

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES

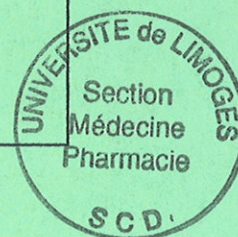


D 035 100421 2

ANNEE 2000

THESE N° 118/1

L'AMYLOSE A BETA2-MICROGLOBULINE DES
HEMODIALYSES DE 1989 ET 1999



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 MAI 2000

PAR

Marie-France MICHEL épouse BERTHIER
Née le 9 MAI 1970 à BESANCON

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur LEROUX-ROBERT	-Président
M. le Professeur ALDIGIER	-Juge
M. le Professeur DUPUY	-Juge
M. le Professeur HAREL	-Juge
M. le Docteur RINCE	-Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
	REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mon époux, Thierry

A mes enfants ,Antoine et Eloïse

A mes parents

A ma belle-mère

A Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

Professeur des Universités de Néphrologie

Médecin des hôpitaux

Chef des hôpitaux

Chef de service

A Monsieur le Professeur ALDIGIER

Professeur des Universités de Néphrologie

Médecin des hôpitaux

A Monsieur le Professeur DUPUY

Professeur des Universités de Radiologie et
imagerie médicale

Electroradiologiste des hôpitaux

Chef de service

A Monsieur le Professeur HAREL
Professeur des Universités de
Mathématiques

A Monsieur le Docteur RINCE

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I -L'AMYLOSE A BETA2-MICROGLOBULINE

**CHAPITRE II -ETUDE STATISTIQUE ET RESULTATS
COMMENTES**

CHAPITRE III -AUTRES TYPES D'ETUDES STATISTIQUES

CHAPITRE IV -DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Une complication spécifique de la dialyse au long cours est apparue en 1985 :il s'agit d'une nouvelle forme de protéine amyloïde :l'amylose à β 2-micrglobuline .

Elle touche plus particulièrement les patients hémodialysés au long cours, entraînant , en particulier ,des complications articulaires et osseuses .

La pathogénie de l'amylose n'est pas encore bien déterminée ;il pourrait s'agir des AGEs (Advanced Glycation End products) qui donneraient une partie de l'explication de la destruction de l'os et de l'articulation .

Le sujet de cette étude repose sur la comparaison des populations des patients hémodialysés à une date donnée durant les années 1989 et 1999 .

Nous avons donc repris les dossiers des patients dialysés en 1989 et en 1999 au Centre d'Hémodialyse du CHU de Limoges pour essayer de préciser l'incidence de l'amylose sur la population globale des patients , cela en comparant de différentes façons les populations .

CHAPITRE I

L'AMYLOSE A β_2 -MICROGLOBULINE

CHAPITRE I

L'Amylose à β_2 - microglobuline

Les amyloses sont couramment classées selon le type des protéines qui les composent. Associée à une protéine AP non fibrillaire, commune à toutes les formes d'amylose, il existe une protéine amyloïde fibrillaire variant selon le type d'amylose. La classification des amyloses s'appuie sur la composition biochimique de la protéine fibrillaire :

- protéine amyloïde A dans l'amylose de type AA ou amylose secondaire aux maladies inflammatoires chroniques ou à la fièvre méditerranéenne familiale
- chaînes légères d'immunoglobulines kappa ou lambda dans l'amylose de type AL dite primitive ou associée aux dysglobulinémies
- transthyréine ou préalbumine dans l'amylose de type AF ou amylose familiale
- amylose de type SSA ou amylose systémique sénile

On a décrit plus récemment encore des amyloses formées d'autres protéines :

- protéine A4 ou β dans l'amylose de type CCA ou angiopathie amyloïde cérébrale
- fragments d'îlots pancréatiques dans l'amylose de type IAPP ou amylose du diabète de type II
- et la β_2 - microglobuline dans l'amylose de type β_2 m ou **amylose des dialysés** .

Ce type d'amylose ,non encore décrit dans aucune autre pathologie ,a été individualisé en 1985 .

I. L'amylose

L'amylose est une complication spécifique de la dialyse au long cours , puisqu'elle est exceptionnelle chez les urémiques chroniques non dialysés.

Sa fréquence augmente avec la durée de la dialyse , ainsi qu'avec l'âge des patients au début de ce traitement. L'amylose dialytique est pratiquement constante chez les patients dialysés depuis plus de 10 ans , et d'autant plus marquée qu'ils étaient plus âgés au début du traitement. La technique de dialyse joue un rôle dans la fréquence de cette complication.

Les membranes de haute perméabilité et activant peu le complément (AN 69 ou sulfate de polyacrylonitrile) permettent à la fois une génération plus faible et une meilleure extraction de cette molécule que les membranes bio-incompatibles (cuprophane).

La dialyse péritonéale se complique de dépôts amyloïdes avec la même fréquence que l'hémodialyse , et peut-être même plus précocement que lors de l'hémodialyse. Sa survenue a été décrite chez l'urémique non encore dialysé.

Les dépôts amyloïdes de β_2 - microglobuline ont l'aspect fibrillaire caractéristique de toute amylose en microscopie électronique. Ils peuvent être identifiés de façon spécifique par des méthodes d'immunofluorescence .

L'amylose à β_2 -microglobuline se dépose préférentiellement dans les tissus ostéoarticulaires, particulièrement dans les articulations des grands os, dans les membranes synoviales et dans le tissu du canal carpien. L'âge avancé lors de la première dialyse et l'ancienneté sont deux importants facteurs de risque du développement de l'amylose [12].

II. La β_2 -microglobuline

La β_2 -microglobuline est un peptide associé au domaine α_3 des antigènes de classe I (HLA-B) du complexe majeur d'histocompatibilité. Elle n'est pas codée par le complexe majeur d'histocompatibilité. Il s'agit d'une chaîne légère dont le poids moléculaire est de 11800 Daltons ; celle-ci est codée par un gène localisé sur le chromosome 15. Elle est présente dans toutes les cellules de l'organisme. Son métabolisme est exclusivement rénal [13].

Une éventuelle association entre l'amylose et le phénotype HLA B27 aurait été notée [8].

Les dépôts amyloïdes contiennent également en petite quantité des chaînes de globines (14000 Daltons), des chaînes Kappa et Lambda (20000 Daltons), de l' α_2 macroglobuline, du composant P (présent dans toutes les formes d'amylose), des antiprotéases ainsi que des protéoglycanes [14].

L'alpha-2 macroglobuline pourrait ,par son activité antiprotéase , protéger la β_2 - microglobuline d'une digestion protéolytique ,favorisant son accumulation sous forme intacte et la formation de fibrilles amyloïdes [1]

On a retrouvé récemment la présence d'une apolipoprotéine E et une α 1-antichymotrypsine dans les dépôts amyloïdes .L'allèle epsilon 2 du gène de l'apolipoprotéine E pourrait être ajouté aux facteurs de risque déjà connus [16].

Les fibrilles amyloïdes se déposent électivement au niveau de l'appareil locomoteur :disques intervertébraux , bourses , tendons , synoviales et os . Les dépôts massifs extra-squelettiques sont rares.

III. Pathogénie de l'amylose

Le mécanisme en est le dépôt de fibrilles de β_2 - microglobuline au voisinage des surfaces articulaires ,notamment dans les têtes fémorales et humérales .

La voie rénale étant la seule voie d'élimination métabolique de la β_2 -microglobuline ,ce type d'amylose n'est jamais observé en dehors du contexte d'urémie chronique et de dialyse .La β_2 - microglobuline s'accumule au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale chronique .L'accumulation augmente encore au cours de la dialyse ,du fait de la faible extraction dialytique de cette molécule .

Chez le sujet normal ,la β_2 - microglobuline est filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules du tube proximal où elle est dégradée en acides aminés .

Il est à noter que le taux de β_2 -microglobuline plasmatique s'élève progressivement avec l'insuffisance rénale chronique .Elle augmente encore pendant quelques années après la mise en dialyse [6] puis apparaît un état d'équilibre en fonction de la diurèse résiduelle [5] .Les sujets anuriques ont généralement des taux circulants 30 à 50 fois supérieurs à ceux du sujet sain .L'élévation du taux plasmatique peut être une condition *sine qua non* ,mais pas une condition suffisante ,pour induire l'accumulation des fibrilles amyloïdes de type β_2 -microglobuline .

On imagine volontiers le rôle d'autres facteurs favorisants ,d'origine systémique ou locale .La prédilection des dépôts amyloïdes pour les structures articulaires suggère fortement l'intervention de facteurs locaux.

Les premières analyses biochimiques des fibrilles amyloïdes de β_2 -microglobuline avaient révélé uniquement la présence de la molécule entière .Des analyses récentes suggèrent la possibilité qu'une protéolyse limitée existe et qu'elle soit même une condition nécessaire pour la formation des fibrilles ,comme cela a été montré pour d'autres types d'amylose .On se pose donc la question de savoir si c'est la molécule intacte ou modifiée de β_2 -microglobuline qui contribue à la destruction de l'os et de l'articulation [20].

De récentes études histologiques ont montré l'accumulation de monocytes et de macrophages autour des dépôts d'amylose ;la cause de l'infiltration de ces cellules inflammatoires à cet endroit n'est pas connue [21] .

Il a été découvert une nouvelle modification de la β_2 -microglobuline par la réaction de Maillard : les AGEs (Advanced Glycation End products) . L'interaction entre la β_2 -microglobuline modifiée et les monocytes et les macrophages situés autour des dépôts amyloïdiens pourrait donner une partie de l'explication de la destruction de l'os et des articulations . La β_2 -microglobuline modifiée par les AGEs est présente dans les dépôts d'amylose . Les AGEs induisent le chimiotactisme des monocytes qui attirent les AGEs de la circulation et viennent s'accumuler sur les récepteurs situés sur les monocytes et les macrophages (RAGE) . Les AGEs , en interaction avec les récepteurs , vont alors aller stimuler la sécrétion in situ de cytokines par les macrophages . Ces cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) vont activer les ostéoclastes, conduisant à la résorption osseuse . Elles vont également stimuler les cellules synoviales menant à la dégradation de la matrice . Ce phénomène a été observé grâce à la scintigraphie réalisée avec de la β_2 microglobuline marquée à l'Iode 131 [18] .

IV. Manifestations cliniques

Les complications ostéo-articulaires touchent plus de 60 % des patients dialysés depuis au moins 10 ans , sources de douleurs et de qualité de vie altérée.

Les étiologies , multiples et intriquées , sont dominées par l'ostéodystrophie rénale et l'amylose.

