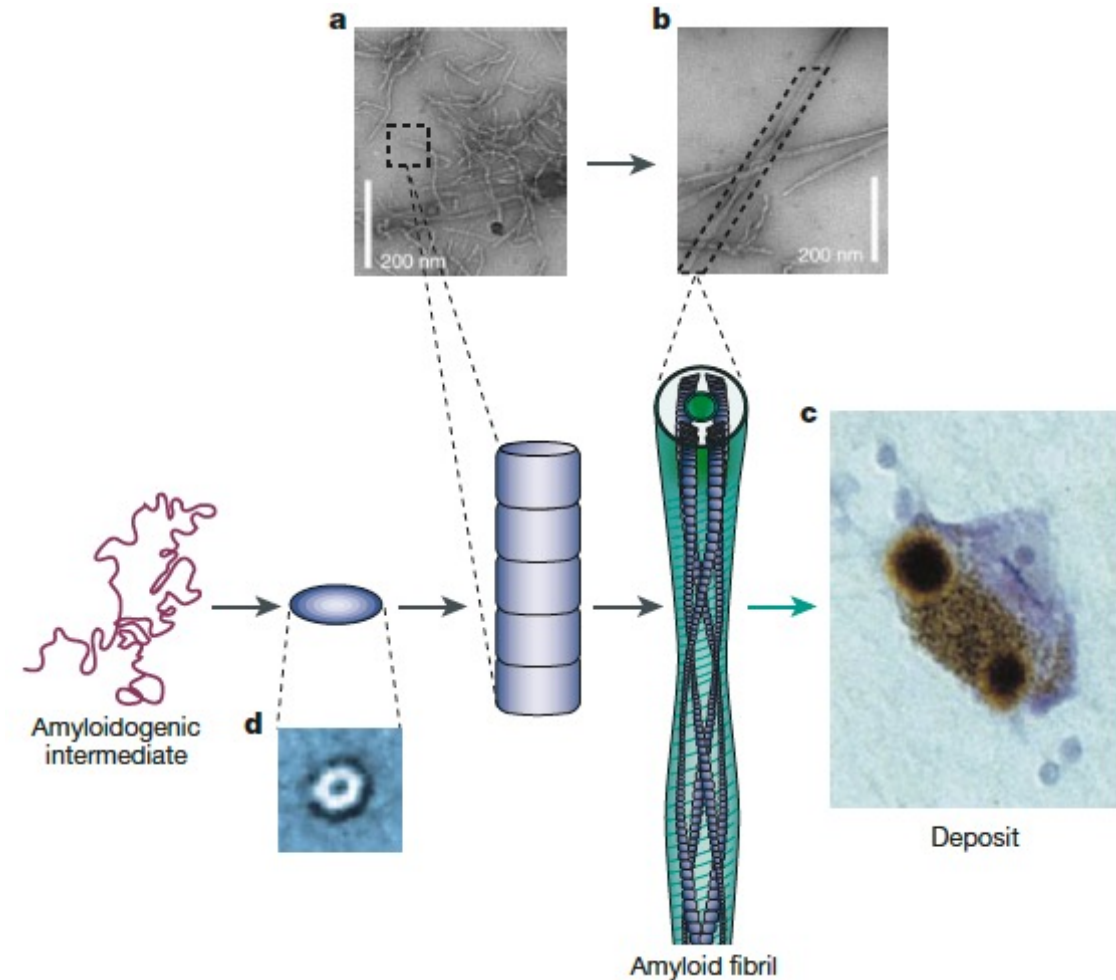
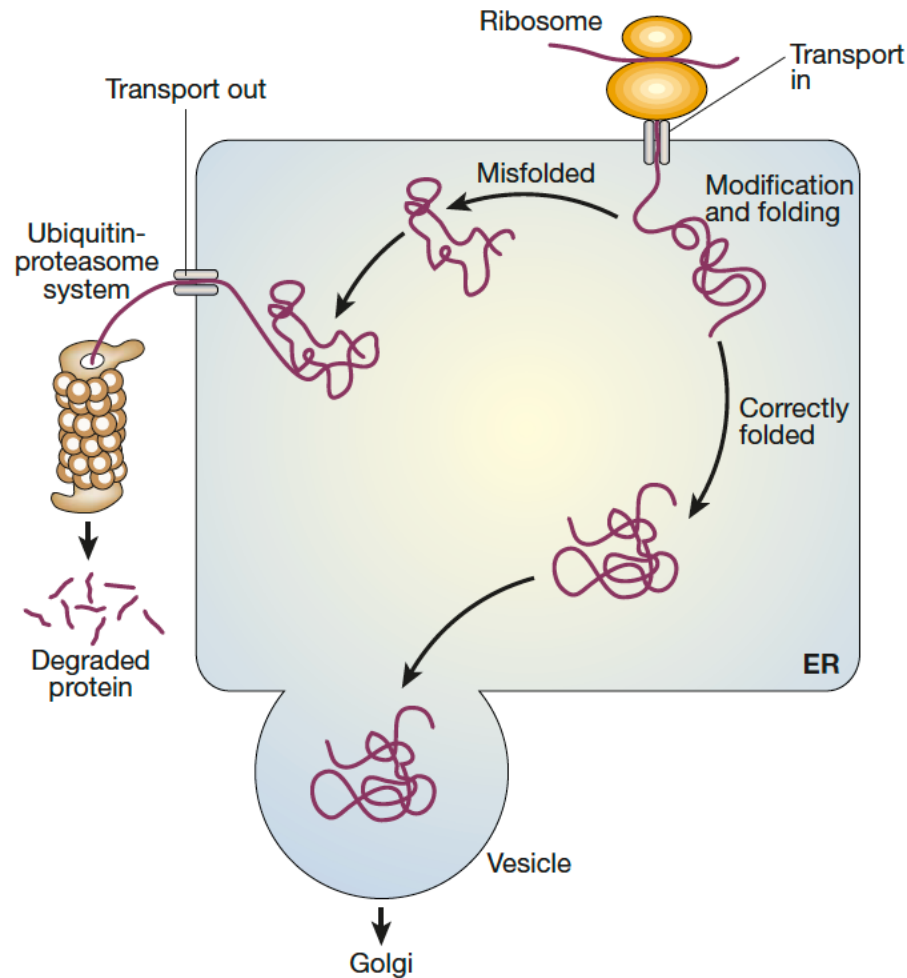


