

# Tests génétiques TTR : où en est-on en 2024 ?

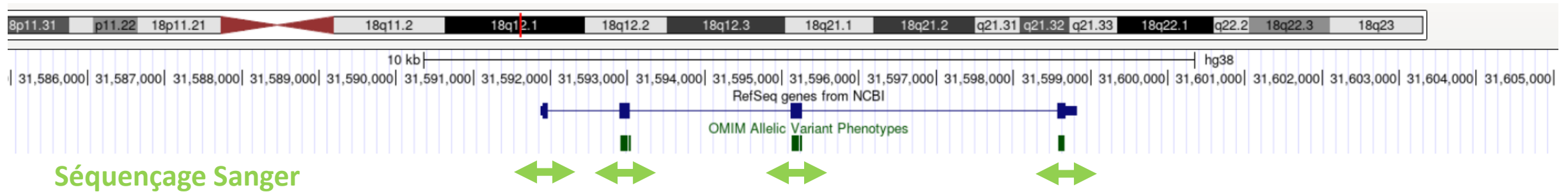
**Benoît Funalot**

CHU Henri Mondor, Département de Génétique Médicale, Créteil  
Réseau Amylose Mondor

## Activité de génétique TTR à Mondor

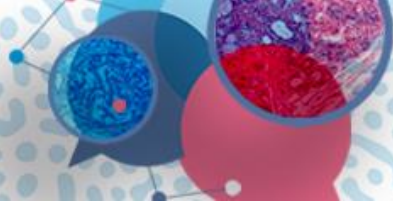
- Séquençage TTR à Henri-Mondor :
  - Cas-index : NGS (panel de 1<sup>ère</sup> intention)
  - Apparentés : Sanger (recherche ciblée sur un exon)
- Activité 2023 :
  - 1449 cas index et 66 apparentés
  - 102 cas index positifs (7%)

