



Création d'une base de données nationale sur les amyloses héréditaires

Dr Marie Robert – Pr Sophie Georgin-Lavialle
Assistance Publique – Hôpitaux Paris





Liens d'intérêts

- Aucun



Les amyloses héréditaires (hors ATTR)

- Rares
- Dépôt d'une protéine amyloïdogène par **mutation d'un gène**
- Transmission **autosomique dominante**
- Responsables d'amyloses **systémiques**



Types d'amyloses héréditaires (hors ATTR)

Nomenclature	Protéine précurseur
<i>ATTRm</i>	<i>Transthyrétine</i>
AαFib	Chaîne Aα du fibrinogène
ALys	Lysozyme
AGel	Gelsoline
AApoAI	Apolipoprotéine AI
AApoAII	Apolipoprotéine AII
AApoCII	Apolipoprotéine CII
AApoCIII	Apolipoprotéine CIII
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV
ALm	Kappa LC (domaine constant)
AA	SAA1 (mutation au sein du gène précurseur)
Aβ2M	β2 microglobuline (variant)
ACys	Cystatine C



Épidémiologie en France

Nomenclature	Protéine précurseur	Nombre de patients
<i>ATTRm</i>	<i>Transthyréline</i>	2977
AaFib	Chaîne Aa du fibrinogène	
ALys	Lysozyme	
AGel	Gelsoline	23
AApoAI	Apolipoprotéine AI	
AApoAII	Apolipoprotéine AII	
AApoCII	Apolipoprotéine CII	
AApoCIII	Apolipoprotéine CIII	
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	<10
ALm	Kappa LC (domaine constant)	
AA	SAA1 (mutation au sein du gène précurseur)	
Aβ2M	β2 microglobuline (variant)	<10
ACys	Cystatine C	

Nomenclature	Nombre de patients
Amyloses héréditaires avec atteinte rénale primitive	175
<i>ALECT2</i>	<10



Épidémiologie en France

Nomenclature	Protéine précurseur	Nombre de patients
<i>ATTRm</i>	<i>Transthyréline</i>	2977
AaFib	Chaîne Aa du fibrinogène	
ALys	Lysozyme	
AGel	Gelsoline	23
AApoAI	Apolipoprotéine AI	
AApoAII	Apolipoprotéine AII	
AApoCII	Apolipoprotéine CII	
AApoCIII	Apolipoprotéine CIII	
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	<10
ALm	Kappa LC (domaine constant)	
AA	SAA1 (mutation au sein du gène précurseur)	
Aβ2M	β2 microglobuline (variant)	<10
ACys	Cystatine C	

Nomenclature	Nombre de patients
Amyloses héréditaires avec atteinte rénale primitive	175
<i>ALECT2</i>	<10

2%



Épidémiologie en France

Nomenclature	Protéine précurseur	Nombre de patients
<i>ATTRm</i>	<i>Transthyréline</i>	2977
AaFib	Chaîne Aa du fibrinogène	
ALys	Lysozyme	
AGel	Gelsoline	23
AApoAI	Apolipoprotéine AI	
AApoAII	Apolipoprotéine AII	
AApoCII	Apolipoprotéine CII	
AApoCIII	Apolipoprotéine CIII	
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	<10
ALm	Kappa LC (domaine constant)	
AA	SAA1 (mutation au sein du gène précurseur)	
Aβ2M	β2 microglobuline (variant)	<10
ACys	Cystatine C	

Nomenclature	Nombre de patients
Amyloses héréditaires avec atteinte rénale primitive	175
<i>ALECT2</i>	<10

2%



Quand suspecter une amylose héréditaire ?

