

UN CAS D'AMYLOÏDOSE GÉNÉRALISÉE CHEZ UN CHEVAL

REPORT OF A CASE OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS IN A HORSE

Par Maud LINSTER^(1,2), Eve LALOY⁽²⁾, Fabrice AUDIGIE⁽³⁾, Nathalie FOUCHER⁽¹⁾,
Jackie TAPPREST⁽¹⁾, Nathalie CORDONNIER⁽²⁾
(Mémoire présenté directement à la revue
et accepté le 25 janvier 2020)

RÉSUMÉ

Les amyloïdoses sont un groupe de maladies dont la caractéristique commune est le dépôt d'une substance amyloïde dans le milieu extracellulaire. L'amyloïdose est le plus souvent de type AA ou AL selon le type de protéine à l'origine du dépôt (respectivement la protéine SAA ou les chaînes légères des immunoglobulines). On distingue des formes généralisées et localisées d'amyloïdose en fonction de la distribution de la substance dans les tissus ou organes. Les formes généralisées, les plus courantes chez le cheval, sont les amyloïdoses de type AA dont l'évolution est secondaire à un processus inflammatoire chronique. Les formes localisées chez le cheval sont quant à elles plus souvent de type AL. Nous présentons ici un cas original d'amyloïdose généralisée, probablement de type AA, diagnostiqué à l'autopsie, secondaire à un processus infectieux chronique sous-cutané et osseux.

Mots-clés : amyloïdose, cheval, inflammation, serum amyloid A, autopsie.

ABSTRACT

Amyloidosis is a group of disorders characterized by extracellular deposits of amyloid in various tissues and organs. According to the type of protein deposited amyloidosis can be an amyloid light chain amyloidosis (deposit of immunoglobulin light chain) or an amyloid A amyloidosis (deposit of serum amyloid A protein). Amyloidosis is localized or systemic based on tissue distribution. Systemic amyloidosis in horses is mostly an amyloid A amyloidosis secondary to chronic inflammation or infection. Localized amyloidosis in horses corresponds mainly to an amyloid light chain amyloidosis. We present here a case of systemic amyloidosis, probably an amyloid A amyloidosis, diagnosed at necropsy, secondary to a chronic subcutaneous and osseous infection.

Key-Words : amyloidosis, horse, inflammation, serum amyloid A, necropsy.

INTRODUCTION

Les amyloïdoses sont un groupe de maladies caractérisées par le dépôt extracellulaire d'une substance protéique, la substance amyloïde, dans différents tissus ou organes. Cette substance est majoritairement composée de protéines fibrillaires organisées selon une structure en feuillets bêta-plissés. Cette structure confère à la substance amyloïde

son insolubilité et sa résistance à la protéolyse. Malgré des propriétés communes, les amyloïdoses se déclinent en différentes formes biochimiques et cliniques. Ainsi, selon le précurseur des protéines fibrillaires, on distingue i) la substance amyloïde de type AA (pour «amyloid associated protein»), dérivée de la protéine « serum amyloid A »

(1) ANSES, Laboratoire de Santé animale, Site de Normandie, Unité PheeD, 14430 Goustranville.

Courriel : maudlinster@aol.com

(2) ENVA, Biopôle, Anatomie Pathologique, 94700 Maisons Alfort.

Courriel : eve.laloy@vet-alfort.fr

(3) CIRALE, ENVA, USC INRA Biomécanique et Pathologie Locomotrice du cheval. 14430 Goustranville.

(SAA), ii) la substance amyloïde de type AL (pour «*amyloid light chain*»), dérivée des chaînes légères des immunoglobulines, iii) d'autres formes biochimiques d'amyloïde plus rares, dérivant d'autres précurseurs des immunoglobulines. Chez le cheval, des cas d'amyloïdose de type AA et de type AL ont été identifiés. On distingue par ailleurs deux formes cliniques d'amyloïdose, généralisée ou localisée, selon la distribution de la substance amyloïde. Chez le cheval, les cas d'amyloïdose sont rares et correspondent en général à des formes localisées de type AL ou à des formes généralisées de type AA (Husby, 1988 ; Dibartola & Merrill, 1989 ; Abdelkader *et al.* 1991 ; Kim *et al.* 2005 ; Berg *et al.* 2011 ; Buergelt & Del Piero, 2014). Nous présentons ici un cas d'amyloïdose généralisée chez une jument Pur-Sang de 11 ans retrouvée morte au box et soumise à autopsie pour recherche de la cause du décès.

