

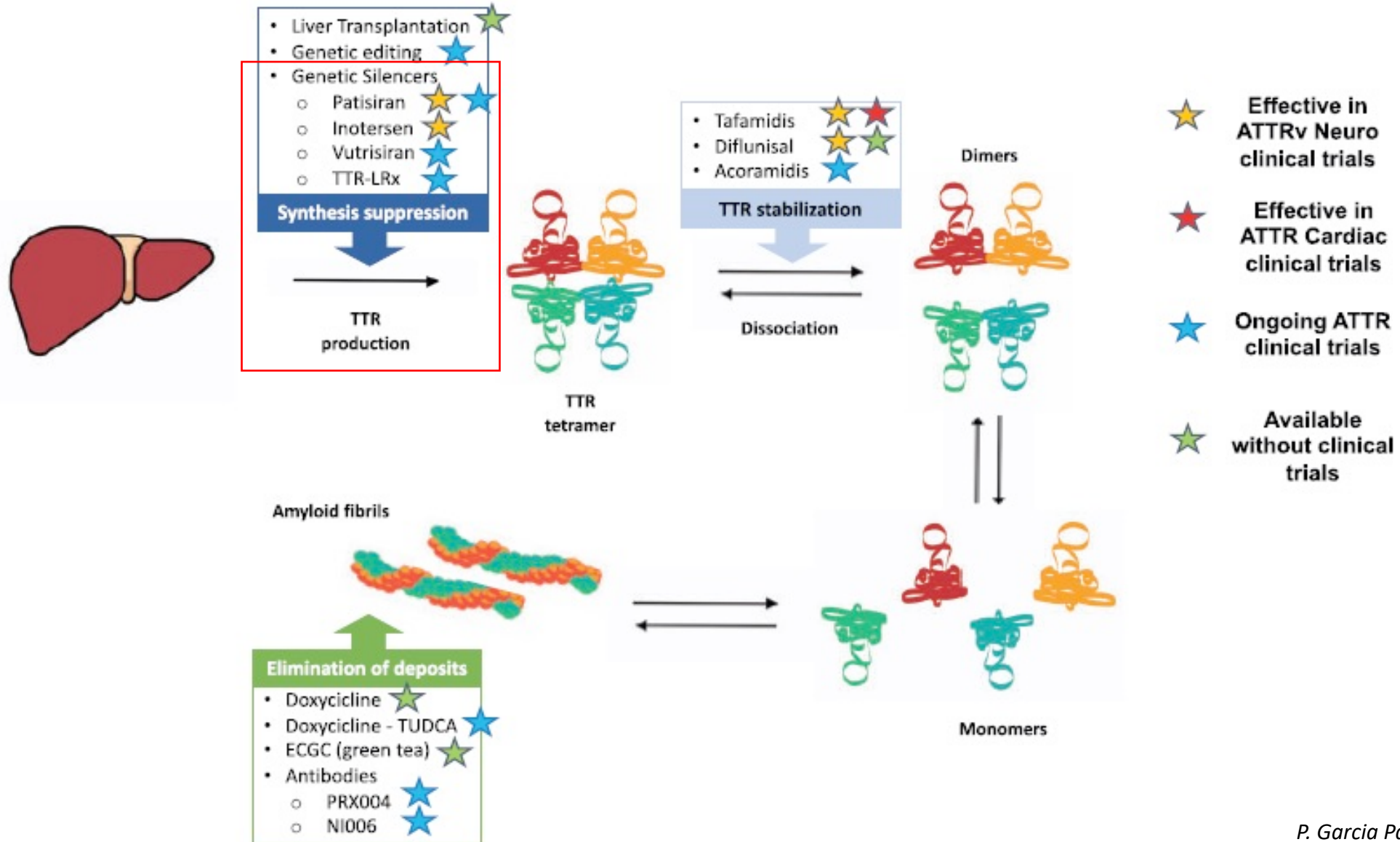
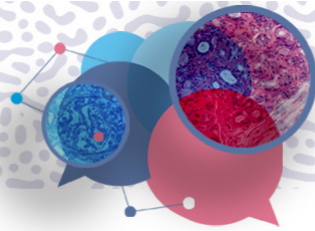
Actualités sur les traitements :
de la physiopathologie aux essais

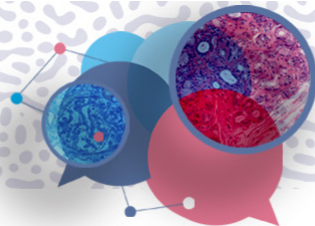
Silençage génique (siRNA)

