

ATTR-ACT

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

II Contexte et hypothèse

La cardiopathie amyloïde à transthyrétine (ATTR) est une pathologie rare mais grave caractérisée par des dépôts de fibrilles amyloïdes, protéines produites par le foie, sauvages (ATTRwt) ou mutées (ATTRm, à transmission autosomique dominante) présentant un défaut de repliement dans le cœur. Les complications sont nombreuses et sévères (insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, troubles de conduction graves, syncope). La maladie se manifeste principalement chez le sujet masculin de plus de 60 ans.

Cette pathologie est probablement *largement sous-estimée* : de récentes études estiment sa *prévalence à 13% chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée, et 16% parmi ceux avec rétrécissement aortique serré bénéficiant d'un TAVI.*

Les traitements sont pour l'instant palliatifs, et la médiane de survie est de 2.5 ans après le diagnostic d'ATTRm (3.6 ans en cas d'ATTRwt), les décès étant principalement d'origine cardiaque.

Le tafamidis a déjà montré un *ralentissement de l'atteinte neurologique* associée à l'amylose à transthyrétine, en inhibant la dissociation des tétramères de protéine TTR en monomères (à l'origine des fibrilles amyloïdes), et donc leur dépôt tissulaire. Un autre essai récent (mais non randomisé et monocentrique) suggérait également une amélioration de la survie sous tafamidis.

L'objectif de cette étude était d'évaluer *l'efficacité du tafamidis sur la réduction de la mortalité* dans la cardiopathie amyloïde à transthyrétine.

II Critères d'inclusion

Tout patient de plus de 18 ans atteint de cardiopathie amyloïde à transthyrétine (mutée ou sauvage), prouvée par une biopsie (cardiaque ou non) et la mise en évidence du précurseur de la TTR (dans le cas de l'ATTRwt), était éligible. L'atteinte cardiaque était documentée par une hypertrophie ventriculaire gauche échographique (> 12 mm), un antécédent d'insuffisance cardiaque ayant nécessité une hospitalisation ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, un NT-proBNP ≥ 600 pg/mL et une distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes > 100 m.

Les critères d'exclusion étaient l'insuffisance cardiaque non liée à l'ATTR, une dyspnée classe NYHA IV, une amylose à chaînes légères, un antécédent de transplantation hépatique, un dispositif cardiaque

implantable, un traitement préalable par tafamidis, un débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min/1.73 m², des transaminases > 2 fois la norme, un IMC modifié < 600, un traitement concomitant par AINS, doxycycline, digitaliques ou inhibiteur calcique.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude de phase 3 multicentrique internationale (63% des patients étaient américains, les autres européens ou japonais) avec analyse en intention de traiter, randomisation stratifiée selon le type de protéine TTR (mutée ou sauvage) et la classe NYHA de départ, en double aveugle contre placebo et en groupes parallèles. Chaque groupe recevait quotidiennement par voie orale : 80 mg de tafamidis, ou 20 mg de tafamidis, ou le placebo, avec un ratio 2:1:2. Le suivi était clinique tous les 3 mois (biologique tous les 6 mois, échographique annuellement), pour une durée de 30 mois.

II Critères de jugement

- **Critère principal**: la mortalité toutes causes et la survenue de réhospitalisation pour cause cardiaque.
- **Critères secondaires** : la qualité de vie (score KCCQ-OS) et la distance parcourue durant un test de marche de 6 minutes.

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Afin de détecter une réduction de 30% de la mortalité et une réduction de la fréquence des réhospitalisations pour cause cardiaque de 2.5 à 1.5 avec une puissance de 90%, une taille d'échantillon de 400 patients a été calculée.

La mortalité toutes causes était analysée par un modèle de régression de Cox, les traitements et facteurs de stratification étant des covariables. La fréquence de réhospitalisation pour cause cardiaque était analysée via un modèle de régression de Poisson, avec le génotype, la classe NYHA, le traitement et les interactions entre traitement et génotype d'une part et traitement et classe NYHA d'autre part comme facteurs.

