

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Instauration du mavacamten au CHU de Lille chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive : retour de l'expérience sur les premiers patients

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2025
à 18 heures au pôle Recherche

Par Maxime Verrier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Augustin COISNE

Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE

Madame le Docteur Marie FERTIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Hélène RIDON

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AVC : accident vasculaire cérébral

CMH : cardiomyopathie hypertrophique

CMHo : cardiomyopathie hypertrophique obstructive

ECG : électrocardiogramme

ESC : *European Society of Cardiology*

FA : fibrillation atriale

FDA : *Food and Drug Administration*

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HCMSQ : *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire*

KCCQ OS : *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score*

NYHA : *New York Heart Association*

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

SAM : *systolic anterior motion*

SBP : Simpson Biplan

SIV : septum interventriculaire

SLG : strain longitudinal global

VD : ventricule droit

Table des matières

<i>Avertissement</i>	2
<i>Remerciements</i>	Erreur ! Signet non défini.
<i>Sigles</i>	3
<i>Introduction</i>	6
1 Définition et épidémiologie	6
2 Physiopathologie	7
3 Histoire naturelle de la maladie	9
4 Prise en charge de la CMH obstructive	10
5 Le Mavacamten	14
5.1 Physiopathologie	14
5.2 Les différents essais marquants concernant le Mavacamten	16
5.2.1 PIONEER-HCM.....	16
5.2.2 EXPLORER-HCM	16
5.2.3 VALOR-HCM	17
5.2.4 Etudes évaluant l'efficacité du mavacamten à long terme.....	18
5.2.5 Etudes en cours.....	19
5.3 Effets du MAVACAMTEN	19
5.3.1 Modifications morphologiques et hémodynamiques.....	20
5.3.2 Effets sur la qualité de vie	24
5.3.3 Effets sur la biologie	25
5.3.4 Effets secondaires.....	26
5.4 Schéma de titration	27
5.5 Autre molécule : l'aficamten	28
6 Objectif	29
Matériel et méthodes	30
1 Population de l'étude	30
2 Critères d'inclusion	30
3 Critères d'exclusion	31
4 Déroulement du suivi	31
4.1 Phase d'inclusion	31
4.2 Phase du suivi	33
5 Données recueillies	34
5.1 Données cliniques	34
5.2 Données échographiques	35

5.3	Autres données.....	36
6	<i>Critères de jugement.....</i>	37
7	<i>Statistiques.....</i>	37
	<i>Résultats.....</i>	39
1	<i>Suivi.....</i>	39
2	<i>Description de la population à l'inclusion.....</i>	40
2.1.1	Réalisation du diagnostic.....	40
2.1.2	Facteurs de risque cardiovasculaires.....	40
2.1.3	Antécédents et comorbidités.....	42
2.1.4	Prise en charge de l'obstruction	42
2.1.5	Caractéristiques échographiques	43
2.1.6	Génotypage du cytochrome CYP2C19.....	44
2.1.7	Introduction du mavacamten	45
3	<i>Principaux résultats.....</i>	46
3.1	Données à 1 an	46
3.2	Evolution du gradient d'obstruction et de la dyspnée lors du suivi	50
3.3	Survenue d'évènements.....	51
3.4	Evolution de la posologie du mavacamten lors du suivi.....	53
	<i>Discussion</i>	55
1	<i>Principaux résultats.....</i>	55
1.1	Caractéristiques de la population	55
1.2	Comparaison des principaux résultats.....	56
1.3	Comparaison des évènements et effets secondaires	59
2	<i>Discussion de la méthode</i>	61
3	<i>Perspectives / significativité clinique.....</i>	63
3.1	Perspectives locales	63
3.2	Le mavacamten, et maintenant ?	63
	<i>Conclusion.....</i>	66
	<i>Liste des tables.....</i>	67
	<i>Liste des figures</i>	68
	<i>Références.....</i>	70
	<i>Annexe 1</i>	74

Introduction

1 Définition et épidémiologie

La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie héréditaire fréquente touchant selon les registres entre 1 personne/200 et 1 personne/500 [1]. Elle se caractérise par la présence de parois ventriculaires gauches hypertrophiées, non expliquée par les conditions de charge.

On retient le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique en échocardiographie via les critères suivants : présence de toute paroi ventriculaire gauche ≥ 15 mm. En cas d'antécédents familiaux, d'anomalie génétique connue ou d'anomalies ECG, le diagnostic peut être retenu en cas d'épaisseur pariétale ≥ 13 mm.

Dans 40 à 60% des cas [2], une mutation est retrouvée, souvent de transmission autosomique dominante. Les mutations les plus courantes sont retrouvées au sein de gènes codant pour des protéines sarcomériques telles que la chaîne lourde de la bêta myosine H7 (MYH7) ainsi que la protéine C3 de liaison de la myosine (MYBPC3). Dans moins de 5% des cas, d'autres gènes sont touchés (TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1).

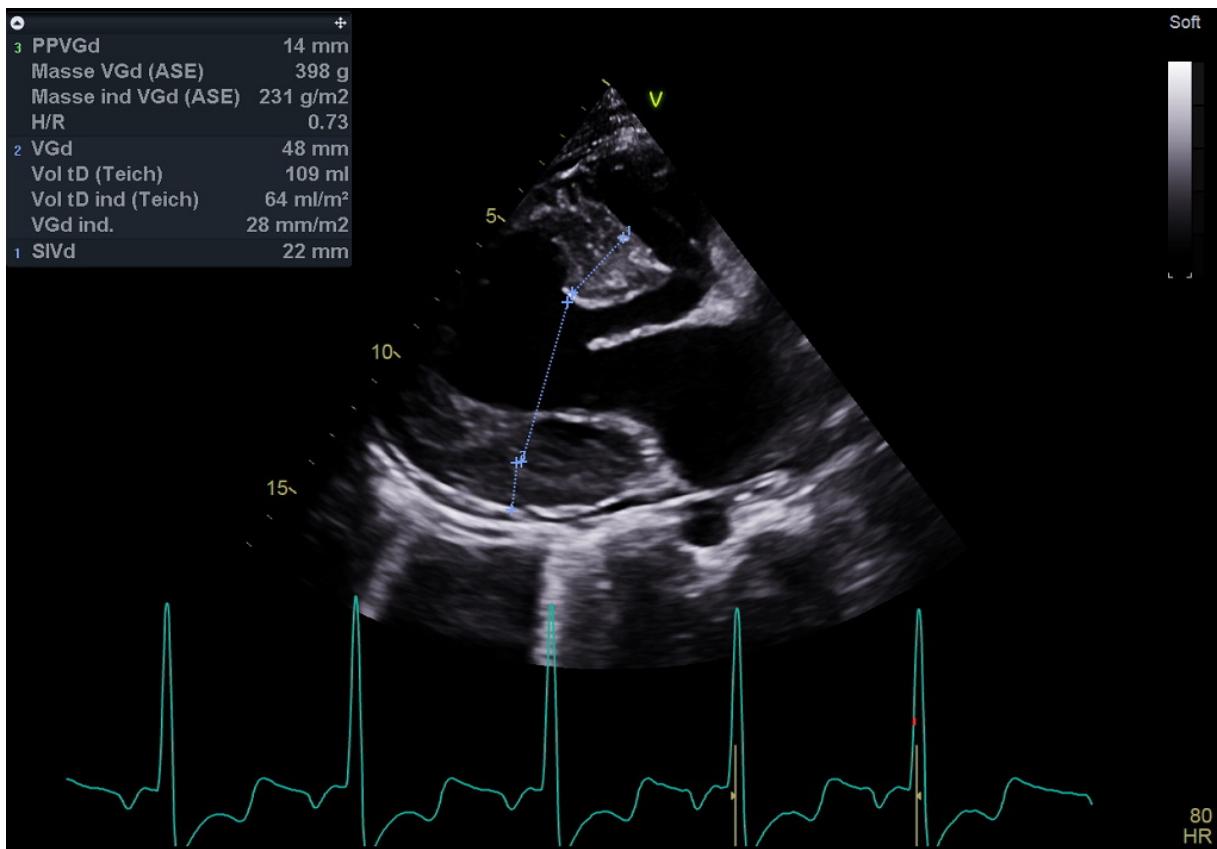


Figure 1 : Aspect échographique d'une cardiomyopathie hypertrophique

2 Physiopathologie

Dans la cardiomyopathie hypertrophique on retrouve, suite à la présence des mutations génétiques précédemment citées, une hypertrophie au sein du sarcomère, l'unité fonctionnelle du muscle cardiaque, et la formation de fibrose de remplacement au sein du myocarde. Ceci est responsable à l'échelle macroscopique d'un cœur aux parois épaissies, rigides, qui se relâchent peu lors de la phase diastolique (= de remplissage) du cycle cardiaque.

On retrouve également la formation excessive de ponts entre les filaments d'actine et de myosine, entraînant à l'échelle macroscopique une hypertrophie myocardique et une hyperkinésie des parois.

Il est également souvent retrouvé dans la CMH la présence d'anomalies de la valve mitrale notamment une élongation du feuillet mitral antérieur, et de son appareil sous valvulaire, avec une hypertrophie, une apicalisation et/ou antériorisation des piliers mitraux.

De façon conjointe, l'hyperkinésie ventriculaire, l'hypertrophie septale et l'élongation des feuillets mitraux peuvent entraîner la formation d'un SAM (*systolic anterior motion*).

Par effet Venturi, c'est-à-dire via l'accélération du flux sanguin dans la chambre de chasse du ventricule gauche, entre le septum et le feuillet mitral antérieur, il y a une baisse de la pression locale et le feuillet mitral antérieur anormalement long, est attiré vers le septum, entraînant ainsi une obstruction à l'éjection du sang dans l'aorte ascendante, et une fuite mitrale.

L'obstruction est classiquement augmentée par l'effort physique, la manœuvre de Valsalva et la période post prandiale. Cette obstruction touche jusqu'à 70% des patients avec CMH au sein de certaines cohortes. [3,4]

On retrouve parfois une obstruction médiocavitaire, du fait des piliers mitraux insérés anormalement et hypertrophiés.

Cette obstruction est considérée comme significative si le gradient maximal d'obstruction est $\geq 30\text{mmHg}$.

Toutefois on retient surtout le seuil d'un gradient d'obstruction maximal $\geq 50\text{ mmHg}$ pour parler d'obstruction sévère, car c'est le seuil à partir duquel l'obstruction est considérée comme significative hémodynamiquement.[2]

3 Histoire naturelle de la maladie

La cardiomyopathie hypertrophique peut mener à différentes complications :

- risque augmenté de mort subite suite à un trouble du rythme ventriculaire notamment devant la présence de fibrose au sein des zones hypertrophiées. C'est d'ailleurs la cause de mort subite la plus souvent retrouvée parmi les sujets jeunes [1].
- survenue de symptômes en lien avec l'obstruction à l'éjection systolique, participant à l'élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches et donc à la l'insuffisance cardiaque diastolique. Ces symptômes peuvent être : dyspnée d'effort, lipothymie, syncope, douleur thoracique. La découverte d'un souffle lié à l'obstruction sous aortique peut également parfois mener au diagnostic de la pathologie.
- risque de fibrillation atriale (FA) en lien avec le remodelage de l'oreillette gauche, et donc d'accident vasculaire cérébral (AVC) emboligène.[5]
- possible évolution vers l'insuffisance cardiaque avancée voire terminale avec apparition d'une dysfonction systolique et d'une possible dilatation ventriculaire gauche.