CAS CLINIQUE

Historique et examens ante-mortem

Vers l'âge d'un an, la pouliche avait été retrouvée au pré avec un hématome massif s'étendant du tiers proximal de l'encolure à la *scapula* gauche, probablement consécutif à un traumatisme violent d'origine inconnue. Un abcès était ensuite apparu en région dorsale de l'encolure, vraisemblablement dû à une surinfection. Environ un an et demi plus tard, malgré trois curetages chirurgicaux réalisés sous anesthésie générale sur la jument, un écoulement purulent persistait avec une fistule entre le tiers moyen et le tiers ventral gauches de l'encolure. Des examens radiographiques et échographiques ont révélé un abcès circonscrit ouvert sur un trajet fistuleux situé à quelques centimètres, ventralement à la fistule, à 5 cm de profondeur, dans le tiers ventral de l'encolure à gauche. Une adénomégalie marquée des nœuds lymphatiques pré-scapulaires gauches était associée mais aucune lésion osseuse n'avait été identifiée. Environ neuf mois plus tard, la jument avait alors trois ans, l'écoulement purulent était toujours présent malgré plusieurs interventions de drainage. Des radiographies complémentaires ont été réalisées et ont mis en évidence une ostéomyélite des deux premières côtes à gauche (**figure 1**). Dans un deuxième temps, une fistulographie a montré que cette lésion était reliée par une fistule à l'abcès visualisé neuf mois plus tôt. De ses trois ans à l'âge de 11 ans, la jument, devenue poulinière, a présenté une série d'épisodes d'amélioration puis de rechute. La prise en charge par le vétérinaire traitant consistait en un traitement antibiotique associé ou non à des anti-inflammatoires. Lors des rechutes, elle présentait un écoulement purulent par la fistule, de l'hyperthermie et un inconfort lors du poser du membre. À l'âge de 11 ans, lors d'un épisode de rechute plus marqué, la jument a été retrouvée morte de manière inattendue, au box, un matin.

Examen post-mortem

À l'autopsie, un hémopéritoine de 15 litres renfermant un caillot sanguin de 50 x 33 x 3 cm et deux foyers de rupture hépatique incluant la capsule hépatique ont été observés (**figure 2**). Le foie était par ailleurs hypertrophié (taille multipliée par cinq environ), avec un parenchyme friable et orangé et des hémorragies multifocales (**figures 3 et 4**). L'hémopéritoine a probablement entraîné la mort de la jument par choc hypovolémique. La rupture hépatique est à l'origine de cette hémorragie massive. De plus, il a été mis en



Figure 1 : Site d'ostéomyélite (flèches) des deux premières côtes gauches (CIRALE-ENVA)



Figure 2 : Foie : Hépatomégalie sévère et déchirures de la capsule hépatique (flèches) sur le lobe médial droit (ANSSE Dozulé)

évidence à la base du sillon jugulaire gauche un abcès sous-cutané de 1,5 x 1 x 0,5 cm communiquant d'une part avec l'artère axillaire gauche et d'autre part, par une fistule de 9 cm de long et 0,4 cm de diamètre, avec une cavité délimitée par une coque fibreuse épaisse de 14 x 12 x 9 cm, partiellement nécrotique, renfermant un caillot sanguin noirâtre, située sur la partie gauche du thorax à la base de l'encolure juste en avant de la 1ère côte gauche en superficie et dorsalement aux vaisseaux axillaires. Une adénomégalie des nœuds lymphatiques axillaires et cervicaux profonds et superficiels a également été observée. Enfin, un foyer d'ostéomyélite avec fusion des deux premières côtes gauches incluant trois cavités renfermant un pus semi-liquide jaunâtre a été mis en évidence. Au cours de l'autopsie, plusieurs prélèvements ont été réalisés en vue d'analyses bactériologiques (écouvillonnages) et histologiques (sections placées en formol tamponné à 10%).