# Le séquençage du gène TTR

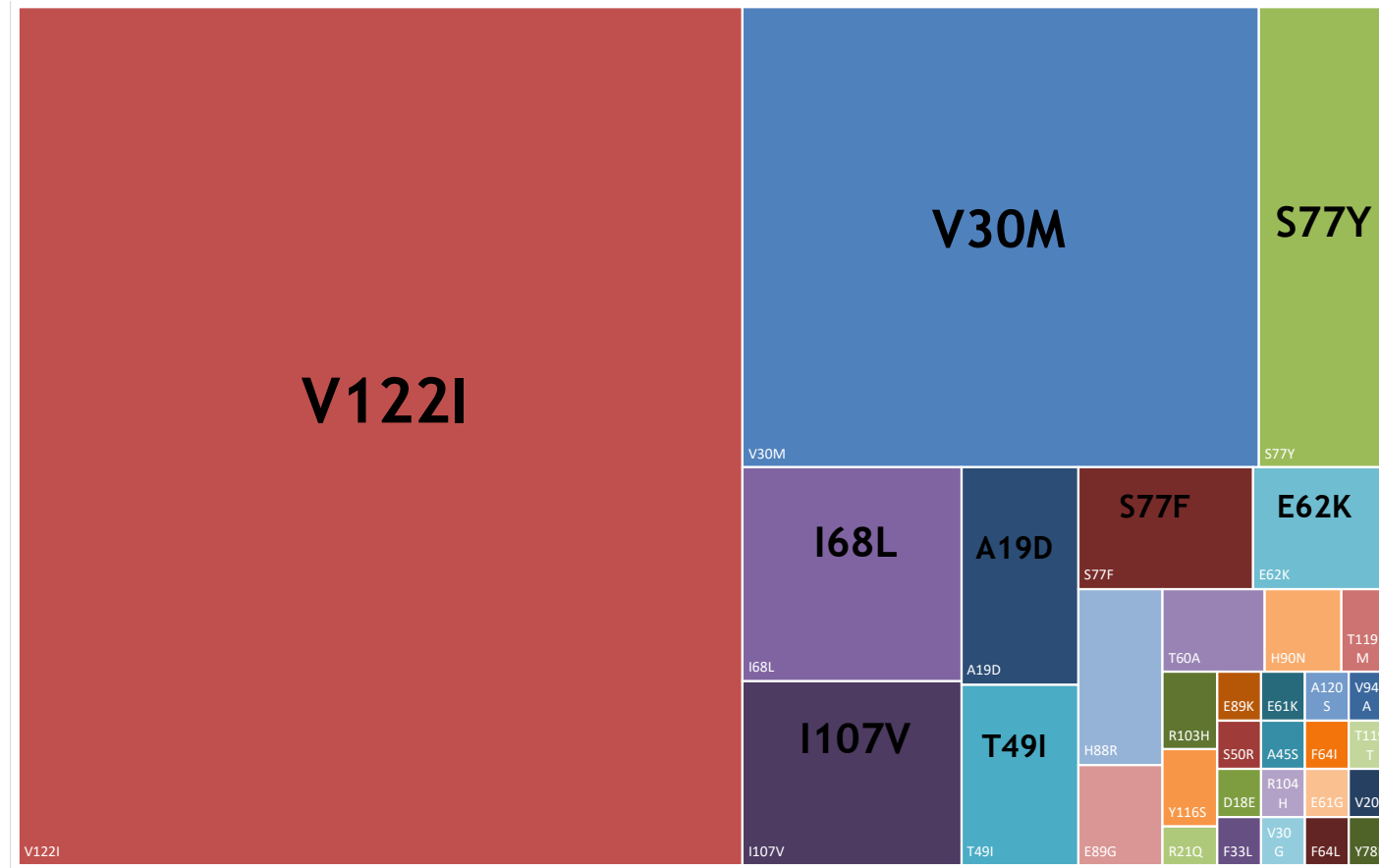


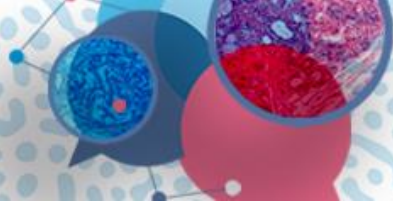
Séquençage Sanger

Séquençage NGS



# Mutations identifiées





# Age des patients avec mutations identifiées (ATTRv)

Sur **415 ATTRv** suivis à Henri-Mondor :