IV.1. L'ostéodystrophie rénale

Elle touche constamment , à différents degrés , tous les patients traités par dialyse de suppléance .

Cette atteinte osseuse revêt quatre formes principales :

- l'hyperparathyroïdie
- l'ostéomalacie aluminique
- l'ostéopathie adynamique
- les atteintes micro cristallines sous forme de lithiases d'oxalates de calcium , de phosphates de calcium , de phosphates ammoniacomagnésiens , d'acide urique, d'urate et de cystine [19] .

IV.2. L'amylose à β_2 - microglobuline

Elle est spécifique au patient dialysé et encore incomplètement maîtrisée.

Le tropisme tendineux de cette amylose explique la grande fréquence du syndrome du canal carpien , des ténosynovites des doigts et des tendons de l'épaule .Les lésions peuvent aboutir à la rupture des fibres tendineuses (doigts , Achille) .

Les dépôts synoviaux expliquent nombre de complications articulaires :

- arthralgies chroniques avec épanchement
- tableau de polyarthrite avec syndrome du canal carpien
- brève raideur matinale
- atteinte abarticulaire des doigts
- gonflement articulaire chronique

- épanchement synovial d'origine mécanique
- arthropathies destructrices des grosses articulations

Les dépôts intra-osseux concernent l'endoste et le périoste et peuvent entraîner des fractures des os longs (col fémoral) .

L'amylose explique en partie *les lésions disco-vertébrales* destructrices du dialysé .

L'amylose a donc un tropisme ostéo-articulaire particulier .Cependant, elle a aussi été retrouvée dans des localisations viscérales ,digestives , pancréatiques ,cardiaques ,rénales ,pulmonaires ,spléniques ,thyroïdiennes ou cutanées .Les dépôts y sont en général peu abondants et inconstants ,essentiellement vasculaires [23] .

IV.2.1. Le syndrome du canal carpien est le plus anciennement connu .

Il voit son incidence augmenter avec la durée de la dialyse : 25 % à 5 ans, 80 % après 10 ans .

Il débute souvent du coté de la fistule mais devient bilatéral chez 50 % des patients .

Le syndrome du canal carpien n'est pas un critère diagnostic d'arthropathie ou d'amylose à β_2 - microglobuline à lui seul, particulièrement pour les dialysés de moins de 15 ans [9] .

IV.2.1.1. Signes fonctionnels

Les dialysés se plaignent de paresthésies douloureuses des doigts qui s'exacerbent de manière caractéristique la nuit ou au cours des séances de dialyse .Les paresthésies siègent dans le territoire médian (les quatre premiers doigts et respectant toujours le cinquième) .

La majorité des malades a un engourdissement matinal avec impression désagréable de gonflement et une difficulté de mobilisation .Il existe rarement une ischémie aiguë avec « vol vasculaire ».

IV.2.1.2.Signes physiques

Le syndrome du canal carpien est dû à un épaissement granuleux des tendons fléchisseurs des doigts et de leur synoviale due à des dépôts amyloïdes .

L'examen est superposable à l'examen du syndrome du canal carpien classique mais les manoeuvres de Tinel et de Phalen sont positives .

Des signes de gravité sont fréquemment rencontrés : amyotrophie sévère des muscles de la loge thénar et interosseux , parésie des muscles thénariens externes .

IV.2.1.3.Electromyogramme

Il confirme le diagnostic du syndrome du canal carpien par l'atteinte du nerf médian .On retrouve également une atteinte neurogène des muscles thénariens ainsi qu'une altération des latences distales motrices et sensibles .

IV.2.1.4.Traitement

La chirurgie est le plus souvent nécessaire . Elle ne se limite pas à la simple section du ligament annulaire du carpe mais doit comporter un temps de synovectomie .La synoviale est toujours pathologique , hypertrophiée au niveau des parois ou des gaines tendineuses des fléchisseurs .Dans 70 % des cas , la recherche d'amylose est positive .Les résultats chirurgicaux sont bons sur les paresthésies mais médiocres sur les déficits .Le taux de récurrence postopératoire (5 à 10 %) s'explique par la poursuite des dépôts amyloïdes . Une réintervention est souvent décevante .

IV.2.2. L'épaule du dialysé

Les douleurs scapulaires sont fréquentes , rythmées par les séances d'hémodialyse , rapidement nocturnes .Elles s'associent à des degrés divers d'impotence fonctionnelle .Ces douleurs intenses , difficiles à calmer , sont une cause fréquente d'insomnie et peuvent entraîner une dépression réactionnelle chez le vieux dialysé .

A l'examen , on note souvent une douleur élective à la pression du trajet du nerf sus-épineux ou du tendon du long biceps. La rupture de la coiffe des rotateurs n'est pas exceptionnelle.

L'imagerie par résonance magnétique identifie les deux principales causes de douleurs :

- des dépôts amyloïdes responsables d'une augmentation de volume de la coiffe des rotateurs
- une synovite gléno-humérale et/ou une bursite sous acromio-deltoidienne

IV.2.3. Les dépôts amyloïdes intra-osseux

Ils se traduisent par la formation de géodes qui siègent dans les os du carpe , le col anatomique et la tête de l'humérus , dans la région péri-acétabulaire, sur la tête et le col du fémur, sur les condyles fémoraux, sur les plateaux tibiaux et plus exceptionnellement sur l'astragale et sur le calcaneum.

Ces géodes , cerclées d'un fin liseré , peuvent facilement échapper à un examen superficiel ou sur des clichés de qualité médiocre. Les géodes de l'extrémité supérieure de l'humérus et du carpe sont fréquemment associées aux douleurs scapulaires et au syndrome du canal carpien .

Les géodes qui se développent dans des zones portantes peuvent entraîner des fractures pathologiques : effondrement du toit du cotyle ,enfouissement du plateau tibial. Ces complications nécessitent des interventions orthopédiques et la mise en place de prothèses. En cours d'intervention, le contenu des géodes peut être prélevé ,ce qui permet de confirmer la nature amyloïde des dépôts .

IV.2.4. Le rachis du dialysé

La localisation la plus redoutable est la spondylarthropathie (décrite pour la première fois en 1986) ,c'est à dire le dépôt de substance amyloïde dans les vertèbres cervicales et dans les disques intervertébraux .Ces lésions peuvent conduire à un glissement vertébral avec compression de la moelle épinière , qui peut exiger une intervention neurochirurgicale de consolidation du rachis cervical .La destruction progressive du disque intervertébral donne un aspect de pseudo-spondylodiscite caractéristique avec formation d'un bloc vertébral.

L'érosion du corps vertébral par des dépôts amyloïdes très abondants peut être la cause de tassements vertébraux . Ces lésions ,moins fréquentes que l'atteinte osseuse et articulaire des membres et du bassin ,se traduisent par des douleurs rachidiennes segmentaires ,accompagnées parfois d'une irradiation radiculaire .

V. Diagnostic

Pour les patients ,le diagnostic de l'amylose est important afin d'exclure d'autres causes qui pourraient être traitées ,pour prévenir d'éventuelles complications vitales et même envisager une transplantation.

V.1.L'anomalie radiologique

La plus caractéristique est l'existence de géodes sous-chondrales expansives soit purement lytiques ,soit cernées d'une mince bande d'ostéocondensation .

Ces géodes siègent en regard des insertions scapulo-synoviales .Elles sont fréquentes au niveau des poignets et des carpes, des épaules, des hanches et des genoux .

V.2.Les anomalies de signal à l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) sont relativement spécifiques de l'amylose :signal intermédiaire en T1 et hyposignal en T2 , ce qui les oppose aux lésions inflammatoires ou aux tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie secondaire.

L'IRM est utilisée pour mettre en évidence des localisations du rachis cervical ainsi que pour l'étude de la coiffe des rotateurs de l'épaule .

V.3.L'échographie tendineuse (pour l'épaule) et synoviale (pour la hanche) permet d'apprécier l'évolution longitudinale des dépôts amyloïdes au niveau des parties molles .On retrouve une augmentation de l'épaisseur de la capsule articulaire de la hanche et une augmentation de l'épaisseur du tendon sous-épineux [17] .

Mais cette méthode non invasive n'est pas spécifique de l'amylose à β_2 -microglobuline (puisqu'on retrouve des faux positifs :tendinites, synovites, épanchements ainsi que toutes les formes d'amylose) et les résultats dépendent de l'expérience de l'examineur .

V.4.Scintigraphie

Deux techniques de scintigraphie basées sur l'injection de protéines marquées apparaissent comme des méthodes diagnostiques sensibles et spécifiques .

V.4.1. Scintigraphie du composant P marqué par de l'Iode 123

La fixation est articulaire et non viscérale ;la sensibilité de cette méthode est donc bonne.

Par contre, la fixation n'est jamais retrouvée sur le rachis cervical et elle est peu importante en regard des canaux carpiens .La spécificité est moins bonne car la fixation apparaît sur l'articulation des doigts, où il n'y a pas d'amylose [11] .

V.4.2. Scintigraphie avec de la β_2 - microglobuline marquée à l'Iode 131

La β_2 - microglobuline étant la protéine précurseur de l'amylose , son marquage à l'Iode 131 permet de repérer des sites de fixation de l'amylose.

On retrouve une fixation bilatérale importante au niveau de l'articulation coxo-fémorale ,des épaules et des genoux .Par contre , une moindre fixation est retrouvée dans les mains ,les coudes et les pieds .

La β_2 - microglobuline marquée se fixe donc sur les cellules entourant les dépôts amyloïdes .

C'est la méthode la moins invasive ,la plus spécifique et avec la plus haute sensibilité [15] .

V.5.Histomorphologie

En microscopie optique ,les colorations utilisées (hématoxyline éosine, cristal violet, thioflavine T et rouge congo) donnent une réponse positive

En microscopie électronique, on trouve un aspect caractéristique des fibres d'amylose .

L'immunofluorescence est positive avec des sérums spécifiques anti - β_2 -microglobuline .

Des prélèvements biopsiques ou peropératoires confirment la nature amyloïde des lésions [22] .

VI. Traitement de l'amylose

VI.1. Traitement médical

Il est en grande partie symptomatique .

- Les antalgiques périphériques peuvent être essayés initialement .
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont inconstamment efficaces. De plus ,leur utilisation ,ainsi que celle de corticoïdes en infiltrations intra - et péri-articulaires ,est limitée par le risque d'ulcère gastrique (pour les AINS) et d'infection (pour les corticoïdes) .
- La Colchicine entraîne des complications neuromusculaires ainsi qu'une mauvaise tolérance gastrique .
- La PREDNISONNE (glucocorticoïde) ,à la dose de 0,1 mg/kg /jour a été étudiée ,montrant une amélioration spectaculaire de la douleur en 2 à 20 jours des polyarthropathies sévères résistantes aux autres traitements [2].Elle est également efficace en ce qui concerne le syndrome du canal carpien ;par contre ,dès que les doses sont diminuées ,on constate une reprise immédiate des douleurs .