Syndrome
néphrotique

IRC

Clinique :
Atteinte rénale
inexpliquée

IF
négative

HTA

Génétique :
Transmission
familiale
apparente
autosomique
dominante

IRC : insuffisance rénale chronique

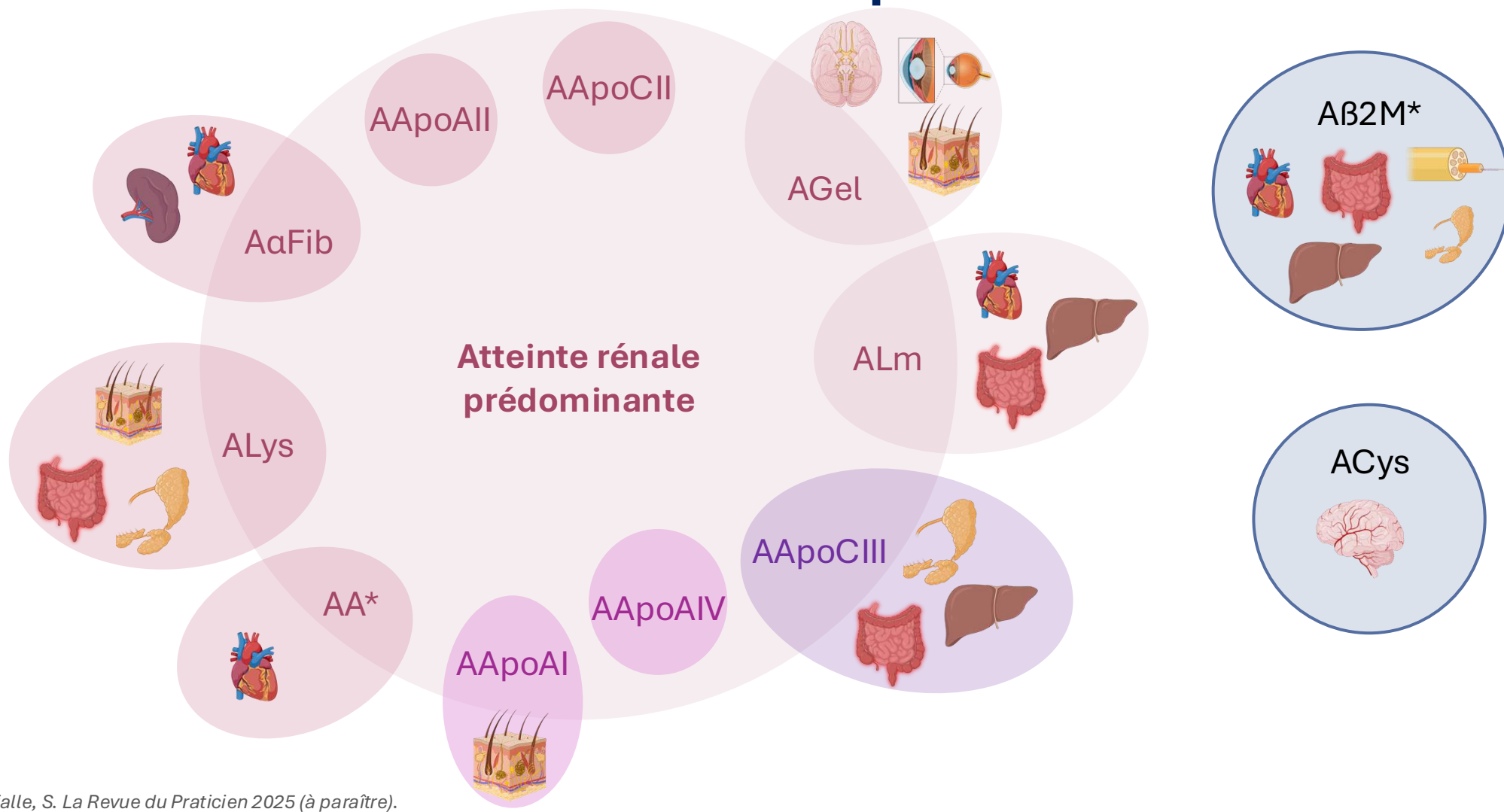
IF : immunofluorescence

HTA : hypertension artérielle

Robert M, Bridoux F, Georgin-Lavialle, S. La Revue du Praticien 2025 (à paraître).