**3 ATTRv > 90 ans : 3 Val122Ile**

**13 ATTRv > 85 ans : 13 Val122Ile**

**56 ATTRv > 80 ans :**

**49 Val122Ile**

**1 Ile107Val**

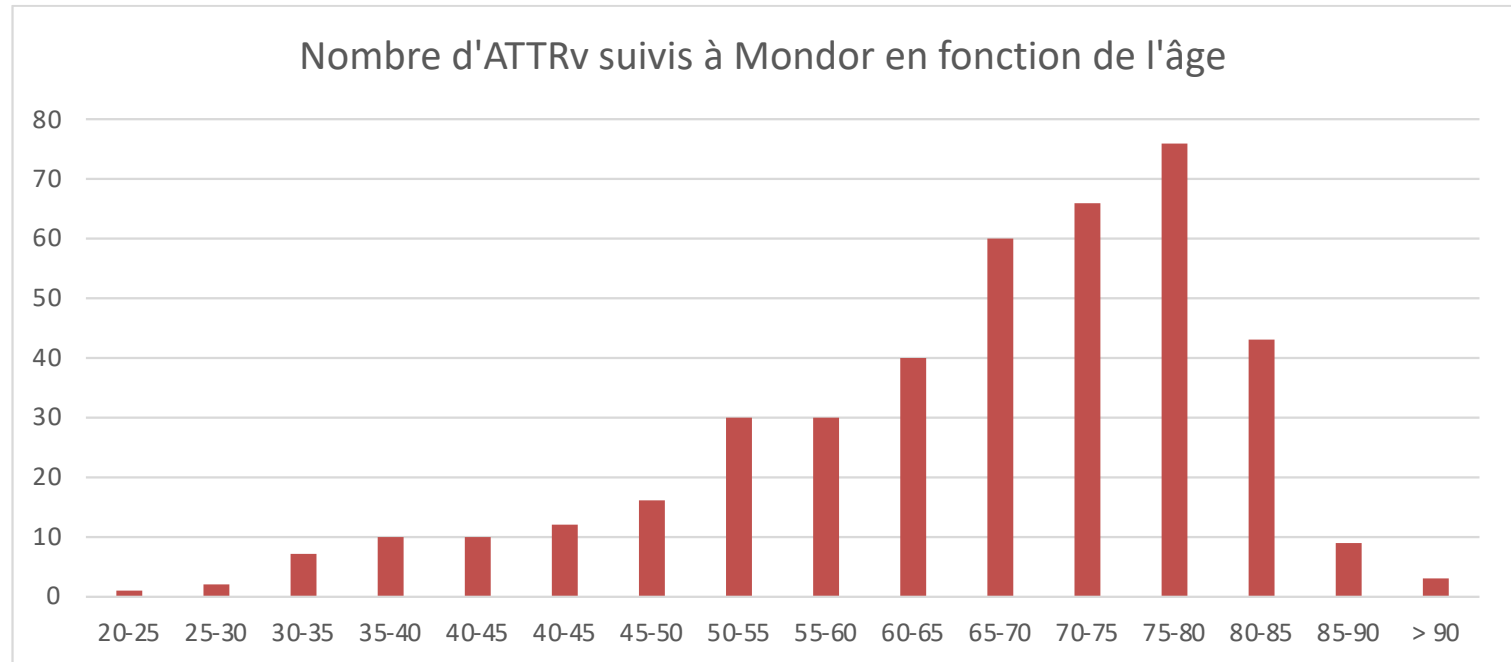
**2 Ile68Leu**

**1 Ser77Tyr**

**1 Val30Met**

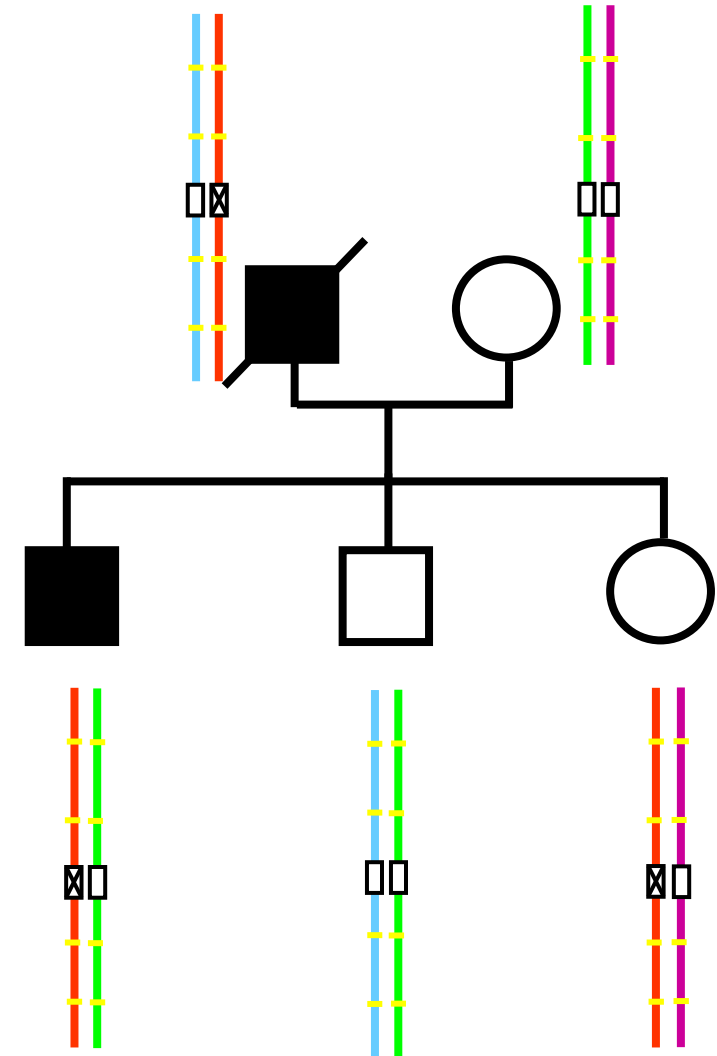
**2 Glu62Lys**

Nombre d'ATTRv suivis à Mondor en fonction de l'âge



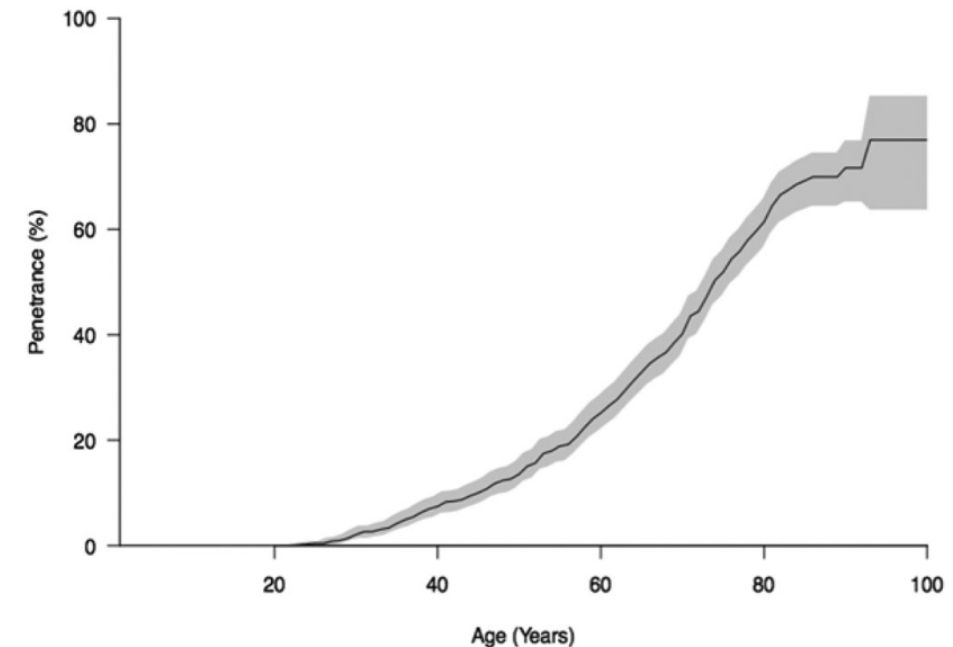
## Conseil génétique et ATTRv

- Risque de transmission par un hétérozygote