VI.2.Traitement chirurgical

Dans le cas d'un syndrome du canal carpien ,d'une arthropathie destructrice ou d'une lésion osseuse menaçante ,la chirurgie orthopédique est la seule solution quand apparaissent des douleurs ou un déficit neurologique .La chirurgie peut se faire sous arthroscopie :synovectomie, bursectomie ,grattage-remplissage de kystes , exérèse de tendons .

VI.3.Transplantation rénale

La transplantation rénale réussie est le traitement le plus efficace dans le traitement de l'amylose (grâce à la corticothérapie) .La douleur est améliorée ,on note le plus souvent la disparition rapide des arthralgies ainsi qu'un arrêt de la progression des géodes .Par contre ,il existe une persistance des images radiologiques (les lésions ostéo-articulaires destructrices n'étant pas réversibles) ,des dépôts amyloïdes ainsi qu'un taux sérique de β_2 - microglobuline augmenté .

VI.4.Changement du type de membrane de dialyse

Il n'existe pas de certitude quant aux modalités de dialyse sur la prévalence et la progression de l'amylose à β_2 - microglobuline .

On retrouve moins de signes radiologiques chez les dialysés ayant une membrane de polyacrylonitrile (AN69) que chez ceux ayant une membrane en cuprophane .

On ne retrouve pas de différence dans la production quotidienne de β_2 - microglobuline entre les membranes en cuprophane ,polyacrylonitrile ou polysulfone .

Les membranes synthétiques épurent la β_2 - microglobuline par diffusion et adsorption ,contrairement à la membrane en cuprophane .

Les taux pré-dialytiques de β_2 -microglobuline sont moins élevés chez les dialysés avec une membrane en polysulfone que chez ceux qui ont une membrane en cuprophane mais il faut tenir compte de l'âge et de la diurèse résiduelle [24].

D'autres auteurs [4] pensent qu'actuellement, le choix de la membrane de dialyse est crucial pour l'apparition de l'amylose des dialysés. Par contre, une fois que l'amylose est installée, ni l'hémofiltration, ni la dialyse avec des membranes à haut flux, ni la transplantation rénale ne peuvent arrêter la maladie.

Seules les membranes de polyacrylonitrile AN69 (membrane synthétique) ou de polysulfone auraient un effet prophylactique.

D'autres membranes récentes induiraient une protection similaire. Ces membranes « biocompatibles » activeraient moins le complément et permettraient une soustraction augmentée de β_2 -microglobuline. L'apparition de ces nouvelles membranes poserait un problème puisque leur utilisation exposerait les patients à des risques accrus dus à la contamination bactérienne du dialysat ; en effet, le transfert transmembranaire des endotoxines serait facilité par un coefficient de tamisage plus élevé. Or, les endotoxines sont les agents d'activation macrophagique les plus puissants. Leurs effets néfastes (production accrue de cytokines par les macrophages) pourraient donc l'emporter sur les avantages attendus par les membranes synthétiques, d'où l'importance d'utiliser un dialysat ultrapur.

VI.5. Hémofiltration et hémodiafiltration

Ces deux techniques donneraient de meilleurs résultats que l'hémodialyse avec des membranes hautement perméables [10].

CHAPITRE II

ETUDE STATISTIQUE ET RESULTATS
COMMENTES

CHAPITRE II

Etude statistique et résultats commentés

I. Etude statistique

Cette étude statistique porte sur les deux populations de dialysés de 1989 et de 1999 .Elle permet de comparer et de mettre en évidence les patients atteints d'amylose dans les deux populations (qui sont des populations prises à un moment donné de l'année) .

La population de 1989 comporte 72 patients au total parmi lesquels on a retrouvé 8 patients présentant une atteinte amyloïdienne évidente soit 11,1% de la population globale (4 femmes et 4 hommes) .

La population de 1999 comporte 98 patients parmi lesquels 11 patients atteints d'amylose soit 11,2 % de la population globale (7 femmes et 4 hommes) .

Les tableaux suivants résument l'âge ,le sexe ,l'ancienneté en dialyse ,la néphropathie initiale ,la pathologie osseuse associée ainsi que les critères cliniques , radiologiques et anatomopathologiques qui ont permis de porter le diagnostic d'amylose .

DIALYSES DE 1989 -TABLEAU N°1

INITIALES SEXE	AGE	ANCIENNETE EN DIALYSE	PATHOLOGIE INITIALE	MODE DE DIALYSE	COTE DE LA FISTULE	PATHOLOGIE OSSEUSE ASSOCIEE	CRITERES DIAGNOSTICS DE L'AMYLOSE
J.D FEMININ	63	13 ans	Néphropathie glomérulaire chronique	Hémodialyse	FAV gauche	Intoxication aluminique	1987 :cure chirurgicale syndrome du canal carpien droit 1988 :cure chirurgicale syndrome du canal carpien gauche 1989 :fracture de la tête humérale droite
G.B. FEMININ	63	14 ans	Néphropathie hypertensive	Hémodialyse	FAV gauche	NON	1979:hémarthrose spontanée de l'épaule droite 1985:arthralgies de l'épaule droite 1986 :cervicalgies associées à des douleurs des 2 épaules .A la RX=ostéochondrolyse de C5-C6 et C6-C7 1987 :douleur du poignet gauche.EMG normal 1988 :diagnostic de mains amyloïdes
G.T. MASCULIN	56	16 ans	Néphropathie glomérulaire chronique	Hémodialyse	FAV gauche	Intoxication aluminique	1978 :érosion de la tête de la 3 ^e phalange du 3 ^e métacarpien droit 1980:arthralgies de l'épaule gauche-sub-luxation acromio-claviculaire droite 1985 :lésion lytique du col fémoral droit=prothèse clou-plaque en 1986 1985 :périarthrite de l'épaule gauche avec zones d'ostéolyse au niveau des 2 clavicules 1987 :intervention du canal carpien gauche avec diagnostic d'une amylose à β 2-microglobuline par immunohistochimie
D.C. FEMININ	41	12 ans	Néphrite interstitielle chronique indéterminée	Hémodialyse	FAV gauche	Hyperparathyroïd	1980 :fractures spontanées des côtes

DIALYSES DE 1989-TABLEAU N°2

INITIALES SEXE	AGE	ANCIENNETE EN DIALYSE	PATHOLOGIE INITIALE	MODE DE DIALYSE	COTE DE LA FISTULE	PATHOLOGIE OSSEUSE ASSOCIEE	CRITERES DIAGNOSTICS DE L'AMYLOSE
C.B. MASCULIN	74	13 ans	Néphropathie glomérulaire chronique	Hémodialyse	FAV gauche	NON	1982:arthralgies de l'épaule droite hémarthrose de l'épaule gauche 1985 :diagnostic d'amylose 1988 :canal lombaire étroit lié à l'amylose Janv. 1989 :cure chirurgicale du canal carpien gauche Mars 1989 :cure chirurgicale du canal carpien droit
F.V. MASCULIN	68	12 ans	Néphropathie hypertensive	Hémodialyse	FAV gauche	Intoxication aluminique	1985 :cure chirurgicale du canal carpien droit 1985 :bloc vertébral C3-C4 +radiculalgies cervicales C6 1985 :fracture de fatigue du col fémoral gauche.Diagnostic histologique d'amylose 1986 :ostéonécrose de la tête fémorale droite 1988 :cure chirurgicale du canal carpien gauche
P.B. FEMININ	64	14 ans	Polykystose rénale	Hémodialyse	FAV droite	Hyperparathyroïd	1985:douleurs des ceintures ,hanche et épaules droites 1989 : cure chirurgicale du canal carpien bilatéral.Diagnostic d'amylose
P.B. MASCULIN	40	20 ans	Néphropathie glomérulaire chronique	Hémodialyse	FAV gauche	Hyperparathyroïd	1985:arthralgies de l'épaule gauche

DIALYSES DE 1999-TABLEAU N°1

INITIALES SEXE	AGE	ANCIENNETE EN DIALYSE	PATHOLOGIE INITIALE	MODE DE DIALYSE	COTE DE LA FISTULE	PATHOLOGIE OSSEUSE ASSOCIEE	CRITERES DIAGNOSTICS DE L'AMYLOSE
L.B. FEMININ	66	18 ans	Glomérulonéphrite Diffuse Proliférative	Hémodialyse	FAV gauche	NON	1992 :syndrome du défilé cervico-brachial 1995 :canal carpien bilatéral sensitivo-moteur
D.C. FEMININ	51	22 ans	Néphrite Interstitielle Chronique Indéterminée	Hémodialyse	FAV gauche	Hyperparathyroïde	1980: fractures spontanées des côtes 1998 :canal carpien droit 1999 :canal carpien gauche débutant
M-L.D. FEMININ	76	6 ans	Néphropathie Glomérulaire	Hémodialyse	KT de Canaud	NON	1995 :paresthésies des mains et des pieds évocateurs d'amylose 1997 :discopathie S1 et disthésis S1
M-H.G-M. FEMININ	39	20 ans	Néphropathie Interstitielle Chronique	Hémodialyse	FAV droite	NON	1998 :canal carpien droit RX des poignets :quelques petites géodes touchant le scaphoïde et le grand os en faveur d'une amylose débutante
F.G. FEMININ	81	15 ans	Glomérulonéphrite Chronique avec reins de petite taille	Hémodialyse	FAV gauche	NON	1996 :RX des poignets :géodes des os du carpe cure chirurgicale du canal carpien gauche 1997 :cure chirurgicale du canal carpien droit 1998 :aspect géodique du carpe en faveur d'une amylose

