jacente. Le traitement par melphalan (agent alkylant) à haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches donne de bons résultats, selon une étude de Comenzo et al. [4]. Cependant, le traitement de référence actuel est l'association du melphalan à de hautes doses de dexaméthasone (M-Dex), dont l'efficacité est comparable pour une toxicité nettement moindre et donc une médiane de survie accrue [16]. Il permet de diminuer la concentration sérique et urinaire en immunoglobulines monoclonales et de prolonger la durée de vie chez 60 % des patients. Pour les non-répondeurs, l'adjonction de bortézomib au M-Dex est utilisée avec de bons résultats. En cas d'atteinte cardiaque sévère, l'association bortézomib – cyclophosphamide – dexaméthasone est administrée en première intention afin de rechercher une réponse la plus complète et rapide possible [16].

Le pronostic de l'amylose AL dépend étroitement de la réponse hématologique au traitement et notamment de la réduction de la concentration des CLL sériques [7]. Le dosage des CLL permet une mesure directe et fiable de l'efficacité d'un traitement longtemps avant l'obtention d'une réponse clinique, et de la modifier rapidement en cas d'échec ou de réponse hématologique insuffisante. Le taux de NT-proBNP est également un facteur pronostique majeur chez les patients avec atteinte cardiaque [16].

Amylose systémique et macroglossie

Une amylose est plus fréquemment responsable d'une macroglossie lorsqu'elle est associée au myélome multiple. Selon Pau et al., l'atteinte amyloïde de la langue est quasi-universellement secondaire à une maladie systémique [17].

Dans le cas clinique présenté, le diagnostic d'amylose a précédé l'atteinte linguale. Dans la littérature, la macroglossie constitue souvent le symptôme inaugural (parfois le seul [18]) du désordre systémique sous-jacent. Elle peut être révélatrice d'une amylose, voire d'un myélome [5]. Un diagnostic étiologique rigoureux doit donc être fait (Tab. II).

Tout d'abord, la macroglossie vraie doit être différenciée de la pseudo-macroglossie, qui est due à des facteurs anatomiques autres que la seule taille de la langue [19]. Ensuite, en fonction de l'étiologie, on distingue deux sous-types de macroglossie vraie : la macroglossie congénitale et la macroglossie acquise [20]. En cas de macroglossie progressive chez l'adulte, une amylose doit être évoquée et une biopsie réalisée.

L'investigation diagnostique doit toujours prendre en compte la possibilité d'une néoplasie linguale, et le rôle de la biopsie est important.

Il n'existe pas de traitement spécifique établi pour la gestion de la macroglossie due à une amylose systémique, car les

rapports de cas sont rares et il n'existe aucune preuve scientifique de leur efficacité [13, 17]. Les options thérapeutiques se résument à un traitement systémique, une dérivation des fonctions oro-pharyngées ou une intervention chirurgicale. En cas d'atteinte mineure, des approches plus conservatrices et moins invasives peuvent être envisagées, comme un ajustement occlusal ou des conseils nutritionnels, avec dans tous les cas une surveillance régulière [13]. Le rôle de la chirurgie dans les formes systémiques est controversé.

Moins de dix cas traités chirurgicalement ont été rapportés dans la littérature. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer en 1988 un premier cas de macroglossie massive rapporté par Jacobs et al. [10] chez un patient atteint d'amylose linguale associée à un myélome multiple. L'atteinte fonctionnelle était majeure (protrusion constante de la langue hors de la bouche, inhibition de la parole, dysphagie et obstruction des voies aériennes), et la défiguration associée avait conduit le patient à l'isolement social. Il fut traité par glossectomie subtotale et la récupération fonctionnelle fut remarquable, avec une amélioration de la qualité de vie et le retour à la totalité de ses activités sociales. Or le patient décéda quelques semaines plus tard de ce qui sembla être une atteinte cardiaque (l'autopsie ne fut pas obtenue).