  - 50% à chaque grossesse
- Pénétrance incomplète, liée à l'âge
  - Variable en fonction de la mutation
  - Encore très mal connue pour la mutation V122I



## Conseil génétique et ATTRv

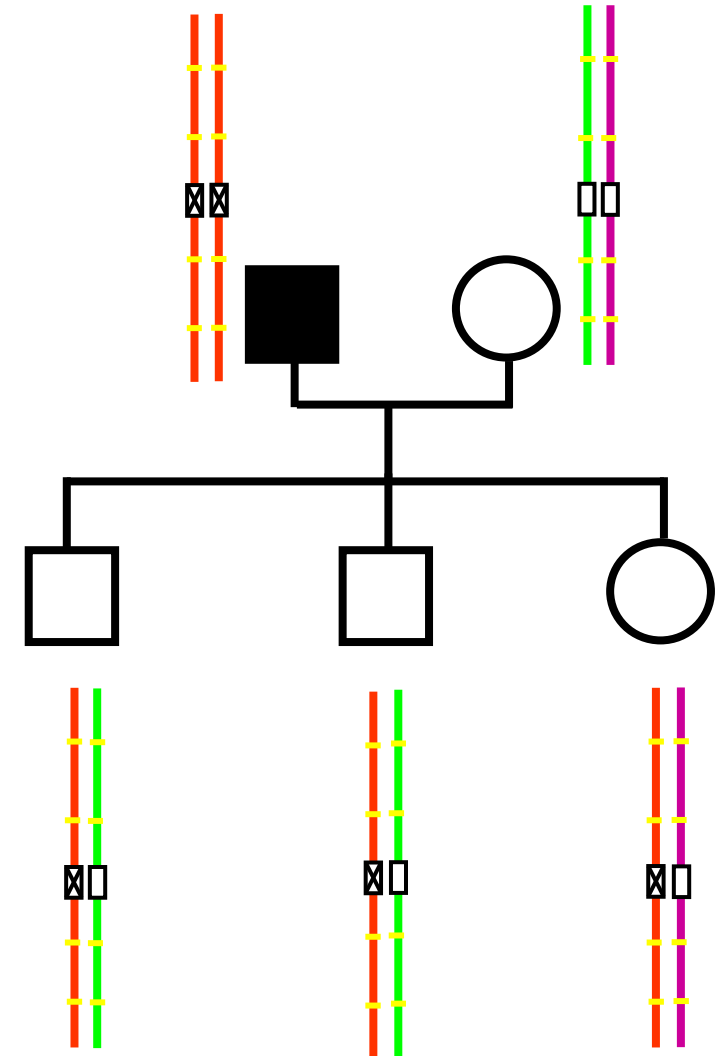
- Risque de transmission par un hétérozygote
  - 50% à chaque grossesse
- Pénétrance incomplète, liée à l'âge
  - Variable en fonction de la mutation
  - Encore très mal connue pour la mutation V122I



