

Traitement médicamenteux de la CMH

Dr Delphine BAUDOUY
Cardiologie - CHU de Nice
6 Janvier 2026

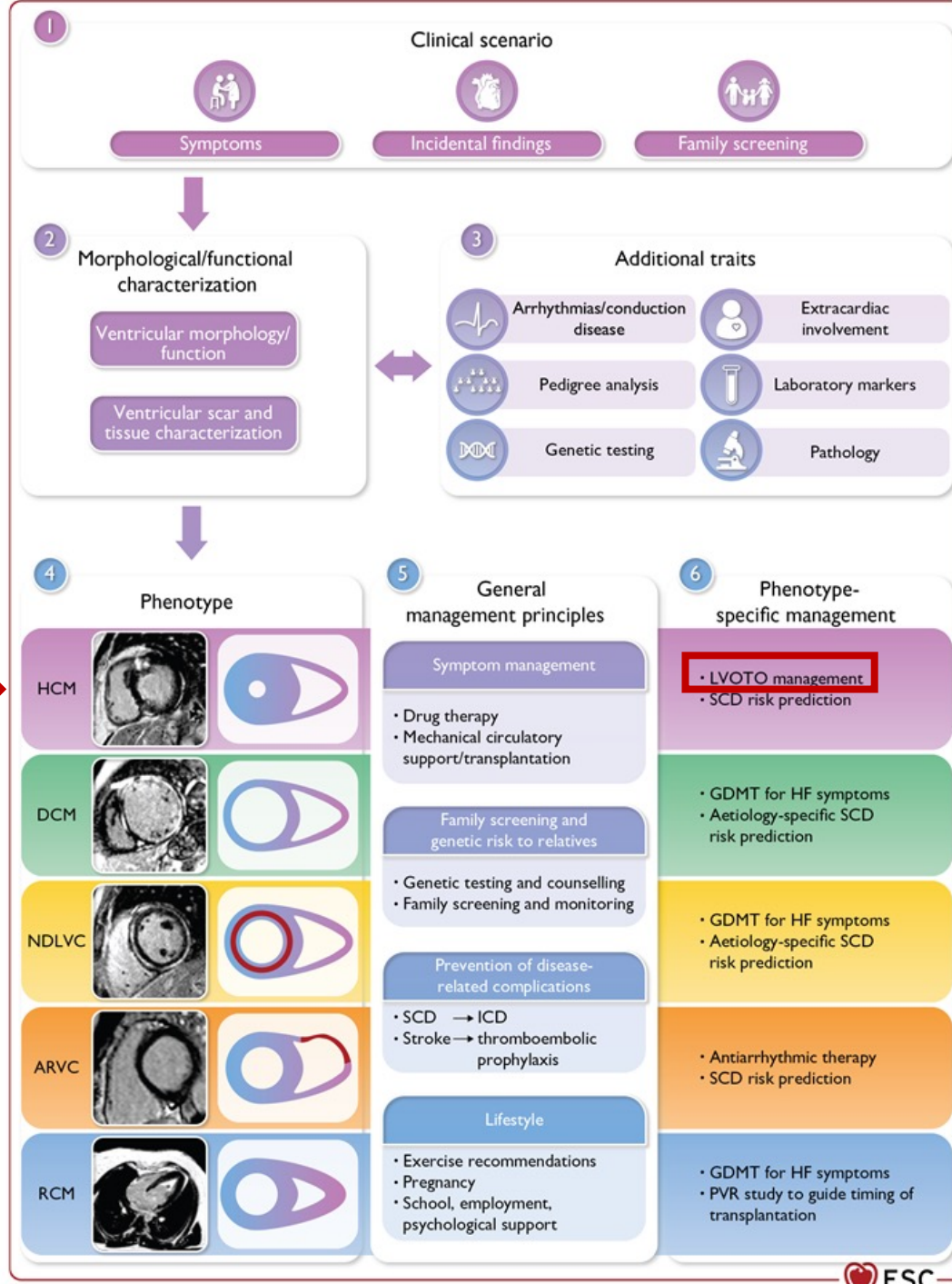
Liens d'intérêt

- Aucun avec cette présentation

Généralités sur la CMH

- Fréquente : prévalence 1/500 adulte (0,03% chez enfants)
- Diagnostic : éliminer HVG induite par conditions de charge (HTA, RAo) et phénocopies
 - Épaisseur pariétale ≥ 15 mm (13 mm apparentés, plus faible pour phénocopies, formes parfois très focales)
 - Obstruction (labile, 30% au repos, provoquée jusqu'à 2/3 des formes sarcomériques, pièges échos)
- Importance de la caractérisation du phénotype (atcd familiaux, clinique, anomalies extra-cardiaques, rythme / conduction, biomarqueurs, génétique, imagerie)
- Importance de l'étiologie (traitement spécifique, dépistage familial, upgrader génétique 30-60% rendement)
- Imagerie :
 - Morphologie ventriculaire (hypertrophie, dilatation) et fonction ventriculaire (systolique et diastolique), caractérisation tissulaire (IRM), VG et VD
 - Fibrose ventriculaire (70% des formes sarcomériques à l'IRM)
- Prise en charge : multidisciplinaire et approche multimodale dans centre expert

Recommandations ESC 2023



Cardiomyopathy specialists

- Cardiologist with cardiomyopathy expertise
- Paediatric cardiologist with cardiomyopathy expertise
- Specialist nurse
- Cardiac genetic counsellor

Patient support

- Family/carer(s)
- Psychologist
- Patient associations

Other related cardiology experts

- Heart failure team
- Arrhythmia team
- Cardiac imaging team
- Interventional cardiologist team
- Cardiologist with expertise in sports cardiology

Other related specialties^a

- Geneticist
- Pathologist
- Other: cardiac surgeon, primary care physician, paediatrician, internist, nephrologist, neurologist, dermatologist, endocrinologist, ophthalmologist, pharmacist, rheumatologist, etc.

Objectifs de la prise en charge

- Évaluation et prévention de la MS
- Contrôle des symptômes et amélioration de la capacité fonctionnelle
- Prévention de la progression de la maladie
- **Prise en charge des complications +++ :** obstruction intra-VG symptomatique, FA, insuffisance cardiaque, MS (TDRV)

→ **3 axes d'intervention :**

- **Traitement médicamenteux : symptômes, complications**
- Thérapies de réduction septale : symptômes (échec des médicaments)
- DAI : prévention du risque de MS (HCM-Risk SCD)

Obstruction intra-ventriculaire gauche

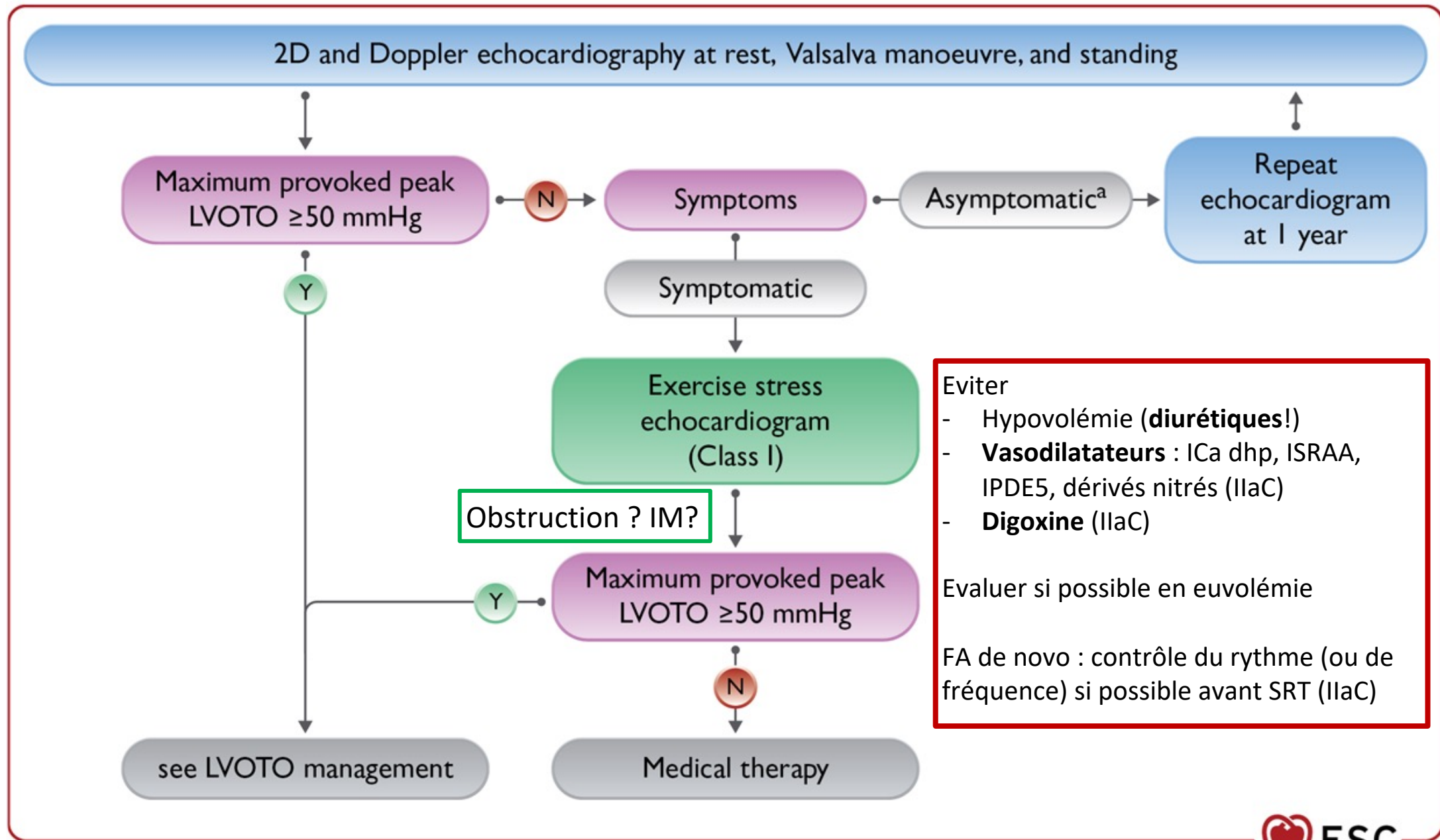
- **Mesure difficile :**

- Au repos puis test de provocation (Valsalva > 10 secondes, mini-effort (5 à 10 squats to stand), écho d'effort), sensibiliser en post-prandial
- Position : (couché), demi-assis et debout
- Dg différentiels : fuite mitrale (SAM), obstructions étagées (membrane, RAo), conditions de charge (hypovolémie)
- Gradient intra-VG = Gradient OG-VG + POG (15) – PAS (Abbasi et al, JASE 2024)

- **Diagnostic ≥ 30 mmHG mais sévère (à traiter) ≥ 50 mmHG**

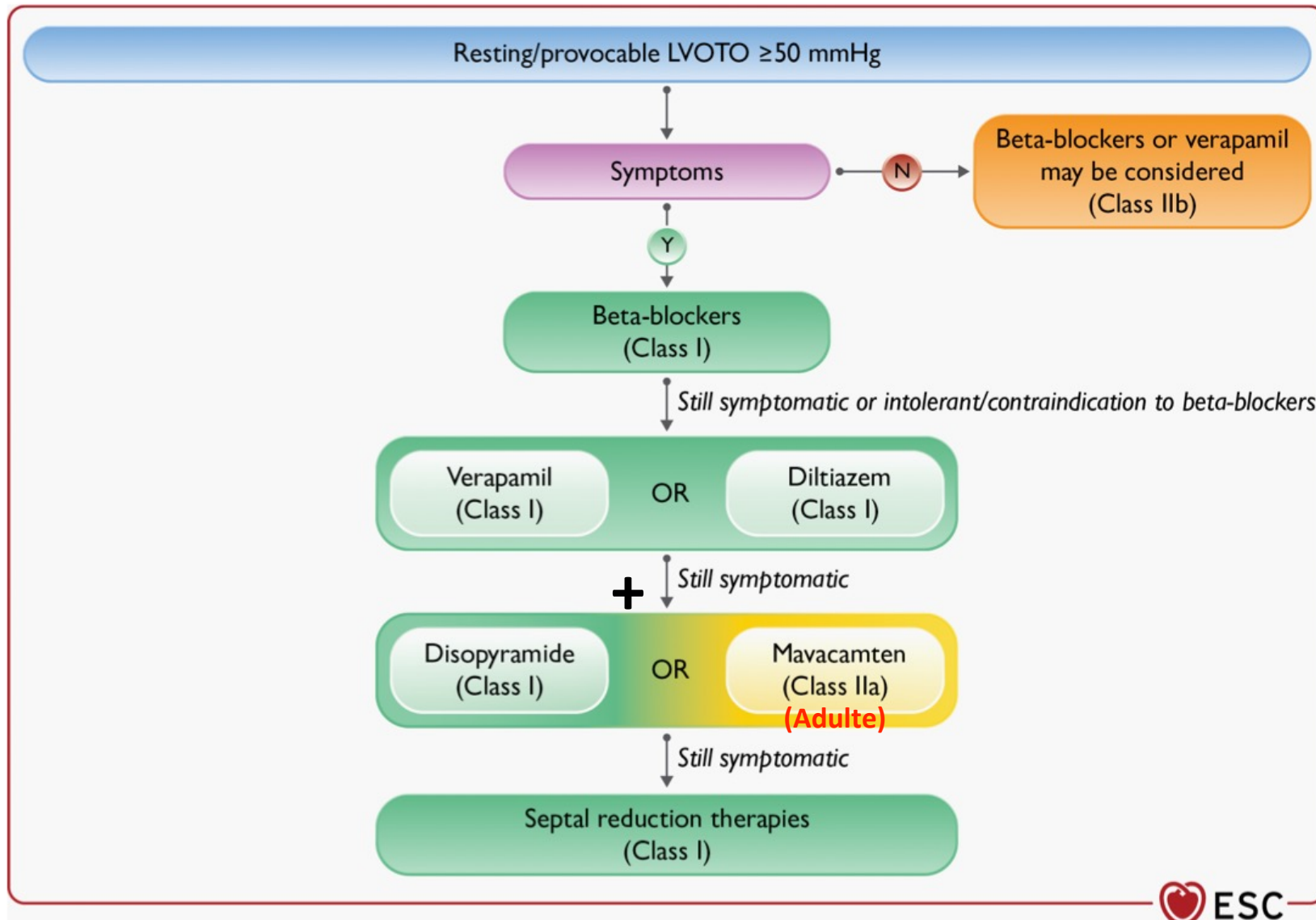
- Autres anomalies associées non spécifiques :