PHYSIOPATHOLOGIE DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'AMYLOSE

LES STABILISATEURS DE LA TTR

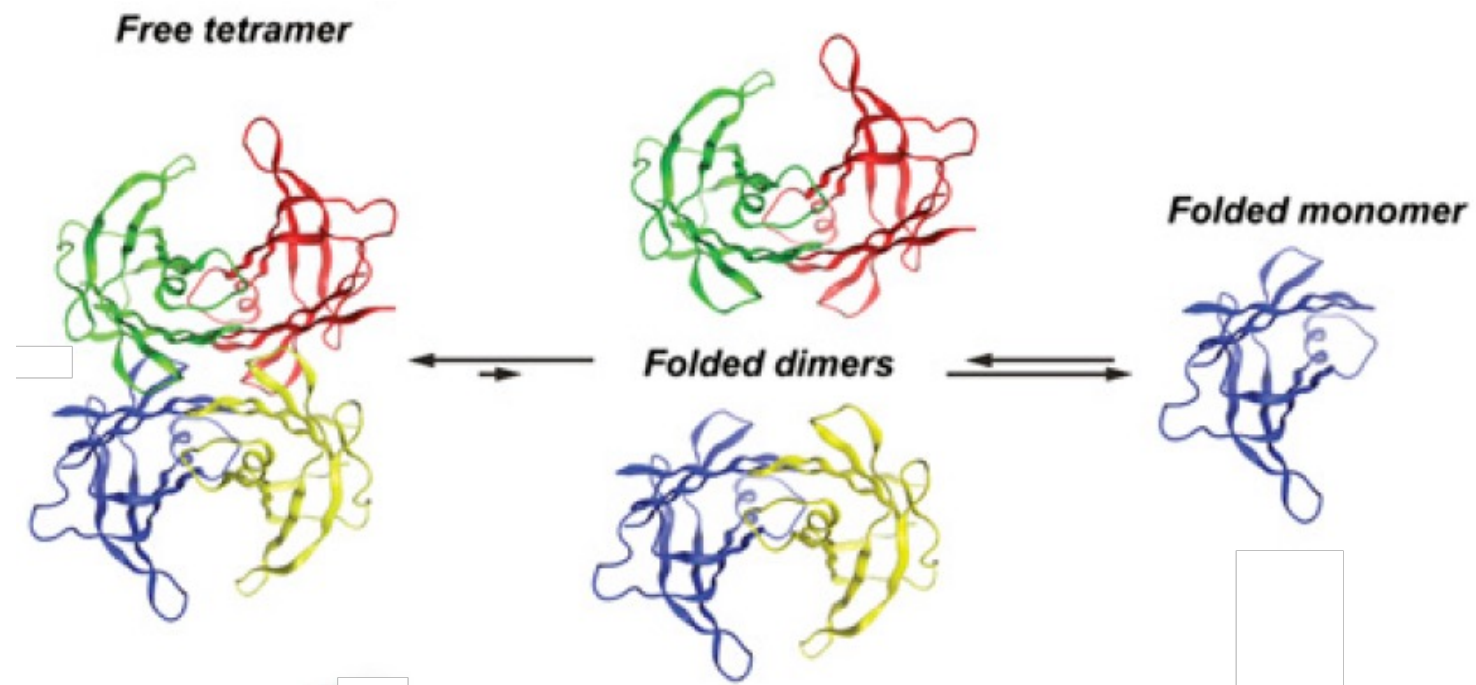
Pr Olivier LAIREZ - CHU de Toulouse

FORMATION ET MALFORMATION PROTÉIQUE

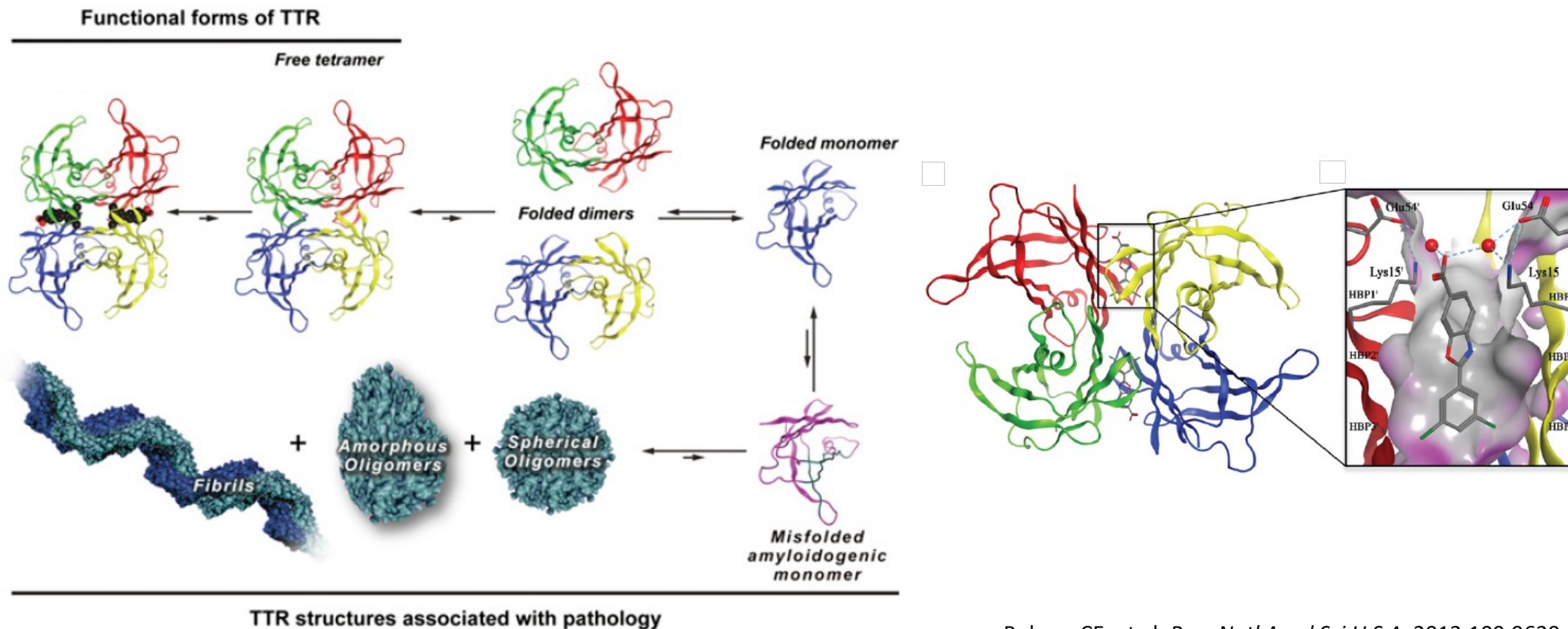


LA TRANSTHYRÉTINE (TTR)

Transporteur de la thyroxine (T4)
Complexe avec le Retinol Binding Protein
pour le transport du Retinol (vitamine A)



LES STABILISATEURS DE LA TTR



DIFLUNISAL

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Liaison au site de liaison de la T4

Dose efficace : 250 mg 2 fois par jour (*per os*)



Dysfonction rénale, saignements gastro-intestinaux, hypertension artérielle, rétention hydro-sodée

TAFAMIDIS

Dérivé benzoxazole sans effet anti-inflammatoire non stéroïdien

