



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

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

Journée organisée par :

Avec le parrainage de :

www.congres-amylose.com



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
ATTRm	Transthyrétine
AaFib	Chaîne Aa du fibrinogène
ALys	Lysozyme
AGel	Gelsoline
AApoAI	Apolipoprotéine AI
AApoAI	Apolipoprotéine AI
AApoCII	Apolipoprotéine CII
AApoCIII	Apolipoprotéine CIII
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV
ALm	Kappa LC (domaine constant)
AA	SAA1 (mutation au sein du gène précurseur)
A β 2M	β 2 microglobuline (variant)
ACys	Cystatine C



Épidémiologie en France

Nomenclature	Protéine précurseur	Nombre de patients
ATTRm	Transthyrétine	2977
AaFib	Chaîne A α du fibrinogène	
ALys	Lysozyme	
AGel	Gelsoline	23
AApoAI	Apolipoprotéine AI	
AApoAI	Apolipoprotéine AI	
AApoCII	Apolipoprotéine CII	
AApoCIII	Apolipoprotéine CIII	
AApoAIV	Apolipoprotéine AIV	<10
ALm	Kappa LC (domaine constant)	
AA	SAA1 (mutation au sein du gène précurseur)	
A β 2M	β 2 microglobuline (variant)	<10
ACys	Cystatine C	

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



Épidémiologie en France

Nomenclature	Protéine précurseur	Nombre de patients
ATTRm	Transthyrétine	2977
AaFib	Chaîne A α 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)	
A β 2M	β 2 microglobuline (variant)	<10
ACys	Cystatine C	

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





Épidémiologie en France

Nomenclature	Protéine précurseur	Nombre de patients
ATTRm	Transthyrétine	2977
AaFib	Chaîne A α 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)	
A β 2M	β 2 microglobuline (variant)	<10
ACys	Cystatine C	

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





Quand suspecter une amylose héréditaire ?

