

Traitements médicamenteux de la CMH

Dr Delphine BAUDOUY

Cardiologie - CHU de Nice

6 Janvier 2026

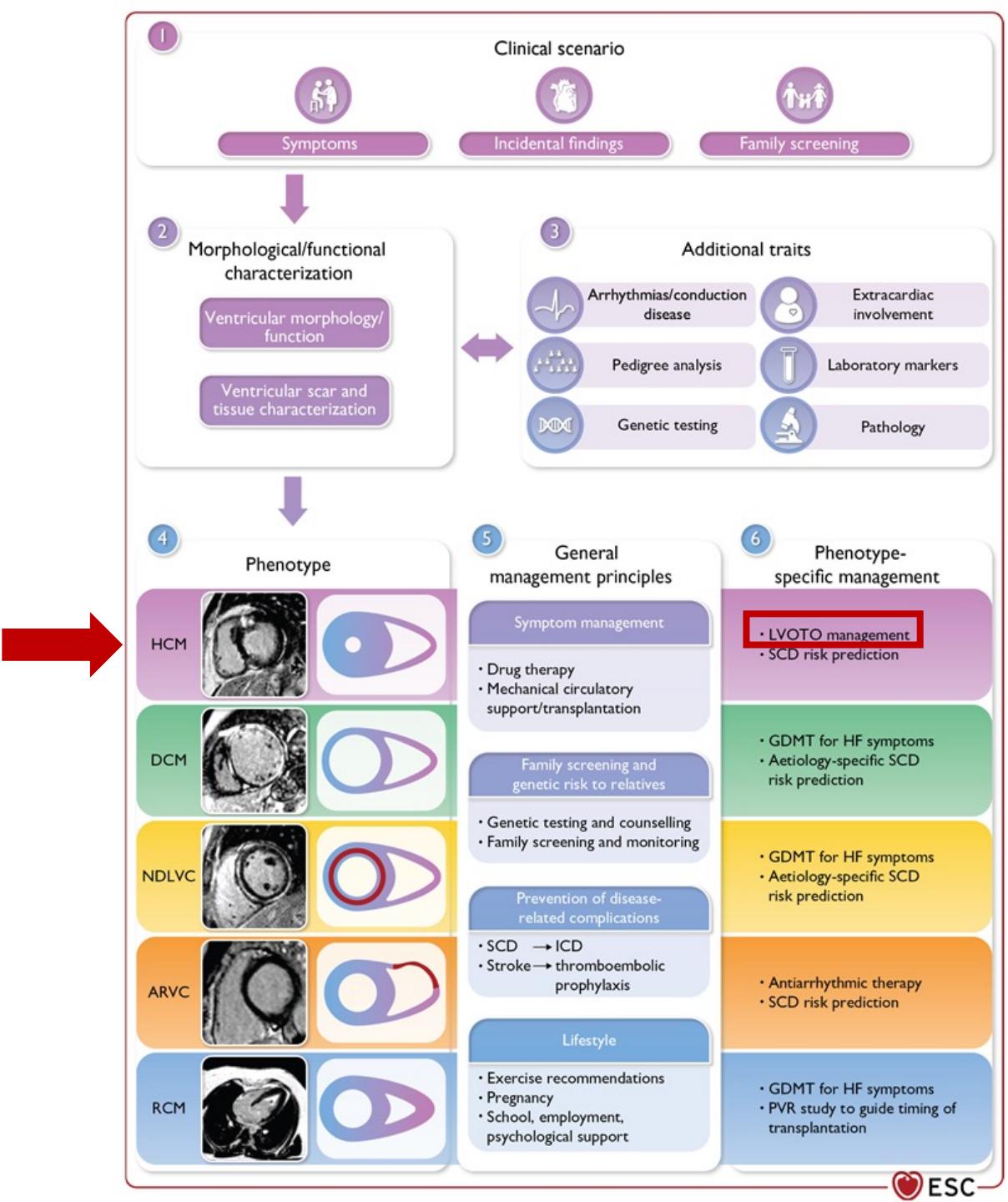
Liens d'intérêt

- 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
 - Epaisseur 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

Recommendations ESC 2023



Cardiomyopathy specialists

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



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

Other related cardiology experts

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

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

Other related specialties^a

Objectifs de la prise en charge

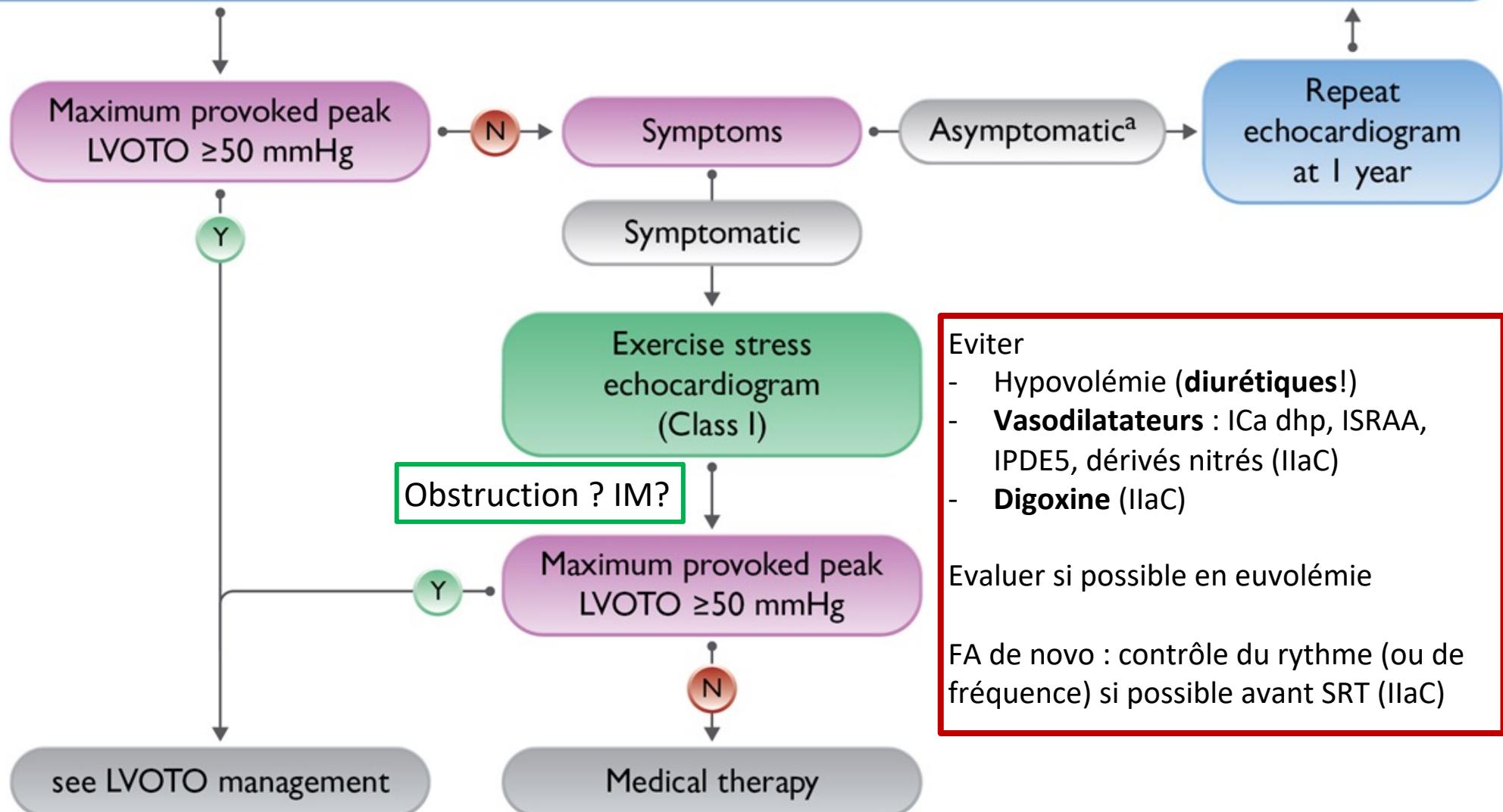
- Évaluation et prévention de la MS
- Contrôle des symptômes et amélioration de la capacité fonctionnelle
- Prévention de la progression de la maladie
- **Prise en charge des complications +++ :** obstruction intra-VG symptomatique, FA, insuffisance cardiaque, MS (TDRV)

- **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 \geq 30 mmHG mais sévère (à traiter) \geq 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

2D and Doppler echocardiography at rest, Valsalva manoeuvre, and standing



Eviter

- Hypovolémie (**diurétiques!**)
- **Vasodilatateurs** : ICa dhp, ISRAA, IPDE5, dérivés nitrés (IIaC)
- **Digoxine** (IIaC)

Evaluer si possible en euvolémie

FA de novo : contrôle du rythme (ou de fréquence) si possible avant SRT (IIaC)



Prise en charge de l'obstruction sous-aortique

SYMPTOMATIQUE

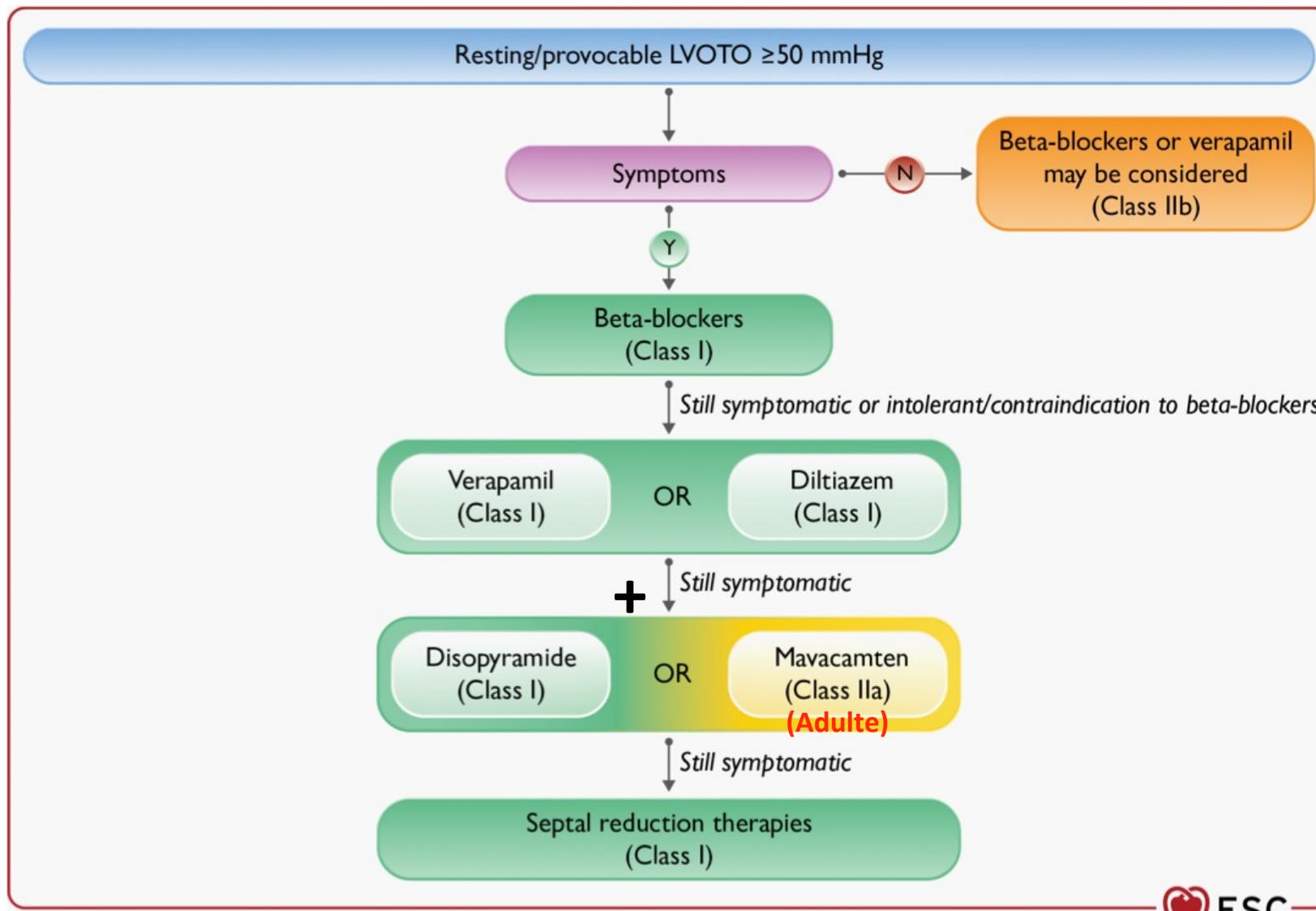
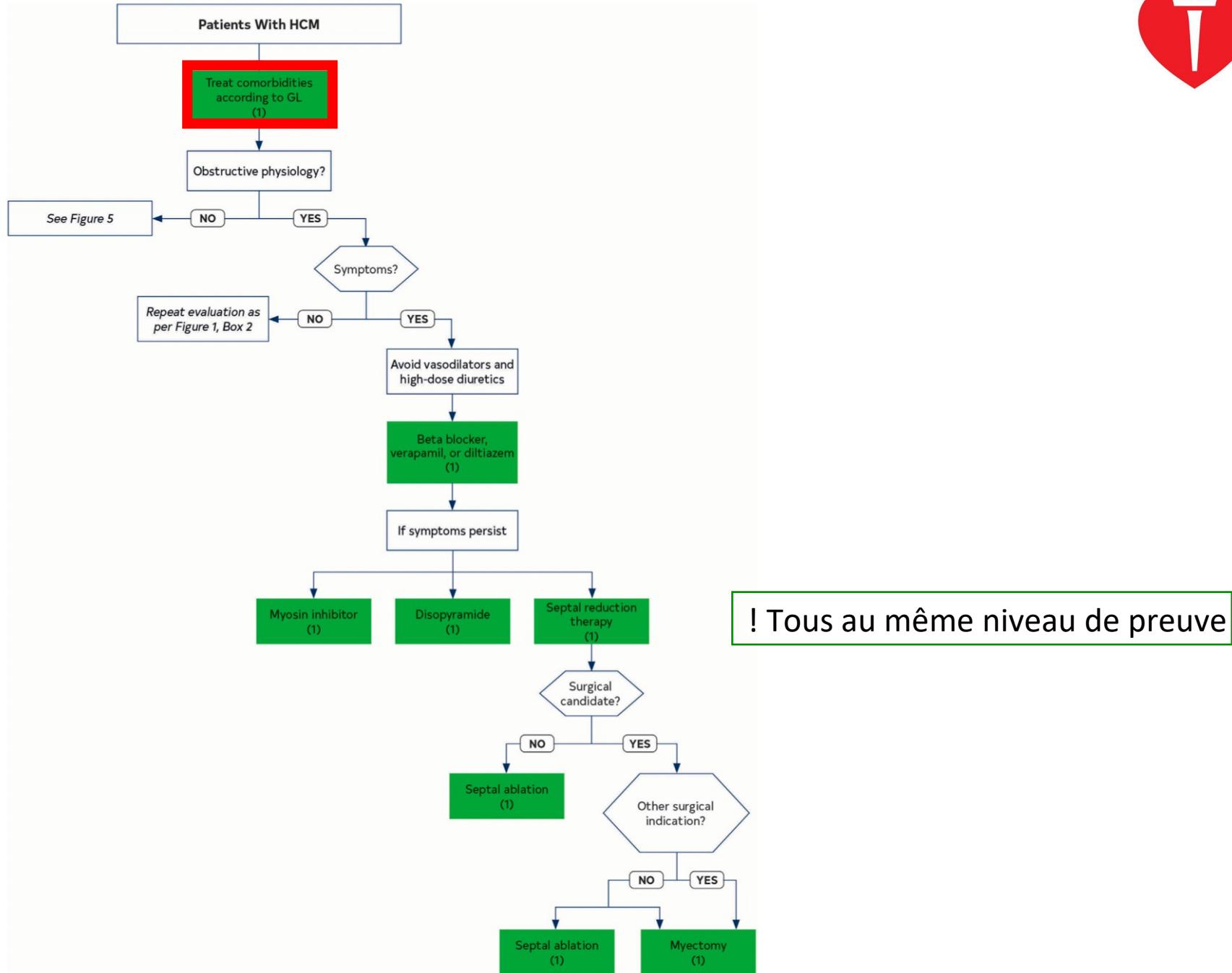