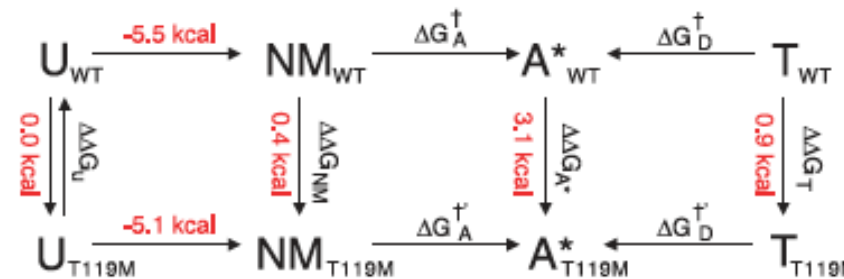
Liaison au site de liaison de la T4

Dosse efficace : 80 mg par jour (*per os*) – 61 mg par jour (bio-équivalent)

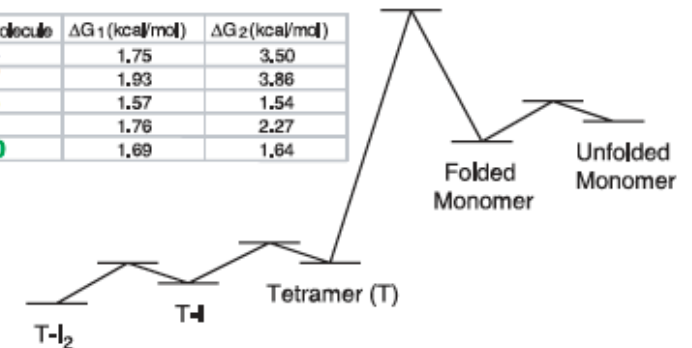
Griffin JM, et al. *Circulation Research*. 2021;128:1554–1575

Prevention of Transthyretin Amyloid Disease by Changing Protein Misfolding Energetics

Per Hammarström,* R. Luke Wiseman,* Evan T. Powers,
Jeffery W. Kelly†



Small Molecule	ΔG_1 (kcal/mol)	ΔG_2 (kcal/mol)
6	1.75	3.50
7	1.93	3.86
8	1.57	1.54
9	1.76	2.27
10	1.69	1.64



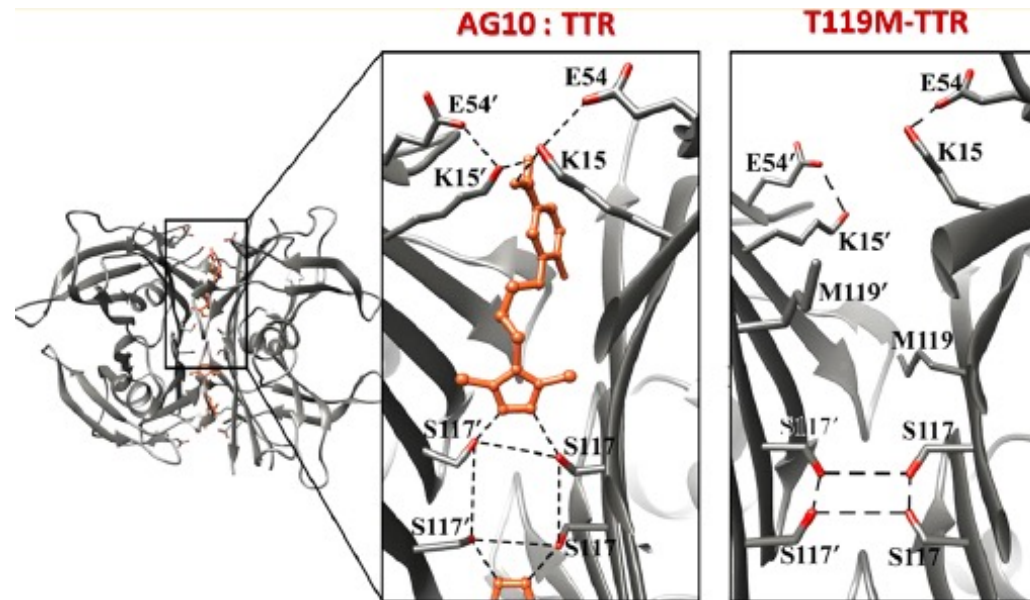
Le variant Thr119Met améliore la stabilité de la TTR en ralentissant la dissociation des dimères (en présence du variant pathogène Val30Met)