- Valve et appareil sous-valvulaire mitral : hypertrophie des piliers, malposition apicale des piliers, insertion des piliers directe sur le FMA, élongation des cordages, prolapsus mitral, épaississements et élongation des feuillets mitraux,
- Cryptes myocardiques, HVD,
- Degré de SAM, angulation aorto-septale



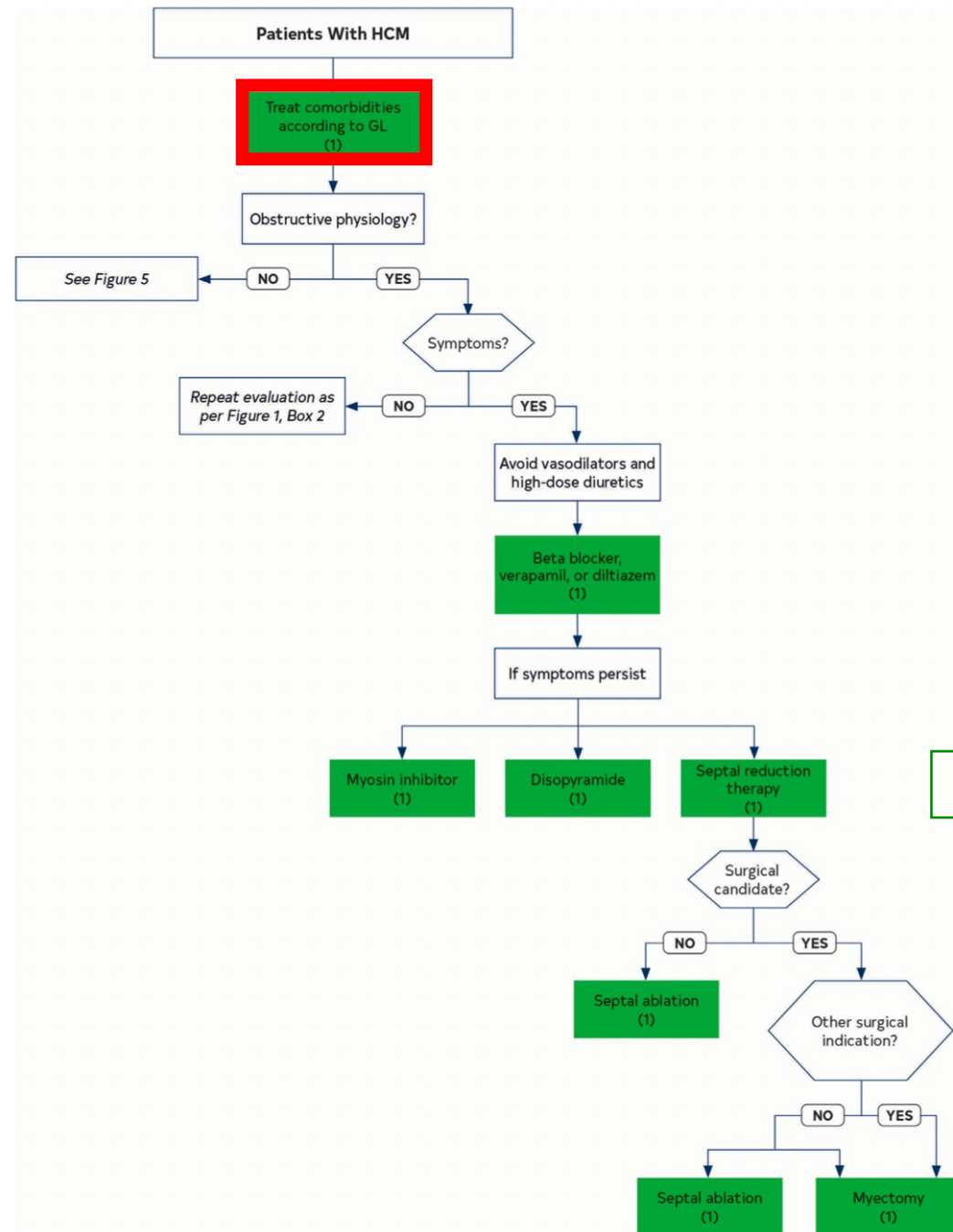
Prise en charge de l'obstruction sous-aortique

SYMPTOMATIQUE



Myomectomie ssi chir associée, centre expert

FIGURE 4 Management of Symptoms in Patients With HCM



! Tous au même niveau de preuve

Beta-bloquants **non vasodilatateurs**

- **Première ligne (I B)**
- Bradycardie et inotropisme négatif : diminution symptomatologie
 - Amélioration remplissage ventriculaire donc de la fonction diastolique
 - Diminution obstruction (grade I B) et risque d'arythmie ventriculaire
- Molécules : dose maximale tolérée
 - Nadolol (Corgard®) 80 mg 1 à 4 cp/j
 - Propranolol (Avlocardyl®) 40 mg 3 à 4 cp/j
 - Pindolol (Visken®) 15 mg (maxi 4/j)
 - ~~Sotalol (Sotalex®)~~
- Effets indésirables et contre-indications !

Inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques

- Indiqués si CI / intolérance au BBI (grade I B)
- Mode d'action : bradycardie → amélioration remplissage ventriculaire donc de la fonction diastolique et symptomatologie (angor++)
- Molécules : dose maximale tolérée
 - Verapamil (Isoptine®) LP 240 mg, faible vasodilatation !
 - Diltiazem (Tildiem®, Mono-Tildiem®, Bi-Tildiem® LP90 et LP120 mg)
- Etudes non randomisées, effet modéré

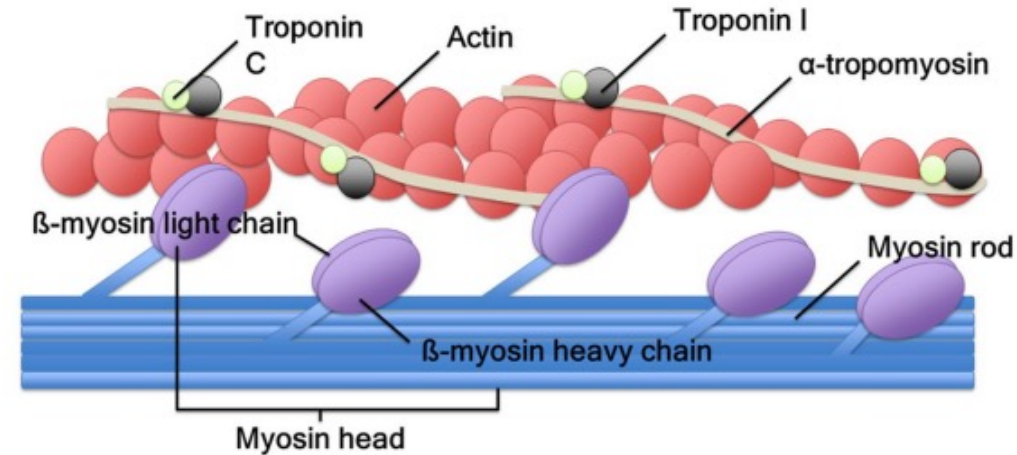
Disopyramide (Rythmodan®)

- En bithérapie si échec monoT (BBI ou ICa) (grade I B)
- Posologie (DMT) : 1 cp 250 mg LP x 2/j, 1 à 2 gélules de 100 mg x3/j
- Inotropisme négatif : amélioration symptômes, diminution gradient intra-VG
- Effets indésirables :
 - **pro-arythmogène** (allongement QT, à associer à ralentisseur du NAV),
 - **atropiniques** (dysurie, sécheresse buccale, constipation, hypotension, troubles de l'accommodation / diplopie), *digestifs*
- CI : BAV de haut degré / IC / SCA / QT > 500 ms, forme LP si IRéC / IHC, GAFA / RAU

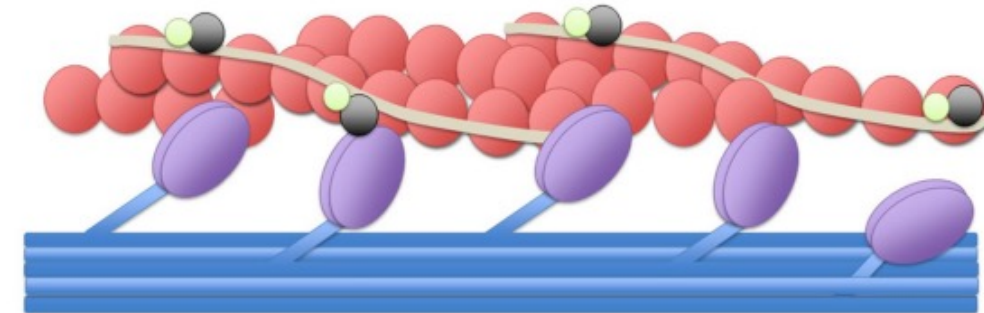
Physiopathologie de la CMH

- **CMH = état hypercontractile du sarcomère**
- Variants pathogènes CMH altèreraient l'état « super-relaxé » basal de la myosine (très faible activité ATP-ase donc faible affinité pour actine)
- CMH = moins de têtes de myosine repliées (OFF)
 - à Hyperactivation diastolique du sarcomère (ADP++, affinité au Ca^{2+})
 - à Déficit énergétique + stress oxydatif + hypertrophie
 - à Dysfonction diastolique + \nearrow consommation énergétique + hypercontractilité myocardique

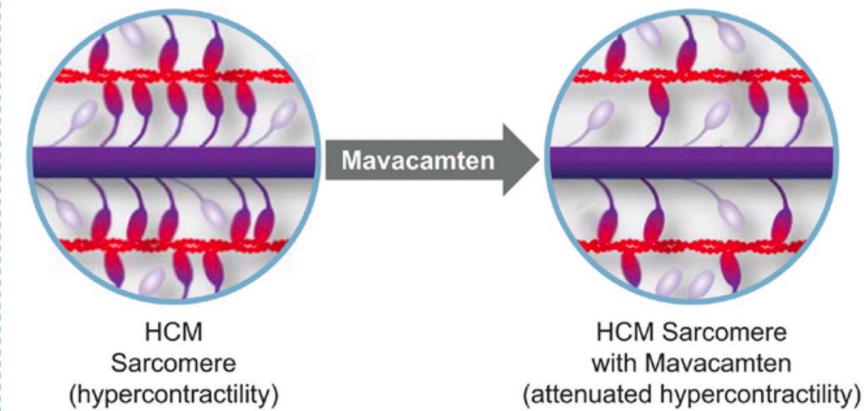
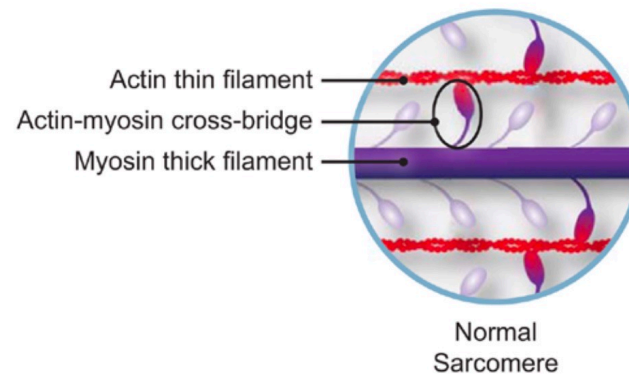
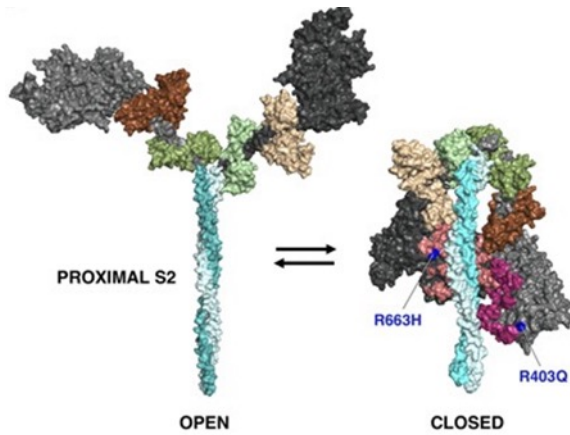
A. Normal Sarcomere



B. HCM sarcomere



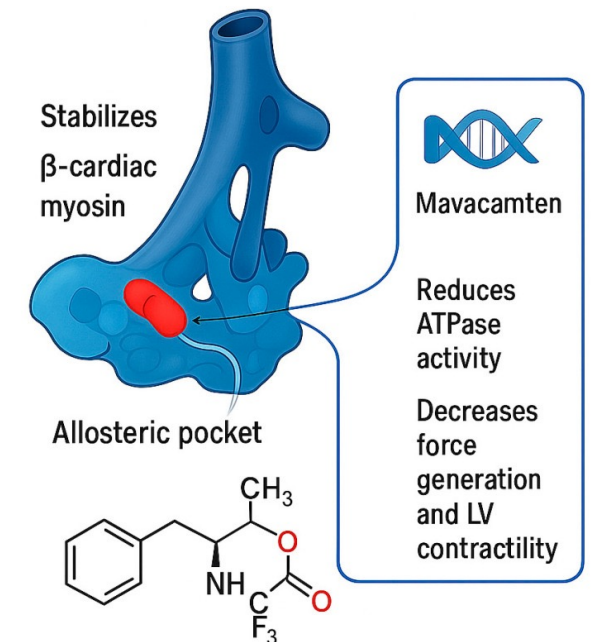
Mavacamten (Camzyos®)