FIGURE 4 Management of Symptoms in Patients With HCM



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

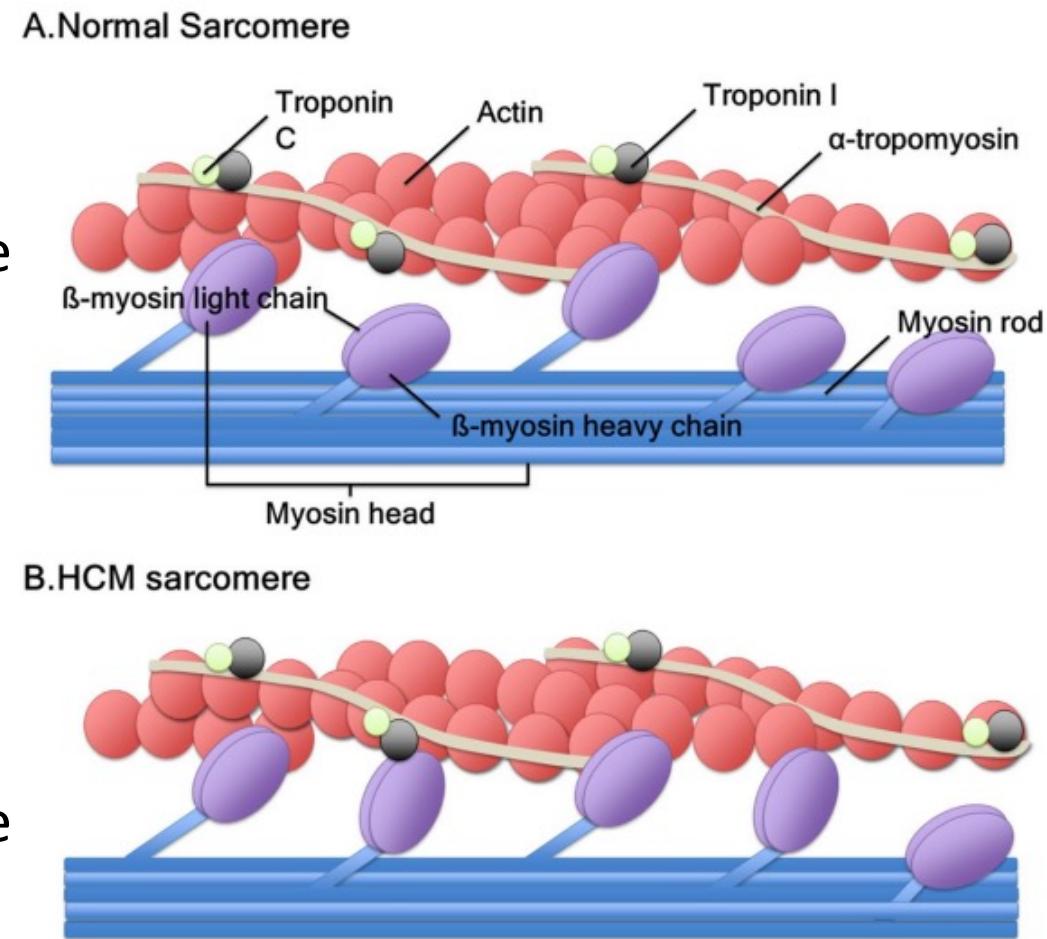
- Indiqués si CI / intolérance au BBI (grade I B)
- Mode d'action : bradycardie → amélioration remplissage ventriculaire donc de la fonction diastolique et symptomatologie (angor++)
- Molécules : dose maximale tolérée
 - Verapamil (Isoptine®) LP 240 mg, faible vasodilatation !
 - Diltiazem (Tildiem®,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

Disopyramide (Rythmodan®)

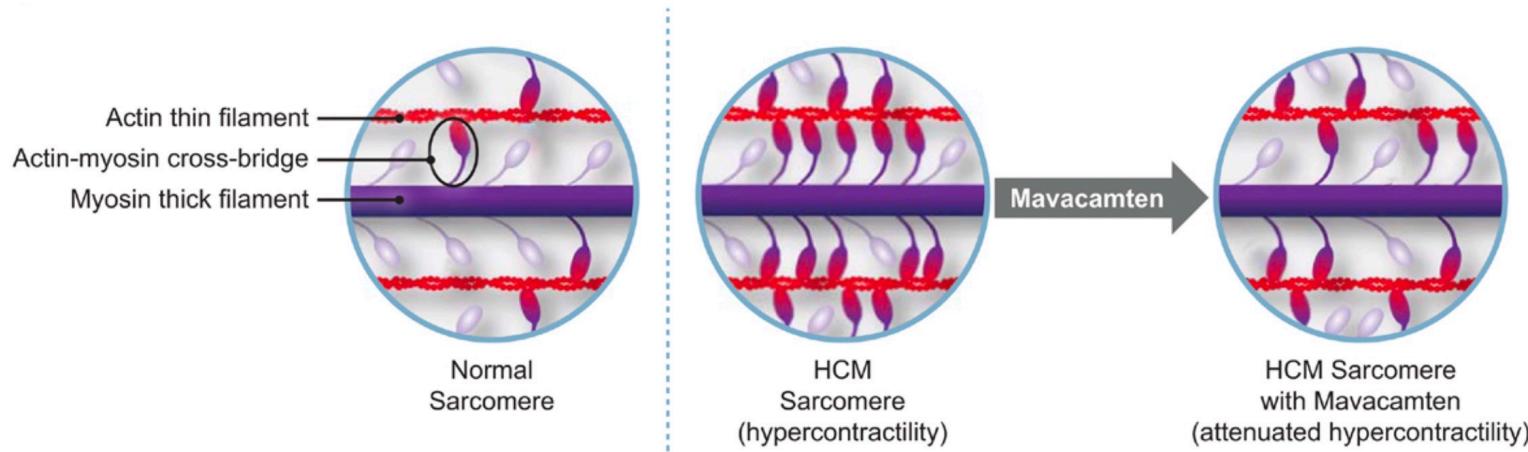
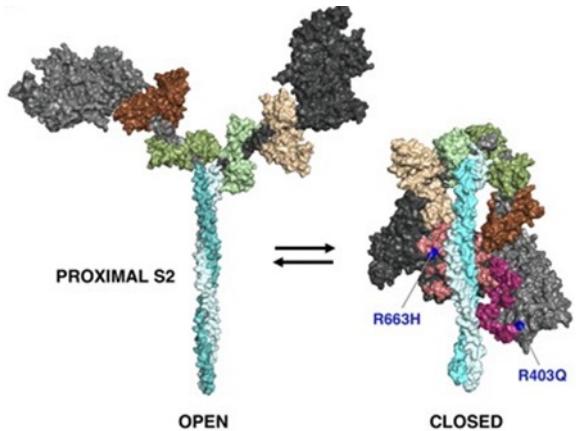
- En bithérapie si échec monoT (BBl ou ICa) (grade I B)
- Posologie (DMT) : 1 cp 250 mg LP x 2/j, 1 à 2 gélules de 100 mg x3/j
- Inotropisme négatif : amélioration symptômes, diminution gradient intra-VG
- Effets indésirables :
 - **pro-arythmogène** (allongement QT, à associer à ralentisseur du NAV),
 - **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 Ca²⁺)
 - à Déficit énergétique + stress oxydatif + hypertrophie
 - à Dysfonction diastolique + ↑ consommation énergétique + hypercontractilité myocardique



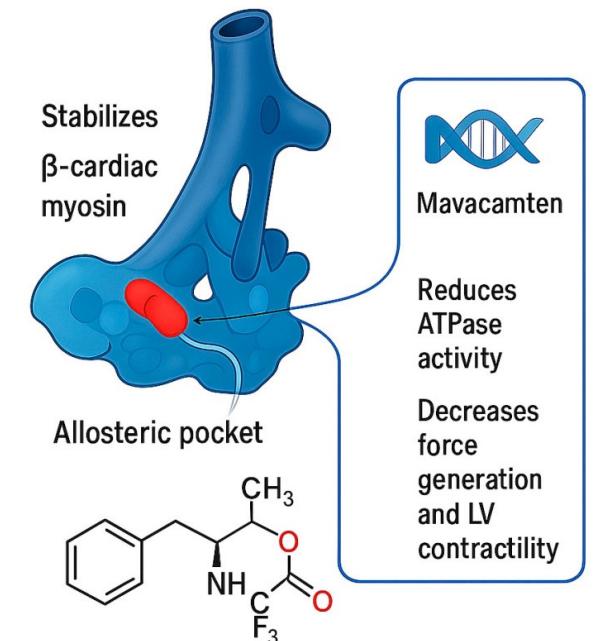
Mavacamten (Camzyos®)



- 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 ↘ contractilité myocardique, ↘ obstruction sous-aortique, ↘ consommation énergétique

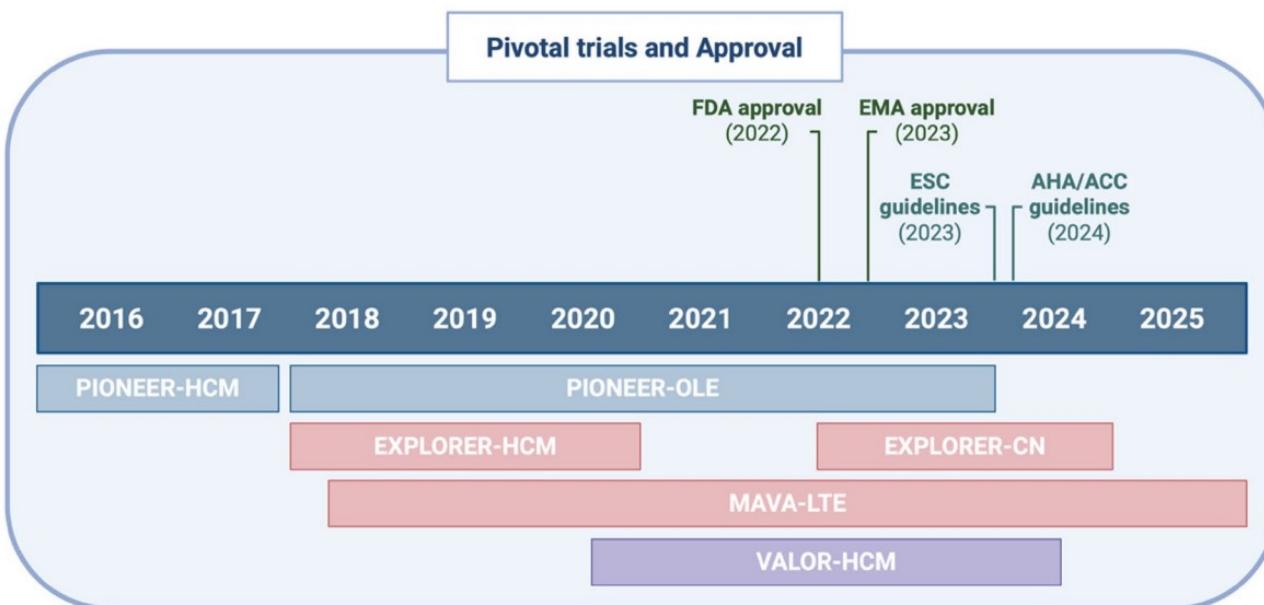
- Modulation sarcomère sur long terme → remodelage inverse (amélioration fonction diastolique, ↘ MVG)