Dr Nicolas Piriou

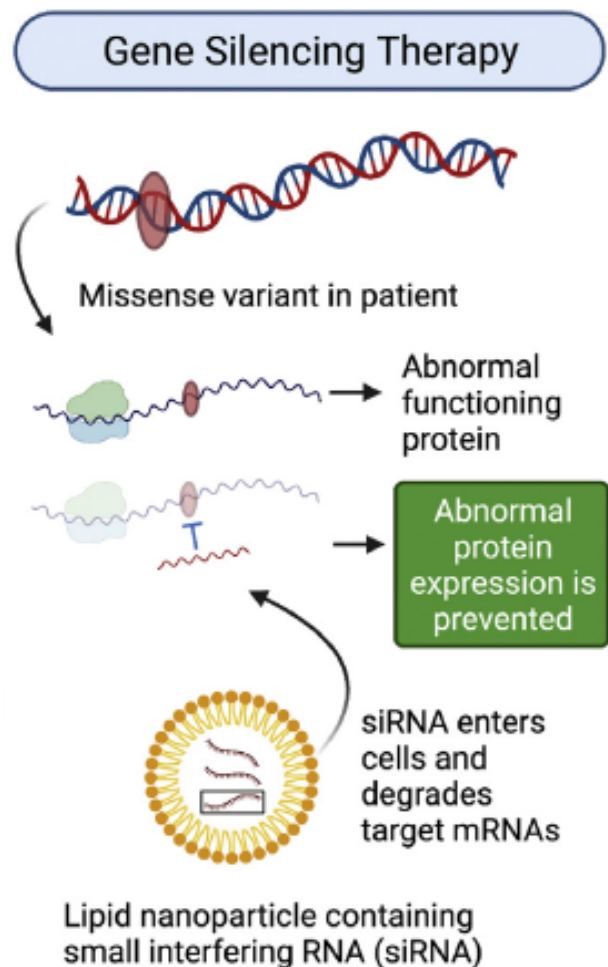
CHU de Nantes

Institut du thorax – Centre de référence cardiomyopathies

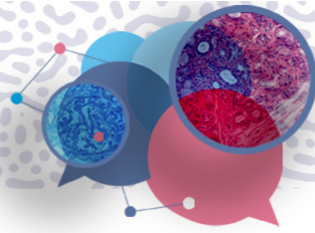




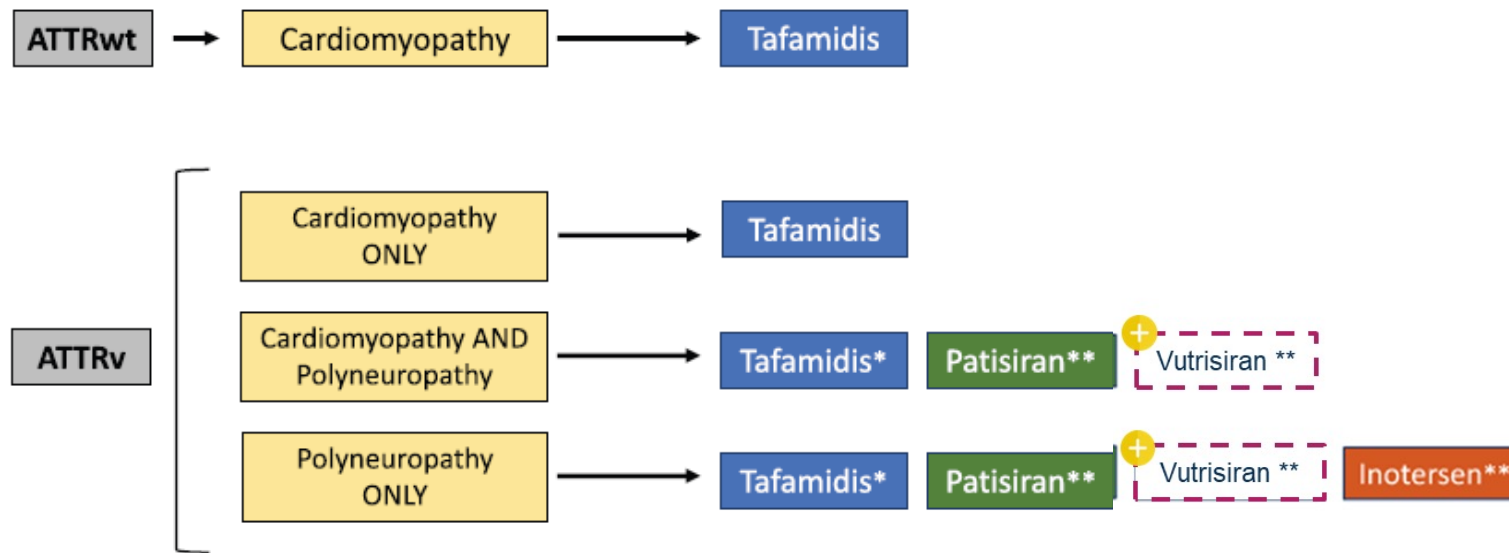
Silençage génique : mécanismes d'action



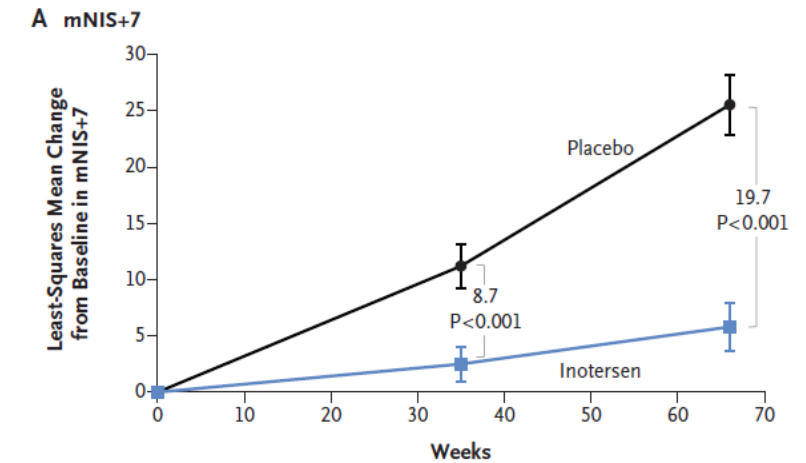
	ARN interférent (ARNi)	Oligonucléotide Antisense (ASO)
Composition chimique	Deux brins d'ARN	Un brin d'ARN incluant des nucléotides d'ADN (gapmer)
Mode d'action	• Vectorisation obligatoire, spécifique des hépatocytes • Appariement spécifique avec l'ARNm cible et clivage par le RISC dans le cytoplasme	• Vecteur non obligatoire – mais ciblage non spécifique • Appariement spécifique avec l'ARNm cible et clivage de l'ARNm par l'ARNaseH dans le noyau
Améliorations chimiques	Sur les brins d'ARN pour stabiliser l'ARNi dans le lysosome et diffuser passivement → Durée d'action étendue	Pas de modifications chimiques possibles en raison de la séquence ADN → Absence de durée d'action étendue
Administration	IV toutes les 3 semaines ou SC tous les 3 mois (Vers 1 à 2 injections sous-cutanées par an grâce à l'association GalNac+améliorations chimiques)	Injection sous-cutanée hebdomadaire ou toutes les 4 semaines