Pau et al. [17] rapportent en 2013 un cas d'amylose linguale localisée dans lequel la macroglossie était stable, non liée à une atteinte systémique ni à un syndrome paranéoplasique. Le traitement chirurgical par glossectomie partielle, avec trachéotomie et gastrostomie transitoires, donna de bons résultats, avec une réhabilitation fonctionnelle très satisfaisante. Dans ce cas, le bon pronostic et l'absence de nécessité de traitement systémique avaient orienté la décision de traitement chirurgical.

Le cas de Mardinger et al. en 1999 fut différent [15]. Il s'agissait d'une macroglossie due à une amylose systémique, traitée par glossectomie partielle. Bien que la récupération postopératoire fut normale et qu'une amélioration des fonctions fut constatée les premières semaines, la situation empira à quatre mois avec une récurrence de la macroglossie et des troubles fonctionnels, ce qui indiqua une seconde intervention chirurgicale. Celle-ci fut légèrement compliquée en postopératoire par une nécrose partielle de la langue (traitée par débridement), mais la récupération fonctionnelle fut obtenue. Puis, dans les mois suivants, la macroglossie progressa entraînant une gêne esthétique et fonctionnelle sévère responsable d'une altération de la qualité de vie de la patiente. Elle décéda à la suite d'un syndrome néphrotique sévère.

Enfin, on retrouve en 2009 le cas de Guijarro-Martinez et al. [9], qui décrivent une patiente atteinte d'un myélome à chaînes κ compliqué d'une amylose linguale. Chez cette patiente, le traitement hématologique n'apportait pas d'amélioration clinique significative, et la production de chaînes légères continuait malgré plusieurs lignes de chimiothérapie. Après évaluation du cas, aucun type d'excision chirurgicale ne

Tableau II. Diagnostic étiologique de la macroglossie vraie et relative [19, 20].

Table II. Etiological diagnosis of true and relative macroglossia.

Macroglossie relative		<ul style="list-style-type: none"> - Posture inhabituelle de la langue - Tonsilles hypertrophiées et tissu adénoïde déplaçant la langue vers l'avant - Voûte palatine basse réduisant le volume de la cavité orale - Déficit maxillaire transversal, vertical ou sagittal - Hypoplasie mandibulaire - Kystes ou tumeurs refoulant la langue 	
Macroglossie vraie	Congénitale	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertrophie musculaire idiopathique - Hyperplasie adénoïde - Hémangiome ou malformation lymphatique - Hypertélorisme - Dystrophies de Becker et Duchenne - Maladie de Pomp - Syndromes : Down, Beckwith-Wiedemann, Hurler, Maroteux-Lamy, Crouzon 	
	Acquise	Désordres métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> - Hypothyroïdisme - Crétinisme - Diabète sucré - Acromégalie
		Conditions inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie - Glossite - Tuberculose - Infections de la tête et du cou
		Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions allergiques - Neurofibromatose - Polymyosite - Congestion veineuse - Traumatismes, interventions chirurgicales - Hémorragie - Radiation - Malformation lymphatique - Hémangiome - Lipome - Amylose

fut retenu. Comme le myélome sous-jacent n'était pas contrôlé médicalement et que la production excessive de protéine amyloïdogène continuait, des glossectomies n'auraient donné lieu qu'à une amélioration clinique temporaire pour une morbidité probablement augmentée. Un programme de soins concentré sur les fonctions ventilatoire et de déglutition fut donc instauré dans le but de préserver autant que possible la qualité de vie de la patiente. Une trachéotomie permanente fut effectuée suite à une obstruction progressive des voies aériennes supérieures. Une sonde d'alimentation nasogastrique fut posée puis une gastrostomie endoscopique percutanée réalisée pour une alimentation entérale permanente. La patiente décéda d'une insuffisance cardiaque huit mois après le diagnostic.