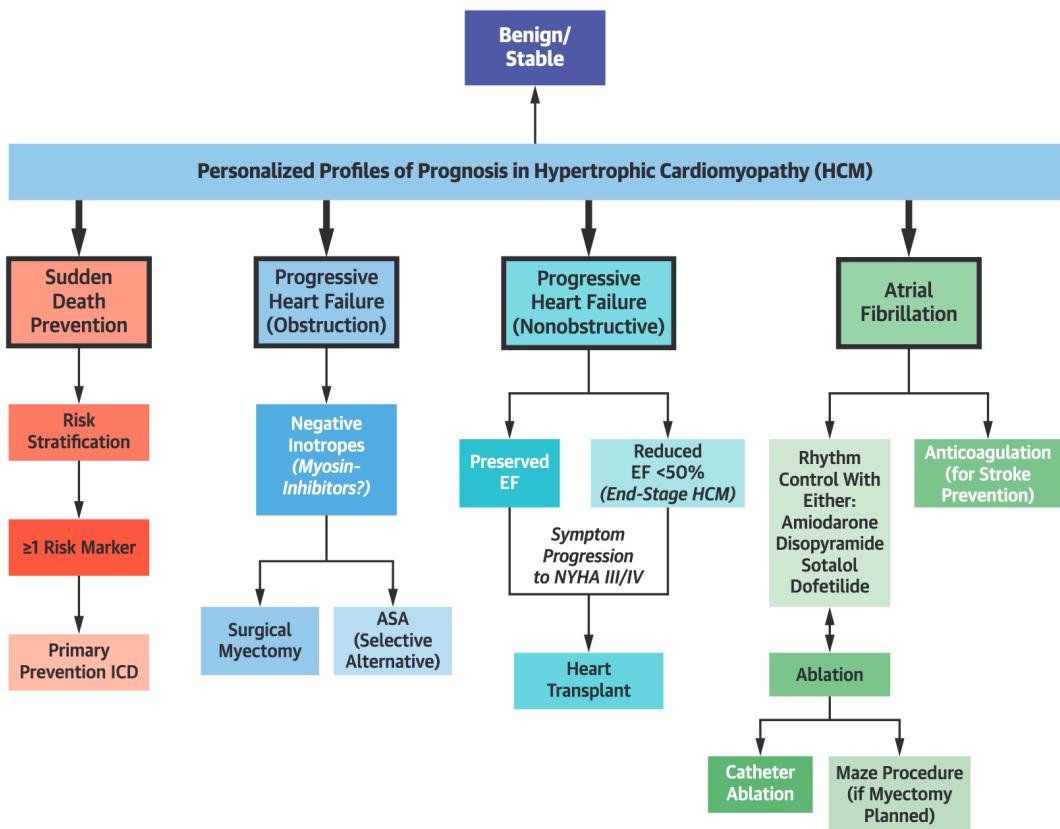


Figure 2 : Causes de mortalité/morbidité dans la cardiomyopathie hypertrophique. Maron et al. JACC 2022

Les cohortes contemporaines retrouvent un taux de mortalité désormais faible parmi les patients présentant une CMH qui est de l'ordre de 0,5%/an. [6]

4 Prise en charge de la CMH obstructive.

Les recommandations de l'ESC 2014 préconisaient l'utilisation de bétabloquants ou d'inhibiteurs calciques de type dihydropyridines en cas de contre-indication aux bêta bloquants, si besoin en association avec le disopyramide (Rythmodan®). Toutes ces molécules ont une action inotrope négative et leur utilisation a été validée par plusieurs études observationnelles, mais aucune de ces molécules n'agit sur le mécanisme physiopathologique à l'échelle moléculaire.

Chez les patients symptomatiques (stade III à IV de la classification de la New York Heart Association (NYHA)) malgré le traitement médical précédemment décrit, aux posologies optimales, et avec persistance d'un gradient d'obstruction maximal > 50mmHg, on peut proposer des procédures invasives de réduction septale de type myomectomie et alcoolisation septale afin de lever l'obstruction sous aortique. Ce sont des procédures avec un risque d'effet indésirable non négligeable (morbimortalité inhérente à une chirurgie cardiaque et à la période post opératoire, avec un taux de mortalité variable selon l'expertise du centre, risque de troubles conductifs de haut degré nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque) [7]. Les résultats optimaux de la réduction septale ne sont obtenus que dans des centres spécialisés avec gros volumes.

En raison de l'hétérogénéité des résultats, du nombre limité de centres spécialisés dans les prises en charge de réduction septale à haut volume, et de la préférence des patients pour de meilleures alternatives non invasives, il existe un besoin de nouvelles thérapies pour les patients atteints de CMH obstructive symptomatique réfractaire au traitement médical standard.

C'est dans ce contexte que le mavacamten a été développé.

Suite aux différents essais qui seront abordés plus loin dans ce manuscrit, l'utilisation du mavacamten (Camzyos®) est entrée dans les recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) de 2023 sur les cardiomyopathies. Il est ainsi indiqué en cas de persistance d'une dyspnée et d'un gradient d'obstruction maximal ≥ 50 mmHg malgré un traitement anti obstructif de première ligne à dose optimale.

Les prises en charge par réduction septale (alcoolisation, myomectomie) reculent désormais au rang de 3^e ligne thérapeutique.

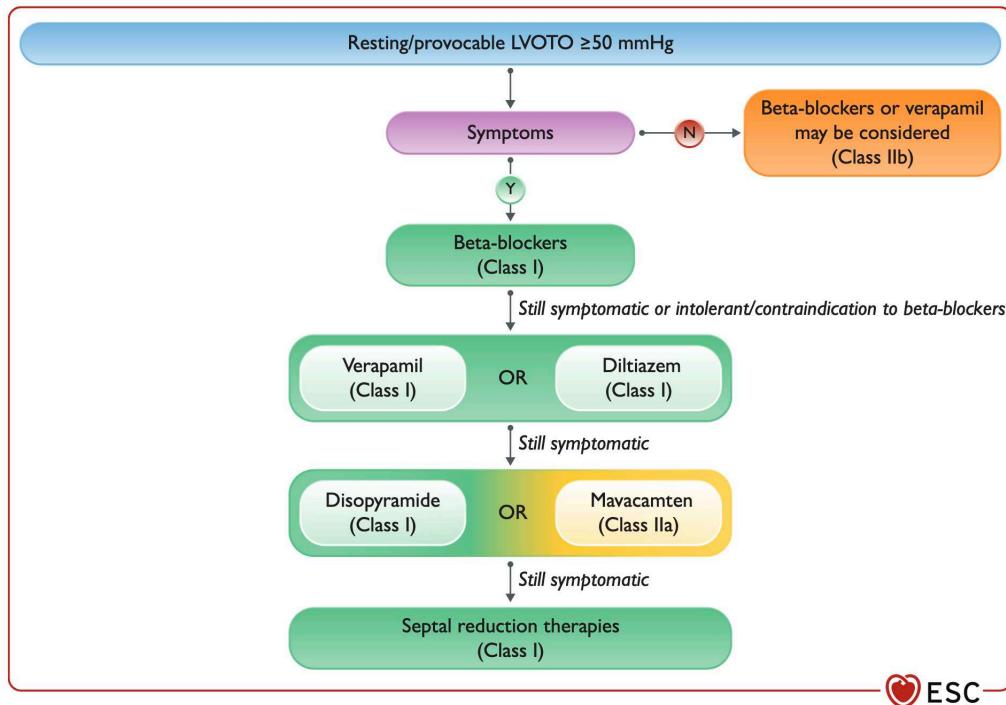


Figure 3 : Prise en charge de l'obstruction dans la CMH selon les recommandations ESC 2023

En cas d'obstruction réfractaire aux prises en charge décrites et/ou en cas de contre-indication, l'implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre réglé de manière à entraîner un a synchronisme entre les contractions atriales et ventriculaires ainsi qu'entre les différentes parois ventriculaires gauches dans le but de perturber la systole ventriculaire gauche et ainsi faire diminuer le gradient d'obstruction, peut être proposée en dernière intention. Cette alternative thérapeutique est désormais très rarement proposée.

Les recommandations américaines 2024 de l'AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) [7] préconisent également l'utilisation du

mavacamten en deuxième intention, si persistance de symptômes liés à l'obstruction malgré l'administration de bêtabloquant ou d'inhibiteur calcique bradycardisant.

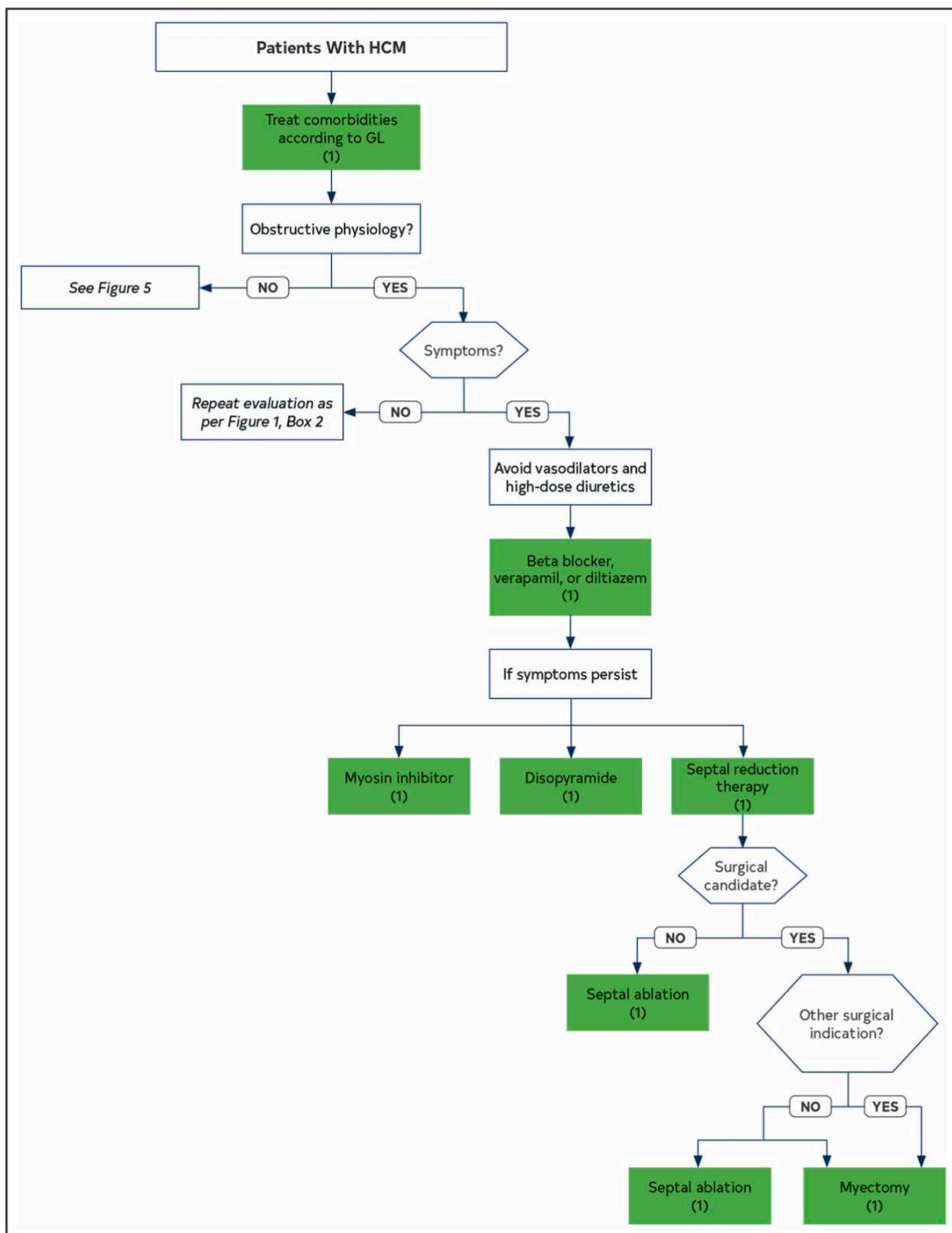


Figure 4. Management of Symptoms in Patients With HCM.

Colors correspond to Table 3. GL indicates guideline; and HCM, hypertrophic cardiomyopathy.

Figure 4 : Prise en charge de la CMH obstructive symptomatique selon les recommandations de l'AHA/ACC 2024. Ommen et al, Circulation 2024

5 Le Mavacamten

5.1 Physiopathologie

Afin de tenter de limiter cette hypercontractilité ventriculaire, une nouvelle molécule a été développée : le mavacamten, dont le nom commercial est Camzyos®. Il s'agit d'un inhibiteur allostérique oral sélectif de la myosine cardiaque.

Pour rappel, l'unité du muscle cardiaque est le sarcomère, lui-même composé de filaments épais de myosine et de filaments fins d'actine, et le glissement des filaments d'actine par rapport aux filaments épais de myosine entraîne le raccourcissement du sarcomère, c'est-à-dire la contraction. Ce glissement de l'actine par rapport à la myosine est permis grâce à la formation de ponts entre les têtes de myosine activées (via la myosine ATPase) et les filaments fins d'actine.

Parmi les différentes anomalies présentes dans la cardiomyopathie hypertrophique, les modèles fondamentaux retrouvent une hyper activité de la myosine ATPase chez les patients avec une CMH entraînant une formation excessive de ponts actine/myosine.

Le mavacamten agit justement en inhibant l'ATPase d'une fraction des têtes de myosine[8–10], réduisant ainsi le nombre de têtes de myosine activées, ce qui se traduit par une diminution de l'hypercontractilité myocardique, et de l'obstruction sous aortique.