Syndrome néphrotique

IRC

HTA

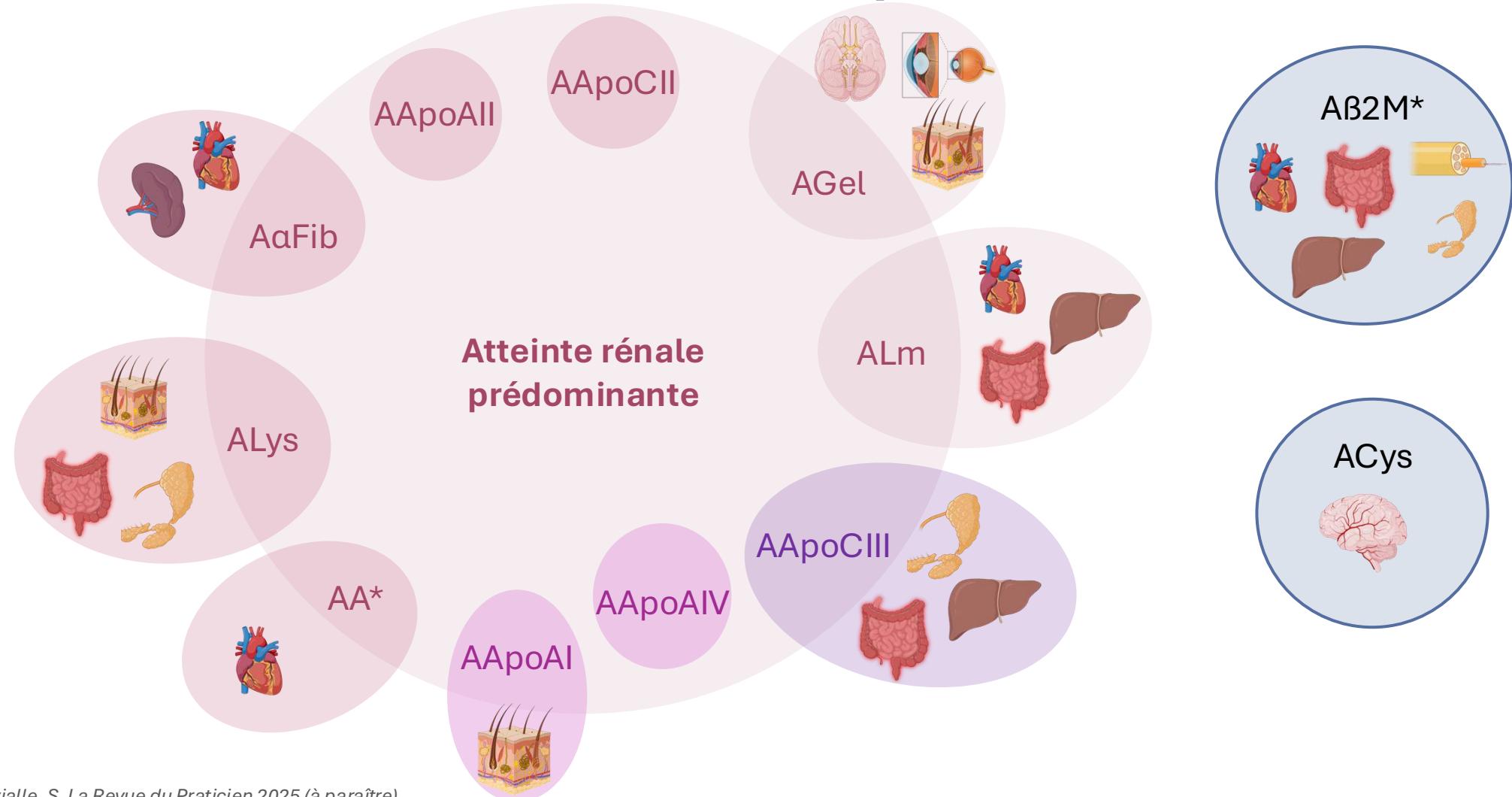
IF négative

Clinique :
Atteinte rénale inexplicable

Génétique :
Transmission familiale apparente autosomique dominante



