

L'amylose à gelsoline en France: analyse clinique & génotypique

Cécile HERT

Interne en Neurologie

Sous la direction du Professeur ECHANIZ-LAGUNA

CRMR CERAMIC

CHU de Bicêtre

université
PARIS-SACLAY

Hôpital
Bicêtre
AP-HP

►CERAMIC►
Centre de Référence
Neuropathies Rares & Amyloïdes
Île-de-France Caraïbes

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Aucun lien d'intérêt



Introduction

1969 : Jouko MERETOJA, ophtalmologue, amylose AD : « Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes »

1990 : Dépôts de fragments de gelsoline
Mise en évidence de la mutation c.640G > A

→ **Systémique, de l'adulte**

Gelsoline :

- Assemblage et désassemblage des filaments d'actine
- 6 domaines homologues
- Hotspots amyloïdogènes :
 - portion de G2 interagissant avec le Ca²⁺
 - interface entre G4 et G5



Introduction

4 mutations :

- **c.640G>A (p. Asp214Asn)** → 1ère décrite, forme finlandaise
 - c.640G>T p.(Asp214Tyr)
 - c.580G>A p.(Gly194Arg)
 - c.633C>A p.(Asn211Lys)
- + nouvelles mutations décrites ces dernières années



Données provenant de Kiuru, *Handbook of Clinical Neurology* 2013



L'amylose à gelsoline en Finlande

650 à 1000 patients finlandais

Mutation p.(Asp214Asn) +++, pénétrance 100%

Plus grande cohorte de patients : FIN-GAR phase II study Schmidt et al. 2020 → **261 patients**

Manifestation clinique	Fréquence	Age médian de survenue
Dystrophie cornéenne grillagée	89%	42 ans
Baisse d'acuité visuelle	78%	51 ans
Cataracte	47%	62 ans
Paupière tombante/ dermatochalasis	86%	50 ans
Cutis Laxa	84%	50 ans
Engourdissements/ paresthésies	75%	56 ans
Paralysie faciale périphérique	67%	50 ans
Myokymies	54%	48 ans
Syndrome du canal carpien	43%	50 ans
Protéinurie	13%	54 ans
Arythmie	16%	52 ans
Cardiomyopathie	5%	58 ans
Baisse de l'audition	43%	

→ Triade ophtalmologique,
dermatologique &
neurologique



Atteinte cardiaque de l'amylose à gelsoline

Schmidt, Amyloid, 2019

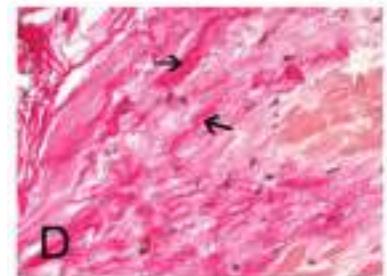
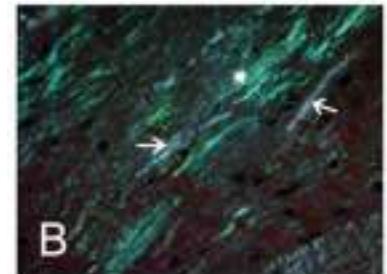
Mustonen, Amyloid, 2021
→ Cohorte de 51 patients, suivis sur 3 ans

Table 1. Clinical and electrocardiographic (ECG) findings in AGel amyloidosis patients ($n = 51$).

Parameter	Value
Hypertension	33 (65%)
Coronary heart disease	2 (4%)
Arrhythmia symptoms	21 (41%)
Conduction disturbances	22 (43%)
First-degree AV block*	9 (18%)
LAHB	6 (12%)
RBBB	4 (8%)
LBBB	3 (6%)
IVCD	2 (4%)

vs 6% pop âgée

vs 2% pop âgée



B : Congo red + polarization,
D : Herovichi

Table 3. Cross-sectional data on conduction disorders and late gadolinium enhancement (LGE vs. no LGE)*.

	First-degree AV-block or QRS > 110ms	First-degree AV-block	LAHB	RBBB	LBBB	IVCD
LGE ($n = 38$)	17 (45%)	8 (21%)	4 (11%)	4 (11%)	3 (8%)	2 (5%)
No LGE ($n = 13$)	1 (8%)	1 (8%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

→ Rehaussement de gadolinium tardif : localisé, SIV + paroi inférieure



Atteinte rénale de l'amylose à gelsoline

- Protéinurie, syndrome néphrotique voire IRC : souvent au second plan
- Homozygote = rare ++ : Syndrome néphrotique, IR terminale dès 30 ans

Mutations associées à une atteinte rénale : p.Asn211Lys et p.Gly194Arg

Table 5. Frequency and amount of amyloid in the internal organs and blood vessels.