Myosin Inhibitors: Mechanism of Action

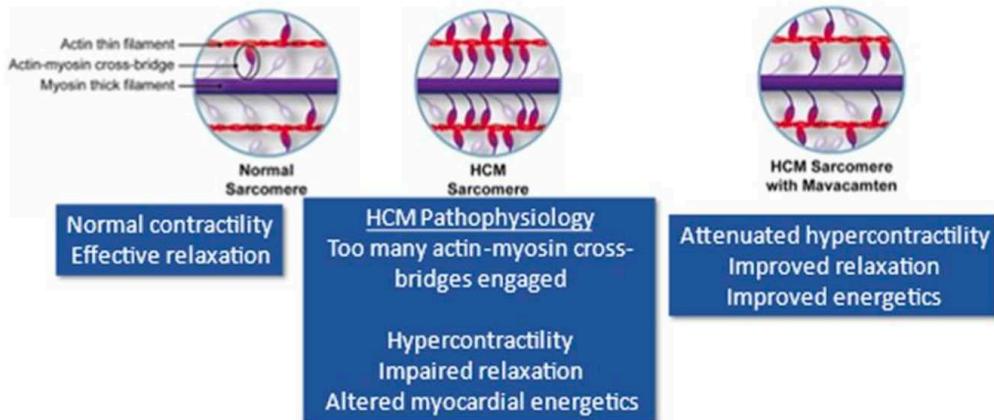


Figure 5 : Mécanisme d'action du mavacamten. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Braunwald et al. EHJ, 2023

Cette molécule est facilement absorbée, puis métabolisée au niveau hépatique principalement par le cytochrome P450 2C19 (CYP2C19), ainsi que par le cytochrome CYP3A4.

La demi-vie du mavacamten est de 6 jours chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19, 8 jours chez les métaboliseurs rapides, et jusqu'à une vingtaine de jours chez les métaboliseurs lents.

A noter, le mavacamten est tératogène (térotogénicité observée chez les animaux, avec diminution du poids fœtal moyen, troubles d'ossification etc.). Son utilisation est ainsi contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent, et nécessite une contraception efficace lors de son administration ainsi que durant les 4 mois après l'arrêt du médicament.[7][11]

5.2 Les différents essais marquants concernant le Mavacamten

5.2.1 PIONEER-HCM

Il s'agit d'une étude de phase II, de type « proof of concept », axée sur l'évaluation de la sécurité, non randomisée et non contrôlée. C'est la première étude qui a montré l'efficacité du mavacamten chez l'homme.

Parmi 21 patients présentant une CMH obstructive (CMHo) symptomatique, deux cohortes ont été réalisées. Dans la cohorte A, le mavacamten a été administré à la posologie de 10 à 15mg/jour et dans la cohorte B, à la posologie de 2mg augmentée à 5mg à 4 semaines si le gradient d'obstruction n'avait pas diminué de moitié.

Au terme des 12 semaines de l'étude, les 2 cohortes ont atteint le critère de jugement principal, à savoir une diminution significative du gradient d'obstruction en post exercice (-89mmHg dans la cohorte A et -25mmHg dans la cohorte B). Les effets étaient ainsi dose dépendants.

Parmi les critères de jugements secondaires de l'étude, ont été améliorés avec le mavacamten le pic de VO₂, la pente VE/VCO₂, la classe NYHA.[12]

5.2.2 EXPLORER-HCM

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant inclus 251 patients. Le critère de jugement principal était un critère composite : augmentation

du pic de VO₂ ≥1,5 mL/kg/min et réduction d'au moins une classe de la NYHA, ou une augmentation ≥3,0 mL/kg/min du pic de VO₂ et pas d'aggravation de la classe NYHA.

L'étude est revenue positive : à 30 semaines étaient retrouvés significativement plus de patients ayant atteint le critère de jugement principal dans le groupe mavacamten (37% vs 17% ; p = 0.0005).

Certains critères de jugements secondaires étaient significativement améliorés au sein du groupe mavacamten, comme la baisse du gradient d'obstruction au repos et au Valsalva, la qualité de vie estimée par différents scores, l'amélioration d'autres paramètres issus de l'épreuve d'effort métabolique : puissance circulatoire, pente VE/VCO₂.[13]

5.2.3 VALOR-HCM

C'est un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, ayant inclus 112 patients. Cette étude a été conçue pour tester l'hypothèse que chez les patients initialement candidats à une réduction septale (myomectomie, alcoolisation septale), un traitement de 16 semaines par mavacamten pouvait les faire sortir de l'indication de réduction septale.

Après ces 16 semaines de traitement, le critère de jugement principal, à savoir un critère composite fait de la persistance d'une éligibilité pour la réduction septale ou la décision du patient de réaliser cette réduction septale, a été atteint chez 76.8% des patients dans le groupe placebo, contre 17.9% des patients dans le groupe mavacamten (p < 0,001). [14]

Un prolongement du suivi des patients de cette étude a été réalisé.[15]

5.2.4 Etudes évaluant l'efficacité du mavacamten à long terme

5.2.4.1 MAVA-LTE

231 des 244 patients ayant été inclus dans EXPLORER-HCM ont rejoint l'étude MAVA-LTE (*long term extension*). Cette étude a pour but de suivre les patients sous mavacamten durant 5 ans et d'évaluer ainsi l'évolution au long cours sous mavacamten de différents paramètres, et la sécurité du médicament.

Le suivi à 5 ans n'est pas encore terminé, mais plusieurs analyses intermédiaires ont été réalisées, une après 62 semaines [16] sous mavacamten, et une après 180 semaines sous mavacamten.[17]

5.2.4.2 Extension à 128 semaines de l'étude VALOR-HCM

Les patients de l'étude VALOR HCM, ont tous rejoint le bras mavacamten et ont été suivis jusqu'à 128 semaines. Le principal critère évalué était la proportion de patients restant éligibles à la réduction septale et/ou ayant bénéficié de cette intervention lors du suivi. Ce critère est revenu positif chez 17 (soit 15,7%) des 108 patients (dans le scénario le plus défavorable, car parmi ces 17 patients, 7 ont eu une réduction septale, 1 restait éligible et 9 n'étaient pas évaluables (décès, perdu de vue etc)).[15]

5.2.4.3 PIONEER-OLE (Open Label Extension)

Cette étude est l'extension de l'étude PIONEER-HCM. Cette étude observationnelle avait pour critère de jugement principal l'évaluation de la sécurité d'emploi à long terme

sur 5 ans du mavacamten, et comme critères de jugement secondaires l'évaluation de l'efficacité du mavacamten à long terme sur les symptômes liés à l'obstruction, sur le gradient d'obstruction et autres paramètres échographiques et biologiques.

13 des 20 patients ayant réalisé la totalité du suivi de PIONEER-HCM ont rejoint PIONEER- OLE. Le suivi à 5 ans s'est terminé en 2023 mais le résultat final de cette étude n'est pas encore connu. La dernière analyse intermédiaire est sortie en 2024 et détaillait les résultats après un suivi médian de 201 semaines (3 ans et 10 mois).

5.2.5 Etudes en cours

Plusieurs études sont en cours notamment le registre DISCOVER-HCM qui est une cohorte multicentrique internationale (89 centres) ayant pour objectif d'inclure 1500 patients présentant une CMHo et d'étudier les caractéristiques des patients, les schémas thérapeutiques utilisés dans la pratique courante (avec mavacamten ou non), et chez les patients sous mavacamten d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament.

5.3 Effets du MAVACAMTEN

Ce chapitre a pour but de synthétiser l'ensemble des modifications constatées chez les patients sous mavacamten dans les études, notamment celles précédemment citées.

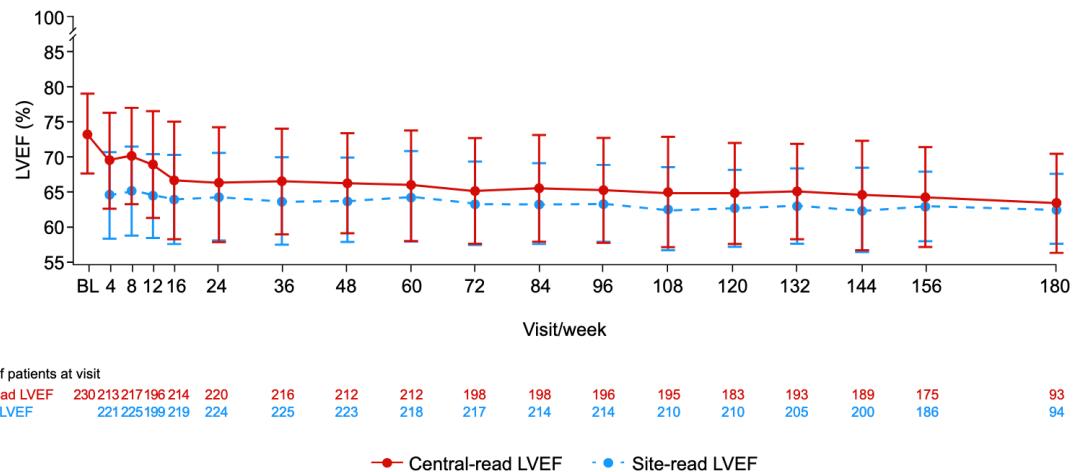
5.3.1 Modifications morphologiques et hémodynamiques

5.3.1.1 *En échographie*

Dans l'ensemble des études portant sur le mavacamten on retrouve une baisse significative du gradient d'obstruction, au repos, en post effort ou lors de la manœuvre de Valsalva.[13] Dans les études analysant l'effet au long cours, on retrouve une persistance au cours du temps de cette baisse de l'obstruction. On retrouve même dans MAVA-LTE une disparition de l'obstruction (gradient maximal ≤ 30 mmHg au Valsalva) chez 82,7% des patients à 180 semaines de l'introduction du mavacamten [18].

De façon concordante à cette disparition de l'obstruction, on retrouve dans l'ensemble des études une disparition à long terme du SAM chez la plupart des patients sous mavacamten, par exemple dans EXPLORER, parmi les patients sous Mavacamten, 80,9% des patients qui présentaient un SAM n'en présentent plus après 30 semaines de traitement, contre 34% des patients sous placebo, soit une différence de 46.8%, significative (IC 95% : 34.5%- 59.2% ; P < 0.0001). Dans MAVA-LTE, la proportion de patients avec un SAM passe de 77.6% à l'inclusion à 5,3% à 180 semaines.

On retrouve de façon attendue, de par le fonctionnement du médicament, à savoir son action inotope négative, une diminution de la FEVG sous mavacamten avec une FEVG restant cependant normale chez l'ensemble des patients, comme illustré par la figure 6 issue de MAVA-LTE.



Concernant le strain, à savoir la mesure de la déformation myocardique mesurée par technique du Speckle tracking, consistant à évaluer le rapprochement entre 2 points au cours de la contraction cardiaque, une extension de l'étude VALOR-HCM a étudié l'évolution de ce paramètre sous mavacamten. Malgré l'action inotrope négative connue du mavacamten, on retrouve une amélioration significative du Strain Longitudinal Global (SLG) du ventricule gauche entre le début du suivi et l'évaluation à 56 semaines de traitement.

Au sein de cette étude les patients ayant présenté une altération de la FEVG sous mavacamten avait en pré thérapeutique un SLG plus altéré que les patients n'ayant pas présenté d'altération de la FEVG : $-12.3 \pm 2.5\%$ versus $-14.7 \pm 4\%$; $P < 0.01$ [19]. Ainsi, une valeur seuil a été établie : un patient avec SLG < -14,6% en pré-thérapeutique présente un surrisque d'altération de la FEVG < 50% sous mavacamten.

On retrouve chez les patients sous mavacamten une amélioration de la fonction diastolique (augmentation de l'onde e' septale et latérale en doppler tissulaire à

l'anneau mitral, diminution du volume de l'oreillette gauche d'en moyenne 7,5 ml/m²).[20]

L'augmentation des vélocités des ondes e' sous mavacamten, mesure de la relaxation myocardique, est une conséquence mécanique des effets du mavacamten sur les ponts actine/myosine, qui en diminuant le nombre de ces ponts diminue la rigidité myocardique. La régression de l'obstruction, de la fuite mitrale secondaire au SAM, entraînent également une baisse des pressions de remplissage du ventricule gauche.