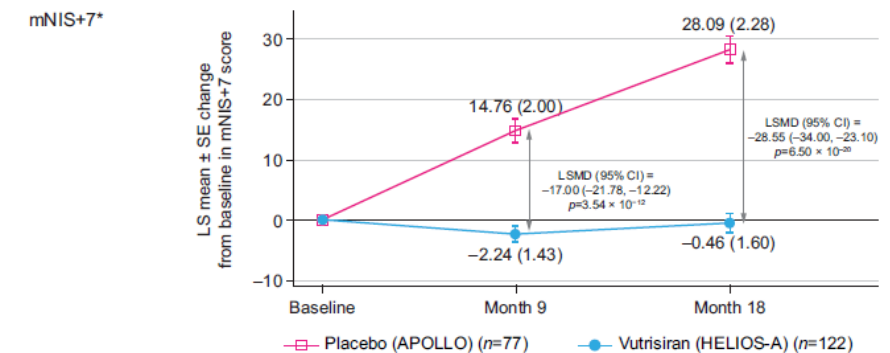
Place actuelle dans l'amylose TTR



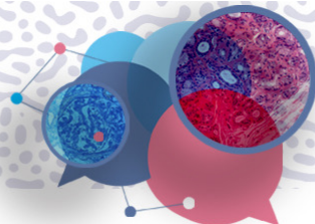
Silencage génique et Polyneuropathie h-ATTR



MD Benson et al. N Engl J Med 2018;379:22-31

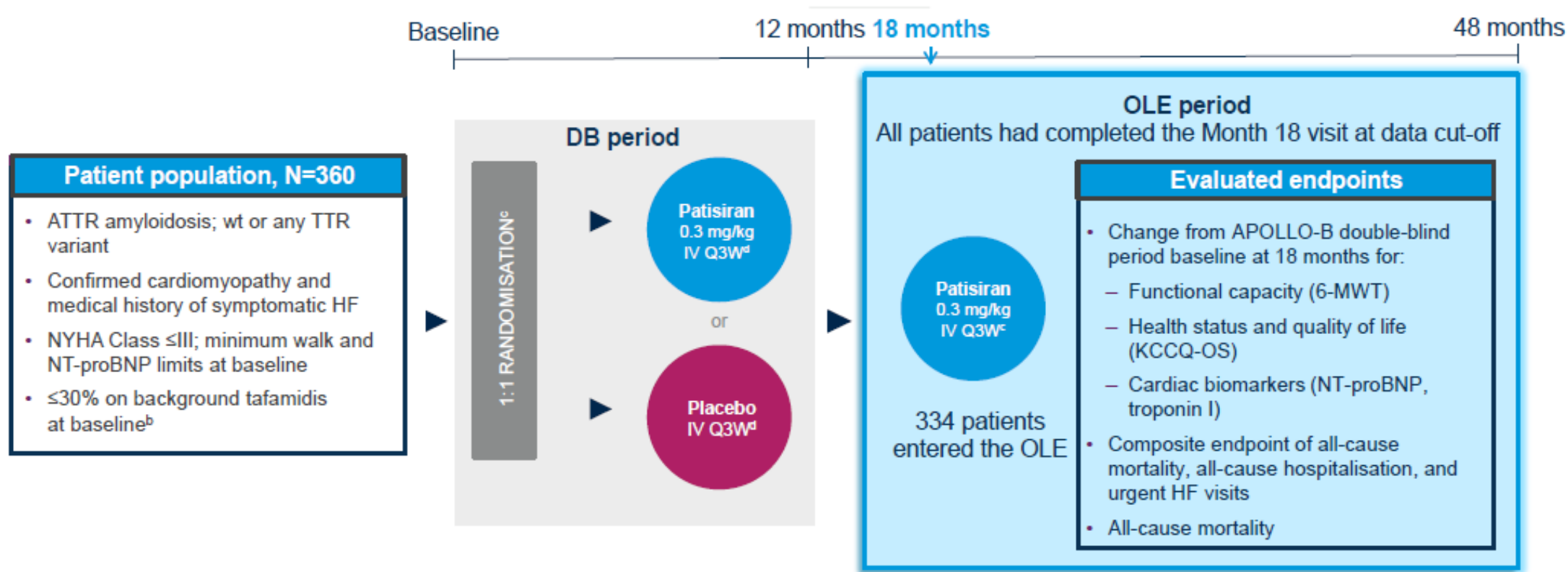


D. Adams et al. Amyloid 2022

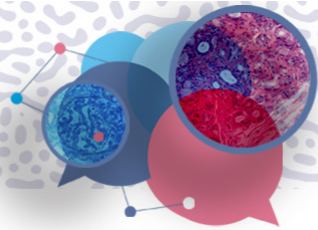


APOLLO-B : Patisiran treatment in patients with ATTR-CM

- 360 patients enrolled in APOLLO-B at 69 sites in 21 countries
- 334 patients entered the OLE period;



^aData from the timepoint after which all active patients had completed at least their Month 18 visit (19 December 2022). ^bWhere tafamidis is available as local standard of care; receiving tafamidis treatment ≥6 months with disease progression in opinion of investigator. ^cStratification: Baseline tafamidis (yes or no); ATTRv vs ATTRwt amyloidosis; NYHA Class I/II and age <75 years vs all others. ^dTo reduce likelihood of infusion-related reactions, patients receive the following premedications or equivalent at least 60 minutes before each study drug infusion: dexamethasone; oral acetaminophen; H1 and H2 blockers. **Abbreviations:** 6-MWT, 6-minute walk test; ATTR amyloidosis, transthyretin amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin (v for variant); ATTRwt, wild-type transthyretin; DB, double-blind; HF, heart failure; IV, intravenous; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; NT-proBNP, N-terminal pro-hormone of B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; OLE, open-label extension; Q3W, once every 3 weeks; TTR, transthyretin; wt, wild-type.