Programme de recherche clinique

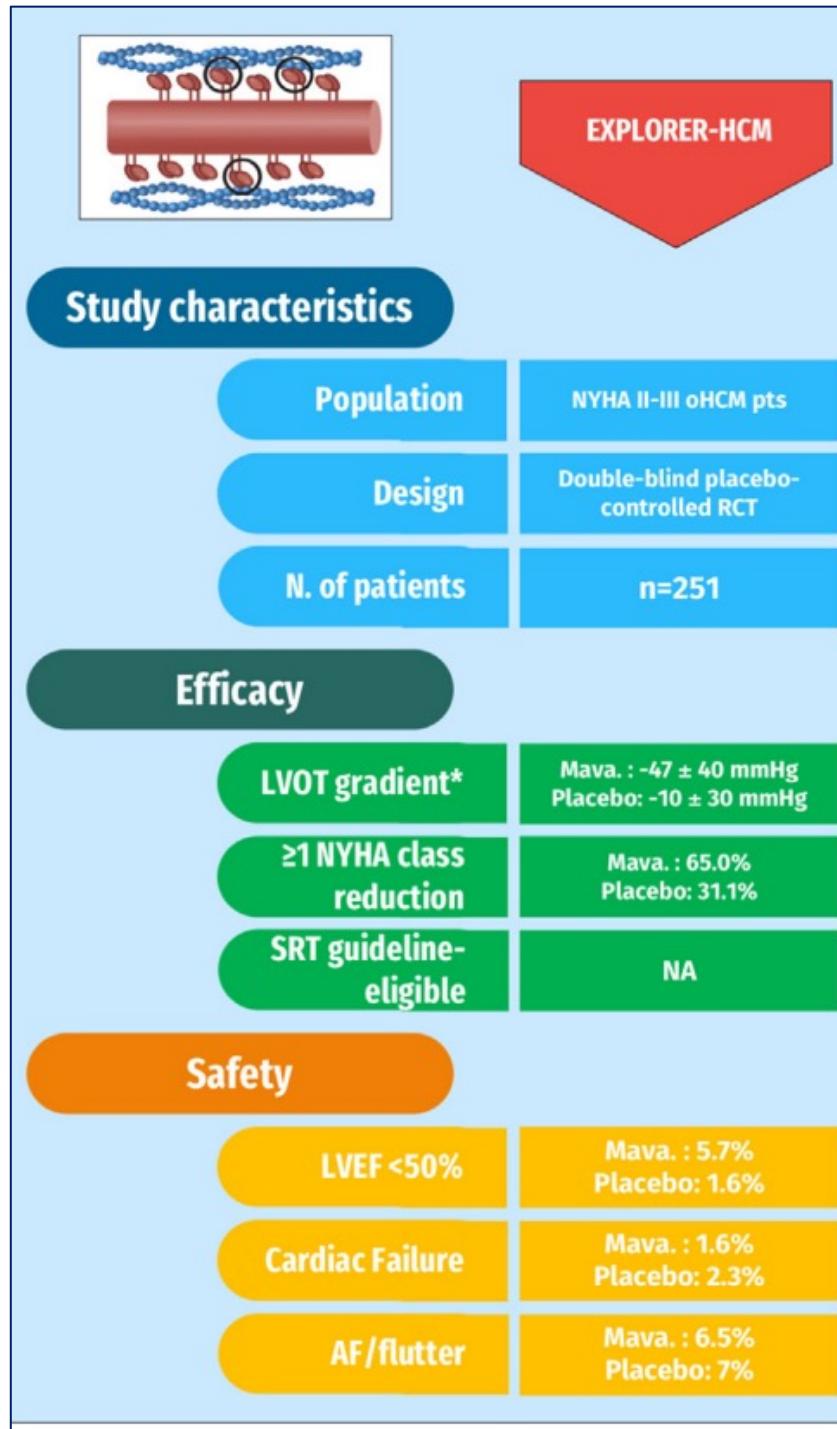
CMH

- 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 (2018-2019)

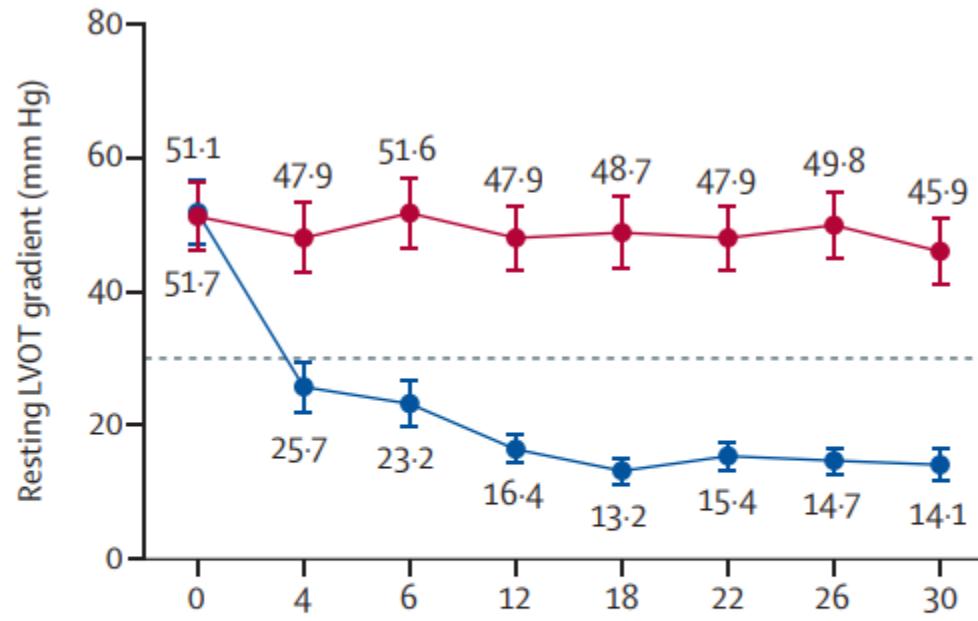
- Gradient sous-aortique $\geq 50 \text{ mmHG}$, NYHA II-III, FEVG $\geq 55\%$
- 92% sous BBI > ICa, 58 ans, II>III
- RCT durant **30 semaines** :
 - Mava 5 mg (titration à S8 et S14 selon FEVG et gradient CCVG) , n=123
 - vs placebo, n=128
- **CPJ composite**
 - pic VO₂ + 1,5 mL/kg/min ET -1 NYHA,
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

Edito Ammirati et Gallone, JACC HF 2024
 Olivotto et al, Lancet 2020
 Olivotto et al, Curr Cardiol Rep 2025

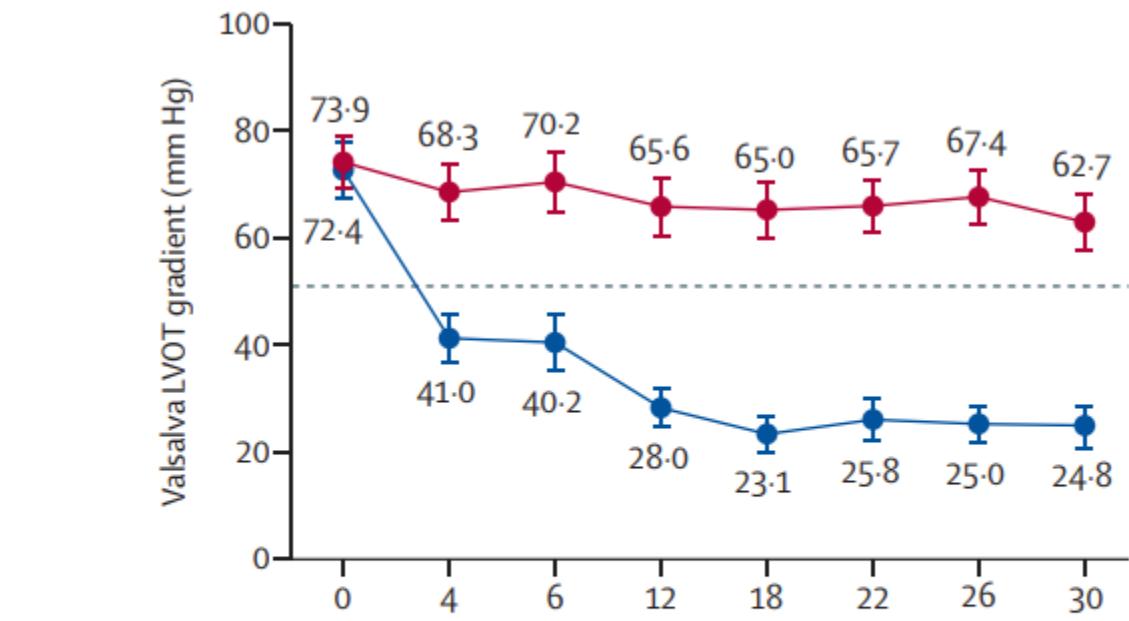
EXPLORER-HCM : CJ tous positifs à S30 !

- 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



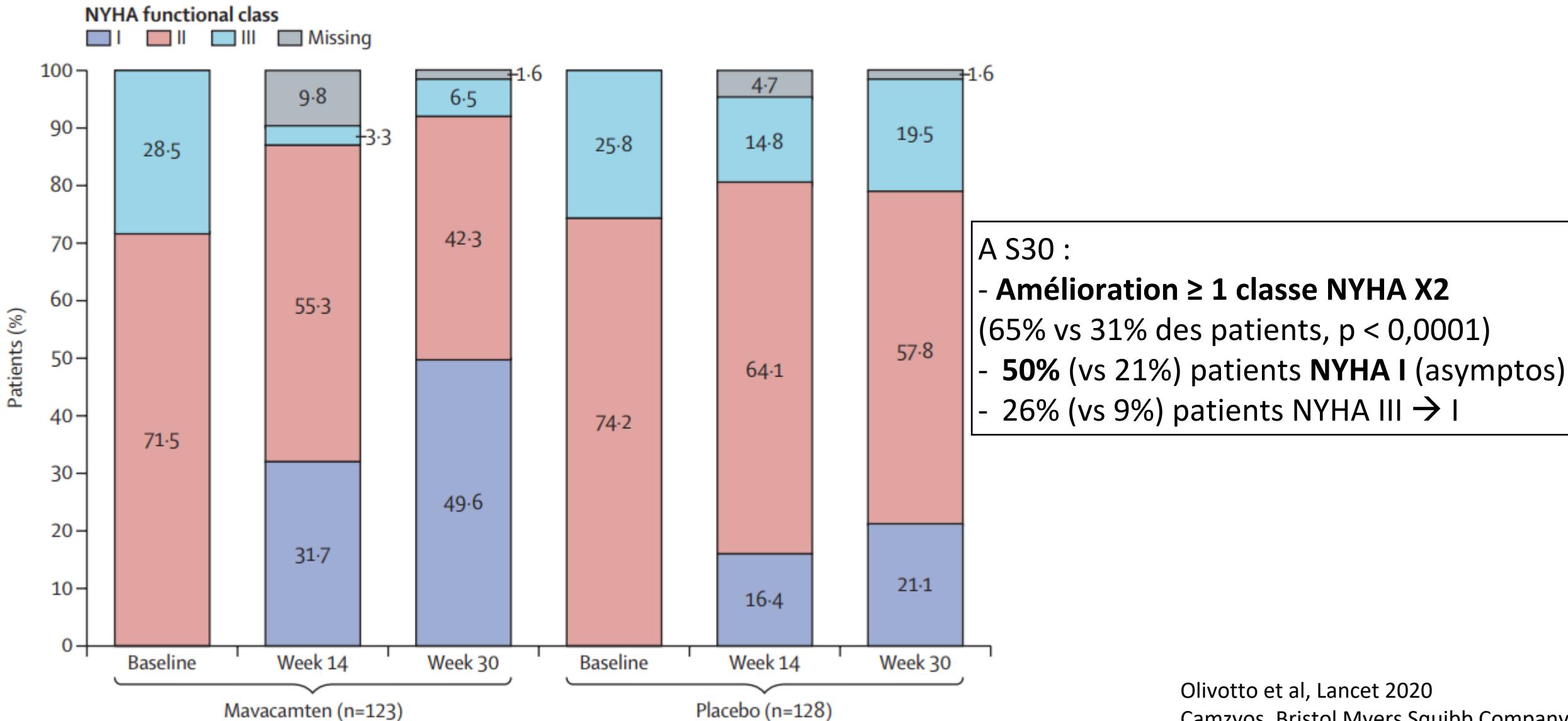
| Number of patients at visit | Mavacamten | Placebo |
|-----------------------------|------------|---------|
| 123 | 119 | 121 |
| 119 | 122 | 125 |
| 118 | 116 | 122 |
| 116 | 118 | 125 |
| 118 | 120 | 125 |
| 120 | 117 | 123 |



| Number of patients at visit | Mavacamten | Placebo |
|-----------------------------|------------|---------|
| 123 | 117 | 128 |
| 119 | 119 | 119 |
| 118 | 118 | 125 |
| 116 | 116 | 122 |
| 118 | 118 | 125 |
| 120 | 120 | 124 |
| 117 | 117 | 124 |

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

EXPLORER-HCM : Amélioration capacité fonctionnelle / SF

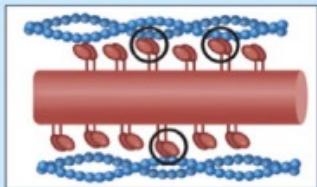


Tolérance : EXPLORER-HCM

- 97% patients ont terminé l'étude, dont 3 arrêts pour évènement 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 évènement 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 évènements 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