Le strain de l'oreillette gauche (notamment l'étude de la phase réservoir) est un paramètre connu associé à la dysfonction diastolique dans la cardiomyopathie hypertrophique[21,22], altéré de façon plus précoce que des paramètres comme l'augmentation du volume de l'oreillette gauche. Ainsi, de façon concordante à l'amélioration de paramètres évaluant la fonction diastolique telle l'augmentation des ondes e', on retrouve également une amélioration du strain de l'oreillette gauche chez les patients sous Mavacamten.[23]

Tandis qu'une étude retrouve une stabilisation sans diminution de l'épaisseur de la paroi septale (contre une augmentation de la paroi septale dans le groupe placebo)[20], d'autres études retrouvent une diminution modérée mais significative de l'épaisseur du septum interventriculaire sous mavacamten : évolution médiane du SIV de -1mm dans l'analyse à 128 semaines de VALOR-HCM[15], diminution de l'épaisseur maximale des parois du ventricule gauche passant en moyenne de 20,9 à l'inclusion à 18mm à 180 semaines dans PIONEER-OLE.[18]

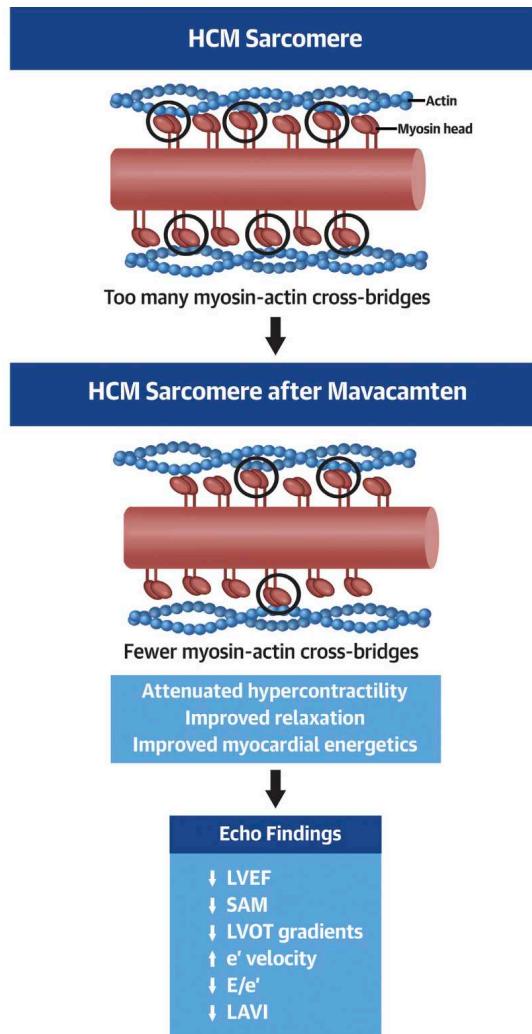


Figure 7 : Mécanisme d'action du mavacamten et résultats échographiques de EXPLORER-HCM ; Hedge et al. JACC 2021

5.3.1.2 En IRM

Une sous étude au sein de l'étude EXPLORER-HCM a regardé les effets du mavacamten sur le remodelage myocardique et la fibrose en IRM après introduction du mavacamten. Elle retrouve après 30 semaines, une réduction de la masse ventriculaire gauche chez les patients sous mavacamten de $-17,4 \text{ g/m}^2$ contre $-1,6 \text{ g/m}^2$ pour les patients sous placebo ; soit une différence de $-15,8 \text{ g/m}^2$ [IC 95% ; $-22,6$ to $-9,0$; $P<0,0001$]. Les patients sous mavacamten ont également une diminution statistiquement significative de l'épaisseur maximale de la paroi ventriculaire gauche : différence de $-2,4 \text{ mm}$ entre le groupe sous mavacamten et le groupe sous placebo ;

[IC 95%, -3,9 à -1,9 ; p= 0.0079] ; ainsi que du volume de l'oreillette gauche : différence de 10.3 mL/m² entre les 2 groupes [IC 95% CI, -16.0 à -4.6 ; p=0.0004].

[24]

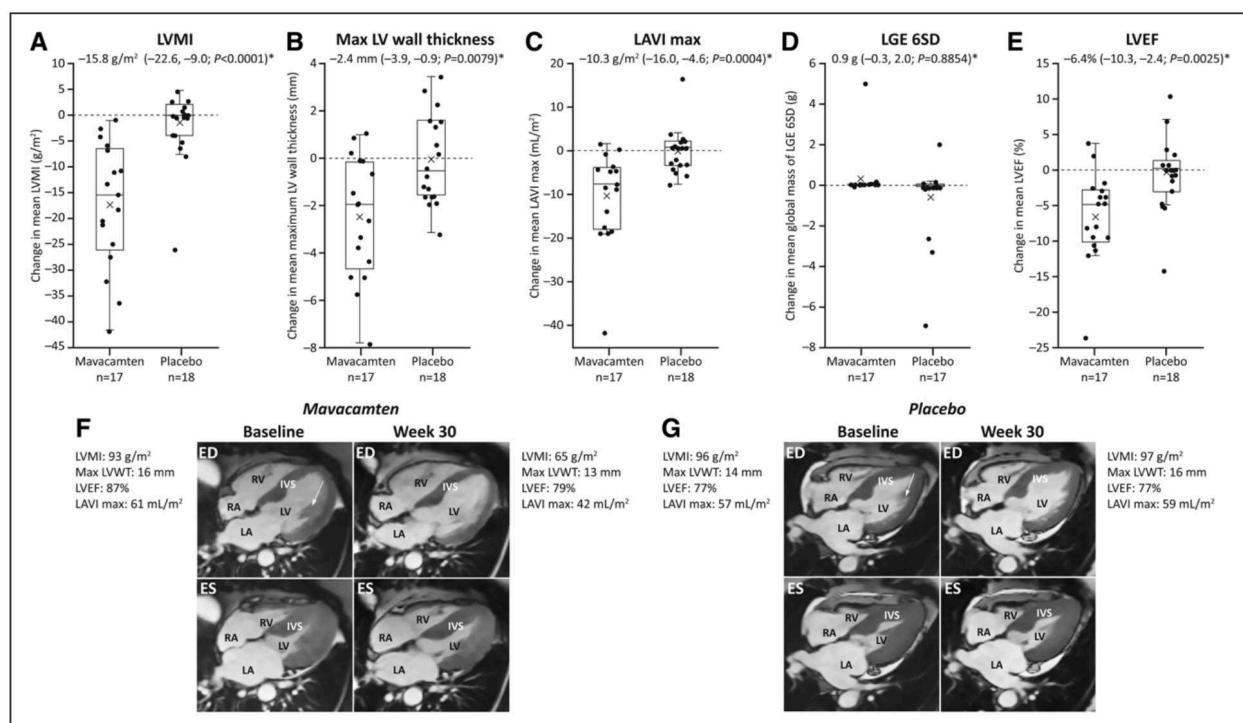


Figure. Effects of mavacamten on parameters of cardiac structure, function, and fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance.

Figure 8 : Effets du mavacamten sur la morphologie et fonction myocardique, étudiés en IRM. Saberi et al, Circulation 2021

5.3.2 Effets sur la qualité de vie

L'augmentation du pic de VO₂ sous mavacamten montrée dans EXPLORER HCM, traduit une augmentation des capacités physiques, s'accompagnant d'une amélioration de la qualité de vie, montrée par l'amélioration de scores de qualité de vie tel le Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score (KCCQ-OSS), le EuroQoL 5-dimension 5-level (EQ-5D) [8], le Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ)[17], un questionnaire de qualité de vie spécifique aux cardiomyopathies hypertrophiques, ainsi que par une

amélioration de la dyspnée objectivée par une baisse significative du stade NYHA sous mavacamten dans EXPLORER-HCM, MAVA-LTE, PIONEER-OLE, et autres.

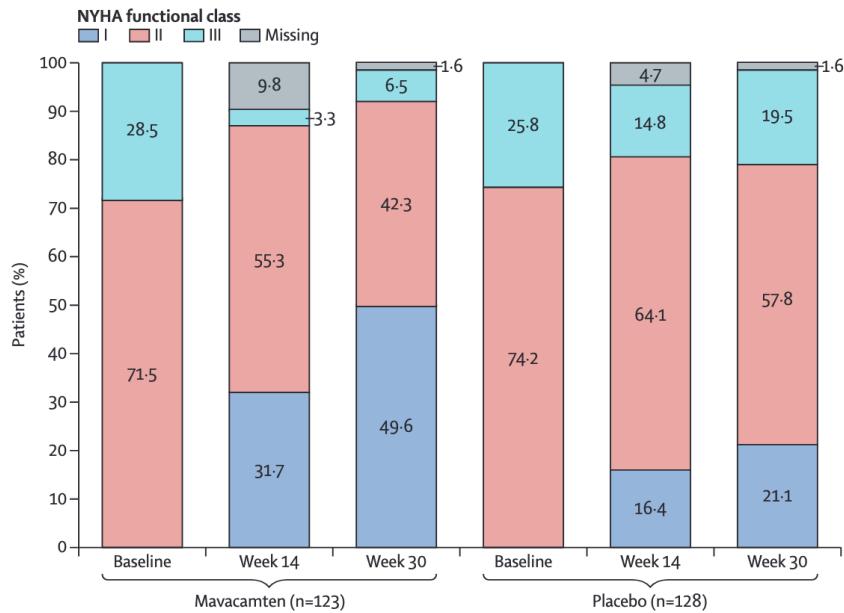


Figure 9 : Évolution du stade NYHA au cours du suivi. EXPLORER-HCM, Olivotto et al. The Lancet 2020

5.3.3 Effets sur la biologie

On retrouve dans plusieurs études (EXPLORER HCM, MAVA-LTE, PIONEER-OLE) une baisse significative des NTproBNP. Cette baisse au sein de l'étude MAVA-LTE est représentée sur la figure 10.

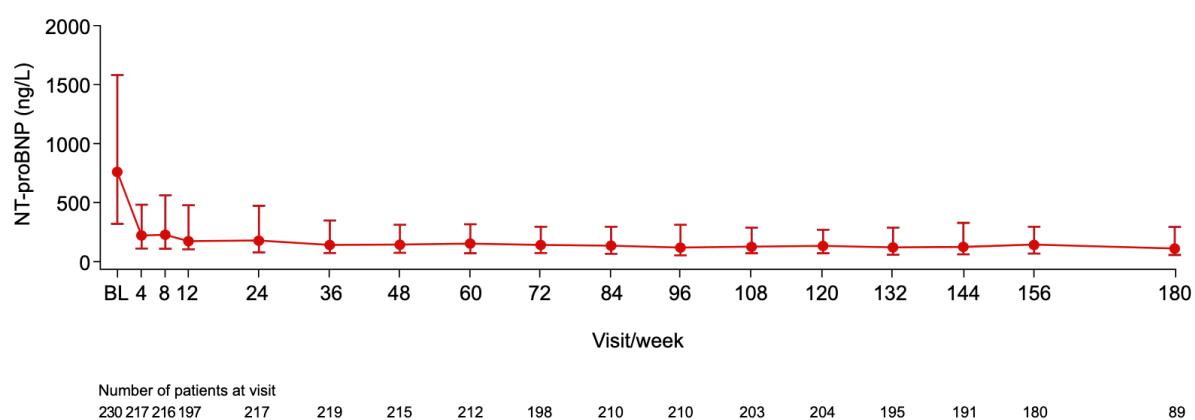


Figure 10 : Évolution du taux de NTproBNP médian au cours du temps dans l'étude MAVA-LTE (analyse intermédiaire) ; Garcia Pavia et al. European Heart Journal 2024.

On retrouve également une diminution du taux de troponines dans EXPLORER-HCM, ou dans EXPLORER-CN[25] (essai randomisé de phase III mené en Chine), avec un taux de troponine T hypersensible diminuant d'un tiers en 30 semaines sous mavacamten.

5.3.4 Effets secondaires

Chez une faible proportion de patients (8,7% dans MAVA-LTE, 13,9% dans l'extension de VALOR-ACH, 8% dans PIONEER-OLE), on peut retrouver une altération de la FEVG due à l'effet inotrope négatif du médicament, souvent dans les cas de surdosage. Cette baisse de la FEVG est un mécanisme réversible à l'arrêt du traitement et le mavacamten est habituellement repris après récupération de la FEVG, à la posologie inférieure à celle initialement prescrite.

Dans ces mêmes registres, on retrouve une survenue non négligeable d'épisodes de FA lors du suivi. Par exemple, apparition de FA lors du suivi pendant 128 semaines chez 10,2% des patients dans l'étude VALOR-HCM[15], et dans l'analyse intermédiaire à 180 semaines de MAVA-LTE, épisodes de FA chez 33 patients/231 (14,3%), dont 18 chez qui ce furent les premiers épisodes de FA.[17] L'imputabilité du mavacamten est incertaine et il s'agit d'une population chez qui l'incidence de la fibrillation atriale est importante.