Examens complémentaires

Dans un premier temps, des examens bactériologiques aérobie réalisés à partir d'écouvillons de l'abcès sous-cutané et du foyer d'ostéomyélite ont permis d'isoler *Staphylococcus aureus* sur les différents prélèvements. Dans

un deuxième temps, plusieurs sections de foie, de rate et de rein ont été soumises à un examen histologique. Elles ont été incluses en paraffine, sectionnées à 6 µm, et colorées à l'Hémalum-Eosine-Safran (HES). Certaines sections ont par ailleurs été colorées au Rouge-Congo et examinées sous lumière polarisée. Enfin, des sections du foie ont également été colorées avec les colorations de Gram, Warthin-Starry et Giemsa et avec de l'acide périodique-réactif de Schiff. Le foie montrait un dépôt abondant hyalin amorphe éosinophile dans les espaces de Disse, autour de la veine centrolobulaire ainsi que dans les parois des artérioles des espaces portes (**figure 5**). Sur les lames colorées au Rouge Congo, ce matériel présentait une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée, caractéristique des dépôts de substance amyloïde. Les capillaires sinusoides étaient irréguliers et les travées d'hépatocytes atrophiées avec des lésions de dégénérescence et de nécrose ischémiques (**figure 6**). Un infiltrat discret de lymphocytes, plasmocytes et cellules de Mott était présent dans les espaces portes. L'ensemble des autres colorations n'a pas révélé d'agent pathogène.



Figure 3 : Coupe du parenchyme hépatique d'un lobe médial : foyers hémorragiques (ANSES Dozulé)

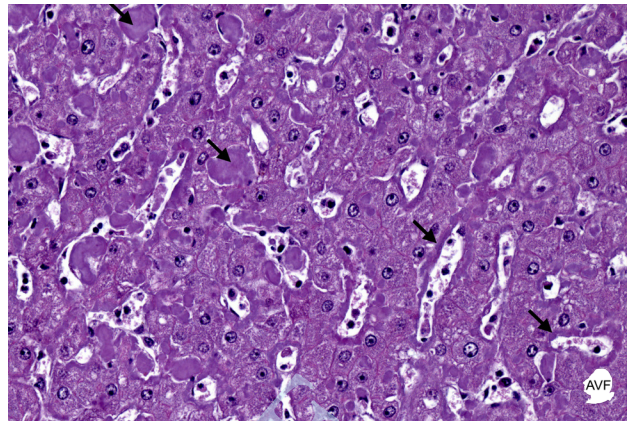


Figure 5 : Photomicrographie de foie : Dépôt de substance amyloïde (flèches) dans les espaces de Disse ; coloration HES (Biopôle-ENVA)



Figure 4 : Coupe du parenchyme hépatique sur un lobe latéral : coloration orangée et consistance friable (ANSES Dozulé)

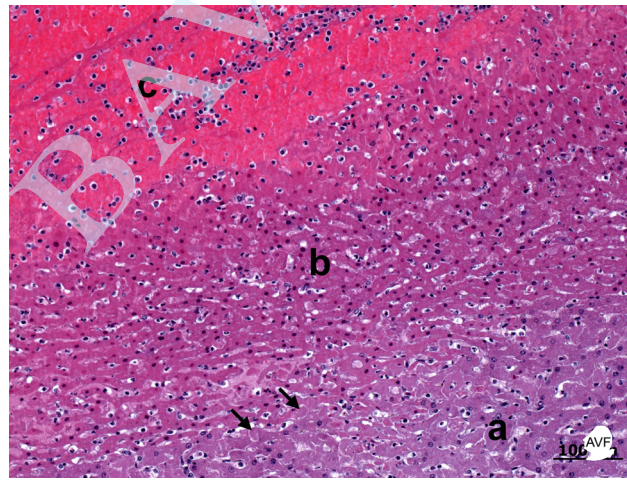


Figure 6 : Photomicrographie de foie : Dépôt de substance amyloïde (flèches) dans les espaces de Disse (a), nécrose des hépatocytes (b) et hémorragie (c) ; coloration HES (Biopôle-ENVA)

Des dépôts de substance amyloïde ont aussi été mis en évidence dans la rate, au sein des manchons lymphoïdes périartériolaires et dans les parois artérielles (**figure 7**). On notait par ailleurs une hyperplasie modérée des follicules lymphoïdes avec une hyperplasie plasmocytaire. Aucun dépôt d'amyloïde n'a été observé dans les reins. L'examen histologique a ainsi permis de conclure à une amyloïdose généralisée. Le processus infectieux régional qui perdurait depuis au moins neuf ans a probablement été à l'origine de l'amyloïdose généralisée. L'amyloïdose hépatique a conduit à la déchirure hépatique induisant une mort brutale par hémorragie interne.