POPULATION : 80% de patients ATTR WT & 25% de patients traités par tafamidis à l'inclusion

Caractéristique	Patisiran (N=181)	Placebo (N=178)
Âge, médiane (intervalle), années	76 (47-85)	76 (41-85)
Sexe masculin, n (%)	161 (89.0)	160 (89.9)
Race, n (%)		
Blanc	138 (76)	140 (79)
Asiatique	23 (13)	15 (8)
Noirs ou afro-américains	16 (9)	15 (8)
Amylose ATTRwt, n (%)	144 (80)	144 (81)
Temps écoulé depuis le diagnostic de l'amylose ATTR, médiane (intervalle), années	0.8 (0-6)	0.4 (0-10)
Utilisation de tafamidis au départ, n (%)	46 (25)	45 (25)
Classe NYHA, n (%)		
Classe I	10 (6)	15 (8)
Classe II	156 (86)	150 (84)
Classe III	15 (8)	13 (7)

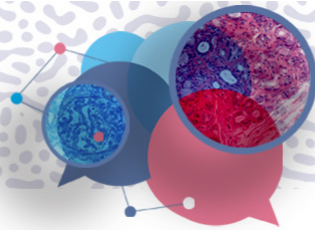
Caractéristique	Patisiran (N=181)	Placebo (N=178)
Stade de l'amylose ATTR ^a , n (%)		
Première étape	124 (69)	120 (67)
Étape 2	46 (25)	45 (25)
Étape 3	11 (6)	13 (7)
Score PND, n (%)		
0 : pas de dégradation	96 (53)	109 (61)
I : marche préservée, avec troubles sensoriels	63 (35)	55 (31)
II : troubles de la marche sans recours à une canne ou à des béquilles	22 (12)	14 (8)
6-MWT, m, médiane (IQR)	358.0 (295.0-420.0)	367.7 (300.0-444.3)
KCCQ-OS, points, moyenne (SD)	69.8 (21.2)	70.3 (20.7)
Taux de NT-proBNP, ng/L, médiane (IQR)	2008 (1135-2921)	1813 (952-3079)
Taux de troponine I à haute sensibilité, ng/L, médiane (IQR)	64.0 (38.6-92.0) ^b	60.2 (38.2-103.1) ^c
DFGe, ml/min/1,73 m ² , médiane (IQR)	71.0 (58.0-83.0)	67.0 (51.0-84.0)

* Les patients sont stratifiés en catégories pronostiques à l'aide des biomarqueurs sériques NT-proBNP et eGFR. Les patients sont classés comme suit : stade 1 (risque plus faible) : NT-proBNP ≤3000 ng/L et DFGe ≥45 ml/min/1,73 m² ; stade 2 (risque intermédiaire) : tous les autres patients ne répondant pas aux critères des stades 1 ou 3 ; stade 3 (risque plus élevé) : NT-proBNP >3000 ng/L et DFGe <45 ml/min/1,73 m² ;^{2b} n=174.^c n=172. Abréviations : 6-MWT, test de marche de 6 minutes ; ATTR amyloidosis, amyloïdose à transthyrétine ;

ATTRwt, transthyrétine de type sauvage ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; IQR, intervalle interquartile ; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary ; NT-proBNP, prohormone N-terminale du peptide

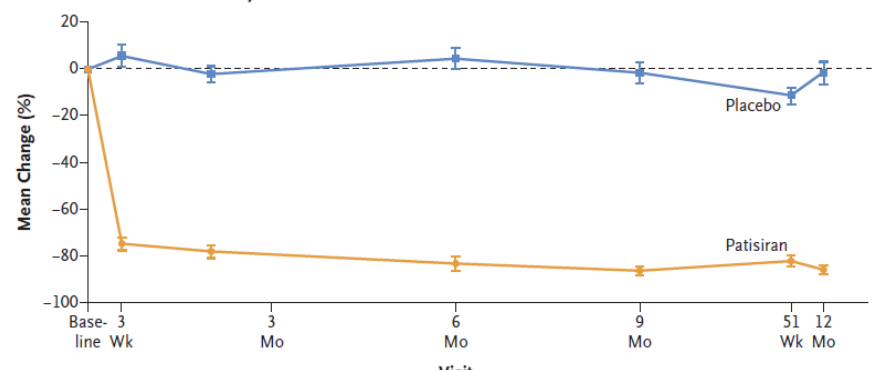
natriurétique de type B ;

NYHA, New York Heart Association ; PND, polyneuropathie invalidante ; SD, déviation standard.