Présentation clinique





Diagnostic

Antécédents familiaux
Manifestations rénales et extra-rénales

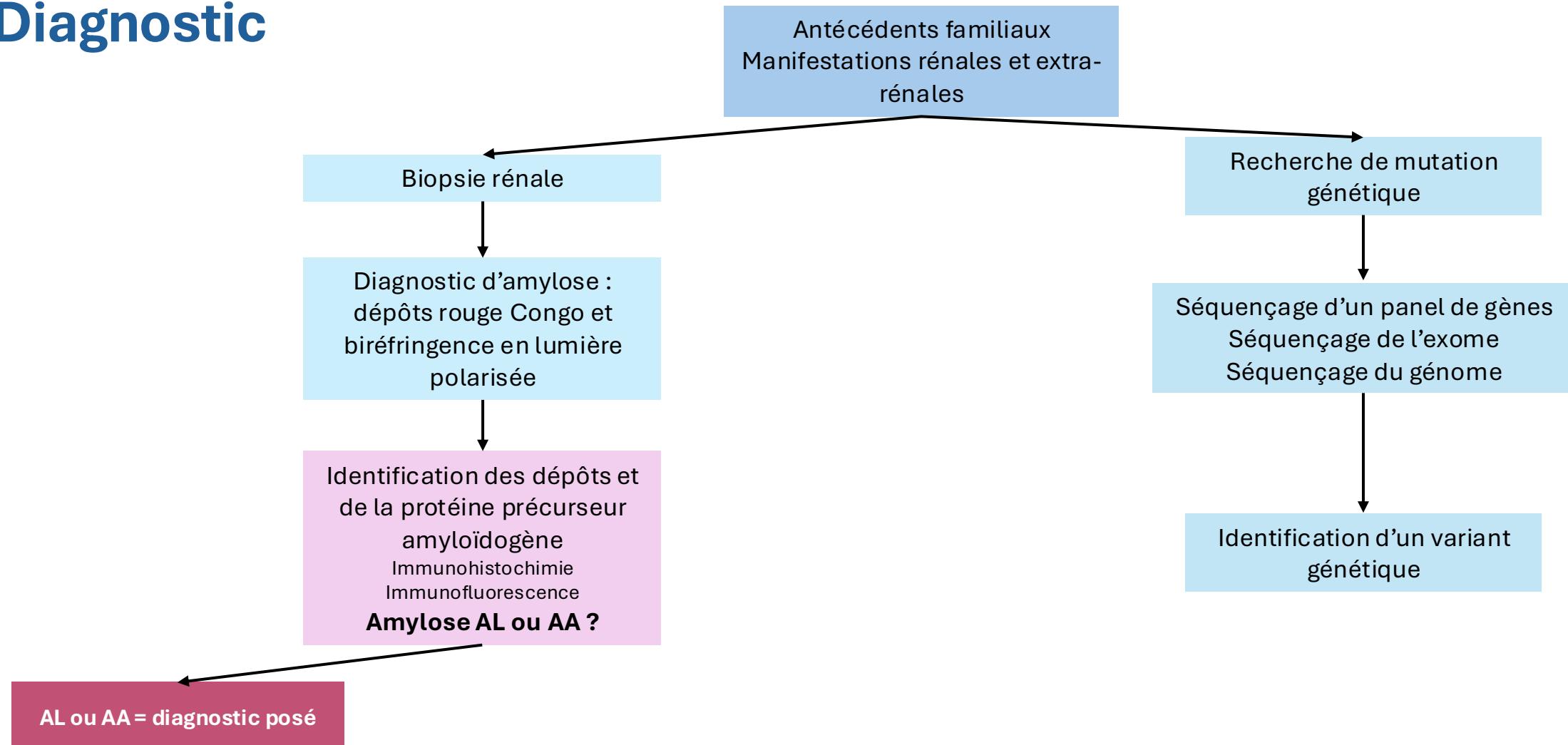
Recherche de mutation génétique