DIALYSES DE 1999-TABLEAU N°2

INITIALES SEXE	AGE	ANCIENNETE EN DIALYSE	PATHOLOGIE INITIALE	MODE DE DIALYSE	COTE DE LA FISTULE	PATHOLOGIE OSSEUSE ASSOCIEE	CRITERES DIAGNOSTICS DE L'AMYLOSE
J.M.P. MASCULIN	62	21 ans	Atrophie rénale bilatérale idiopathique	Hémodialyse	FAV gauche	NON	1997 :canal carpien gauche 1999 :coxarthrose droite Anapath du liquide intra-articulaire :synoviale hémopigmentée avec plusieurs foyers amyloïdes
C.V. FEMININ	54	13 ans	Atteinte rénale lupique	Hémodialyse	FAV gauche	Hyperparathyroïd	1996 :cure chirurgicale sur canal carpien bilatéral
F.V. MASCULIN	78	22 ans	Néphropathie hypertensive	Hémodialyse	FAV gauche	Hyperparathyroïd + intoxication aluminique	1985 :traitement chirurgical du canal carpien droit + bloc vertébral C3C4 + radiculalgies cervicales C6 1986 :fracture de fatigue du col fémoral gauche ostéosynthésée + ostéonécrose de la tête fémorale droite (PTH en 1990) 1987 :traitement chirurgical du canal carpien gauche 1990 :RX : géodes tête humérale droite dues à l'amylose +ostéodystrophie 1993 :fracture spontanée du gros orteil droit 1998 :RX :petites géodes osseuses des os des pieds et du genou droit 1999 :douleurs du genou gauche dues à l'arthropathie amyloïdienne

DIALYSES DE 1999-TABLEAU N°3

INITIALES SEXE	AGE	ANCIENNETE EN DIALYSE	PATHOLOGIE INITIALE	MODE DE DIALYSE	COTE DE LA FISTULE	PATHOLOGIE OSSEUSE ASSOCIEE	CRITERES DIAGNOSTICS DE L'AMYLOSE
M.R. MASCULIN	53	14 ans	Néphropathie Glomérulaire	Hémodialyse	FAV gauche	NON	1999:EMG:compression du nerf médian droit au niveau du canal carpien dans une forme sensitivo-motrice relativement marquée, secondaire à une amylose
J.B. MASCULIN	64	9 ans	Polykystose rénale	Hémodialyse	KT de Canaud	NON	1999:RX:image lacunaire de la tête humérale gauche images lacunaires au niveau du scaphoïde et du grand os gauche pouvant être en rapport avec une amylose
M.W. FEMININ	75	17 ans	Néphrite tubulo- interstitielle inclassable	Hémodialyse	FAV gauche	Hyperparathyroïde	1991 :gonalgie droite avec aspect lacunaire de la portion externe du plateau tibial droit .Diagnostic d'amylose confirmé par l'IRM en 1992 1993 :cure chirurgicale du canal carpien droit 1994 :fracture spontanée de la tête fémorale gauche ;dépôts d'amylose à l'anapath . 1995 :aspect de fissuration du col fémoral droit (à la scintigraphie) 1996 : fracture spontanée de l'extrémité inférieure du péroné gauche 1999 :lésions amyloïdes bilatérales des os des poignets ;à la RX, lacunes et géodes au niveau du radius et du semi-lunaire

II. Résultats commentés

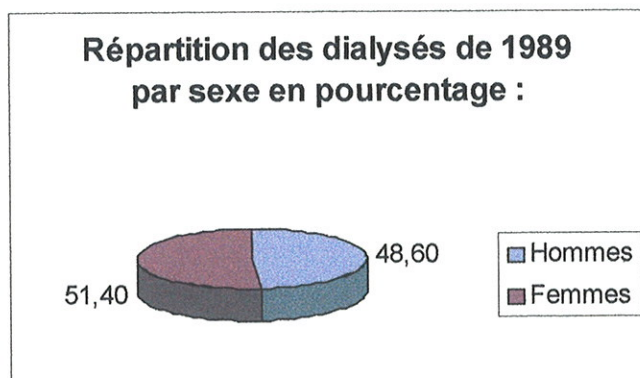
Les résultats suivants reprennent les tableaux et analysent et comparent les deux populations .

II.1. Dialysés de 1989

II.1.1. Population globale

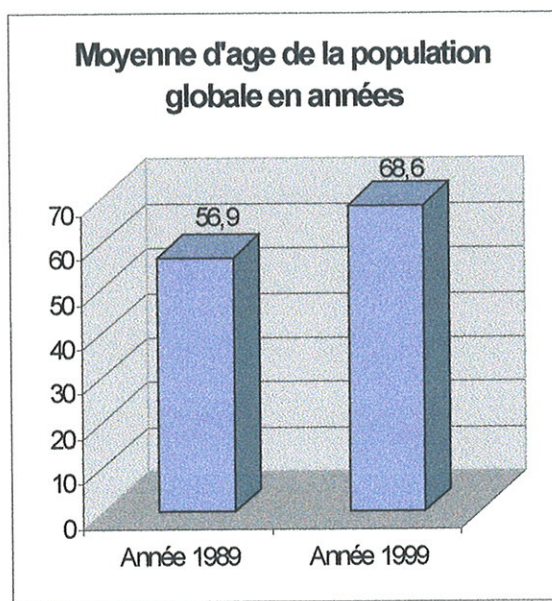
La population des dialysés de 1989 comporte 72 patients (37 femmes et 35 hommes) soit 51,4 %de femmes et 48,6 % d'hommes .

Sur les 72 patients , il y en a 3 sur lesquels on n'a pu retrouver aucun renseignement .

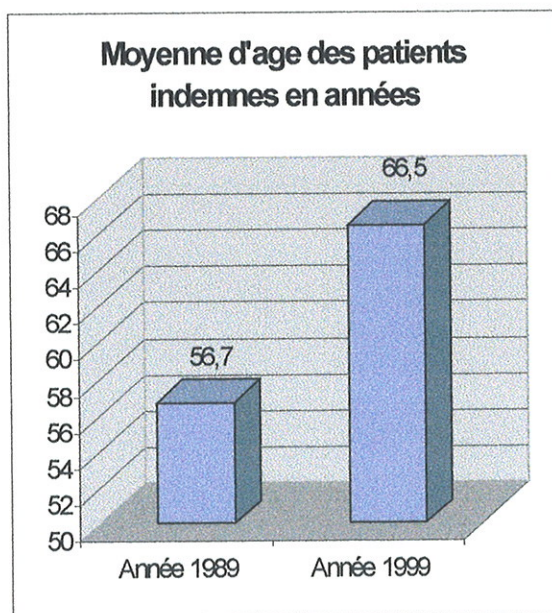


Sur cette même population , 45 patients sont décédés actuellement ;27 patients sont encore en vie en 1999 : 10 ont été transplantés et 17 sont encore en hémodialyse (en ayant été transplantés ou non) .

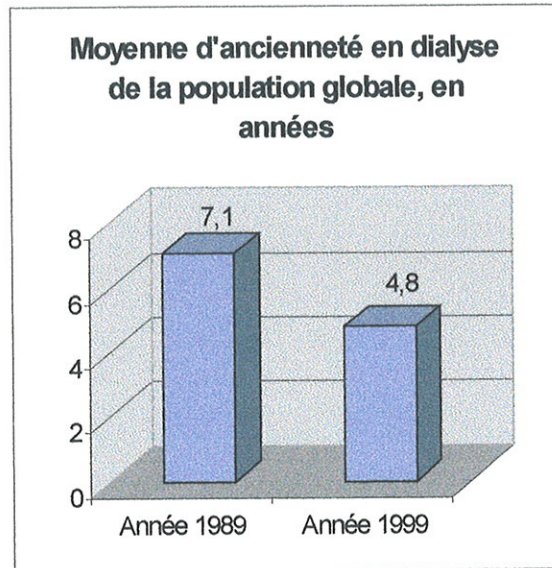
La moyenne d'âge de la population globale est de 56,9 ans ,avec des valeurs extrêmes allant de 19 à 85 ans .



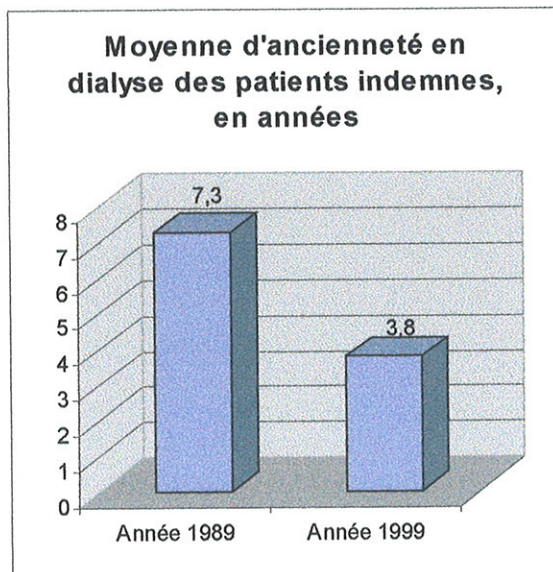
La moyenne d'âge des patients indemnes d'amylose est de 56,7 ans ,c'est à dire sensiblement la même que la moyenne d'âge de tous les patients dialysés .



La moyenne d'ancienneté en dialyse pour tous les patients est de 7,1 ans, avec des valeurs extrêmes de 1 à 20 ans .

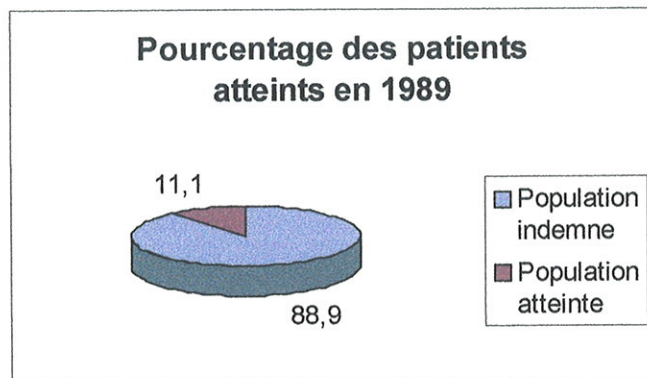


La moyenne d'ancienneté des patients indemnes est elle de 7,3 ans .



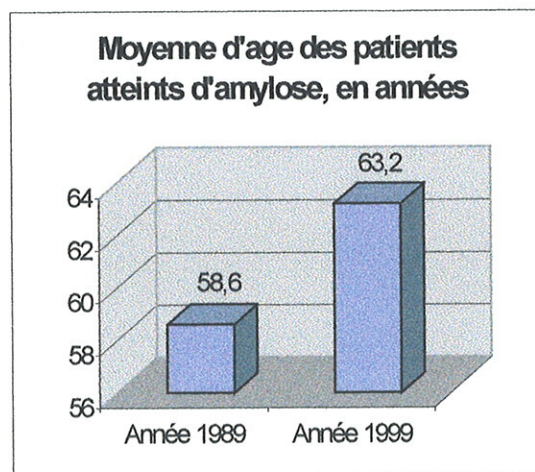
II.1.2. Population atteinte d'amylose

Sur les 72 patients hémodialysés en 1989 ,on a donc retrouvé 8 patients présentant une atteinte évidente d'amylose ,c'est à dire 11,1 % ,dont 4 femmes et 4 hommes .

