



11-13  
SEPT.  
2024

LILLE  
GRAND PALAIS

# CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



## Expanded clinical, genetic, and biological spectrum of filaminopathies with hematological involvement

Charlotte BRILLON

APHM - CRPP - Dr Paul Saultier

Aix Marseille Université - Inserm 1263 - C2VN - Pr MC Alessi



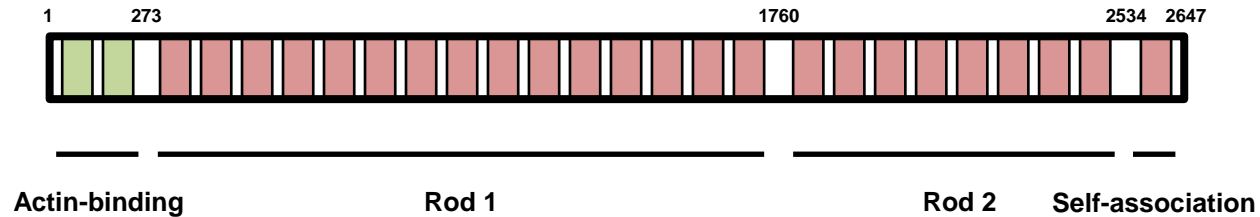
# CONFLITS D'INTÉRÊTS

AUCUN

# FILAMINE A ET FILAMINOPATHIES



Chromosome X  
(X28q) – Gène *FLNA*



**Mutation gain de  
fonction (faux-sens)**

- Syndromes otopalatodigital de type 1 et 2
- Syndrome de Melnick Needles
- Dysplasie fronto-métaphysaire
- Pas de manifestation hématologique