- Nécessité thérapeutique
- Modulation sélective et réversible du sarcomère cardiaque :
 - Stabilisation β -myosine en forme « super-relaxée »
 - Inhibiteur de la β -myosine ATP-ase
 → inhibition des interactions actine-myosine

DONC \searrow contractilité myocardique, \searrow obstruction sous-aortique, \searrow consommation énergétique

- Modulation sarcomère sur long terme → remodelage inverse (amélioration fonction diastolique, \searrow MVG)



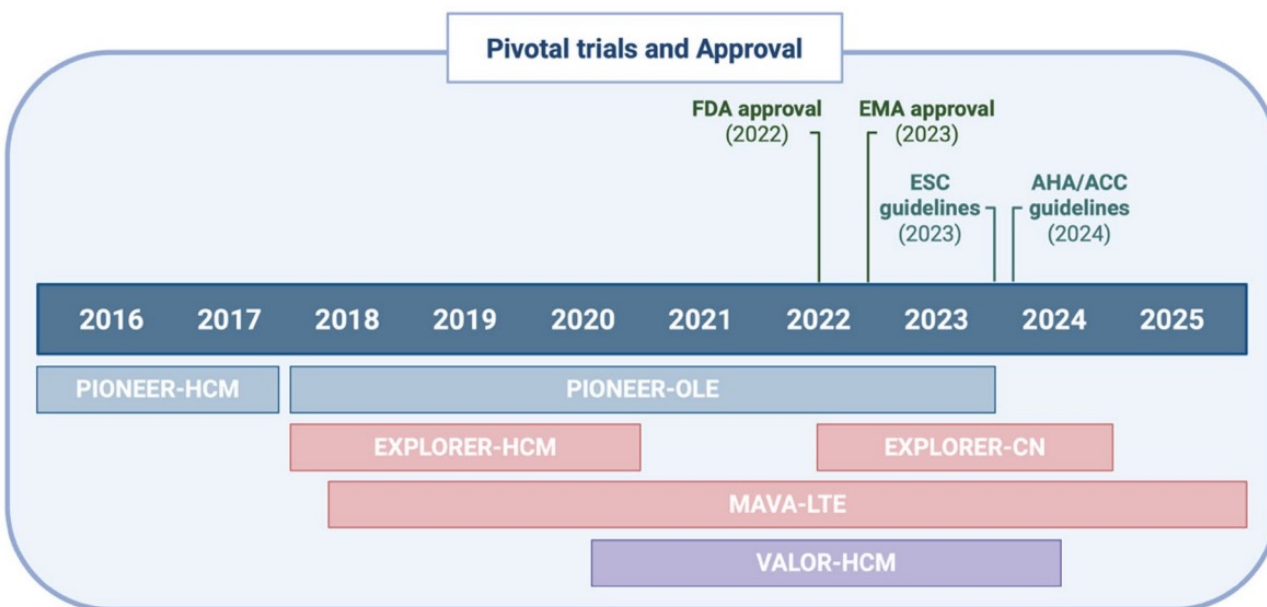
Programme de recherche clinique

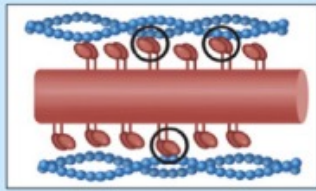
CMH

- Phase 2 : MAVERICK-HCM (+/-)
- Phase 3 : ODYSSEY-HCM (-)
- Extension : MAVA-LTE- MAVERICK

CMHO

- Phase 2 : PIONEER-HCM (+) OL, W12, n21
- Phase 3 :
 1. **EXPLORER-HCM** (+) W30, n 251
 2. VALOR-HCM (+), éligible SRT, W16 à W128
 3. HORIZON- HCM (+) OL, W30, Japon
 4. EXPLORER-CN (+) Chine
- Extension :
 - PIONEER-OLE (+) W180
 - **MAVA-LTE – EXPLORER (+)**





EXPLORER-HCM

Study characteristics

Population	NYHA II-III oHCM pts
Design	Double-blind placebo-controlled RCT
N. of patients	n=251

Efficacy

LVOT gradient*	Mava. : -47 ± 40 mmHg Placebo: -10 ± 30 mmHg
≥ 1 NYHA class reduction	Mava. : 65.0% Placebo: 31.1%
SRT guideline-eligible	NA

Safety

LVEF <50%	Mava. : 5.7% Placebo: 1.6%
Cardiac Failure	Mava. : 1.6% Placebo: 2.3%
AF/flutter	Mava. : 6.5% Placebo: 7%

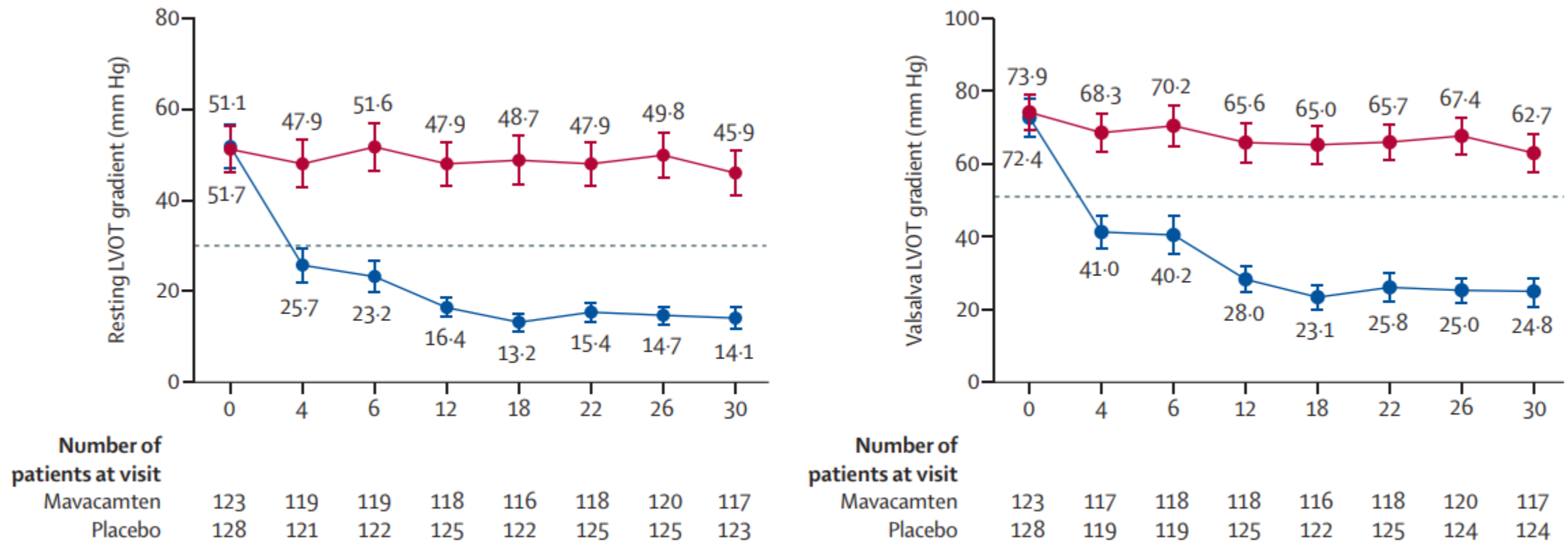
EXPLORER-HCM (2018-2019)

- Gradient sous-aortique ≥ 50 mmHG, NYHA II-III, FEVG $\geq 55\%$
- 92% sous BBI > ICa, 58 ans, II>III
- RCT durant **30 semaines** :
 - Mava 5 mg (titration à S8 et S14 selon FEVG et gradient CCVG) , n=123
 - vs placebo, n=128
- **CPJ composite**
 - pic VO2 + 1,5 mL/kg/min ET -1 NYHA,
 - ou pic VO2 +3 mL/mkg/min sans aggravation NYHA
- CSJ : gradient sous-aortique post-effort, KCCQ, pic VO2, amélioration NYHA

EXPLORER-HCM : CJ tous positifs à S30 !

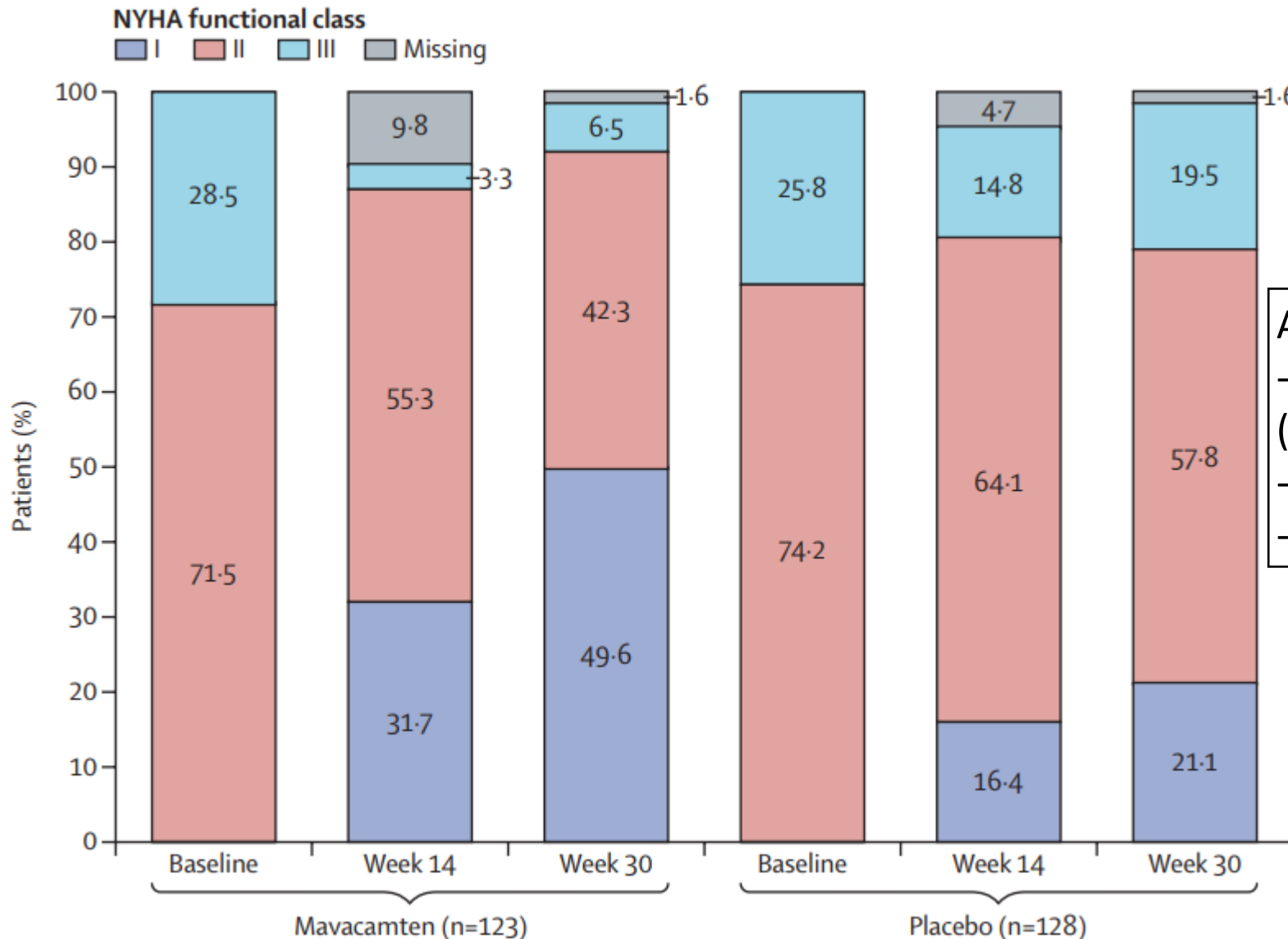
- **CPJ** atteint chez **2X plus** de patients sous traitement (37% vs 17%, $p=0,0005$)
- CSJ :
 1. Augmentation pic VO2 +1,4 mL/kg/min ($p=0,0006$),
 2. Amélioration score de QOL (KCCQ-CSS +9,1)
 3. Diminution biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine)
 4. Diminution des gradients intra-VG (repos, Valsalva, effort)
 5. Amélioration NYHA

EXPLORER-HCM : Diminution de l'obstruction sous-aortique



- Diminution X4 du gradient maximal post-effort sous ttt -47 mmHg (vs -10 mmHg)

EXPLORER-HCM : Amélioration capacité fonctionnelle / SF



A S30 :

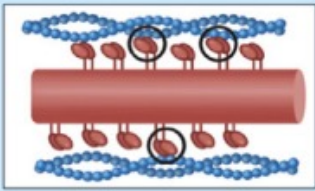
- **Amélioration ≥ 1 classe NYHA X2**
(65% vs 31% des patients, $p < 0,0001$)
- **50%** (vs 21%) patients **NYHA I** (asymptos)
- 26% (vs 9%) patients NYHA III \rightarrow I

Tolérance : EXPLORER–HCM

- 97% patients ont terminé l'étude, dont 3 arrêts pour événement indésirable (1 FA et 1 syncope sous ttt, 1 MS sous placebo)
- 5 patients avec interruption transitoire pour FEVG < 50 % : 3 MAVA vs 2 placebo
- **NNT = 5,2 vs NNH = 141 (FDA)**
- **Sécurité idem dans les 2 groupes :**
 - 88 vs 79% avec ≥ 1 événement indésirable lié au ttt
 - SAEs 8% (10 pts) vs 9% (11 pts) soit 11 vs 20 SAEs (ttt vs placebo)
 - SAEs cardiaques : 4 dans chaque groupe (2 FA + 2 cardiopathie de stress vs 4 FA dont 1 IC)
 - **Majorité AE = grade faible**