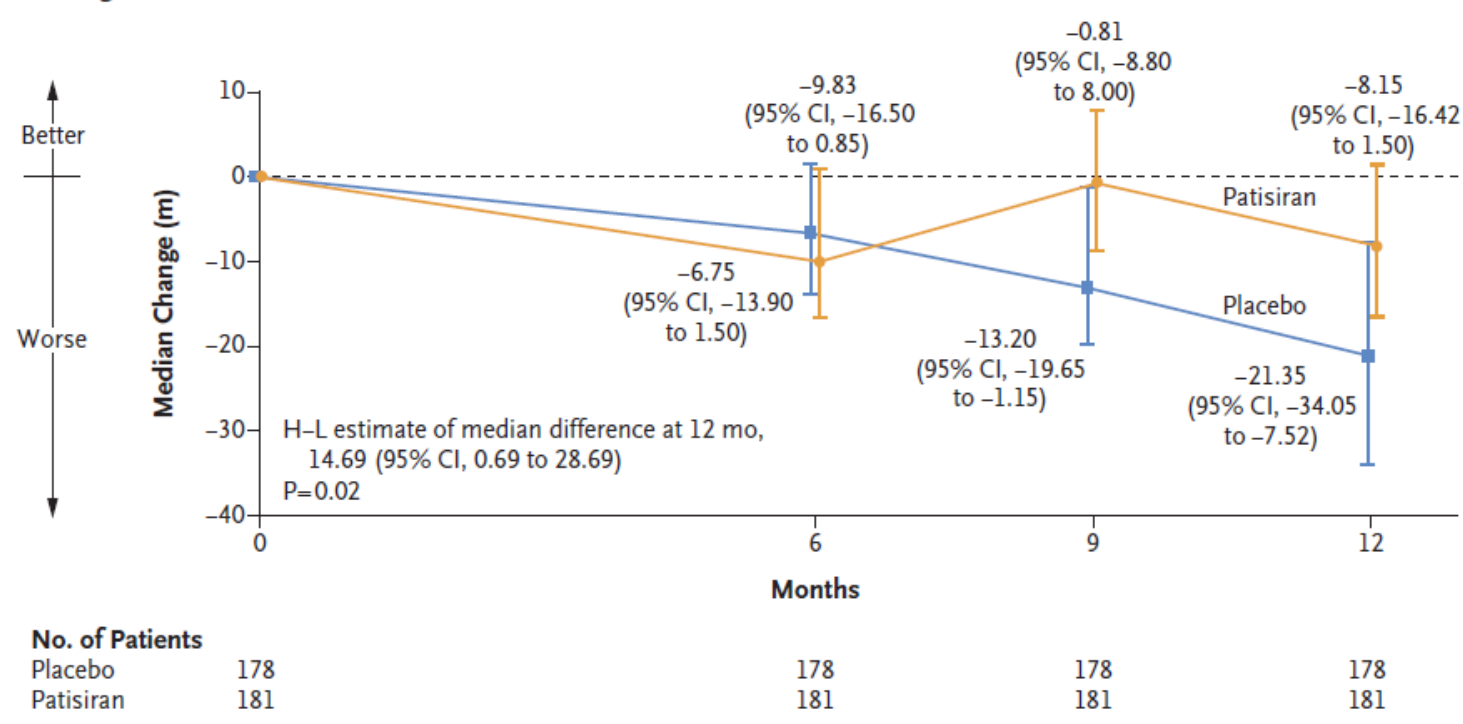


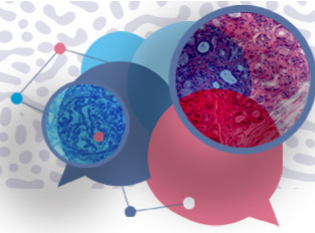
Critère de jugement principal à 12 mois

Change from Baseline in Serum Transthyretin Level



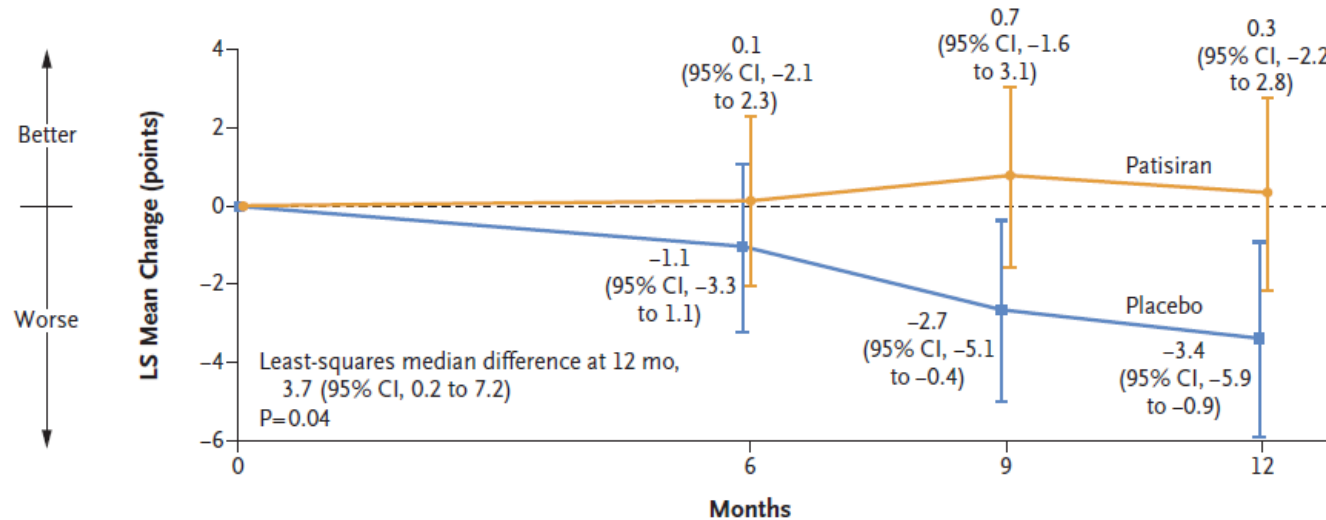
Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