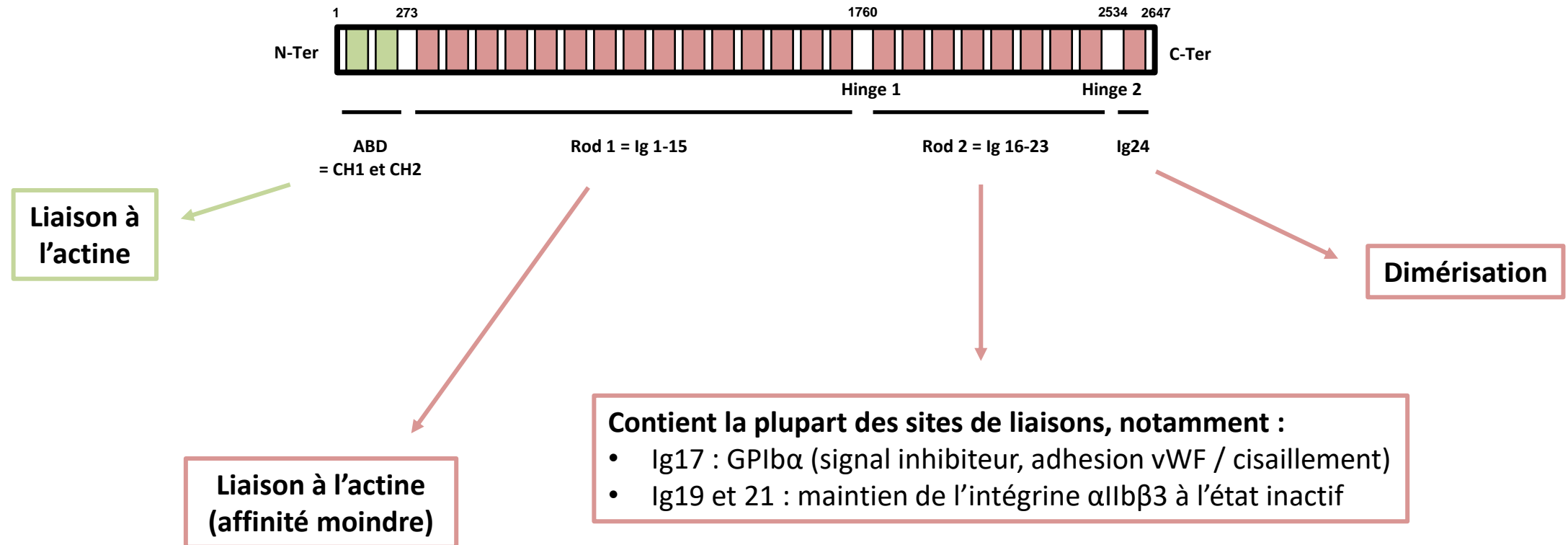
≠

**Mutation perte de  
fonction**

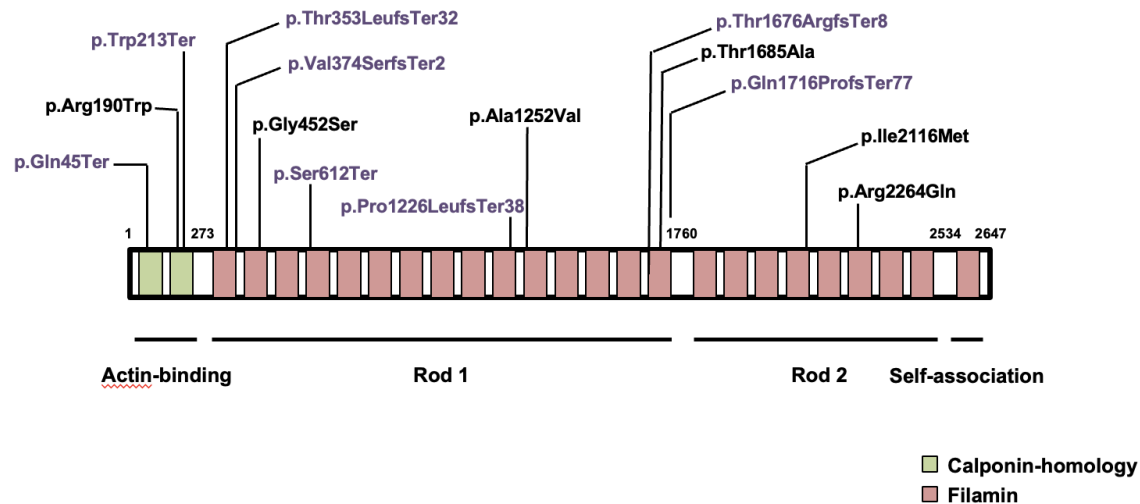
- Femmes
- Hétérotopie nodulaire périventriculaire / épilepsie
- Syndrome Ehler Danslos-like
- POIC, malrotation intestinale, emphysème
- **Thrombocytopénie / hémorragies cutanéomuqueuses**

# FILAMINE A ET PLAQUETTES

> 90 protéines partenaires (RhoA – STIM1, Syk, PACSIN2...)