Présentation clinique





Diagnostic

Antécédents familiaux
Manifestations rénales et extra-
rénales

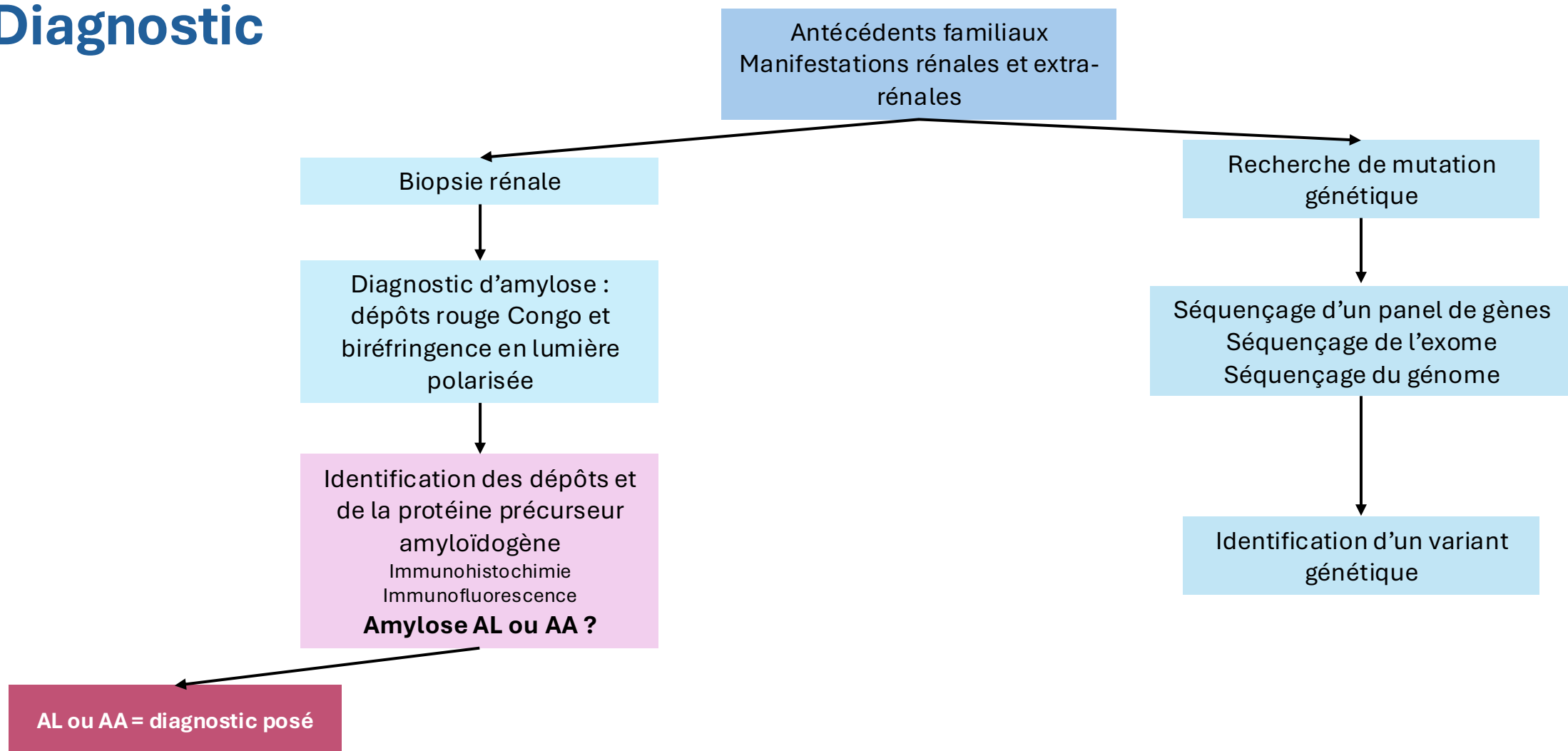
Recherche de mutation
génétique

Séquençage d'un panel de gènes