Tolérance : MAVA-LTE-EXPLORER (W180, N=231)

- Diminution des événements indésirables **avec l'exposition au traitement**
- **Bonne tolérance** : 91,3 % patients restés dans l'étude
- Incidence AES liés au ttt = 174,6/100 pt-année dont 1,94 pour IC (N=14) et 4,5 pour FA (N=33, 14% des patients)
- **Diminution FEVG < 50% (toutes réversibles)** :
 - N=20 patients (75% restés sous ttt),
 - Non liés à CYP ou dose traitement
 - FEVG < 40% : 2,6% (n=6) ; **aucun FEVG < 30%**
- Interruption traitement : 4,3% pour surdosage MAVA (as per protocol) et 5,6% pour AEs
- **SAEs** : 117, dont **10 liés au ttt (3 IC, 5 diminution FEVG, 1 FA, 1 flutter atrial)**
- **5 décès non liés au ttt**
- **Principaux effets secondaires (RCP)** : Vertiges (17%), dyspnée (12%), diminution FEVG < 50% (5%), Syncope (5%)



VALOR-HCM

Study characteristics

Population

SRT guideline-eligible
oHCM patients

Design

Double-blind placebo-
controlled RCT

N. of patients

n=112

Efficacy

LVOT gradient*

Mava. : -39.1 ± 36.5 mmHg
Placebo: -1.8 ± 28.8 mmHg

≥1 NYHA class reduction

Mava. : 62.5%
Placebo: 21.4%

SRT guideline- eligible

Mava. : 14.3%
Placebo: 69.6%

Safety

LVEF <50%

Mava. : 3.6%
Placebo: 0%

Cardiac Failure

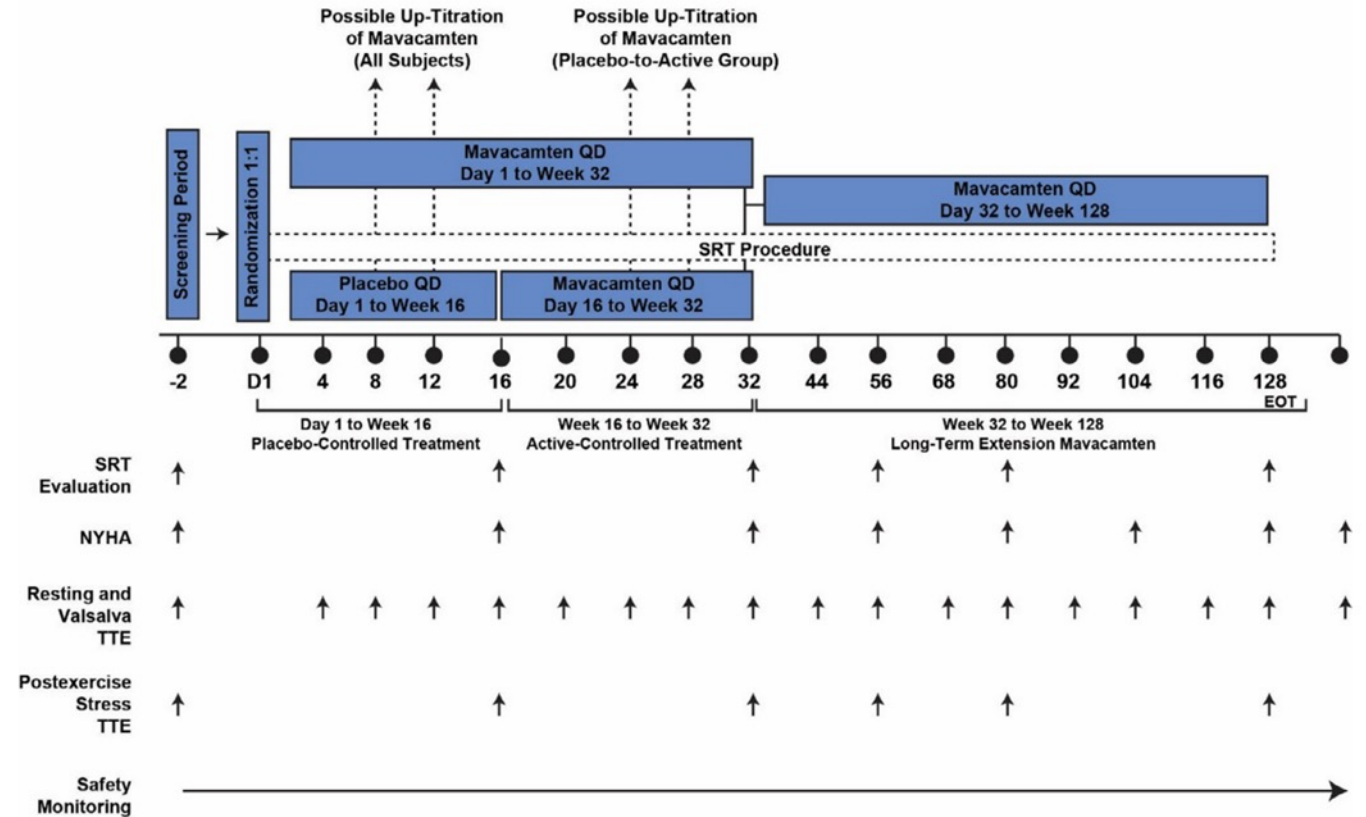
Mava. : 0%
Placebo: 0%

AF/flutter

Mava. : 3.6%
Placebo: 0%

VALOR-HCM

MYK-461-017: Study Schema



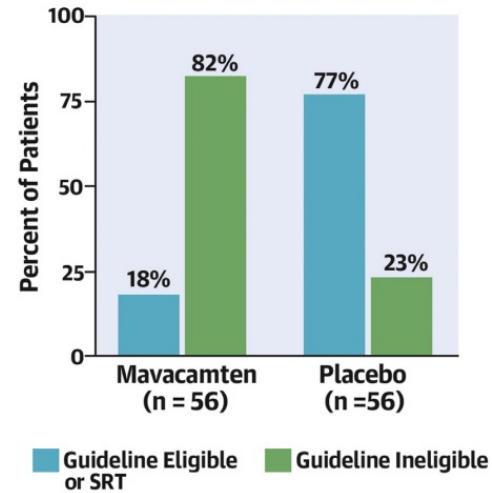
92% NYHA III-IV

CPJ = éligibilité à SRT

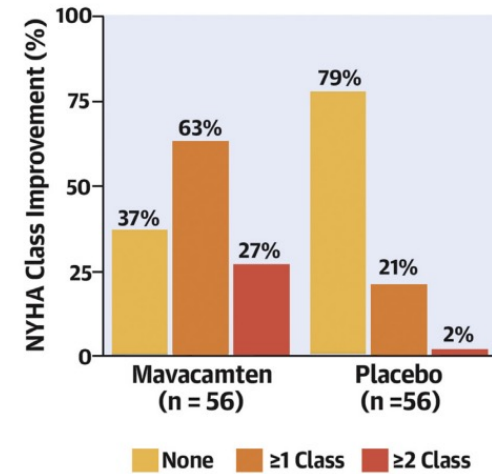
CSJ = gradient, biomarqueurs, QOL, classe NYHA

VALOR-HCM : à W16

Patients Who Underwent SRT or Remained Guideline Eligible for SRT

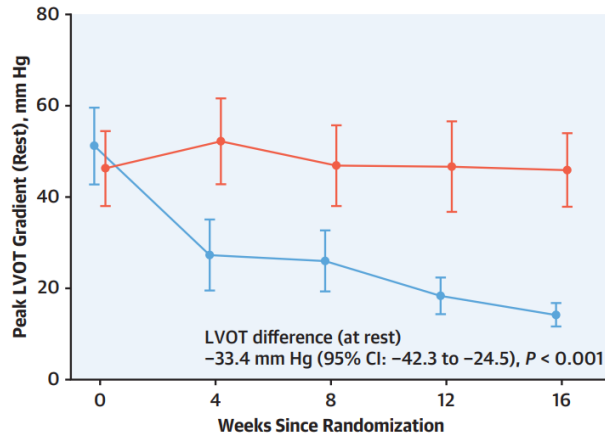


Patients Who Improved by 0, ≥1, or ≥2 NYHA Class

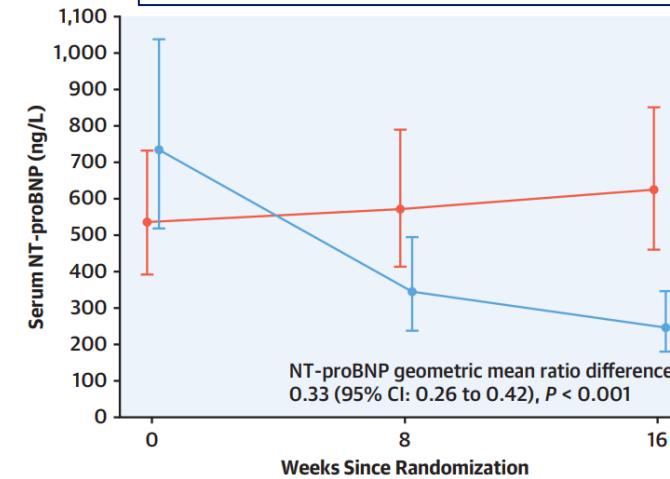
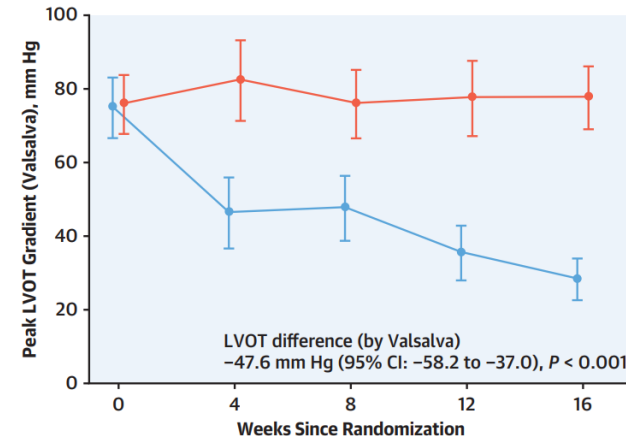


FEVG -4% vs placebo
2 arrêts transitoires pour FEVG < 50%
Pas de FEVG baissant < 30%, pas de décès

A



B



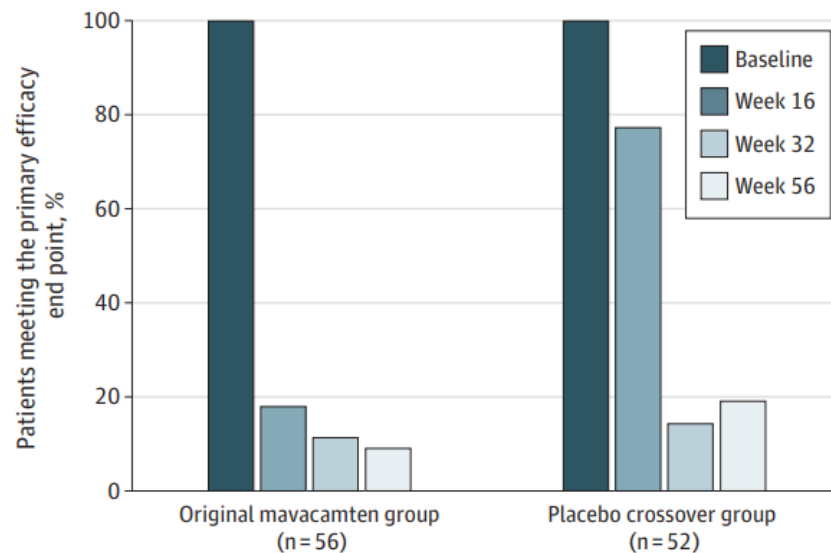
Gradient -39 (vs -1,8) mmHG, $p < 0,001$

VALOR-HCM : efficacité à W32 et W 56

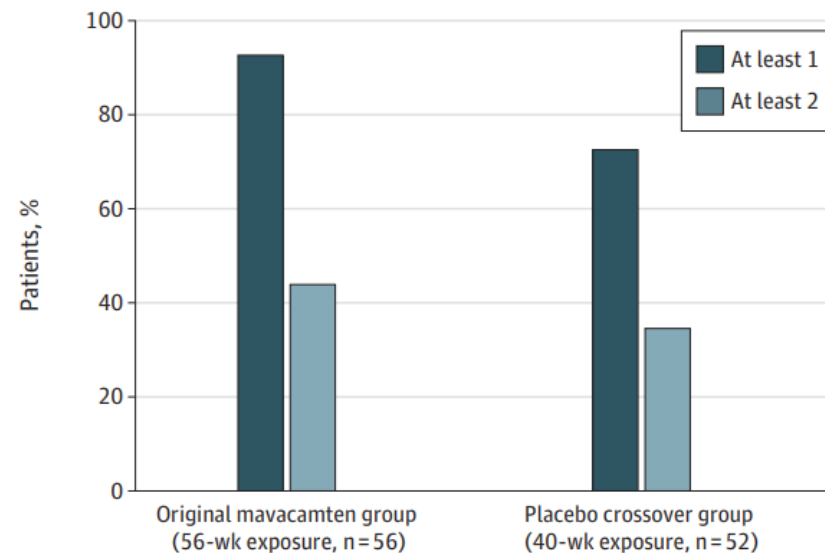
- W32 : 88% des 2 groupes « traitement » non éligibles à SRT, 95% choix de ne pas réaliser SRT mais poursuite dans étude