**Figure 1.** Penetrance function in 104 Swedish Heterozygous ATTRV30M families. Penetrance estimates was low at all ages: disease risk remained virtually null until 40 years then increased progressively up to 90 years of age. The confidence intervals (95%) are represented by the grey areas.

## Conseil génétique et ATTRv

- Risque de transmission par un **homozygote**
  - **100%** à chaque grossesse
- Fréquence élevée de la mutation V122I dans les populations d'origine africaine
  - Données GnomAD 2024
    - **Hétérozygotes** :  $1257/37509 = 3,4 \%$
    - **Homozygotes** :  $8/37509 = 0,02 \%$





## Hétérozygotes vs homozygotes V122I

- Travail sur les patients suivis à Henri-Mondor :
  - Albenque G et al, *Amyloid* 2023
  - 185 patients porteurs de mutation et suivis
    - 161 hétérozygotes
    - 24 homozygotes
  - Manifestations cardiaques
  - Manifestations extra-cardiaques

## Hétérozygotes vs homozygotes V122I

- Manifestations cliniques similaires
  - Hormis troubles gastro-intestinaux plus fréquents chez les homozygotes
  - (23% vs 4%,  $p=0,001$ )
- Ages de début plus précoces chez les homozygotes
  - Premières manifestations extra-cardiaques: 59 vs 69 ans,  $p=0,003$
  - Premiers symptômes cardiaques: 66 vs 74 ans,  $p<0,001$
  - Age au diagnostic: 67 vs 76 ans,  $p<0,001$

# Hétérozygotes vs homozygotes V122I

- **Risk ratio**

- Comparaison des ratios **homozygotes/porteurs V122I** chez :
  - les patients pris en charge en cardiologie à Henri-Mondor (symptomatiques)
  - les personnes issues de la population générale (données GnomAD)

$$24/185 (13\%) / 8/1265 (0,6\%) = \mathbf{20,5}$$

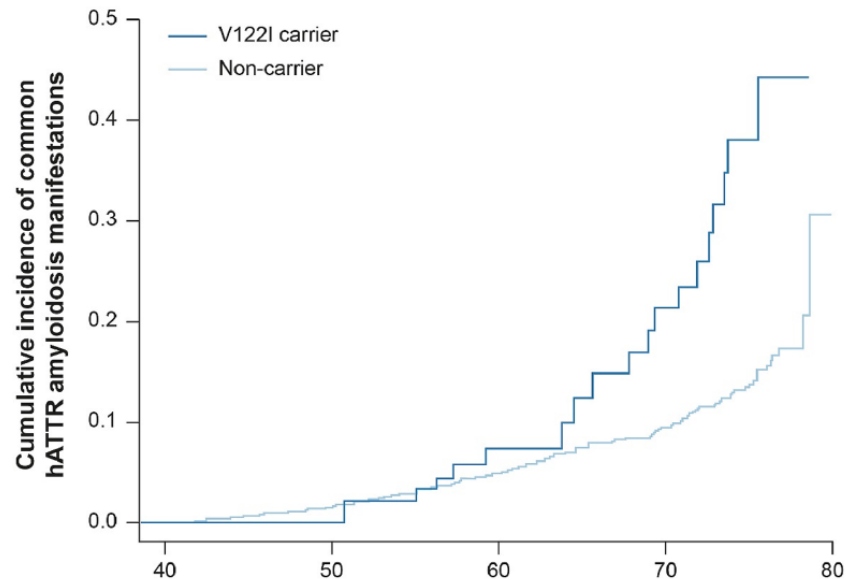
- Pénétrance très élevée à un âge >70 ans (proche de 100% ?) chez les homozygotes ?