II Population

De décembre 2013 à août 2015, 441 patients ont été randomisés (sur un total de 548 éligibles) dans 48 centres sur 13 pays. 264 ont reçu le tafamidis (80 ou 20 mg) et 177 le placebo. La grande majorité des patients étaient des hommes caucasiens âgés de 74 ans en moyenne.

La durée de suivi était de 30 mois. Les patients traités par tafamidis étaient analysés en tant qu'une seule population, toutes doses confondues (des analyses en sous-groupes ont ensuite été réalisées).

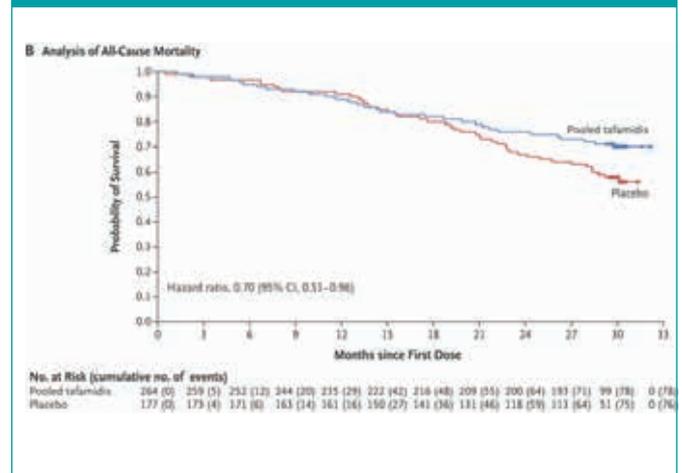
	Tafamidis (n = 264)	Placebo (n= 177)
Age moyen (années)	74.5±7.2	74.1±6.7
Hommes (%)	241(91.3)	157(88.7)
Génotype d'ATTR (%)		
ATTRm	63(23.9)	43(24.3)
ATTRwt	201(76.1)	134(75.7)
Classe NYHA		
I	24(9.1)	13(7.3)
II	162(61.4)	101(57.1)
III	78(29.5)	63(35.6)
NT-proBNP médian (pg/mL)	2995.9	3161.0
Origine caucasienne	211(79.9)	146(82.5)

II Résultats

- **Le critère de jugement principal** : à 30 mois, la mortalité toutes causes était significativement plus basse dans le groupe traité par tafamidis par rapport au placebo (78/264 [29.5%] vs. 76/177 [42.9%] ; HR 0.70 ; IC 95%