- W56

A SRT composite at baseline and weeks 16, 32, and 56

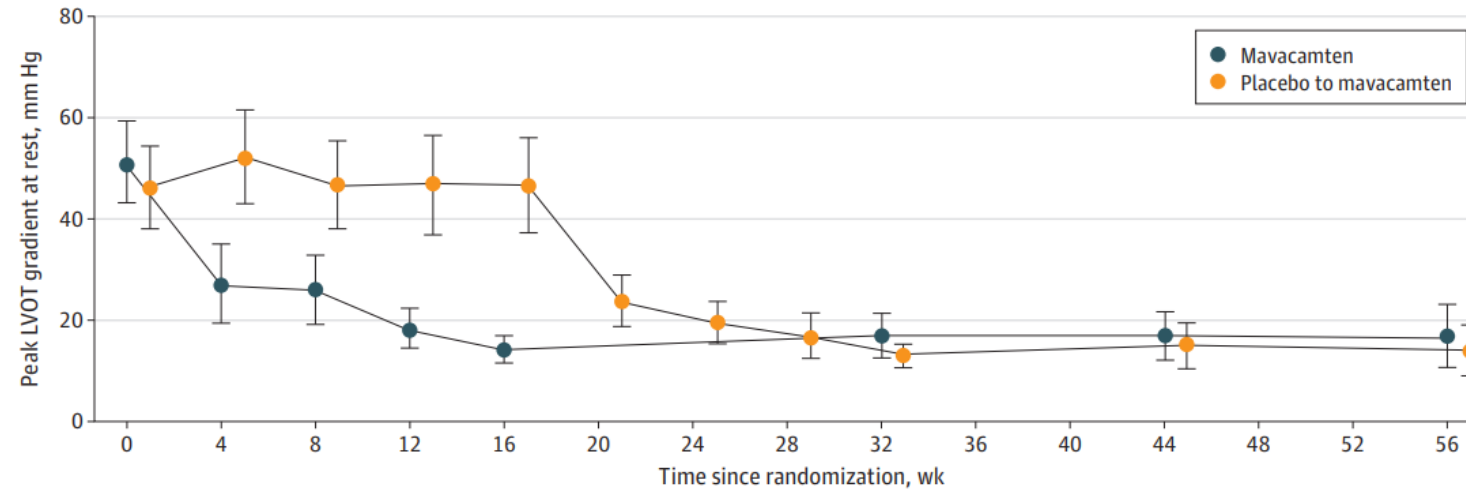


B Improvement in NYHA class



VALOR-HCM : efficacité à W56

C Peak left ventricular outflow tract gradient at rest

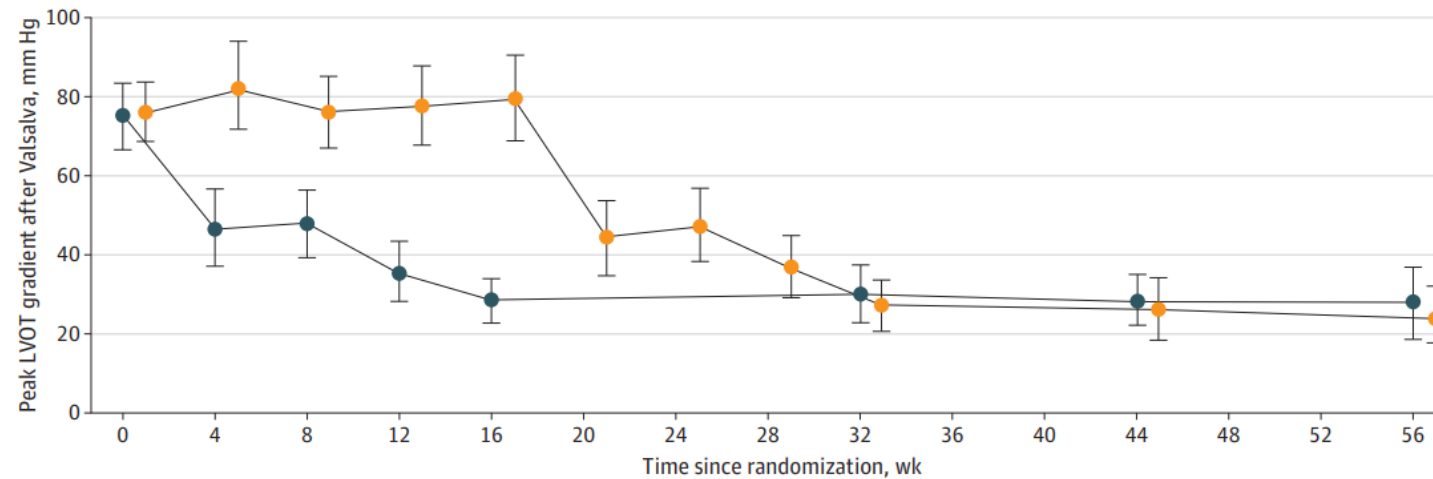


No. at risk

Placebo to mavacamten
Mavacamten

56	54	54	53	52	51	50	50	49		49	50
56	56	55	55	55				54		53	53

D Peak left ventricular outflow tract gradient after Valsalva maneuver

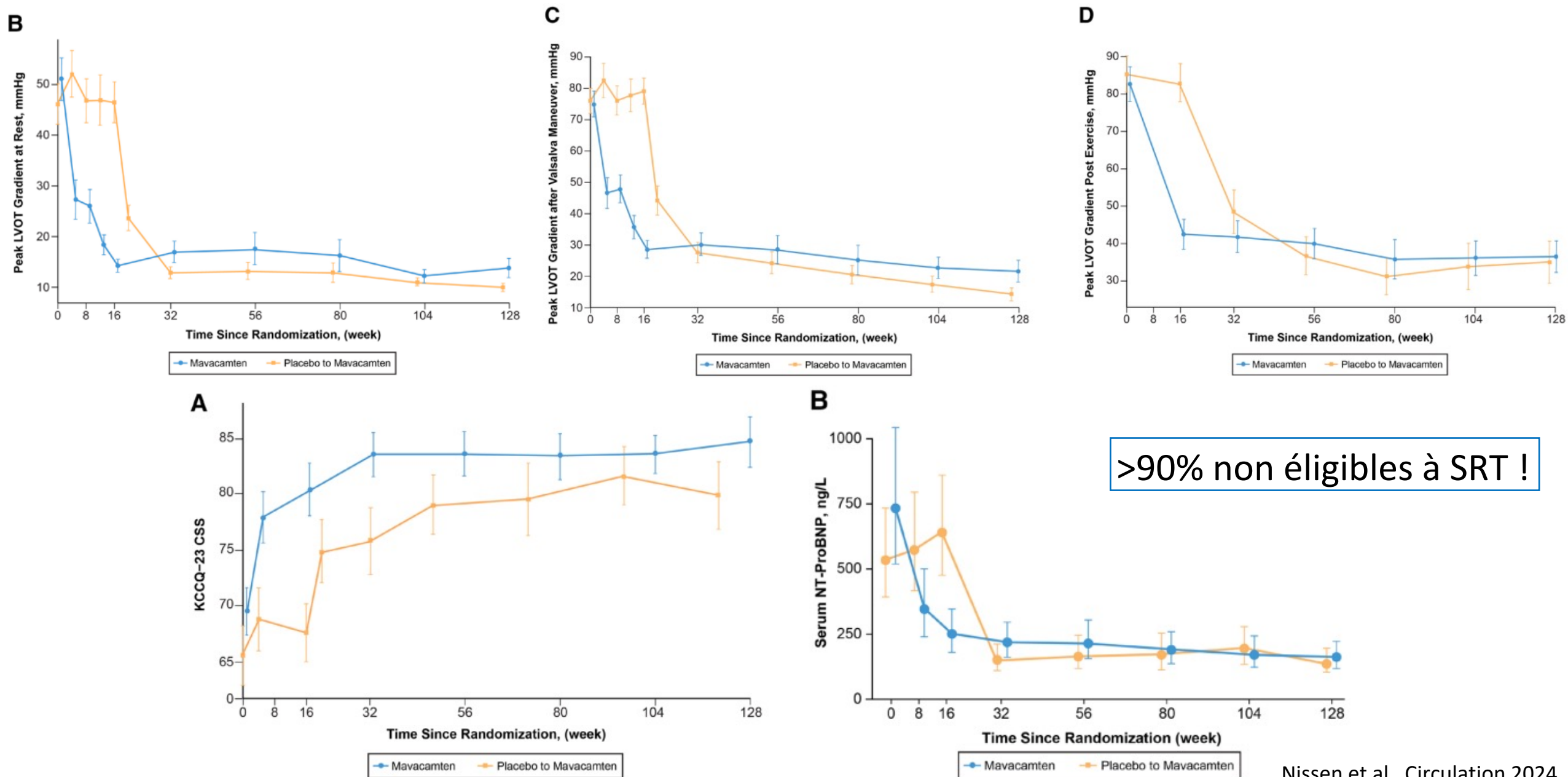


No. at risk

Placebo to mavacamten
Mavacamten

56	54	54	53	52	51	50	50	49		49	50
56	56	55	55	55				54		53	53

VALOR-HCM : efficacité à W128

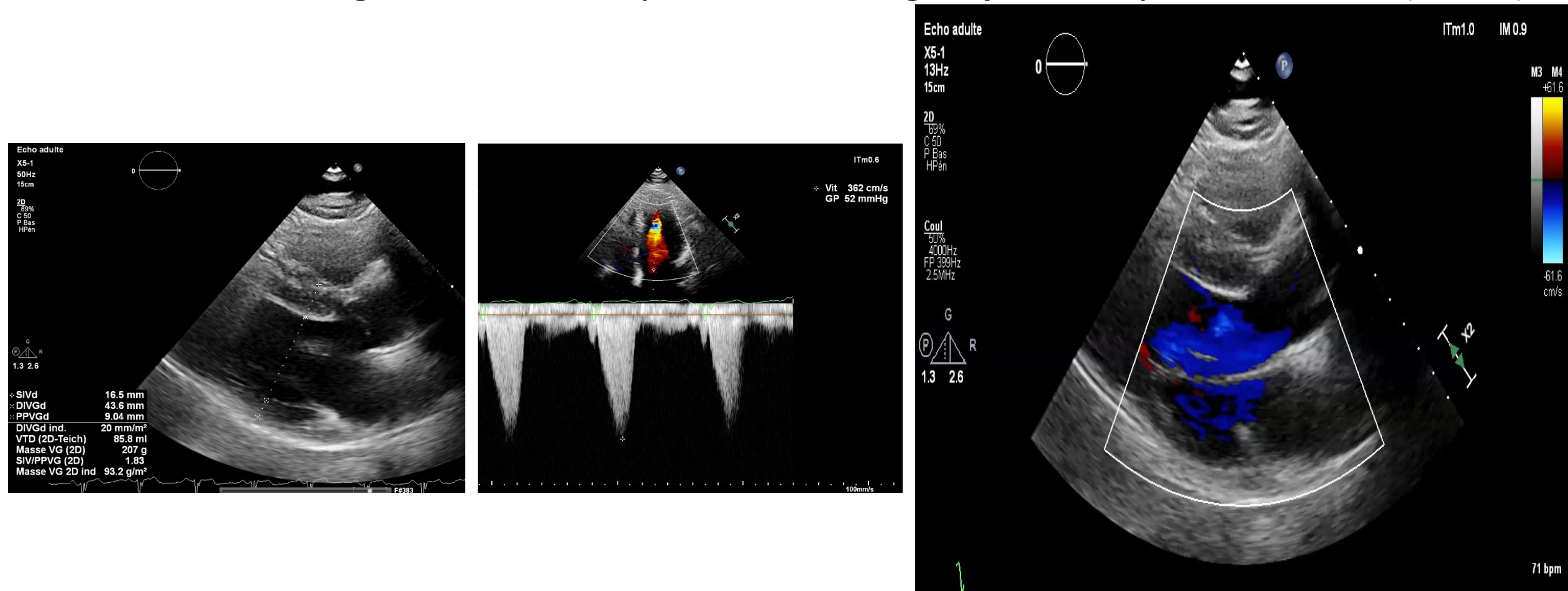


Prescription CAMZYOS

- Indication : CMHO symptomatique NYHA II-III, FEVG \geq 55%
- En bithérapie (IIa A) ou monothérapie (IIa B)
- Dose initiale selon pharmaco-génétique (profil métaboliseur pour le cytochrome CYP2C19)
 - 2,5 mg si inconnu / lent ou si IHC Child-Pugh A et B,
 - 5 mg dans les autres cas
- 1 prise / jour
- CI : grossesse (délai de 4 à 6 mois)
- Prescription initiale hospitalière, renouvellement possible par cardiologue de ville
- **Phase d'instauration (12 semaines) puis phase de maintenance**

Mr M 47 ans

- Adressé par confrère de ville pour bilan d'HVG devant dyspnée d'effort
- ATCDS : migraine sous Propranolol 40 mgx3/j, décès père à 53 ans (AVC?)