Sur le plan rythmique, on a retrouvé un allongement du QT pour un patient de MAVA-LTE ayant conduit à arrêter le mavacamten, ainsi que chez un patient au sein de l'étude PIONEER-OLE, entraînant une suspension du traitement. Ce n'était jusqu'à

présent pas un effet indésirable connu du mavacamten, et il y a possiblement d'autres facteurs expliquant cet allongement du QT.

5.4 Schéma de titration

Il existe différentes posologies pour le mavacamten : 2.5, 5, 10, et 15mg/jour.

Des études comme EXPLORER-HCM se basaient sur le dosage sanguin du mavacamten et le gradient d'obstruction en échographie transthoracique (ETT) pour adapter les posologies. Désormais la pratique répandue est plus simple à suivre, elle est basée sur le résultat du génotypage du cytochrome CYP2C19 ainsi que des données ETT : la FEVG et le gradient d'obstruction.

Les schémas de titration diffèrent discrètement d'une étude à l'autre, mais sont semblables dans les grandes lignes. La figure 21 (en annexe) représente le schéma de titration décrit par Owens et al[26], préconisé par la FDA (*Food and Drug Administration*, équivalent américain de la Haute Autorité de Santé (HAS)). Ni la Société Européenne de Cardiologie ni la HAS n'ont à ce jour préconisé un schéma de titration.

On peut noter que bien que la posologie initiale recommandée soit de 5mg/jour, elle peut être de 2,5mg notamment chez les patients au phénotype métaboliseur lent concernant le cytochrome CYP2C19, comme dans l'étude EXPLORER CN[25].

5.5 Autre molécule : l'aficamten

Une seconde molécule inhibitrice de la myosine a été conçue : l'aficamten. Cette molécule a une demi-vie plus courte, décrite de 84 heures soit 3,5 jours. Son efficacité a été étudiée dans SEQUOIA-HCM, un essai de phase III paru en mai 2024, randomisé, en double aveugle, controlé par placebo, incluant 282 patients avec CMHo symptomatique. La durée de suivi était de 24 semaines, avec une titration basée sur les données échocardiographiques (gradient maximal d'obstruction et FEVG) toutes les deux semaines, permettant d'ajuster la dose entre 5 et 20 mg/jour.

On retrouve une amélioration statistiquement significative du critère de jugement principal à savoir le pic de VO₂, de 1,8 ml/kg/min chez les patients sous aficamten. On retrouve également pour les patients sous aficamten une réduction significative du gradient maximal d'obstruction au repos et au Valsalva, des gains notables sur la qualité de vie avec amélioration du stade NYHA et de plusieurs scores de qualité de vie dont KCCQ-CSS, une baisse des biomarqueurs cardiaques.

Une sous étude IRM a évalué chez 50 patients de l'essai SEQUOIA [28], les différences morphologiques myocardiques en IRM entre les patients sous aficamten et les patients sous placebo : chez les patients sous aficamten, on note une diminution de la masse ventriculaire gauche de – 15g/m² en moyenne (IC 95% 25 à 6g/m² ; p = 0,001), une diminution de l'épaisseur maximale du ventricule gauche (2,1mm ; IC 95% 3,1 à 1,1mm ; p < 0,001), ainsi que du volume de l'oreillette gauche (13 ml/m² en moyenne). On ne retrouve pas de différence sur le volume du ventricule gauche, ni sur la quantité de fibrose intramyocardique (réhaussement tardif).

Il n'y a pas encore d'essai thérapeutique comparant le mavacamten et l'aficamten.

6 Objectif

Le mavacamten étant un nouveau médicament, l'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'introduction de ce traitement au centre hospitalier universitaire de Lille chez des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, en termes d'amélioration des symptômes, de régression de l'obstruction en échographie, et de la survenue d'éventuels effets indésirables. Avec ce travail nous voulions également comparer notre population de patients inclus à ceux des grands essais cliniques.

Matériel et méthodes

1 Population de l'étude

Le mavacamten est un médicament à prescription initiale hospitalière, dont l'introduction nécessite plusieurs précautions et une expertise adéquate pluridisciplinaire (avec notamment dosage initial du cytochrome CYP2 C19). De septembre 2023 à juillet 2024, il a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce avec délivrance alors uniquement hospitalière. Il est depuis juillet 2024 inscrit sur la liste des médicaments remboursables (NB : à 65%) aux assurés sociaux et est disponible en pharmacie de ville.

Ce travail a suivi de façon prospective des patients présentant une CMHo symptomatique malgré un traitement de première ligne, adressés au CHU de Lille entre février 2024 et janvier 2025, pour introduction du mavacamten.

2 Critères d'inclusion

Les patients inclus, reçus au CHU de Lille entre février 2024 et janvier 2025 présentaient les critères suivants :

- Age > 18 ans
- Adressé pour prise en charge d'une CMHo symptomatique malgré un traitement médical de première intention

- Si femme en âge de procréer : nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CAMZYOS et vérification des bêta HCG.

3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- grossesse en cours ou désir de grossesse (le mavacamten étant contre indiqué dans ces situations car tératogène).
- allaitement

4 Déroulement du suivi

4.1 Phase d'inclusion

Les patients, étaient reçus pour une première consultation de cardiologie avec le cardiologue référent, au cours de laquelle étaient réalisés :

- une anamnèse de l'histoire de la maladie avec recueil des antécédents, des traitements déjà introduits, notamment la présence ou non des traitements de première ligne de l'obstruction.
- un examen clinique avec évaluation de la dyspnée via la classification NYHA.
- un électrocardiogramme
- une échographie transthoracique complète, confirmant le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique obstructive

- chez la plupart des patients ne l'ayant pas déjà réalisé, la réalisation d'un prélèvement sanguin était proposée pour recherche de mutation génétique responsable de la cardiomyopathie hypertrophique.

Puis, soit toujours lors de cette première consultation avec le cardiologue, ou lors d'une consultation avec une infirmière en pratique avancée, étaient faits :

- un prélèvement sanguin pour génotypage du gène CYP2C19 (codant pour le cytochrome P450 CYP2C19), après recueil du consentement éclairé du patient. En fonction de l'allèle retrouvé, était ensuite attribuée une activité métabolique correspondante (phénotype métaboliseur lent, intermédiaire, normal, rapide ou ultra rapide) pour le cytochrome C.
- vérification de l'absence de traitement pouvant interagir avec le cytochrome, à savoir des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole), des antibiotiques (clarithromycine, rifampicine), les inhibiteurs calciques non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem), des antifongiques (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole), des antidépresseurs (fluoxétine, fluvoxamine), des antirétroviraux (ritovanir, cobicistat) et enfin le jus de pamplemousse.

Le résultat du génotypage du cytochrome était rendu environ 15 jours plus tard, délai relativement court permis grâce à la désignation d'un référent au sein du laboratoire de biochimie.

Suite aux résultats du génotypage du cytochrome CYP2C19, la posologie initiale était décidée (on tend à débuter une dose plus faible de 2,5mg/jour si phénotype métaboliseur lent, de 5mg/jour si métaboliseur intermédiaire, normal, rapide ou ultra rapide).

Le patient était alors de nouveau reçu en consultation avec le cardiologue référent, une échographie de contrôle était réalisée pour s'assurer de la persistance de l'obstruction.

Le patient allait ensuite chercher le mavacamten à la pharmacie centrale du CHU de Lille pour les premières prescriptions puis par la suite et après la levée de la demande d'accord préalable (juillet 2024), à son officine habituelle.

4.2 Phase du suivi

Après introduction du mavacamten, le patient était revu en consultation au CHU de Lille à 4 semaines, 8 semaines, 12 semaines (phase de titration), puis à 6 mois, 9 mois pour réévaluation échographique et de la dyspnée.

A un an de l'initiation du mavacamten, le patient était reçu en hôpital de jour pour réalisation d'un bilan plus complet : évaluation de la dyspnée, échographie transthoracique, réalisation d'un ECG et dosage de la troponine T ainsi que le NTproBNP et remise de tests de qualité de vie.

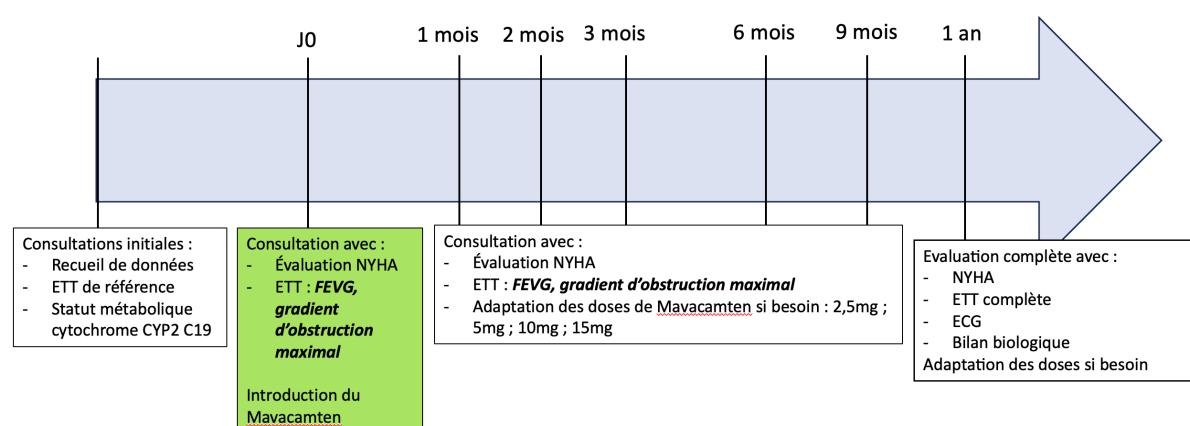


Figure 11 : Déroulement du suivi de la cohorte

5 Données recueillies

Les différentes données recueillies l'ont été via lecture des différents dossiers au travers du logiciel médical utilisé au CHU de Lille : Sillage®, et colligées dans un tableau Excel.

Les relectures des boucles d'échographie et mesures effectuées ont été réalisées sur le logiciel Viewpoint®.

De nombreuses données ont été recueillies lors de l'inclusion du patient dans la cohorte.

5.1 Données cliniques

Les données d'intérêt concernaient :

- Age, sexe, poids, taille, mode de vie
- Date du diagnostic et mode d'entrée dans la maladie
- Facteurs de risques cardiovasculaires
- Antécédents cardiovasculaires : FA, pathologie coronarienne, antécédent rythmique, score HCM Risk-SCD, implantation d'un défibrillateur (endocavitaire/sous cutané), hospitalisation pour décompensation cardiaque, alcoolisation septale, myomectomie, implantation d'un stimulateur cardiaque pour désynchronisation cardiaque.
- Antécédents familiaux
- Présence d'une mutation génétique identifiée comme responsable de la CMH
- Antécédents non cardiovasculaires

- Symptômes : dyspnée via la classification NYHA, syncope, palpitations, douleur thoracique
- Activité du cytochrome CYP2C19
- Traitements en cours
- Date d'introduction du mavacamten, posologie initiale, suspension ou arrêt du mavacamten
- Survenue d'effet indésirable/événement médical notable lors du suivi.

5.2 Données échographiques

Les échographies ont été réalisées sur un appareil GE Healthcare®, modèle Vivid E95®.

Les données échographiques recueillies lors de l'échographie initiale furent les suivantes : épaisseur maximale du septum interventriculaire, épaisseur de la paroi postérieure ventriculaire gauche, diamètre téldiestolique, volume téldiestolique, FEVG mesurée selon la méthode de Simpson Biplan (SBP), Strain Longitudinal Global, volume de l'oreillette gauche, surface de l'oreillette gauche, diamètre de l'oreillette gauche, strain de l'oreillette gauche (phase réservoir), E/e', profil mitral, vélocité maximale du flux d'insuffisance tricuspidé, pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), gradient maximal d'obstruction au repos et au Valsalva, diamètre téldiestolique du ventricule droit, TAPSE, onde S, fraction de raccourcissement systolique, surface oreillette droite, présence ou non d'un SAM, élévation des feuillets mitraux, présence d'une fuite mitrale significative, diamètre de la veine cave et son caractère collapsable >50% ou non.

Ensuite, lors des échographies de contrôle (4 semaines, 8 semaines, 12 semaines, 6 mois, 9 mois), étaient seulement mesurées la FEVG (en SBP), l'obstruction sous aortique au repos et au Valsalva.