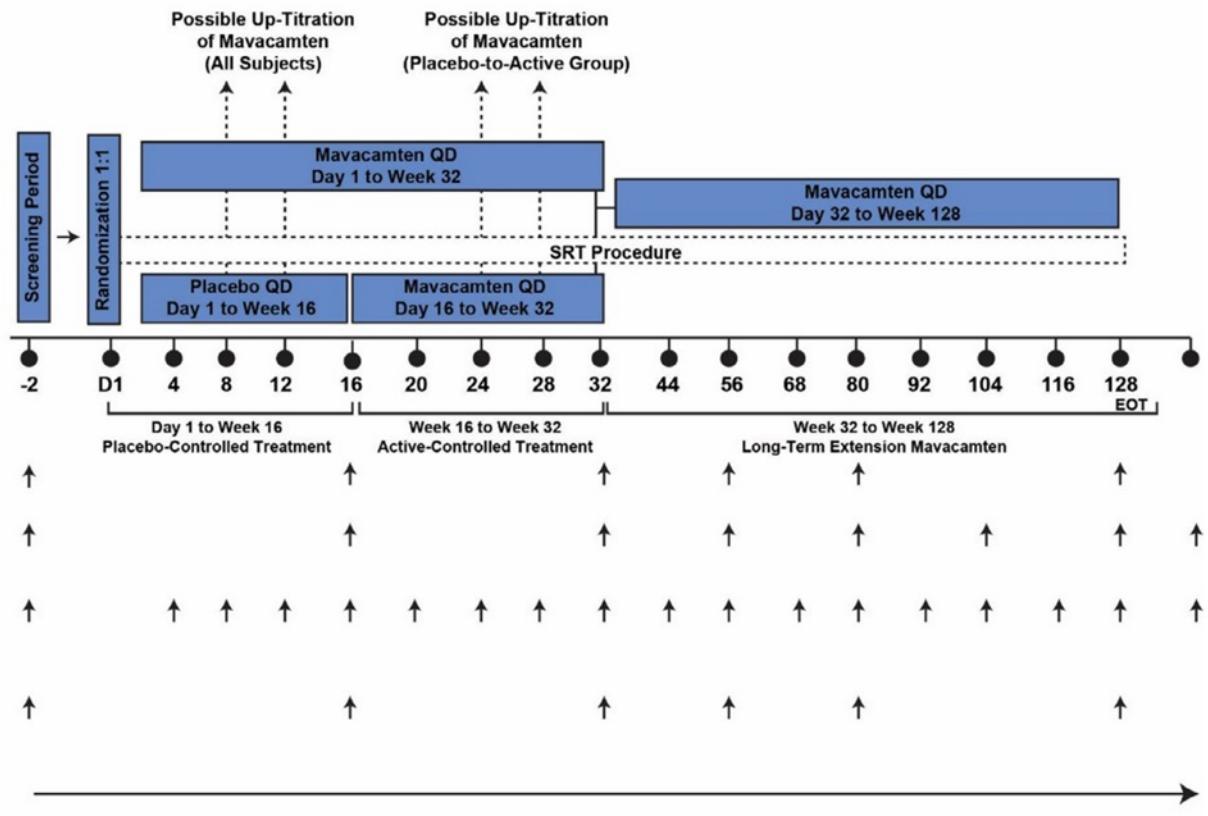
| | |
|--------------------------------|--|
| LVOT gradient* | Mava. : -39.1 ± 36.5 mmHg Placebo: -1.8 ± 28.8 mmHg |
| ≥1 NYHA class reduction | Mava. : 62.5% Placebo: 21.4% |
| SRT guideline-eligible | Mava. : 14.3% Placebo: 69.6% |

Safety

| | |
|------------------------|-----------------------------|
| LVEF <50% | Mava. : 3.6% Placebo: 0% |
| Cardiac Failure | Mava. : 0% Placebo: 0% |
| AF/flutter | Mava. : 3.6% Placebo: 0% |

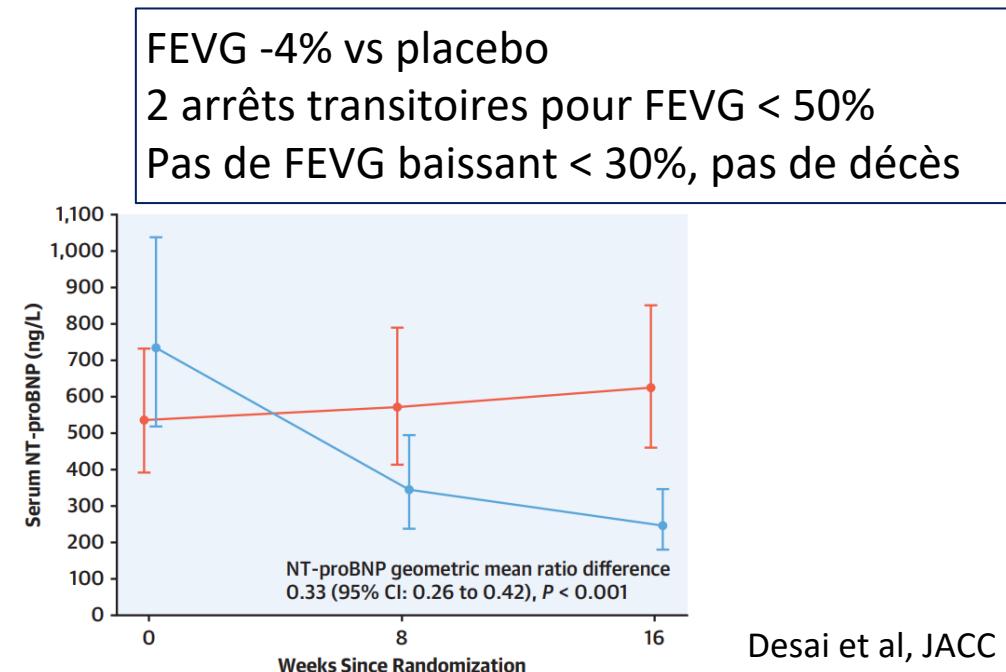
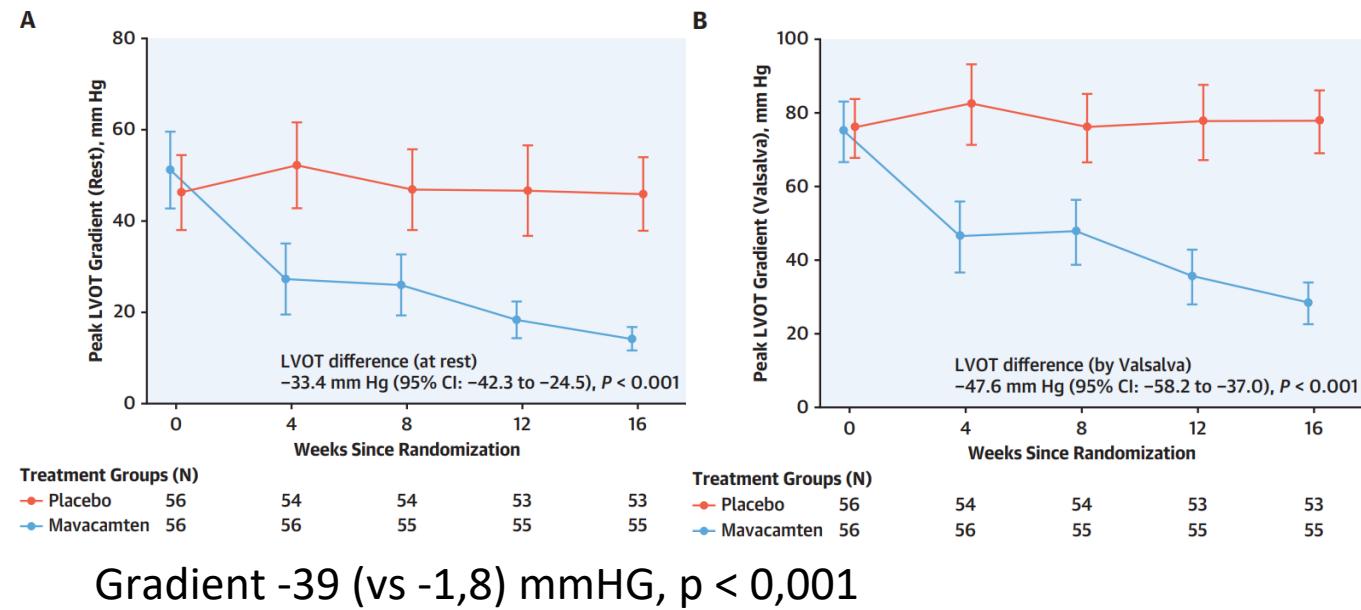
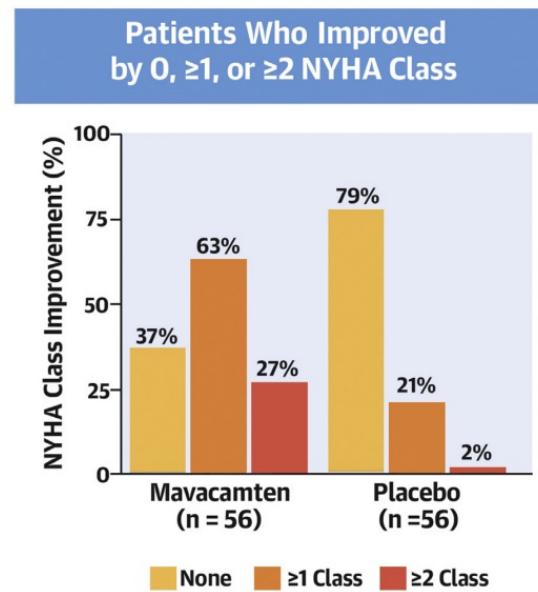
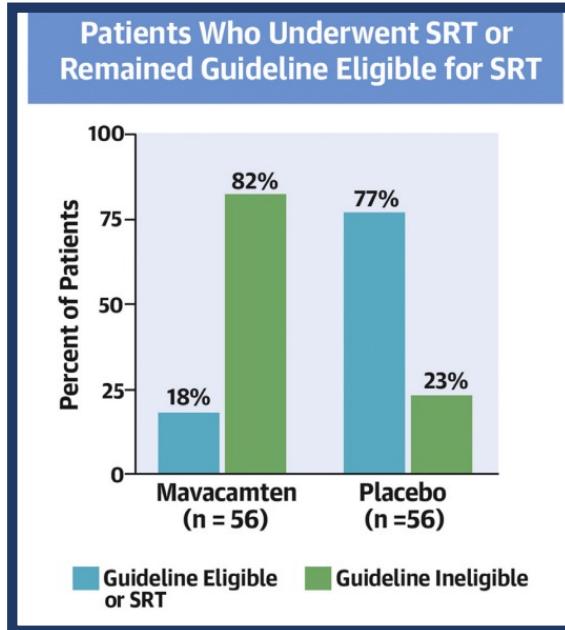
VALOR-HCM

MYK-461-017: Study Schema



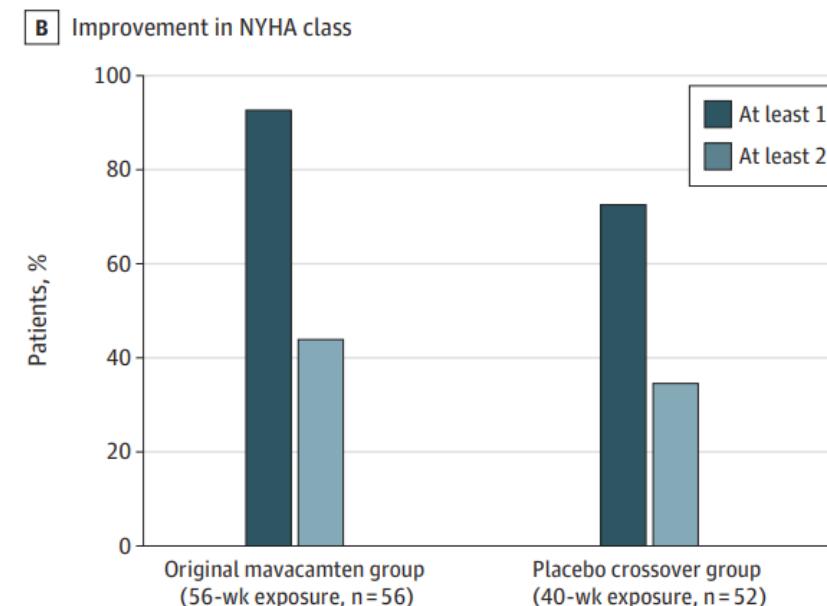
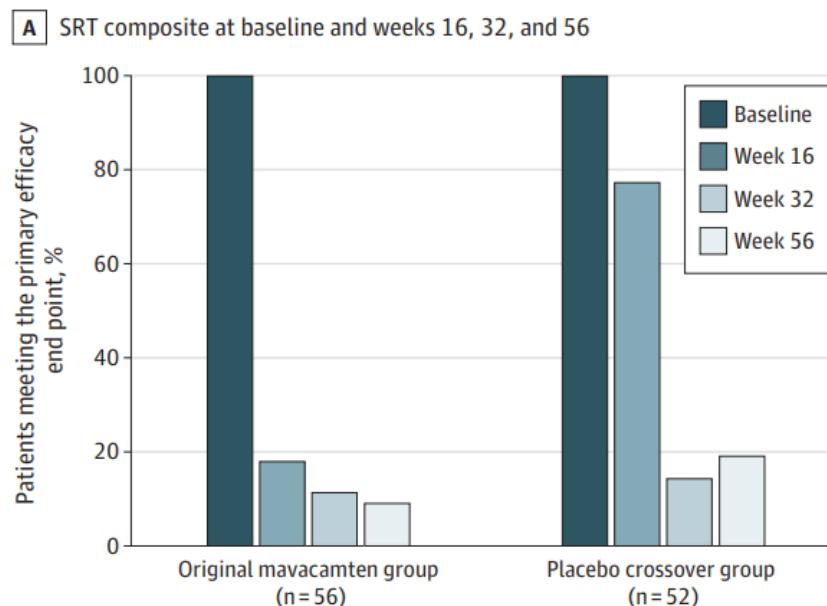
92% NYHA III-IV
 CPJ = éligibilité à SRT
 CSJ = gradient, biomarqueurs, QOL, classe NYHA

