



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Amylose héréditaire par mutation de la chaîne  $\text{A}\alpha$  du Fibrinogène : la  
cohorte française.**

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Mai 2016 à 16h  
au Pôle Formation

**Par Marc ULRICH**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christian NOËL**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Hélène FRANCOIS - PRADIER**

**Madame le Professeur Sophie VALLEIX**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Laurence VRIGNEAUD**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AA	Amylose à protéine sérique amyloïde A
AApoA1	Amylose à Apolipoprotéine 1
AApoA2	Amylose à Apolipoprotéine 2
AApoC3	Amylose à Apolipoprotéine C3
A $\beta$ 2m	Amylose à $\beta$ 2-microglobuline
ACys	Amylose à Cystatine C
AFib	Amylose à chaîne A $\alpha$ du Fibrinogène
AGel	Amylose à Gelsoline
AH	Amylose à chaîne lourde d'immunoglobuline
AL	Amylose à chaîne légère d'immunoglobuline
ALECT2	Amylose à Leukocyte chemotactic factor 2
ALys	Amylose à Lysozyme
ATTR	Amylose à Transthyrétine
FPA	Fibrinopeptide A
FPB	Fibrinopeptide B
SAA	Protéine sérique amyloïde A
SAP	Composant sérique amyloïde P

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
I.  AMYLOSES .....	3
A.  GENERALITES .....	3
1.  Fibrillogénèse .....	3
2.  Dépôts tissulaires .....	6
3.  Méthodes diagnostiques globales .....	7
B.  TYPES D'AMYLOSES .....	8
1.  Amyloses immunoglobuliniques : AL et AH .....	8
2.  Amylose AA .....	12
3.  Amyloses Héritaires .....	13
a) <i>Andrade et Ostertag</i> .....	13
b) <i>Développement du concept d'amylose héréditaire</i> .....	13
c) <i>Diagnostic des amyloses héréditaires</i> .....	17
II.  AMYLOSE A CHAÎNE A $\alpha$ DU FIBRINOGENE .....	17
A.  FIBRINOGENE .....	17
1.  Structure .....	17
2.  Fibrinogénèse .....	19
3.  Fibrinolyse .....	19
B.  PATHOLOGIES IMPLIQUANT LE FIBRINOGENE .....	21
C.  AMYLOSE A CHAÎNE A $\alpha$ DU FIBRINOGENE .....	21
1.  Première observation : mutation R554L .....	21
2.  Autres mutations décrites .....	22
a) <i>Mutation E526V</i> .....	22
b) <i>Mutation 4904 del G</i> .....	23
c) <i>Mutation 4897 del T</i> .....	23
d) <i>Mutation <math>\Delta</math> 517-522</i> .....	24
e) <i>Autres mutations : T538K, 1632 del T, G540V et P552H</i> .....	24
3.  Présentation clinique et histologique .....	25
4.  Débats sur une atteinte cardiovasculaire .....	25
III.  OBJECTIF DE L'ETUDE .....	26
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>27</b>
I.  SCHEMA DE L'ETUDE .....	27
II.  POPULATION .....	27
III.  ANALYSES STATISTIQUES .....	28
<b>Résultats .....</b>	<b>29</b>
I.  DIAGNOSTIC .....	29
A.  Population .....	29
1.  Description .....	29
2.  Caractéristiques démographiques .....	29
3.  Facteurs de risque cardio-vasculaire .....	30
B.  Présentation clinique .....	31
C.  Présentation histologique .....	31
D.  Manifestations extra-rénales .....	33

---

1. Cardio-vasculaires.....	33
2. Neurologiques .....	34
3. Sites de biopsies diagnostiques habituels dans l'amylose .....	34
4. Autres.....	34
II. EVOLUTION.....	35
A. Avant mise en dialyse .....	35
B. En dialyse.....	36
C. En transplantation .....	37
D. Survie globale.....	37
<b>Discussion .....</b>	<b>41</b>
I. RAPPEL DES RESULTATS .....	41
II. COMPARAISON DES RESULTATS (Annexe 2).....	42
A. Clinique et biologie .....	42
B. Histologie .....	43
C. Evolution .....	43
III. ORIGINALITES DE L'ETUDE.....	44
IV. LIMITES DE L'ETUDE.....	46
<b>Conclusion.....</b>	<b>48</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>50</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>56</b>
Annexe 1 : Nomenclature 2014 des protéines amyloïdes recensées par le Comité de la Société Internationale des Amyloses <sup>1</sup> .....	56
Annexe 2 : Résumé des cas publiés d'amylose à chaîne A $\alpha$ du Fibrinogène <sup>29-40,42,45-50</sup> .....	58

## RESUME

**Contexte** : L'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène (AFib) est la plus fréquente des amyloses héréditaires dans le nord de l'Europe avec une prédominance de la mutation E526V. La présentation clinique habituelle est celle d'une insuffisance rénale rapidement progressive avec hypertension artérielle et protéinurie de débit glomérulaire. L'objectif de ce travail est de rapporter à travers la cohorte française ses caractéristiques phénotypiques, génétiques et évolutives.

**Méthode** : A partir d'un appel national par le biais de la Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation confronté au registre génétique des mutations du fibrinogène (Professeur Valleix), l'ensemble des patients porteurs d'une AFib ont été identifiés et les données phénotypiques, génotypiques, et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers médicaux.

**Résultats** : Trente patients présentant les mutations E526V (n=22), R554L (n=2),  $\Delta$  517-522 (n=2) et non rapportées (n=4), issus de 21 familles, ont été collectés, dont 3 apparentés asymptomatiques. L'âge moyen au diagnostic était de 54,33 ans. Une histoire familiale de néphropathie était retrouvée dans 10 cas, dont 7 d'origine amyloïde. Quatre patients sont décédés dans un délai moyen de 109 mois. La présentation clinique était celle d'une insuffisance rénale chronique rapidement progressive associée à une hypertension artérielle (63%) et à une importante protéinurie (4g/24h), néphrotique dans 30% des cas. Vingt-trois patients ont bénéficié d'une biopsie rénale montrant des dépôts glomérulaires constants, associés à des

dépôts artériolaires pour les deux mutations  $\Delta$  517-522 et des dépôts péri-tubulaires pour une des mutations E526V. Les techniques d'immuno-marquage pour le fibrinogène étaient positives dans 7 cas et négatives dans 8 cas. L'insuffisance rénale chronique terminale survenait systématiquement dans un délai moyen de 28,74 mois. En dialyse, la survie globale à 5 ans était de 86,6%. Quatorze patients ont bénéficié d'une transplantation, 11 greffes rénales isolées et 3 greffes hépato-rénales, avec une survie rénale d'environ 10 ans.

**Conclusion** : Nous rapportons la première cohorte française d'AFib. La présentation la plus classique est celle d'une insuffisance rénale rapidement progressive. Les manifestations extra-rénales semblent peu symptomatiques et limitées à certains organes. Le diagnostic positif est orienté par l'histoire familiale lorsqu'elle existe et la localisation quasi-exclusivement glomérulaire des dépôts amyloïdes. Aucune méthode diagnostique ne dispense à ce jour du séquençage génétique. Son traitement repose sur la transplantation rénale, éventuellement combinée à la greffe hépatique dans les formes les plus sévères.

# INTRODUCTION

## I. AMYLOSES

### A. GENERALITES

L'amylose est une entité nosologique caractérisée par la survenue de dépôts protéiques, principalement extracellulaires, au sein de divers tissus de l'organisme. A ce jour, 31 protéines différentes (Annexe 1) pouvant être à l'origine de ces dépôts sont recensées par la Nomenclature du Comité de la Société Internationale des Amyloses<sup>1</sup>, constituant 31 types d'amyloses différentes.

L'ensemble de ces dépôts partagent une organisation commune en feuillet  $\beta$ -plissé antiparallèle, leur conférant une propriété histologique commune : un aspect rouge brique à la coloration par le Rouge Congo associé à un dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée.

#### 1. Fibrillogénèse

Le processus de fibrillogénèse ou d'amyloïdogénèse est responsable du passage d'une protéine physiologique endogène à des dépôts amyloïdes, prenant une conformation fibrillaire d'un diamètre évalué en microscopie électronique de 7 à 10 nm<sup>2</sup>.

Le précurseur protéique, anormal quantitativement ou qualitativement, prend une conformation en feuillet  $\beta$ -plissé antiparallèle du fait d'une mauvaise conformation structurelle appelée *misfolding*<sup>3</sup> (**Figure 1**). Ce pliage aberrant peut résulter :

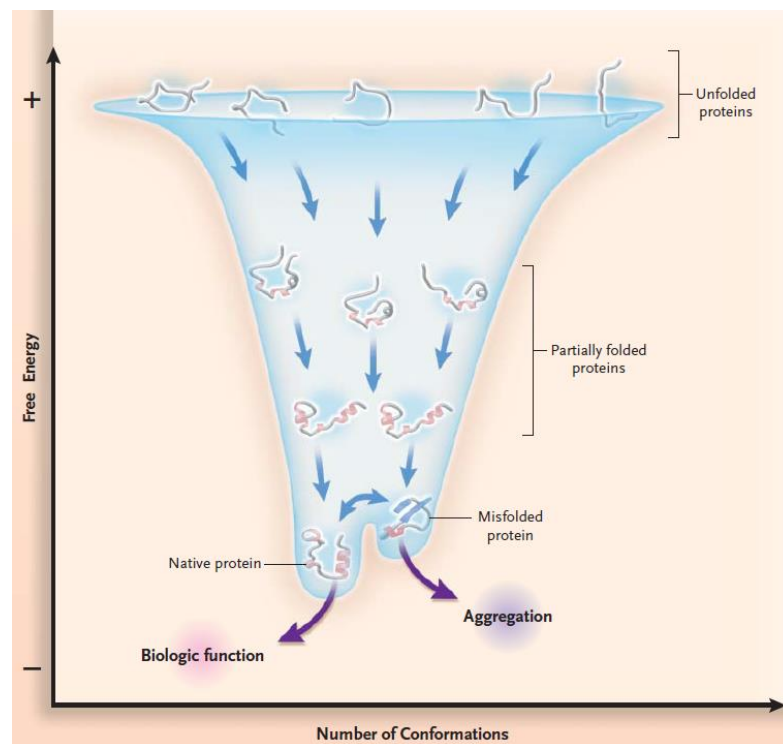
- d'anomalies structurales de la protéine, parfois liées à une mutation somatique,



- d'une accumulation de la protéine concernée qui a une prédisposition structurale à la conformation en feuillet  $\beta$ -plissé antiparallèle.

Plusieurs éléments peuvent contribuer à ce phénomène :

- des altérations de la stabilité thermodynamique de la protéine<sup>4</sup> ou des charges électriques<sup>5</sup>, menant à un pliage aberrant de la protéine
- la perte de cible des phénomènes de protéolyse<sup>6</sup> menant à l'accumulation de la protéine.



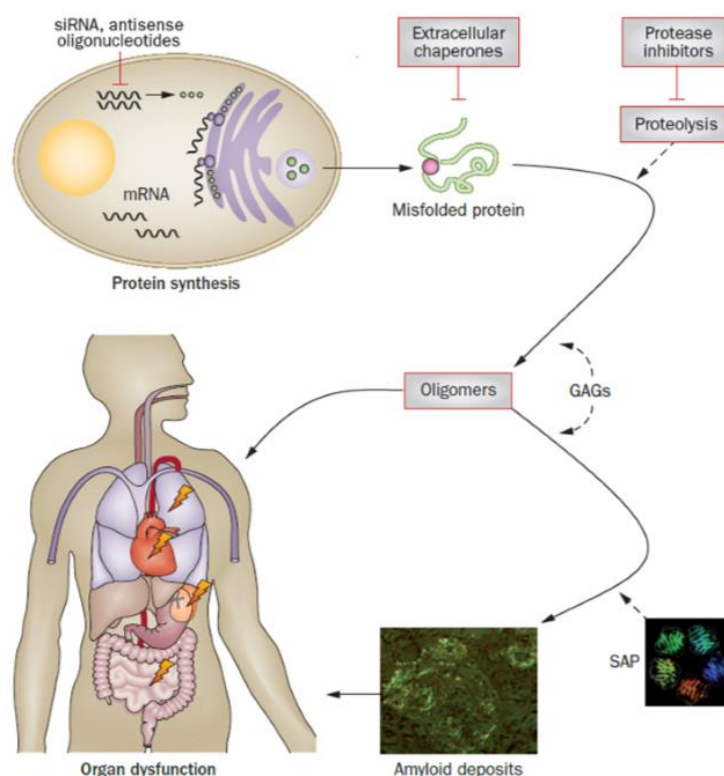
**Figure 1 – Evolution en entonnoir de la synthèse protéique amenant à la formation du feuillet  $\beta$ -plissé antiparallèle<sup>3</sup>.**

Ces protéines mal conformées ou accumulées sont sécrétées et polymérisent sous la forme d'oligodimères amyloïdogènes. Ce phénomène peut être favorisé par des conditions physico-chimiques particulières telles qu'un pH acide, une hyperthermie, des phénomènes d'oxydation ou une protéolyse limitée. En fonction de la protéine impliquée, ces oligodimères sont composés de la protéine intégrale (telle

que dans l'amylose à Lysozyme) ou uniquement d'un fragment protéique (telle que l'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène).

Les oligodimères néoformés se lient ensuite au Composant Sérique Amyloïde P (SAP) par une interaction calcium-dépendante. Cette glycoprotéine constitue le cœur de chaque fibrille amyloïde, autour duquel s'organise le feuillet  $\beta$ -plissé, quelle que soit la protéine amyloïde qui la compose. De par sa résistance à la protéolyse, elle confère à la fibrille amyloïde un caractère hautement résistant à la dégradation<sup>7</sup> **(Figure 2)**.

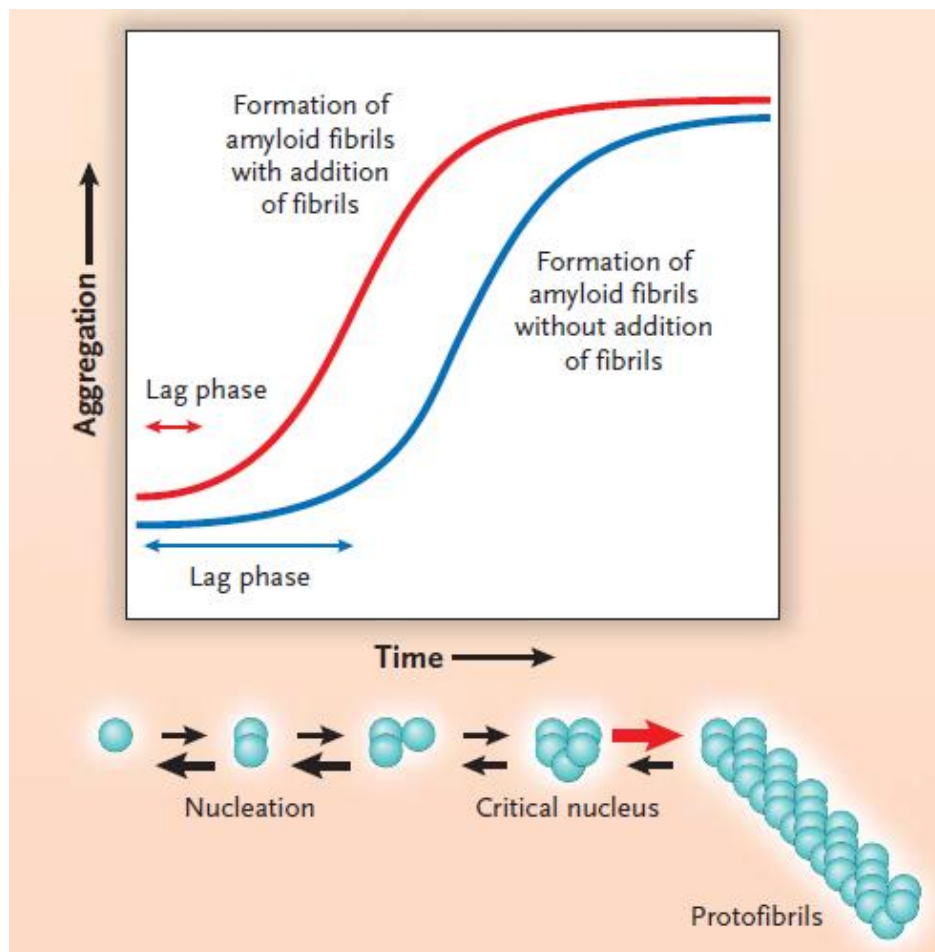
D'autres protéines participent à la composition de la fibrille amyloïde, tels que l'héparane sulfate ou divers éléments des structures extra-cellulaires comme le collagène IV ou la laminine.