A un an de l'initiation du mavacamten, une échographie transthoracique était réalisée et les paramètres suivants étaient réévalués :

- Gradient maximal d'obstruction au repos et au Valsalva
- FEVG
- Strain longitudinal global
- Epaisseur maximale du septum interventriculaire
- Présence ou non d'un SAM
- Strain de l'oreillette gauche
- Volume de l'oreillette gauche

5.3 Autres données

Les éléments suivants ont également été recueillis :

- Dosage de la troponine T hypersensible et du NTproBNP avant mise en route du traitement ainsi qu'à un an de l'introduction du mavacamten, tous deux en ng/L.
- Analyse de l'électrocardiogramme lors de l'inclusion et à un an après introduction du mavacamten.
- Données du dernier holter ECG réalisé

- Données IRM : *épaisseur maximale du septum interventriculaire, FEVG, du volume ventriculaire gauche, masse ventriculaire gauche, présence ou non de réhaussement tardif, quantification et localisation de ce réhaussement tardif, volume extracellulaire, signal T1, signal T2, fraction d'éjection ventriculaire droite, hypertrophie VD.*

6 Critères de jugement

Le critère de jugement évalué à 1 an était l'amélioration des paramètres en rapport avec l'obstruction : stade NYHA, gradient d'obstruction maximal au repos et au Valsalva, biomarqueurs cardiaques (NT pro BNP et troponine T hypersensible, en ng/L).

L'évolution d'autres paramètres échographiques (FEVG, épaisseur maximale du septum interventriculaire, volume de l'oreillette gauche, strain de l'oreillette gauche, présence ou non d'un SAM) était également évaluée.

Les événements indésirables survenus après initiation du mavacamten ont été rapportés.

7 Statistiques

Les données recueillies à l'issue du suivi étaient compilées sur un document Excel® (Microsoft).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Medcalc®.

Les variables quantitatives sont données sous la forme de leur moyenne \pm écarts types si leur distribution est normale (vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk), et médiane premier et troisième quartile (Q1, Q3) dans le cas contraire.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage.

Pour comparer les caractéristiques initiales de la cohorte et les caractéristiques après un an sous mavacamten, une analyse univariée appariée a été réalisée en utilisant un test de Student pour les variables à distribution normale, un test de Wilcoxon pour les variables sans distribution normale, un test de McNemar pour les variables qualitatives binaires appariées, un test du Khi-2 pour les variables qualitatives et de Cochran Armitage pour les variables qualitatives ordinaires en lien avec une variable binaire.

Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

Résultats

1 Suivi

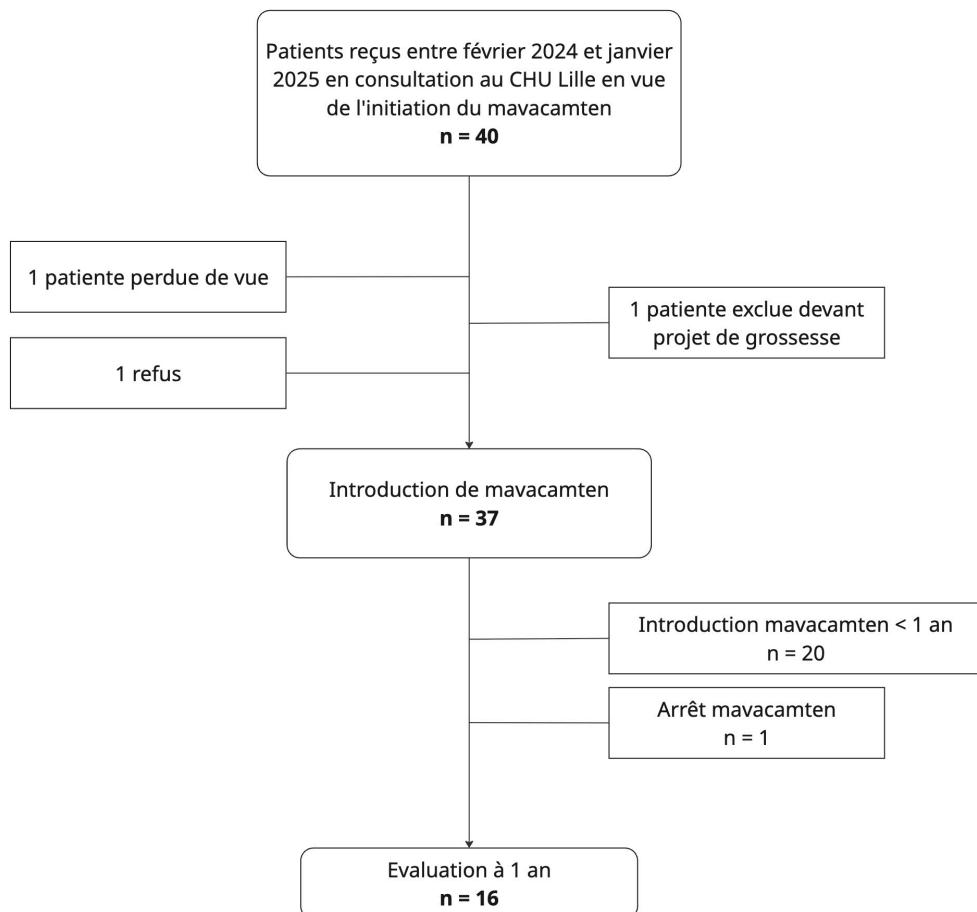


Figure 12 : Flow chart

Durant la période de screening, les 40 premiers patients reçus en consultation au CHU de Lille pour discuter de l'introduction du mavacamten ont été sélectionnés.

Parmi ces patients, une patiente fut perdue de vue, un patient a refusé le traitement car ne se trouvant finalement que peu symptomatique et jugeant les consultations dans le cadre du suivi au CHU trop contraignantes, et enfin une patiente n'a pu initier le mavacamten car avait un projet de grossesse.

Le mavacamten a été introduit chez les 37 autres patients.

Lors de l'arrêt du recueil de données pour ce travail de thèse, à savoir début juillet 2025, parmi les 37 patients chez qui le mavacamten a été introduit, 34 ont réalisé l'échographie à 4 semaines, 30 ont réalisé l'échographie à 8 semaines, 34 ont réalisé l'échographie à 12 semaines, 34 ont réalisé l'échographie à 6 mois, 21 ont réalisé l'échographie à 9 mois et 16 ont réalisé l'évaluation à 1 an.

2 Description de la population à l'inclusion

2.1.1 Réalisation du diagnostic

L'âge médian auquel le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique a été établi est de 54 ans [40-65].

Le mode de révélation de la maladie le plus fréquent fut dans le cadre d'un bilan de dyspnée (35%). Les autres modes de révélation principaux de la CMH furent les bilans de souffle systolique (17,5%), et des bilans de douleurs thoraciques (12,5%). Seulement 5% des patients de la cohorte ont eu le diagnostic de CMH posé dans le cadre d'un dépistage familial.

2.1.2 Facteurs de risque cardiovasculaires

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Les hommes représentent 45% de l'effectif. L'âge médian est de 67,1 ans [56,9 – 72,8].

Concernant les facteurs de risque modifiables, 27% des patients sont en situation d'obésité (IMC > 30 kg/m²), et l'IMC moyen est de 27,6 kg/m² (\pm 4,5 kg/m²). Enfin, 45% des patients présentent une hypertension artérielle, 50% des patients sont traités

pour une dyslipidémie, seulement 15% des patients sont diabétiques et 15% des patients sont tabagiques actifs.

Variables	Valeurs
Age (ans)	67,1 (56.9-72.8)
Age au diagnostic (ans)	54.0 (40.0-65.0)
Mode de découverte du diagnostic, n (%)	
Dyspnée	15 (37,5)
Découverte d'un souffle	7 (17,5)
Douleur thoracique	5 (12,5)
Dépistage familial	2 (5)
Homme, n (%)	18 (45,0)
IMC (kg/m ²)	27.6 ± 4.5
Mutation, n (%)	
Mutation présente	10 (25%)
MYBPC3	7 (17,5%)
MYH7	1 (2,5%)
Absence de mutation	14 (35%)
En attente ou non recherchée	16 (40%)
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)	
Tabagisme actif	6 (15,0)
Dyslipidémie	20 (50,0)
HTA	18 (45,0)
Diabète	6 (15,0)
Obésité	11 (27)
Fibrillation atriale, n (%)	9 (22,5)
Coronaropathie	5 (12,5)
AVC	2 (5)
Asthme et/ou BPCO	7 (17,5)
Insuffisance rénale chronique	2 (5,0)
Mort subite	1 (2,5)
DAI, n (%)	12 (30)
Sous cutané	7 (17,5)
Endocavitaire	5 (12,5)
Hospitalisation pour décompensation cardiaque	4 (10)
NYHA, n (%)	
II	20 (50)
III	20 (50)
Prise en charge obstruction, n (%)	
Béta bloquant	38 (95,0)
Inhibiteur calcique	3 (7,5)
Disopyramide	7 (17,5)
Réduction septale, n (%)	
Alcoolisation septale	9 (22,5)
Myomectomie	2 (5,0)
Désynchronisation	3 (7,5)
Biologie	
NTproBNP (ng/l)	946.0 (375.5-1876.5)
Troponine (ng/l)	14.0 (11.5-17.0)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

2.1.3 Antécédents et comorbidités

Sur le plan génétique, parmi les 40 patients de la cohorte, 25% d'entre eux avaient une mutation identifiée : 7 mutations au sein du gène MYBPC3, 1 mutation du gène MYH7, 1 mutation du gène TNNI 3 (gène de la troponine I), et 1 mutation à l'état hétérozygote du gène de la desmine, dont l'imputabilité dans la CMH est incertaine. La recherche de mutation génétique s'est avérée négative chez 35% des patients, et enfin chez 40% des patients, les résultats sont en attente ou la recherche n'a pas été encore réalisée.

Sur le plan rythmique, 22,5% des patients avaient un antécédent de fibrillation atriale (paroxystique ou permanente). Une patiente avait un antécédent de mort subite récupérée. 30% des patients étaient implantés d'un défibrillateur (17,5% équipés d'un défibrillateur sous cutané et 12,5% d'un défibrillateur endocavitaire).

Au sein de cette cohorte, 4 patients soit 10% d'entre eux ont déjà été hospitalisés au moins une fois pour un épisode de décompensation cardiaque.

5% des patients avaient un antécédent d'AVC, 12,5% étaient également suivis pour une coronaropathie, 5% pour une insuffisance rénale chronique, 17,5% pour une bronchopathie (BPCO et/ou asthme).

Tous les patients présentaient une dyspnée d'effort, 50% d'entre eux stade II de la NYHA et 50% stade III de la NYHA.

2.1.4 Prise en charge de l'obstruction

Au moment de l'inclusion, 95% des patients étaient traités par bétabloquant (sous bisoprolol en majorité, mais également quelques patients sous atenolol, nebivolol, et

également nadolol). 2 patients ne recevaient pas de traitement bétabloquant devant une intolérance respiratoire (patients asthmatiques). 3 patients étaient sous inhibiteurs calciques (les 2 patients qui ne recevaient pas de traitement bétabloquant et un troisième patient qui était sous bithérapie bétabloquant + inhibiteur calcique). 7 patients étaient sous disopyramide.

Concernant la prise en charge par réduction septale, 22,5% (n=9) des patients de la population avaient bénéficié d'une alcoolisation septale et 5% (n=2) des patients d'une myomectomie.

Enfin, 7,5% (n=3) des patients avaient été implantés d'un stimulateur endocavitaire dans un but de désynchronisation cardiaque.

2.1.5 Caractéristiques échographiques

Celles-ci sont résumées dans le tableau 2.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était en moyenne de $70,3\% \pm 6,7$. Le strain longitudinal global moyen était diminué : $14,9\% \pm 3,2$. L'épaisseur moyenne du septum interventriculaire atteignait $19,6\text{ mm} \pm 2,9$. Le diamètre télediastolique moyen du ventricule gauche était de $40,5\text{ mm} \pm 5,4$. La majorité des patients présentaient une dilatation de l'oreillette gauche puisque la surface moyenne était de $28,9\text{ cm}^2 \pm 9,3$, le volume atrial gauche moyen indexé moyen était de $55,2\text{ ml/m}^2 \pm 22,6$. Confirmant un remodelage atrial gauche et une élévation chronique des pressions de remplissage, le strain atrial gauche moyen était altéré à $16,9\% \pm 7,7$ (norme $> 20\%$). 72,5% des patients présentaient un SAM complet et une insuffisance mitrale de grade III ou IV était présente chez 32,5 % des patients.

