

LE MÉDICAMENT DU MOIS

ACORAMIDIS (BEYONTRA®) : UNE NOUVELLE ÈRE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA CARDIOMYOPATHIE AMYLOÏDE À TRANSTHYRÉTINE

DAMAS F (1), DE MARNEFFE N (1), LANCELLOTTI P (1, 2)

RÉSUMÉ : La cardiomyopathie amyloïde à transthyréline (ATTR-CM), maladie infiltrative rare liée à l'accumulation de dépôts amyloïdes dérivés de la transthyréline (TTR), existe sous une forme sauvage liée à l'âge (ATTRwt) et une forme héréditaire (ATTRv). L'infiltration myocardique entraîne une rigidité ventriculaire, une insuffisance cardiaque diastolique et un pronostic sombre en l'absence de traitement spécifique. Après le tafamidis, l'acoramidis, stabilisateur tétramérique de haute affinité, représente une avancée majeure. Dans l'essai ATTRIBUTE-CM, il a démontré une réduction significative de la mortalité, des hospitalisations cardiovasculaires et du déclin fonctionnel, avec une augmentation rapide et durable des concentrations sériques de TTR, fortement corrélée à la survie. Bien toléré, il présente peu d'interactions médicamenteuses. Indiqué chez les patients en classe fonctionnelle NYHA I-II, il constitue une avancée thérapeutique majeure et renforce l'importance d'un traitement précoce.

MOTS-CLÉS : Amyloïdose - Cardiomyopathie - Acoramidis

ACORAMIDIS (BEYONTRA®) : A NEW ERA IN THE TREATMENT OF TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY

SUMMARY : Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM), a rare infiltrative disease associated with the accumulation of transthyretin-derived amyloid deposits, exists in an age-related wild-type form (ATTRwt) and a hereditary form (ATTRv). Myocardial infiltration leads to ventricular stiffness, diastolic heart failure, and a poor prognosis in the absence of disease-specific treatment. After tafamidis, acoramidis, a high-affinity tetrameric stabilizer, represents a major advance. In the ATTRIBUTE-CM trial, it demonstrated a significant reduction in mortality, cardiovascular hospitalizations, and functional decline, with a rapid and sustained increase in serum TTR concentrations, which is closely correlated with survival. Well tolerated, it has few drug interactions. Indicated in patients with NYHA functional class I-II, it represents a major therapeutic advance and reinforces the importance of early treatment.

KEYWORDS : Amyloidosis - Cardiomyopathy - Acoramidis

INTRODUCTION

La cardiomyopathie amyloïde à transthyréline (ATTR-CM) est une maladie infiltrative rare due à l'accumulation de dépôts amyloïdes dérivés de la protéine transthyréline (TTR). Elle se présente sous deux formes principales : la forme sauvage liée à l'âge (ATTRwt) et la forme héréditaire due à des mutations du gène TTR (ATTRv). L'infiltration myocardique par les dépôts amyloïdes provoque une rigidification et un épaissement du ventricule gauche, conduisant à une insuffisance cardiaque à prédominance diastolique, fréquemment associée à des troubles du rythme et une intolérance à l'effort. Le pronostic est sombre en l'absence de traitement spécifique (1, 2).

L'arrivée des stabilisateurs cinétiques de la TTR, comme le tafamidis, a révolutionné la prise en charge thérapeutique (3). Cependant, la nécessité d'une stabilisation plus complète du tétramère a conduit au développement de l'acoramidis (Beyontra®), un traitement oral efficace et bien toléré, récemment approuvé en Europe,

aux États-Unis et au Japon, et qui représente une nouvelle avancée thérapeutique majeure dans l'ATTR-CM (4).

MÉCANISME D'ACTION

L'acoramidis est un stabilisateur sélectif de la TTR. En se liant avec une forte affinité au site de fixation de la thyroxine sur le tétramère, il renforce les interactions inter-sous-unités et empêche la dissociation en monomères instables, étape-clé de l'amyloïdogénèse (5).