**Figure 2 – Processus complet de synthèse des dépôts amyloïdes<sup>7</sup>.**

La formation des fibrilles amyloïdes débute donc par une phase de nucléation au cours de laquelle les protéines mal conformées s'assemblent pour former les

oligodimères. L'accumulation de ces noyaux forme les fibrilles amyloïdes<sup>3</sup>. Il a été montré que l'héparane sulfate, en plus de son rôle structural, permet une accélération de la nucléation par diminution de la stabilité thermodynamique du précurseur protéique et accélération du pliage en feuillet  $\beta$ -plissé<sup>8</sup>. De même l'association de plusieurs noyaux accélère la formation de la fibrille amyloïde (**Figure 3**). On distingue donc une phase primaire lente de nucléation (*Lag phase*) suivie d'une phase beaucoup plus rapide de conformation de la fibrille amyloïde.



**Figure 3 – Cinétique de formation de la fibrille amyloïde<sup>3</sup>.**

## 2. Dépôts tissulaires

Le tropisme tissulaire des dépôts amyloïdes diffère selon la nature du précurseur protéique. Ce tropisme demeure à ce jour inexpliqué. Cependant des associations

entre certains précurseurs et une topographie donnée ont été constatées dans l'amylose immunoglobulinique AL. Ainsi les mutations touchant le domaine variable 6 de la chaîne légère *Lambda* sont associées à des dépôts de topographie rénale alors que les mutations du domaine variable 2 de la chaîne légère *Kappa* sont associées à des dépôts cardiaques<sup>9</sup>. Il reste néanmoins beaucoup de zones d'ombre sur ce qui conditionne véritablement le caractère amyloïdogène d'une protéine ainsi que son tropisme.

### 3. Méthodes diagnostiques globales

La méthode diagnostique de référence des amyloses demeure l'observation histologique d'une coloration rouge brique au Rouge Congo avec dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée.

La structure  $\beta$ -plissée permet effectivement la fixation du colorant azosulfonaté symétrique du Rouge Congo et est responsable de cette biréfringence. En fonction de la composition protéique de la fibrille amyloïde, la coloration par le Rouge Congo sera cependant plus ou moins intense. C'est le cas notamment dans les amyloses à chaîne lourde d'immunoglobuline (amylose AH) où le Rouge Congo peut ne pas mettre en évidence les dépôts amyloïdes.

Si la rentabilité s'avère maximale en cas de biopsie de l'organe concerné cliniquement par les dépôts amyloïdes, des alternatives sont possibles. Les sites de biopsies privilégiés en cas de recherche « à l'aveugle » d'amylose sont :

- les glandes salivaires accessoires avec une sensibilité de 86%,
- la graisse abdominale, par biopsie d'un large fragment sous-ombilical ou par aspiration avec une sensibilité allant de 55 à 75% selon la technique utilisée,
- la graisse rectale avec une sensibilité de 75 à 85%<sup>10</sup>.

## B. TYPES D'AMYLOSES

En fonction du précurseur protéique impliqué dans la formation des dépôts amyloïdes, on distingue trois grandes classes d'amyloses.

### 1. Amyloses immunoglobuliniques : AL et AH

L'amylose la plus fréquente se compose de dépôts de fragments d'immunoglobuline, le plus souvent issus de la chaîne légère (amylose AL pour *light chain*), ou plus rarement de la chaîne lourde (amylose AH pour *heavy chain*). Elle représente environ deux tiers de l'ensemble des amyloses diagnostiquées, et compte 500 nouveaux cas par an en France<sup>11</sup>.

Dans la très grande majorité des cas, une immunoglobuline monoclonale ou un excès de chaînes légères libres sériques sont retrouvés lors des explorations hématologiques. Dans 40% des cas, un myélome multiple des os est à l'origine de cette sécrétion monoclonale.

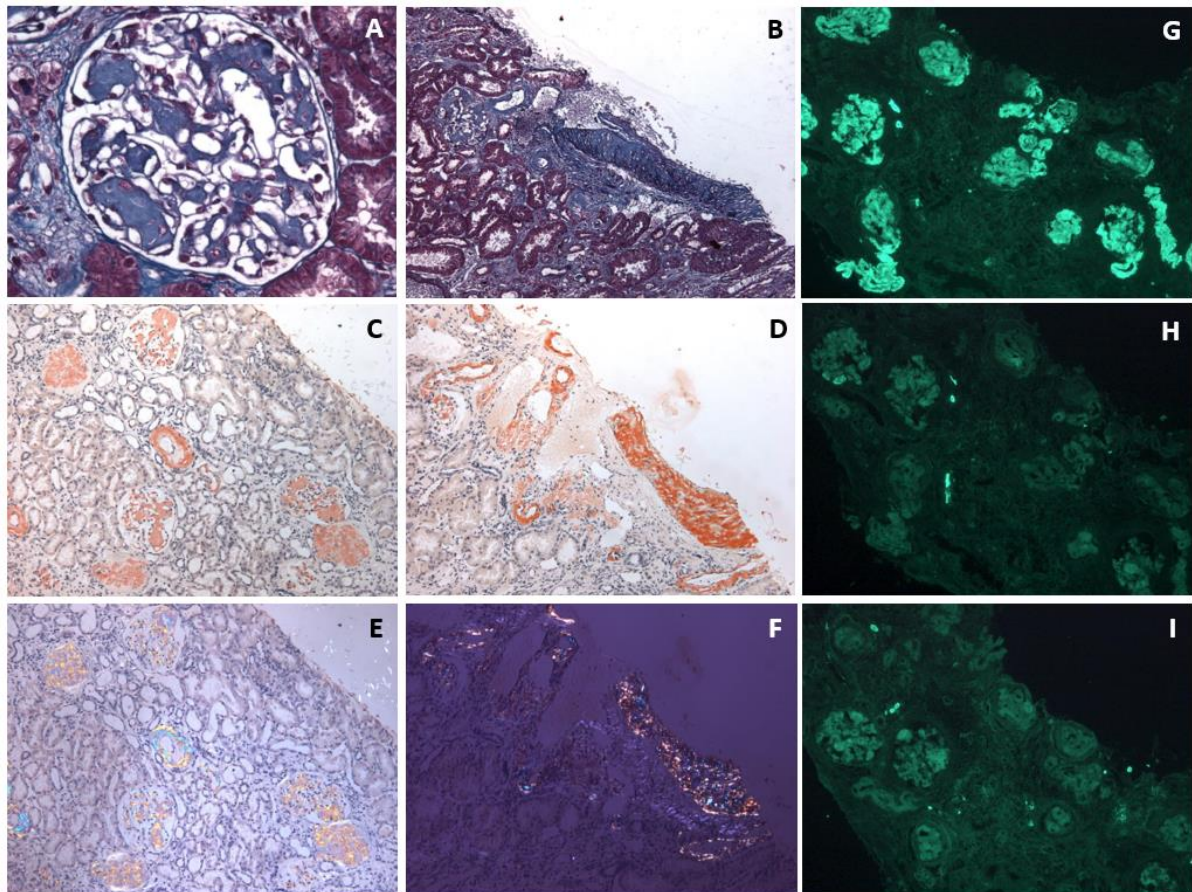
Parmi les chaînes impliquées dans la formation des dépôts amyloïdes, on retrouve donc une prédominance des chaînes légères libres avec une surreprésentation de l'isotype *Lambda*, qui est 2 à 4 fois plus fréquent que l'isotype *Kappa*. Le séquençage génétique des chaînes légères impliquées dans les dépôts amyloïdes retrouve fréquemment des variations du domaine variable 6 de la chaîne *Lambda* qui s'associent à une conformation en feuillet  $\beta$ -plissé.

Si tous les organes à l'exception du système nerveux central peuvent être concernés par ce type d'amylose, on note une large prédominance des atteintes rénales et cardiaques, présentes dans deux tiers à trois quarts des cas. Sur le plan rénal, la présentation clinique est dominée par un syndrome néphrotique, parfois

associé à une hématurie<sup>7</sup>.

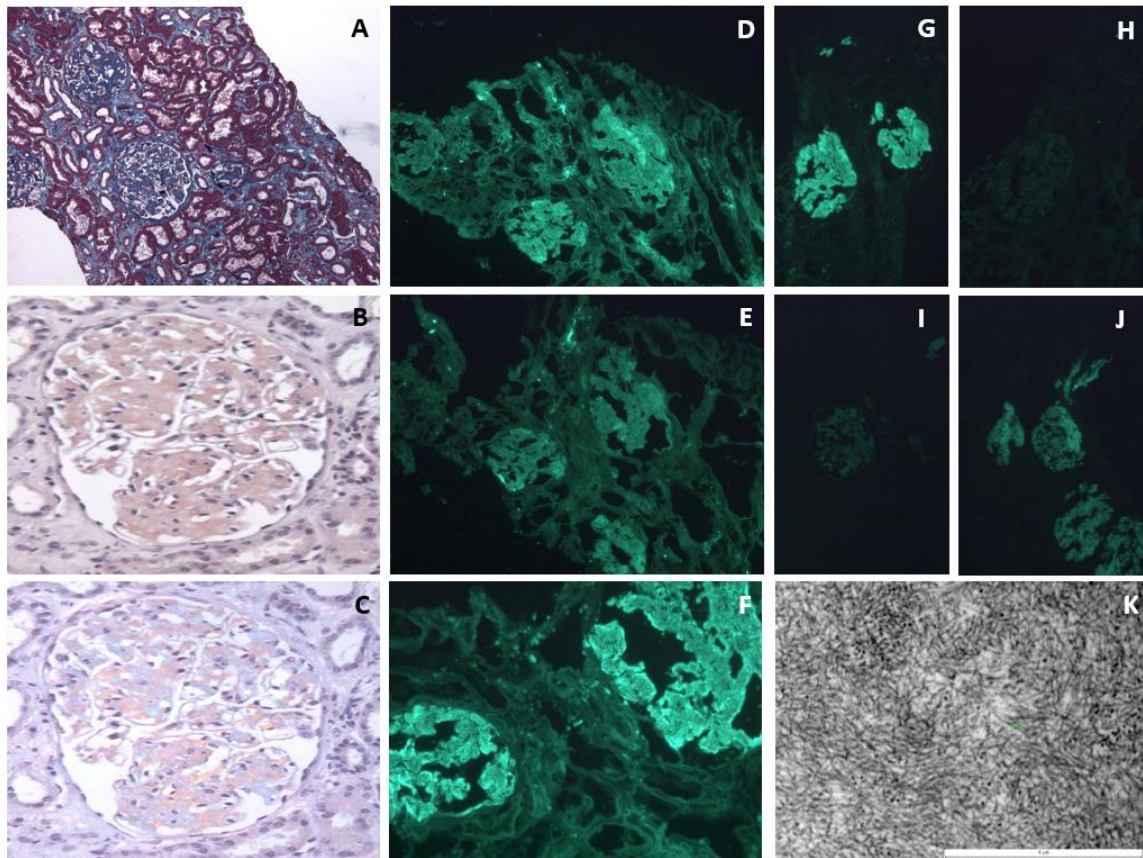
Histologiquement, on retrouve des dépôts cotonneux, amorphes et anhistes, colorés en rouge par le Rouge Congo avec dichroïsme jaune-vert en lumière polarisée. Ces dépôts sont classiquement de topographie mésangiale associés à des dépôts vasculaires caractéristiques. Dans certaines formes plus rares, les dépôts prennent une localisation extra-membraneuse avec un aspect peigné en microscopie optique comme on l'observe dans une glomérulonéphrite extra-membraneuse<sup>12</sup>.

L'analyse immunohistochimique est reconnue comme indispensable au typage de l'amylose<sup>13</sup>. A cette fin, l'intérêt de l'immunofluorescence par rapport à une technique d'immunoperoxydase s'est progressivement affirmé et cette technique est à ce jour reconnue comme celle de référence<sup>14</sup>. Ainsi, dans l'amylose immunoglobulinique, elle permet, à partir d'un fragment impérativement congelé, la confirmation diagnostique par la mise en évidence de la monotypie des dépôts de chaîne légère, ou beaucoup plus rarement de chaîne lourde (**Figure 4 et 4 bis**). Néanmoins, l'identification des chaînes d'immunoglobuline en cause demeure parfois difficile, possiblement du fait de variations dans les domaines de chaîne légère en cause dans le dépôt amyloïde, ou du fait d'une organisation plus « serrée » des dépôts de chaîne lourde<sup>15</sup>.



**Figure 4 – Présentation histologique d'une amylose AL à chaîne légère *Lambda*.**

A et B : trichrome de Masson, dépôts glomérulaires mésangiaux (A) et vasculaires (B) ; C et D : Rouge Congo, coloration en rouge brique des dépôts amyloïdes ; E et F : Rouge Congo en lumière polarisée, dichroïsme jaune-vert des dépôts amyloïdes ; G, H et I : étude en immunofluorescence, dépôts marqués par l'anticorps anti-*Lambda* (G) avec absence de marquage pour la chaîne légère *Kappa* (H) ou la chaîne lourde IgG (I). Photos du laboratoire d'anatomopathologie de Lille (V. Gnemmi et M. Ulrich).

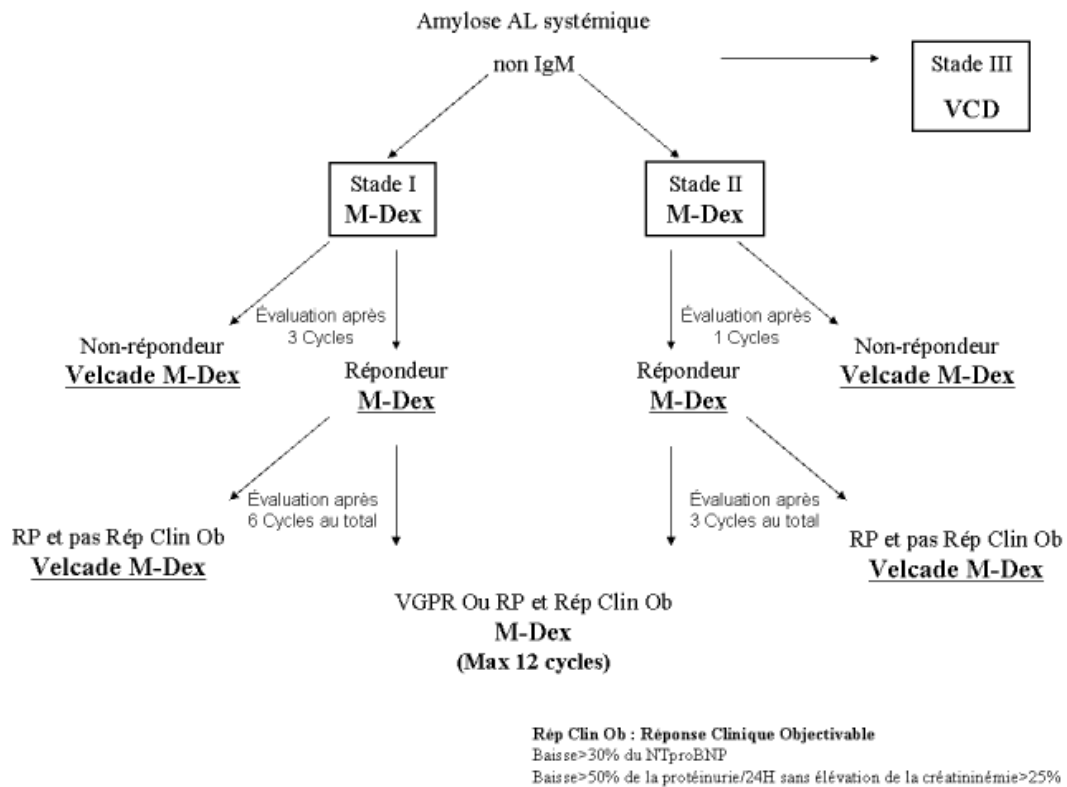


**Figure 4 bis – Présentation histologique d'une amylose AH à chaîne lourde IgG1.**

A : trichrome de Masson, dépôts glomérulaires mésangiaux ; B et C : Rouge Congo, coloration en rouge brique des dépôts amyloïdes ; D, E, F, G, H, I et J : étude en immunofluorescence, dépôts marqués par l'anticorps anti-IgG (F) et anti-IgG1 (G) avec absence de marquage pour les chaînes légères *Kappa* (D) et *Lambda* (E) et les chaînes lourdes IgG2 (H), IgG3 (I) et IgG4 (J) ; K : microscopie électronique, dépôts fibrillaires. Photos du laboratoire d'anatomopathologie de Lille (V. Gnemmi et M. Ulrich).