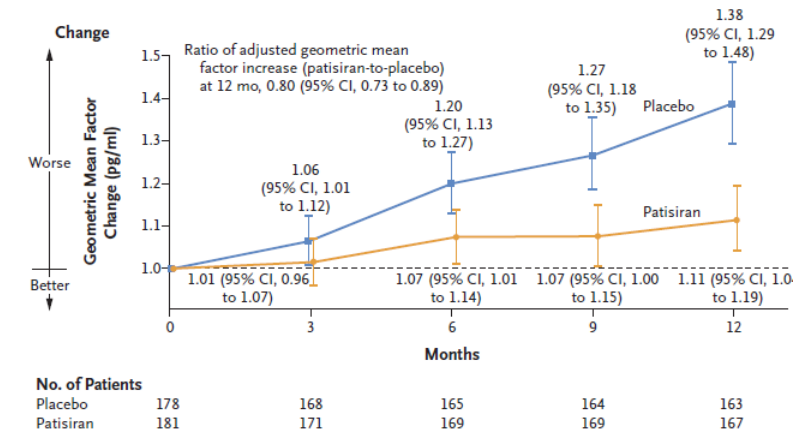


Critères secondaires et exploratoires à 12 mois

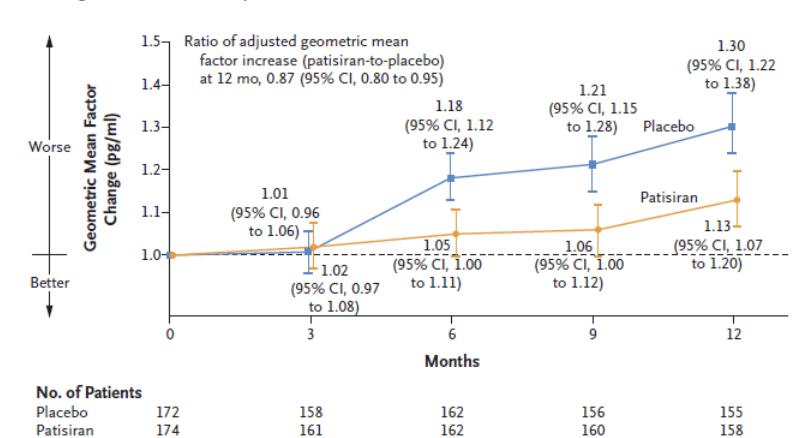
Change from Baseline in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary

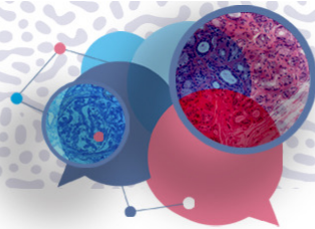


A Change from Baseline in NT-proBNP Level

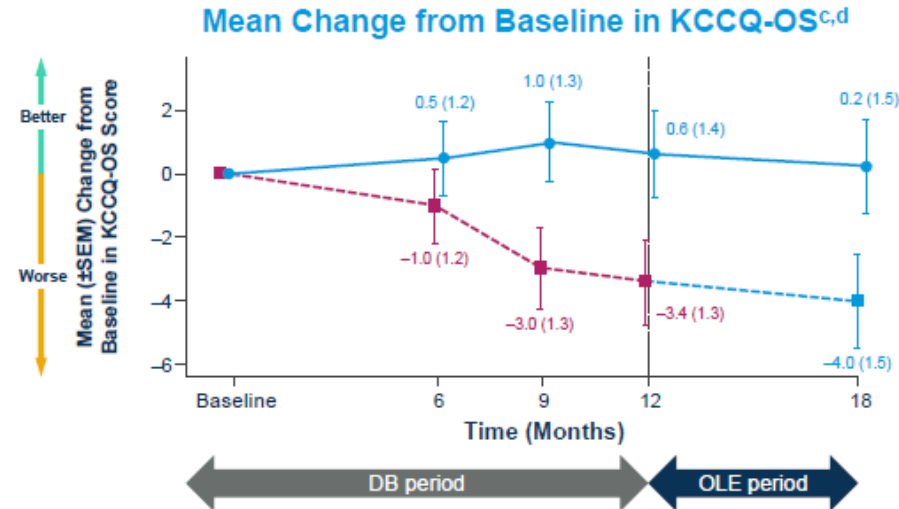
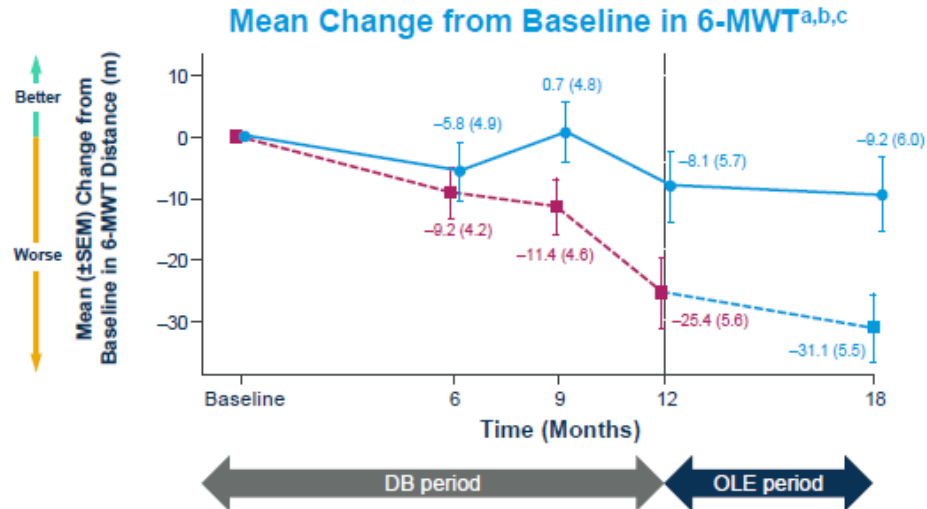