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

Identification d'un variant génétique

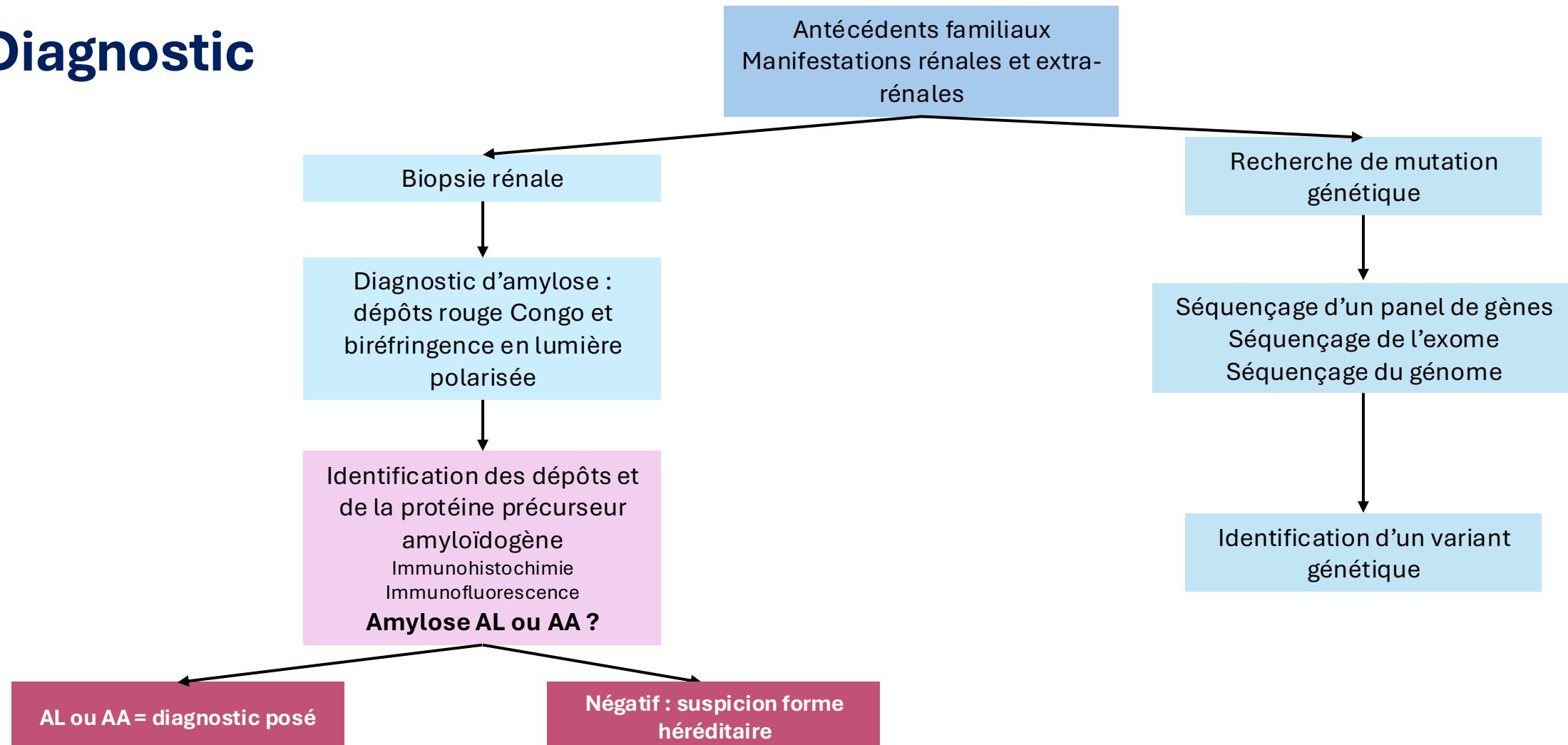


Diagnostic



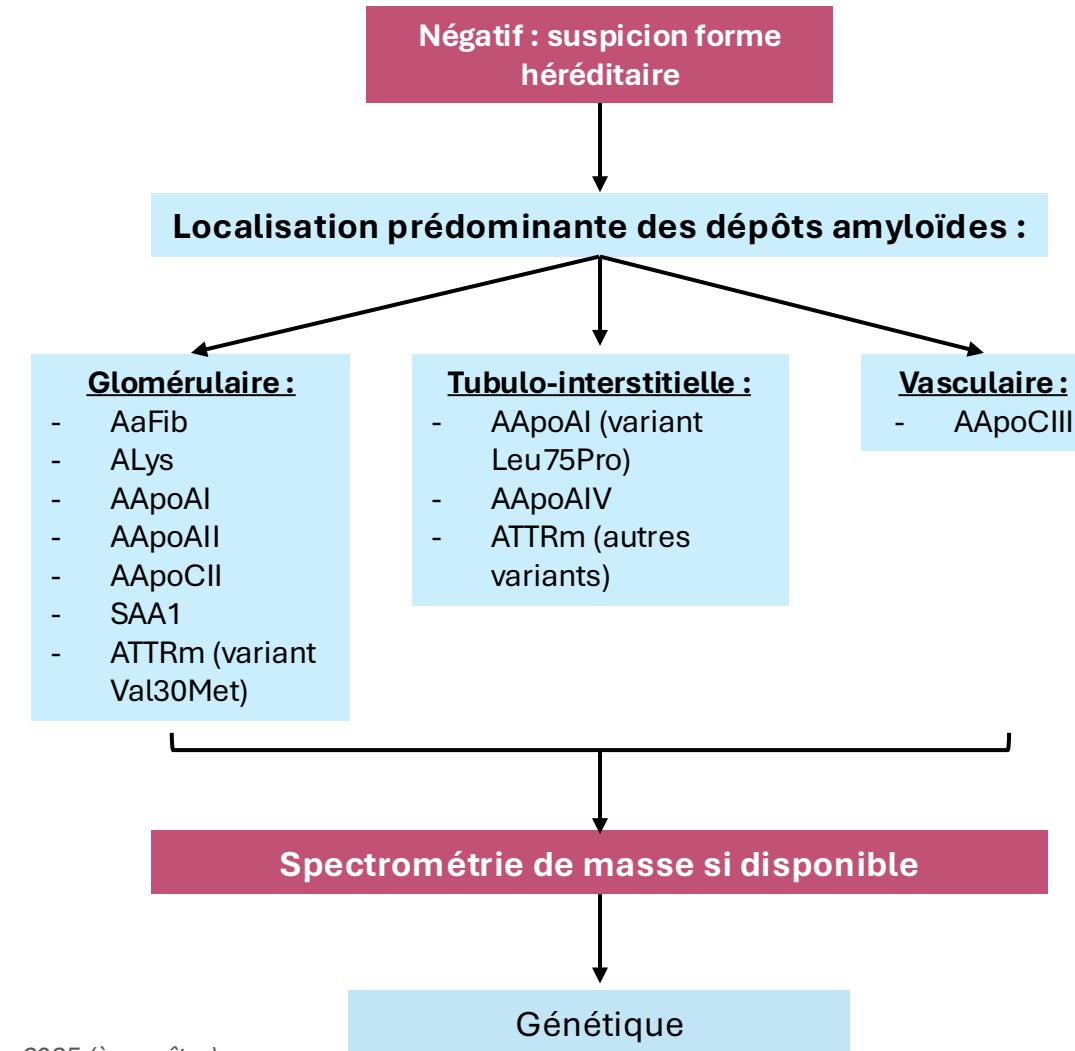


Diagnostic