VALOR-HCM : à W16



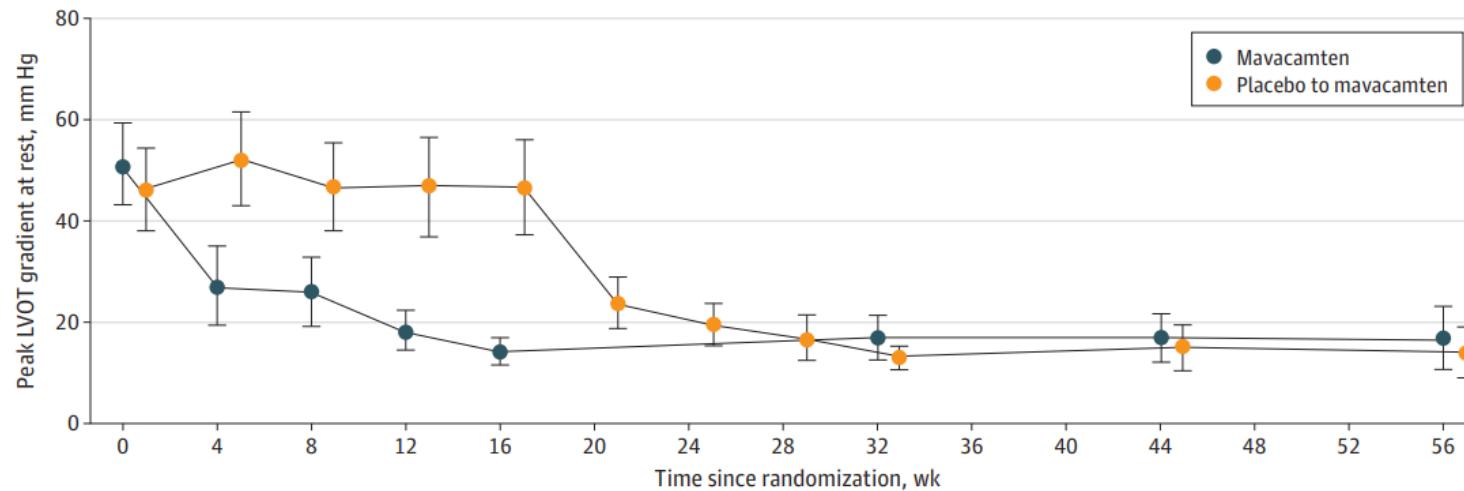
VALOR-HCM : efficacité à W32 et W 56

- W32 : 88% des 2 groupes « traitement » non éligibles à SRT, 95% choix de ne pas réaliser SRT mais poursuite dans étude
- W56



VALOR-HCM : efficacité à W56

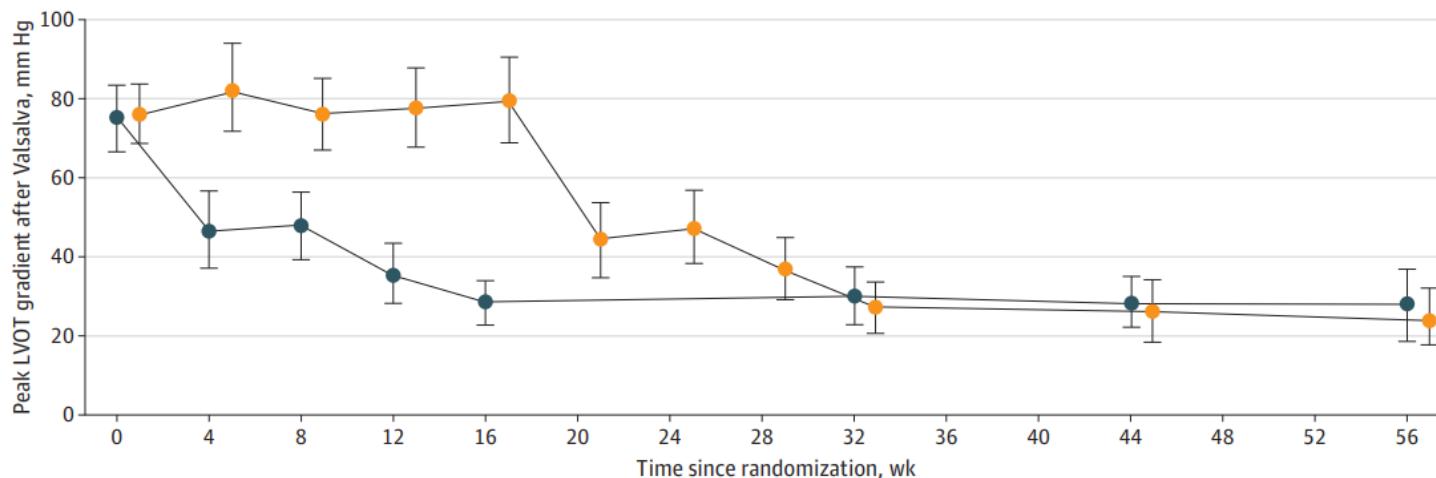
C Peak left ventricular outflow tract gradient at rest



No. at risk

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo to mavacamten | 56 | 54 | 54 | 53 | 52 | 51 | 50 | 50 | 49 | 50 |
| Mavacamten | 56 | 56 | 55 | 55 | 55 | 54 | 54 | 53 | 53 | 53 |

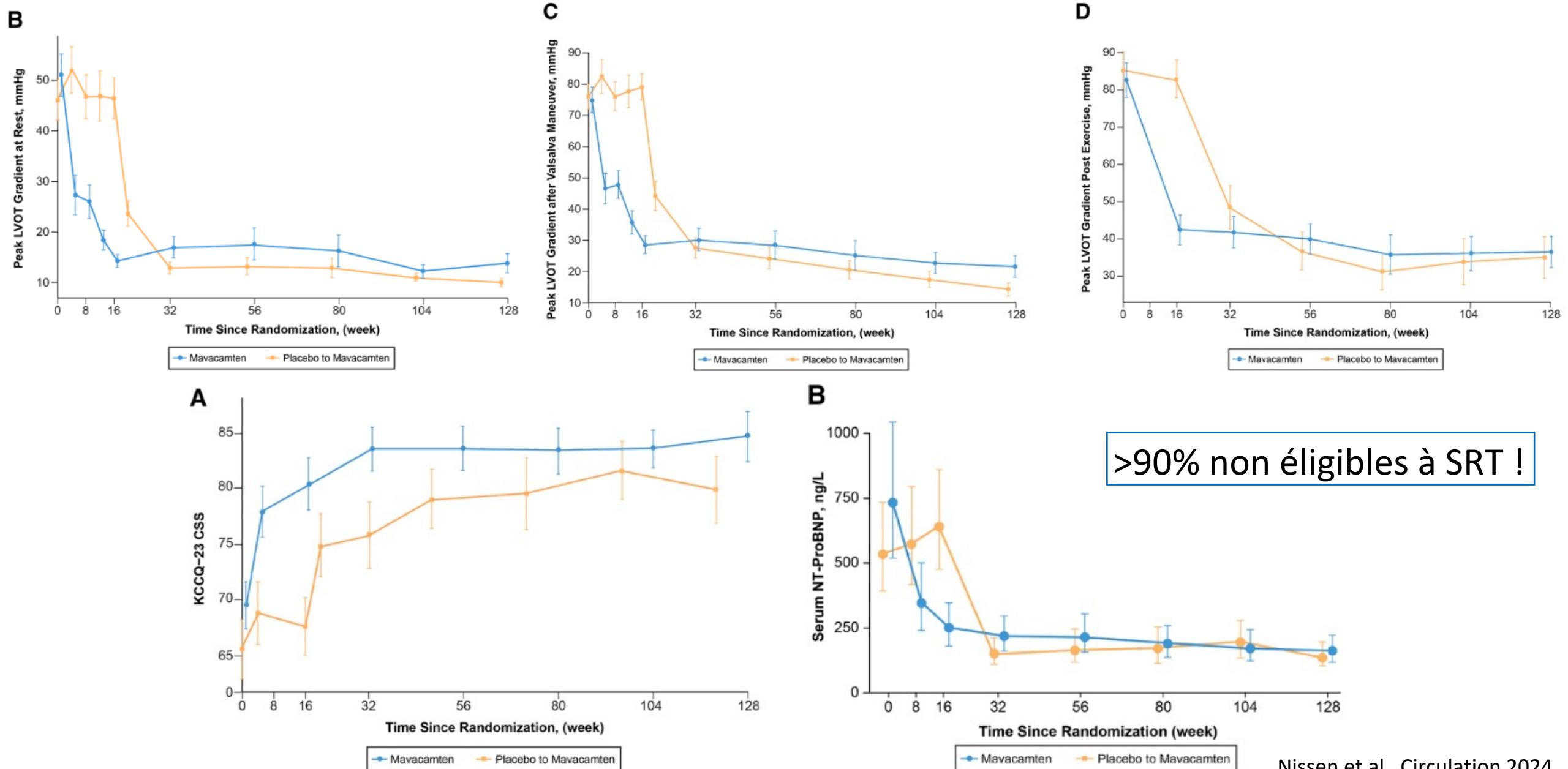
D Peak left ventricular outflow tract gradient after Valsalva maneuver



No. at risk

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo to mavacamten | 56 | 54 | 54 | 53 | 52 | 51 | 50 | 49 | 49 | 50 |
| Mavacamten | 56 | 56 | 55 | 55 | 55 | 54 | 54 | 53 | 53 | 53 |

VALOR-HCM : efficacité à W128

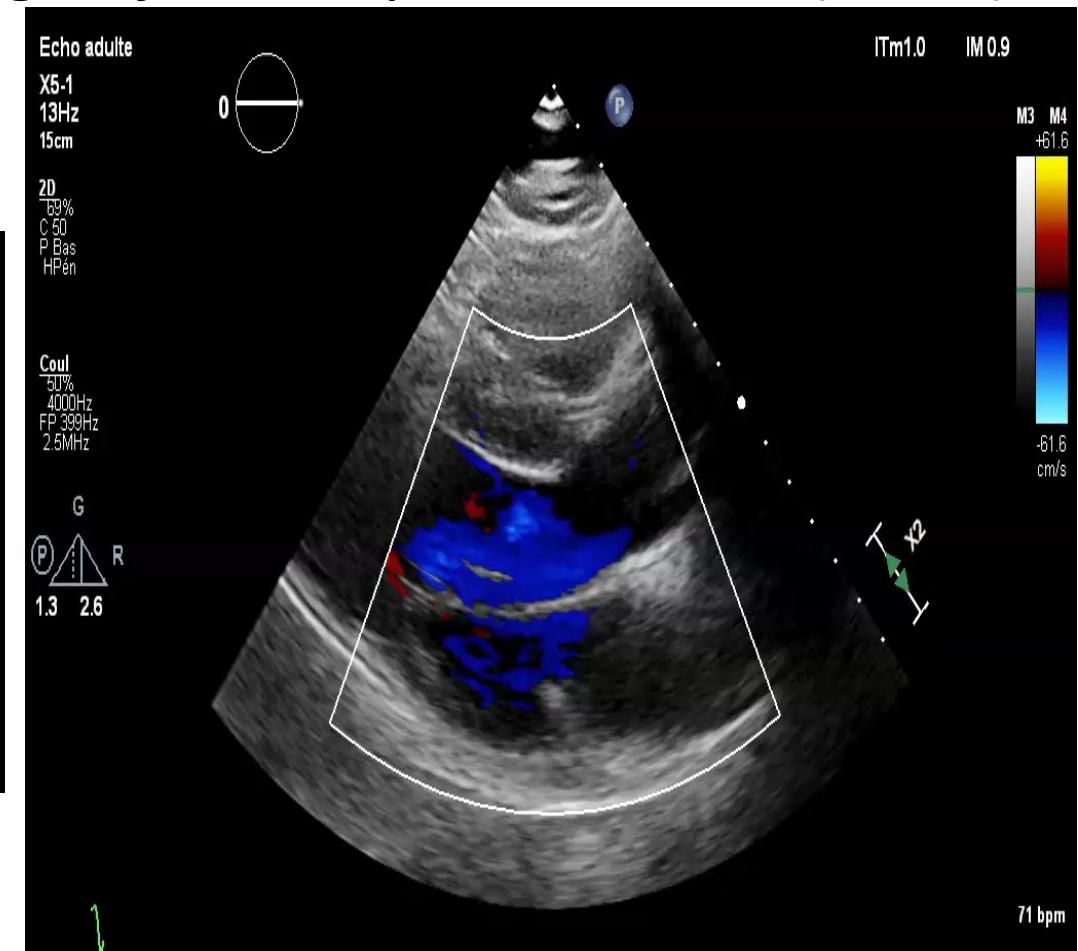
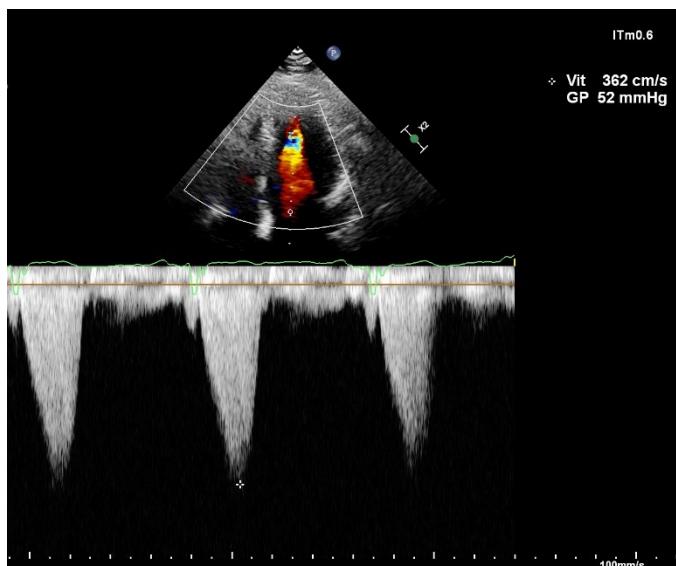
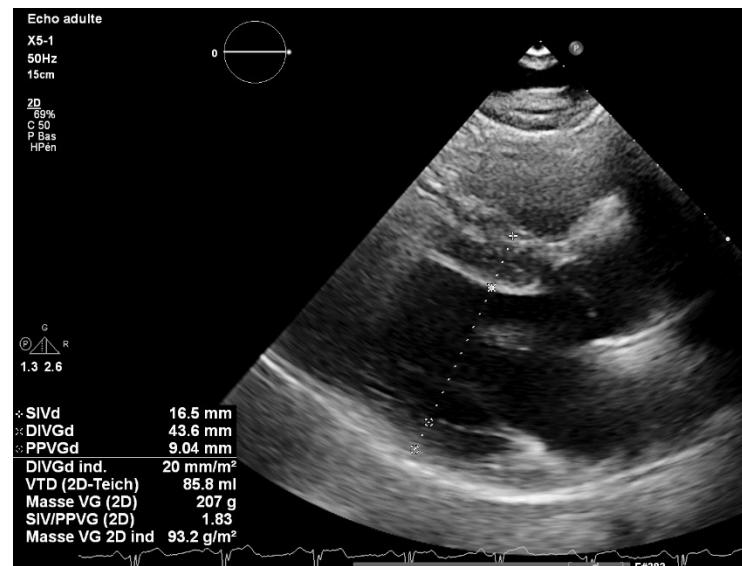