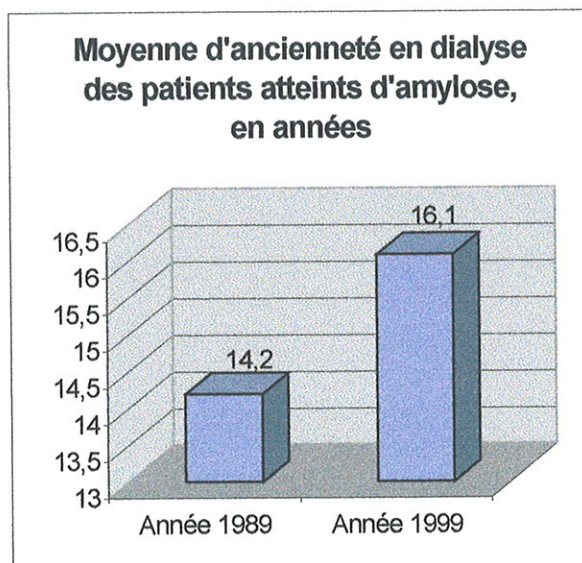


La moyenne d'âge de ces 8 patients atteints est de 58,6 ans , avec des valeurs extrêmes allant de 40 à 74 ans .

La différence d'âge par rapport aux patients indemnes est donc significative .

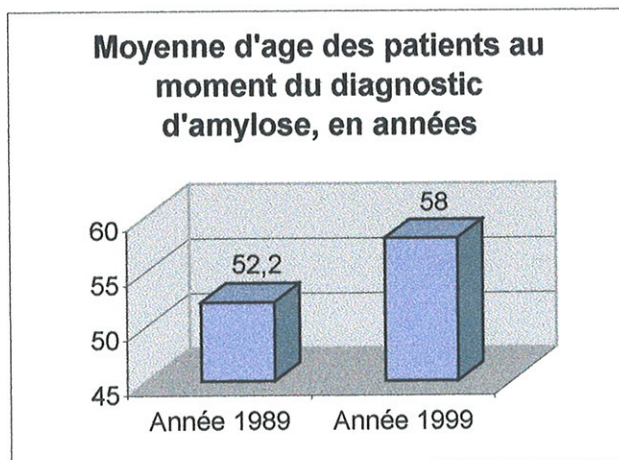


La moyenne d'ancienneté en dialyse pour les patients atteints est de 14,2 ans (valeurs extrêmes de 12 à 20) ;
on remarque donc que ces patients ont deux fois plus d'ancienneté en hémodialyse que les patients indemnes .

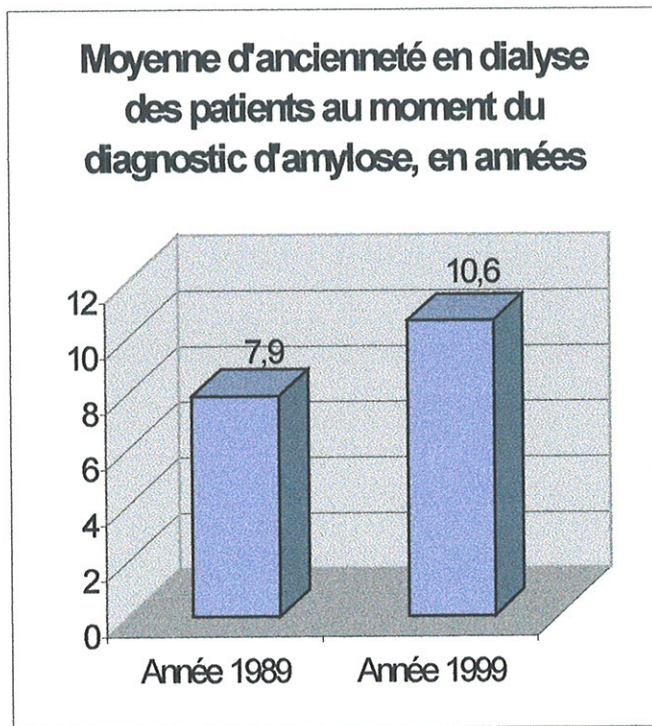


Nous nous sommes intéressés également à la moyenne d'âge et d'ancienneté en dialyse des patients au moment où le diagnostic d'amylose a été posé .

La moyenne d'âge au moment du diagnostic d'amylose des patients de 1989 est de 52,2 ans .



La moyenne d'ancienneté en dialyse au moment de la découverte de l'amylose des patients de 1999 est de 7,9 ans .



On retrouve une pathologie associée dans 6 cas sur 8 c'est à dire 75 % des cas ;sur les 6 ,3 présentent une intoxication aluminique et 3 une hyperparathyroïdie .

La néphropathie initiale des 8 patients atteints se répartit comme suit :

- 4 néphropathies glomérulaires chroniques
- 2 néphropathies hypertensives
- 1 polykystose
- 1 néphropathie interstitielle chronique

En ce qui concerne les pathologies amyloïdiennes retrouvées , on a :

- 5 syndromes du canal carpien
- 2 pathologies cervicales
- 2 fractures du col fémoral

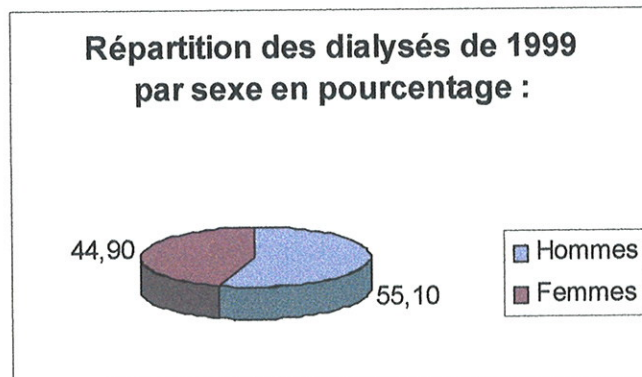
- 2 pathologies scapulaires
- 1 fracture spontanée costale
- 1 canal lombaire étroit

A noter que tous les patients ayant bénéficié d'une cure chirurgicale du canal carpien l'ont été du côté de leur fistule artério-veineuse , et dans 4 cas sur 5 , l'intervention a été bilatérale .

II.2. Dialysés de 1999

II.2.1. Population globale

La population des dialysés de 1999 comporte 98 patients dont 44 femmes (44,9 %) et 54 hommes (55,1 %) .



La moyenne d'âge des patients dialysés est de 68,6 ans , avec des valeurs extrêmes allant de 34 à 88 ans.

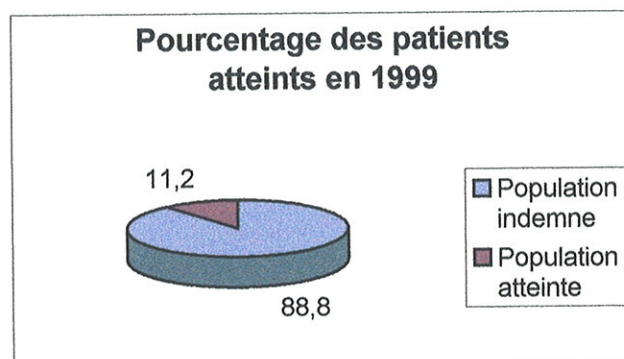
La moyenne d'âge des patients indemnes d'amylose est de 66,5 ans .

La moyenne d'ancienneté en dialyse de la population globale est de 4,8 ans avec des valeurs extrêmes allant de 1 mois à 23 ans.

La moyenne d'ancienneté des patients indemnes est de 3,8 ans .

II.2.2. Population atteinte d'amylose

Sur les 98 patients en hémodialyse en 1999 ,on a donc 11 patients atteints d'amylose c'est à dire 11,2 % dont 7 femmes et 4 hommes .



La moyenne d'âge de ces 11 patients atteints est de 63,2 ans (valeurs extrêmes de 39 à 78 ans) .

Leur moyenne d'ancienneté en dialyse est de 16,1 ans (de 6 à 22 ans), c'est à dire plus de 4 fois plus d'ancienneté que les patients indemnes .

La moyenne d'âge au moment du diagnostic d'amylose est de 58 ans .

La moyenne d'ancienneté en dialyse lors de la découverte de l'amylose est de 10,6 ans .

On peut donc conclure à une augmentation significative de la moyenne d'âge et de la moyenne d'ancienneté en dialyse lors du diagnostic d'amylose entre les patients de 1989 et 1999 .

On retrouve une pathologie associée dans 4 cas sur 11 ,dont 3 hyperparathyroïdies et une intoxication aluminique associée à une hyperparathyroïdie .

En ce qui concerne la néphropathie initiale ,on retrouve :

- 4 néphropathies glomérulaires chroniques
- 2 néphropathies interstitielles
- 1 atrophie rénale bilatérale
- 1 néphropathie tubulo-interstitielle
- 1 atteinte lupique
- 1 néphropathie hypertensive
- 1 polykystose rénale

Les pathologies amyloïdiennes retrouvées sont :

- 9 syndromes du canal carpien :
A noter que la cure chirurgicale est là aussi toujours homo latérale au coté de la fistule (sauf un) ,et bilatérale dans 5 cas .
- 4 lésions géodiques des os du carpe
- 1 discopathie sacrée
- 1 coxarthrose
- 3 fractures du col fémoral
- 2 pathologies cervicales
- 1 pathologie scapulaire
- 1 image lacunaire de la tête humérale

III. Tableaux comparatifs

Le tableaux suivants résument les différentes données de ce chapitre .

TABLEAU COMPARATIF CONCERNANT LES POPULATIONS GLOBALES DE 1989 ET 1999		
	1989	1999
Nombre de patients	72	98
Moyenne d'age de la population globale	56,9	68,6
Moyenne d'age des patients indemnes	56,7	66,5
Moyenne d'ancienneté de la population globale	7,1	4,8
Moyenne d'ancienneté des patients indemnes	7,3	3,8
Moyenne d'age de début de dialyse	50,1	76,3

TABLEAU COMPARATIF CONCERNANT LES POPULATIONS ATTEINTES DE 1989 ET 1999		
	1989	1999
Nombre de patients	8 soit 11,1 %	11 soit 11,2 %
Moyenne d'age de la population atteinte	58,6	63,2
Moyenne d'ancienneté	14,2	16,1
Moyenne d'age au moment du diagnostic	52,2	58
Moyenne d'ancienneté au moment du diagnostic	7,9	10,6
Moyenne d'age de début de dialyse	44,4	47,1

CHAPITRE III

AUTRES TYPES D'ETUDES STATISTIQUES

CHAPITRE III

Autres types d'études statistiques

Nous allons maintenant développer trois autres types d'études statistiques portant sur les populations de patients dialysés en 1989 et en 1999 .