Sample (N)	N (%)	Amyloid			Not present
		Present	G1 N (%)	G2 N (%)	
Kidney					
Parenchyma	22 (88%)	13 (59%)	12 (54%)	1 (4%)	0 (0%)
Blood vessels	22 (88%)	17 (77%)	11 (50%)	6 (27%)	0 (0%)
					9 (41%)
					5 (23%)

Schmidt, Amyloid, 2019

→ **Pronostic**: espérance de vie = comparable à la population générale



L'amylose à gelsoline en France: données préliminaires

Cohorte de 15 patients

7 familles

Patients identifiés à partir des laboratoires de génétique & du réseau FILNEMUS

Suivis dans 6 CHU : Paris, Lille, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Marseille, et Lyon

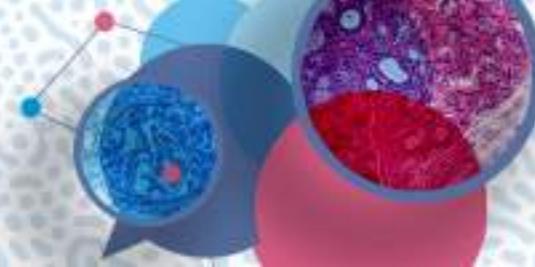
N° IRB: CER-Paris-Saclay-2023-100

3 mutations identifiées :

- c.640G>A, p.(Asp214Asn) → 5 familles
- c.580G>A, p.(Gly194Arg) → 1 famille
- c.520G>T, p.(Asp174Tyr) → 1 famille

Pas de nouvelle mutation identifiée.

Porte d'entrée : consultation de neurologie ou d'ophtalmologie



Groupe 1: mutation p.(Asp214Asn)

→ 5 familles, 11 patients

Manifestations cliniques

Atteinte VII

Dysautonomie

Myokymies

Syndrome du canal carpien

Atteinte oculomotrice

Polyneuropathie axonale

Dystrophie cornéenne grillagée

Baisse d'acuité visuelle

Ulcère de cornée

Cataracte

Dermatochalasis/ paupières tombantes

Cutis laxa

Protéinurie (1 patient)

HTA

SCA (1 patient)

Cardiomyopathie (1 patient)

Baisse de l'audition

Syndrome dépressif



Remerciements au Pr TRAN, Lille



Groupe 2: mutation p.(Gly194Arg)

→ 1 famille, 2 patients

Présentation clinique

Polyneuropathie axonale sensitivomotrice longueur dépendante

Atteinte VII

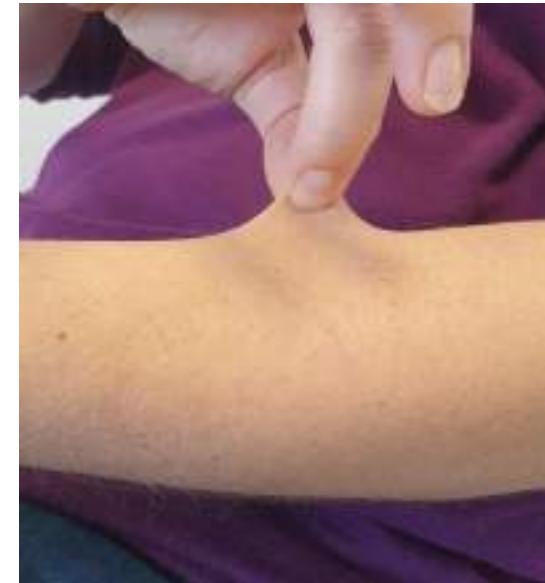
Troubles cognitifs

Insuffisance rénale chronique

(Données manquantes protéinurie)

Cutis laxa

Pas d'autres atteintes d'organe



Mutation associée à une atteinte rénale

Renal Amyloidosis Associated With a Novel Sequence Variant of Gelsolin, Sethi et al. 2013 AJKD



Groupe 3: mutation p.(Asp174Tyr)

→ 1 famille, 2 patients

Manifestations cliniques

Polyneuropathie axonale sensitivomotrice

Syndrome bulbaire sévère : dysphagie, dysarthrie, dysphonie, amyotrophie linguale, fasciculations.

Myokymies

Atteinte VII

Dépression

Dystrophie cornéenne grillagée

Paupière tombante/ dermatochalasis

Pas d'autre atteinte d'organe



Données de la littérature :

- Présentation clinique avec triade classique
- Atteinte bulbaire progressive prédominante
 - Caress, *Muscle Nerve*, 2017
- Troubles de la conduction cardiaque
 - Chastan, *Muscle Nerve* 2006



Conclusion – l'amylose à gelsoline en France, données préliminaires

- Amylose héréditaire rare, autosomique dominante, de l'adulte
- 1^{ère} cohorte nationale française: 7 familles, 15 patients, 3 mutations
- Triade clinique ophtalmologique, dermatologique et neurologique
- Grande variabilité phénotypique en fonction de la mutation



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Remerciements

Dr TARD -CHU Lille

Dr BOUHOUR –CHU HCL Lyon

Dr VERSCHUEREN et Dr DELMONT - CHU Timone, Marseille

Dr TAITHE -CHU Clermont-Ferrand

Dr BEAUV AIS -CHU Bordeaux