

Kidney Outcomes in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloid Nephropathy Treated with Transthyretin Stabilizers and Gene-Silencer Therapies

Julien Dang, Justine Solignac, Sophie Ferlicot, Charlotte Mussini, Frank Bridoux, Antoine Huart, Marie Essig, Delphine Campigli, Mickaël Bobot, Laurent Daniel, Thibaud Damy, Violaine Planté-Bordeneuve, Hamza Sakhi, Céline Labeyrie, Cécile Cauquil, Andoni Echaniz-Laguna, Ilias Kounis, Anissa Moktefi, Perrine Devic, Sarah Mouawad, Albane Brodin-Sartorius, Renaud Snanoudj, Mohamad Zaidan, Noémie Jourde-Chiche, Vincent Audard.

Kidney International Reports, 24 Mars 2025, sous presse.

DOI: [10.1016/j.ekir.2025.03.029](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.03.029)

Mots-clés : amylose à transthyrétine, maladie rénale héréditaire, thérapie ARN

Introduction

L'**amylose à transthyrétine (ATTR)**, héréditaire ou sénile, est devenue une des formes d'amylose systémique les plus fréquentes, en raison d'une sensibilisation des cliniciens à son dépistage et d'outils non invasifs tels que la scintigraphie aux diphosphonates pour sa forme cardiaque, la plus classique. Même si **la maladie rénale chronique (MRC) affecte environ un tiers de ces patients**, le mécanisme est généralement celui d'un syndrome cardiorénal, voire lié à la survenue d'infarctus rénaux, qui conditionne largement le pronostic. Toutefois, les patients atteints de la forme héréditaire de l'ATTR (ATTRv), notamment en rapport avec la mutation Val30Met, la plus fréquente en Europe, ont fréquemment une **authentique néphropathie amyloïde (ATTRvN)** responsable parfois de syndrome néphrotique sévère. Nous avons récemment rapporté une série clinico-pathologique de 30 patients, dont certains ont bénéficié d'une transplantation rénale. Il est **important de sensibiliser à présent les néphrologues à cette forme d'amylose** en raison de sa prévalence et de la complexité des atteintes rénales possibles, et de l'arrivée de nombreuses thérapies ciblées (stabilisateurs de la TTR, thérapie ARN de type ASO ou siRNA, anticorps monoclonal anti-TTR...) qui ont remplacé la transplantation hépatique, et complètement changé le pronostic de ces patients en augmentant leur espérance de vie et donc l'incidence déjà importante de MRC.

L'objectif de notre étude est de **décrire l'efficacité en vie réelle de ces molécules dans le traitement de vrais cas d'ATTRvN**.

Méthode

Dans cette étude, nous avons inclus rétrospectivement les **patients avec diagnostic d'ATTRvN**, soit prouvée par biopsie rénale, soit définie par une néphropathie glomérulaire associée à une ATTRv sans autre diagnostic différentiel, suivis dans six centres français de référence en amylose (APHP, Marseille, Toulouse, Lyon). Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques au diagnostic, les thérapies spécifiques avec le suivi du DFG et de

la protéinurie ont été recueillis. La **survie rénale** était évaluée par un critère composite incluant un déclin du DFG >50% et/ou nécessité d'épuration extra-rénale ou transplantation rénale.

Résultats

Entre 1995 et 2024, 36 patients ont eu un diagnostic d'ATTRvN. Après exclusion des patients qui n'avaient pas de suivi de la fonction rénale, **23 patients** (70% de femme), avec un âge médian de 50 (IQR :37-63) ans, ont finalement été inclus. La mutation Val30Met représentait 83% de la cohorte. **Vingt patients (87%) avaient eu une biopsie rénale** confirmant le diagnostic. Le DFG au diagnostic était de 60 (39-83) mL/min/1.73m², 13/23 (57%) avaient un DFG<60 mL/min/1.73m², et le ratio protéinurie/créatininurie était de 100 (IQR :20-240) mg/mmol. **Les symptômes rénaux ont amené au diagnostic de l'ATTRv chez 7/23 (30%)** des patients. Le délai entre les premiers symptômes d'ATTRv (neuropathie périphérique dans 65% des cas) et le diagnostic de l'ATTRvN était de 53 (IQR :14-84) mois. Huit patients ont développé une ATTRvN tout en recevant un traitement spécifique : 4 ont été transplantés du foie, et 4 étaient sous stabilisateur de TTR.