Dans un premier temps , nous avons fait une étude longitudinale entre 1989 et 1999 en étudiant le devenir des patients hémodialysés en 1989 au point de vue de l'amylose .

Dans un second temps , en reprenant la thèse de M.BENZAKOUR [3] , nous avons étudié le devenir de 36 patients dialysés depuis plus de huit ans au Centre d'Hémodialyse du CHU de Limoges en 1986 .

Dans un troisième temps , nous avons étudié l'incidence de l'amylose chez les patients dialysés depuis plus de huit ans parmi les populations globales de 1989 et 1999 .

I. Etude longitudinale

Cette étude reprend les patients de 1989 et observe leur devenir en 1999 :

-lesquels sont encore en vie ?

-lesquels ont été transplantés ?

-lesquels ont développés une amylose pendant ces 10 ans ?

On a donc une population globale de 72 patients en 1989 .

27 de ces patients sont encore en vie en 1999 .Parmi ces 27 patients ,17 sont encore hémodialysés (soit au Centre d'Hémodialyse du CHU ,soit à l'ALURAD ou encore à domicile) et 10 ont été transplantés .

En ce qui concerne les 17 patients encore en hémodialyse ,8 patients présentent une atteinte amyloïdienne en 1999 .Parmi ces 8 patients ,seuls deux étaient déjà atteints d'amylose dix ans auparavant donc on dénombre 6 patients ayant développé une amylose (soit 40 % des patients hémodialysés) .

Par contre , parmi les 10 patients transplantés ,seuls 3 présentent une amylose en 1999 ; un seul présentait une amylose en 1989 donc deux patients ont développé une amylose en dix ans (soit 22,2 % des patients transplantés) .

Au total ,8 patients sur les 27 encore en vie en 1999 ont développé une amylose pendant ces dix ans .

Au vu de ces chiffres ,on peut donc penser que la transplantation n'évite pas l'apparition de l'amylose .

Il a été décrit que le risque de voir apparaître des arthropathies destructrices est plus grand dans un délai plus court pour les hémodialysés des tranches d'âge les plus élevées [7] .

Ceci est confirmé par cette étude :en effet ,la moyenne d'âge de 1999 des 8 patients ayant développé une amylose est de 59,6 ans .

Par contre ,la moyenne d'âge de 1999 des 16 patients indemnes d'amylose est de 49 ans .

D'autre part ,la moyenne d'ancienneté en dialyse en 1999 des 8 patients ayant développé une amylose est de 16 ans .

La moyenne d'ancienneté des 16 patients indemnes est de 13,6 ans .

II. Devenir en 1999 des patients dialysés depuis plus de huit ans en 1986

Dans sa thèse [3] ,M.BENZAKOUR a étudié l'incidence de l'amylose sur les patients dialysés depuis plus de huit ans au Centre d'Hémodialyse du CHU de Limoges .

36 patients étaient donc dialysés depuis plus de huit ans en 1986 .Sur ces 36 patients ,10 présentaient une atteinte amyloïdienne en 1986 .

Nous avons étudié leur devenir en 1999.

Seuls 35 patients ont pu être identifiés :

-18 sont décédés (soit 51,4 %)

-10 sont encore hémodialysés (soit 28,6 %)

-7 ont été transplantés (soit 20 %)

En reprenant les 10 patients atteints d'amylose en 1986 :

-5 sont décédés (soit 50 %)

Les causes de décès sont :2 suites d'accidents vasculaires cérébraux ,2 suites d'infarctus mésentérique et 1 suite de fracture du col fémoral

-3 sont encore hémodialysés (soit 30 %)

-2 ont été transplantés (soit 20 %)

La transplantation rénale ne guérit pas l'atteinte amyloïdienne mais , grâce à la corticothérapie , permet une meilleure qualité de vie , particulièrement en ce qui concerne les douleurs .

On peut donc dire que le fait d'être atteint d'une amylose ne modifie en rien la survie et le devenir à long terme des patients .

III.Dialysés depuis plus de huit ans dans les populations globales de 1989 et 1999

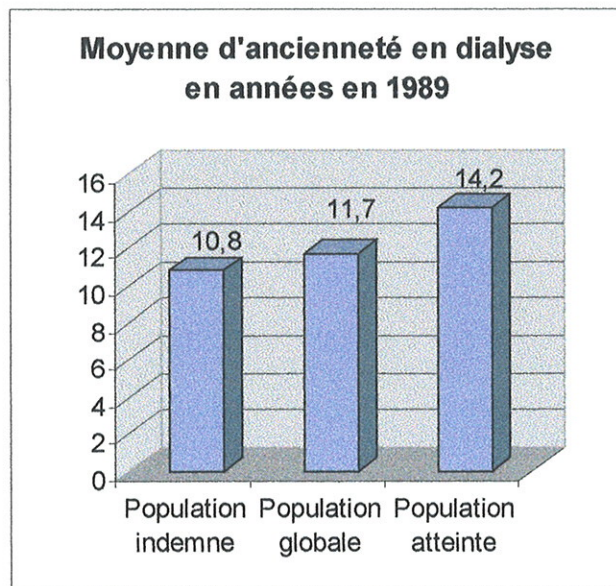
En nous inspirant de la thèse de M.BENZAKOUR [3] qui reprenait les patients dialysés depuis plus de huit ans à une date donnée , nous avons fait de même en 1989 et en 1999 .

III.1. Dialysés depuis plus de huit ans en 1989

29 patients sur les 72 patients de 1989 sont dialysés depuis plus de huit ans (15 hommes et 14 femmes) , soit 40,2 % .

8 patients présentent une pathologie amyloïdienne c'est à dire la totalité des patients du chapitre II .

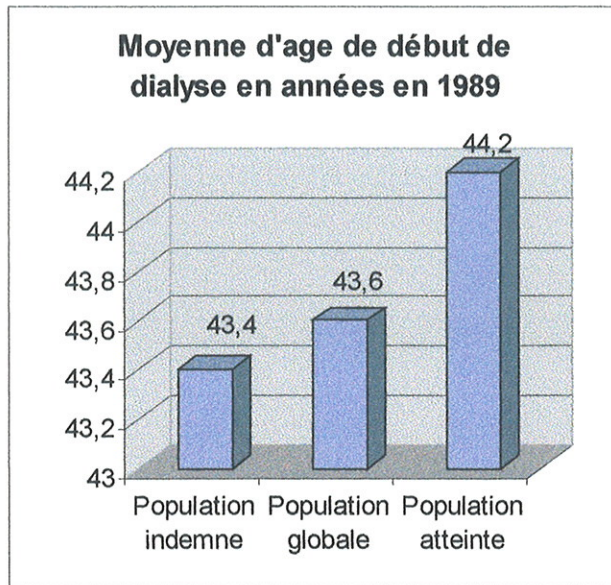
La moyenne d'ancienneté en dialyse des patients indemnes est de 10,8 ans.
La moyenne d'ancienneté en dialyse des patients dialysés depuis plus de huit ans est de 11,7 ans ,avec des valeurs extrêmes de 8 à 20 ans .
Par contre , la moyenne d'ancienneté en dialyse des patients atteints d'amylose est de 14,2 ans (avec des valeurs extrêmes allant de 12 à 20 ans).



La moyenne d'âge de début de dialyse des patients indemnes est de 43,4 ans.

La moyenne d'âge de début de dialyse de la population globale est de 43,6 ans (valeurs extrêmes de 11 à 76 ans).

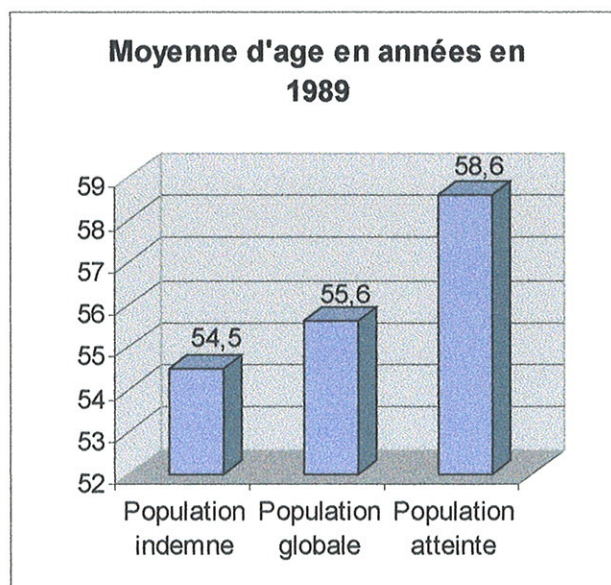
La moyenne d'âge de début de dialyse des patients atteints d'amylose est de 44,2 ans (valeurs extrêmes de 29 à 61 ans) .



La moyenne d'âge des patients indemnes d'amylose est de 54,5 ans .

La moyenne d'âge de la population globale est de 55,6 ans ,avec des valeurs extrêmes allant de 29 à 85 ans .

La moyenne d'âge des patients atteints d'amylose est de 58,6 ans (valeurs extrêmes de 40 à 74 ans) .



On remarque donc que l'âge moyen des patients atteints d'amylose est plus élevé que celui des patients indemnes dialysés depuis plus de huit ans .

Il existe donc une corrélation entre l'ancienneté et l'éventualité de présenter une complication amyloïdienne .

On constate également que les patients hémodialysés au long cours ont plus de risque de voir apparaître une amylose s'ils appartiennent aux tranches d'âge les plus élevées [7] .

III.2. Dialysés depuis plus de huit ans en 1999

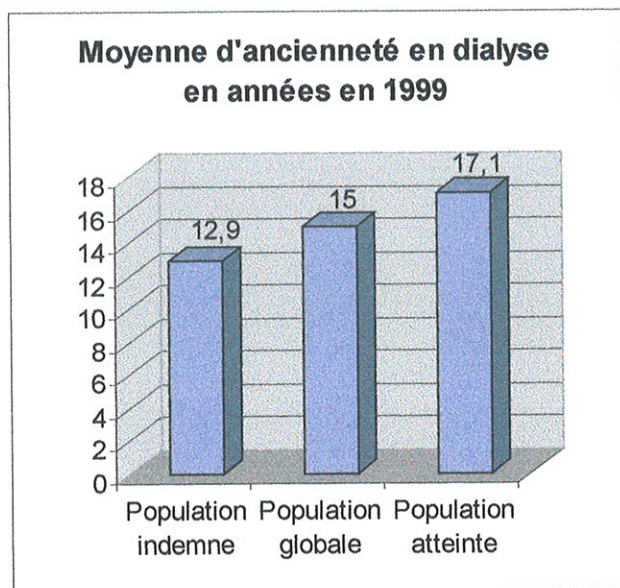
Sur les 98 patients de 1999 , on retrouve 20 patients dialysés depuis plus de huit ans (7 hommes et 13 femmes) ,soit 20,4 %.