ACORAMIDIS (AG10)

Petite molécule de synthèse

Liaison sélective à la TTR en mimant les propriétés du variant Thr119Met via des liaisons hydrogènes entre les résidus sérine en position 117 de chaque monomère

Dose efficace : 800 mg 2 fois par jour (*per os*)



TOLCAPONE

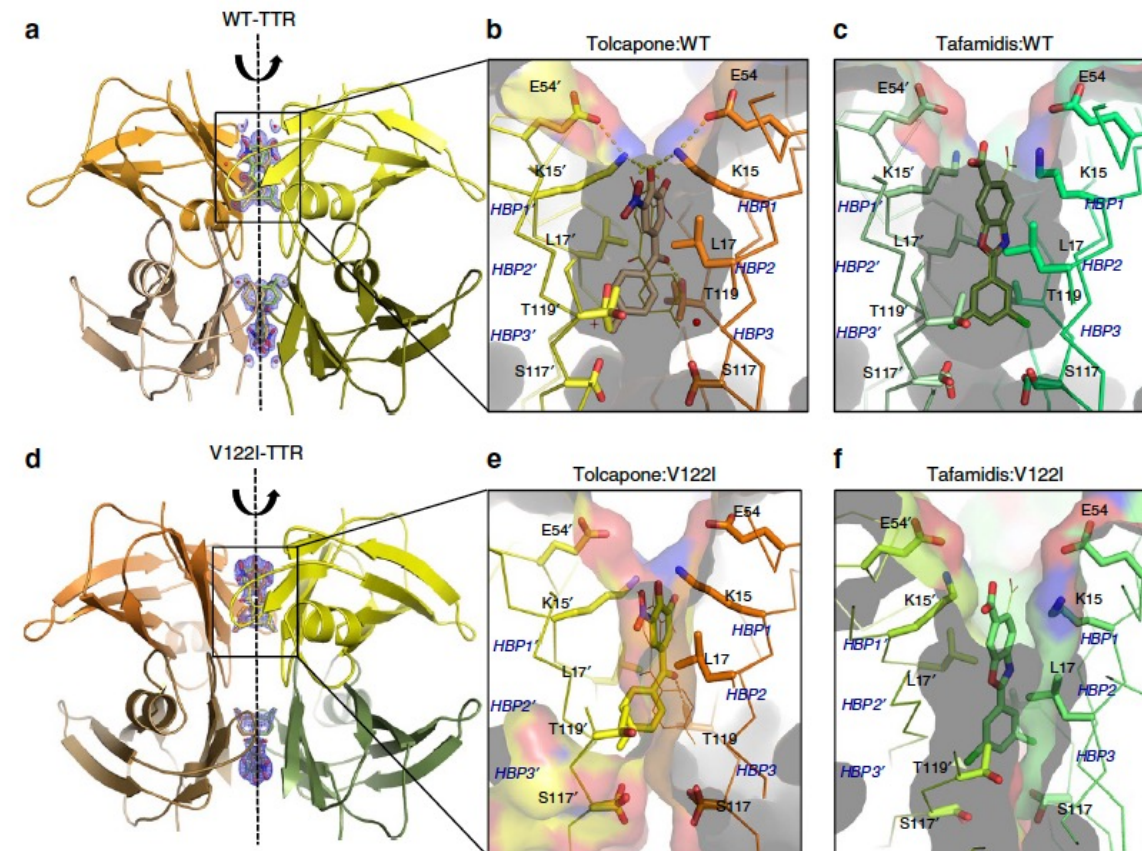
Inhibiteur de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) – traitement de la maladie de Parkinson