Séquençage de l'exome
Séquençage du génome

Identification d'un variant
génétique

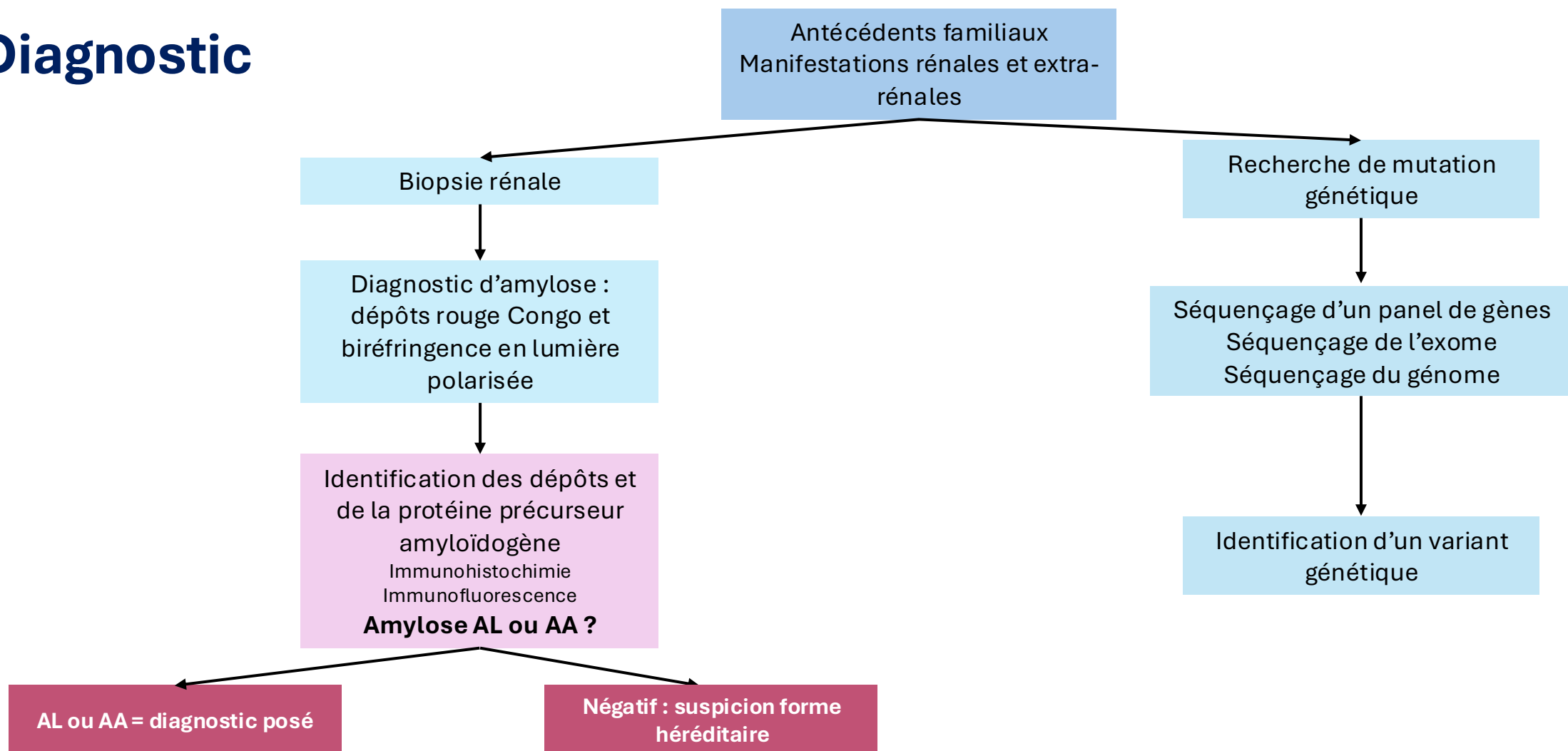


Diagnostic



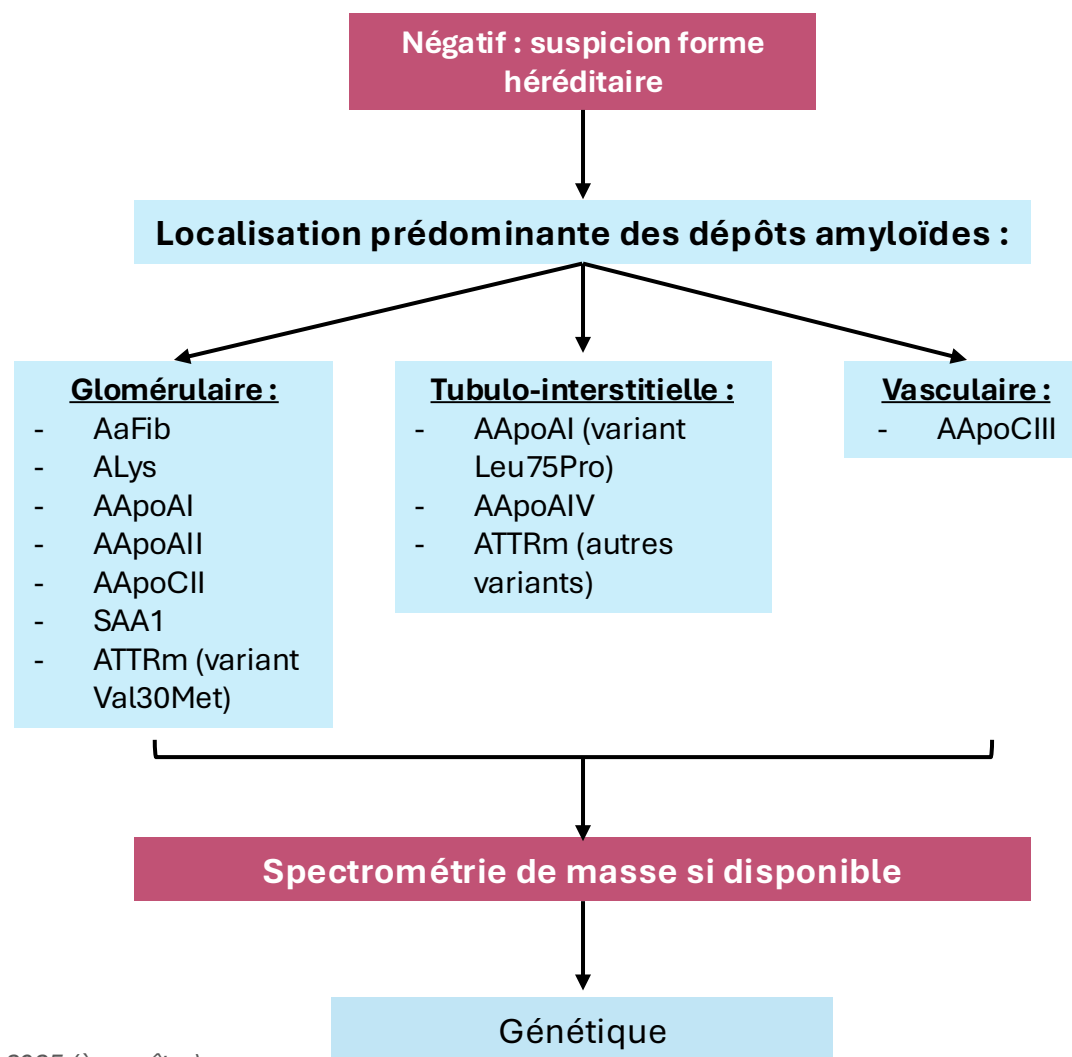


Diagnostic