Ces cas nous montrent que le traitement chirurgical de la macroglossie dans l'amylose primaire peut être une alternative quand la maladie compromet sérieusement les fonctions vitales du patient, mais la décision dépend surtout de l'état général, du pronostic et du contrôle de la maladie sous-jacente.

Il est accepté que l'excision conservatrice est un traitement satisfaisant pour les amyloses localisées. Pour les formes systémiques, l'intervention chirurgicale reste incertaine et une double approche est indispensable : un traitement médical destiné à stopper ou à réduire la synthèse de précurseurs protéiques amyloïdogènes, et des soins généraux méticuleux afin de prolonger la vie du patient dans les meilleures conditions [9].

Dans certains cas, la macroglossie est si proéminente que l'intervention chirurgicale locale peut être indiquée pour répondre aux doléances esthétiques et fonctionnelles du patient [15]. Dans ce cas, le choix du traitement chirurgical ne peut s'effectuer sans évaluation soigneuse du désordre systémique sous-jacent (Tab. III) [9]. Si le traitement médical supprime la prolifération sous-jacente et la production du précurseur protéique, la chirurgie peut être envisagée pour les masses résiduelles causant des problèmes fonctionnels ou esthétiques. Si le traitement hématologique est inefficace, les

Tableau III. Gestion de la macroglossie induite par une amylose systémique [9].

Table III. Management of systemic-amyloidosis-induced macroglossia.

résultats d'excisions chirurgicales sont imprévisibles, essentiellement palliatifs, et la macroglossie est susceptible de récidiver. Dans tous les cas, un suivi est indispensable pour contrôler l'évolution et la survenue de récides [17].

La glossectomie est une mesure agressive, dont le résultat peut être affecté par différents facteurs [15] :

- l'accès à la totalité de la langue par abord intraoral n'est pas toujours possible si la langue remplit la cavité orale ;
- la riche vascularisation de la langue est responsable d'une forte tendance au saignement. Celle-ci peut être majorée par un trouble systémique de l'hémostase, par l'infiltration amyloïde de la paroi des vaisseaux entravant la capacité vasoconstrictrice, ou par l'augmentation en amont du nombre de vaisseaux ;
- l'infiltration amyloïde extracellulaire rend les tissus fragiles, immobiles, non élastiques et difficiles à suturer ;
- l'obstruction de l'oropharynx et de l'hypopharynx à la base de la langue pose des difficultés d'intubation.

De plus, un certain nombre de complications sont associées aux glossectomies [20]. Ce sont, outre le risque hémorragique, une obstruction des voies aériennes (due à l'œdème), une

anesthésie de la langue avec perte du goût (lésion du nerf lingual), une dysfonction motrice (lésion du nerf hypoglosse), une diminution de la mobilité linguale responsable de problèmes de mastication et de phonation (du fait de la cicatrice), ou une lésion d'un canal d'une glande salivaire.

L'ablation d'une partie de la langue peut également affecter sa position de repos, ce qui peut se répercuter sur la position de l'os hyoïde tout comme la position mandibulaire de repos. Une modification de l'équilibre musculaire pourrait même altérer la position naturelle de la tête et du rachis cervical [20]. Il existe donc une importante morbidité inhérente aux glossectomies, et une imprédictibilité des résultats postopératoires. Dans le cas présenté, la glossectomie ne fut pas réalisée en raison de l'absence de contrôle du myélome, du caractère invasif et des résultats peu prédictibles du geste chirurgical.

Conclusion

L'amylose AL est une maladie multisystémique de pronostic sombre, secondaire à un trouble prolifératif de cellules

plasmocytaires monoclonales comme le myélome multiple. Son évolution est corrélée à celle de la pathologie en cause et notamment à la synthèse des précurseurs protéiques constituant les fibrilles amyloïdes. Sa prise en charge repose donc principalement sur le traitement de la prolifération plasmocytaire sous-jacente.