Haute affinité pour le site de liaison de la T4

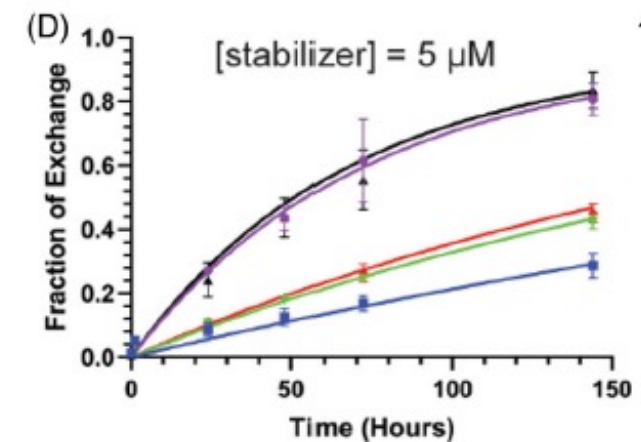
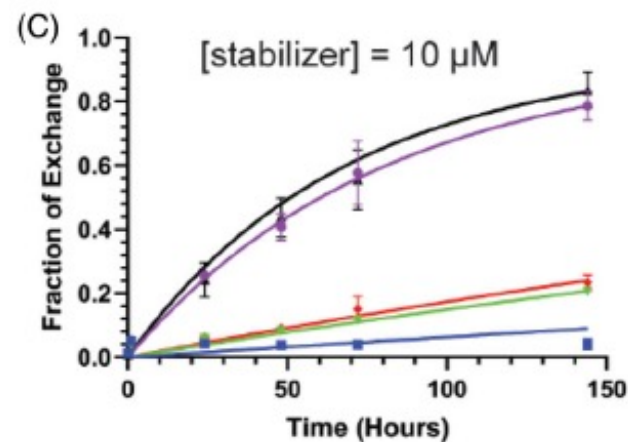
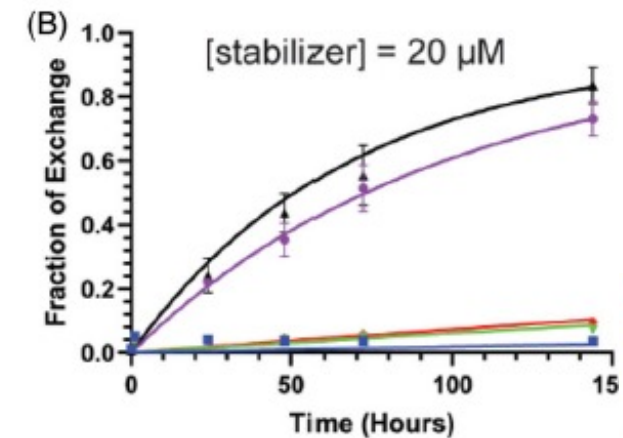
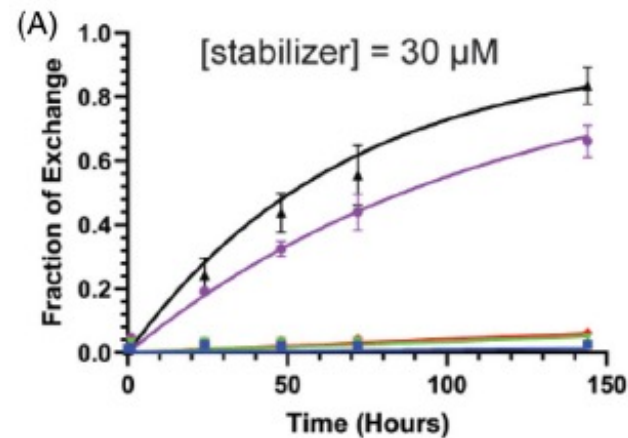
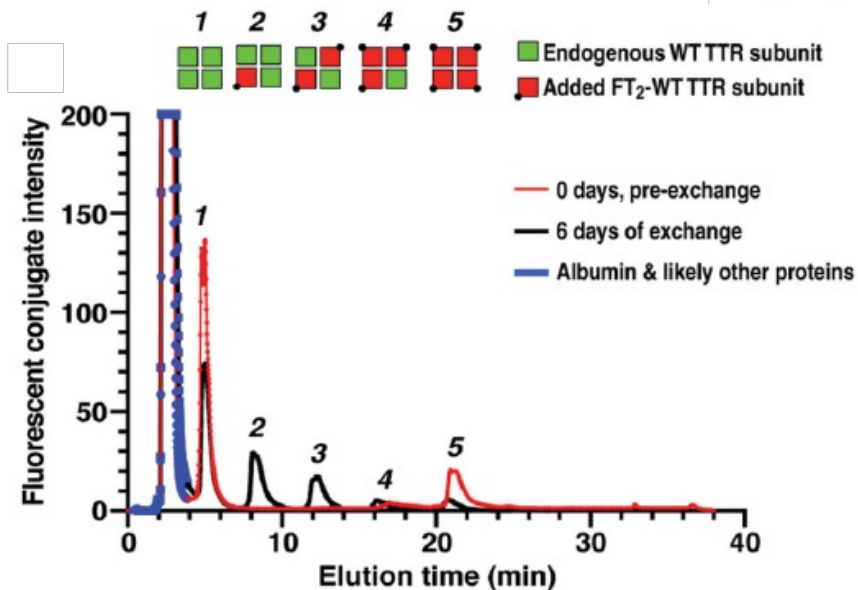
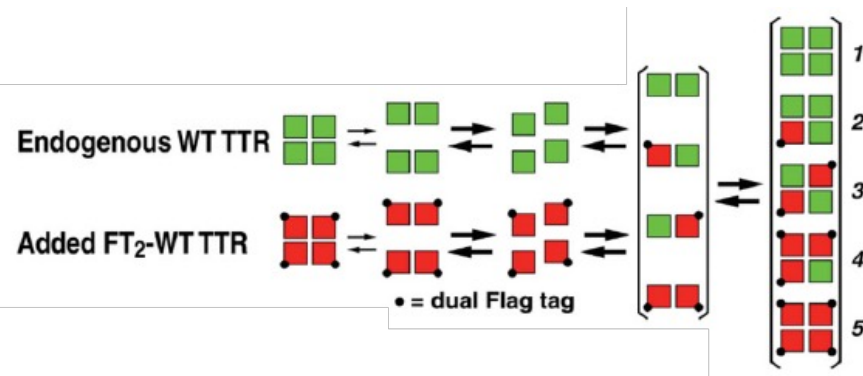
Dose efficace : non connue (demi-vie courte)