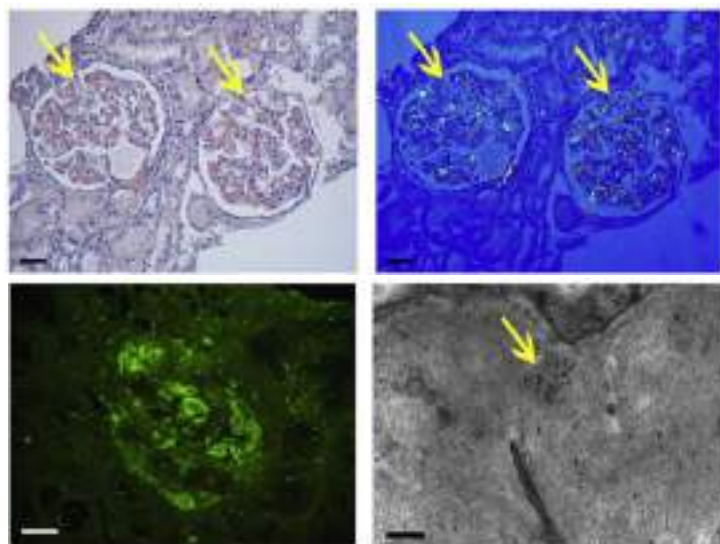


Diagnostic

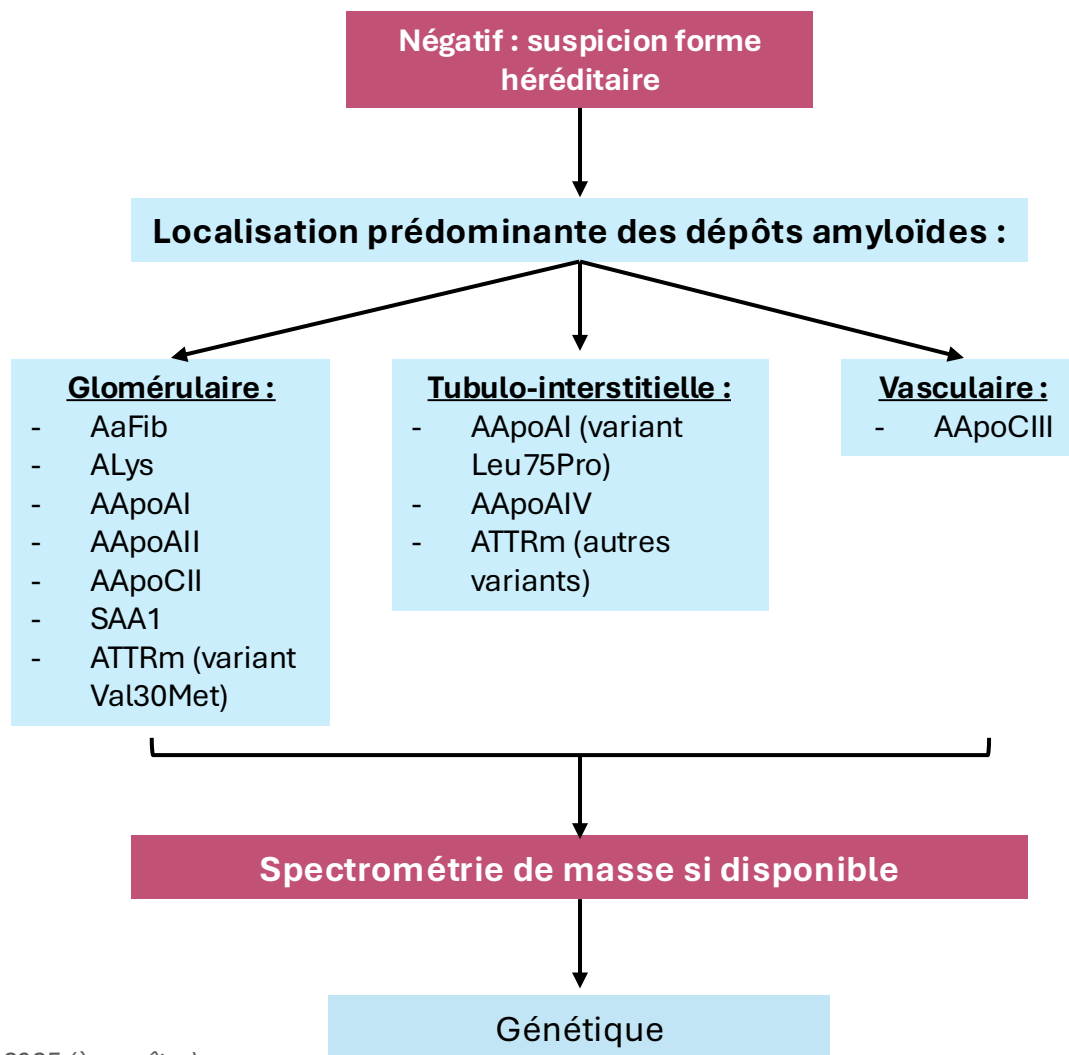




Diagnostic

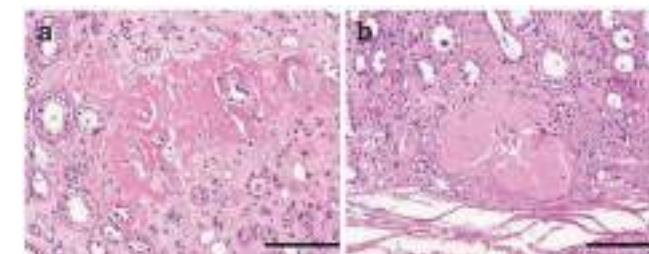
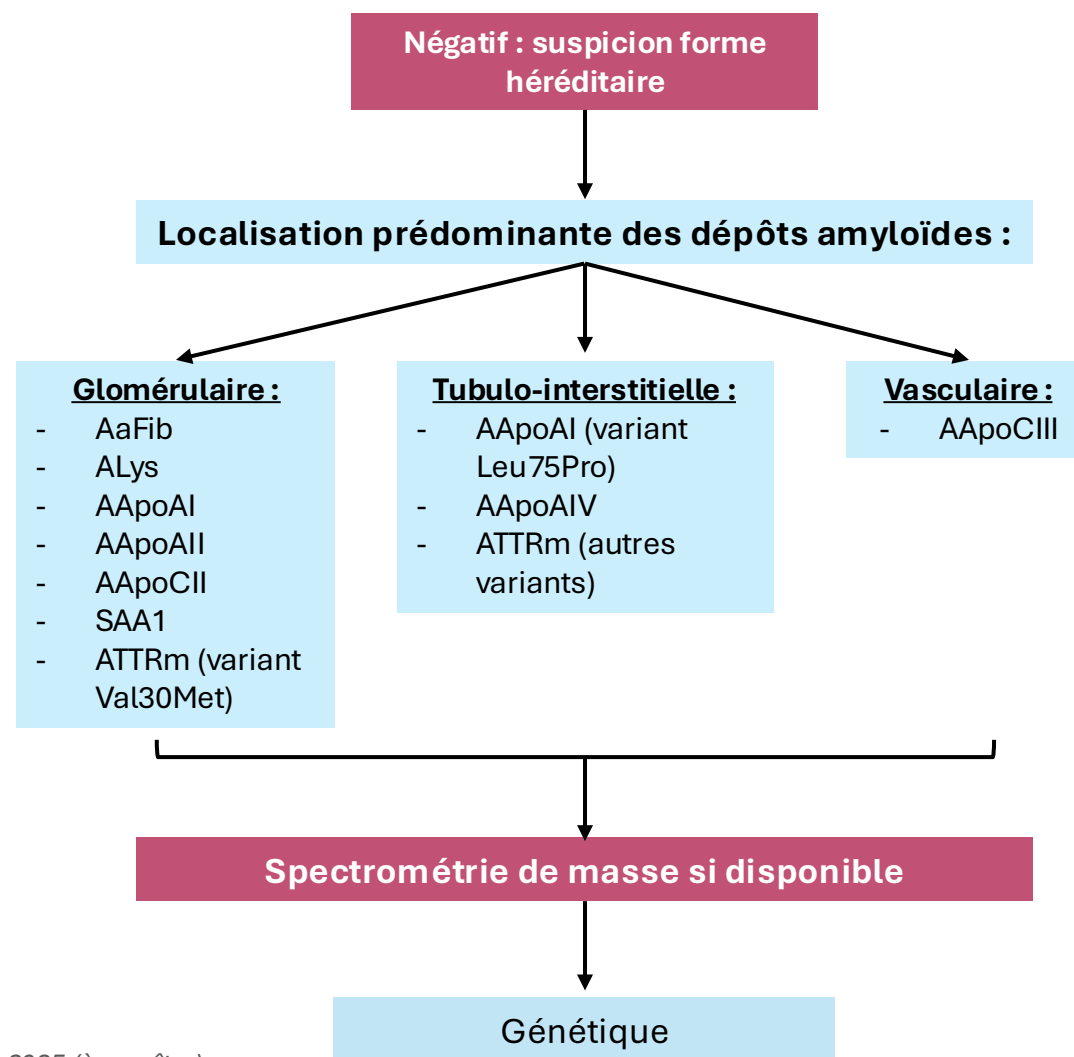