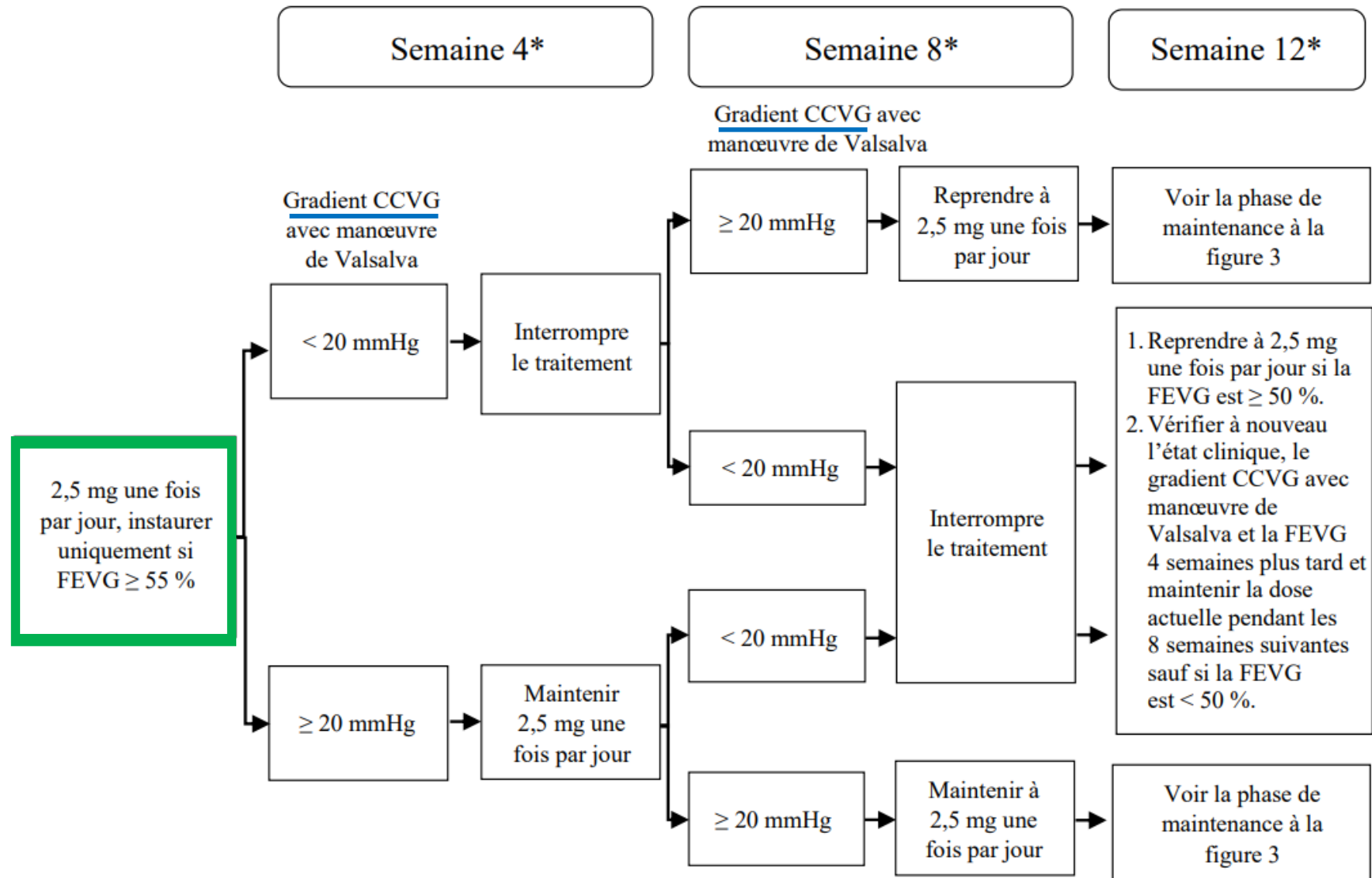


Bilan

- Ergométrie maquillée : 190W, 70% FMT, bonne réponse tensionnelle, dyspnée modérée, pas de DT, pas de TDRV
- IRM cardiaque : hypertrophie AS basale, FEVG 77%, T1 et VEC normaux, pas de RT
- Bilan biologique étiologique : N
- Holter ECG 48 heures : N
- Bilan génétique : variant pathogène sur MYH7
- SCD HCM risk score version 2 = 2,5 %, pas de DAI
- Evaluation phénotypique fils 18 ans et fille 22 ans rassurante (bicuspidie chez fille)
- Pharmaco-génétique : en attente → ?

Instauration Camzyos 2,5 mg / jour (pas d'interaction médicamenteuse problématique)
Récupération à J15 : profil métaboliseur rapide → augmentation à 5 mg/j

**Figure 1 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur lent du CYP2C19
Ou indéterminé**



* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est < 50 % ; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est ≥ 50 % (voir figure 4).

CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

M1

- Franche amélioration dyspnée
 - ETT :
 - gradient maximal intra-VG repos / Valsalva < 20 mmHg ;
 - FEVG > 55%
- ?

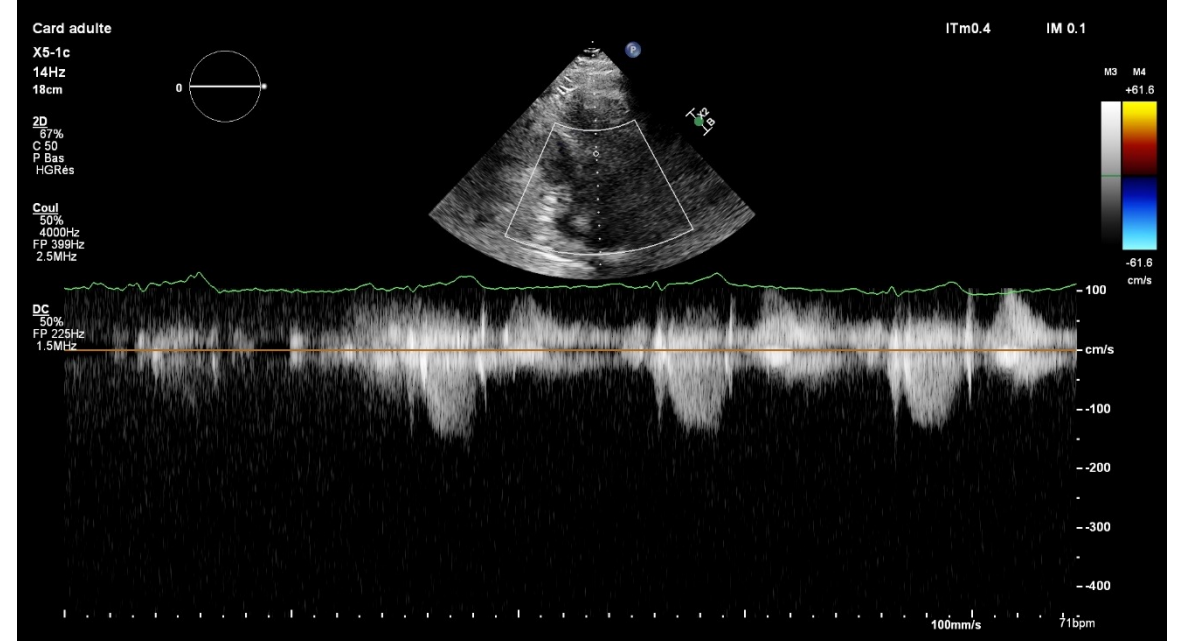
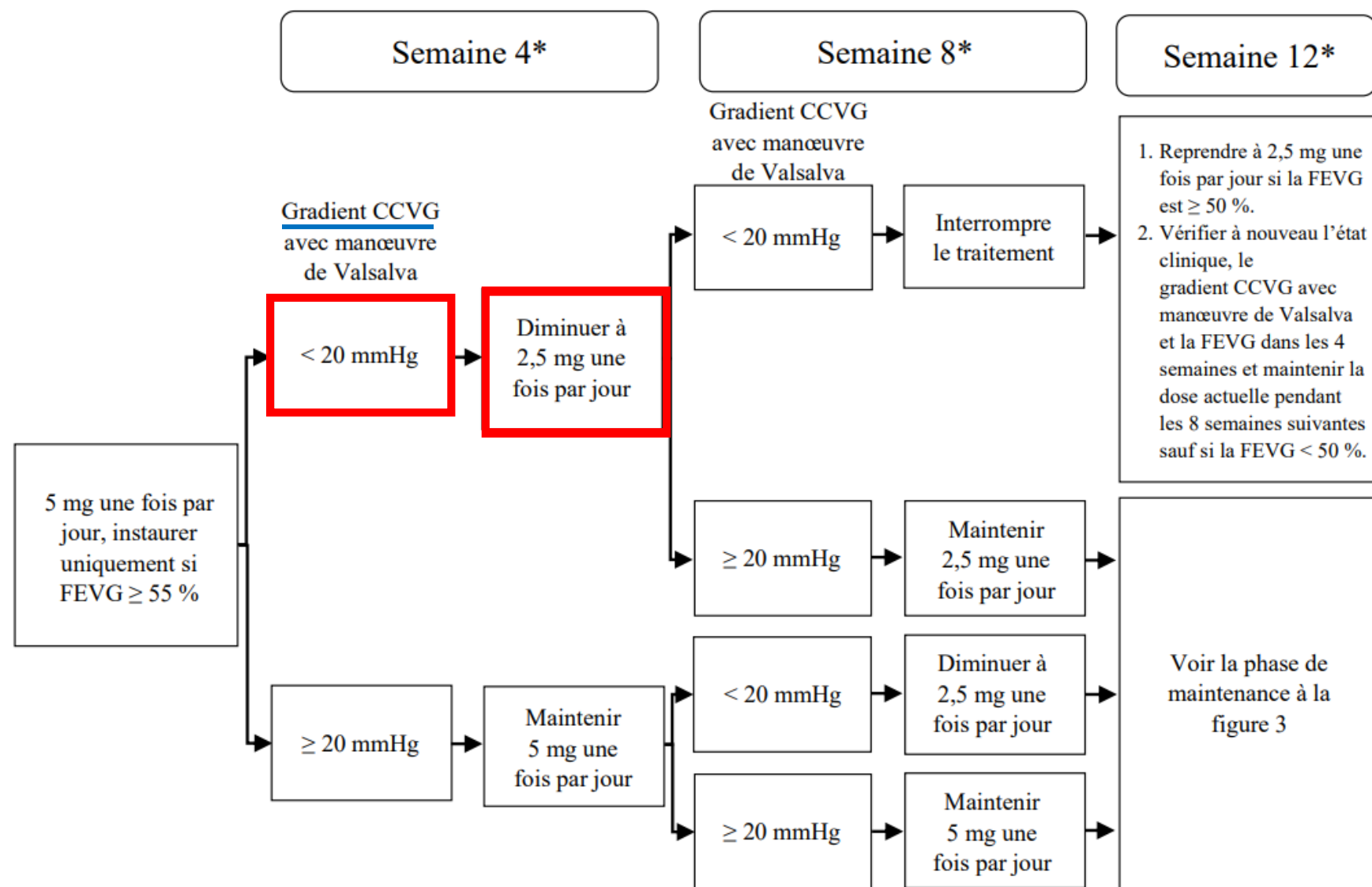


Figure 2 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19



* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est $< 50\%$; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est $\geq 50\%$ (voir figure 4).

CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

M2

- ETT : gradient maximal intra-VG 37 mmHg (Valsalva); FEVG > 55%
- ?