# VARIANTS IDENTIFIÉS ET PATHOGÉNICITÉ



+ P1 : duplication des exons 1 à 28  
 + P12 : intron16:c.2404+1del

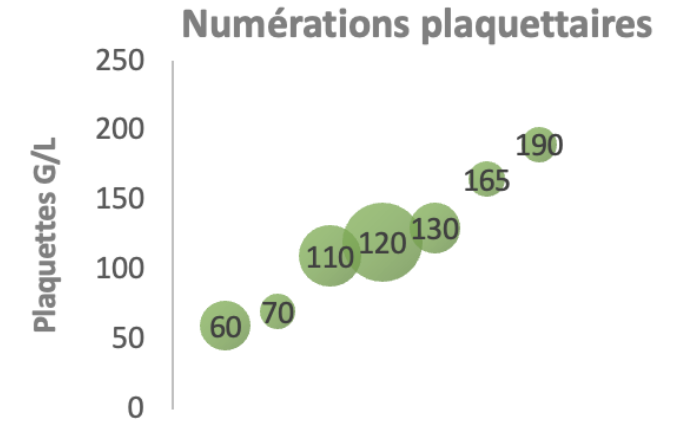
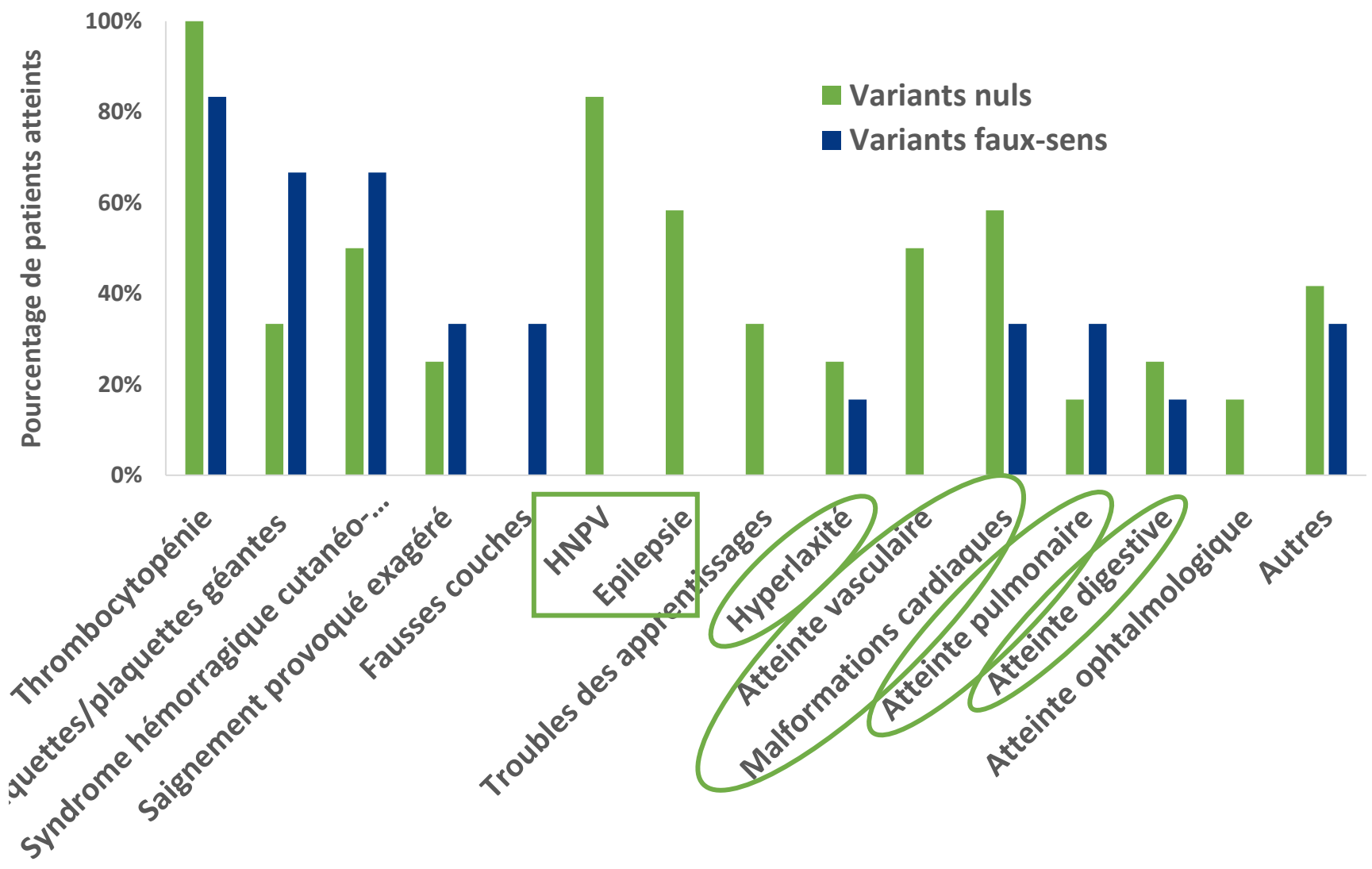
Patient	Mutation	gnomAD exome v.4 frequency	CADD score	ACMG	MPA score
<b>P1</b>	Duplication of exons 1 to 28 (isoform NM_001456)				
<b>P2</b>	exon7:c.133G>A	No match	37	5: pathogenic	10
<b>P3</b>	Gln45Ter				Nonsense
<b>P4</b>	exon 4: c.639G>A Trp213*	No match	36	5: pathogenic	10
<b>P5</b>	exon7:c.1056delG	No match	No	5: pathogenic	10
<b>P6</b>	Thr353LeufsTer32				Frameshift
<b>P7</b>	exon8:c.1120_1125delinsTCTTG Val374SerfsTer2	No match	No	4: likely pathogenic	10
<b>P8</b>	exon13:c.1835C>A Ser612Ter	No match	39	5: pathogenic	10
<b>P9</b>	exon22:c.3677_3684del Pro1226Leufs*38	No match	No	5: pathogenic	10
<b>P10</b>	exon31:c.5027_5030del Thr1676ArgfsTer8	No match	No	4: likely pathogenic	10
<b>P11</b>	exon31:c.5146dup Gln1716ProfsTer77	No match	No	4: likely pathogenic	10
<b>P12</b>	intron16:c.2404+1del	No match	No	3: uncertain significance	10
<b>Null variants</b>					
				SPIP: 98,54% to alter splicing (alteration of the consensus splice site + creation of a new splice site)	
	exon3:c.568C>T Arg190Trp	4.683x10-6	22,9	3 : uncertain significance	9
<b>P14</b>	exon9:c.1354G>A Gly452Ser	2.194x10-6	24,9	3 : uncertain significance	10
<b>P15</b>	exon22:c.3755C>T Ala1252Val	2.644x10-5	23,8	3 : uncertain significance	9
<b>Missense variants</b>	ACTN1 exon 31 :c.5053A>G Thr1685Ala	No match	24,2	3 : uncertain significance	10
	ACTN1? exon 38 :c.6348C>G Ile2116Met	No match	23,1	3 : uncertain significance	8
<b>P18</b>	exon42:c.6791G>A Arg2264Gln	9.111x10-7	25,6	3 : uncertain significance	10