Exemple d'amylose à ApoAI
Colombat, Met al. Kidney International. 2020

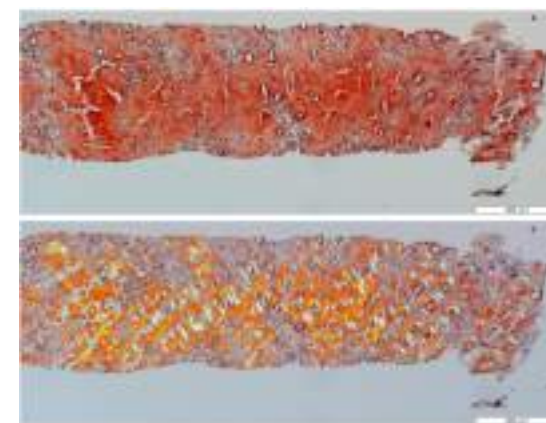




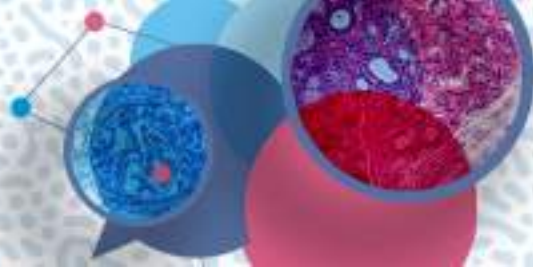
Diagnostic



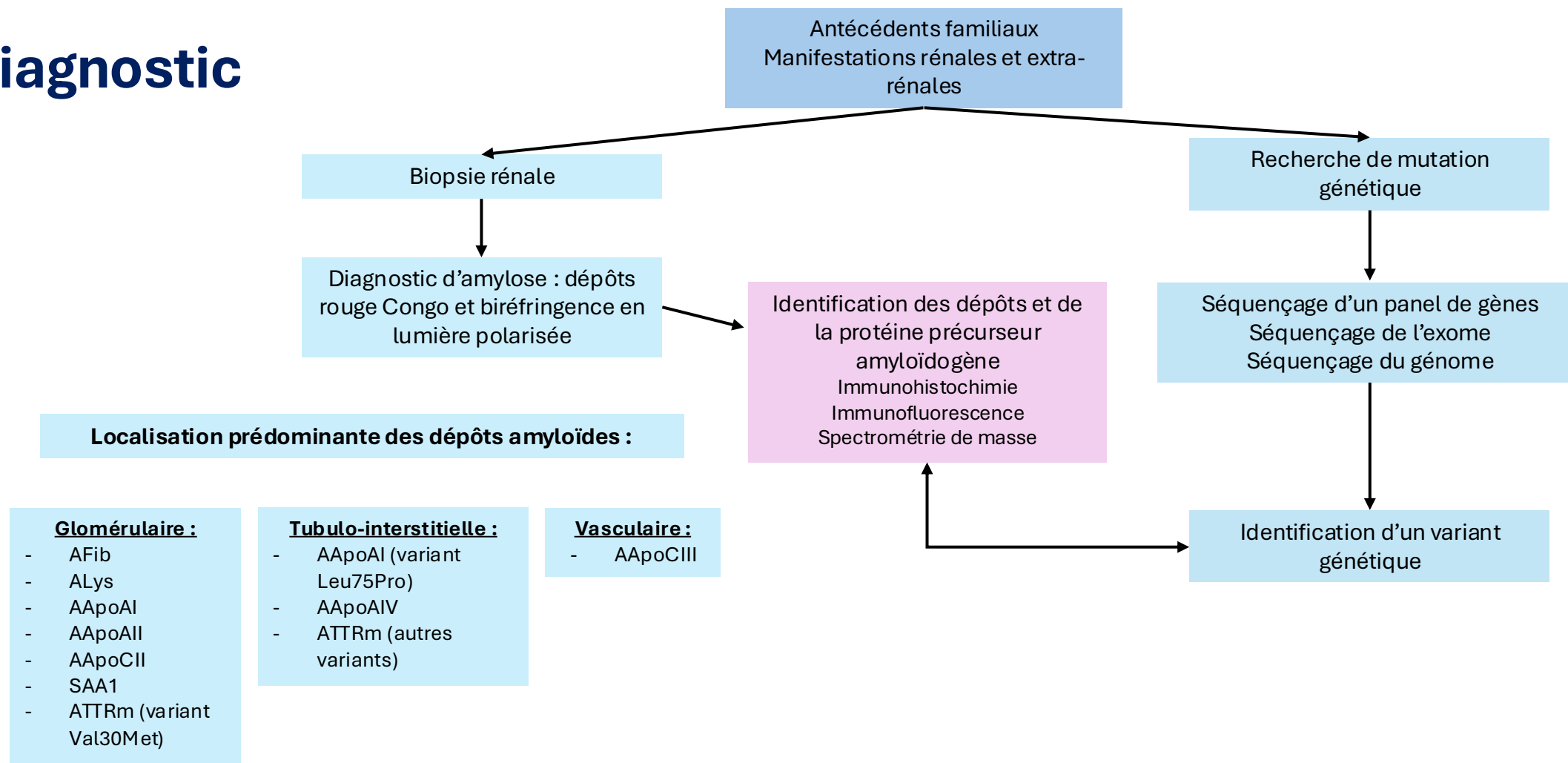
Exemple d'amylose à ApoAI (Leu75Pro)
Gregorini, G et al. Kidney International. 2015



Exemple d'amylose à ApoAIV
Bridoux, F et al. Kidney International. 2024



Diagnostic

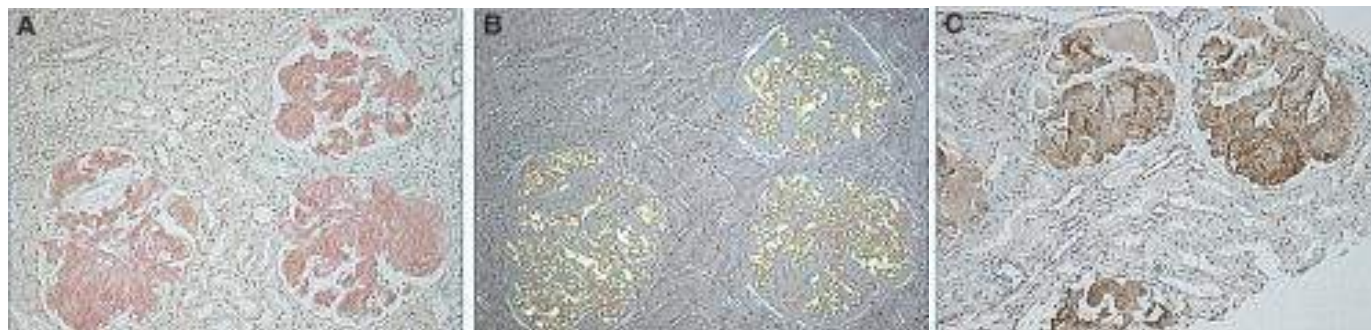




Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

AaFib

Atteinte **glomérulaire** pure, parfois précoce → **protéinurie** 7,2g/24h et **DFG** 32,5ml/mn
Evolution **rapide** vers l'insuffisance rénale chronique terminale → **temps médian diagnostic** – **DFG** < 10ml/mn :
8 (0–70) mois (*délai diagnostic médian 23 mois*)



Exemple d'amylose à chaîne Aa du fibrinogène – Biopsie rénale
Gillmore, JD et al. J Am Soc Nephrol. 2009



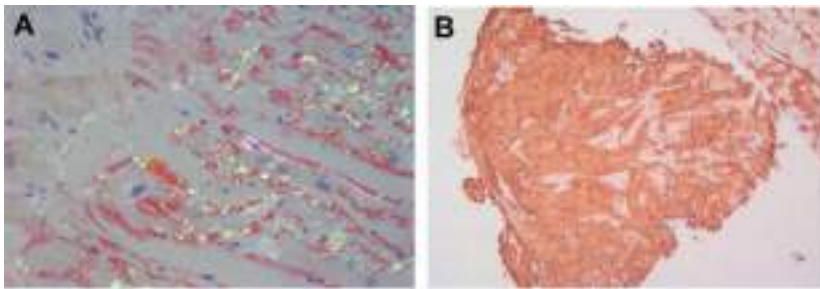
Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

AaFib

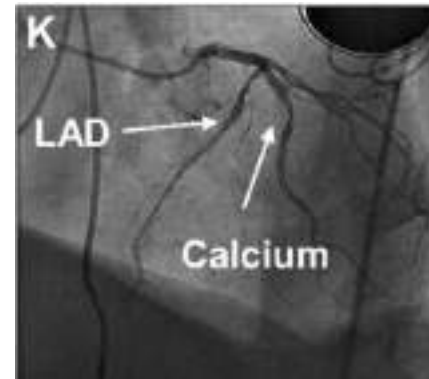
Atteinte **glomérulaire** pure, parfois précoce → protéinurie 7,2g/24h et DFG 32,5ml/mn

