Cordiam
ESC CONGRESS 2026

L'eplontersen ne réduit pas les événements cardiovasculaires dans l'amylose cardiaque à transthyrétine : l'étude CARDIO-TTRansform.

Docteur Charles Fauvel

INTRODUCTION & OBJECTIFS

L'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) est liée au dépôt myocardique de fibrilles amyloïdes de transthyrétine (TTR), qu'elle soit d'origine héréditaire (ATTRv) ou sauvage (ATTRwt). Malgré des traitements spécifiques innovants comme les stabilisateurs de la TTR (tafamidis, acoramidis) ou les silencers (patisiran, vutrisiran), la morbi-mortalité reste élevée.

L'eplontersen est un oligonucléotide antisens conjugué à un ligand hépatique GalNAc, qui réduit la production hépatique de TTR et a déjà démontré son efficacité sur la polyneuropathie amyloïde héréditaire.

L'essai CARDIO-TTRansform avait pour objectif d'évaluer si l'eplontersen réduit les événements cardiovasculaires et la mortalité cardiovasculaire chez des patients atteints d'ATTR-CM.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'un essai de phase 3, international, en double aveugle, randomisant en 1:1 des patients adultes porteurs d'une ATTR-CM (épaisseur septale ≥ 12 mm, NYHA I-III, un antécédent d'insuffisance cardiaque, un NT-proBNP ≥600 pg/mL ou ≥1200 pg/mL en cas de fibrillation atriale) pour recevoir de l'eplontersen 45 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines ou un placebo, pendant 140 semaines, en association au traitement standard (les stabilisateurs de la TTR étant autorisés).

Le critère de jugement principal était un critère composite cumulatif incluant décès d'origine cardiovasculaire et 'événements cliniques cardiovasculaires récurrents (hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou utilisation de diurétique par voie intraveineuse, infarctus, AVC, AIT, arythmie) jusqu'à la semaine 140.

Les critères secondaires hiérarchisés incluaient la distance au test de marche de 6 minutes, le score de qualité de vie KCCQ-OS, la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire.

PRINCIPAUX RESULTATS

Au total, 1 432 patients ont reçu au moins une dose du traitement (715 dans le bras eplontersen, 717 dans le bras placebo).

L'âge moyen était de 76 ans et 90 % étaient des hommes. Il s'agissait d'une ATTR-CM dans 15 % des cas et la majorité des patients (environ 62 %) étaient en stade 1 de la NAC (National Amyloidosis Center) et le NT-proBNP moyen se situait aux alentours de 2000 pg/mL. Il est important de noter que 57 % des patients inclus recevaient déjà un stabilisateur de la TTR (principalement le tafamidis) à l'inclusion.

Le critère de jugement principal n'a pas atteint la significativité statistique. En effet, il y a eu 381 événements chez 210 patients (29,4 %) sous eplontersen contre 392 événements chez 231 patients (32,2 %) sous placebo (rate ratio : 0,89 ; IC95 % 0,73-1,09 ; p=0,28).

Alors que la mortalité cardiovasculaire était comparable entre les deux groupes, la mortalité toute cause à la semaine 140 était réduite dans le groupe eplontersen (15,5% vs 18,1 %, HR 0,77, IC 95% 0,60-0,99).

Il est important de noter que dans le sous-groupe de patients ne recevant pas de stabilisateur, on notait un bénéfice significatif de l'eplontersen sur le critère de jugement principal (172/305 vs 221/308, HR = 0,71, IC 95% [0,54-0,93].

Sur les critères secondaires, l'eplontersen a ralenti le déclin de la marche de 6 minutes (différence : 19,7 m ; IC 95 % 9,9-29,6) et mieux préservé le score KCCQ-OS (différence : 4,0 points ; IC 95 % 2,0-6,0). La TTR circulante a chuté de 77 % vs placebo à la semaine 140, pour une tolérance comparable entre groupes (événements indésirables graves : 57,8 % vs 59,4 %).

Enfin, il faut noter quelques limitations. Premièrement, les stabilisateurs de la TTR n'étaient pas randomisés, empêchant toute comparaison directe eplontersen seul vs stabilisateur seul et le tafamidis dominait largement, limitant les conclusions vis-à-vis de l'acoramidis. Deuxièmement, il faut noter la très large population d'hommes inclus dans l'étude par rapport aux femmes.

CONCLUSION.

Chez des patients atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine, l'eplontersen n'a pas réduit significativement le critère composite de décès cardiovasculaire et d'événements cardiovasculaires récurrents à 140 semaines, malgré une suppression profonde et durable de la TTR circulante.

Ce que ça change pour ma pratique clinique

- CARDIO-TTRansform est un essai négatif sur son critère principal : l'eplontersen ne diminue pas le critère composite de décès cardiovasculaires et récurrences d'événements cardiovasculaires chez les patients avec une ATTR-CM.
- Le signal positif observé chez les patients non traités par stabilisateur suggère un intérêt potentiel de l'eplontersen en monothérapie de première ligne mais cela reste bien sûr à confirmer.

Fontana M, et al., pour les investigateurs CARDIO-TTRansform
N Engl J Med. Publié le 28 août 2026. DOI : 10.1056/NEJMoa2608510.