Insuffisance hépatique aiguë



PERFORMANCE DES STABILISATEURS DE LA TTR

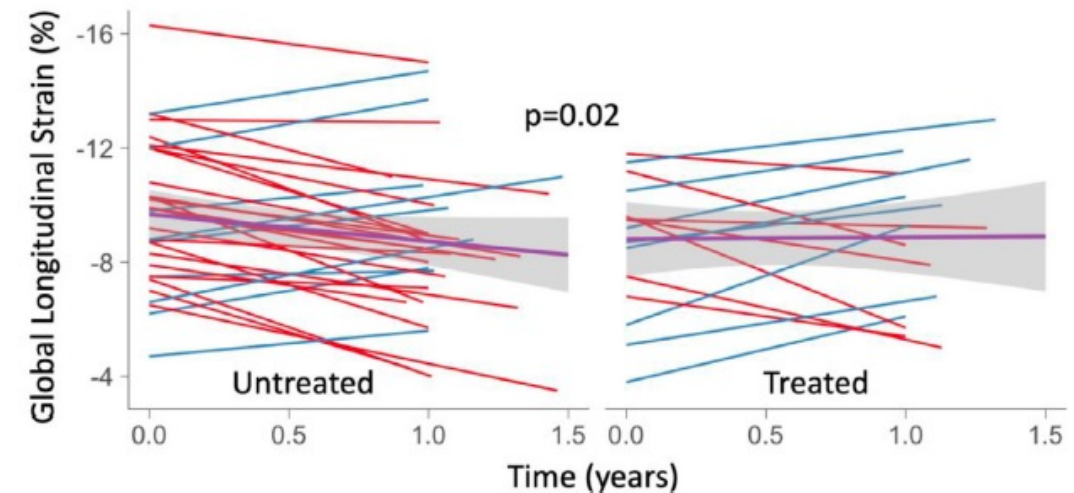
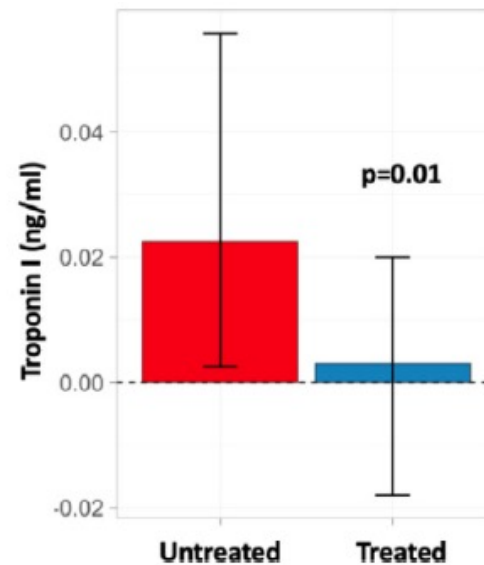
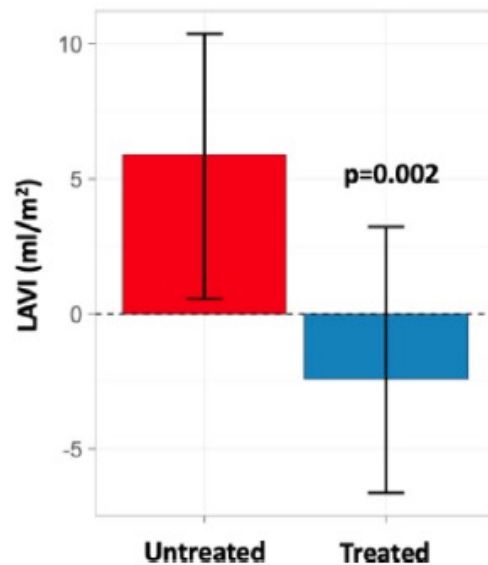
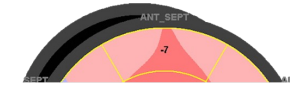


- ◆ Tafamidis
- AG10
- ▼ Tolcapone
- Diflunisal
- ▲ Control (DMSO)

DONNÉES CLINIQUES : *DIFLUNISAL*

Stabilization of Cardiac Function With Diflunisal in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis

