

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 21 janvier 2025

Aficamten, une nouvelle arme contre l'obstruction de cardiomyopathies hypertrophiques

Dr Damien Guijarro

La cardiomyopathie hypertrophique CMH est une maladie qui provoque un épaissement de la paroi pariétale du ventricule gauche de $\geq 15\text{mm}$ ($\geq 13\text{mm}$ formes familiales), sans être lié à un changement de charge (HTA, sténose aortique) ni cause secondaire (amyloïdose,...).

Il s'agit d'une atteinte du sarcomère, dont les mutations connues sont retrouvées dans 30% des cas sporadiques et 50% des cas familiaux.

L'hypertrophie peut être asymétrique, et des changements architecturaux ont lieu: fibrose interstitielle, remodelage microvasculaire, anomalies structurelles du cœur..

Elle présente un risque rythmique (FA, ventriculaire), et un risque d'insuffisance cardiaque avec obstruction du VG (le problème du jour) ou une altération des fonctions systolo-diastoliques pouvant aller jusqu'à la greffe.

L'obstruction du ventricule gauche VG ralentit le passage du sang vers l'aorte de par la modification du mouvement de la valve mitrale, qui se place antérieurement.

L'impact pronostic d'une obstruction est important. Celle-ci est prise en compte dans les calculs de risque rythmique.

La prise en charge classique comprend β -bloqueurs, anti calciques bradycardisants et, depuis 2023 dans les recommandations ESC, les inhibiteurs de la myosine.

Ce sont des inhibiteurs réversibles de la myosine, réduisant la contractilité cardiaque et permettant une meilleure relaxation du myocarde. afacamten > mavacamten

[L'article du jour](#) est une étude de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, dans 14 pays en Europe, Amérique et Asie.

Inclusion: porteurs de CMH, FEVG $\geq 60\%$, NYHA II ou III, avec obstruction sous-aortique, capable de faire un test d'effort maximal, PicVO2 < 90% théorique

Intervention: 24 semaines de traitement puis 4 semaines de wash out du médicament

Issue primaire: PicVO2 à J0 et S24

Issues secondaires: score qualité de vie, NYHA, gradient d'obstruction, durée d'éligibilité aux opérations de réduction (thérapies de recours: alcoolisation septale, chirurgie), sécurité, exploratoire.

Caractéristiques de base - 282 randomisés

Plutôt jeunes avec un âge moyen de 59 ans, 42% ♀, avec une bonne répartition entre les continents.

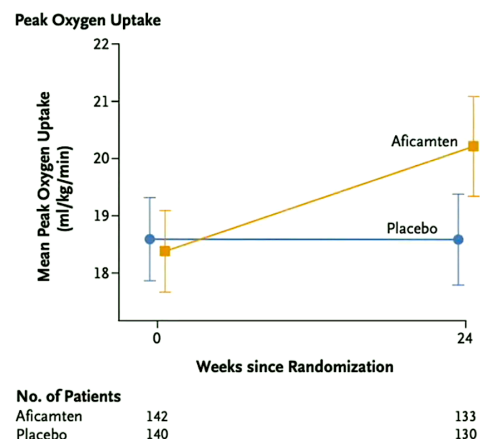
Patients traités selon recommandations, dont 60% sous β -bloquants, présentant une obstruction importante: 80 mmHg au valsalva en moyenne.

La dose recommandée par le protocole est donc élevée, entre 15 et 20 mg principalement.

Critère primaire

Forte augmentation du PicVO₂ sous aficamten, avec 1,8mL/kg/min en moyenne à 24 semaines.

Cette amélioration de la capacité vitale fonctionnelle s'observe dans tous les sous-groupes de patients, quels que soient leur classe NYHA ou le niveau de Nt-ProBNP.



Critères secondaires

Sous aficamten, l'obstruction est rapidement diminuée de 50 mmHg.

49% des patients présentent un gradient de <30 mmHg à 24 semaines, contre 3,6% dans le groupe placebo.

58% des patients améliorent leur classe NYHA sous aficamten, et la qualité de vie est également améliorée.

Sécurité:

- Pas de marqueur inquiétant, un peu plus d'hypertension et de palpitations dans le groupe aficamten
- FEVG: réduction de -4,8 mmHg sous traitement, baisses transitoires <50% de FEVG chez 5 patients, 7 ont dû réduire la dose, mais aucun n'a dû arrêter à cause de la diminution de la FEVG ou pour insuffisance cardiaque.

Points forts

- Aficamten efficace pour réduire l'obstruction avec un bénéfice fonctionnel dans tous les sous-groupes
- efficacité maximale atteinte après 12 semaines avec une bonne tolérance
- Amélioration fonctionnelle rapide et multiparamétrique
- Population féminine bien représentée, et sous traitement pour la majorité.

Limitations

- Pas d'issue tranchée (hard), mais étude à court terme et population spécifique
- Effet à long terme reste inconnu
- Pas tous les patients se sont améliorés: reste inférieur aux thérapies invasives ? (60-70% vs 75-80% d'amélioration de la classe NYHA)

Discussion

Des études secondaires, échographiques, montrent les bénéfices sur les paramètres diastoliques du ventricule gauche: ↓ taille OG, meilleure contractilité à la déformation, diminution de l'épaisseur pariétale.

Conclusions

- Aficamten est une 2ème molécule de la classe des inhibiteurs de la myosine
- Ne présente pas de signal de sécurité préoccupant
- Est efficace pour réduire l'obstruction sous-aortique en cas de CMH symptomatique
- Son profil pharmacologique semble plus favorable que celui du mavacamten.

Remarques

- Traitement au long court. Mais les après alcoolisation, le gradient réapparaît et l'opération invasive doit être réitérée, c'est donc une bonne option pour les patients qui préfèrent éviter le geste.
- Coûts: Mavacamten 1455 CHF/moi, Aficamten en attente
- Prévalence CMH parmi les insuffisants cardiaques: 1/500 personnes...mais c'est un chiffre qui tourne depuis les études de l'orateur, et les diagnostics différentiels sont à présent mieux détectés (voire à la baisse).