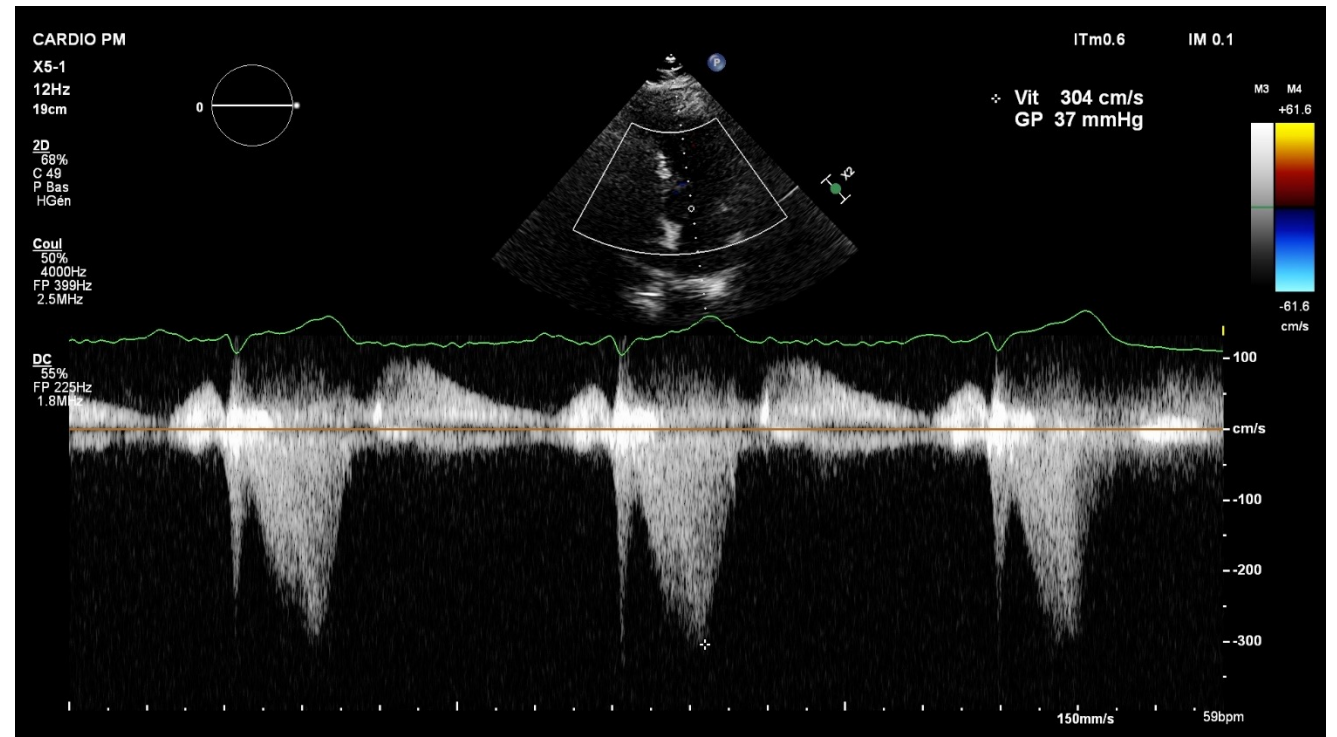
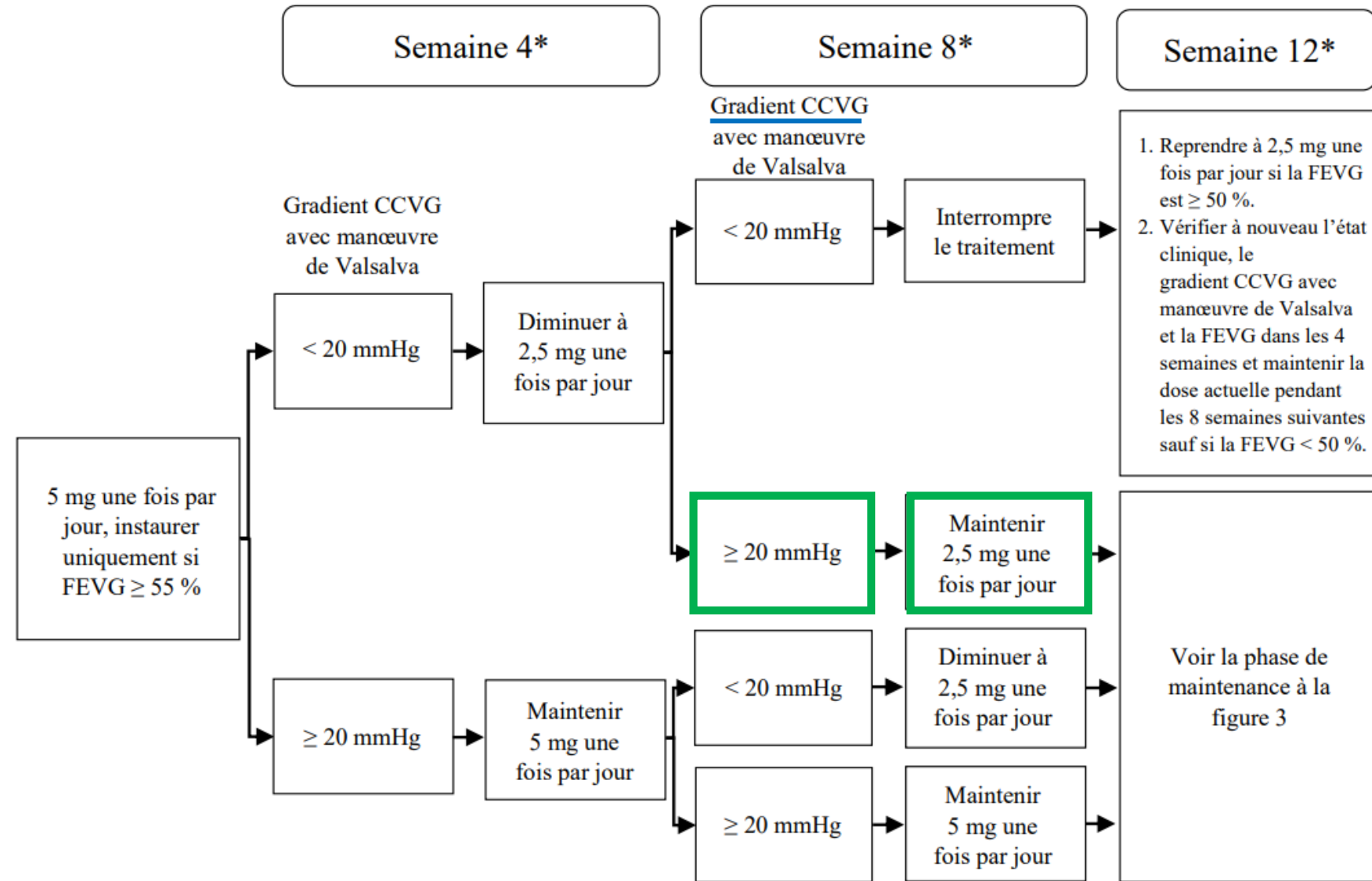


Figure 2 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19

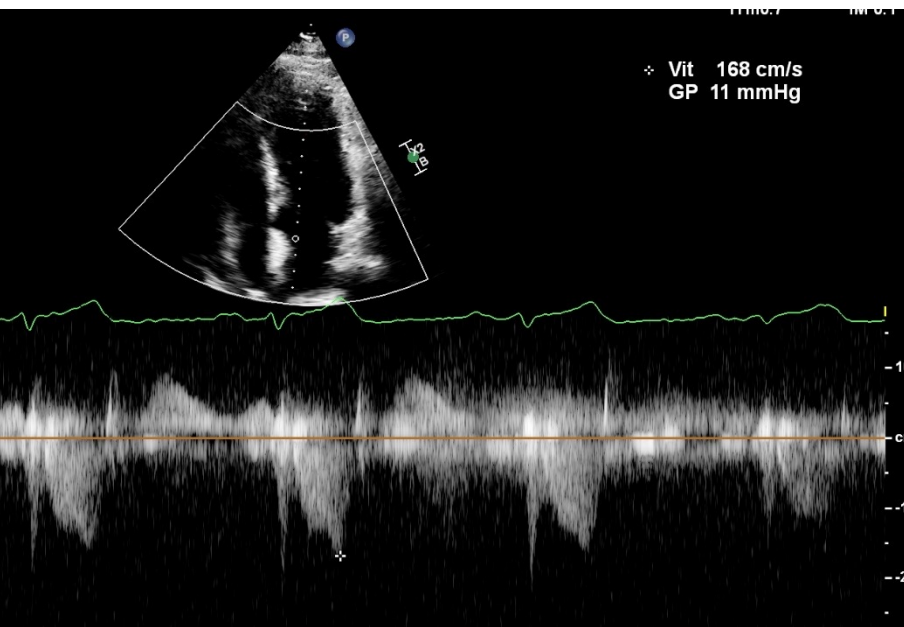


* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est $< 50\%$; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est $\geq 50\%$ (voir figure 4).

CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Figure 3 : Phase de maintenance

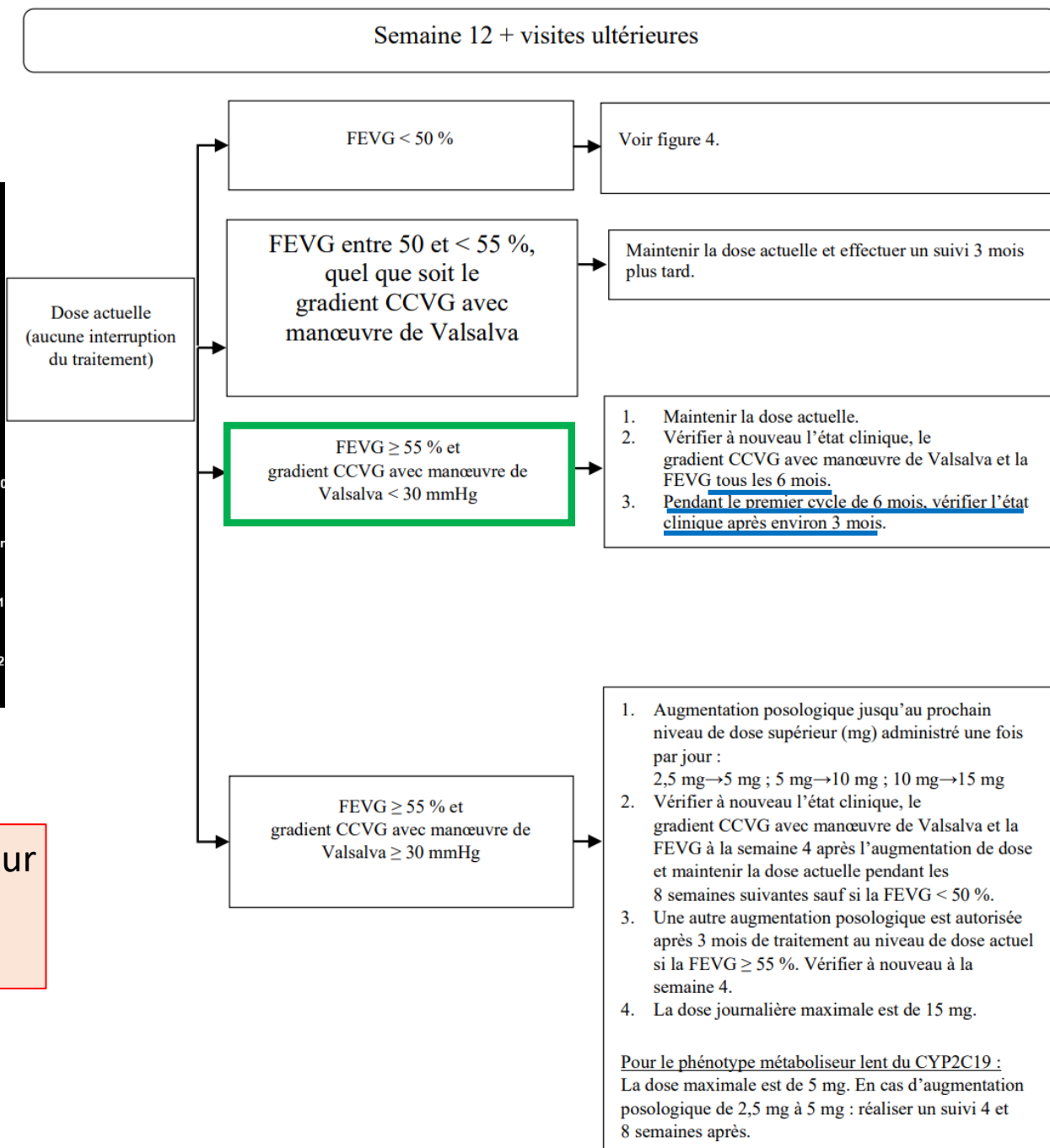
M3 : ETT



FEVG > 55%

Dose maximale selon profil métaboliseur

- lent / indéterminé = 5 mg,
- sinon 15 mg / jour



M6 : Echographie d'effort

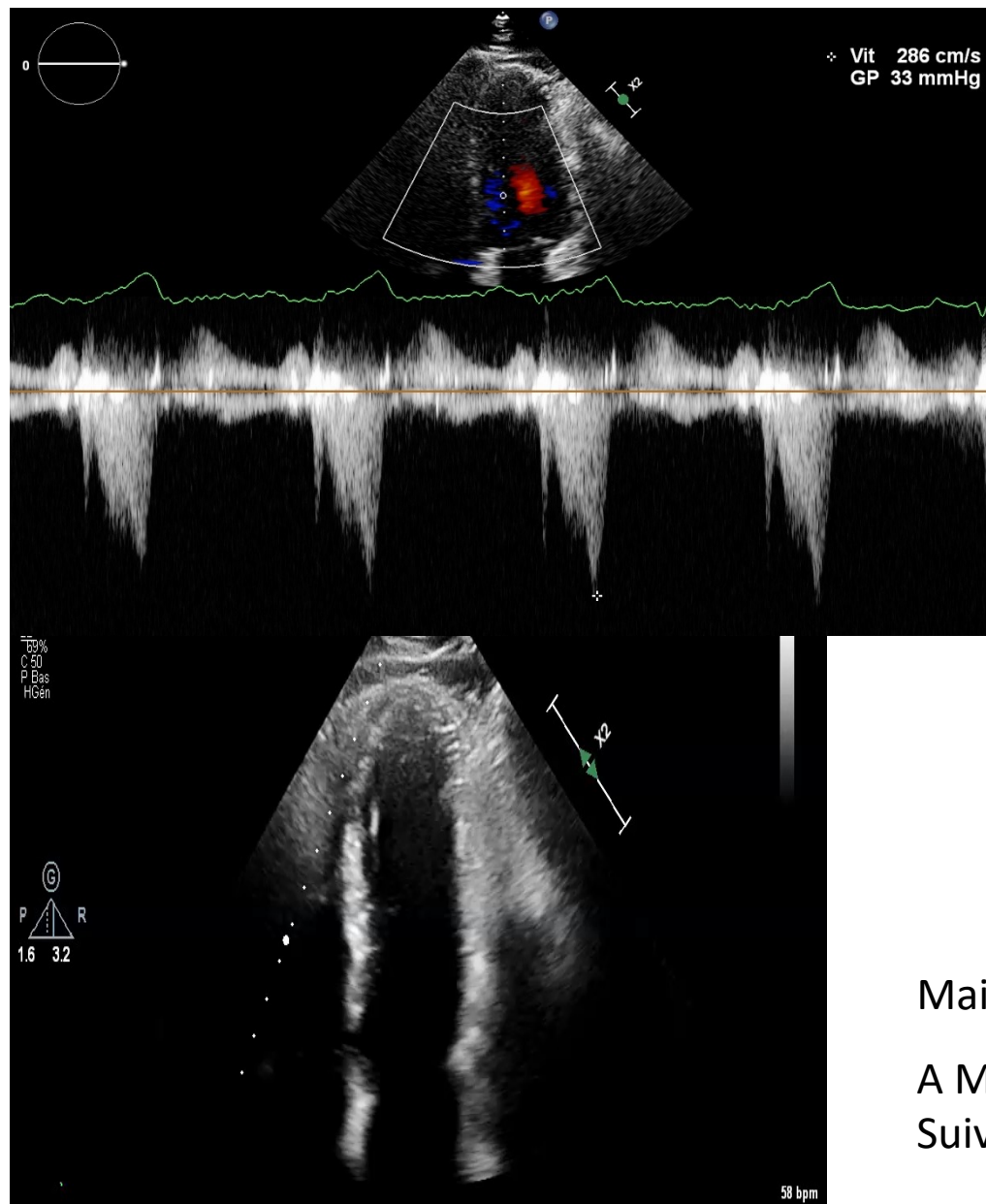
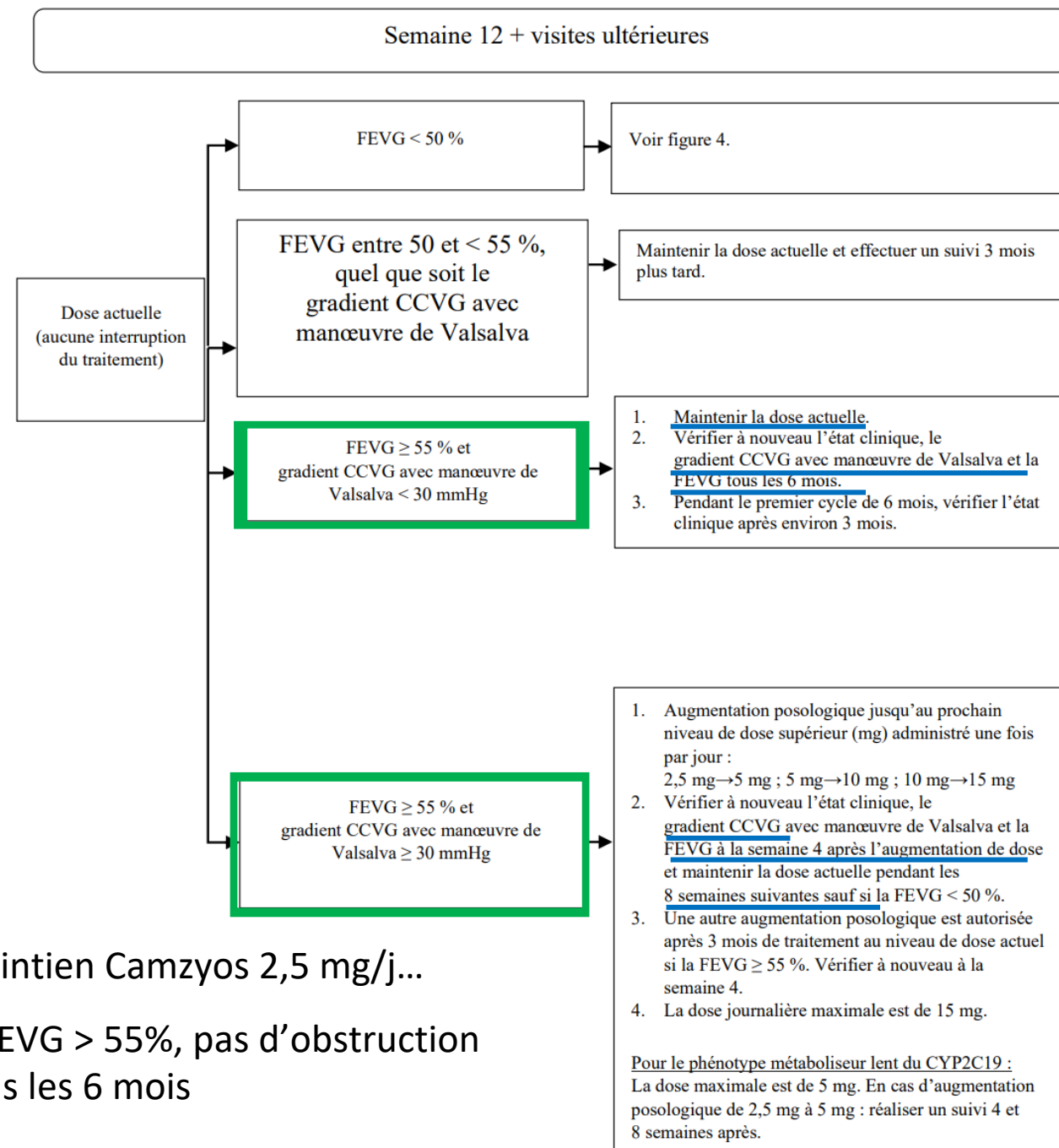