10 patients présentent une pathologie amyloïdienne c'est à dire la quasi-totalité des patients de l'étude du chapitre I (10 patients sur 11) ;un seul patient est dialysé depuis moins de huit ans .

La moyenne d'ancienneté en dialyse des patients indemnes d'amylose est de 12,9 ans.

La moyenne d'ancienneté en dialyse des patients dialysés depuis plus de huit ans est de 15 ans ,avec des valeurs extrêmes de 8 à 23 ans .

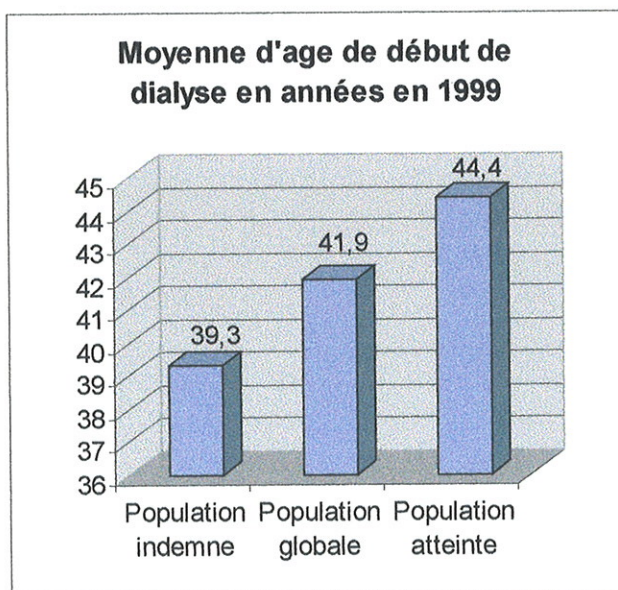
Par contre ,la moyenne d'ancienneté en dialyse des patients atteints d'amylose est de 17,1 ans (avec des valeurs extrêmes allant de 9 à 22 ans).



La moyenne d'âge de début de dialyse des patients indemnes est de 39,3 ans.

La moyenne d'âge de début de dialyse de la population globale est de 41,9 ans (valeurs extrêmes de 14 à 65 ans) .

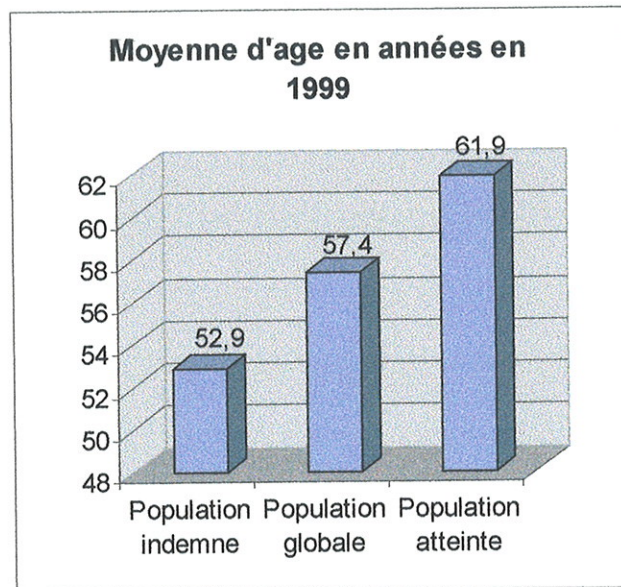
La moyenne d'âge de début de dialyse des patients atteints d'amylose est de 44,4 ans (valeurs extrêmes de 14 à 65 ans) .



La moyenne d'âge des patients indemnes d'amylose est de 52,9 ans.

La moyenne d'âge de la population globale est de 57,4 ans ,avec des valeurs extrêmes allant de 40 à 80 ans .

La moyenne d'âge des patients atteints d'amylose est de 61,9 ans (valeurs extrêmes de 38 à 80 ans) .



On remarque ici que l'âge moyen ,l'ancienneté en dialyse et l'âge de début de dialyse des patients atteints d'amylose sont plus élevés que ceux des autres patients dialysés depuis plus de huit ans ,a fortiori que ceux des patients indemnes d'amylose .

Par contre, l'âge de début de dialyse est sensiblement le même entre les patients indemnes ou atteints .

Le tableau suivant résume les données comparatives des patients dialysés depuis plus de huit ans .

TABLEAU COMPARATIF CONCERNANT LES PATIENTS DIALYSES DEPUIS PLUS DE 8 ANS

	1989	1999
Nombre de patients	29/72 soit 40,2%	20/98 soit 20,4%
Nombre de patients atteints	8	10
Moyenne d'ancienneté de la population indemne	10,8	12,9
Moyenne d'ancienneté de la population globale	11,7	15
Moyenne d'ancienneté de la population atteinte	14,2	17,1
Moyenne d'âge de début de dialyse de la population indemne	43,4	39,3
Moyenne d'âge de début de dialyse de la population globale	43,6	41,9
Moyenne d'âge de début de dialyse de la population atteinte	44,2	44,4
Moyenne d'âge de la population indemne	54,6	52,9
Moyenne d'âge de la population globale	55,6	57,4
Moyenne d'âge de la population atteinte	58,6	61,9

CHAPITRE IV

DISCUSSION

CHAPITRE IV

Discussion

Chez les patients hémodialysés au long cours, on décrit des arthropathies associées à des lésions ostéo-articulaires et à des syndromes du canal carpien .Il a été observé des dépôts de substance amyloïde au niveau de ces lésions .

Ces dépôts sont essentiellement constitués d'une protéine amyloïde :la β 2-microglobuline .

Cette protéine a un catabolisme essentiellement rénal .Elle est filtrée par le glomérule et réabsorbée au niveau du tube proximal où elle est dégradée en acides aminés .Chez les dialysés chroniques (que ce soit par hémodialyse ou par dialyse péritonéale) ,les fibrilles de β 2-microglobuline se déposent au voisinage des surfaces articulaires .

La pathogénie de l'amylose n'est pas encore bien déterminée ;il pourrait s'agir des AGEs (Advanced Glycation End products) qui entreraient dans le mécanisme d'activation des ostéoclastes par les cytokines, conduisant à la résorption osseuse .

Ces différentes études concernent les populations d'hémodialysés chroniques à une date donnée de 1989 et 1999 .

Dans ces études ,nous avons entrepris de rechercher les relations pouvant exister entre les arthropathies amyloïdiennes et les différents paramètres des patients (âge , âge de début de dialyse ,ancienneté en dialyse) .

Il apparaît que la population dialysée en 1999 est plus âgée que celle dialysée en 1989 .Il en est de même pour la population des patients indemnes d'amylose .

En ce qui concerne l'âge de début de dialyse ,les patients de 1999 commencent l'hémodialyse beaucoup plus tard qu'il y a dix ans .Cette différence est nettement significative (76,3 ans en 1999 contre 50,1 ans en 1989) .

D'autre part ,l'âge moyen des patients atteints d'amylose est également plus élevée en 1999 qu'en 1989 .

De même , l'âge de début de dialyse des patients atteints d'amylose est également plus élevé en 1999 qu'en 1989 .

Par contre ,en ce qui concerne l'ancienneté en dialyse ,la population globale avait plus d'ancienneté en dialyse en 1989 qu'en 1999 ,alors que, dans les populations atteintes ,c'est au contraire les patients de 1999 qui ont plus d'ancienneté que ceux de 1989 .

Il semble donc exister un rapport entre l'âge moyen ,l'ancienneté en dialyse, l'âge de début de dialyse et l'éventualité de faire une complication amyloïdienne .

L'incidence des patients atteints d'amylose semble stable en dix ans (environ 11% de la population globale) .

Par contre ,l'âge et l'ancienneté en dialyse des patients au moment du diagnostic d'amylose sont nettement plus élevés en 1999 qu'en 1989 .

Durant ces dix années ,on peut donc dire que l'évolution et le pronostic des patients ne sont pas "catastrophiques" :il n'y a pas plus de décès ni plus de cas d'amylose .

Toutes ces données sont confirmées dans l'étude mettant en évidence les patients dialysés depuis plus de huit ans .

Par contre , il n'existe pas de corrélation entre l'incidence des arthropathies et le sexe des patients .

On ne trouve pas non plus de relation entre le type de la néphropathie initiale et l'incidence des arthropathies amyloïdiennes ,bien qu'on retrouve une prédominance des néphropathies glomérulaires chroniques dans la série des patients de 1989 .

Les techniques de dialyse n'ont pas beaucoup évolué en dix ans ;le type de membrane semble jouer un rôle important dans l'apparition de l'amylose des dialysés .Mais, une fois l'amylose installée ,aucun type de traitement ne peut arrêter l'évolution .

On s'est aperçu que la transplantation rénale n'a pas non plus réglé le problème ;il persiste en effet des images radiologiques ,des dépôts amyloïdes ainsi qu'un taux sérique de $\beta 2$ -microglobuline augmenté .En revanche ,sur le plan clinique ,les douleurs sont améliorées ,en partie grâce à la corticothérapie entrant dans le traitement immunosuppresseur .

On peut donc conclure en disant, qu'à ce jour ,plus les patients sont âgés et ont une ancienneté importante en dialyse (notamment plus de huit ans),plus le risque de voir apparaître une arthropathie amyloïdienne est importante .

De même ,certains types de membranes de dialyse seraient plus performants afin d'éviter une atteinte amyloïdienne (les membranes de polyacrylonitrile AN 69 ou de polysulfone auraient un effet prophylactique) .

Enfin ,la transplantation rénale ne règle pas le problème puisque les lésions ostéo-articulaires existantes ne régressent pas .

CONCLUSION

Une complication majeure a été décrite chez les hémodialysés au long cours .Il s'agit d'une nouvelle forme de protéine amyloïde :la β 2-microglobuline .

Cette étude repose sur la comparaison des populations des patients hémodialysés au Centre d'Hémodialyse du CHU de Limoges en 1989 et 1999 .

La comparaison de ces deux groupes de patients à dix ans d'intervalle n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en ce qui concerne le sexe ,le type de la néphropathie initiale ,l'incidence éventuelle d'une pathologie associée .