Le traitement de cette amylose consiste en l'éradication du clone plasmocytaire à l'origine de la sécrétion monoclonale de l'immunoglobuline qui forme les dépôts amyloïdes. Un schéma thérapeutique basé sur la classification de la Mayo Clinic qui prend principalement en compte les altérations de la fonction cardiaque est proposé par le Centre de Référence français des Amyloses<sup>16</sup> (**Figure 5**).





**Figure 5 – Arbre thérapeutique de l’amylose AL (hors maladie de Waldenström) proposé par le Centre de Référence français des Amyloses<sup>16</sup>.**

## 2. Amylose AA

Il s’agit d’une complication de diverses pathologies inflammatoires chroniques liée à une conformation amyloïde de fragments de la protéine sérique amyloïde A sécrétée par le foie en réponse aux cytokines pro-inflammatoires telles que l’interleukine 1, l’interleukine 6 ou le TNF $\alpha$ . Son incidence est en net recul avec la meilleure reconnaissance et la meilleure gestion des pathologies inflammatoires chroniques, à la tête desquelles se placent les rhumatismes inflammatoires et les infections chroniques.

La présentation clinique est là aussi dominée par l’atteinte rénale, présente dans 97% des cas, avec un syndrome néphrotique dans 50% des cas. Suivent les atteintes spléniques, hépatiques et digestives. L’atteinte cardiaque ou nerveuse est extrêmement rare<sup>17</sup>.

Le traitement consiste à prendre en charge la pathologie inflammatoire à l'origine de la production de protéine sérique amyloïde A.

### **3. Amyloses Héritaires**

#### **a) Andrade et Ostertag**

Alors que divers cas sporadiques d'amylose familiale sont rapportés depuis 1925, ce n'est qu'en 1952 que le Docteur Mario Corino da Costa Andrade publie le cas d'une famille portugaise atteinte de « Polyneuropathie Amyloïde Familiale »<sup>18</sup>. Cette publication fonde le concept d'amylose héréditaire.

Néanmoins, 2 ans plus tôt, le Docteur Benno Ostertag rapportait déjà une famille atteinte d'amylose systémique avec hypertension artérielle et atteinte rénale sans neuropathie, laissant supposer que des dépôts amyloïdes différents pouvaient être en cause<sup>19</sup>.

#### **b) Développement du concept d'amylose héréditaire**

Si les cas rapportés par Corino Andrade ont finalement été identifiés comme des cas d'amylose à Transthyrétine avec la mutation Val30Met, les cas décrits par Benno Ostertag sont demeurés non génotypés. Cependant la sémiologie neurologique des cas d'Andrade s'est longtemps opposée à la présentation plus néphrologique d'Ostertag, divisant ainsi historiquement les amyloses en deux grand champs.

En effet, suite aux publications d'Andrade, de nombreuses études portugaises, suédoises et japonaises ont rapporté des mutations de la Transthyrétine en cause dans la formation de dépôts amyloïdes. A ce jour, ce sont plus de 100 mutations qui sont connues, plaçant cette amylose héréditaire au rang de plus fréquente. La présentation clinique comporte classiquement une neuropathie périphérique associée à une dysautonomie, menant anciennement à un décès dans les 10 à 15 ans et

conférant à cette pathologie son terme historique de Polyneuropathie amyloïde familiale. Des atteintes extra-neurologiques sont aujourd'hui largement rapportées, impliquant majoritairement le cœur, le tractus digestif et le rein<sup>20</sup>.

Néanmoins, depuis les descriptions d'Andrade et Ostertag, diverses autres protéines ont été identifiées comme étant à l'origine de dépôts amyloïdes avec à ce jour 9 précurseurs protéiques pouvant engendrer des atteintes rénales. Avec le recul il s'avère que la famille décrite par Benno Ostertag pourrait être atteinte d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène<sup>19</sup>.

Toutes les protéines impliquées dans ces dépôts amyloïdes acquièrent leur capacité à former un feuillet  $\beta$ -plissé par des mutations génétiques. Parmi ces différents dépôts, certains sont composés du précurseur protéique entier et d'autres d'un fragment de quelques acides aminés seulement.

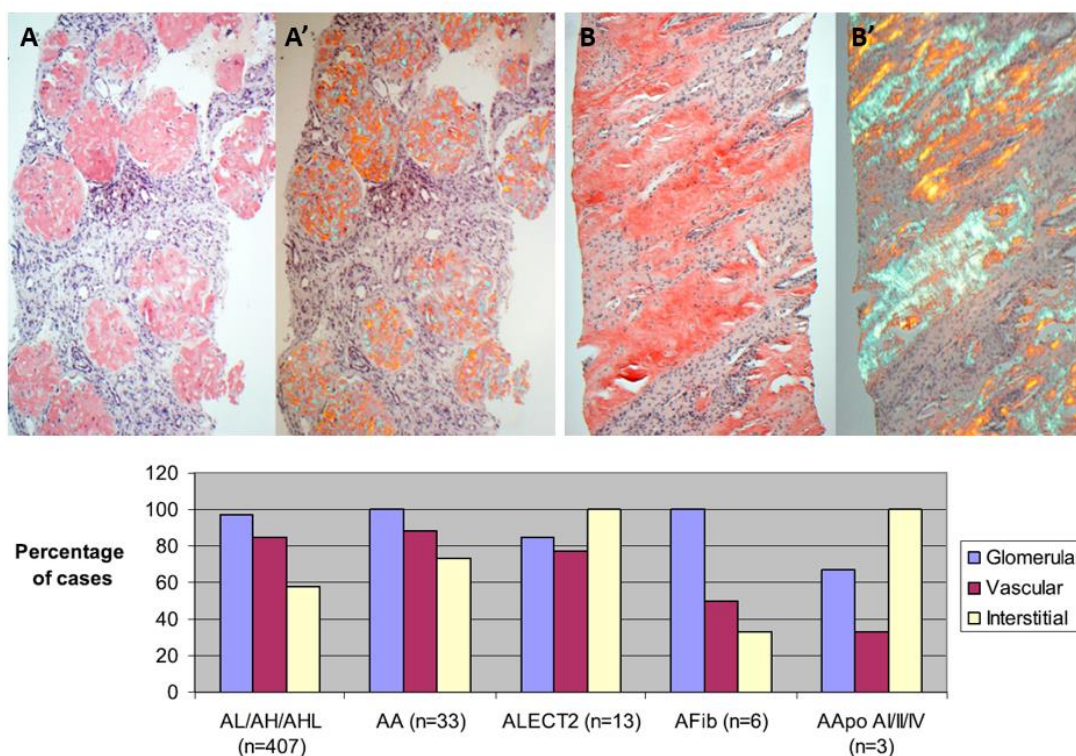
En fonction de la protéine en cause dans la formation des dépôts amyloïdes on distingue des tropismes tissulaires différents avec certaines amyloses systémiques héréditaires touchant préférentiellement le rein, telles que les amyloses à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, à Apolipoprotéine A1 et A2, à Lysozyme ou à Leukocyte chemotactic factor 2<sup>7</sup>. Récemment, un nouveau précurseur protéique a été décrit par Valleix *et al.*<sup>21</sup> : l'Apolipoprotéine C3, responsable d'un tableau initial de syndrome sec se compliquant ensuite de l'apparition d'une hypertension artérielle sévère et d'une insuffisance rénale chronique protéinurique. **(Tableau 1)**.

Parmi ces amyloses, la présentation rénale peut elle-même différer, prenant par exemple plutôt la forme d'une atteinte purement glomérulaire dans l'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, d'une atteinte médullaire profonde dans l'amylose à Apolipoprotéine A1<sup>22</sup>, ou encore d'une atteinte vasculaire prédominante dans l'amylose à Apolipoprotéine C3<sup>21</sup> **(Figure 6)**.

Sur le plan thérapeutique, l'unique voie thérapeutique actuelle propose de

rétablir une voie de synthèse normale de la protéine impliquée dans l'amyloïdogénèse. Dans les cas où ce précurseur protéique est synthétisé par le foie (Transthyrétine, Apolipoprotéine A1, Apolipoprotéine C3 et Fibrinogène) des cas de transplantation hépatique ont amené à une guérison de l'amylose systémique après clairance des dépôts<sup>23</sup>.

D'autres voies sont suggérées, comme par exemple l'utilisation de Fibrates dans l'amylose à Apolipoprotéine C3 pour diminuer la production hépatique du précurseur ou l'utilisation de l'association d'un déplétant plasmatique en composant sérique amyloïde P (SAP) et d'anticorps anti-SAP. Cette dernière voie thérapeutique a déjà fait l'objet d'un premier essai récemment publié<sup>24</sup>.



**Figure 6 – Répartition histologique rénale des dépôts amyloïdes selon le type d'amylose<sup>22</sup>.**

A et A' : amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, coloration du Rouge Congo (A) avec analyse en lumière polarisée (A') ; B et B' : amylose à Apolipoprotéine A1, coloration du Rouge Congo (B) avec analyse en lumière polarisée (B').

Amylose	Précurseur fibrillaire	Contexte clinique	Atteintes organiques			
			Cardiovasculaire	Rénale	Digestive	Neurologique
<b>AL</b>	Région variable d'une chaîne d'immunoglobuline monoclonale	<b>Age moyen : 65 ans</b> Dysglobulinémie monoclonale	Présente dans 75% des cas. Insuffisance cardiaque congestive.	Révélatrice dans 50% des cas, présente dans 75% des cas. Protéinurie néphrotique. Hématurie dans 30% des cas. <b>Atteinte d'abord mésangiale et vasculaire. Possible aspect de GEM.</b>	Atteinte hépatique dans 50% des cas (élévation modérée des transaminases).	Neuropathie sensitive dans 10-20% des cas.
<b>AA</b>	Protéine amyloïde sérique A (SAA)	<b>Age moyen : 50 ans</b> Syndrome inflammatoire chronique	Présente dans 2% des cas.	Révélatrice dans 95% des cas. Insuffisance rénale protéinurique, néphrotique dans 50% des cas.	Hépatosplénomégalie et atteinte digestive dans 10-20% des cas.	Rare.
<b>ALECT2</b>	Leucocyte chemotactic factor 2	<b>Age moyen : 60 ans</b> Populations Mexicaines, Nord Africaines et Sud Asiatiques	Non décrite.	Présente dans 100% des cas. Faible protéinurie et hypertension. <b>Dépôts tubulo-interstitiels et vasculaires.</b>	Non décrite.	Non décrite.
<b>Aβ2m</b>	β2-microglobuline	<b>Age moyen : 50 ans</b> Insuffisance rénale chronique ou Amylose héréditaire	Rare.	Rare.	Rare.	Atteinte articulaire et péri-articulaire (canal carpien***, épaules, genoux, poignets).
<b>AApoAI</b>	Apolipoprotéine A1	Amylose héréditaire	Courante, possiblement révélatrice selon la mutation.	Courante, possiblement révélatrice selon la mutation. Tableau de néphropathie tubulo-interstitielles avec <b>dépôts restreints à la médullaire épargnant les glomérules.</b>	Courante, possiblement révélatrice selon la mutation.	
<b>AApoAII</b>	Apolipoprotéine A2	<b>Age moyen : 20 – 50 ans</b> Amylose héréditaire	Non décrite.	Systématique. Tableau de glomérulopathie chronique.	Atteinte hépatique asymptomatique.	Non décrite.
<b>AApoCIII</b>	Apolipoprotéine C3	<b>Age moyen : 20 – 60 ans</b> Amylose héréditaire	Dépôts myocardique décrits	Systématique. Insuffisance rénale protéinurique. <b>Dépôts vasculaires prédominants</b> , glomérulaires et tubulo-interstitiels possibles.	Dépôts hépatiques et au sein du tube digestif.	Non décrit.
<b>ALys</b>	Lysozyme	<b>Age moyen : 40 ans</b> Amylose héréditaire	Systématique.	Insuffisance rénale protéinurique voire néphrotique systématique.	Courant mais asymptomatique.	
<b>AFib</b>	Chaîne Aα Fibrinogène	Amylose héréditaire	Discutée.	Présente dans 100% des cas. <b>Dépôts uniquement glomérulaires.</b>	Rare.	Rare.
<b>AGel</b>	Gelsoline	<b>Age moyen : 30 ans</b> Amylose héréditaire, population Finlandaise.		Rare. <b>Dépôts glomérulaires et tubulaires</b> , très rarement syndrome néphrotique (évoquer alors une homozygotie).		Neuropathie des nerfs crâniens classique.
<b>ATTR</b>	Transthyréline	<b>Age moyen : 30 – 70 ans</b> Amylose héréditaire, population Portugaise, Suédoise et japonaise.	Cardiopathie restrictive courante.	Présente dans 30% des cas. <b>Dépôts tubulo-interstitiels</b> prédominants (variable selon la mutation).		Neuropathie périphérique autonome classique.
<b>ACys</b>	Cystatine C	Amylose héréditaire, population Islandaise	Non décrit.	Non décrit.	Splénomégalie.	Déficits neurologiques et démence par occlusions des vaisseaux cérébraux.

Tableau 1 – Synthèse des différents types d'amyloses et de leurs principales atteintes organiques<sup>7,20,21</sup>.

### **c) Diagnostic des amyloses héréditaires**

Si ces différentes amyloses, héréditaires ou immunoglobuliniques, sont maintenant parfaitement reconnues, leur diagnostic demeure parfois difficile du fait de chevauchements des présentations cliniques et histologiques. En effet, dans leur série de 350 patients souffrant d'amylose systémique, Lachmann *et al.*<sup>25</sup> rapportent 34 patients atteints d'une amylose héréditaire (soit 9,7%) dont 8 présentaient au diagnostic une gammopathie monoclonale (soit 24%) qui aurait pu mener hâtivement au diagnostic d'amylose AL.

De plus, parmi les 316 patients souffrant d'amylose AL, 195 ne présentaient pas de fixation monoclonale des dépôts amyloïdes lors de l'analyse histologique en immunofluorescence (soit 62%).

Sur la base de ces constatations, et étant donné les implications thérapeutiques diamétralement opposées selon le diagnostic, Lachmann *et al.* proposent la recherche génétique systématique des mutations connues comme responsables d'amylose systémique héréditaire en cas de présentation clinique ou histologique atypique.

## **II. AMYLOSE A CHAINE A $\alpha$ DU FIBRINOGENE**

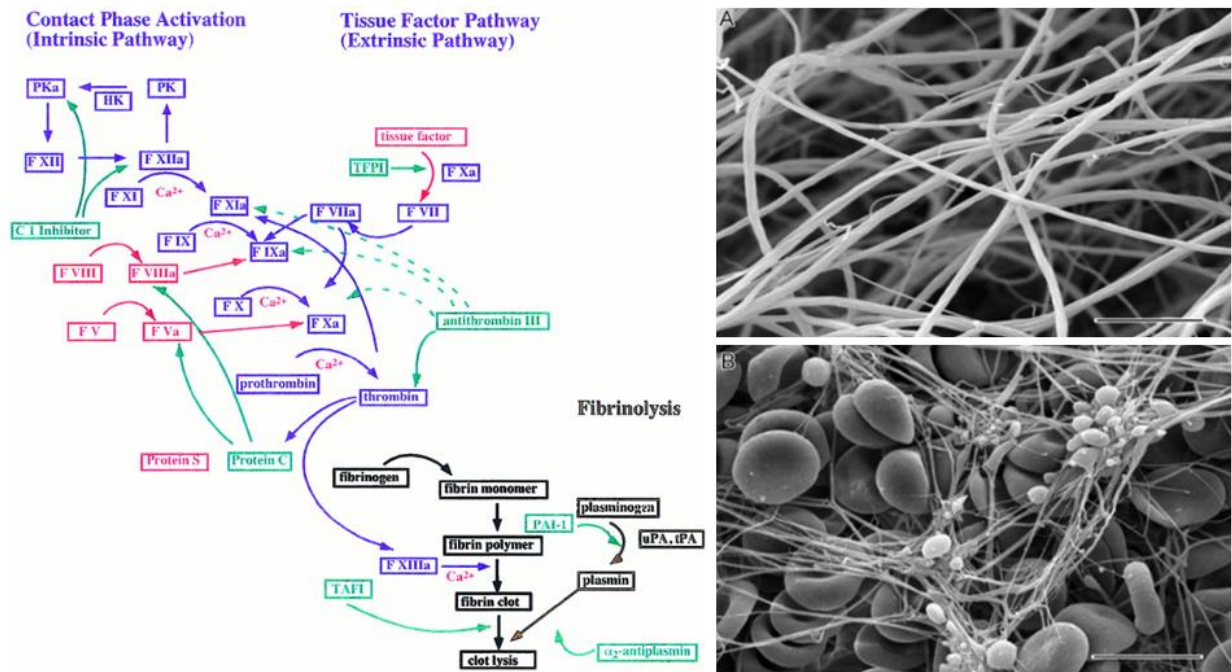
### **A. FIBRINOGENE**

#### **1. Structure**

Le fibrinogène est une protéine synthétisée par le foie, présente à un taux de 1,5 à 3,5g/L dans le plasma de façon physiologique et indispensable à l'aboutissement de la cascade de la coagulation.