Tous les patients (100 %) avaient une obstruction systolique sous-aortique au repos, avec un gradient moyen de 62,0 mmHg \pm 29,2, s'élevant à 86,0 mmHg \pm 28,0 lors de la manœuvre de Valsalva. La fonction ventriculaire droite était conservée (TAPSE 23,3 mm \pm 4,4, fraction de raccourcissement systolique (FRS) 53,1 % \pm 7,7). Enfin, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était en moyenne de 36,3 mmHg \pm 13,8.

Variables	Valeurs
FEVG (%)	70.3 \pm 6.7
SLG (%)	14.9 \pm 3.2
SIV (mm)	19.6 \pm 2.9
PP (mm)	11.7 \pm 2.6
DTDVG (mm)	40.5 \pm 5.4
MVG (g/m ²)	132.8 \pm 33.2
Surface de l'oreillette gauche (cm ²)	28.9 \pm 9.3
Volume OG (ml/m ²)	55.2 \pm 22.6
Diamètre de l'OG (mm)	43.9 \pm 7.0
Strain OG (%)	16.9 \pm 7.7
Insuffisance mitrale de grade III ou IV	13 (32.5)
SAM complet, n (%)	30 (75)
Obstruction systolique sous-aortique au repos (nombre de patients)	40 (100)
Gradient maximum systolique sous-aortique au repos (mmHg)	62.0 \pm 29.2
Gradient maximum systolique au Valsalva (mmHg)	86.0 \pm 28.0
SOD (cm ²)	17.4 \pm 4.4
TAPSE (mm)	23.3 \pm 4.4
FRS (%)	53.1 \pm 7.7
Vmax IT (m/s)	2.7 \pm 0.5
PAPS (mmHg)	36.3 \pm 13.8

Tableau 2 : Caractéristiques échographiques des patients à l'inclusion

2.1.6 Génotypage du cytochrome CYP2C19

Le génotypage du cytochrome CYP2C19 a été réalisé chez 39 patients. On retrouve une majorité de patients métaboliseurs rapides (49%), et de métaboliseurs normaux (31%). Seulement 5% (n=2) des patients sont métaboliseurs lents.

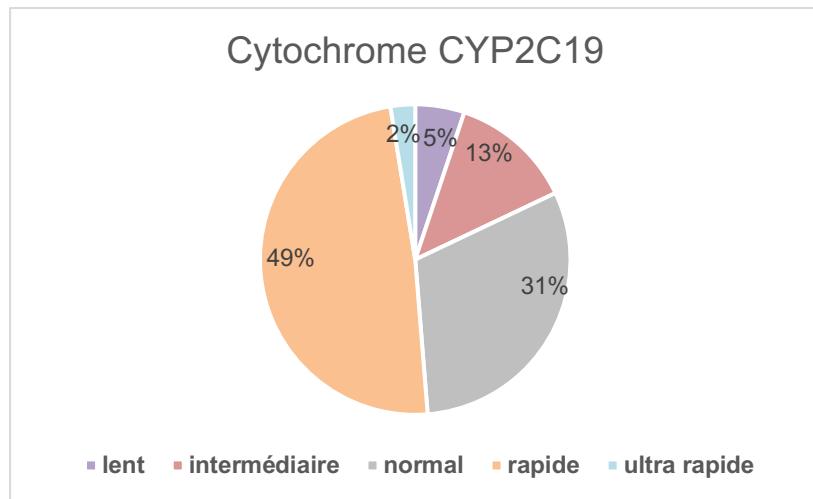


Figure 13 : Répartition des profils métaboliques du cytochrome CYP2C19

2.1.7 Introduction du mavacamten

La décision de la posologie initiale du mavacamten était établie par le profil métaboliseur du cytochrome CYP2C19.

Chez 92% (n=34) des patients, le mavacamten a été débuté à la posologie de 5mg, 2,5mg chez 8% (n=3) des patients (2 patients métaboliseurs lents, et 1 patient métaboliseur normal chez qui les résultats du génotypage n'était pas connu lors de la consultation d'introduction du mavacamten).

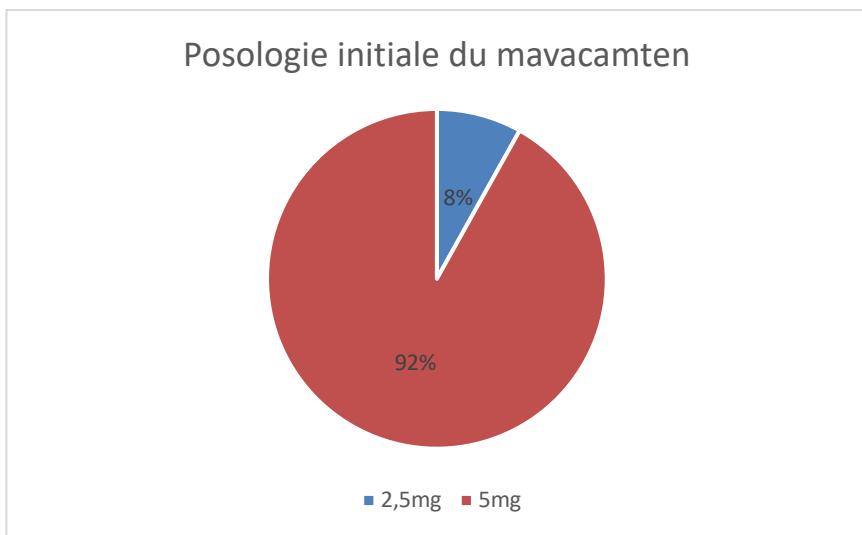


Figure 14 : Répartition des posologies du mavacamten lors de son introduction

3 Principaux résultats

3.1 Données à 1 an

Parmi les 37 patients chez qui le mavacamten a été introduit, 16 patients ont été reçus en consultation pour l'évaluation à 1 an.

Le tableau 3 compare les paramètres évalués lors de l'inclusion et à 1 an chez ces 16 patients.

	Avant traitement	1 an	p-value
FEVG (%)	71.6 ± 5,1	62,8 ± 5,5	<0.001
NYHA			<0.0001
I	0	14 (87.5)	
II	9 (56.2)	2 (12.5)	
III	7 (43.7)	0	
Gradient max au repos	62.0 ± 29.2	17,8 ± 16,2	<0.0001
Gradient max au Valsalva	86,6 ± 24,0	31.5 ± 27.1	<0.0001
Gradient max Valsava > 50mmHg, n (%)	16 (100)	4 (25)	0,001
Gradient max Valsalva > 30 mmHg, n (%)	16 (100)	7 (43,7)	< 0,01
Présence d'un SAM complet, n(%)	11 (68,7)	5 (31,2)	0,03
SIV	20.7 ± 3.1	19.5 ± 3.4	0.04
SLG (%)	14.9 ± 3.0	16.2 ± 2.0	0.09
Volume OG	57,3 ± 22,0	54,1 ± 20,4	0,246
Strain OG (%)	18.4 ± 6.8	19.4 ± 6.2	0.52
NTproBNP (ng/L)	729 (335 ; 1584)	214 (96 ; 478)	0.0001
Troponines (ng/L)	15.8 (9.9 ; 25.4)	8.2 (6.3 ; 10.6)	0.003

Tableau 3 : Évaluation des critères de jugement à 1 an (n=16)

On retrouve ainsi une baisse statistiquement significative du gradient maximal d'obstruction, au repos, passant en moyenne de $62,0 \pm 29,2$ mmHg à $17,8 \pm 16,2$ mmHg, tout comme lors de la manœuvre de Valsalva, passant en moyenne de $86,6 \pm 24$ mmHg à $31,5 \pm 27,1$ mmHg à un an.

De façon individuelle, l'évolution du gradient d'obstruction au repos et au Valsalva est montrée dans les figures 15 et 16.

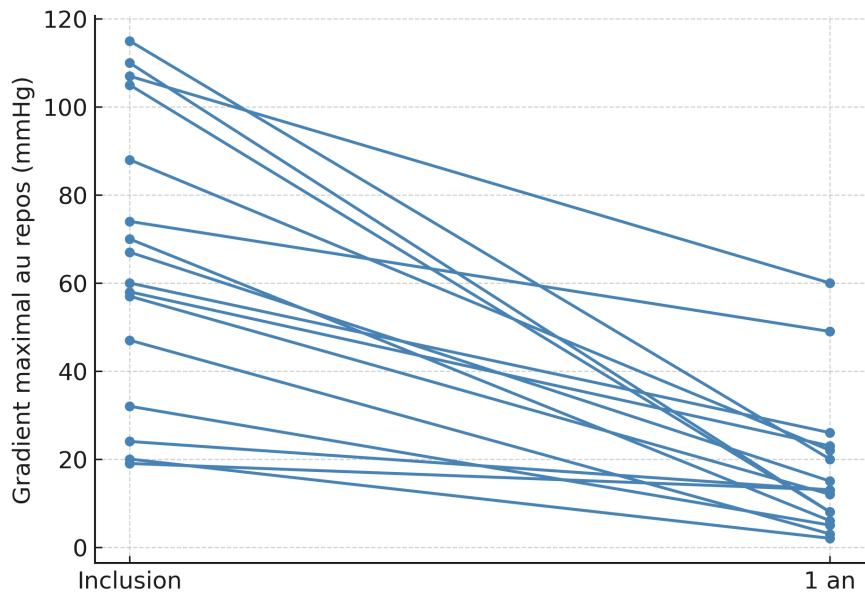


Figure 15 : Evolution individuelle du gradient maximal d'obstruction au repos à 1 an de l'introduction du mavacamten

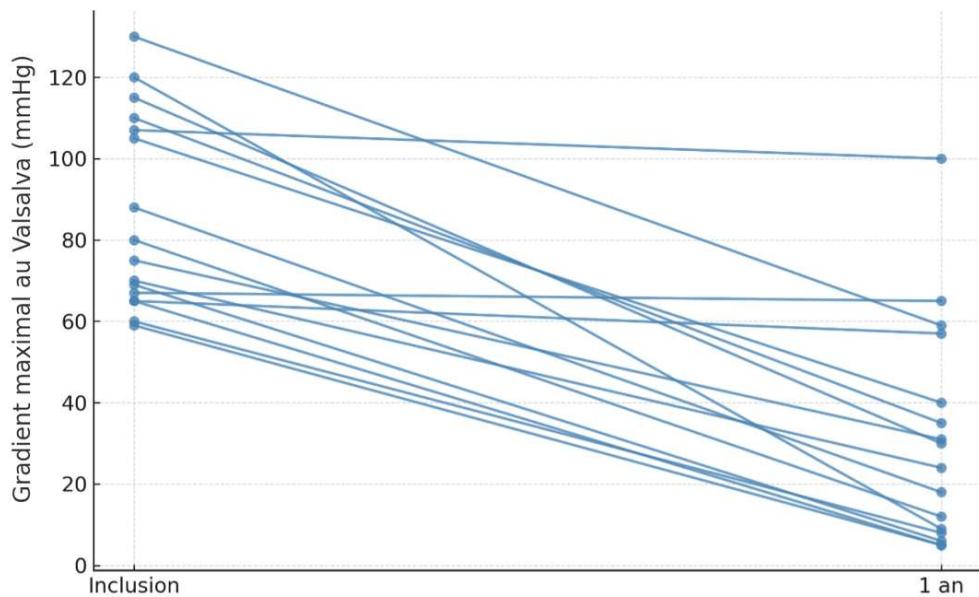


Figure 16 : Evolution individuelle du gradient maximal d'obstruction au Valsalva à 1 an de l'introduction du mavacamten

On note une diminution statistiquement significative de la dyspnée après un an d'administration de mavacamten. A l'inclusion parmi les 16 patients, 7 présentaient une dyspnée NYHA III, et 9 patients une dyspnée NYHA II. A 1 an aucun patient ne

présentait de dyspnée NYHA III, 2 patients une dyspnée NYHA II, et 14 patients étaient au stade I de la NYHA.

On retrouve une baisse statistiquement significative de l'épaisseur maximale du septum interventriculaire, passant de 20.7 ± 3.1 mm à 19.5 ± 3.4 mm.

On retrouve une baisse significative ($p < 0,001$) de la FEVG, passant de $71,6 \pm 5,1\%$ à l'inclusion à $62,8 \pm 5,5\%$ à 1 an.