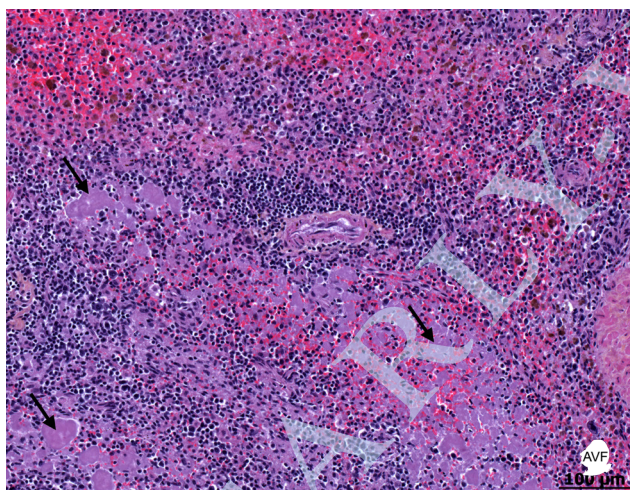


Figure 7 : Photomicrographie de rate : Dépôt de substance amyloïde (flèches) dans la pulpe blanche et la pulpe rouge ; coloration HES (Biopôle-ENVA)

DISCUSSION

Les amyloïdoses reconnaissent trois classifications différentes : selon la forme biochimique, selon le mécanisme de formation et selon la répartition de la substance amyloïde. Les amyloïdoses peuvent être classées selon la nature biochimique du précurseur protéique. Plus d'une trentaine de précurseurs ont ainsi été isolés chez l'homme, neuf chez les animaux domestiques dont deux identifiés chez le cheval (Kim *et al* 2005 ; Nelson *et al* 2005). Chez le cheval, deux types biochimiques d'amyloïdose sont décrits. La forme AL correspond au dépôt de protéines issues de la dégradation de la chaîne légère des immunoglobulines. Cette fragmentation peut aussi bien concerner l'ensemble de la chaîne légère (seulement la portion N-terminale) que les deux (Gerard, 2009). La forme AA correspond au dépôt de fragments protéiques issus de la dégradation de la protéine SAA (serum amyloid A) produite par le foie et d'autres organes lors d'inflammation (Berg *et al.* 2011 ; Buergelt & Del Piero, 2014). Les amyloïdoses peuvent par ailleurs être réparties en deux catégories selon leur pathogénie : l'amyloïdose spontanée, dite primaire, et l'amyloïdose secondaire (Gerard, 2009). L'amyloïdose primaire est le plus souvent une amyloïdose de forme AL associée à une prolifération, tumorale ou non, de lymphocytes et plasmocytes. Cette forme est fréquente chez l'Homme mais plutôt rare chez le