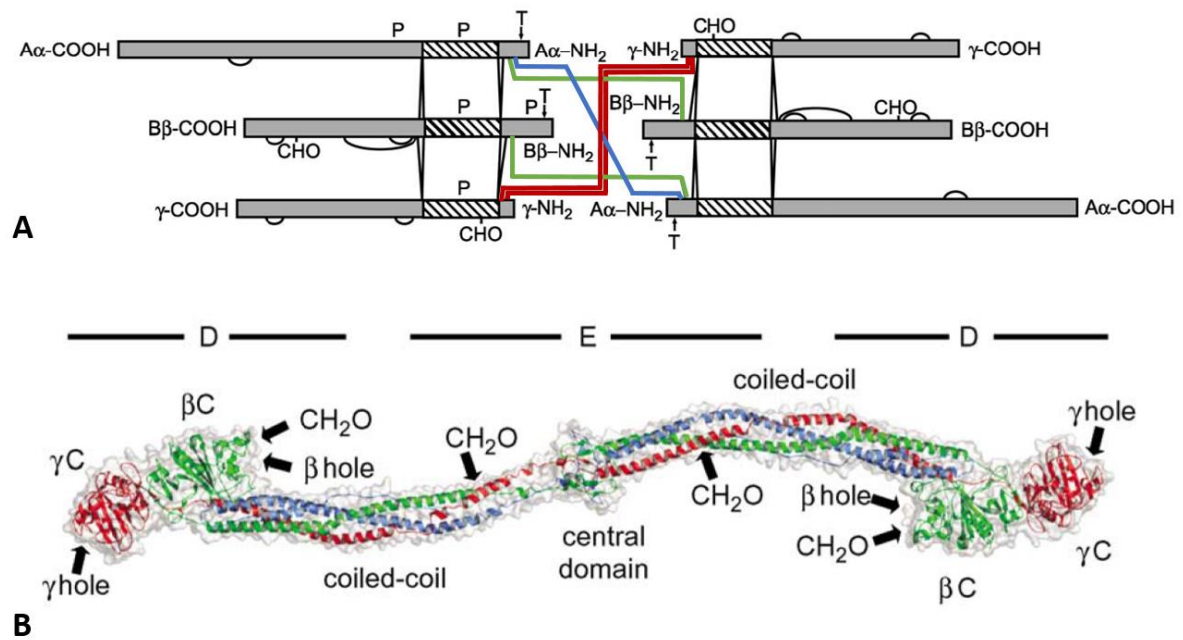
En effet, après clivage par la thrombine et sous l'effet du facteur XIII de la coagulation, le fibrinogène devenu fibrine forme un réseau, fondement du caillot sanguin qui permettra la coagulation. Sa dissolution par le plasminogène, transformé

en plasmine, permettra plus tard sa dissolution (**Figure 7**).



**Figure 7 – Cascade de la coagulation<sup>26</sup> et ultrastructure du réseau de Fibrine (A) et du caillot sanguin (B) en microscopie électronique<sup>27</sup>.**

Le fibrinogène se compose de 3 paires de chaînes polypeptidiques nommées  $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ , comptant respectivement 610, 461 et 411 acides aminés. Ces trois chaînes sont assemblées par 29 ponts disulfures au niveau de leurs régions N-terminales, reliant les chaînes  $A\alpha$  et  $\gamma$  entre elles et les chaînes  $B\beta$  avec les chaînes  $A\alpha$ . Chaque chaîne possède un domaine central en superhélice. Les parties C-terminales des chaînes  $B\beta$  et  $\gamma$  forment des nodules nommés  $\beta C$  et  $\gamma C$  capables de fixer le calcium ainsi que d'autres nodules  $\beta C$  et  $\gamma C$  lors de la polymérisation du fibrinogène (**Figure 8**).



**Figure 8 – Structure du fibrinogène<sup>27</sup>.**

A: représentation schématique des 3 chaînes du fibrinogène proportionnelle au nombre d'acides aminés, superhélices représentées hachurées. B : représentation issue de la cristallographie aux rayons X, chaîne A $\alpha$  en vert, B $\beta$  en vert et  $\gamma$  en rouge.

## 2. Fibrinogénèse

La thrombine clive les parties N-terminales des chaînes A $\alpha$  et B $\beta$ , libérant les fibrinopeptides A et B (FPA et FPB) et démasquant des parties N-terminales néoformées qui ont la capacité de fixer les noyaux  $\gamma$ C<sup>27</sup>. Cette molécule de fibrinogène privée des fibrinopeptides A et B s'appelle fibrine. Par polymérisation de différents monomères de fibrine on obtient une protofibrille de fibrine qui polymérisera pour donner le réseau de fibrine (**Figure 7 et 9**).

## 3. Fibrinolyse

Le clou de Fibrine est programmé pour être temporaire. A distance de sa formation, le Plasminogène activé, alors appelé Plasmine, ainsi que le *tissue-type plasminogen activator* (tPA) se fixent à la Fibrine pour la cliver au niveau des structures en superhélice, formant ainsi des résidus composés soit des parties C-terminales nommées D-dimères, soit des parties centrales nommées E-dimères.



Un mécanisme de rétrocontrôle positif accélère le processus de fibrinolyse une fois qu'il a été initié.

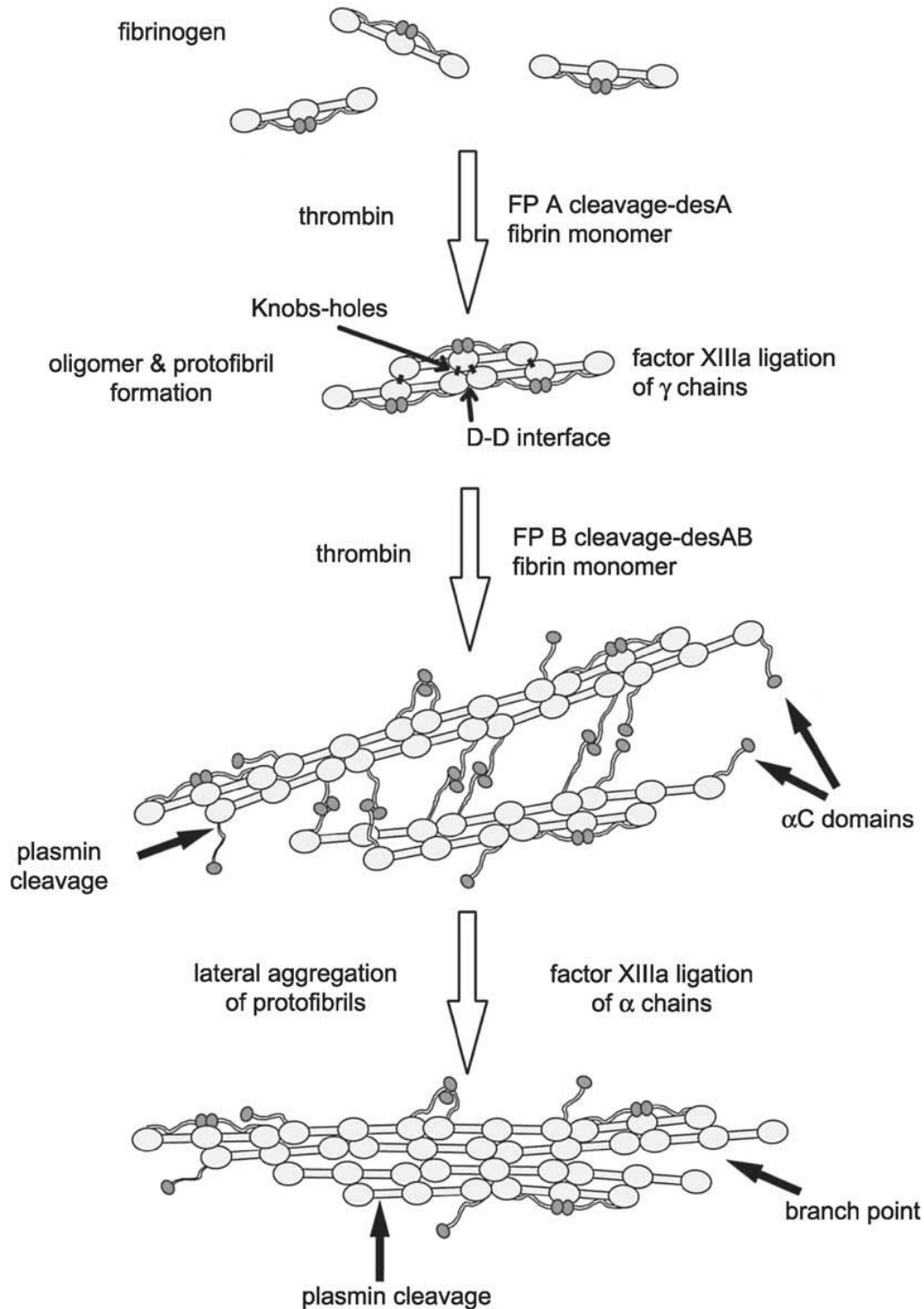


Figure 9 – Synthèse des étapes de fibrinoformation et fibrinolyse<sup>27</sup>.

## B. PATHOLOGIES IMPLIQUANT LE FIBRINOGENE

Diverses mutations du fibrinogène menant à des pathologies de la coagulation ont été identifiées. En fonction de leur expression phénotypique on distingue<sup>28</sup> :

- Les Afibrinogénémies, où le fibrinogène n'est pas retrouvé dans le sérum du patient, menant à des syndromes hémorragiques variables allant du saignement menaçant le pronostic vital à de simples hématomes post-traumatiques. Ces manifestations commencent en période néonatale dans 85% des cas
- Les Hypofibrinogénémies, où la fibrinogénémie est inférieure à 0,5g/L, s'accompagnant de manifestations hémorragiques variables
- Les Dysfibrinogénémies, où le fibrinogène n'est pas quantitativement mais qualitativement atteint. Un patient sur deux demeure néanmoins asymptomatique.

Les mutations conduisant à ces différentes pathologies sont principalement localisées dans le gène codant pour la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, et plus particulièrement pour la région N-terminale de la chaîne A $\alpha$ .

A l'opposé, d'autres mutations ont été identifiées dans la partie du gène codant pour la région C-terminale. Ces mutations ne s'accompagnent pas de troubles de la coagulation ou de la fibrinogénémie mais sont responsables d'une conformation amyloïdogène de cette partie C-terminale, menant à une amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène.

## C. AMYLOSE A CHAÎNE A $\alpha$ DU FIBRINOGENE

### 1. Première observation : mutation R554L

En 1993, Merrill D. Benson<sup>29</sup> décrit le cas d'un homme Péruvien qui développa un syndrome néphrotique à l'âge de 36 ans l'ayant rapidement mené en insuffisance

rénale chronique. Transplanté à l'âge de 40 ans, une biopsie du greffon à 8 ans de greffe montrait une amylose glomérulaire. Transplanté pour la seconde fois à l'âge de 50 ans, il décédait d'une septicémie. L'autopsie révélait des dépôts amyloïdes au niveau du premier greffon, des reins natifs et de la rate, sans dépôts hépatiques.

L'enquête familiale révélait deux apparentés du premier degré : une sœur décédée à l'âge de 28 ans après avoir présenté un syndrome néphrotique et de volumineux dépôts amyloïdes glomérulaires, ainsi qu'un fils ayant développé une insuffisance rénale chronique à l'âge de 24 ans avec les mêmes dépôts en histologie. Une autre sœur et deux autres enfants du *propositus* étaient en bonne santé.

Après solubilisation des dépôts et séquençage peptidique, les acides aminés composant les dépôts amyloïdes correspondaient à ceux de la fraction C-terminale de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène. Une analyse génétique du *propositus* identifiait alors une mutation à l'état hétérozygote au sein du gène codant pour la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, responsable du remplacement d'une Leucine en position 554 par une Arginine (Arg554Leu – R554L).

D'autres cas présentant cette même mutation seront ensuite rapportés en 1998 par Uemichi<sup>30</sup> et Hamidi<sup>31</sup>, faisant de cette mutation la seconde la plus rapportée.

## 2. Autres mutations décrites

### a) Mutation E526V

En 1994, Uemichi *et al.*<sup>32</sup> rapportent 2 familles présentant des tableaux d'insuffisance rénale avec protéinurie néphrotique pour l'une d'entre elles et présence de dépôts amyloïdes glomérulaires en histologie. Les analyses autopsiques réalisées sur les parents des *propositi* révélaient également des dépôts spléniques et vasculaires hépatiques sans dépôts intra-parenchymateux hépatique ou myocardique.

L'analyse génétique du gène codant pour la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène dans ces

deux familles montrait une nouvelle mutation codant pour une Valine en position 526 au lieu d'un Acide Glutamique (Glu526Val – E526V).

Deux ans plus tard, la même équipe reprend 6 observations publiées en 1975 par Alexander<sup>33</sup> et en 1982 par Mornaghi<sup>34</sup> de patients présentant une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique pour 3 d'entre eux associée à des dépôts amyloïdes glomérulaires, spléniques et surrénaliens. L'analyse génétique de ces 6 patients réalisée par l'équipe de Uemichi<sup>35</sup> retrouve la mutation E526V décrite dans leur publication précédente.

Dans les séries européennes publiées ultérieurement par Gillmore en 2009<sup>36</sup> ou Tavares en 2011<sup>37</sup>, cette mutation s'avère être la plus fréquente, comptant pour respectivement 90,2% et 100% des cas rapportés par ces deux équipes.

#### **b) Mutation 4904 del G**

En 1996, Uemichi *et al.* continuent d'élargir le spectre des mutations avec le cas d'un homme de 41 ans, protéinurique à 5g/24h présentant une amylose histologique rénale sans dépôts sur les biopsies myocardiaque et ostéo-médullaire<sup>38</sup>.

Le séquençage génétique de cette famille permet de mettre en évidence la délétion d'une Guanine dans le gène de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène en position 4904 (4904 del G) menant à des acides aminés aberrants à partir de la position 524 et à l'apparition d'un codon stop en position 548.

#### **c) Mutation 4897 del T**

Le premier cas français est rapporté en 1997 par Hamidi *et al.*<sup>39</sup>. Il s'agit d'un homme de 31 ans présentant un syndrome néphrotique en rapport avec une amylose glomérulaire l'ayant mené à une insuffisance rénale terminale puis une transplantation. Après 2 ans de greffe, on observe une récurrence des dépôts amyloïdes sur la biopsie

du greffon.

Le séquençage génétique retrouve cette fois une délétion d'une Thymine en position 4897 (del 4897 T) menant à des acides aminés aberrants à partir de la position 522 et à l'apparition d'un codon stop en position 548.

#### **d) Mutation $\Delta$ 517-522**

En 2005, Kang *et al.*<sup>40</sup> décrivent une nouvelle mutation *de novo* survenant de façon particulièrement précoce chez une enfant coréenne de 7 ans présentant un syndrome néphrotique.

Le séquençage génétique du gène de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène retrouve alors une délétion de 17 paires de bases des positions 1636 à 1650 associée à l'insertion d'une Guanine et d'une Adénine menant à un décalage du cadre de lecture avec apparition d'une séquence aberrante d'acides aminés des position 517 à 522 ( $\Delta$  517-522) et création d'un codon stop en position 548.

#### **e) Autres mutations : T538K, 1632 del T, G540V et P552H**

En 2009, Gillmore *et al.*<sup>36</sup> rapportent la plus importante série de patients présentant une amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, composée de 71 patients issus de la base de données du Centre National des Amyloses du Royaume-Uni.