Parmi les manifestations cliniques de l'amylose AL, on retrouve la macroglossie qui est une atteinte invalidante sur le plan fonctionnel, nuisant à la qualité de vie et pouvant à certains stades mettre en jeu le pronostic vital du patient. En l'absence de preuve scientifique, il n'existe aucun consensus concernant la prise en charge de la macroglossie induite par une amylose AL. Généralement irréversible, une prise en charge symptomatique est souvent nécessaire en complément du traitement étiologique. Parmi les options thérapeutiques, un traitement chirurgical par glossectomie partielle peut être indiqué si le préjudice fonctionnel et esthétique est important et que la maladie sous-jacente est contrôlée. Il s'agit toutefois d'une mesure agressive, à forte morbidité et incertaine. Pour les malades à progression rapide avec une atteinte multi-systémique non contrôlée, la chirurgie n'est que palliative, et peut améliorer la qualité de vie mais seulement temporairement. La mise en place de dérivations des fonctions oropharyngées (trachéotomie et gastrostomie) peut être la meilleure solution pour maintenir la qualité de vie du patient.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757.
2. Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, Brochot P, Eschard J-P. Myélome multiple. *EMC - Appar Locomoteur* 2011;6:1-12.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-548.
4. Christiaens I, Laloux M, Reyckler H. Amyloïdose orale et myélome multiple. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1999;100:245-249.
5. Haslett C, Chilvers E-R, Hunter JAA, Boon NA. Médecine interne: principes et pratique, Maloine, Paris, 2004, 1267 p.
6. Davidson S, Hunter JAA, Britton R, Perelman R, Perelman S. Médecine interne?: principes et pratique, 2e éd. française. Maloine, Paris, 2004.
7. Desport E, Moumas E, Abraham J, Delbès S, Lacotte-Thierry L, Touchard G, et al. Traitement actuel de l'amylose AL. *Néphrologie Thérapeutique* 2011;7:467-473.
8. Jaccard A, Femand J-P. Amyloses. *Encycl Méd-Chir* 2004.
9. Guijarro-Martínez R, Miragall Alba L, Villar Puchades R, Marqués Mateo M, Puche Torres M, Iglesias Gimilio ME, et al. Rational management of macroglossia due to acquired systemic amyloidosis: does surgery play a role? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2013-2017.
10. Jacobs P, Sellars S, King HS. Massive macroglossia, amyloidosis and myeloma. *Postgrad Med J* 1988;64:696-698.
11. Raubenheimer EJ, Dauth J, Pretorius FJ. Multiple myeloma and amyloidosis of the tongue. *J Oral Pathol Med* 1988;17:554-559.
12. O'Doherty DP, Neoptolemos JP, Bouch DC, Wood KF. Surgical complications of amyloid disease. *Postgrad Med J* 1987;63:281-286.
13. Reinish EI, Raviv M, Srolovitz H, Gornitsky M. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:121-125.
14. Kim RY, Lee JJW, Lee DH, Lee JK. A Case of Macroglossia due to Amyloidosis Associated with Multiple Myeloma. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56:37.
15. Mardinger O, Rotenberg L, Chaushu G, Taicher S. Surgical management of macroglossia due to primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:129-131.
16. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. *Rev Médecine Interne* 2015;36:89-97.
17. Pau M, Reinbacher KE, Feichtinger M, Kärcher H. Surgical treatment of macroglossia caused by systemic primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:294-297.
18. Tsourdi E, Därr R, Wiczorek K, Röcken C, Ehehalt F, Conrad K, et al. Macroglossia as the only presenting feature of amyloidosis due to MGUS. *Eur J Haematol* 2014;92:88-89.
19. Wolford LM, Cottrell DA. Diagnosis of macroglossia and indications for reduction glossectomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110:170-177.
20. Topouzelis N, Iliopoulos C, Kolokitha OE. Macroglossia. *Int Dent J* 2011;61:63-69.