Onze patients étaient traités par stabilisateur de TTR (tafamidis), 6 par siRNA (patisiran principalement), 4 par transplantation hépatique (TH) exclusivement, et 2 n'ont pas reçu de traitement spécifique. Après un suivi médian de 5.8 (IQR :3.3-18.6) ans, tous les patients avec TH exclusive ou sans traitement spécifique ont eu un déclin progressif du DFG, avec mise en dialyse pour 3/6 patients (25, 36 et 65 mois après le diagnostic). Parmi les patients traités par tafamidis, 8/11 (73%) ont un déclin du DFG, avec mise en dialyse pour 1/11 patients, et la protéinurie était soit stable soit en aggravation au cours du suivi. Tous les patients traités par siRNA avaient un DFG stable ou amélioré. **La survie rénale était de 44%, 44% et 100% à 60 mois** respectivement pour ces 3 groupes (p=0.12). **Quatre patients avec un syndrome néphrotique initial, dont 3 qui étaient résistants à un traitement par tafamidis, ont répondu de façon complète et rapide en quelques mois à un traitement par siRNA**, avec un effet prolongé sous traitement d'entretien.

Points forts

- Plus grande série de patients avec ATTRvN
- Etude multicentrique nationale
- Preuve histologique dans 87% des cas
- Un tiers des patients ont une atteinte rénale révélatrice de la maladie, soulignant le rôle du néphrologue dans le diagnostic et la prise en charge de l'ATTRv
- Les siRNA ont montré une efficacité remarquable, complète et rapide, même chez des patients néphrotiques réfractaires au tafamidis.

Points faibles

- Etude rétrospective
- Large période de recrutement et donc changement des pratiques et des traitements de support
- Le déclin du DFG chez les patients avec TH est probablement lié aux complications péri et post-opératoires ainsi qu'à la toxicité des anti-calcineurines, dont la prise en charge

s'est améliorée au cours des dernières années. Un effet protecteur de la TH sur les dépôts amyloïdes rénaux ne peut être exclu

- Prescription hétérogène des traitements néphroprotecteurs comme les bloqueurs du SRAA ou encore les inhibiteurs du SGLT2 dont l'efficacité a été démontrée récemment sur le déclin du DFG et la mortalité cardiovasculaire dans cette population
- Absence de suivi prospectif de la fonction cardiaque pour tous les patients, ne permettant pas d'exclure une part cardiaque dans le déclin du DFG chez certains, même si peu très peu de patients avec altération significative de la fonction ventriculaire gauche au diagnostic (<10%)
- Inclusion de rares cas de patients avec mutation Val122Ile, associée à une forme cardiaque pure généralement, et peu d'atteinte rénale, majoritairement chez les patients d'origine africaine. Une étude du génotype APOL1 aurait été utile
- Le tafamidis a démontré son efficacité dans le ralentissement du déclin du DFG à 18 mois en analyse post-hoc d'essai thérapeutique randomisé : même si cet effet passe très probablement par une amélioration du syndrome cardiorénal, nous ne pouvons pas exclure une efficacité sur l'amylose rénale directe sur une durée plus prolongée, notamment dans les formes modérées, ni exclure une éventuelle synergie avec les siRNA dans ce contexte.

Conclusions

Cette étude souligne à nouveau la **probable sous-estimation de l'ATTRvN** et représente la **plus grande série de cas prouvés histologiquement à ce jour** évaluant l'efficacité des différentes thérapies spécifiques de l'ATTR. Nos résultats semblent indiquer une **efficacité plus importante, ou en tout cas plus rapide et complète, des siRNA**. Il est important de sensibiliser les néphrologues, cardiologues et neurologues au dépistage de cette atteinte rénale, et de mieux caractériser et suivre le phénotype rénal de ces patients au cours des essais thérapeutiques dans l'avenir.

Julien Dang pour la *commission de Néphrologie Clinique*