81 patients ATTR-CM, 250 mg x 2/jour, suivi 12 mois

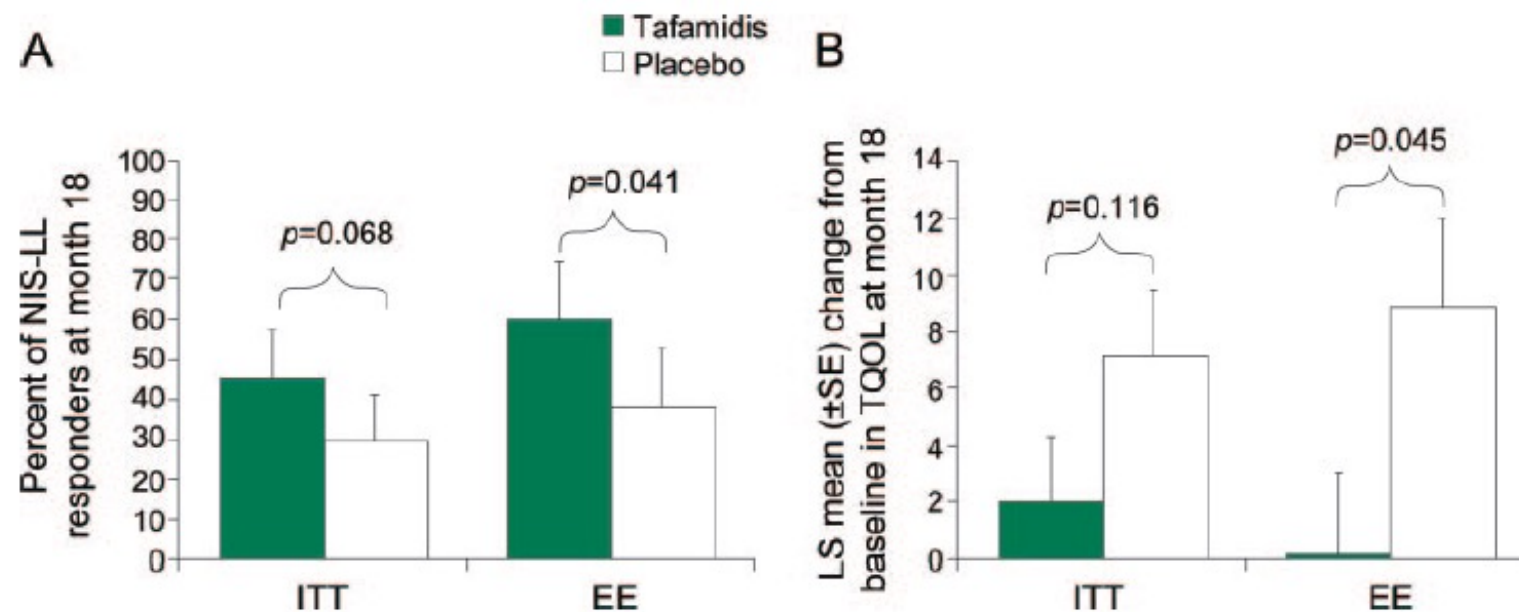


DONNÉES CLINIQUES : **TAFAMIDIS**

Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy

A randomized, controlled trial

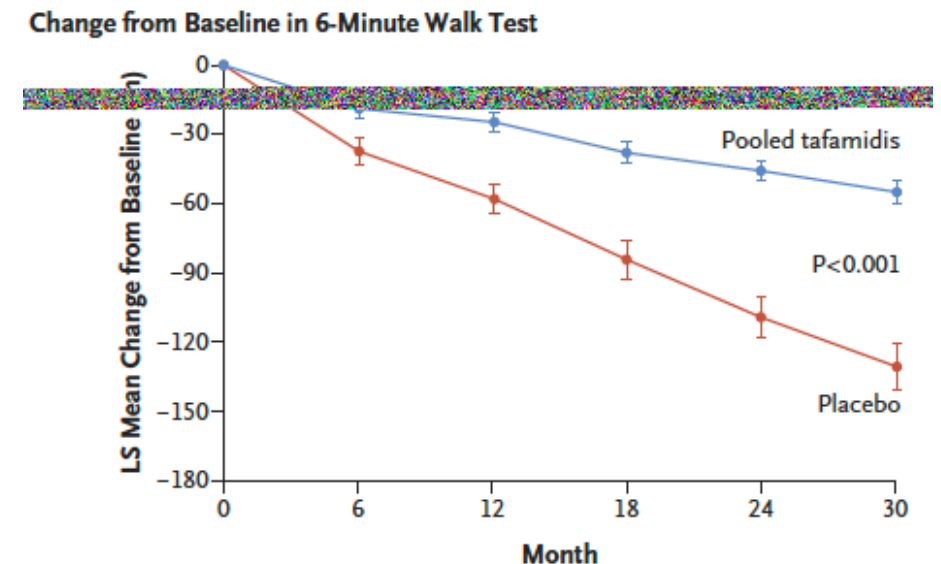
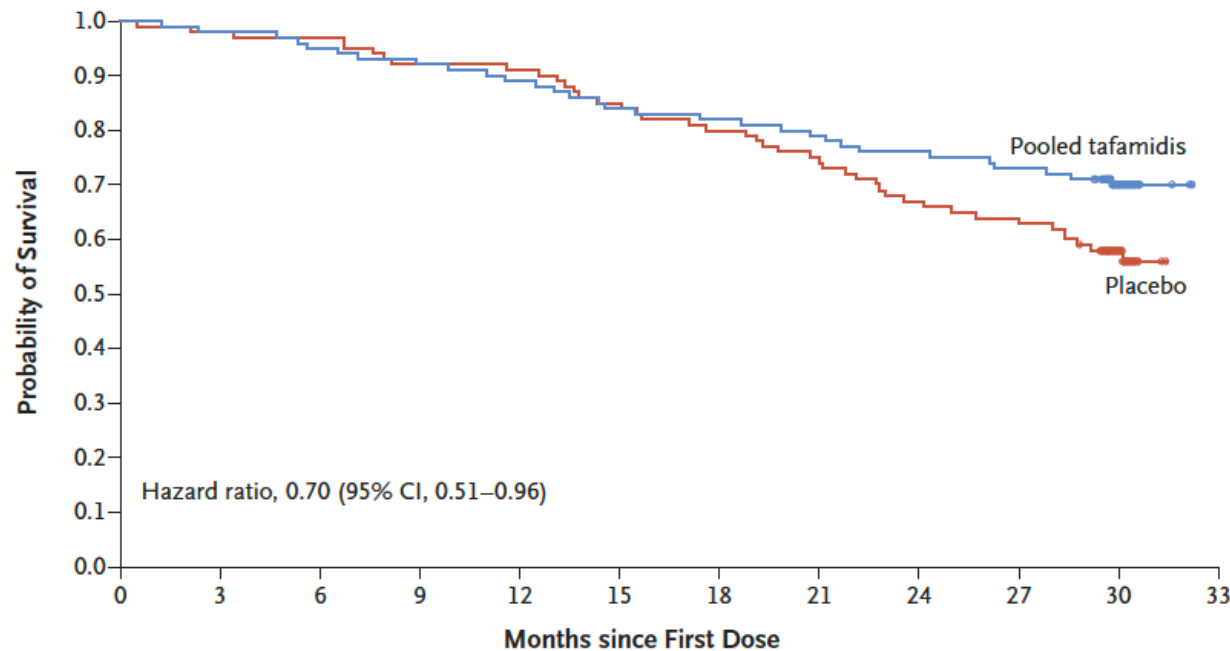
128 patients ATTR-PN (V30M), 20 mg x 1/jour, suivi 18 mois