B Change from Baseline in Troponin I Level

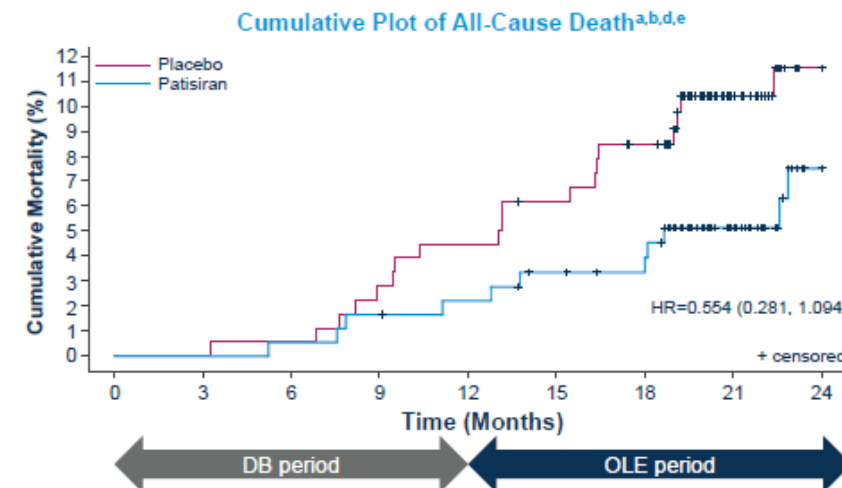
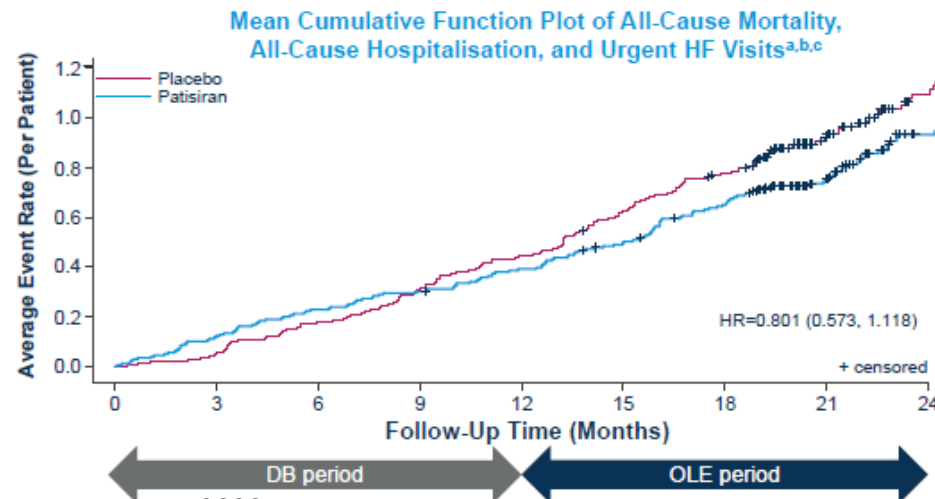


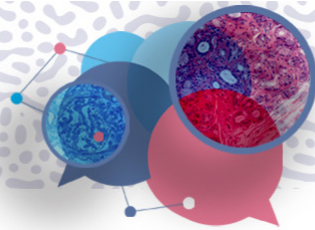


Période d'extension en ouvert (18 mois) : maintien du bénéfice de stabilisation dans le groupe initialement traité par Patisiran, le cross-over ne permet pas de rattraper le bénéfice initialement perdu → Intérêt d'un traitement précoce +++



■ Patisiran ■ Placebo

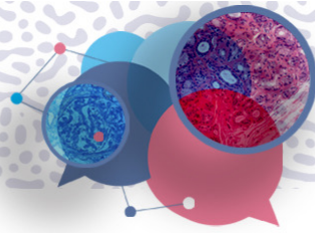




D'autres études à venir :

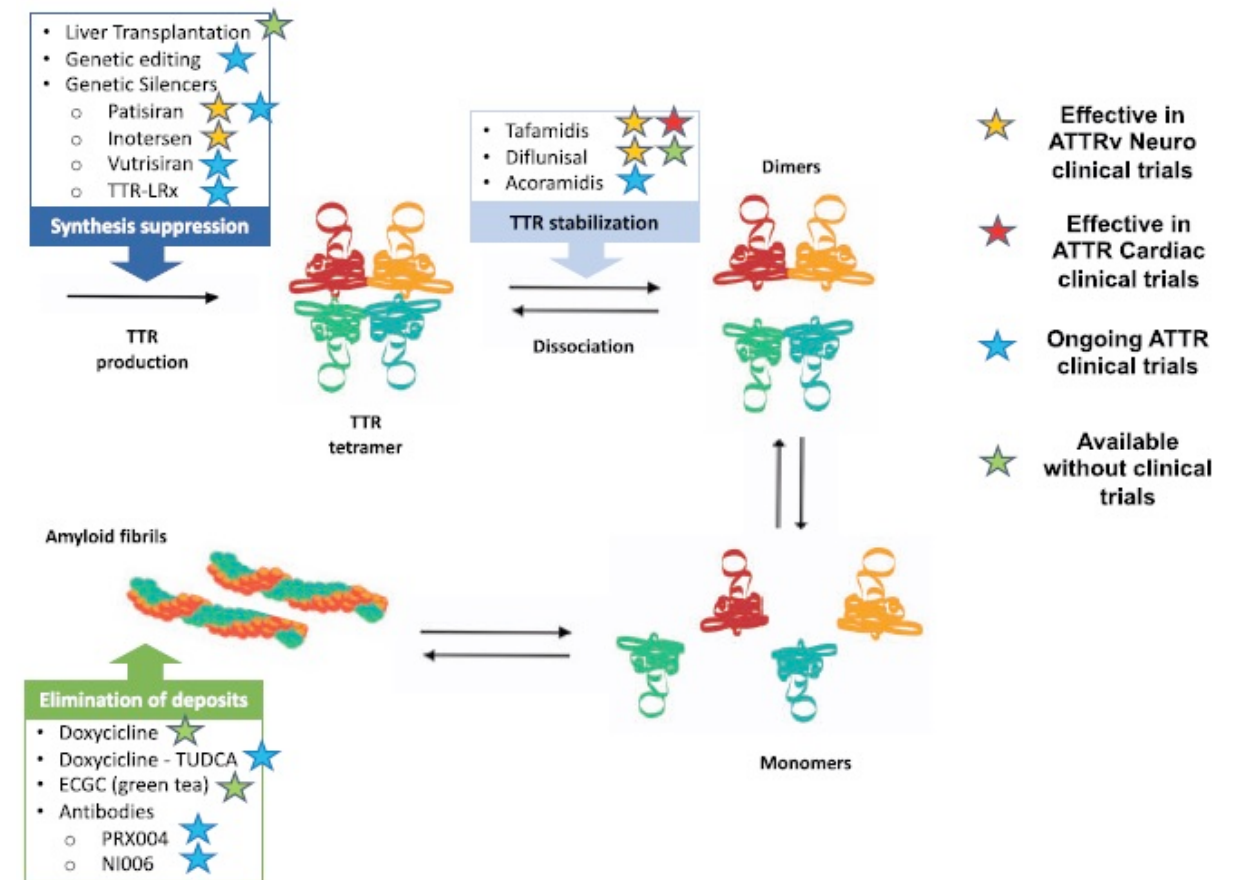
	HELIOS-B	CardioTTRansform
Molécule	Vutrisiran (1 inj. SC/3 mois) vs placebo	Eplontersen (1 inj SC./mois) vs placebo
Effectif	665 patients ATTR-CM (WT et héréditaire)	1400 patients ATTR-CM (WT et héréditaire)
Usage de tafamidis	≤30% à l'inclusion	Libre à l'inclusion
CJP	mortalité toutes causes et hospitalisations CV	mortalité toutes causes et hospitalisations CV
Résultats	2024	2025