Déficit en granules denses

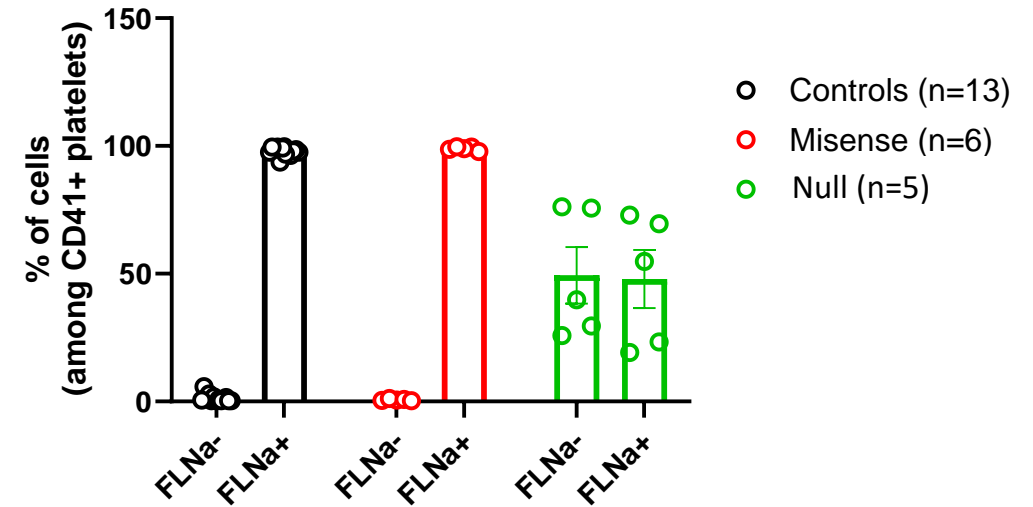
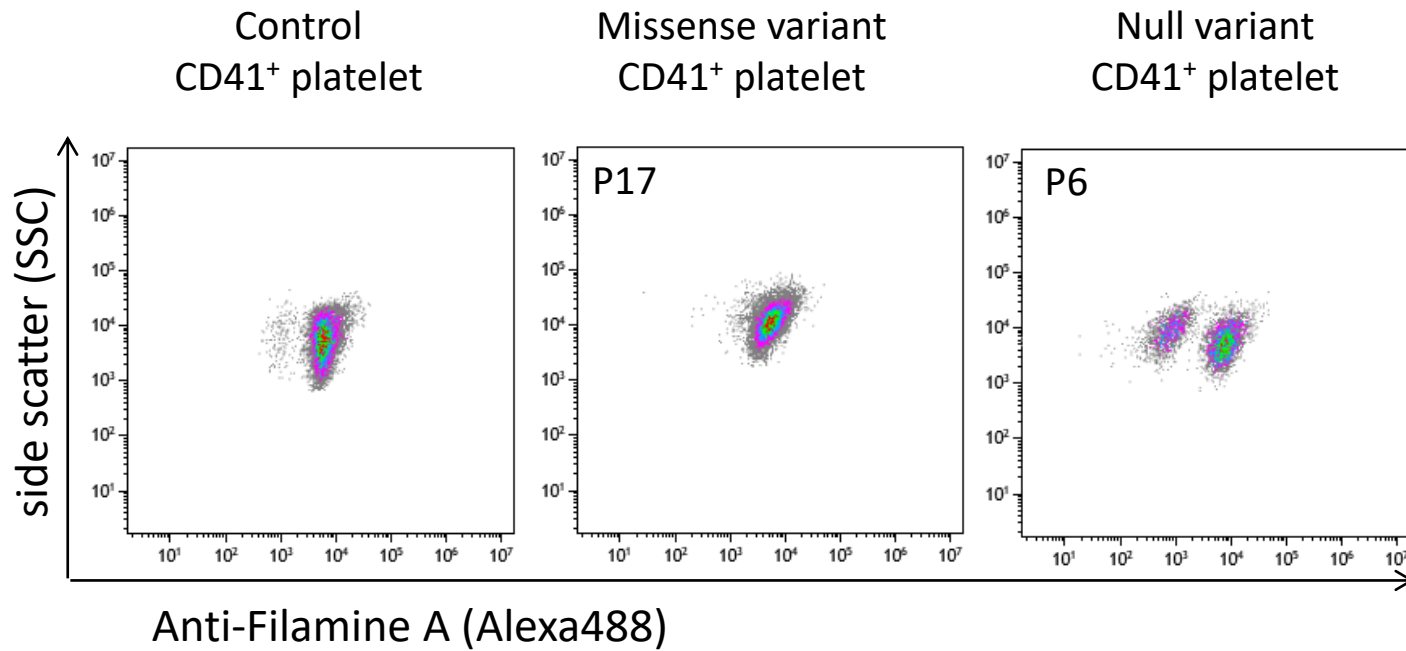
Téломéropathie

ACTN1?