Prescription CAMZYOS

- Indication : CMHO symptomatique NYHA II-III, FEVG ≥ 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?)

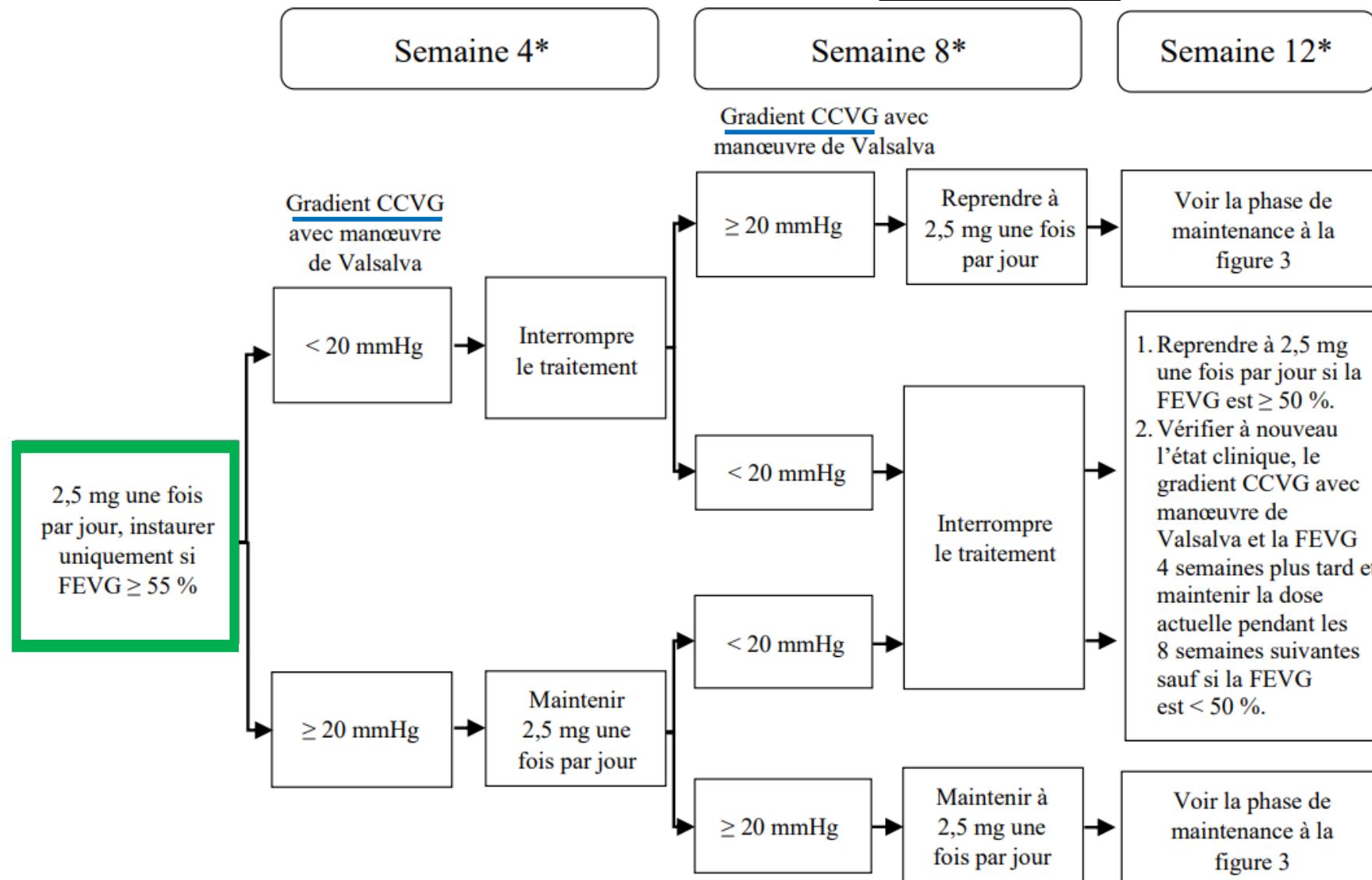


Bilan

- 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%
- ?

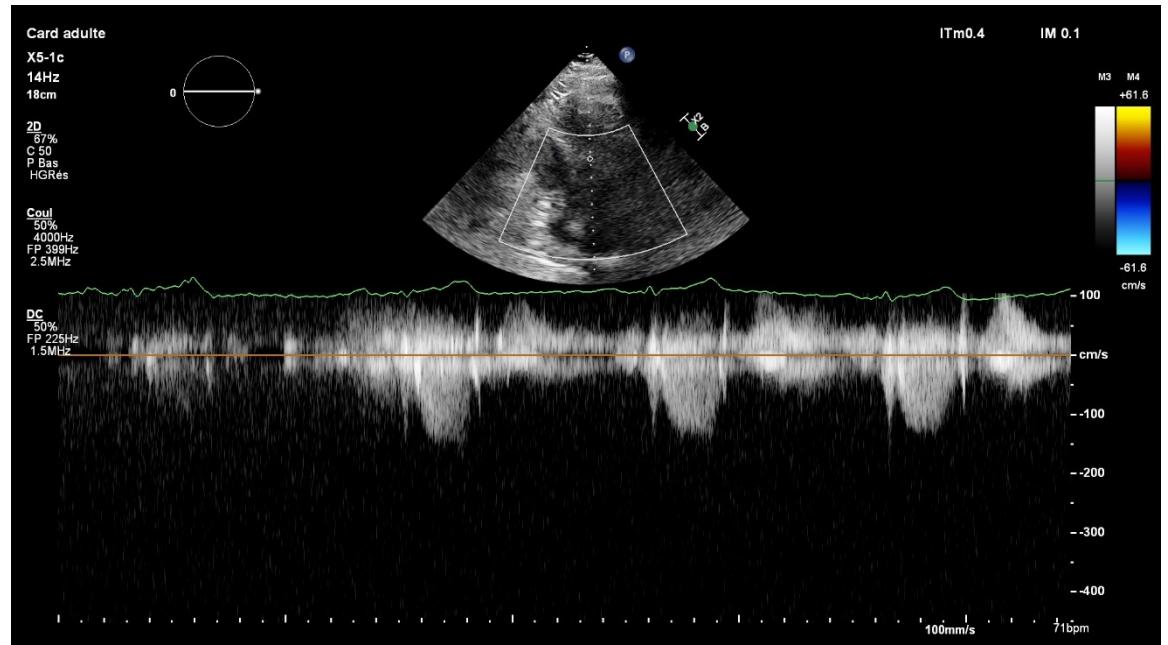
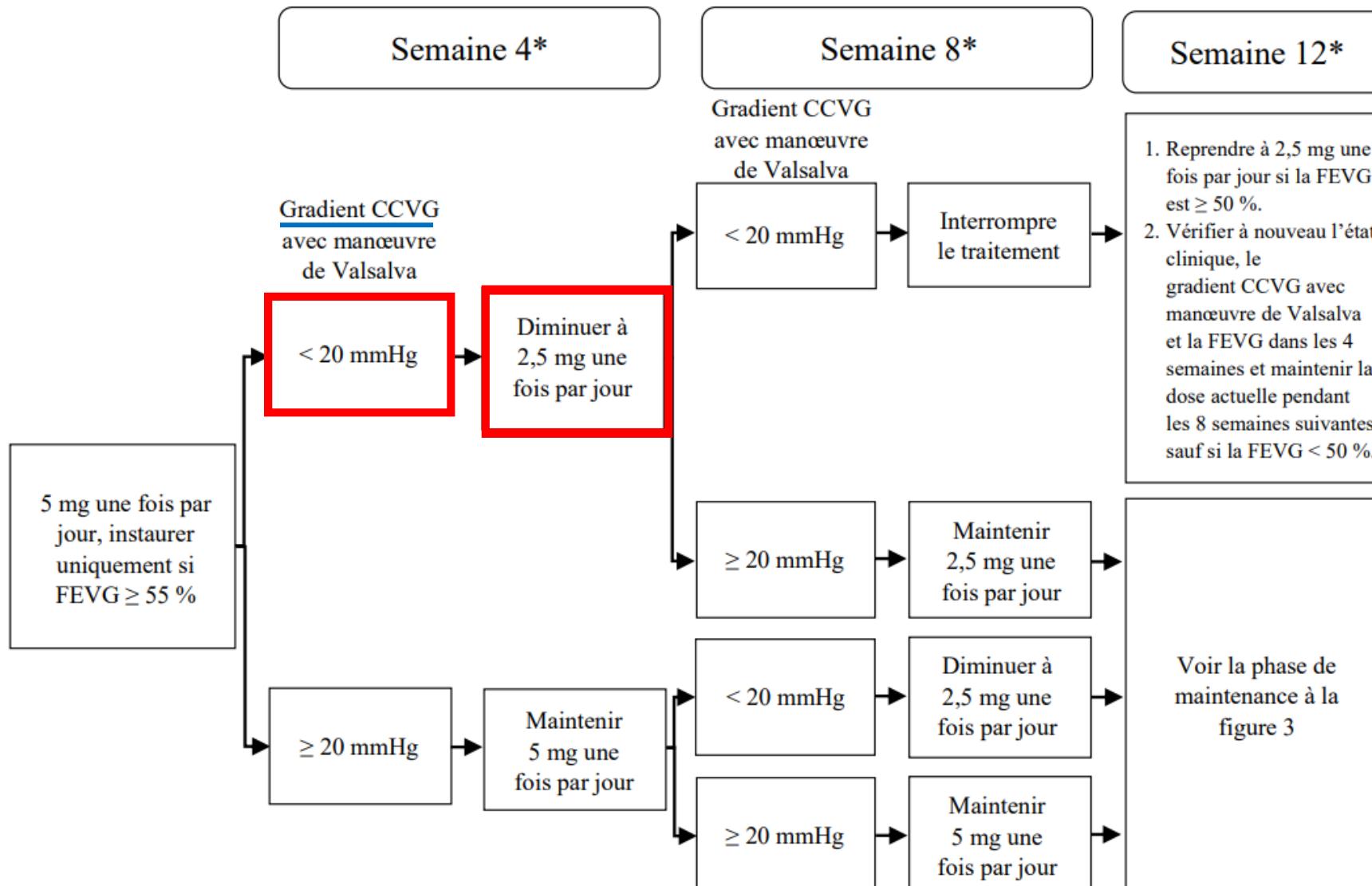


Figure 2 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19



* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est < 50 % ; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est ≥ 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%
→ ?