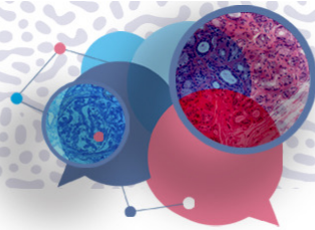
+ Gene editing (CRISPR-cas9) : first in human ATTR-CM (AHA 2022)



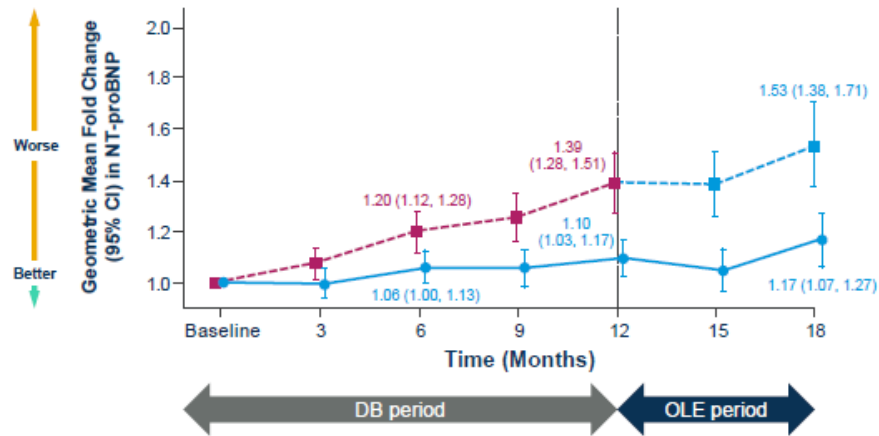
Quelle place pour les siRNA dans la stratégie thérapeutique ?

- Monothérapie ? (première intention ou deuxième ligne ?)
- Combinaison avec les stabilisateurs ?
- Combinaison avec les dépléteurs ? (en association ou en séquentiel ?)

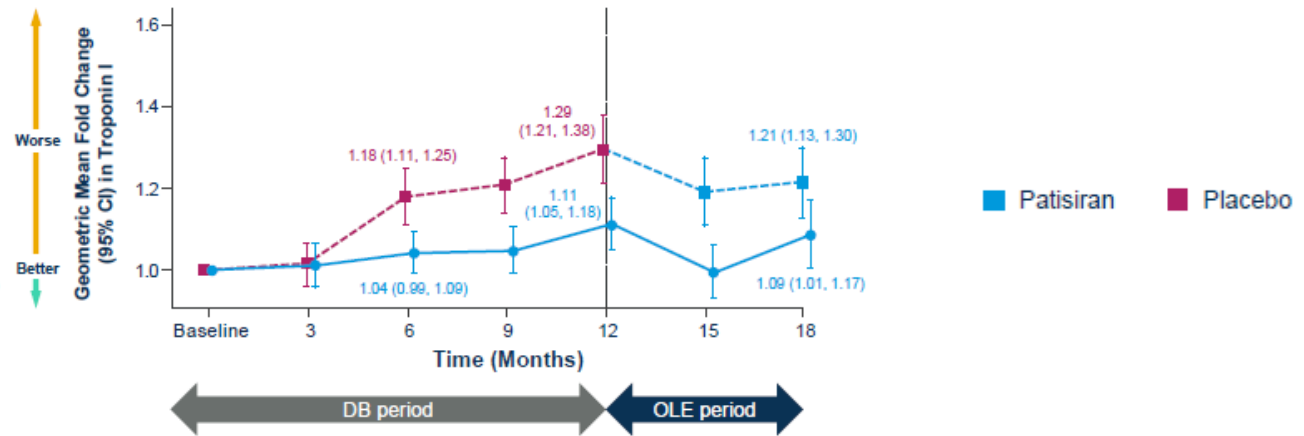




Geometric Mean Fold Change from Baseline in NT-proBNP^a



Geometric Mean Fold Change from Baseline in Troponin I^a



M.Fontana et al. HFA congress, May 2023