Evolution **rapide** vers l'insuffisance rénale chronique terminale → temps médian diagnostic – DFG < 10ml/mn : 8 (0–70) mois (*délai diagnostic médian 23 mois*)

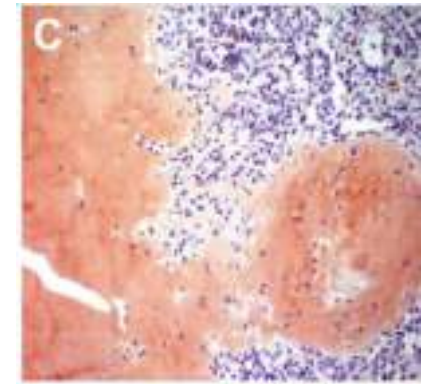
Atteinte cardiaque +++, **coronarienne chez 68% des patients**, 23% de patients ont présenté un infarctus du myocarde ; atteinte vasculaire diffuse, atteinte splénique, hépatique



Coloration Rouge Congo et IHC
(anticorps anti-Fg) sur biopsie
endomyocardique



Coronarographie
objectivant des lésions
athéromateuses diffuses



Coloration Rouge Congo
sur échantillon de rate
dans les suites d'une
rupture splénique



Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

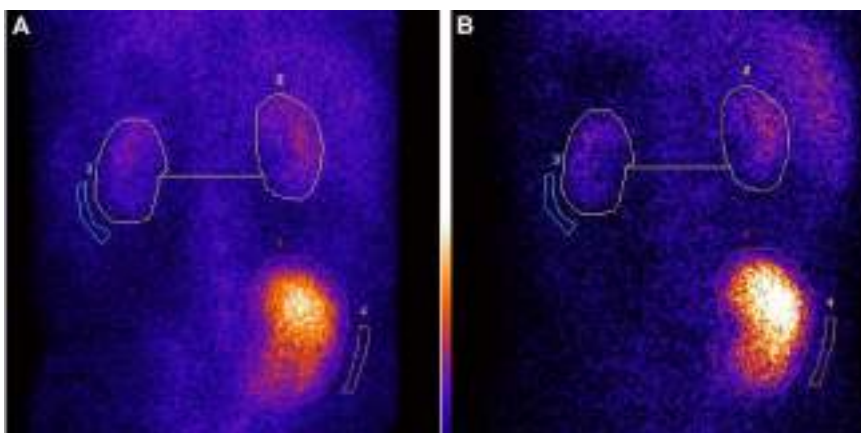
AaFib

Atteinte **glomérulaire** pure, parfois précoce → protéinurie 7,2g/24h et DFG 32,5ml/mn

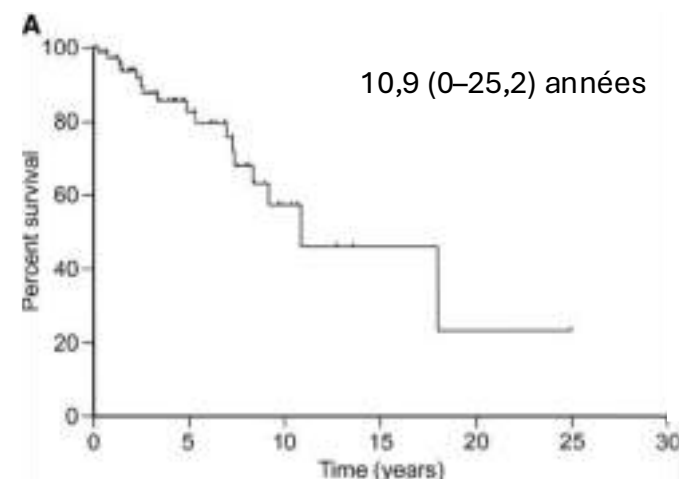
Evolution **rapide** vers l'insuffisance rénale chronique terminale → temps médian diagnostic – DFG < 10ml/mn : 8 (0–70) mois (*délai diagnostic médian 23 mois*)

Atteinte cardiaque +++, coronarienne chez 68% des patients, 23% de patients ont présenté un infarctus du myocarde ; atteinte vasculaire diffuse, atteinte splénique, hépatique

Récidive sur greffon fréquente, moindre si transplantation combinée rein-foie



Scintigraphie au ^{99m}Tc 1 et 4 ans après une greffe foie-rein montrant la stabilité de la fonction du greffon (87%), le variant pathogène de la chaîne α du fibrinogène n'est plus retrouvé (spectrométrie de masse)





Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

ALys

Atteintes **glomérulaire**, hépatique, splénique, gastrointestinale, etc...

Evolution **lente** vers l'insuffisance rénale terminale, récurrence sur greffon progressive

Décès le plus souvent en raison de complications hémorragiques gastro-intestinales

Table 1: Baseline characteristics and outcome of patients who underwent renal transplantation (N = 104)

	No. of AL patients N (%)	No. of AA patients N (%)	No. of AFib patients N (%)	No. of AApoAI patients N (%)	No. of ALys patients N (%)
Total number of patients	25	43	19	14	3
Total number of grafts	25	46	21	16	3
Total number of combined liver kidney transplants	0	0	9	2 [†]	0
Sex					
Male	9 (36)	27 (62)	12 (63)	10 (71)	2 (66)
Age at transplant (years)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
60 (52-63)	37 (29-48)	59 (56-61)	49 (37-66)	45 (32-62)	
Donors					
Live	5 (20)	16 (35)	2 (9.5)	3 (14)	3 (100)
Preemptive					
Yes	1 (4)	3 (6.5)	5 (24)	1 (6.25)	2 (66)
Time from diagnosis to ESRF (years)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
1.1 (0.0-3.6)	1.4 (0-5.8)	1.06 (0.03-1.6)	0.99 (0-27.4)	10.6 (0-14.8)	
Time from ESRF to first transplant (years)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
2.3 (1.1-5.0)	1.5 (0.9-3.0)	1.3 (0-2.8)	2.5 (0.5-3.2)	0 (0-0.2)	

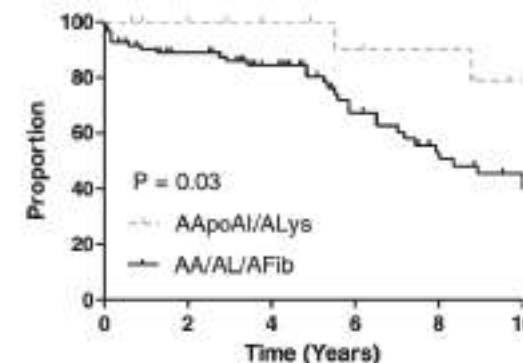


Figure 1: Renal transplant survival in years, noncensored for death stratified by disease natural history. Median survival in apolipoprotein A-I and lysozyme amyloidosis (slow natural history) was significantly longer than AL, AA and fibrinogen amyloidosis (fast natural history) (median survival 13.1 years vs. 8.3 years; $p = 0.03$).