cheval (Dibartola & Merrill, 1989 ; Snyder, 2012). L'amyloïdose secondaire, la plus décrite chez les chevaux, correspond à une amyloïdose de forme AA. Elle fait le plus souvent suite à un processus inflammatoire chronique mais a aussi été décrite comme idiopathique (absence de maladie sous-jacente). Chez le cheval des formes AA d'amyloïdose généralisée ont été décrites suite à des maladies chroniques (péritonite chronique par exemple), un parasitisme ou encore chez les chevaux producteurs de sérum (Abdelkader *et al.* 1991 ; Pettersson & Konttinen, 2010 ; Ostevik *et al.* 2014b). Cependant, une forte concentration en protéine SAA ne serait pas suffisante pour expliquer le développement d'une amyloïdose secondaire ; des facteurs génétiques mais aussi environnementaux conditionneraient le mécanisme. Outre la présence des protéines fibrillaires, la présence de glycosaminoglycans serait nécessaire au dépôt de substance amyloïde (Snyder, 2012 ; Ostevik *et al.* 2014a). Enfin, on distingue des formes généralisées et des formes localisées d'amyloïdose. Parmi les amyloïdoses généralisées, chez le cheval, la forme secondaire est la plus sévère avec une atteinte le plus souvent du foie, de la rate, des reins, des nœuds lymphatiques et des glandes surrénales. Les organes apparaissent à l'autopsie hypertrophiés et décolorés (Husby, 1988 ; Berg *et al.* 2011 ; Snyder, 2012). Les amyloïdoses localisées sont le plus souvent des formes primaires AL. Elles se manifestent sous forme de nodules localisés dans la peau, les voies respiratoires supérieures ou l'appareil génital (Husby, 1988 ; Dibartola & Merrill, 1989 ; Grateau *et al.* 2005 ; Gerard, 2009 ; Snyder, 2012). La substance amyloïde se dépose à proximité du site de production du précurseur protéique, c'est-à-dire du foyer de prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire, tumoral (lymphome, plasmocytome ou myélome) - ou non (Husby, 1988 ; Nappert *et al.* 1988 ; Grateau *et al.* 2005 ; Gerard, 2009 ; Pettersson & Konttinen, 2010 ; Snyder, 2012). Plus rares, des formes localisées de type AA ont été mises en évidence. Il s'agit de dépôts intraoculaires de substance amyloïde AA chez des chevaux atteints d'uvéite chronique (Kim *et al.* 2005). Le diagnostic de l'amyloïdose est avant tout histologique. En coloration standard HES, la substance amyloïde est un matériel extracellulaire, hyalin, amorphe et éosinophile. La coloration Rouge Congo présente une affinité particulière pour la structure en feuillets bêta-plissés qui caractérise la substance amyloïde. La substance amyloïde colorée par le Rouge Congo apparaît rouge-orange en lumière blanche et manifeste une biréfringence jaune-vert spécifique en lumière polarisée. L'observation en lumière polarisée est nécessaire pour distinguer la substance amyloïde de certains collagènes congophiles. Afin de différencier les différents types biochimiques d'amyloïdoses, plusieurs techniques peuvent être utilisées. D'une part, suite à un pré-traitement au permanganate de potassium, la substance amyloïde de type AA perd sa « congophilie » et la biréfringence disparaît contrairement à la substance amyloïde AL dont les propriétés ne sont pas modifiées par ce pré-traitement (Shaw *et al.* 1987). D'autre part, l'immunohistochimie, via l'utilisation d'anticorps dirigés contre les différents types de substance amyloïde, permet d'étudier la nature des dépôts (Kim *et al.* 2005). Enfin, si la caractérisation de l'amyloïdose par immunohistochimie n'est pas possible, la

spectrométrie de masse à partir du tissu fixé et inclus en paraffine permet une caractérisation des peptides impliqués dans la substance amyloïde (Ostevik *et al.* 2014b). La caractérisation du type d'amyloïdose n'a pas pu être effectuée pour le cas décrit ici car les prélèvements étaient surfixés, mais l'on peut supposer qu'il s'agit d'un cas d'amyloïdose de type AA, secondaire à l'abcès sous-cutané et à l'ostéomyélite. L'inflammation qui a perduré pendant 10 ans a vraisemblablement entraîné une production importante de protéine SAA par le foie et les autres tissus, propice au dépôt de substance amyloïde AA. L'accumulation de substance amyloïde dans un organe ou un tissu en altère le fonctionnement de par la modification structurale qu'elle génère et de par les altérations mécaniques qui en découlent : compression des cellules et des vaisseaux sanguins, ischémie cellulaire. Les conséquences de l'infiltration sont une défaillance progressive du fonctionnement des organes par dégénérescence et nécrose des cellules adjacentes aux dépôts. L'amyloïdose est une maladie dont l'effet délétère principal est donc un envahissement de l'organe (Gerard, 2009 ; Snyder, 2012). Les lésions hépatiques du présent cas illustrent cet effet. Les dépôts de substance amyloïde ont eu pour conséquence une occlusion des capillaires sinusoides et une compression hépatocytaire, ce qui a entraîné une dégénérescence et une nécrose hépatocytaires. Ces lésions dégénératives, asso-