Si une grande majorité de ces patients (64, soit 90,2%) est porteuse de la mutation E526V, 4 nouvelles mutations sont décrites chez 5 patients présentant le même phénotype clinique et histologique que les précédents. Ces mutations se composent de :

- La délétion ponctuelle d'une Thymine en position 1632 (1632 del T) décalant le cadre de lecture à partir de l'acide aminé 525

- La substitution d'un acide nucléique menant au remplacement d'une Thréonine par une Lysine en position 538 (T538K)
- La substitution d'un acide nucléique menant au remplacement d'une Glycine par une Valine en position 540 (G540V)
- La substitution d'un acide nucléique menant au remplacement d'une Proline par une Histidine en position 552 (P552H)

Six autres mutations sont rapportées au sein du centre national des amyloses du Royaume-Uni même si elles n'ont pas fait l'objet de publication à ce jour<sup>41</sup>.

### 3. Présentation clinique et histologique

Dans l'ensemble des cas rapportés, quelle que soit la mutation, on observe donc une néphropathie glomérulaire associant une insuffisance rénale et une forte protéinurie, néphrotique dans certains cas.

L'âge moyen de survenue, toutes mutations confondues, est de 50,9 ans [7-83] (56,7 ans [33-83] en cas de mutation E526V et 51,1 ans [24-72] en cas de mutation R554L). Le délai moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale à partir du diagnostic est de 24,6 mois [0-122].

L'atteinte histologique rénale est constamment et exclusivement glomérulaire. Quelques atteintes extra-rénales sont rapportées dans la littérature avec des dépôts spléniques, surrénaliens, vasculaires et pulmonaires.

### 4. Débats sur une atteinte cardiovasculaire

Suite à la publication en 2008 par *Mourad et al.*<sup>42</sup> du cas d'un homme souffrant d'amylose rénale à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène par mutation E526V ayant développé un tableau d'amylose cardiaque prouvée histologiquement, un débat sur la possibilité d'atteintes cardio-vasculaires dans cette pathologie a été lancé. Actuellement, ce point

reste néanmoins débattu par diverses équipes.

### **III. OBJECTIF DE L'ETUDE**

L'objectif est de rapporter sur la cohorte française de patients atteints d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, les mutations génétiques retrouvées, les modes de présentation clinique et histologique rénale, la présence d'éventuelles atteintes extra-rénales ; et d'étudier les facteurs pronostics, les survies rénales et globales, ainsi que l'évolution des patients en transplantation lorsqu'il y a lieu, qu'elle soit rénale ou hépato-rénale.

## MATERIELS ET METHODES

### I. SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, multicentrique ayant pour but l'analyse des caractéristiques phénotypiques et évolutives des patients atteints d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène en France.

### II. POPULATION

A partir d'un appel à cas national envoyé par mail à l'ensemble des chefs de service de Néphrologie via la sollicitation de la Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, relayé à l'échelle régionale à l'aide du Club Francilien de Néphrologie et de la Commission Recherche de l'Association Néphronor, et par consultation du registre des mutations de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène tenu par le Professeur Sophie VALLEIX à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, nous avons pu répertorier l'ensemble des cas nationaux d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène génotypés.

Les données ont été collectées dans les dossiers médicaux des patients, à l'aide d'une feuille de recueil standardisée, de façon rétrospective à la date du 31 Juillet 2015, au sein :

- des Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires de Besançon, Clermont-Ferrand, Lille, Montpellier, Rennes et Rouen ;



- des Centres de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris : Georges Pompidou, Kremlin Bicêtre, Necker-Enfants Malades et Tenon ;
- des Centres Hospitaliers Généraux de Béthune, Dieppe, Dunkerque, Grenoble, Soissons et Valenciennes ;
- de l'Hôpital Privé La Louvière de Lille (RAMSAY Healthcare – Générale de Santé).

Pour chaque patient nous avons recueilli les paramètres démographiques ; les antécédents personnels et familiaux ; les présentations cliniques, histologiques et biologiques au diagnostic ; l'évolution rénale, hépatique, cardio-vasculaire, hématologique et digestive à 6, 12, 18, 24, 30, 36 mois, 5 et 10 ans ; les délais d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ; les modalités de traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale et le cas échéant les données évolutives de la greffe rénale ou hépato-rénale aux dates de recueil.

### **III. ANALYSES STATISTIQUES**

Les médianes, moyennes et écart-types ont été calculées à l'aide du programme Excel 2016, Office, Microsoft® France. La médiane de survie rénale a été comparée à une population de référence par un test des signes de Wilcoxon grâce au programme R Core Team (2005), R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria

Les courbes de survie ont été établies selon le modèle de Kaplan-Meier à l'aide de la plateforme du réseau Sentinelle® de l'université de Paris Sorbonne (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/surv>).

# RESULTATS

## I. DIAGNOSTIC

### A. Population

#### 1. Description

Nous avons pu recueillir les données de 30 patients, issus de 21 familles, dont 3 patients asymptomatiques représentant des apparentés dépistés. Parmi ces 30 patients, 22 étaient porteurs de la mutation E526V, 2 de la mutation R554L, 2 de la mutation  $\Delta$ 517-522, 3 d'une mutation non rapportée dans le dossier médical et 1 d'une mutation en cours de génotypage. La durée de suivi moyen était de 85,25 mois (+/- 63,74) pour une médiane de 60 mois.

Parmi les 21 familles on retrouvait une histoire familiale de néphropathie dans 10 cas, dont 7 étaient rapportées à une amylose. Dans 4 cas un dépistage familial a pu être mené, révélant :

- 2 sœurs atteintes d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène
- 1 fille atteinte d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène
- 1 frère atteint d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène et 1 apparenté du premier degré asymptomatique
- 2 apparentés du premier degré asymptomatiques.

#### 2. Caractéristiques démographiques

Sur les 30 patients, on comptait 16 hommes et 14 femmes (*sex-ratio* 1,14). L'âge moyen de survenue de la maladie était de 55,33 ans (+/- 12,7). Quatre patients sont

décédés (2 hommes et 2 femmes) avec pour ces 4 patients une survie moyenne à compter du diagnostic de l'amylose de 109 mois (+/- 75,91).

### 3. Facteurs de risque cardio-vasculaire

Les patients présentaient un terrain cardio-vasculaire à risque avec au diagnostic de l'amylose en moyenne 2,27 (+/- 0.86) facteurs majeurs de risque cardio-vasculaire, au premier rang desquels l'hypertension artérielle avec 26 patients hypertendus sur 27, dont 2 présentant une rétinopathie hypertensive (**Tableau 2**).

	Cohorte hors apparentés (n = 27)	Mutation E526V hors apparentés (n = 19)	Mutation R554L (n = 2)	Mutation Δ 517-522 (n = 2)	Mutation indéterminée (n = 4)
FdR CV majeurs (moyenne)	2,27 (+/- 0,86)				
Diabète	1 DT2 évoluant depuis 5 ans, 1 DT1	1 DT2 évoluant depuis 5 ans, 1 DT1	-	-	-
HTA	26 avec 2 rétinopathies	19 avec 1 rétinopathie	2	2	3 avec 1 rétinopathie
Tabac	6 dont 1 sévère	6 dont 1 sévère	-	-	-
Dyslipidémie	17	16	1	-	-
AOMI	1	1	-	-	-
Sténose carotidienne	4	4	-	-	-
AVC	1 AIT	1 AIT	-	-	-
AAA	1	1	-	-	-
Cardiopathie ischémique	2	2	-	-	-
Autre cardiopathie	8 Cardiopathies hypertrophiques, 5 cardiopathies valvulaires (dont 4 RAoC), 1 cardiopathie rythmique (FA)	7 Cardiopathies hypertrophiques, 4 cardiopathies valvulaires (dont 3 RAoC), 1 cardiopathie rythmique (FA)	-	-	1 Cardiopathie hypertrophique, 1 cardiopathie valvulaire (RAoC)

FdR CV : facteurs de risques cardio-vasculaires, HTA : hypertension artérielle, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, AAA : anévrisme aorte abdominale, DT2 : diabète de type 2, DT1 : diabète de type 1, RAoC : rétrécissement aortique calcifié, FA : fibrillation auriculaire.

**Tableau 2 – Antécédents cardio-vasculaires au diagnostic.**

## B. Présentation clinique

La présentation clinique était caractérisée en premier lieu par une protéinurie, néphrotique dans un tiers des cas, associée le plus souvent à une insuffisance rénale dans deux tiers des cas. L'hypertension artérielle était elle aussi présente dans deux tiers des cas. L'ensemble des données démographiques et cliniques sont résumées dans le **Tableau 3**.

## C. Présentation histologique

Nous disposions des résultats des ponctions biopsies rénales chez 23 patients. Les patients apparentés n'ont pas bénéficié de ponction biopsie rénale. Le nombre moyen de glomérules par biopsie était de 25,3 (+/- 15,8).

L'analyse histologique révélait des dépôts amyloïdes à la coloration du Rouge Congo avec biréfringence en lumière polarisée de localisation glomérulaire dans l'intégralité des cas (**Figure 10**). Un patient porteur de la mutation E526V présentait des dépôts péri-tubulaires associés. Les deux patients porteurs de la mutation  $\Delta$  517-522 présentaient des dépôts artériolaires associés.

L'analyse en immunofluorescence ne retrouvait pas de dépôts de chaîne légère *Lambda* ou *Kappa*, hormis pour le patient 24 qui présentait des dépôts glomérulaires monotypiques *Lambda*.

Le marquage anti-SAP en immunofluorescence était intensément positif sur les dépôts glomérulaires lorsqu'il était réalisé. Les marquages anti-SAA et anti-TTR étaient toujours négatifs sur les dépôts glomérulaires lorsqu'ils étaient réalisés. L'analyse des dépôts avec l'anticorps anti-fibrinogène en immunofluorescence retrouvait un marquage positif dans 7 cas, négatif dans 8 cas. Sur les 8 ponctions biopsies restantes, le marquage n'avait pas été réalisé ou n'était pas mentionné dans le compte-rendu.

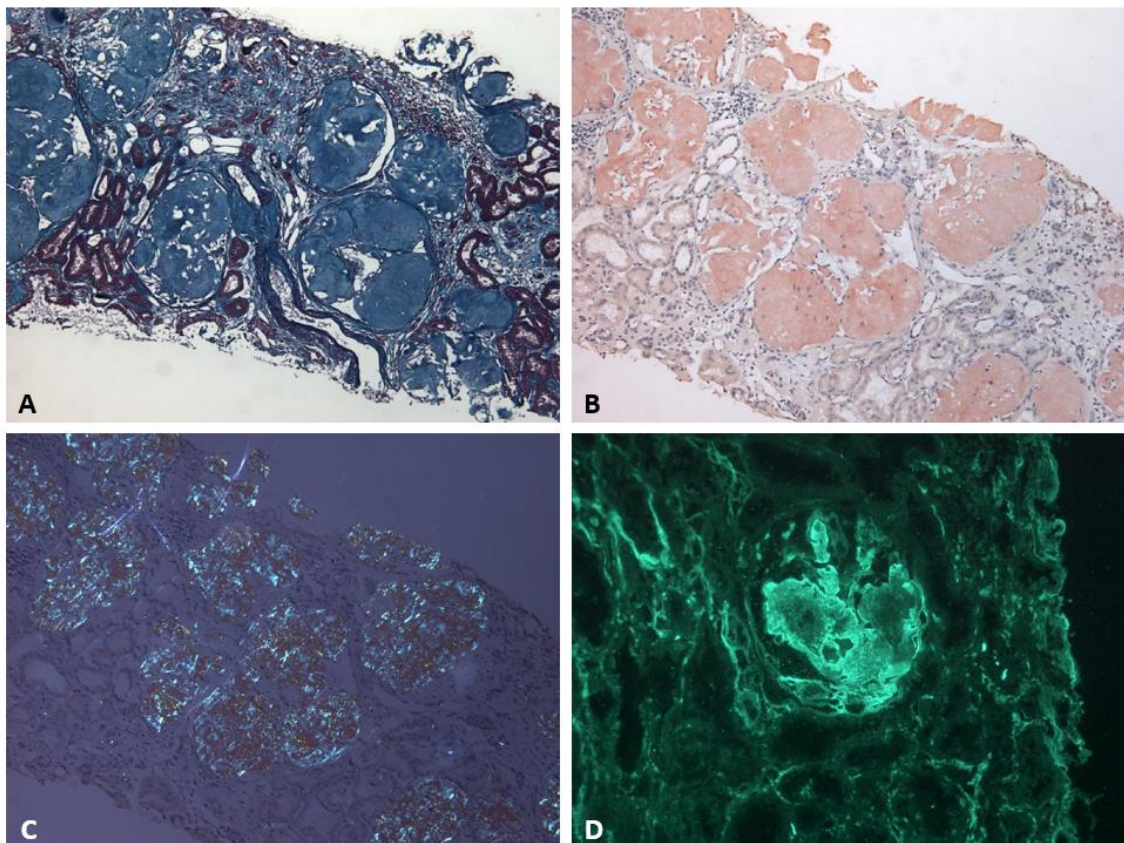
Patient	Mutation	Age (année)	Sexe	Créatininémie (mg/dL)	eDFG (mL/min)	HTA	Syndrome néphrotique	Protéinurie (g/24h)	Hématurie	Localisation histologique rénale	Atteinte d'autres organes
1	E526V	68	M	2	35,4	+	-	2,5	-	Glomérulaire	
2	E526V	63	M	1,7	45	+	-	5,88	-	Glomérulaire et péri-tubulaire	Pic IgG κ
3	I	77	F	2	25	+	-	1,9	-	Glomérulaire	Canal carpien
4	E526V	54	F	2,9	18	+	+	6	+	Glomérulaire	
5	E526V	57	M	1,4	55,5	-	+	8,72	+	Glomérulaire	
6	E526V	58	F	1,76	33,4	+	-	5,3	-	Glomérulaire	Canal carpien
7	E526V	57	F	2,4	28	+	-	3,57	ND	Glomérulaire	Canal carpien
8	E526V	69	M	2	35	+	-	2,56	-	Glomérulaire	
<b>9</b>	<b>E526V</b>	<b>42</b>	<b>F</b>	<b>0,68</b>	<b>&gt;60</b>	<b>+</b>	<b>ND</b>	<b>0</b>	<b>+</b>	<b>ND</b>	
10	E526V	71	M	1,77	40	+	+	7,3	-	Glomérulaire	
<b>11</b>	<b>E526V</b>	<b>49</b>	<b>M</b>	<b>ND</b>	<b>&gt;60</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>0,17</b>	-	<b>ND</b>	
<b>12</b>	<b>E526V</b>	<b>48</b>	<b>F</b>	<b>ND</b>	<b>&gt;60</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>0,1</b>	-	<b>ND</b>	
13	E526V	66	M	1,5	49,6	+	-	1,5	-	Glomérulaire	
14	E526V	54	M	1,56	49,5	+	+	4,64	-	Glomérulaire	
15	E526V	47	M	1,36	59,2	+	+	4,1	-	Glomérulaire	Neuropathie et dépôts à la BGSA
16	E526V	49	M	5,1	12,7	+	+	4,2	-	Glomérulaire	
17	E526V	64	M	2,26	31,2	+	-	2,9	-	Glomérulaire	
18	E526V	57	F	0,7	>60	+	-	2,39	-	Glomérulaire	
19	E526V	59	M	1,78	41,6	+	+	6,15	-	Glomérulaire	
20	E526V	62	M	1,95	37,1	+	-	4,7	-	Glomérulaire	
21	R554L	59	F	1,14	51,7	-	-	1,5	-	Glomérulaire	Pic IgG κ
22	R554L	53	F	9,43	66,3	+	-	4	-	Glomérulaire	
23	E526V	36	F	1,38	45,5	+	+	12	-	Glomérulaire	Neuropathie
24	E526V	49	M	0,88	>60	ND	-	1,9	-	Glomérulaire	Coeur prouvé histologiquement
25	I	ND	M	ND	>60	ND	ND	ND	-	ND	
26	I	50	F	ND	>60	ND	+	ND	ND	ND	
27	I	ND	F	ND	>60	ND	ND	ND	ND	ND	
28	Δ 517-522	27	F	ND	>60	ND	ND	6	ND	Glomérulaire et artériolaire	
29	Δ 517-522	22	F	0,82	>60	ND	-	0	-	Glomérulaire et artériolaire	
30	E526V	-	M	ND	>60	ND	ND	ND	ND	ND	

eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon MDRD, I : Indéterminé, M : Masculin, F : Féminin, ND : Non Disponible, BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires.

**En gras, patients apparentés dépistés non symptomatiques.**

**Tableau 3 – Données démographiques et cliniques au diagnostic.**

L'analyse en immunopéroxydase avec l'anticorps anti-fibrinogène réalisée sur 5 biopsies uniquement montrait un marquage des dépôts glomérulaires dans un seul cas. Les références de l'anticorps utilisé pour le marquage immunohistochimique n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des biopsies rénales.