# Pénétrance de l'amylose symptomatique chez les hétérozygotes vs homozygotes V122I

- Résultats à rapprocher de l'étude de Parker MM et al, *Sci Rep* 2021
  - Sujets inclus dans 3 biobanques UK et USA
    - >500000 dans UK Biobank
    - >60000 dans Penn Medicine Biobank
    - >825000 dans Million Veteran Program
  - Codes ICD associés à chaque sujet

## UK Biobank V122I data

- 243 porteurs de mutation V122I dans la population d'origine africaine (n=6062)
  - 240 hétérozygotes
  - 3 homozygotes



**Manifestations communes ATTR (ICD10):**  
polyneuropathie, canal carpien, CMH,  
insuffisance cardiaque (27 personnes)

**Age (years)**

		50	55	60	65	70	75
V122I carriers	<i>n</i> at risk	90	84	62	36	38	20
	Cumulative incidence of common hATTR amyloidosis manifestations (95% CI)	0.0% (0.0–0.0)	2.1% (0.0–6.8)	7.0% (1.4–12.4)	11.9% (3.1–19.8)	20.6% (6.9–30.9)	37.4% (20.5–50.7)
Non-carriers	<i>n</i> at risk	2,170	1,961	1,354	964	863	335
	Cumulative incidence of common hATTR amyloidosis manifestations (95% CI)	1.7% (0.8–2.5)	3.3% (2.3–4.2)	5.2% (4.1–6.4)	7.8% (6.3–9.2)	9.6% (8.0–11.2)	13.8% (11.6–16.0)

## Polyneuropathie

Age	Cumulative incidence V122I carriers (95% CI)	Cumulative incidence non-carriers (95% CI)
50	0.0% (0.0–0.0)	0.0% (0.0–0.0)
55	0.0% (0.0–0.0)	0.2% (0.0–0.4)
60	0.0% (0.0–0.0)	0.3% (0.1–0.5)
65	5.6% (0.0–11.8)	0.6% (0.2–0.9)
70	7.9% (0.0–15.2)	0.6% (0.2–0.9)
75	7.9% (0.0–15.2)	1.3% (0.5–2.1)

## Canal carpien

Age	Cumulative incidence V122I carriers (95% CI)	Cumulative incidence non-carriers (95% CI)
50	0.0% (0.0–0.0)	0.2% (0.0–0.3)
55	1.2% (0.0–3.4)	1.0% (0.6–1.4)
60	1.2% (0.0–3.4)	2.0% (1.4–2.6)
65	5.4% (0.0–11.4)	3.9% (3.0–4.9)
70	9.9% (1.0–17.9)	4.6% (3.5–5.7)
75	13.2% (2.2–23.0)	6.0% (4.6–7.5)

## Insuffisance cardiaque

Age	Cumulative incidence V122I carriers (95% CI)	Cumulative incidence non-carriers (95% CI)
50	0.0% (0.0–0.0)	0.2% (0.0–0.3)
55	1.1% (0.0–3.1)	1.0% (0.6–1.4)
60	1.1% (0.0–3.1)	2.0% (1.4–2.6)
65	1.1% (0.0–3.1)	3.9% (3.0–4.9)
70	1.1% (0.0–3.1)	4.6% (3.5–5.7)
75	16.7% (1.1–29.8)	6.0% (4.6–7.5)

- 2 personnes (sur 243) avec un diagnostic d'amylose posé (après 70 ans)
- Pas de données hétérozygotes vs homozygotes
- Pas d'âge connu pour les homozygotes

## Perspectives

- Etude prospective des manifestations cliniques chez les porteurs de mutation V122I
  - Suivi prolongé des personnes ayant réalisé un diagnostic présymptomatique
  - Evaluer précisément la pénétrance de cette mutation
- Identifier les autres facteurs contribuant à la survenue d'une amylose symptomatique
- Identifier des biomarqueurs précoces de l'amylose symptomatique



**Merci pour votre attention!**