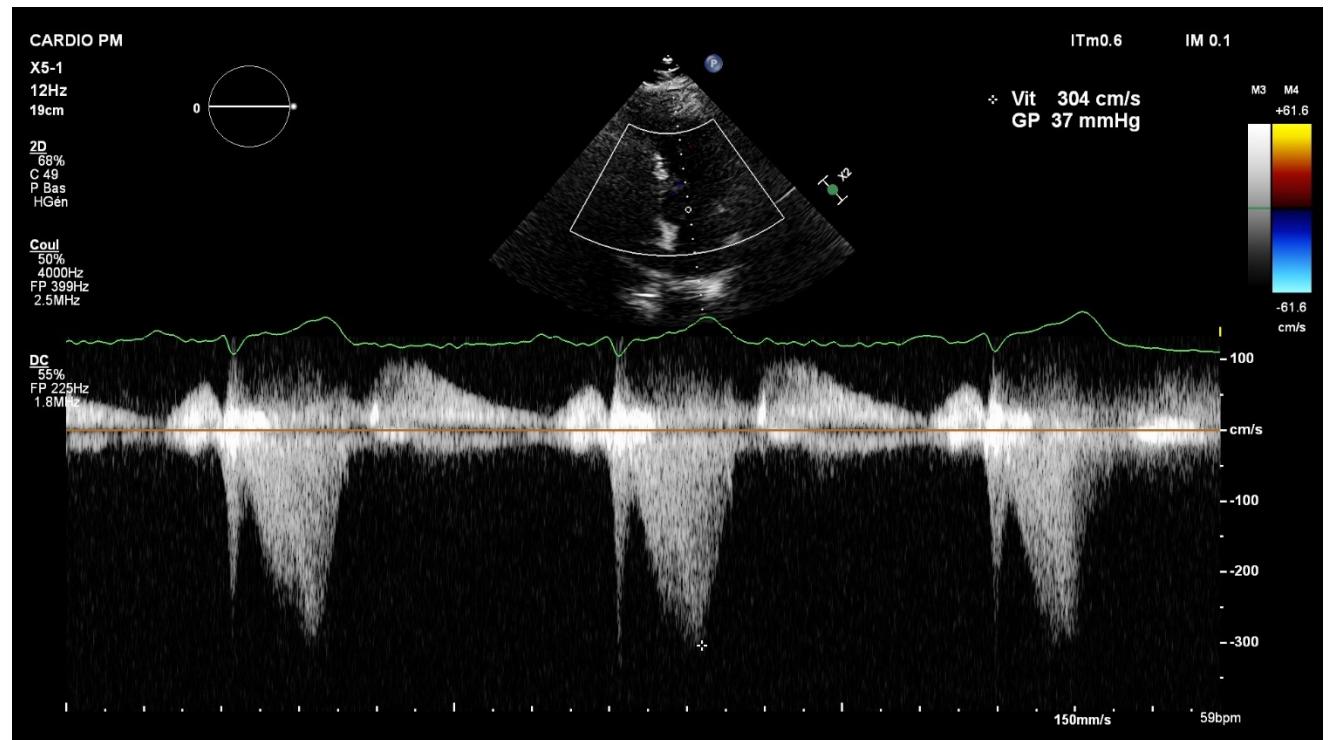
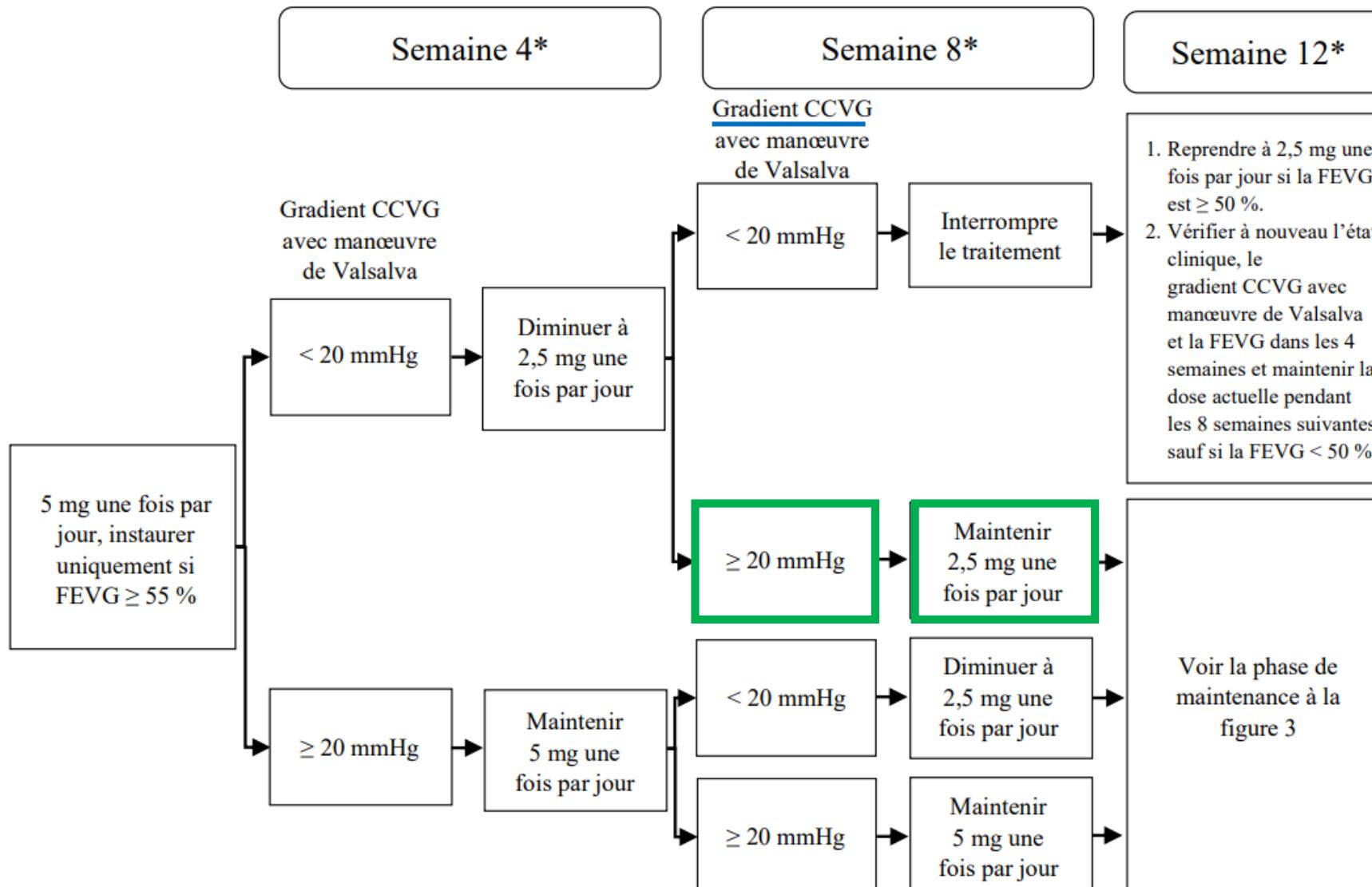


Figure 2 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19

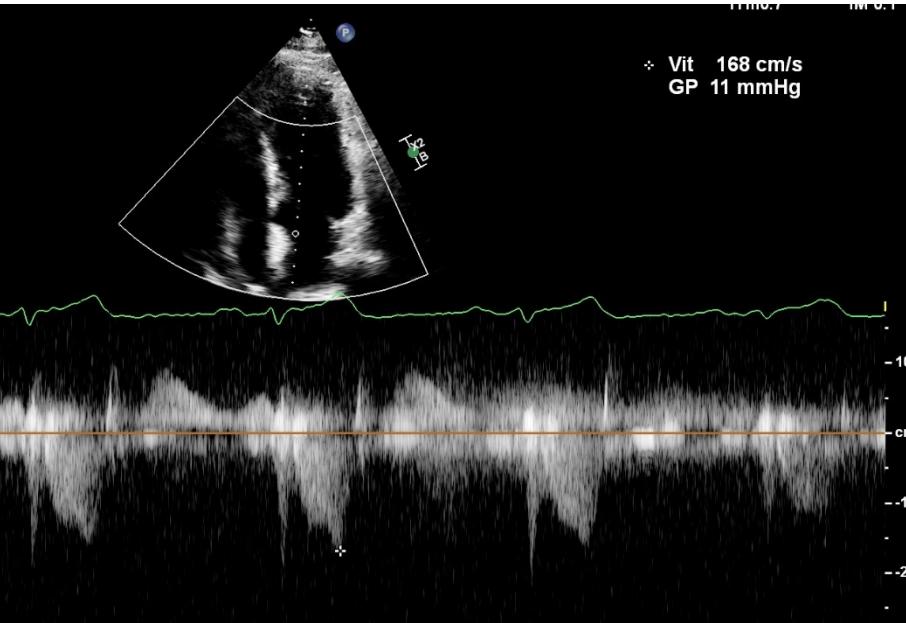


* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est < 50 % ; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est ≥ 50 % (voir figure 4).

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

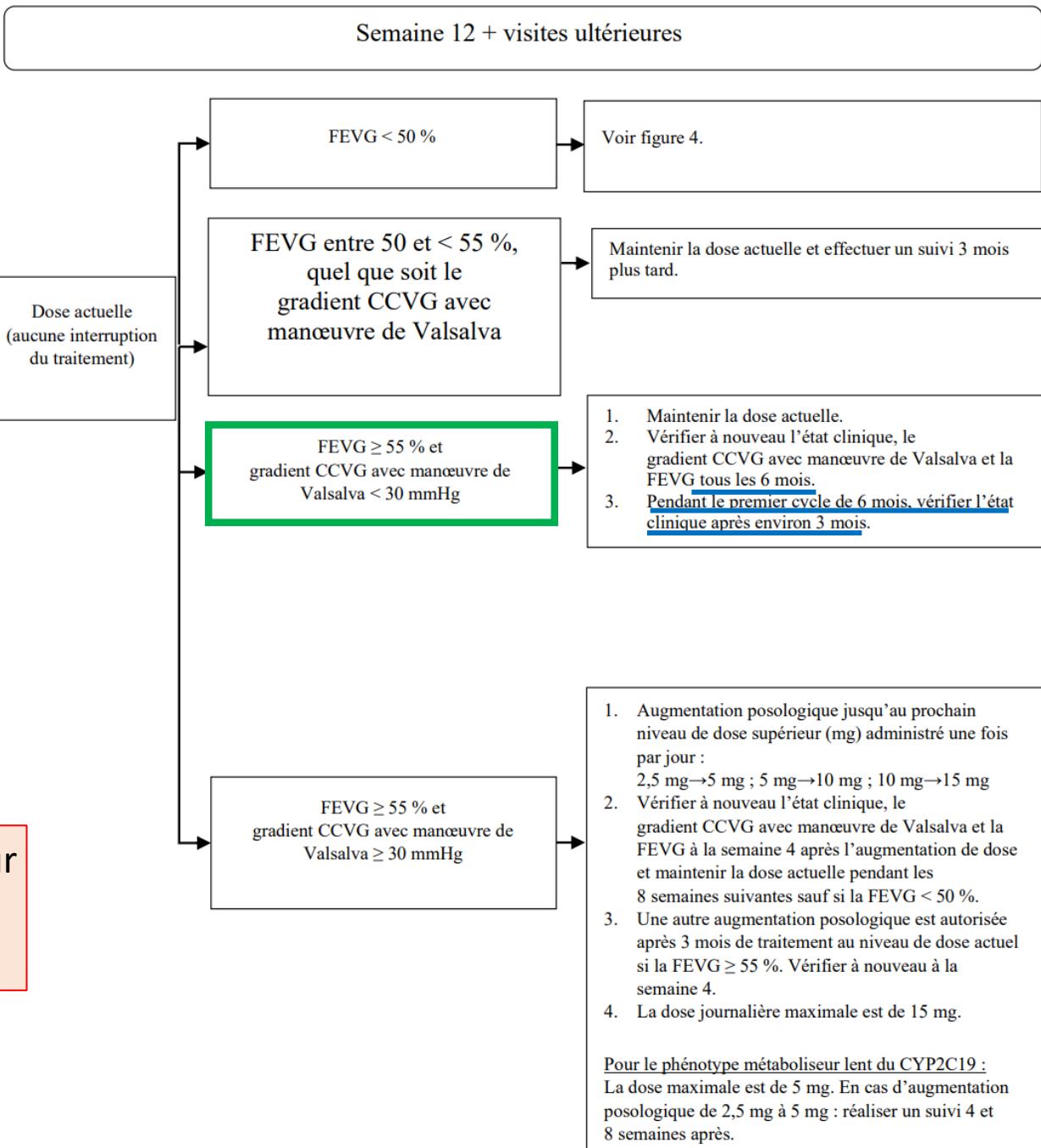
M3 : ETT

Figure 3 : Phase de maintenance



FEVG > 55%

Dose maximale selon profil métaboliseur
 - lent / indéterminé = 5 mg,
 - sinon 15 mg / jour