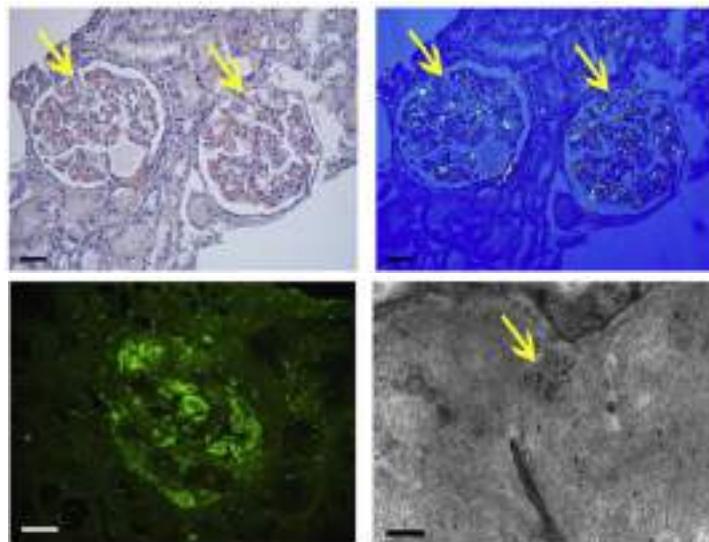


Diagnostic

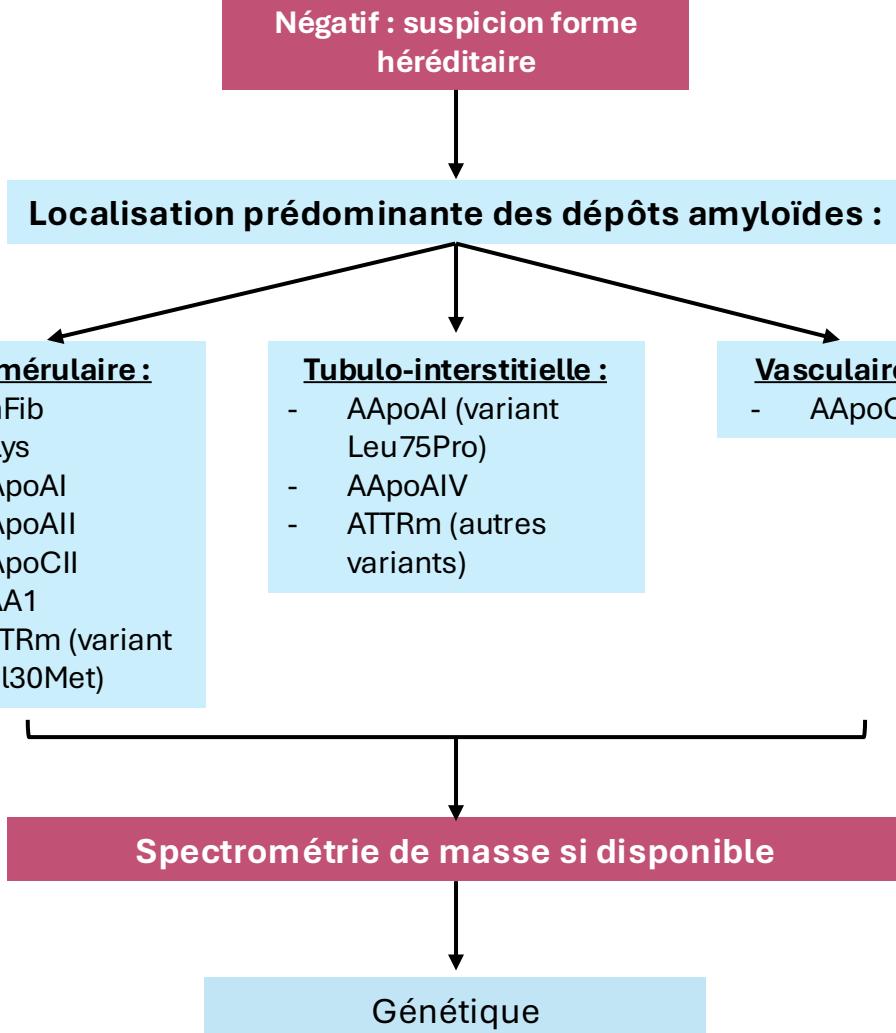




Diagnostic

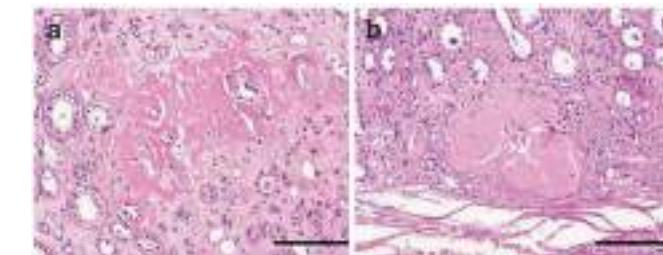
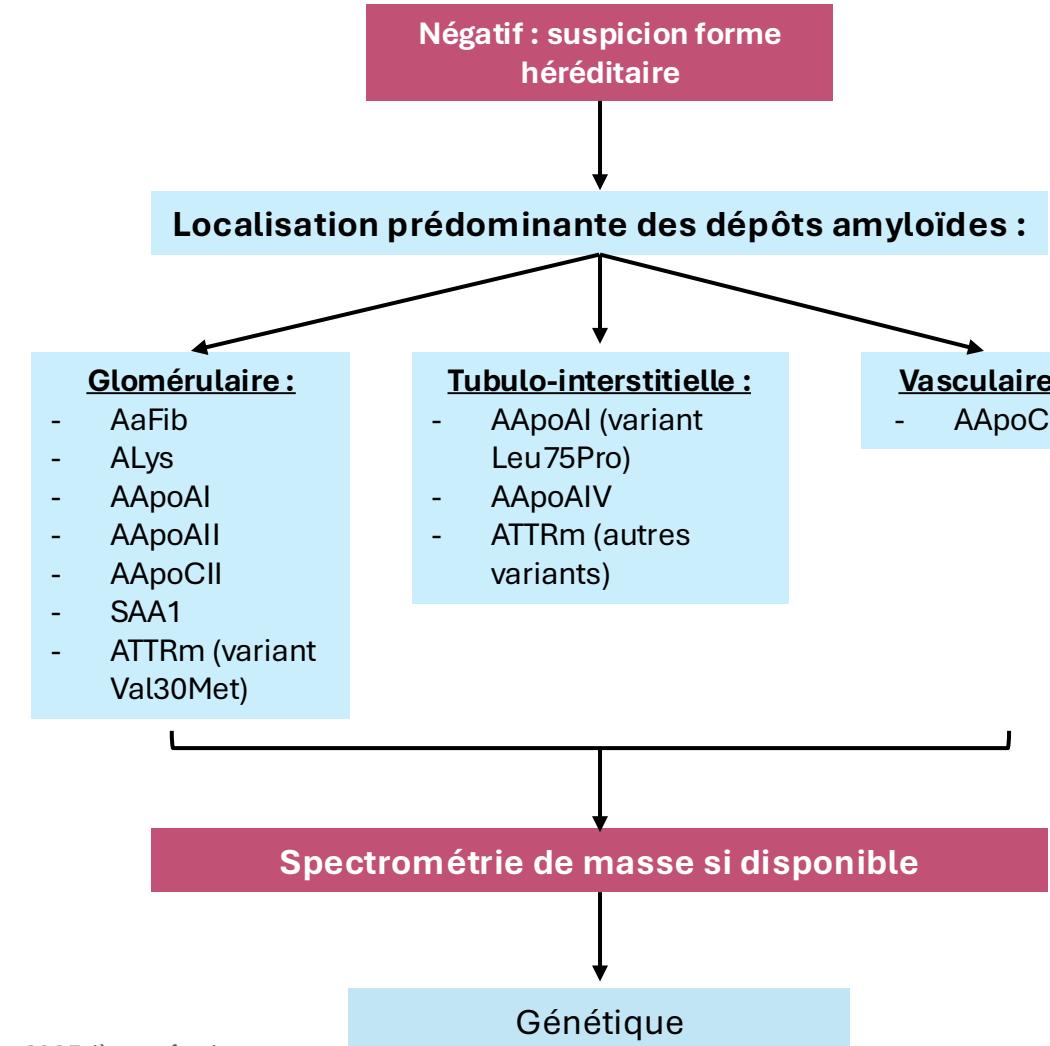