**Figure 10 – Présentation histologique du patient 1.**

A : trichrome de Masson, volumineux dépôts amorphes et anhistes glomérulaires mésangiaux (A) ; B : Rouge Congo, coloration en rouge brique des dépôts amyloïdes ; C : Rouge Congo en lumière polarisée, dichroïsme jaune-vert des dépôts amyloïdes ; D : étude en immunofluorescence, dépôts marqués par l'anticorps anti-fibrinogène. Photos du laboratoire d'anatomopathologie de Lille (V. Gnemmi).

## **D. Manifestations extra-rénales**

### **1. Cardio-vasculaires**

Le patient 24 présentait une atteinte cardiaque caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique ayant motivé la réalisation d'une biopsie

myocardique montrant des dépôts amyloïdes sous-endocardiques et péri-vasculaires avec un marquage positif par l'anticorps anti-fibrinogène en immunofluorescence, sans dépôts de chaîne légère *Kappa* ou *Lambda*. Ce cas a déjà fait l'objet d'une publication par l'équipe de Mourad *et al.*<sup>42</sup>. Deux autres patients ont bénéficié de biopsies myocardiques qui n'ont pas montré de dépôts amyloïdes. Les explorations morphologiques retrouvaient par ailleurs une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique chez 5 patients, tous hypertendus, sans argument supplémentaire pour une amylose cardiaque et une dilatation des cavités ventriculaires gauches chez 2 patients.

## **2. Neurologiques**

Des neuropathies sensitives ont été rapportées chez 7 patients. Une exploration électro-neuro-myographique confirmait cette atteinte chez 6 de ces patients parmi 11 patients explorés au total. Dans 3 cas il s'agissait d'un syndrome du canal carpien, dans 1 cas d'une neuropathie présentant les caractéristiques d'une neuropathie diabétique et dans 2 cas d'une neuropathie sans précision.

## **3. Sites de biopsies diagnostiques habituels dans l'amylose**

Des biopsies de glandes salivaires accessoires ont été réalisées chez 6 patients. Une seule retrouve des dépôts amyloïdes. Quatre patients ont bénéficié de biopsies de graisse rectale sans qu'aucune n'ait montré de dépôt amyloïde. Aucune biopsie de graisse sous cutanée n'est rapportée dans notre cohorte.

## **4. Autres**

Les patients ne présentaient par ailleurs pas de perturbation du bilan biologique hépatique, pas de troubles hématologiques, notamment pas de dysfibrinogénémie et

pas de splénomégalie.

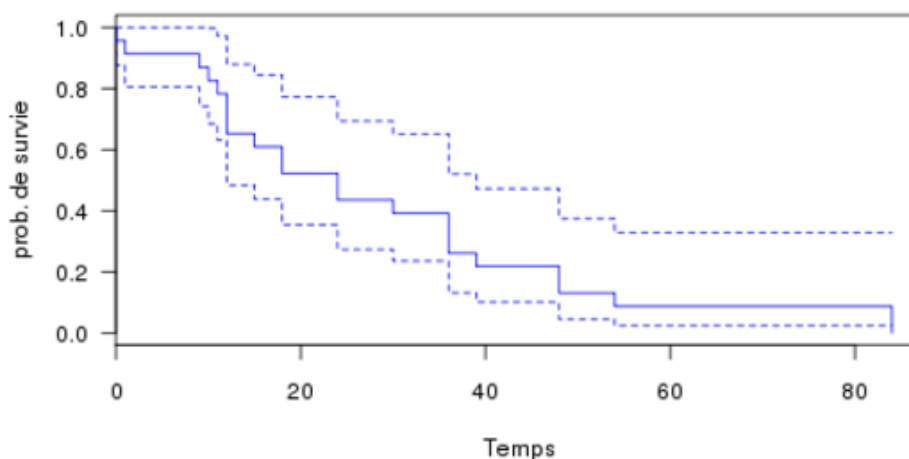
## II. EVOLUTION

### A. Avant mise en dialyse

L'évolution s'est faite inexorablement vers l'insuffisance rénale chronique terminale (**Figure 11 et 12 ; Tableau 4**) avec une durée médiane de survenue à 24 mois [0-84] et une moyenne de 28,74 mois [ $\pm$ 22,56]). Cette durée de survie est bien moindre que celle d'une population de référence non-diabétique issue de l'étude de Menon *et al.*<sup>43</sup> où la médiane était évaluée à 88 mois ( $p=0.000063$ ).

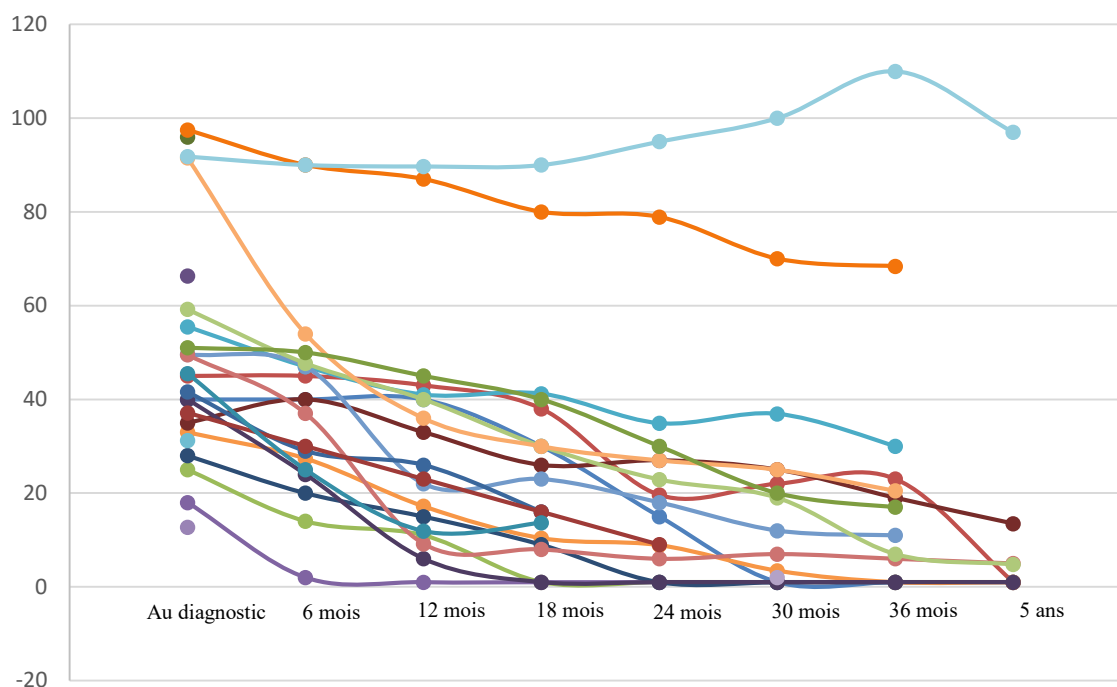
En moyenne, l'insuffisance rénale terminale survient plus tôt dans le groupe porteur de la mutation E526V, suivi par les patients atteints de la mutation R554L puis enfin par les patients porteurs de la mutation  $\Delta$  517-522 : respectivement 23,44 mois  $\pm$  16,17 ; 36 mois  $\pm$  0 et 54 mois  $\pm$  30. Ces résultats sont néanmoins à pondérer par les faibles effectifs des groupes R554L et  $\Delta$  517-522 (**Tableau 5**).

Aucun décès n'est survenu avant l'arrivée en insuffisance rénale chronique terminale.



**Figure 11 – Courbe de survie rénale selon Kaplan-Meier (en mois).**





**Figure 12 – Evolution des débits de filtration glomérulaire estimés selon MDRD en mL/min.**

## B. En dialyse

Après avoir atteint le stade d'insuffisance rénale chronique terminale, sur 27 patients, 19 ont débuté un traitement par épuration extra-rénale, 2 ont bénéficié d'une greffe préemptive, 4 étaient encore en attente d'épuration extra-rénale ou d'une transplantation au moment du recueil et pour 2 patients les données n'étaient pas disponibles. Douze patients ont dans un second temps pu bénéficier d'une transplantation rénale ou hépatorénale avec une durée moyenne de dialyse avant greffe de 19,23 mois (+/- 19,30) (**Tableaux 4 et 5**).

La durée moyenne en dialyse (avant obtention d'une greffe ou jusqu'à la date de recueil des données) était de 16,86 mois (+/- 17,16). Les durées minimales et maximales de suivi étaient respectivement de 1 et 66 mois.

Cinq patients sont revenus en dialyse après perte de leur greffon rénal à 4, 102, 114, 141 et 192 mois de transplantation, avant décès ou jusqu'à la date du recueil,

dont 3 du fait d'une récurrence.

En dialyse on observait 2 décès, dont un après retour de greffe ; l'un d'un choc cardiogénique sur sténose de bioprothèse aortique et l'autre de cause indéterminée dans un contexte d'altération de l'état général. Pour ces deux patients le décès est survenu après 33 et 36 mois de dialyse.

### C. En transplantation

Au total, 14 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale dont 2 de façon préemptive. Onze patients ont reçu un greffon rénal seul et 3 un greffon combiné foie plus rein (**Tableau 4**). La durée de survie moyenne du greffon était de 102 mois (+/- 57,49). Dans les cas de transplantation foie plus rein, la survie moyenne du greffon rénal était de 46 mois (+/-52,38) avec une médiane de suivi de 12 mois.

On observait 5 récurrences d'amylose sur le greffon dont 3 ayant entraîné la perte du greffon. Le délai moyen de récurrence était de 109,2 mois (+/-13,3). Ces 5 récurrences survenaient dans des cas de transplantation rénale isolée. Les 3 cas de transplantation hépatorenale n'ont pas présenté de récurrence avec un recul de suivi du greffon de 6 mois (décès d'un cancer ORL), 12 mois et 120 mois (créatininémie à 0,84g/dL à 10 ans de suivi à la date de recueil).

En transplantation on observait 2 décès, à 5 et 6 mois de greffe, respectivement de cause indéterminée survenue à domicile et d'un cancer ORL.

### D. Survie globale

La survie globale était de 100% à 1 an, 86,6% à 5 ans et de 78% à 10 ans (**Figure 13**) avec une médiane de suivi de 60 mois. En comparaison, dans une population française de patients dialysés non diabétiques, on observe une survie à 1, 5 et 9 ans

de 84,2%, 54,4% et 39,6% respectivement<sup>44</sup>.

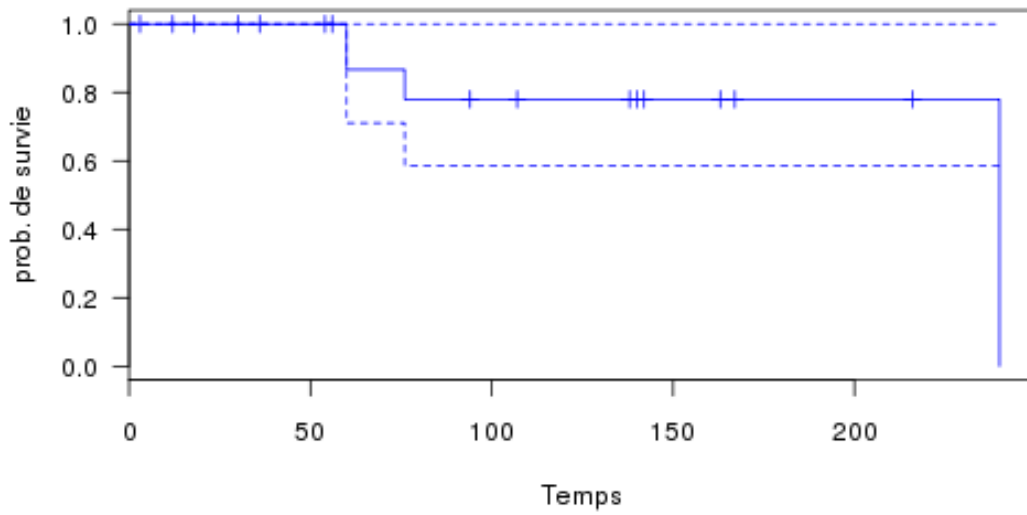


Figure 13 – Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier (en mois).

Patient	Délai IRcT (mois)	Délai diagnostic – mise en dialyse (mois)	Durée dialyse avant greffe (mois)	Greffe	Récidive sur greffon	Délai avant récurrence (mois)	Survie greffon (mois)	Décès	Survie globale (mois)
1	24	28	0	R	N	NC	4	N	56+
2	39	40	21	R	N	NC	102	N	163+
3	11	16	NC	-	-	-	-	N	18+
4	1	1	NC	-	-	-	-	N	30+
5	54	54+	NC	-	-	-	-	N	54+
6	32	32	39	R	N	NC	5	O	76
7	9	20	46	R	O	120	141	O	240
8	48	60+	NC	-	-	-	-	N	60+
<b>9</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	-	-	-	-	<b>N</b>	<b>NC</b>
10	10	12+	NC	-	-	-	-	N	12+
<b>11</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	-	-	-	-	<b>N</b>	<b>NC</b>
<b>12</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	<b>NC</b>	-	-	-	-	<b>N</b>	<b>NC</b>
13	30	30	NC	-	-	-	-	N	36+
14	12	24	NC	-	-	-	-	O	60
15	36	54	NC	-	-	-	-	N	60+
16	0	2	NC	-	-	-	-	N	3+
17	15	15	5	R	O	120	120+	N	140+
18	48	ND	10	R	N	NC	36+	N	94+
19	12	18+	NC	-	-	-	-	N	18+
20	24	24	NC	-	-	-	-	N	36+
21	36	48	NC	-	-	-	-	N	60+
22	ND	ND	NC	-	-	-	-	N	ND
23	12	20	27	HR	N	NC	120+	N	167+
24	ND	NC	0	HR	N	NC	6	O	60
25	ND	ND	ND	R	O	120	120	N	ND
26	84	ND	12	R	N	NC	110	N	216+
27	ND	ND	9	R	O	90	192	N	ND
28	24	ND	4	R	O	96	114	N	142+
29	84	ND	11	HR	N	NC	12+	N	107+
30	36	ND	66	R	N	NC	36+	N	138+

IRcT : Insuffisance rénale chronique terminale, NC : Non Concerné, ND : Non Disponible, R : Rénale, HR : Hépatorenale, N : Non, O : Oui, x+ : survie en progression au moment du recueil.

**En gras, patients apparentés dépistés non symptomatiques.**

**Tableau 4 – Données évolutives.**

	Cohorte entière (n = 30)	Cohorte hors apparentés (n = 27)	Mutation E526V (n = 22)	Mutation E526V hors apparentés (n = 19)	Mutation R554L (n = 2)	Mutation Δ 517-522 (n = 2)	Mutation indéterminée (n = 4)
<b>Diagnostic / dépistage</b>							
Age (années)	54,33 (+/-12,35)	55,33 (+/- 12,7)	56,14 (+/- 8,99)	57,78 (+/- 8,86)	56 (+/- 3)	24,5 (+/- 2,5)	63,5 (+/- 13,5)
Créatininémie (mg/dL)	1,73 (+/- 0,9)	1,78 (+/- 0,89)	1,84 (+/- 0,93)	1,91 (+/- 0,92)	1,04 (+/- 0,09)	0,82 (+/- 0)	2 (+/- 0)
eDFG (selon MDRD en mL/min)	58,88 (+/- 27,1)	55,2 (+/- 26,07)	53,26 (+/- 26,22)	47,14 (+/- 22,81)	59 (+/- 7,3)	90,9 (+/- 0,9)	73,75 (+/- 28,15)
HTA	19 (63%)	18 (66%)	17 (77%)	16 (84%)	1 (50%)	ND	1 (25%)
Syndrome néphrotique	9 (30%)	9 (33%)	8 (36%)	8 (42%)	0	0	1 (25%)
Protéinurie (g/24h)	4 (+/- 2,77)	4,34 (+/- 2,63)	4,33 (+/- 2,82)	4,8 (+/- 2,58)	2,75 (+/- 1,25)	3 (+/- 3)	1,9 (+/- 0)
Hématurie	3 (10%)	2 (7%)	2 (9%)	2 (10%)	0	0	0
Gammopathie monoclonale	2 (6%)	2 (7%)	1 (4%)	1 (5%)	1 (50%)	0	0
<b>Evolution rein natif</b>							
Délai premiers symptômes - diagnostic (mois)	-	42,05 (+/- 56,24)	-	43,50 (+/- 60,45)	60 (+/- 0)	36 (+/- 0)	7 (+/- 0)
Délai survenue IRCt (mois)	-	28,74 (+/- 22,56)	-	23,44 (+/- 16,17)	36 (+/-0)	54 (+/- 30)	47,5 (+/- 36,5)
<b>Dialyse</b>							
Durée dialyse avant greffe	-	19,23 (+/-19,3)	-	-	-	-	-
<b>Greffe</b>							
Greffe rénale	-	11	-	7	0	1	3
Greffe hépato-rénale	-	3	-	2	0	1	
Récidive sur greffon	-	5	-	2	-	1	2
Délai récidive sur greffon (mois)	-	109,2 (+/- 13,36)	-	120 (+/- 0)	-	120 (+/-0)	105 (+/- 15)
Survie du greffon	-	102 (+/- 57,49)	-	74,4 (+/- 58,39)	-	114 (+/- 0)	144 (+/- 33,94)
<b>Survie globale</b>							
Décès	4	-	4	-	0	0	0
Délai diagnostic - décès	108,75 (+/- 76,02)	-	-	-	-	-	-

eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé, IRCt : insuffisance rénale chronique terminale, ND : non disponible

**Tableau 5 – Données cliniques au diagnostic et évolutives selon le type de mutation.**

## DISCUSSION

### I. RAPPEL DES RESULTATS

Nous rapportons donc l'ensemble des cas français d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, composé de 27 patients et 3 apparentés asymptomatiques appartenant à 21 familles différentes. Ces patients présentent pour 22 d'entre eux la mutation E526V décrite comme la plus fréquente en Europe par Gillmore *et al.*<sup>36</sup>. Deux autres patients présentent la mutation R554L et deux autres la mutation  $\Delta$  517-522. Les quatre patients restants sont soit porteurs d'une mutation non rapportée dans le dossier médical, soit d'une mutation en cours d'identification.