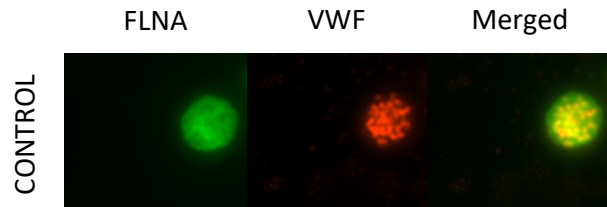
# PHÉNOTYPES CLINICOBIOLOGIQUES



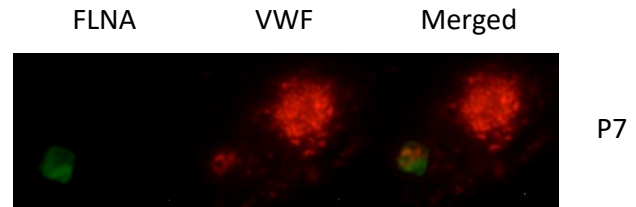
# QUANTIFICATION DE LA FILAMINE INTRAPLAQUETTAIRE : CYTOMÉTRIE DE FLUX



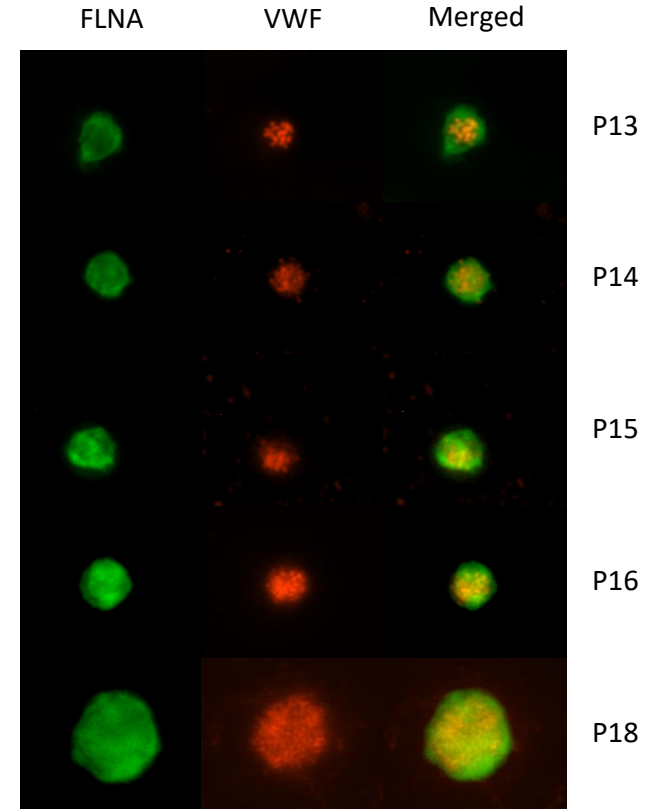
# QUANTIFICATION DE LA FILAMINE INTRAPLAQUETTAIRE : IMMUNOFLUORESCENCE



CONTROL



NULL VARIANT



MISSENSE VARIANTS



# CONCLUSION

- **Description de la plus importante cohorte de filaminopathies avec atteinte hématologique**
- **Chez un patient thrombopénique, l'imputabilité d'un variant FLNA s'appuie sur un faisceau d'arguments :**
  - Type de variant (null *versus* misense)
  - Quantification de la filamine-A intra-plaquettaire (IF ou CMF)
  - Présence d'une hétérotopie péri-ventriculaire (IRM cérébrale)
- **Variants faux-sens**
  - Pathogénicité incertaine +++
  - Défaut fonctionnel ?

# REMERCIEMENTS

Supervision de la recherche : P. Saultier, M. Poggi, MC. Alessi

C2VN, Inserm 1263 , Aix Marseille Université - CRPP - MC Alessi  
Laboratoire d'hématologie, CHU Timone, APHM, Marseille - PE Morange

M. Ibrahim-Kosta	C. Falaise
N. Hézard	A. Sterin
D. Bernot	V. Sbarra

CHU Besançon : G. Mourey  
CHU Rennes : F. Nedelec  
CHU Bordeaux : M. Fiore  
CHU Lille : A. Bauters  
CHU Robert-Debré (APHP) : A. Vincenot

Hôpitaux  
Universitaires  
de Marseille | ap.  
hm

amU  
Aix Marseille Université

  
CRPP  
MHEMO  
La Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles

 Inserm

  
Centre de Recherche en  
CardioVasculaire et Nutrition

CHU  
BESANÇON

CHU  
Rennes

CHU  
BDX  
CENTRE  
HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE  
BORDEAUX

  
CHU  
LILLE

Hôpital  
Robert-Debré  
AP-HP