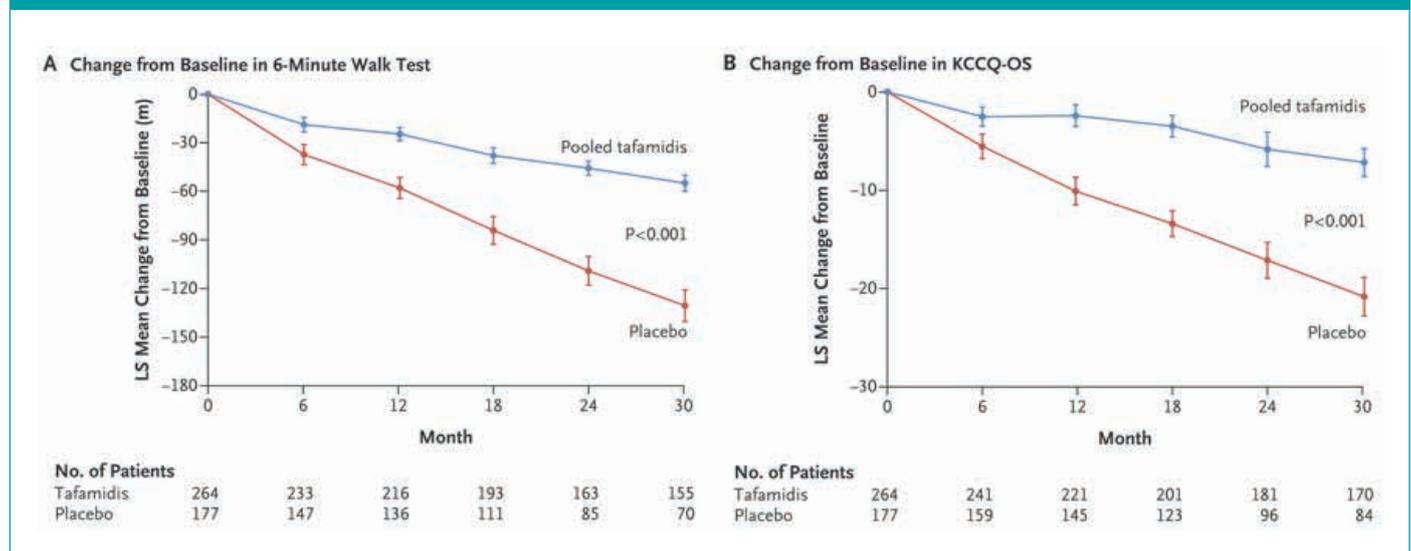
[0.51-0.96]), soit une diminution de 30%. La courbe de survie de Kaplan-Meier montre un bénéfice notable à partir de 18 mois de traitement. De la même façon, le taux de réhospitalisations pour cause cardiovasculaire était significativement réduit dans le groupe traité par tafamidis (0.48 vs. 0.70 hospitalisations par an ; RR 0.68 ; IC 95% [0.56-0.81]).

Figure 1. Critère de jugement principal



- **Le critère secondaire** : le tafamidis réduit le déclin fonctionnel, avec une distance parcourue lors du test de marche supérieure en moyenne de 75.68 ± 9.24 m par rapport aux patients sous placebo (p < 0.001), avec un bénéfice observé dès le 6^{ème} mois de traitement. De la même façon, la qualité de vie était significativement meilleure sous tafamidis par rapport au placebo, avec un score KCCQ-OS supérieur de 13.65±2.13 (p < 0.001).

Figure 2. Critères secondaires : capacité fonctionnelle et qualité de vie



- **Tolérance** : les patients sous tafamidis n'ont pas présenté plus d'évènements indésirables liés aux traitements que ceux sous placebo.

Plusieurs évènements indésirables (diarrhée, infections urinaires), déjà rapportés chez les patients atteints de polyneuropathie amyloïde, étaient même moins fréquents dans le groupe tafamidis.

- **Analyses en sous-groupes** : la réduction de la mortalité toutes causes était retrouvée dans tous les sous-groupes (quel que soit le génotype, la classe NYHA ou la posologie de tafamidis), mais le taux de réhospitalisations de cause cardiaque était cependant plus important dans le sous-groupe de patients en classe NYHA III initialement. Ce résultat est attribué par les auteurs à une survie plus prolongée de ces patients qui sont les plus sévères de l'essai, comparativement aux patients NYHA III sous placebo.

II Conclusion

ATTR-ACT montre pour la 1^{ère} fois dans un essai randomisé, dans la cardiopathie amyloïde à transthyrétine, une réduction significative et importante de la mortalité toutes causes (30%) et des réhospitalisations pour cause cardiaque sous tafamidis. Cette différence apparaît après 18 mois de traitement et les bénéfices se retrouvent dans tous les sous-groupes (excepté les réhospitalisations pour cause cardiaques, plus fréquentes sous tafamidis dans le sous-groupe de patients les plus symptomatiques), et notamment quel que soit le génotype ou la dose de traitement reçue. Le traitement diminue également l'altération de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle, avec des résultats notables dès 6 mois. Il s'agit du 1^{er} traitement efficace réduisant la mortalité dans cette pathologie, mais il faut noter que les patients les plus sévères (NYHA IV) étaient exclus de l'étude.

Benjamin Alos, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne