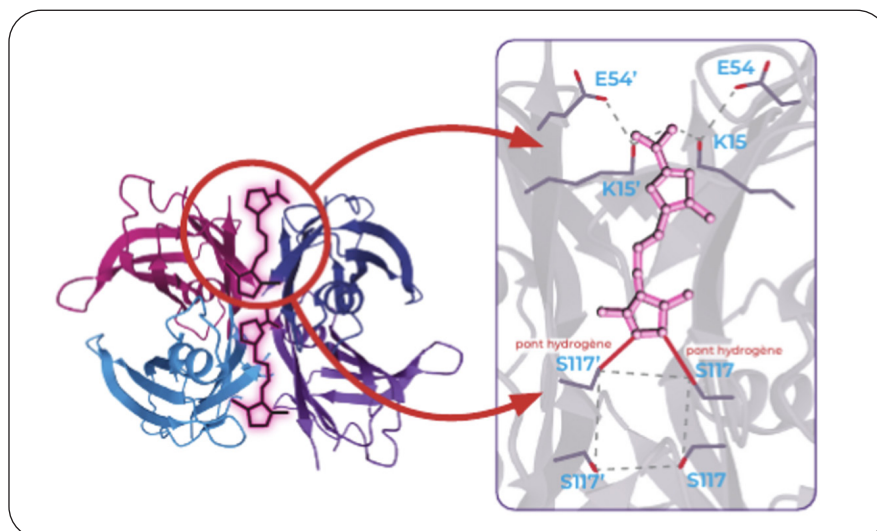
Ce mécanisme pharmacologique a été conçu pour reproduire l'effet protecteur de la mutation naturelle T119M, qui confère une stabilité accrue du tétramère et protège les porteurs contre le développement d'une amylose clinique, même en présence d'une autre mutation amyloïdogène. La mutation T119M agit en renforçant la cohésion entre les sous-unités du tétramère, réduisant sa propension à se dissocier. L'acoramidis agit donc comme une véritable «mutation pharmacologique» en imitant ce phénomène (5) (Figure 1).

Dans les études de phase 2, l'acoramidis a induit une stabilisation quasi-complète de la TTR (> 90 % *ex vivo*) avec une faible variabilité interindividuelle et une occupation presque complète du site thyroxine. Cette stabilisation s'accompagnait d'une élévation

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) GIGA Cardiovascular Sciences and Metabolism, Centre de Recherche Biomédicale Interdisciplinaire, U Liège, Belgique.

Figure 1. Représentation de la protéine TTR stabilisée



L'acoramidis a la particularité d'établir des ponts hydrogènes avec la sérine 117 (S117 et S117'), en plus de ses interactions électrostatiques avec les lysines (K15 et K15').

importante et soutenue des concentrations sériques de TTR, rétablissant des valeurs physiologiques chez les patients avec des valeurs initiales diminuées (5). Comparé au tafamidis (3), l'acoramidis présente une affinité plus forte et une stabilisation plus homogène, ce qui pourrait expliquer les différences d'efficacité biochimique et clinique (5).

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, l'absorption est rapide ($T_{max} < 1$ h), avec une demi-vie moyenne de 25 h et une biodisponibilité élevée (6). L'acoramidis est fortement lié aux protéines plasmatiques et présente un volume de distribution modéré. Son métabolisme est principalement hépatique, par les isoformes UGT1A1, UGT2B7, mais surtout UGT1A9, qui contribuent à la formation d'un métabolite glucuroconjugué (AG10-AG). L'excrétion est essentiellement urinaire et partiellement fécale (6, 7). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés ou en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (7-9). En cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, les données sont limitées et justifient une surveillance renforcée (6-8).

EFFICACITÉ CLINIQUE

L'étude ATTRIBUTE-CM a démontré l'efficacité de l'acoramidis dans l'ATTR-CM. Après 30 mois de suivi, le traitement réduisait de 36 % le risque de mortalité toutes causes confondues ou de première hospitalisation pour raison cardiovasculaire avec des effets rapides observés dès 3 mois après l'initiation du traitement, de 50 % la fréquence annuelle des hospitalisations à visée cardiovasculaire et de 42 % le risque combiné de mortalité et d'hospitalisations récurrentes, tout en ralentissant le déclin fonctionnel et en préservant la qualité de vie (9, 10).

Dès les premières semaines, l'acoramidis induisait une augmentation rapide et durable du taux sérique de TTR (+9,1 mg/dL en moyenne à 28 jours). Cette élévation est fortement corrélée à la survie ; chaque augmentation de 5 mg/dL s'associait à une réduction relative du risque de mortalité de 26 à 32 % (10).

En terme de bénéfices cliniques, on retient également que près d'un patient sur quatre sous acoramidis (22,7 %) a présenté des améliorations cliniquement significatives contre seulement 8,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$), soit par une réduction notable du NT-proBNP (diminution > 700 pg/mL et > 30 %), soit par une amélioration de la distance de marche de 6 minutes (augmentation > 35 m) au terme des 30 mois de suivi. Le traitement a permis un meilleur maintien ou une amélioration de la classe NYHA (New York Heart

Association) chez deux tiers des patients (64,1 % contre 47,0 % sous placebo, $p < 0,0001$) à 30 mois, démontrant un impact positif sur la capacité fonctionnelle cardiaque (9, 10).

L'extension ouverte d'ATTRIBUTE-CM a confirmé ces bénéfices à 42 mois, avec une réduction significative de la mortalité (-34 %) et des hospitalisations récurrentes (-48 %). Les patients initialement sous tafamidis ont dû interrompre ce traitement pour poursuivre l'extension, tandis que ceux du bras placebo ont été basculés vers l'acoramidis. À noter que les patients initialement sous placebo ne récupéraient pas le handicap fonctionnel accumulé, soulignant l'importance d'une initiation précoce du traitement (11).

La sous-étude par IRM cardiaque a mis en évidence un effet remarquable sur la régression de l'amyloïde : 12,5 % des patients sous acoramidis ont atteint une réduction cliniquement significative du volume extra-cellulaire, alors qu'aucun patient sous placebo n'a présenté cette amélioration (12).

PROFIL DE SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE

L'acoramidis présente un profil de tolérance globalement satisfaisant. Dans ATTRIBUTE-CM, l'incidence des effets indésirables était comparable à celle du placebo (98,1 % vs 97,6 %), avec moins d'événements indésirables graves dans le groupe traité (54,6 % vs 64,9 %). Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, nausées), mais des atteintes musculo-squelettiques, des vertiges, des épisodes de goutte, du prurit, des épistaxis et une légère baisse du débit de filtration glomérulaire ont également été rapportés. Les interruptions de traitement restaient rares et similaires à celles observées sous placebo (1).

L'extension ouverte, avec un suivi prolongé jusqu'à 42 mois, a confirmé la bonne tolérance de l'acoramidis. Parmi les 389 patients, aucun nouveau signal de sécurité significatif n'a été identifié. Seuls 1,1 % des événements indésirables étaient considérés comme liés au traitement, et 1,5 % ont conduit à un arrêt thérapeutique. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la majorité des événements indésirables reflètent davantage l'évolution naturelle de la maladie et les comorbidités que la toxicité du médicament. Ils confortent l'idée qu'un traitement prolongé par acoramidis est sûr, ce qui renforce la pertinence d'une instauration précoce et continue (11).

POSOLOGIE

L'acoramidis a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en novembre 2024 et par l'European Medicines Agency (EMA) en février 2025 et sera commercialisé à partir de janvier 2026 en Belgique. Il se présente sous forme de comprimés pelliculés de 356 mg. La posologie recommandée est de 712 mg deux fois par jour (soit deux comprimés deux fois par jour), par voie orale, avec ou sans nourriture (1). Dans les essais cliniques, l'acoramidis était administré sous forme de sel hydrochlorure à 800 mg deux fois par jour, équivalant à la dose de 712 mg deux fois par jour de la forme base libre commercialisée (1, 6).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATIONS

Les données issues de l'étude de phase 1 chez les volontaires sains ont montré que l'acoramidis est principalement métabolisé par glucuroconjugaison hépatique via les isoformes UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B7, avec une implication négligeable des cytochromes P450. Ces résultats suggèrent un faible potentiel d'interactions médicamenteuses liées au métabolisme oxydatif (6).

Les analyses cliniques présentées dans les dossiers réglementaires américains et européens confirment que l'acoramidis ne présente pas d'interactions significatives avec les traitements standards de l'insuffisance cardiaque, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), les bêtabloquants, les antagonistes des minéralocorticoïdes, les diurétiques ou les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (7, 8).

L'acoramidis est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un de ses excipients. Son utilisation est déconseillée chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante, en l'absence de données, et doit être prudente chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (7, 8).

INDICATION ET RECOMMANDATION DU TRAITEMENT

L'acoramidis est un stabilisateur de la TTR de haute affinité, conçu pour obtenir une

stabilisation tétramérique quasi complète (> 90 %) (13, 14).

Dans l'essai pivotal ATTRibute-CM, les patients inclus devaient avoir un diagnostic confirmé d'ATTR-CM par biopsie endomyocardique ou scintigraphie au technétium 99 m (score de Perugini \geq 2), associé à l'exclusion d'une amylose AL. Les critères d'éligibilité comprenaient également des signes d'insuffisance cardiaque clinique (hospitalisation antérieure, surcharge volumique, traitement diurétique), un stade fonctionnel NYHA I à III (les NYHA IV n'ont pas été incluses), un NT-proBNP \geq 300 pg/mL, une distance au test de marche \geq 150 m et une épaisseur pariétale ventriculaire gauche \geq 12 mm. La majorité des patients étaient au stade I ou II de la classification du National Amyloidosis Centre, avec une prédominance de formes à TTR sauvage (1). Dès lors, le traitement est indiqué comme stabilisateur de la TTR chez les patients adultes atteints d'ATTR-CM, qu'il s'agisse de la forme sauvage ou héréditaire, présentant une NYHA I à III (9, 10).