Dans un tiers des cas l'enquête familiale permet l'identification de cas apparentés d'amylose et mène dans près de 20% des cas au diagnostic de porteurs sains ou d'apparentés atteints d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène.

La pathologie se révèle par une protéinurie de l'ordre de plusieurs grammes, néphrotique dans un tiers des cas, associée à une insuffisance rénale et une hypertension artérielle dans deux tiers des cas. Histologiquement on retrouve des dépôts amyloïdes glomérulaires constants. Un patient présentait des dépôts péri-tubulaires et deux patients des dépôts artériolaires.

L'évolution se fait dans l'ensemble des cas vers l'insuffisance rénale terminale avec un délai moyen de survenue de 28,74 mois, bien plus rapidement qu'une population insuffisante rénale chronique non-diabétique. Les survies globales à 1 an, 5 ans et 10 ans sont respectivement de 100%, 86,6% et 78% avec une médiane de suivi de 60 mois, soit meilleure que dans une population insuffisante rénale chronique

non diabétique.

## II. COMPARAISON DES RESULTATS (Annexe 2)

### A. Clinique et biologie

Conformément aux 145 cas retrouvés dans la littérature, la mutation prédominante dans notre série est la mutation E526V, rapportée dans 76% des cas publiés. Nous rapportons par ailleurs 1 famille porteuse de la mutation  $\Delta$  517-522, jusqu'alors décrite à notre connaissance uniquement chez une jeune fille coréenne de 7 ans.

L'âge moyen de survenue, toutes mutations confondues, dans notre étude est de 55,33 ans contre 50,9 ans parmi les cas rapportés, avec un *sex-ratio* de 1,14 dans notre série contre 1,3 dans la littérature. Dans notre étude, cet âge moyen s'élève à 57,78 ans si l'on ne considère que les patients atteints de la mutation E526V de la même façon que pour les cas rapportés (56,7 ans).

Concernant les apparentés asymptomatiques, aucun n'avait atteint au moment du recueil de données l'âge auquel leurs *propositi* respectifs avaient déclaré leur maladie. Il est ainsi impossible de prédire leur évolution. Néanmoins, aucun cas de portage asymptomatique d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène n'est rapportée à notre connaissance.

La présentation clinique habituellement décrite, comme celle des patients français, consiste en une protéinurie, parfois néphrotique (11 cas explicitement rapportés), associée à une hypertension artérielle dans 70% des cas (contre 66% dans notre série). L'insuffisance rénale est inconstamment rapportée, mais la moyenne des créatininémies au diagnostic rapportées dans la littérature est de 3,16mg/dL. Les patients de cette étude présentent une insuffisance rénale moins sévère au diagnostic

avec une créatininémie moyenne à 1,78mg/dL.

Enfin deux patients présentent une gammopathie monoclonale confirmant les recommandations de Lachmann *et al.*<sup>25</sup> de ne pas s'arrêter au diagnostic d'amylose AL en cas d'anomalie de l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et d'absence de dépôts de chaînes d'immunoglobuline en histologie.

## B. Histologie

L'atteinte rénale est constamment et exclusivement glomérulaire parmi les cas et séries rapportés dans la littérature. Notre série confirme cette atteinte massive glomérulaire chez l'ensemble des patients biopsiés. Cependant nous décrivons également chez un patient des dépôts péri-tubulaires et chez deux patients des dépôts artériolaires, comme déjà rapporté dans la cohorte portugaise<sup>37</sup>. Ces derniers survenant chez les deux patients atteints de la mutation  $\Delta 517-522$ , on peut s'interroger sur une modification du tropisme des dépôts par cette mutation en particulier.

Par ailleurs, si plusieurs atteintes extra-rénales pauci-symptomatiques ont déjà été rapportées sous formes de dépôts spléniques, pulmonaires, vasculaires hépatiques et surrénaliens, aucun patient de notre série n'a bénéficié de biopsie splénique, hépatique ou pulmonaire.

Nous rapportons par contre le cas d'une biopsie de glandes salivaires accessoires comportant des dépôts amyloïdes. Là aussi le faible effectif de cas rapportés ne permet pas de savoir si les sites de biopsie diagnostique d'amylose sont contributifs ou non dans l'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène.

## C. Evolution

L'évolution est inéluctable dans notre série avec la survenue systématique de l'insuffisance rénale chronique terminale dans un délai moyen de 28,74 mois. Ce



résultat est concordant avec l'ensemble des cas publiés dans la littérature où la moyenne de survenue de l'insuffisance rénale terminale est de 24,6 mois. Cette évolution paraît plus péjorative en cas de mutation par délétion, sous réserve du faible nombre de ce type de mutation rapportées dans cette étude et dans la littérature. Plus récemment Tavarès *et al.* ont mis en avant l'impact du caractère homozygote de la mutation E526V dans l'âge de survenue et la sévérité de la présentation clinique<sup>45</sup>.

De même, si des cas de récurrence sur greffon ont déjà été rapportés, ils ne concernent exclusivement que les greffes rénales isolées. Les trois cas de transplantation hépato-rénales sont caractérisés par une guérison de la pathologie amyloïde, comme décrit dans la littérature.

### III. ORIGINALITES DE L'ETUDE

La principale force de notre étude réside dans le nombre de patients rapportés avec 30 patients issus de 21 familles dont 27 patients symptomatiques, réalisant donc la deuxième série en terme d'effectif rapportée à notre connaissance.

Nous disposons par ailleurs d'un diagnostic génétique centralisé au sein du département de génétique médicale coordonné par le Professeur Sophie Valleix de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

Nous avons observé dans notre série plusieurs singularités.

Tout d'abord, concernant la présentation histologique, nous rapportons 2 cas de dépôts amyloïdes artériolaires sur nos biopsies rénales ainsi qu'un dépôt péri-tubulaire. Les dépôts artériolaires survenant tous deux dans la famille atteinte de la mutation  $\Delta$  517-522, il est possible de s'interroger sur un tropisme des dépôts lié à la

mutation. Ces données sont à pondérer par la description de dépôts vasculaires déjà rapportés sur une biopsie hépatique d'un patient atteint de la mutation E526V dans la série de Uemichi *et al.*<sup>32</sup>.

Par ailleurs, cette série inclut le patient présentant un tableau d'amylose cardiaque attribué à l'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène décrit par Mourad *et al.*<sup>42</sup> en 2008. En effet, ce patient souffrant d'amylose rénale à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène prouvée histologiquement avec une mutation E526V avait présenté trois ans après le diagnostic d'amylose rénale un tableau d'insuffisance cardiaque. Les explorations échocardiographiques réalisées dans ce contexte retrouvaient alors une hypertrophie ventriculaire gauche circonférentielle évocatrice d'amylose cardiaque. Une biopsie myocardique confirmait la présence de dépôts amyloïdes cardiaques et vasculaires avec en immunofluorescence un marquage des dépôts par l'anticorps anti-fibrinogène (Dako F0111) sans dépôts de chaînes légères *Kappa* ni *Lambda*.

Cette première observation contribue au débat actuel entre différentes équipes sur l'existence ou non d'atteintes cardio-vasculaires dans l'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène. Dans leur imposante série, Gillmore *et al.*<sup>36</sup> ne rapportaient que des évènements cardio-vasculaires athéromateux pouvant s'inclure dans le contexte d'une insuffisance rénale évolutive sans anomalie morphologique cardiaque de type hypertrophique évoquant une amylose. A l'inverse, dans une série comprenant des patients communs avec la série de Gillmore, Stangou *et al.*<sup>46</sup> décrivaient 11 atteintes cardiaques chez 21 patients (soit 52%) à type de troubles de la relaxation avec hypertrophie cardiaque, concluant ainsi à une atteinte cardiaque de l'amylose.

Dans notre cas, concernant le patient 24, si le diagnostic d'atteinte cardiaque de l'amylose est histologiquement prouvé, il est possible de le pondérer par :

- la présence inattendue de dépôts de chaîne légère *Lambda* sur la biopsie rénale, même s'ils ne sont pas retrouvés sur la biopsie cardiaque

- un marquage par l'anticorps anti-fibrinogène qui ne semble pas, dans le cas du rein, constituer un élément suffisamment pertinent pour le diagnostic
- l'absence totale d'autre atteinte d'amylose cardiaque histologiquement prouvée dans notre série malgré la réalisation de 2 autres biopsies myocardiques dans des cas suspects.

En revanche, comme mentionné par Gillmore *et al.*<sup>36</sup>, les patients français présentent un terrain cardio-vasculaire à risque avec en moyenne 2,27 facteurs de risque cardio-vasculaires majeurs au moment du diagnostic, accompagné de lésions cardiaques en lien avec l'hypertension artérielle ou des phénomènes ischémiques. Nous ne disposons malheureusement pas de données d'holter ECG suffisantes pour analyser la survenue d'éventuels troubles du rythme ou de la conduction attribuables à un atteinte cardiaque de l'amylose.

Enfin, nous décrivons également des cas de neuropathie périphérique chez 5 patients dont 3 syndromes du canal carpien. Nous ne disposons malheureusement d'aucune preuve histologique de la responsabilité de l'amylose dans ces manifestations.

#### **IV. LIMITES DE L'ETUDE**

La principale limite de notre étude réside dans son caractère rétrospectif avec plusieurs données manquantes parmi les données diagnostiques ou évolutives.

Concernant les moyens diagnostiques, nous ne disposons pas d'une analyse histologique centralisée et les lames n'ont pas pu être relues par un unique pathologiste afin d'harmoniser l'évaluation anatomopathologique.

Nous ne disposons par ailleurs pas des références de kits d'anticorps anti-fibrinogène utilisés pour le marquage en immunofluorescence des différentes biopsies

rénales pour évaluer l'utilité ou non de ce marquage pour le diagnostic.

Les données de cette série française sont néanmoins en accord avec les constatations de Uemichi *et al.* qui recommandent l'utilisation d'anticorps de synthèse ciblant la partie mutée de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène plutôt qu'un simple anticorps anti-fibrinogène pour marquer les dépôts amyloïdes<sup>38</sup>.

Il paraît ainsi licite de considérer que les dépôts de fibrinogène visualisés en immunofluorescence ou immunoperoxydase ne peuvent pas être retenus comme outil diagnostique.

Nous sommes donc actuellement limités dans les moyens pour parvenir au diagnostic, particulièrement dans les cas les plus litigieux (présence d'une gammapathie de signification indéterminée, dépôts d'immunoglobuline en immunofluorescence), et il nous paraît indispensable de recommander un séquençage du gène de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène en cas de découverte d'amylose de localisation exclusivement glomérulaire, ainsi qu'un éventuel recours à la protéomique pour confirmation ultime du diagnostic.

Enfin, concernant l'existence ou non d'atteinte extra-rénale dans ce type d'amylose, certains arguments nous poussent à penser qu'elles demeurent mineures. Néanmoins, à l'inverse des patients anglo-saxons, nous ne disposons pas en France de scintigraphie au composant P qui permettrait sans doute de mettre en évidence d'autres localisations symptomatiques ou non d'amylose.

## CONCLUSION

Nous rapportons donc l'expérience française en terme d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, survenant chez 27 patients issus de 21 familles. Nous confirmons le mode de révélation clinique sous la forme d'une insuffisance rénale chronique rapidement progressive, fortement protéinurique, parfois néphrotique, associée à une hypertension artérielle dans la majorité des cas. L'analyse histologique est univoque et repose sur la mise en évidence d'une amylose glomérulaire massive. L'évolution se fait inmanquablement vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai moyen de 28,74 mois. L'évolution d'une récurrence sur greffon après transplantation rénale isolée est plus longue, et elle est absente en cas de greffe combinée hépato-rénale.

L'enquête familiale au diagnostic est indispensable et permet le dépistage d'apparentés atteints ou de porteurs sains dans près de 20% des cas.

Nous rapportons des dépôts rénaux péri-tubulaires et artériolaires ainsi que des dépôts amyloïdes à la biopsie des glandes salivaires accessoires.

Par ailleurs, deux patients présentaient au moment du diagnostic une gammopathie monoclonale devant motiver la réalisation d'un bilan exhaustif en cas d'amylose supposée AL sans dépôts de chaînes d'immunoglobuline en immunofluorescence.

Enfin, il nous semble licite de proposer la création d'un registre de ces cas d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène, et plus généralement des amyloses héréditaires à tropisme rénal, au même titre que le registre des amyloses AL, afin de

mieux caractériser les phénotypes des différentes mutations et la présence éventuelle d'atteintes extra-rénale ainsi que leur pronostic à plus long terme.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM, Westermark P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig.* 2014; 21:221–224.
2. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature.* 1959; 183:1202–1203.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:583–596.
4. Esposito G. Structural and folding dynamic properties of the T70N variant of human lysozyme. *Biol Chem.* 2003; 278:25910–25918.
5. Chiti F. Studies of the aggregation of mutant proteins in vitro provide insights into the genetics of amyloid diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99 Suppl 4:16419–16426.
6. Kazmirski SL, Howard MJ, Isaacson RL, Fersht AR. Elucidating the mechanism of familial amyloidosis - Finnish type: NMR studies of human gelsolin domain 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97:10706–10711.
7. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9:574–586.
8. Motamedi-Shad N, Monsellier E, Torrassa S, Relini A, Chiti F. Kinetic Analysis of Amyloid Formation in the Presence of Heparan Sulfate : Faster Unfolding and Change of Pathway. *J Biol Chem.* 2009; 284:29921–29934.
9. Abraham RS. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood.* 2003; 101:3801–3808.
10. Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. *Jt Bone Spine Rev*

- Rhum. 2002; 69:538–545.
11. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. AL amyloidosis. *Rev Médecine Interne*. 2015; 36:89–97.
  12. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: AL Amyloidosis*. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66:e43–e45.
  13. Noel LH, Droz D, Ganeval D. Immunohistochemical characterization of renal amyloidosis. *Am J Clin Pathol*. 1987; 87:756–761.
  14. Satoskar AA. Typing of amyloidosis in renal biopsies: diagnostic pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131:917–922.
  15. Novak L, Cook WJ, Herrera GA, Sanders PW. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:3050–3053.
  16. Jaccard A, Bridoux F pour le Centre National de Référence Amylose AL. Traitement spécifique de l'amylose AL. [http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/medecins/prise-en-charge/traitement\\_amylose](http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/medecins/prise-en-charge/traitement_amylose).
  17. Lachmann HJ. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2361–2371.
  18. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain J Neurol*. 1952; 75:408–427.
  19. Benson MD. Ostertag revisited: The inherited systemic amyloidoses without neuropathy. *Amyloid*. 2005; 12:75–87.
  20. Lobato L, Rocha A. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7:1337–1346.
  21. Valleix S, Verona G, Jourde-Chiche N, Nedelec B, Mangione PP, Bridoux F. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nat Commun*. 2016; 7:10353.
  22. Said SM. Renal Amyloidosis: Origin and Clinicopathologic Correlations of 474



- Recent Cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:1515–1523.
23. Stangou AJ. Solid organ transplantation for non-TTR hereditary amyloidosis: report from the 1st International Workshop on the Hereditary Renal Amyloidoses. *Amyloid*. 2012; 19:81–84.
24. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, Fontana M, Moon JC, Pinzani M, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015; 373:1106–1114.
25. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002; 346:1786–1791.
26. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000; 96:2329–2337.
27. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005; 70:247–299.
28. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008; 14:1151–1158.
29. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, Wheeler G, Correa R. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat Genet*. 1993; 3: 252–255.
30. Uemichi T, Liepnieks JJ, Gertz MA, Benson MD. Fibrinogen A alpha chain Leu 554: an African-American kindred with late onset renal amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig*. 1998; 5:188–192.
31. Hamidi AL, Fournier V, Billerey C, Justrabo E, Chevet D, Droz D, Pécheux C, Delpech M, Grateau G. Fibrinogen A alpha chain mutation (Arg554 Leu) associated with hereditary renal amyloidosis in a French family. *Amyloid Int J Exp Clin Investig*. 1998; 5:279–284.
32. Uemichi T, Liepnieks JJ, Benson MD. Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. *J Clin Invest*. 1994; 93:731–736.