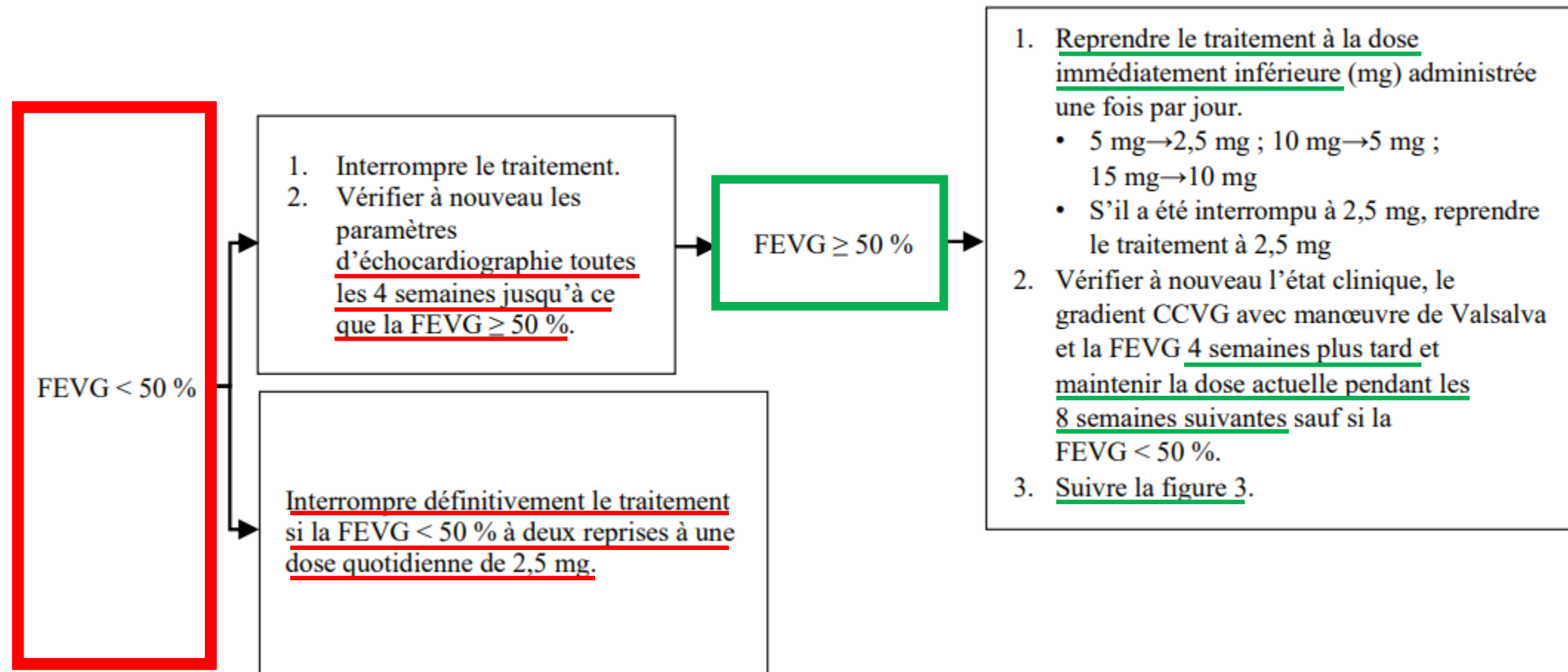
Figure 3 : Phase de maintenance



Mais maintien Camzyos 2,5 mg/j...

A M9 : FEVG > 55%, pas d'obstruction
Suivi tous les 6 mois

Figure 4 : Interruption du traitement lors d'une visite clinique si la FEVG < 50 %

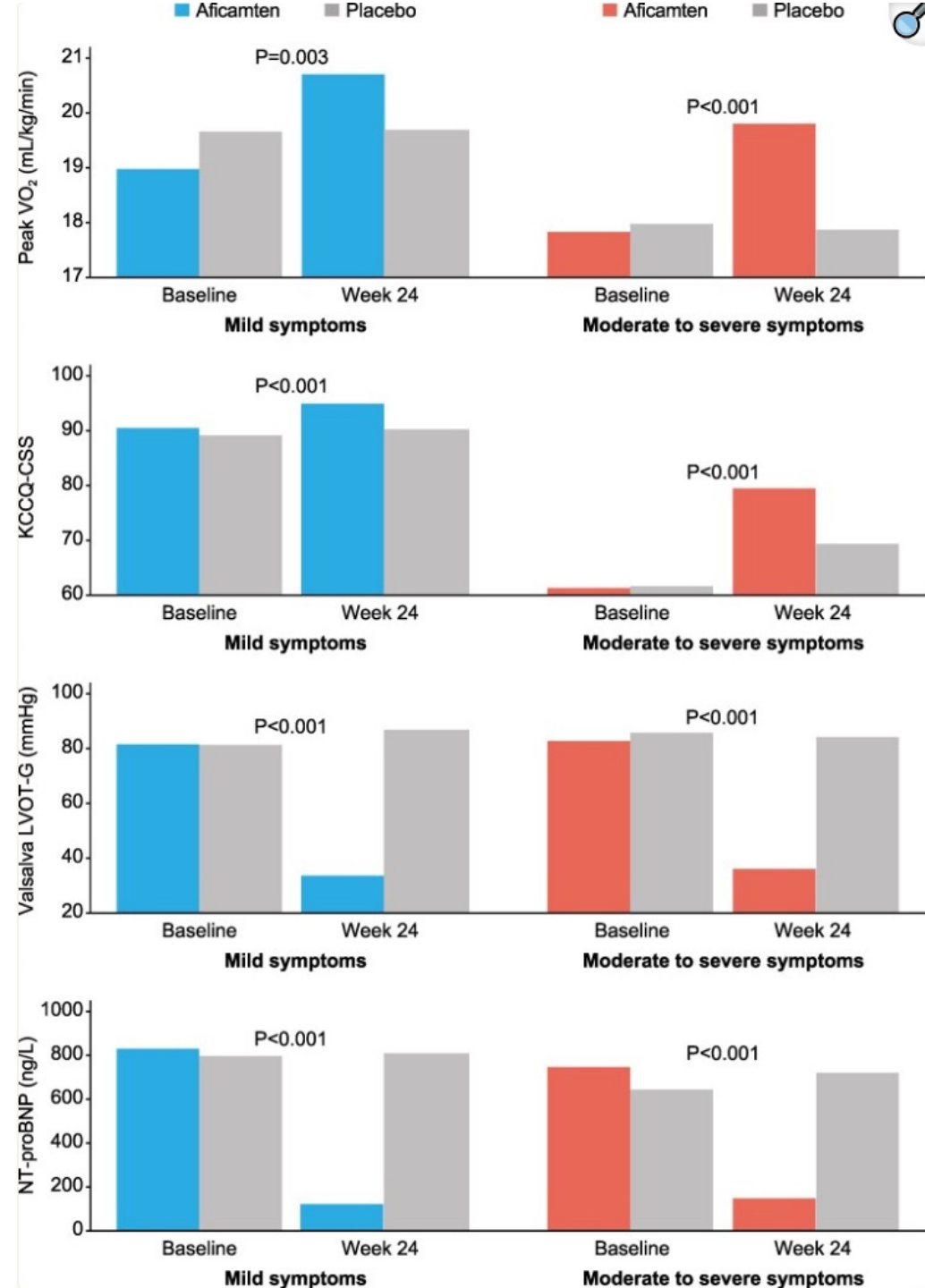


Attention aux coprescriptions !

- MAVA métabolisé par CYP2C19 +++ (et CYP3A4 et CYP2C9) :
 - CI co-prescription inhibiteurs puissants de CYP2C19 (fluconazole) et de CYP3A4 (azolés, clarithromycine, -inibs, ritonavir) : risque IC
 - Co-prescription inhibiteur puissant CYP3A4 :
 - CI Camzyos ssi métaboliseur lent (ou ND)
 - Débuter Camzyos à 2,5 mg pour autre profils CYP2C19
 - Induction de CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 (risque de sous-dosage des traitements concomitants métabolisés par ces cytochromes)
- interrompre Camzyos si IC clinique / FEVG < 50%

Et... Aficamten : SEQUOIA-HCM

- N= 282, suivi : RCT (phase 3)
- CMHO NYHA II-III
- Traitement vs placebo (1/1)
- Dose : 5 mg → +5 mg ts 14j maxi 20 mg/j
- CPJ : Δ picVO₂
- CSJ : Δ NYHA , Δ gradient, Δ biomarqueurs, Δ fonction cardiaque, Δ QOL (KCCQ)
- 5 patients FEVG < 50% (4 vs 1)



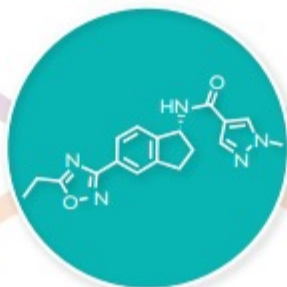
Effect of aficamten in obstructive HCM patients with mild vs moderate to severe symptoms

Obstructive HCM: mild symptom limitation at baseline (n = 62)



- NYHA class II
- KCCQ-CSS: 90 ± 6
- pVO_2 : 19 mL/kg/min
- Valsalva LVOT-G: 82 ± 37 mmHg
- NT-proBNP: 830 pg/mL

Aficamten
24 weeks



Treatment effect of aficamten in patients with mild symptoms



1.6 mL/kg/min pVO_2



53% NYHA class ≥ 1 improvement



4 points KCCQ-CSS



41 mmHg resting LVOT-G

53 mmHg Valsalva LVOT-G

79% NT-proBNP

*Interaction $P > 0.5$ for each comparison**

Obstructive HCM: moderate to severe symptom limitation at baseline (n = 71)



- NYHA class II/III/IV
- KCCQ-CSS: 61 ± 15
- pVO_2 : 18 mL/kg/min
- Valsalva LVOT-G: 83 ± 27 mmHg
- NT-proBNP: 746 pg/mL

Treatment effect of aficamten in patients with moderate to severe symptoms



1.8 mL/kg/min pVO_2



58% NYHA class ≥ 1 improvement



10 points KCCQ-CSS



38 mmHg resting LVOT-G

47 mmHg Valsalva LVOT-G

81% NT-proBNP