Exemple d'amylose à ApoAI
Colombat, M et al. *Kidney International*. 2020

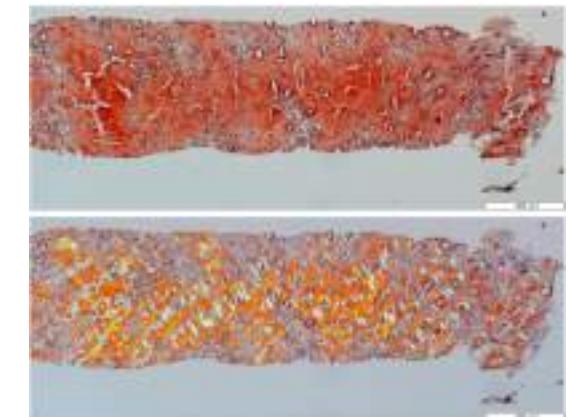




Diagnostic



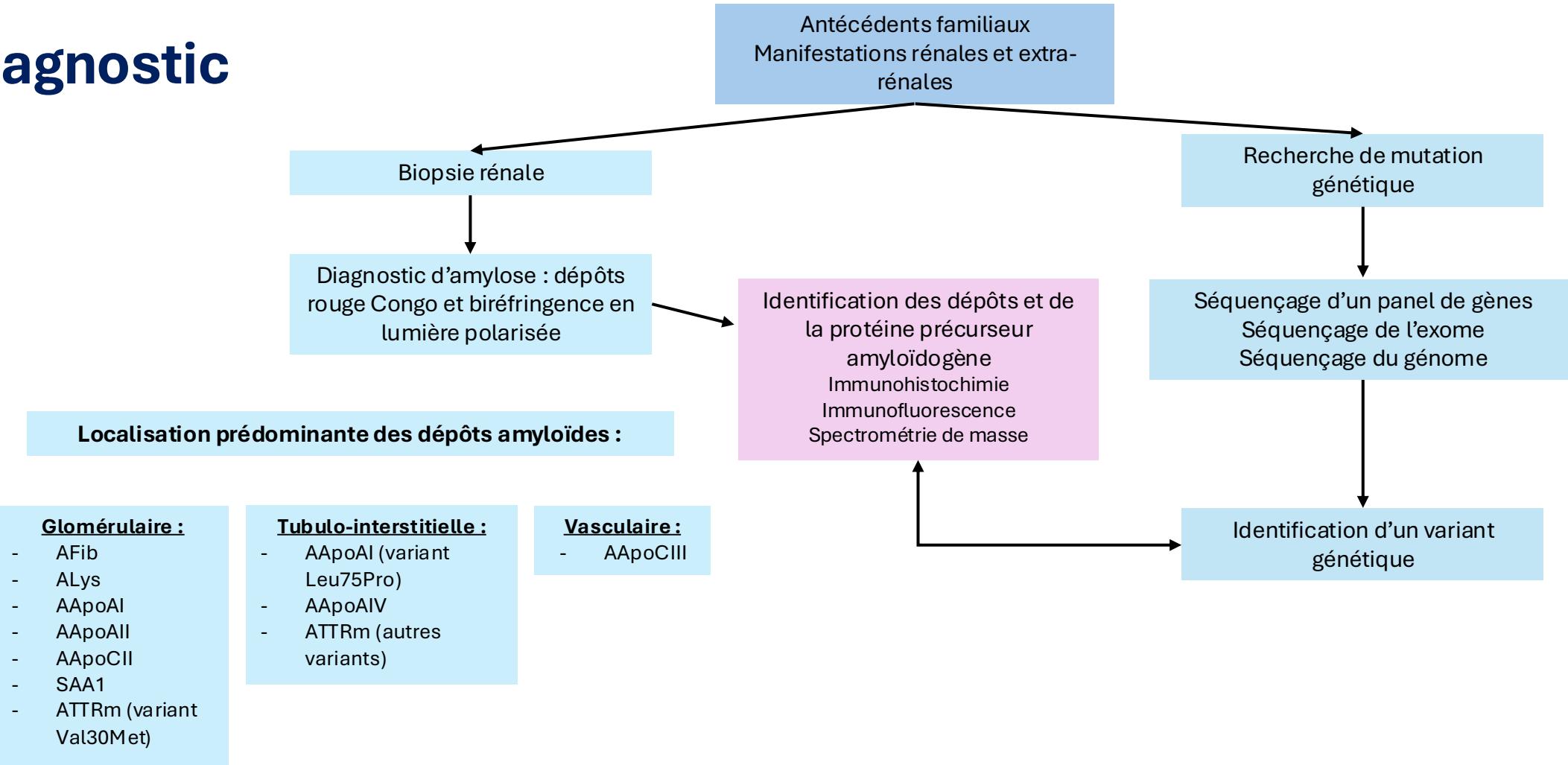
Exemple d'amylose à ApoAI (Leu75Pro)
Gregorini, G et al. *Kidney International*. 2015