En Belgique, l'acoramidis est remboursé pour les patients adultes présentant une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ATTR-CM) héréditaire ou sauvage, en classe NYHA I–II. Le diagnostic doit être confirmé après exclusion d'une amylose AL, via scintigraphie osseuse ou biopsie avec preuve de la présence TTR/amyloïde. Le traitement nécessite un génotypage TTR (avec consentement), et un examen gériatrique préalable si l'âge \geq 85 ans avec espérance de vie minimale estimée à 2 ans.

Le remboursement initial couvre jusqu'à 6 mois de traitement (dose : 712 mg deux fois par jour), et est réservé aux cardiologues travaillant dans un centre reconnu B2/B3. La poursuite du remboursement (jusqu'à 12 mois supplémentaires) dépend d'une réévaluation clinique annuelle documentant l'efficacité, l'absence d'événements majeurs de sécurité, l'absence de progression à NYHA III prolongée, et la présence du résultat du génotypage.

L'enjeu sera donc de traiter précocement afin de ralentir la progression de la maladie, de réduire la mortalité et les hospitalisations à visée cardiovasculaire, tout en préservant la fonction cardiaque et la qualité de vie (1, 11).

CONCLUSION

L'acoramidis représente une avancée majeure dans la prise en charge de l'ATTR-CM. Ce traitement combine une efficacité démontrée sur la mortalité, les hospitalisations et la qua-

lité de vie, une administration orale simple et un profil de tolérance favorable. Sa capacité à stabiliser quasi-complètement la TTR en fait une option thérapeutique prometteuse, susceptible de modifier les pratiques actuelles et d'améliorer le pronostic de cette maladie sévère.

BIBLIOGRAPHIE

- Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;**390**:132-42.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:132-52.
- Legrand D, Nyssen A, Jackers L, et al. Le médicament du mois. Diagnostic et traitement d'une amyloïdose cardiaque à transthyrétine. Thérapeutique innovante avec le tafamidis. *Rev Med Liege* 2022;**77**:63-8.
- Kelly JW. Transthyretin kinetic stabilizers for ATTR amyloidosis. *Cardiol Ther* 2025;**14**:327-31.
- Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:285-95.
- Fox JC, Hellawell JL, Rao S, et al. First-in-human study of AG10, a novel, oral, specific, selective, and potent transthyretin stabilizer for the treatment of transthyretin amyloidosis: a phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study in healthy adult volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;**9**:115-29.
- U.S. Food and Drug Administration. BEYONTRA (acoramidis) tablets, for oral use. Prescribing Information. 2024. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216540s000lbl.pdf
- European Medicines Agency. BEYONTRA – EPAR Product Information. February 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyontra-epar-product-information_en.pdf
- Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, et al. Early increase in serum transthyretin by acoramidis independently predicts improved survival in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2025;**85**:1911-23.
- Judge DP, Alexander KM, Cappelli F, et al. Efficacy of acoramidis on all-cause mortality and cardiovascular hospitalization in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2025;**85**:1003-14.
- Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, et al. Long-term efficacy and safety of acoramidis in ATTR-CM: initial report from the open-label extension of the ATTRibute-CM trial. *Circulation* 2025;**151**:601-11.
- Razvi Y, Judge D, Martinez-Naharro A, et al. Effect of acoramidis on myocardial structure and function in transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from the ATTRibute-CM cardiac magnetic resonance (CMR) substudy. *Circ Heart Fail* 2024;**17**:e012135.
- Miller M, Pal A, Albusairi W, et al. Enthalpy-driven stabilization of transthyretin by AG10 mimics a naturally occurring genetic variant that protects from transthyretin amyloidosis. *J Med Chem* 2018;**61**:7862-76.
- Ji A, Wong p, Judge DP, Graef IA, et al. Acoramidis produces near-complete TTR stabilization in blood samples from patients with variant transthyretin amyloidosis that is greater than that achieved with tafamidis. *Eur Heart J* 2023;**44**(Suppl2):ehad655.989.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au P Lancellotti P, service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be