ciées au dépôt d'amyloïde, ont conféré au foie une fragilité qui l'a prédisposé à la rupture. Il est intéressant de remarquer que, malgré l'envahissement marqué du foie, aucun signe d'insuffisance hépatique n'était cliniquement apparent. On retrouve là une caractéristique commune aux chevaux producteurs de sérum dont la mort survient souvent par rupture hépatique sans signe clinique préalable (Abdelkader *et al.* 1991). L'absence de dépôt de substance amyloïde dans les reins est surprenante. La décoloration du cortex observée macroscopiquement ne correspondait à aucune anomalie microscopique. Les reins constituent pourtant, après le foie et la rate, un site de dépôt privilégié en cas d'amyloïdose généralisée (Abdelkader *et al.* 1991). Le type de protéine à l'origine de la substance amyloïde, le lieu de production de ces protéines mais aussi les propriétés intrinsèques de la substance (insolubilité, résistance à la protéolyse) sont autant de facteurs qui influencent le lieu de dépôt. Le tropisme tissulaire est très variable d'un individu à l'autre et entraîne ainsi une grande variété de tableaux cliniques. Chaque cas d'amyloïdose doit donc être envisagé comme une maladie à part entière.

L'amyloïdose est une entité rare en pathologie équine. Le cas présenté ici est original car il correspond à une amyloïdose dont l'origine est un processus infectieux chronique spontané sous-cutané et osseux.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la région Normandie pour son soutien financier ainsi que Benoit Ecolivet, Corinne Sévin, Lydia Baudet et Cécile Roussel pour leur assistance technique.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdelkader SV, Gudding R, Nordstoga K. Clinical chemical constituents in relation to liver amyloidosis in serum-producing horses. *J Comp Path.* 1991; 105: 203-211.
- Berg LC, Thomsen PD, Andersen PH, Jensen HE, Jacobsen S. Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle, *Veterinary immunology and immunopathology.* 2011; 144: 155-159.
- Buergelt CD, Del Piero F. Diseases of the Gastrointestinal system. In: *Color Atlas of the Equine Pathology.* Wiley Blackwell; 2014, 246.
- Buergelt CD, Del Piero F. Diseases of the Liver and Pancreas. In : *Color Atlas of the Equine Pathology.* Wiley Blackwell; 2014, 256.
- Dibartola SP, Merrill DB. The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1989; 3: 31-41.
- Gerard MP. Oral Cavity Masses. In: *Current Therapy in Equine Medicine.* Robinson NE, Sprayberry KA, éditeurs. Saunders, 6th edition, 2009, 350.
- Grateau G, Verine J, Delpech M, Ries M. Les amyloïdoses, un modèle de maladie du repliement des protéines. *Médecine/sciences.* 2005; 21: 627-633.
- Husby G. Equine amyloidosis. *Equine Vet J.* 1988; 20: 235-238.
- Kim DY, Taylor HW, Eades SC, Cho DY. Systemic AL amyloidosis associated with multiple myeloma in a horse. *Vet Pathol.* 2005; 42: 81-84.
- Nappert G, Vrins A, Doré M, Morin M, Beauregard M. Nasal amyloidosis in two quarter horses. *Can Vet J.* 1988; 29: 834-835.
- Nelson R, Sawaya MR, Balbirnie M, Madsen A, Riekel C, Grothe R *et al.* Structure of the cross-spine of amyloid-like fibrils. *Nature.* 2005; 435: 773-778.
- Ostevik L, Gunnes G, De Souza AG, Wien TN, Sorby R. Nasal and ocular amyloidosis in a 15-year-old horse. *Acta Veterinaria Scandinavica.* 2014a; 56: 50.
- Ostevik L, De Souza AG, Wien TN, Gunnes G, Sorby R. Characterization of amyloid in Equine Recurrent Uveitis as AA amyloid. *J Comp Path.* 2014b; 151: 228-233.
- Pettersson T, Konttinen YT. Amyloidosis -Recent Developments. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2010; 39: 356-368.
- Shaw DP, Gunson DE, Evans LH. Nasal amyloidosis in four horses. *Vet. Pathol.* 1987; 24: 183-185.
- Snyder PW. Diseases of Immunity. In : *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* Zachary JF, McGavin MD, éditeurs. Elsevier, 5th edition, 2012, 284.