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



Diagnostic



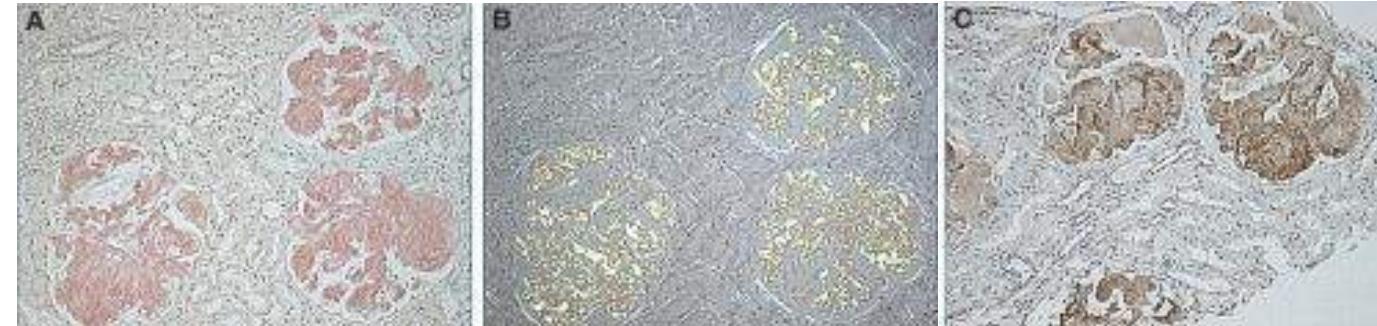


AaFib

Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

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



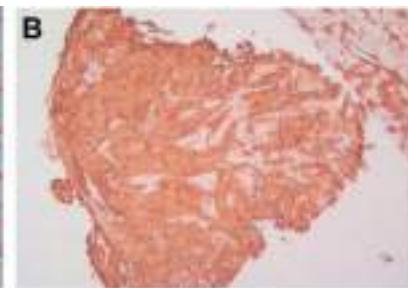
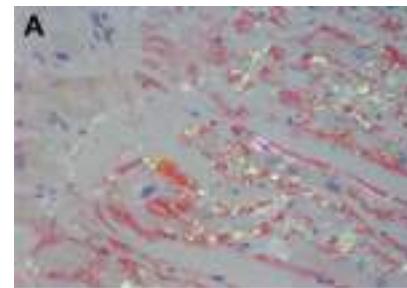
AaFib

Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

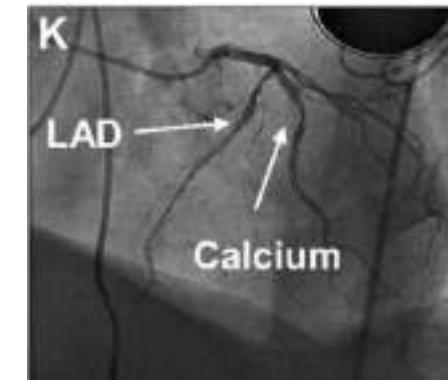
Atteinte **glomérulaire** pure, parfois précoce → protéinurie 7,2g/24h et DFG 32,5ml/mn

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

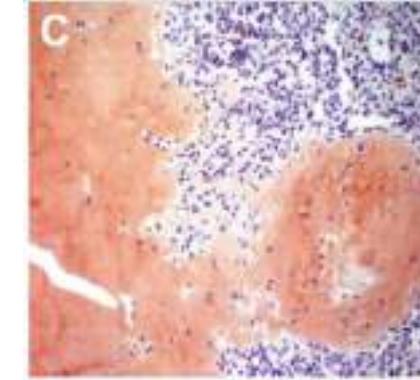
Atteinte **cardiaque** +++, **coronarienne** chez **68% des patients**, 23% de patients ont présenté un infarctus du myocarde ; atteinte vasculaire diffuse, atteinte splénique, hépatique



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



AaFib

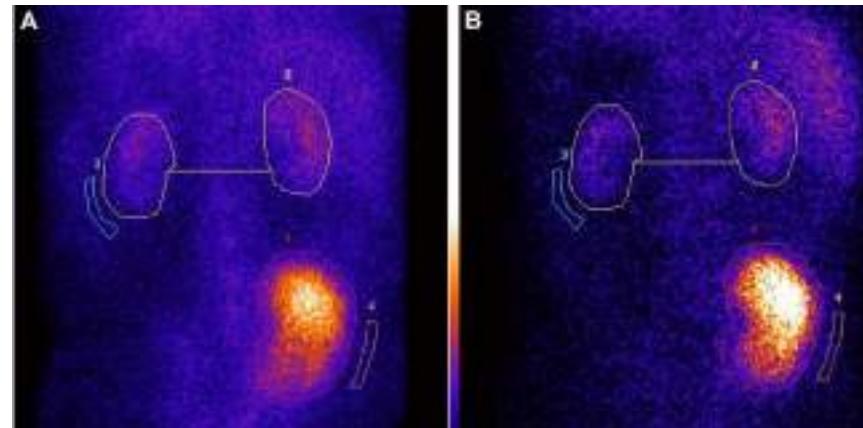
Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

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

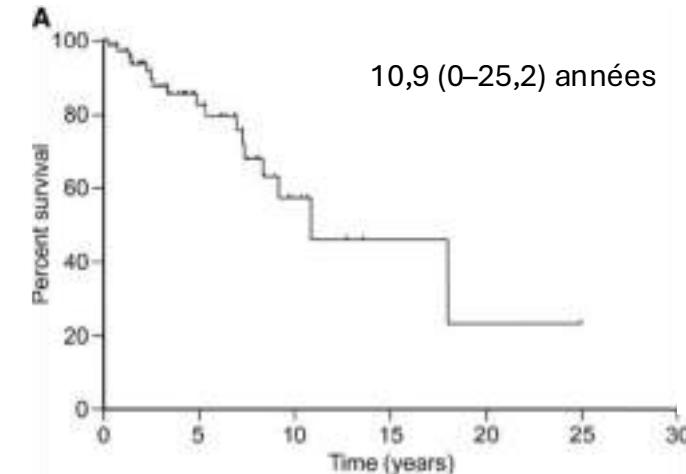
Evolution **rapide** vers l'insuffisance rénale chronique terminale → temps médian diagnostic – DFG < 10ml/mn : 8 (0-70) mois (*délai diagnostic médian 23 mois*)