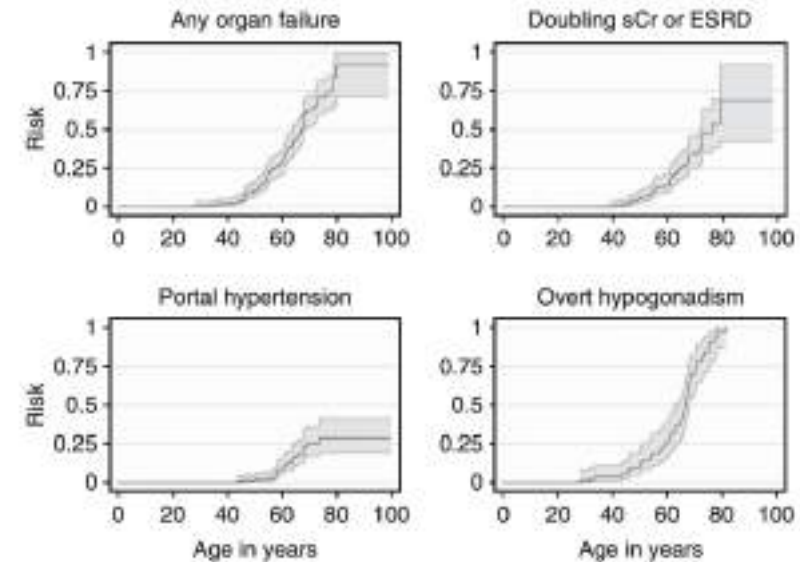
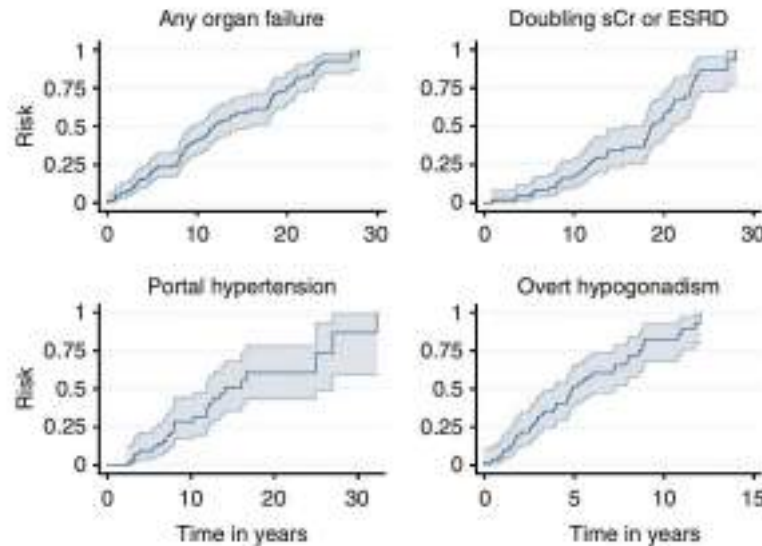
Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

Atteintes tubulo-
intestinales

Protéinurie modérée ou absente

Evolution lente de la maladie

Ex : AApoAIV, **AApoAI Leu75Pro**, ALECT2



Exemple d'amylose à ApoAI (Leu75Pro)
Gregorini, G et al. Kidney International. 2015



Traitements

- **Pas de traitement spécifique**
- Transplantation rénale et/ou hépatique
- Traitements symptomatiques



Enjeux de la base de données nationale CO-AMY-HE-RARE

- Établir données épidémiologiques précises
- Approfondir la description de ces pathologies pour améliorer le diagnostic
- Faire connaître ces pathologies (probable sous-diagnostic)
- Améliorer la prise en charge des patients
- Identifier les patients éligibles pour différentes études et travaux de recherche



Base de données nationale CO-AMY-HE-RARE

- Création d'une base REDCap, attente accords éthiques

Critères d'inclusion :

- Amylose héréditaire avec mutation génétique identifiée
- Patient(e) majeur(e) à la date de l'inclusion
- Patient(e) non opposé(e) à participer à la recherche

Critères de non-inclusion :

- Personnes bénéficiant d'une protection particulière (tutelle/curatelle, privées de liberté, etc...)
- Présence d'une amylose à TTR génétique ou sauvage
- Présence d'une amylose AL
- Présence d'une amylose AA acquise



Base de données nationale CO-AMY-HE-RARE

- Création d'une base REDCap, attente accords éthiques

Critères d'inclusion :

- Amylose héréditaire avec mutation génétique identifiée
- Patient(e) majeur(e) à la date de l'inclusion
- Patient(e) non opposé(e) à participer à la recherche

**5 ans d'inclusion
10 ans de suivi**

Critères de non-inclusion :

- Personnes bénéficiant d'une protection particulière (tutelle/curatelle, privées de liberté, etc...)
- Présence d'une amylose à TTR génétique ou sauvage
- Présence d'une amylose AL
- Présence d'une amylose AA acquise



Base de données nationale CO-AMY-HE-RARE

Quelles variables ?

**Données
démographiques**

**Données
anamnestiques**

Données au diagnostic :

- Clinique
- Biologique
- Génétique
- Histologique
- Autres examens
paracliniques
- Prise en charge

**Données aux dernières
nouvelles :**

- Idem diagnostic
- Aggravation ?
 - Dialyse ?
- Transplantation ?
 - Décès ?



Vos contacts

Marie Robert :

marie.robert2@aphp.fr

Co-responsables scientifiques :

Pr Sophie Goergin-Lavialle :

sophie.georgin-lavialle@aphp.fr

Pr Andoni Echaniz-Laguna :

andoni.echaniz-laguna@aphp.fr



Remerciements

Platinum sponsor



Premium sponsors



Silver sponsors