33. Alexander F, Atkins EL. Familial renal amyloidosis: Case reports, literature review and classification. *Am J Med.* 1975; 59:121–128.
34. Mornaghi R, Rubinstein P, C. Franklin E. Familial renal amyloidosis. *Am J Med.* 1982; 73:609–614.
35. Uemichi T, Liepnieks JJ, Alexander F, Benson MD. The molecular basis of renal amyloidosis in Irish-American and Polish-Canadian kindreds. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1996; 89:745–750.
36. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng C-H, Liu Z-H, Li L-S, Wechalekar A, Hawkins PN. Diagnosis, Pathogenesis, Treatment, and Prognosis of Hereditary Fibrinogen A -Chain Amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:444–451.
37. Tavares I, Lobato L, Moreira L, Santos J, Lacerda P, Pinheiro J, Costa P. Long-term follow-up of patients with hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig.* 2011; 18 Suppl 1:221–222.
38. Uemichi T, Liepnieks JJ, Yamada T, Gertz MA, Bang N, Benson MD. A frame shift mutation in the fibrinogen A alpha chain gene in a kindred with renal amyloidosis. *Blood.* 1996; 87:4197–4203.
39. Hamidi Asl L, Liepnieks JJ, Uemichi T, Rebibou JM, Justrabo E, Droz D, Mousson C, Chalopin JM, Benson MD, Delpech M, Grateau G. Renal amyloidosis with a frame shift mutation in fibrinogen A alpha-chain gene producing a novel amyloid protein. *Blood.* 1997; 90:4799–4805.
40. Kang HG, Bybee A, Ha IS, Park MS, Gilbertson JA, Cheong HI, Choi Y, Hawkins PN. Hereditary amyloidosis in early childhood associated with a novel insertion-deletion (indel) in the fibrinogen Aalpha chain gene. *Kidney Int.* 2005; 68:1994–1998.
41. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, Obici L, Westermark P, Grateau G, Wechalekar AD. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum. Mutat.* 2014; 35:2403–2412.

42. Mourad G, Delabre J-P, Garrigue V. Cardiac amyloidosis with the E526V mutation of the fibrinogen A alpha-chain. *N Engl J Med.* 2008; 359:2847–2848.
43. Menon V, Wang X, Sarnak MJ, Hunsicker LH, Madero M, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, Levey AS, Greene T. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73:1310–1315.
44. Chantrel F, de Cornelissen F, Deloumeaux J, Lange C, Lassalle M. Survival and mortality in ESRD patients. *Néphrologie Thérapeutique.* 2013; 9 Suppl 1:127–137.
45. Tavares I, Lobato L, sa, Matos C, Santos J, Moreira P, Saraiva MJ, o, Castro Henriques A, nio, Tavares I, Lobato L, sa, Matos C, Santos J, Moreira P, Saraiva MJ, Castro Henriques A. Homozygosity for the E526V Mutation in Fibrinogen A Alpha-Chain Amyloidosis: The First Report, Homozygosity for the E526V Mutation in Fibrinogen A Alpha-Chain Amyloidosis: The First Report. *Case Rep Nephrol.* 2015; 2015:919763.
46. Stangou AJ, Banner NR, Hendry BM, Rela M, Portmann B, Wendon J, Monaghan M, MacCarthy P, Buxton-Thomas M, Mathias CJ, Liepnieks JJ, O’Grady J, Heaton ND, Benson MD. Hereditary fibrinogen A -chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood.* 2010; 115:2998–3007.
47. Eriksson M, Schönland S, Bergner R, Hegenbart U, Lohse P, Schmidt H, Röcken C. Three German fibrinogen A $\alpha$ -chain amyloidosis patients with the p.Glu526Val mutation. *Virchows Arch.* 2008; 453:25–31.
48. Haidinger M, Werzowa J, Kain R, Antlanger M, Hecking M, Pfaffenberger S, Mascherbauer J, Gremmel T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Weichhart T, Kopecky C, Hörl WH, Hawkins PN, Säemann MD. Hereditary amyloidosis caused by R554L fibrinogen A $\alpha$ -chain mutation in a Spanish family and review of the literature. *Amyloid.* 2013; 20:72–79.
49. Machado JR, Silva MV da, Neves PDM de M, Oliveira FA de, Corrêa RRM, Rodrigues WVD, Benson M, Reis MA. Fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: report of the first case in Latin America. *Amyloid.* 2013; 20:52–55.

50. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Nishio S, Kanizawa Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Higuchi K, Ikeda S. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A $\alpha$ -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. *Amyloid Int J Exp Clin Investig.* 2015; 22:142–144.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Nomenclature 2014 des protéines amyloïdes recensées par le Comité de la Société Internationale des Amyloses<sup>1</sup>.

Abréviation	Précurseur protéique	Systémique (S) ou Localisée (L)	Acquise (A) ou Héréditaire (H)	Principaux organes cibles
AL	Chaîne légère d'immunoglobuline	S, L	A, H	Tous les organes hormis le système nerveux central
AH	Chaîne lourde d'immunoglobuline	S, L	A	Tous les organes hormis le système nerveux central
AA	Protéine amyloïde sérique A	S	A	Tous les organes hormis le système nerveux central
ATTR	Transthyréline sauvage	S	A	Cœur, Ligaments
ATTR	Transthyréline mutée	S	H	Nerf, cœur, œil
A $\beta$ 2m	$\beta$ 2-microglobuline sauvage	L	A	Système musculo-squelettique
A $\beta$ 2m	$\beta$ 2-microglobuline mutée	S	H	Nerf
AApoA1	Apolipoprotéine 1	S	H	Cœur, foie, rein, nerf, peau
AApoA2	Apolipoprotéine 2	S	H	Rein
AApoA4	Apolipoprotéine 4	S	A	Rein
AGel	Gelsoline	S	H	Nerf, cornée
ALys	Lysozyme	S	H	Rein
ALECT2	Facteur chémoattractif leucocytaire 2	S	A	Rein
AFib	Chaîne $\alpha$ du fibrinogène	S	H	Rein
ACys	Cystatin C	S	H	Nerf, peau
ABri	BriPP	S	H	Système nerveux central

ADan	DanPP	L	H	Système nerveux central
A $\beta$	Précurseur protéique A $\beta$ sauvage	L	A	Système nerveux central
A $\beta$	Précurseur protéique A $\beta$ muté	L	H	Système nerveux central
APrP	Prion	L	A	Maladie de Creutzfeld Jacob
ACal	Calcitonine	L	A	Thyroïde
AIAPP	Polypeptique Amyloïde d'îlots	L	A	Insulinome
AANF	Facteur natriurétique A	L	A	Atrium cardiaque
APro	Prolactine	L	A	Hypophyse
AIns	Insuline	L	A	Site d'injection
ASPC	Surfactant	L	A	Poumon
AGal7	Galectin 7	L	A	Peau
ACor	Corneodesmosine	L	A	Cornée
AMed	Lactadhérine	L	A	Aorte
Aker	Kerato-épithéline	L	A	Cornée
ALac	Lactoferrine	L	A	Cornée
AOAAP	Protéine associée à l'amélobalste odontogénique	L	A	Tumeurs odontogénique
ASem1	Semenogéline 1	L	A	Vésicule séminale
AEnf	Enfurvitide	L	A	latrogénique

Annexe 2 : Résumé des cas publiés d'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène<sup>29-40,42,45-50</sup>

Equipe – Année	Mutation	Sexe	Age	Au diagnostic				Durée evolution IRct (mois)	Atteinte extra-rénale
				TA	Créat (mg/dL)	ProtU (g/L)	HématU		
BENSON – 1993	R554L	M	36	?	?	>3 (SN)	?	<48	Rate
	R554L	F	28	?	?	?	?	<12	
	R554L	M	24	?	?	?	?	<12	
UEMACHI – 1994	E526V	M	43	HTA	?	<3	?	?	Parois vasculaires sur PBH
	E526V	M	69	?	?	?	?	?	
	E526V	M	59	HTA	?	?	?	24	
	E526V	F	61	?	?	+	?	12	
	E526V	F	60	?	?	?	?	?	Rate
	E526V	M	66	HTA	?	?	?	24	
UEMACHI – 1996	4904delG	F	41	Nle	0,9	5,068	?	60	Biopsie myocardique et rectale nég
	4904delG	F	38	?	?	?	?	?	
UEMACHI – 1996	E526V	M	58	HTA	4,8	5,1 (SN)	?	14	Rate et surrénales, BOM nég
	E526V	M	54	HTA	3,4	9,2 (SN)	?	9	
	E526V	F	48	HTA	3,8	6,5 (SN)	?	0	
	E526V	M	49	HTA	9,3	8,3	?	0	
	E526V	M	52	HTA	?	>1,5	?	15	BOM nég
	E526V	M	55	HTA	2,4	>1,5	?	25	Biopsie bronchique et pulmonaire amylose
HAMIDI – 1997	4897delT	M	31	?	?	>3 (SN)	?	<48	PBH, BOM et biopsie rectale nég
	4897delT	M	12	HTA	?	>3 (SN)	?	12	BOM nég
UEMACHI – 1998	R554L	F	52	?	?	+	?	36	BOM nég
	R554L	M	72	?	?	?	?	0	
	R554L	M	62	?	?	+	?	?	
	R554L	F	57	?	?	+	?	?	
HAMIDI – 1998	R554L	F	49			+		60	
	R554L	M	?	?	?	+	?	?	
	R554L	F	71	?	"Nle"	>3 (SN)	?	<24	
	R554L	F							
	R554L	M	45	?	?	>3 (SN)			
	R554L	M	67	?	?	>3 (SN)	?	36	
	R554L	F	44	?	?	+	?		
	R554L	F	48	?	?	>3 (SN)	?	12	

<b>KANG – 2005</b>	Δ517-522	F	7	Nle	1,3	3.8 (SN)	?	24	BOM nég
<b>ERIKSSON – 2008</b>	E526V	F	62	HTA	2,3	1	?		Neuropathie ENMG+. BOM nég
	E526V	F	49	HTA	4,5	15	?		
	E526V	M	64	HTA	?	+	?	?	
<b>GILLMORE – 2009</b> 64 patients (90,2%) 2 patients (2,8%) 1 patient (1,4%) 1 patient (1,4%) 2 patients (2,8%) 1 patient (1,4%)	Série 71		58 [33-83]	72%		100%		24 [0-122]	Neuropathie amyloïde
	E526V								
	R554L								
	T538K	M	40	Nle	?	+	?		
	1632delT	M	40	Nle	?	+	?		
	G540V	F	47, 50	?	?	+	?	84	
P552H	M	70	HTA	?	+	?			
<b>PICKEN – 2009</b>	?	F	55	165/ 95	2,1	5,3	+		
<b>STANGOU – 2010</b>	R554L	M	47	Nle?	1	3,5	?	?	Cardiomyopathie dilatée
<b>TAVARES – 2011</b> 25 patients (100%)	Série 25		62 [35-77]	100				50	1 infiltration cardiaque compatible avec amylose. Neuropathie 4 patients
	E526V			%					
<b>HAIDINGER - 2013</b>	R554L	F	67	?	?	+	?	?	
	R554L	M	45	?	>50	?	?	0	
	R554L	M	49	?	>50	?	?	0	
	R554L	M	58	?	?	+	?	?	
<b>MACHADO – 2013</b>	E526V	F	52	Nle	“Nle”	3.71	Nég	NC	
<b>YAZAKI - 2015</b>	4904delG	F	32	?	?	5.44	?	18	
<b>TAVARES – 2015</b>	E526V H	F	44	HTA				20	Hépatosplénomégalie et cardiopathie hypertrophique sans analyse histologique
	E526V	F		HTA					
	E526V	H		HTA					
	E526V	H		HTA					
	E526V	F	45	HTA					
	E526V	H	43	HTA					

■ Cas apparentés, Nle : Normale, M : Masculin, F : Féminin, Nég : négatif, BOM : biopsie ostéo-médullaire, PBH : ponction biopsie hépatique, ENMG : électroneuromyogramme, H : Homozygote



**AUTEUR : ULRICH Marc**

**Date de Soutenance : Lundi 30 Mai 2016**

**Titre de la Thèse : Amylose héréditaire par mutation de la chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène : la cohorte française.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : DES de Néphrologie**

**Mots-clés : Amylose héréditaire, Fibrinogène, Insuffisance rénale, Génétique**

**Résumé :**

**Contexte :** L'amylose à chaîne A $\alpha$  du Fibrinogène (AFib) est la plus fréquente des amyloses héréditaires dans le nord de l'Europe avec une prédominance de la mutation E526V. La présentation clinique habituelle est celle d'une insuffisance rénale rapidement progressive avec hypertension artérielle et protéinurie de débit glomérulaire. L'objectif de ce travail est de rapporter à travers la cohorte française ses caractéristiques phénotypiques, génétiques et évolutives.

**Méthode :** A partir d'un appel national par le biais de la Société Française de Néphrologie, Dialyse et Transplantation confronté au registre génétique des mutations du fibrinogène (Professeur Valleix), l'ensemble des patients porteurs d'une AFib ont été identifiés et les données phénotypiques, génotypiques, et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers médicaux.

**Résultats :** Trente patients présentant les mutations E526V (n=22), R554L (n=2),  $\Delta$  517-522 (n=2) et non rapportées (n=4), issus de 21 familles, ont été collectés, dont 3 apparentés asymptomatiques. L'âge moyen au diagnostic était de 54,33 ans. Une histoire familiale de néphropathie était retrouvée dans 10 cas, dont 7 d'origine amyloïde. Quatre patients sont décédés dans un délai moyen de 109 mois. La présentation clinique était celle d'une insuffisance rénale chronique rapidement progressive associée à une hypertension artérielle (63%) et à une importante protéinurie (4g/24h), néphrotique dans 30% des cas. Vingt-trois patients ont bénéficié d'une biopsie rénale montrant des dépôts glomérulaires constants, associés à des dépôts artériolaires pour les deux mutations  $\Delta$  517-522 et des dépôts péri-tubulaires pour une des mutations E526V. Les techniques d'immuno-marquage pour le fibrinogène étaient positives dans 7 cas et négatives dans 8 cas. L'insuffisance rénale chronique terminale survenait systématiquement dans un délai moyen de 28,74 mois. En dialyse, la survie globale à 5 ans était de 86,6%. Quatorze patients ont bénéficié d'une transplantation, 11 greffes rénales isolées et 3 greffes hépato-rénales, avec une survie rénale d'environ 10 ans.

**Conclusion :** Nous rapportons la première cohorte française d'AFib. La présentation la plus classique est celle d'une insuffisance rénale rapidement progressive. Les manifestations extra-rénales semblent peu symptomatiques et limitées à certains organes. Le diagnostic positif est orienté par l'histoire familiale lorsqu'elle existe et la localisation quasi-exclusivement glomérulaire des dépôts amyloïdes. Aucune méthode diagnostique ne dispense à ce jour du séquençage génétique. Son traitement repose sur la transplantation rénale, éventuellement combinée à la greffe hépatique dans les formes les plus sévères.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Christian NOËL**

**Assesseurs : Professeur Hélène FRANCOIS - PRADIER, Professeur Sophie VALLEIX, Professeur Marc HAZZAN, Docteur Laurence VRIGNEAUD**