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 chronique terminale, récidive 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 AApoA1 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 ¹	0
Sex	Male	9 (36)	27 (62)	12 (83)	2 (66)
Age at transplant (years)	Median (IQR)	60 (52–63)	37 (29–48)	59 (56–61)	49 (37–56)
Donors	Live	5 (20)	16 (35)	2 (9.5)	3 (14)
Preemptive	Yes	1 (4)	3 (6.5)	5 (24)	1 (6.25)
Time from diagnosis to ESRF (years)	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)	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)

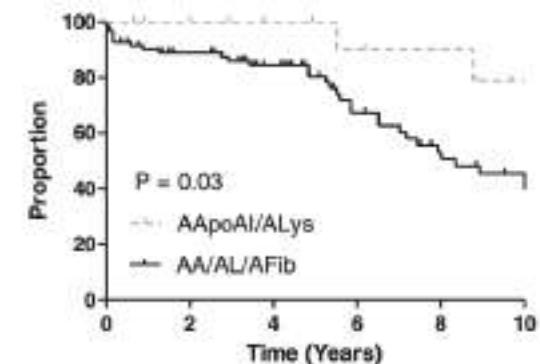


Figure 1: Renal transplant survival in years, noncensored for death stratified by disease natural history. Median survival in apolipoprotein A-1 and lysozyme amyloidosis (slow natural history) was significantly longer than AL, AA and fibrinogen amyloidosis (fast natural history) (median survival 13.1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

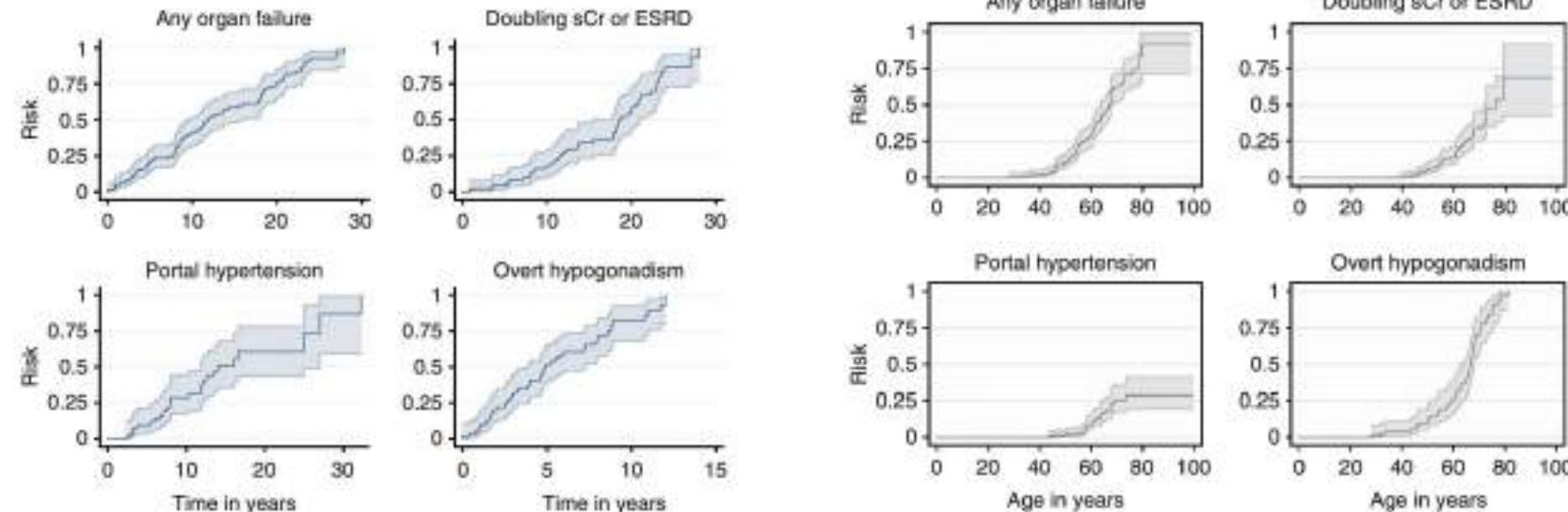


Pronostic lié à la pathologie sous-jacente

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



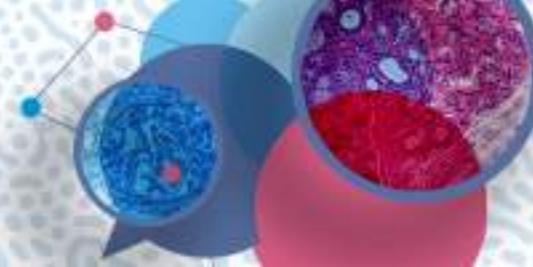
Traitements

- **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

- Crédation 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

- Crédation 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