DONNÉES CLINIQUES : *TAFAMIDIS*

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

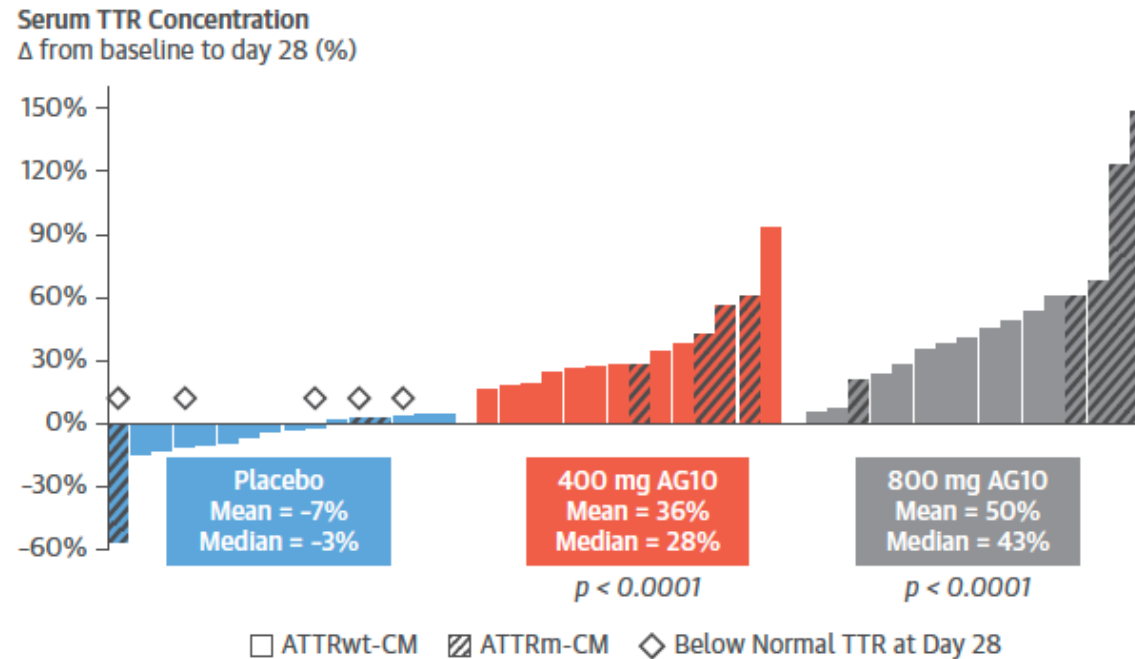
441 patients ATTR-CM, 20/80 mg x 1/jour, suivi 30 mois



DONNÉES CLINIQUES : *ACORAMIDIS*

Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

49 patients ATTR-CM, 400/800 mg x 2/jour, suivi 28 jours



DONNÉES CLINIQUES : *ACORAMIDIS*

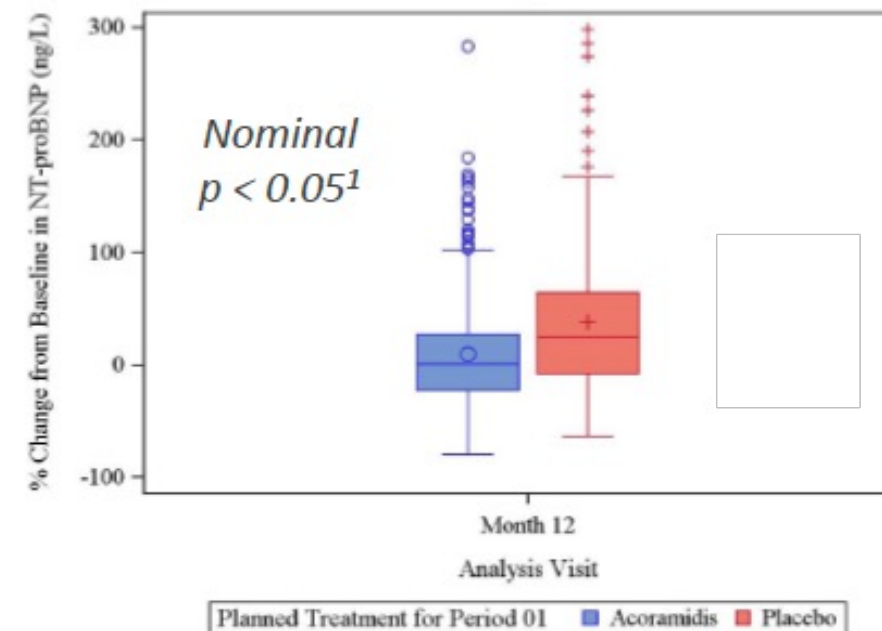
ATTRibute-CM Part A topline results

510 patients ATTR-CM, 800 mg x 2/jour, suivi 30 mois

Primary endpoint	p-value
Change from baseline in 6MWD	0.76

Observed change from baseline in 6MWD at Month 12

	Mean (SD)	Median
Acoramidis	-9.28m (62.7)	-4.83m
Placebo	-7.04m (59.7)	-6.25m



PHYSIOPATHOLOGIE DES STABILISATEURS DE LA TTR : CONCLUSION

Plusieurs molécules avec des **effets primaires** (**stabilisation de la transthyrétine**) et secondaires différents.

Une molécule (**Tafamidis**) avec une autorisation de mise sur le marché en Europe dans les PN et les CM.

Quel avenir pour les **combinaisons** avec les **autres traitements** de l'amylose?