M6 : Echographie d'effort

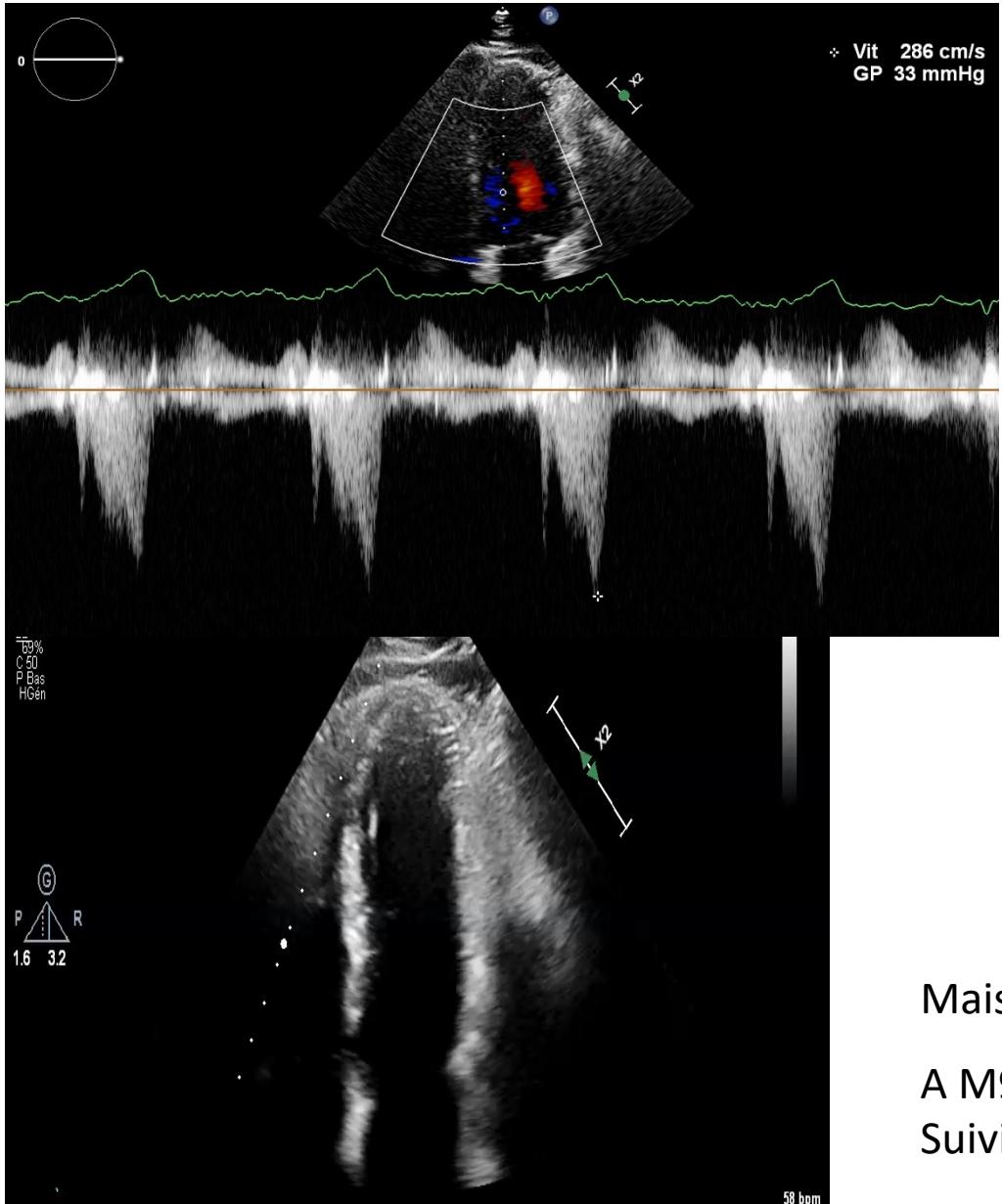


Figure 3 : Phase de maintenance

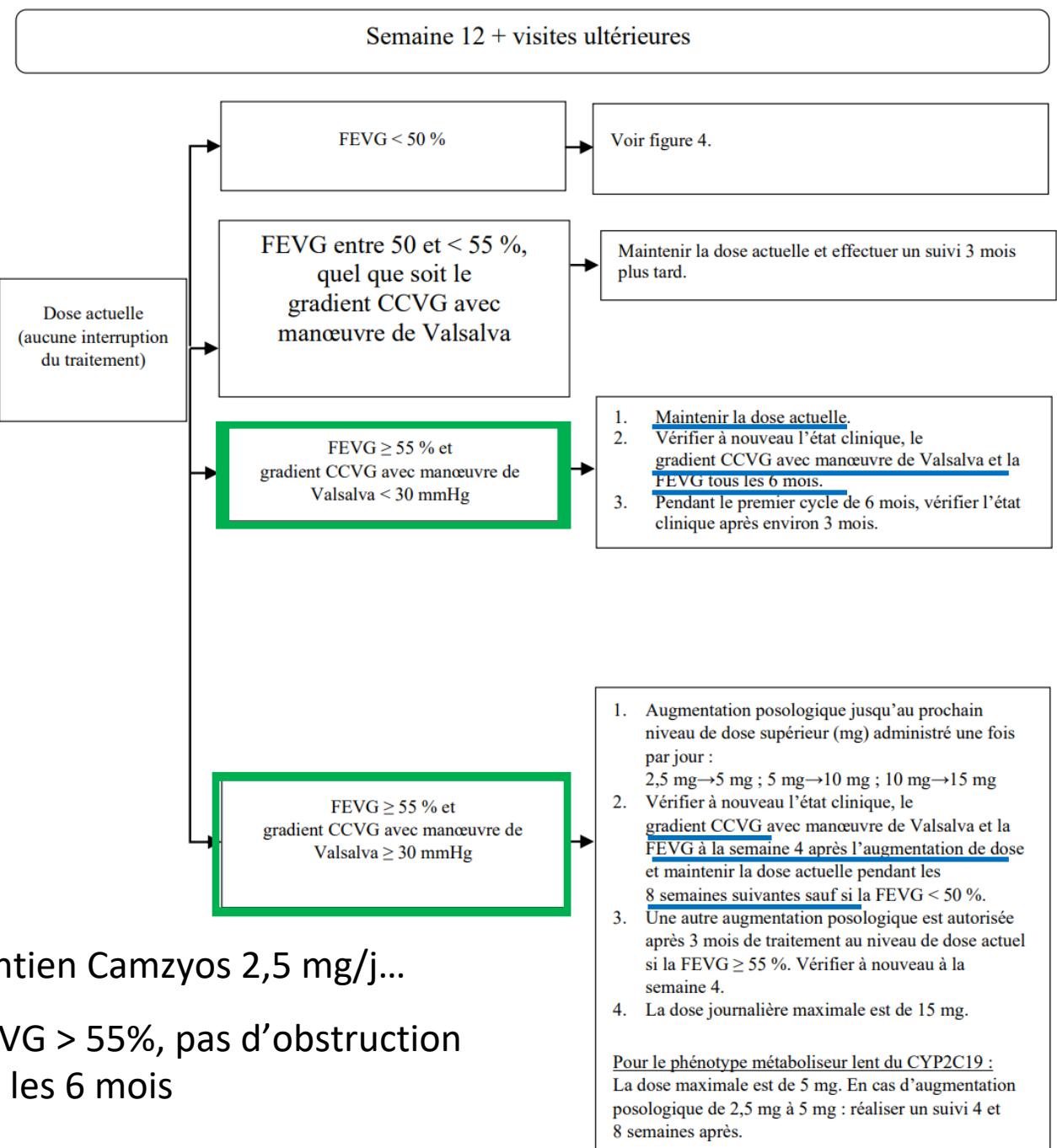
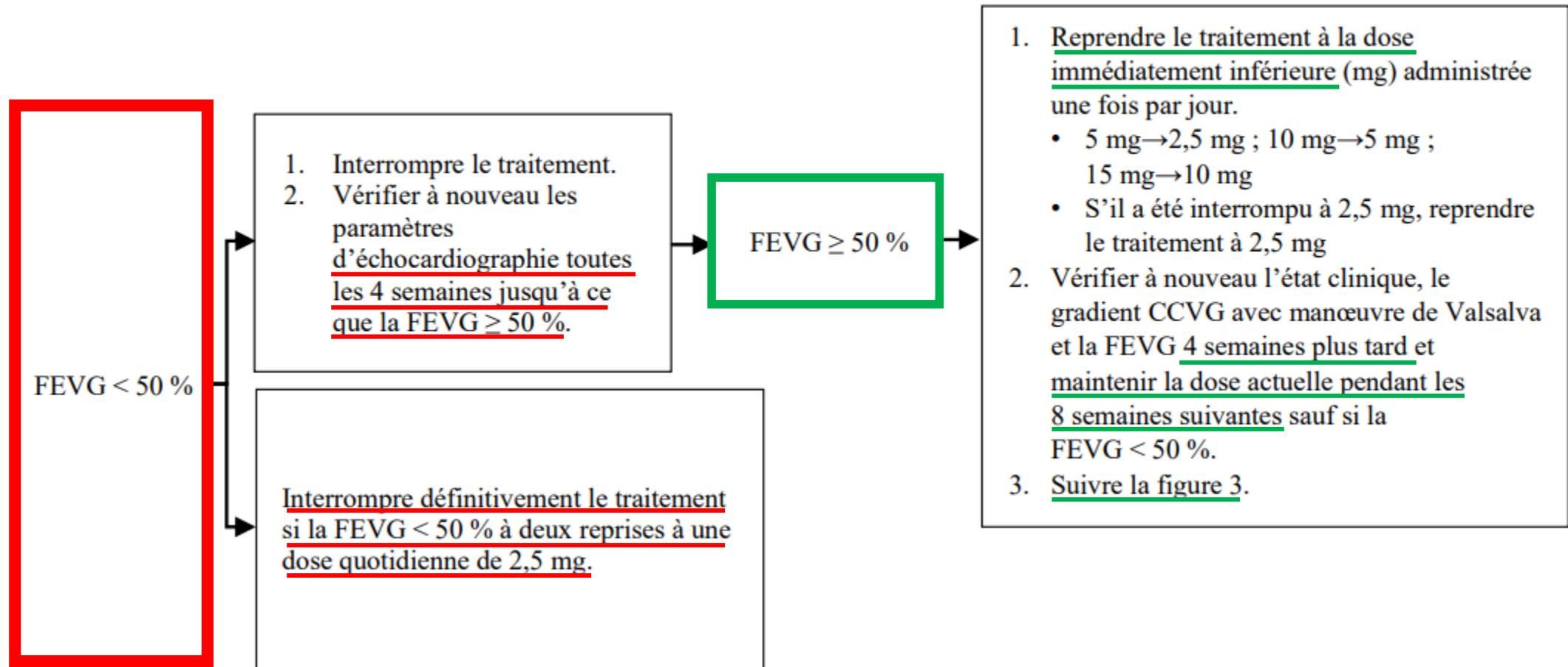


Figure 4 : Interruption du traitement lors d'une visite clinique si la FEVG < 50 %

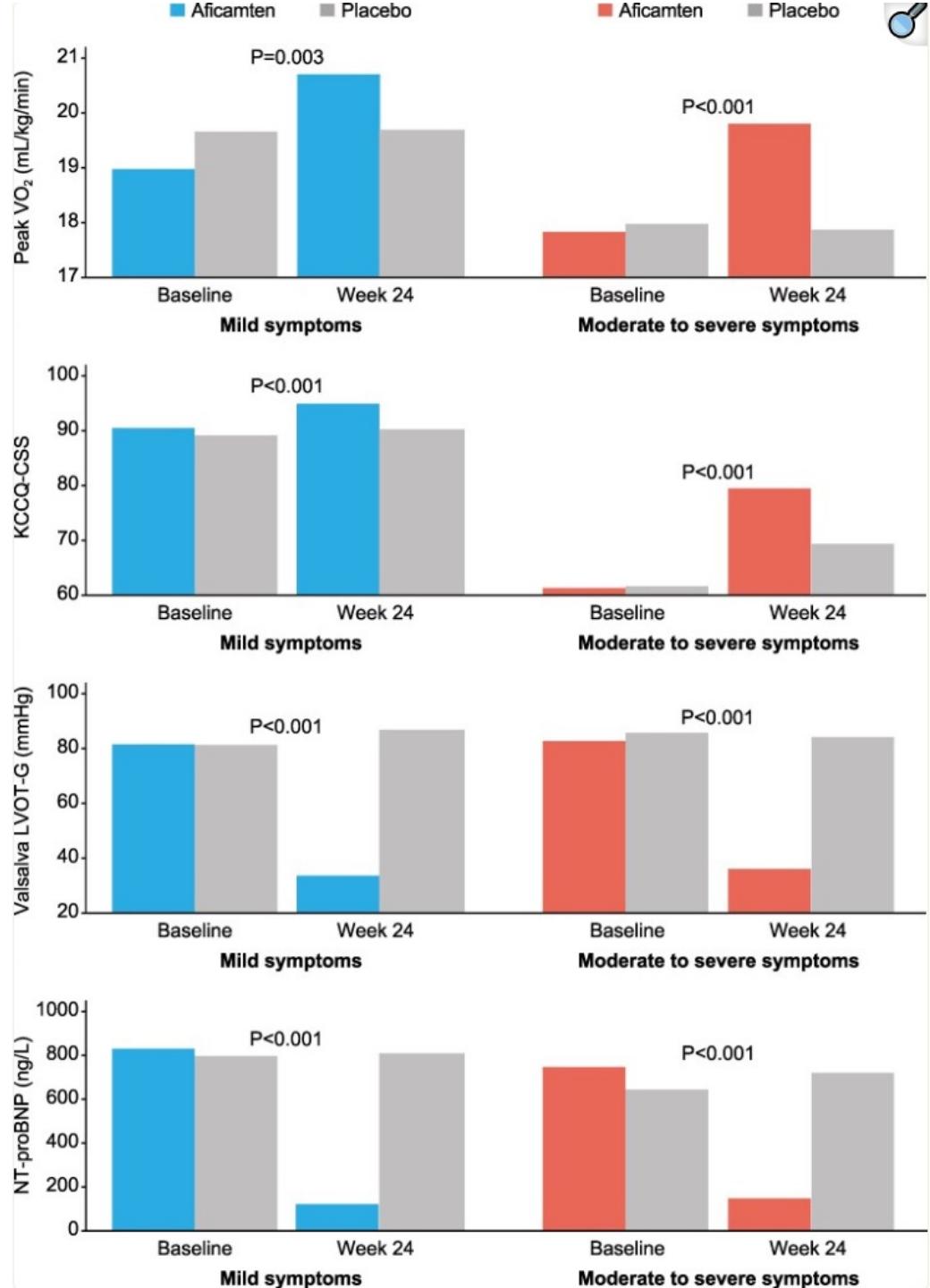


Attention aux coprescriptions !

- 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)



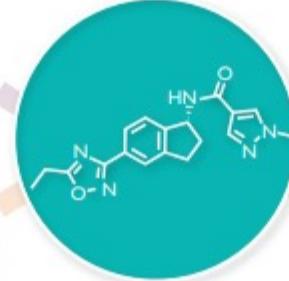
- NYHA class II
- KCCQ-CSS: 90 ± 6
- pVO_2 : 19 mL/kg/min
- Valsalva LVOT-G: 82 ± 37 mmHg
- NT-proBNP: 830 pg/mL

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

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*

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