Il apparaît que l'âge moyen et l'âge de début de dialyse des populations globales sont plus élevées chez les patients de 1999 que chez ceux dialysés dix ans auparavant .

Par contre, l'ancienneté en dialyse de ces mêmes populations est plus élevée en 1989 qu'en 1999 .

En revanche ,on remarque par ces différentes études que l'incidence des patients atteints d'amylose semble stable entre ces dix ans .Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients atteints d'amylose en 1999 sont plus âgés ,ont plus d'ancienneté en dialyse ,ont un âge moyen plus élevé en début de dialyse que les patients atteints d'amylose dix ans auparavant .

D'autre part ,dans les populations atteintes d'amylose ,on remarque une corrélation entre l'ancienneté en dialyse et le risque de voir apparaître une arthropathie amyloïdienne (les moyennes d'ancienneté en dialyse des

populations atteintes en 1989 et en 1999 sont 2 à 4 fois supérieures aux moyennes d'ancienneté en dialyse des populations globales aux mêmes dates) .

On peut donc conclure à une éventuelle relation entre l'ancienneté en dialyse et le risque de voir apparaître une pathologie amyloïdienne ,et ce , aussi bien en 1989 qu'en 1999 .

BIBLIOGRAPHIE

[1] Argiles A. , Mourad G. , Axelrud-Cavadore C. , Watrin A. , Mion C.
Cavadore J.C.

High-molecular-mass proteins in haemodialysis-associated amyloidosis
Clin. Sci. ,1989,76,547-552

[2] Bardin T.

Low-dose prednisone in dialysis-related amyloid arthropathy
Revue du rhumatisme octobre 1994 n°9 p.97-100S

[3] Benzakour ,Mountassir

Arthropathies amyloïdiennes et Bêta 2 microglobuline chez les
insuffisants rénaux traités plus de huit ans par hémodialyse -109 p.
Th:Méd.:Limoges:1987;27

[4] Chanard J.

The membrane effect in dialysis amyloidosis :role of membrane
permeability and biocompatibility *Revue du rhumatisme* octobre 1994 n°9
p.79-84S

[5] Chanard J.

Beta2-microglobulin metabolism and kinetics *Revue du rhumatisme*
octobre 1994 n°9 p.13-18S

[6] Charmes JP., Benzakour M., Rincé M., Leroux-Robert C., Nicot G.
Serum levels of Beta-2-Microglobulin in patients undergoing long-term
hemodialysis *Nephron* 47:1987:234-235

[7] Charmes JP. ,Charra B. ,Bouteiller G. ,Laurent G. ,Ton That H. ,
Leroux-Robert C.

Rôle prépondérant de l'âge dans le délai d'apparition des arthropathies
destructrices des dialysés *Symposium Néphrologie Prospective: le*
troisième âge,Paris,15-16 mars 1990

[8] Charmes JP.,Drouet M. ,Leroux-Robert C. ,Ton That H. ,Bouteiller G.
Prevalence of HLA-B27 antigens in patients with dialysis-related beta 2-
microglobulin amyloidosis *Clin Nephrol* 1991 Oct ;36 (4) :214

[9] Chary-Valckenaere I. ,Kessler M. ,Mainard D. ,Schertz L. ,Chanliau J.
Champigneulle J. ,Pourel J. ,Gaucher A. ,Netter P.
Amyloid and non-amyloid carpal tunnel syndrome in patients receiving
chronic renal dialysis *J Rheumatol* 1998 Jun ;25 (6) :1164-70

[10] Drücke T.B.

Treatment of Beta2-microglobulin amyloidosis by extracorporeal
therapies other than haemodialysis by medication and by surgery
Nephrology Dialysis Transplantation (1996) 11 [Suppl.2]:150-153

[11] Duquesnoy B., Flipo R.M.,Deveaux M., Foissac-Gegoux P.,
Marchandise X.

Imaging of dialysis-related amyloid deposits with iodine-123-labeled
serum amyloid P component *Revue du rhumatisme* octobre 1994 n°9 p.33-
37S

[12] Farrell J. ,Bastain B.

Beta2-microglobulin amyloidosis in chronic dialysis patients :a case report
and review of the literature *J Am Soc Nephrol* 1997 Mar ;8(3) :509-14

[13] Fries D., Druet P., Fournier A., Paillard M.

Maladies rénales Hermann p.18

[14] Garcia-Garcia M. ,Garcia-Valero J. ,Mourad G. ,Argiles A.

Protein constituents of amyloid deposits in beta2-microglobulin amyloidosis.

Revue du rhumatisme octobre 1994 n°9 p.7S

[15] Gejyo F. ,Kazama J.J.,Hasegawa S. ,Nishi S. ,Arakawa M. ,Odano I.

131-I- beta2-microglobulin scintigraphy in patients with dialysis amyloidosis

Clinical Nephrology ,Vol.44,Suppl.No 1-1995 (S14-S18)

[16] Gejyo F. ,Kimura H. ,Suzuki S. ,Miyazaki R. ,Naiki H. ,Nakakuki K.

Apolipoprotein E and alpha 1-antichymotrypsin in dialysis-related amyloidosis *Kidney Int Suppl* 1997 Nov ;62 :S 75-8

[17] Jadoul M. ,Vande Berg B., Malghem J.

Ultrasonography of the joints in beta2-microglobulin amyloidosis . *Revue du rhumatisme* octobre 1994 n°9 p.43-44S

[18] Kazama JJ. ,Arakawa M. ,Gejyo F.

Synovial inflammatory cells captured 131I-beta2-microglobulin in patients with dialysis related amyloidosis *Amyloid* 1998 Mar ;5(1) :24-9

[19] Lefebvre, Catherine

Calcul des voies urinaires des patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse itérative 95 p. *Th:Méd:Limoges:1986*

[20] Miyata T. ,Maeda K.

Pathogenesis of dialysis-related amyloidosis *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1995,4 :493-497

[21] Miyata T. ,Maeda K.

New aspects in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis :role of beta2-microglobulin-modified with advanced glycation end products in bone and joint destruction *Nephrology Dialysis Transplantation* (1996) 11 [Suppl 2] :140-143

[22] Schaeffer J. ,Floege J. ,Koch K.M.

Diagnostic aspects of beta2-microglobulin amyloidosis *Nephrology Dialysis Transplantation* (1996) 11 [Suppl 2] :144-146

[23] Ullian M.E. ,Hammond W.S. ,Alfrey A.C. ,Schultz A. ,Molitoris B.A.

Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis in chronic haemodialysis patients with carpal tunnel syndrome *Medicine* ,1989,68,107-115

[24] Van Ypersele de Strihou C.

Beta2-microglobulin amyloidosis :effect of ESRF treatment modality and dialysis membrane type *Nephrology Dialysis Transplantation* (1996) 11 [Suppl 2] :147-149

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
CHAPITRE I-L'AMYLOSE A BETA2- MICROGLOBULINE	10
I. <u>L'amylose</u>	12
II. <u>La β2-microglobuline</u>	13
III. <u>Pathogénie de l'amylose</u>	14
IV. <u>Manifestations cliniques</u>	16
IV.1. L'ostéodystrophie rénale	17
IV.2. L'amylose à β 2-microglobuline	17
IV.2.1. Le syndrome du canal carpien	18
IV.2.1.1. Signes fonctionnels	18
IV.2.1.2. Signes physiques	19
IV.2.1.3. Electromyogramme	19
IV.2.1.4. Traitement	19
IV.2.2. L'épaule du dialysé	20
IV.2.3. Les dépôts amyloïdes intra-osseux	20
IV.2.4. Le rachis du dialysé	21
V. <u>Diagnostic</u>	22
V.1. L'anomalie radiologique	22
V.2. Les anomalies de signal à l'IRM	22
V.3. L'échographie	22
V.4. Scintigraphie	23
V.4.1. Scintigraphie du composant P marqué par de l'Iode 123	23

V.4.2. Scintigraphie avec de la β 2-microglobuline	
Marquée à l'Iode 131	23
V.5. Histomorphologie	24
VI. <u>Traitement de l'amylose</u>	24
VI.1. Traitement médical	24
VI.2. Traitement chirurgical	25
VI.3. Transplantation rénale	25
VI.4. Changement du type de membrane de dialyse	25
VI.5. Hémofiltration et hémodiafiltration	26

CHAPITRE II-ETUDE STATISTIQUE ET RESULTATS

COMMENTES	27
I. <u>Etude statistique</u>	28
II. <u>Résultats commentés</u>	34
II.1. Dialysés de 1989	34
II.1.1. Population globale	34
II.1.2. Population atteinte d'amylose	37
II.2. Dialysés de 1999	40
II.2.1. Population globale	40
II.2.2. Population atteinte d'amylose	41
III. <u>Tableaux comparatifs</u>	42

CHAPITRE III-AUTRES TYPES D'ETUDES STATISTIQUES

	44
I. <u>Etude longitudinale</u>	46
II. <u>Devenir en 1999 des patients dialysés depuis plus de huit ans en</u>	
<u>1986</u>	47

III. <u>Dialysés depuis plus de huit ans dans les populations globales</u> <u>de 1989 et 1999</u>	48
III.1. Dialysés depuis plus de huit ans en 1989	48
III.2. Dialysés depuis plus de huit ans en 1999	51
CHAPITRE IV-DISCUSSION	55
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	62

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Une complication majeure apparaît à long terme chez l'hémodialysé chronique .

Il s'agit d'une nouvelle forme de protéine amyloïde :la Béta2-microglobuline .Elle a été décrite pour la première fois en 1985 et entraîne des lésions ostéo-articulaires .

Cette étude repose sur la comparaison des populations des patients hémodialysés au Centre d'Hémodialyse du CHU de Limoges en 1989 et 1999 .

La comparaison de ces deux groupes n'a pas permis de mettre en évidence aucune différence entre le sexe ,la néphropathie initiale et l'éventuelle pathologie associée.

Cette étude montre également que l'éventualité de faire à long terme une amylose est plus grande pour les patients ayant une ancienneté en dialyse élevée.

D'autre part ,on remarque que l'incidence de la pathologie amyloïdienne est stable en dix ans .Ceci peut être expliqué par le fait que l'âge moyen, l'ancienneté en dialyse et la moyenne d'âge de début de dialyse sont plus élevés en 1999 que dix ans plus tôt .

DISCIPLINE:MEDECINE

MOTS-CLES

- Amylose
- Béta2-microglobuline
- Hémodialyse
- Arthropathie amyloïdienne

FACULTE DE MEDECINE 2,rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES
CEDEX