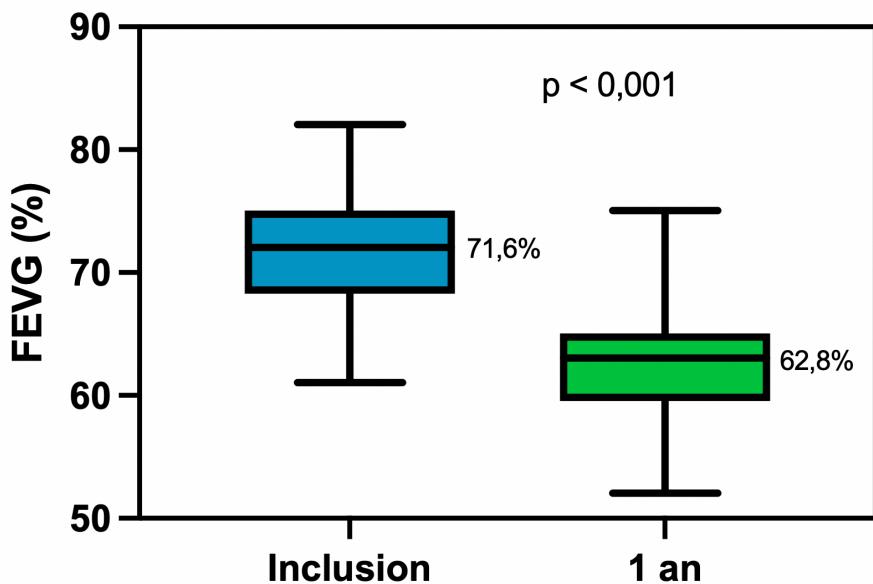


Figure 17 : Comparaison de la FEVG avant et après 1 an de traitement par mavacamten

On retrouve une diminution statistiquement significative des biomarqueurs cardiaques.

Le dosage médian de NTproBNP était de 729 (335 ; 1584) ng/L à l'inclusion et de 214 (96 ; 478) ng/L à 1 an. Le dosage médian des troponines était de 15,8 (9.9 ; 25.4) ng/L à l'inclusion et était de 8.2 (6.3 ; 10.6) ng/L à 1 an.

On ne note pas de différence statistiquement significative concernant l'évolution du strain longitudinal (avec toutefois une tendance à l'amélioration de ce strain avec $p = 0,09$), du volume de l'oreillette gauche, du strain atrial gauche.

3.2 Evolution du gradient d'obstruction et de la dyspnée lors du suivi

On retrouve, comme illustré par la figure 18, une baisse rapide du gradient d'obstruction après l'introduction du mavacamten, visible dès l'échographie à 4 semaines, puis une certaine stabilité du gradient d'obstruction lors du suivi.

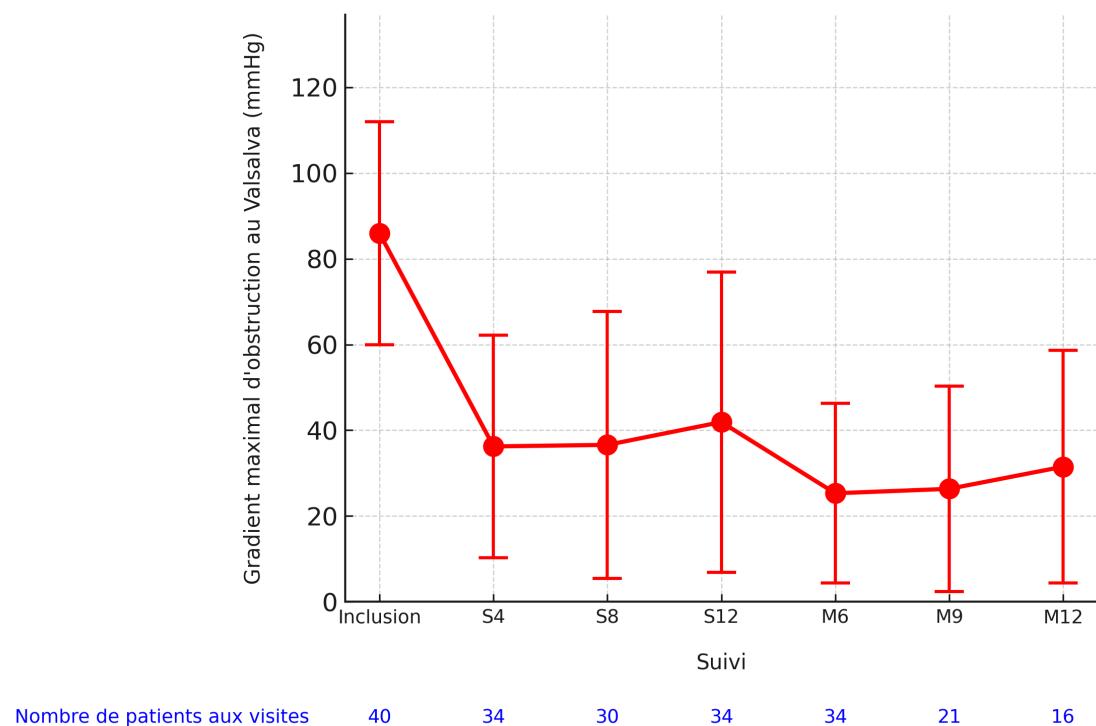


Figure 18 : Evolution du gradient d'obstruction maximal au Valsalva lors des différentes consultations au cours du suivi (moyenne et écart type)

L'amélioration de la dyspnée, appréciée par l'évolution du stade de la classification NYHA, est statistiquement très significative ($p < 0,0001$). Cette amélioration, représentée par la figure 19, fut rapide, avec notamment plus aucun patient dyspnéique stade III de la NYHA à 6 mois, contre 50% des patients initialement. Chez les patients évalués à 1 an, 87,5% des patients sont au stade I de la NYHA, les restants sont NYHA II.

Au total, parmi les 16 patients évalués à 1 an, 100% des patients améliorent leur dyspnée d'au moins 1 stade NYHA et 31% (n=5) patients de 2 stades NYHA.

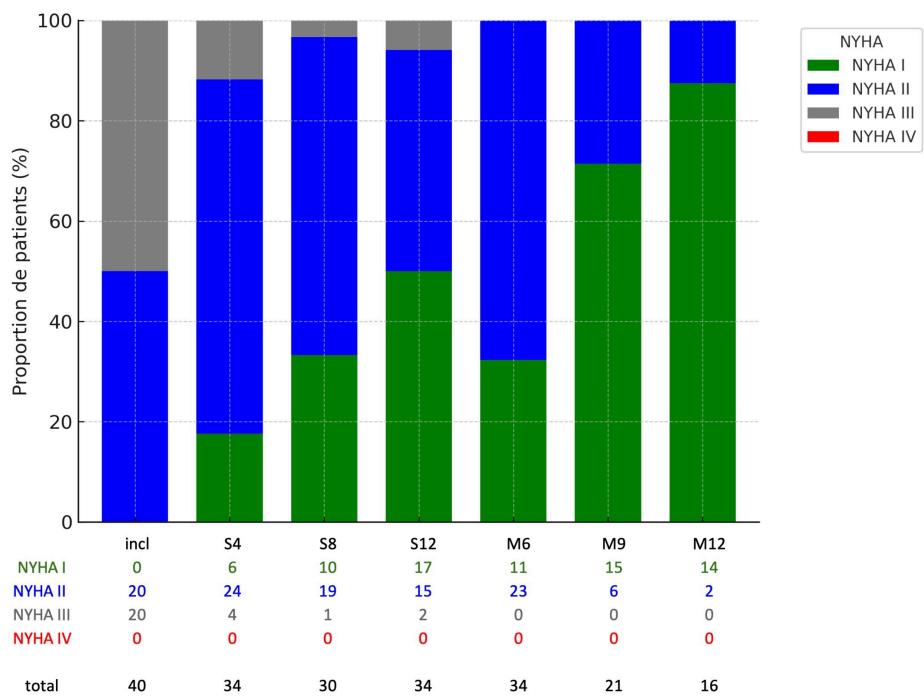


Figure 19 : Distribution de la sévérité de la dyspnée selon la classification NYHA au cours du suivi

3.3 Survenue d'évènements

Lors des 12 mois de suivi, différents évènements sont survenus parmi les 37 patients chez qui le mavacamten a été introduit.

Parmi les évènements dont l'imputabilité du mavacamten est fortement suspectée on retrouve :

- 1) Une altération de la FEVG chez 3 patients suivis :

Chez le premier patient, un homme de 69 ans, la FEVG fut altérée à 35% après 4 semaines de mavacamten 5mg entraînant une suspension du traitement. On note une récupération de la FEVG ad integrum 8 semaines plus tard.

Le second patient est une femme de 77 ans. L'échographie des 6 mois a retrouvé une altération de la FEVG à 42% sous mavacamten 10mg. Dans ce cas également, la FEVG s'est normalisée après arrêt temporaire du mavacamten.

Le troisième patient, un homme de 75 ans a présenté un AVC ischémique avec hypotension initiale ayant nécessité un support vasopresseur par noradrénaline. ETT réalisée dans ce contexte retrouvant une altération de la FEVG à 30%, normalisée quelques jours plus tard. Le mavacamten a été suspendu lors de cette hospitalisation, la FEVG s'est normalisée mais le mavacamten n'a pas été repris devant l'absence d'obstruction sur l'ETT de contrôle.

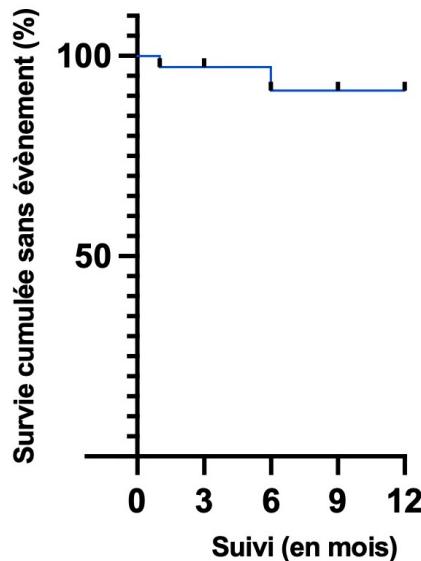


Figure 20 : Courbe de survie du critère "altération de la FEVG"

- 2) Une éruption cutanée maculopapuleuse au niveau du tronc et des membres inférieurs avec hyperthermie, prurit et perturbation du bilan hépatique est survenue 5 semaines après l'introduction du mavacamten, chez une patiente de 64 ans. Le diagnostic final retenu fut celui de toxidermie à type d'exanthème

maculo papuleux sans éosinophile, imputable au mavacamten, entraînant chez cette patiente une contre-indication absolue au médicament.

D'autres événements sont survenus, dont l'imputabilité du mavacamten est peu probable :

- 1) Un patient de 42 ans a présenté une mort subite, récupérée, alors que le HCM Risk-SCD était évalué 2,8%. Le patient a rapporté avoir été à cours de mavacamten et n'a pas pu prendre son traitement les 48h précédent cet événement.
- 2) 3 patients de la cohorte ont présenté des épisodes de fibrillation atriale symptomatique. Ce furent les premiers épisodes de FA chez 2 des 3 patients, un de ces épisodes de FA fut notamment responsable d'une décompensation cardiaque.
- 3) Survenue d'un AVC ischémique chez un patient de 75 ans, d'étiologie indéterminée.
- 4) Enfin, survenue d'une cardiomyopathie de stress chez une patiente de 69 ans.

3.4 Évolution de la posologie du mavacamten lors du suivi

Parmi les 37 patients chez qui le mavacamten a été introduit, le médicament a dû être suspendu chez les 3 patients ayant présenté une altération de la FEVG. Le mavacamten a ensuite été repris à la posologie inférieure, sans nouvelle nécessité de suspension/arrêt, chez 2 de ces 3 patients. Le troisième patient ne présentait pas

d'obstruction sur l'ETT de contrôle malgré l'arrêt du mavacamten et le mavacamten n'a ainsi pas été réinitié.

Le mavacamten a été arrêté et définitivement contre indiqué chez la patiente ayant présenté une toxidermie suspectée au mavacamten.

Parmi les 16 patients suivis jusqu'à 1 an, la posologie de mavacamten n'a pas été modifiée chez 6 patients (37,5%), et a été modifiée chez 10 patients (62,5%) : à un an elle est inférieure à celle initiée chez 4 patients (25%) et supérieure à celle initiée chez 6 patients (37,5%).

<i>Patient</i>	Introduction	S4	S8	S12	M6	M9	M12
1	5	5	5	2,5	2,5	2,5	2,5
2	5	5	10	10	10	10	10
3	5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
4	5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
5	5	5	5	5	5	5	5
6	5	5	5	5	5	5	5
7	5	5	5	5	5	5	5
8	5	5	5	10	15	15	15
9	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
10	2,5	2,5	2,5	5	5	5	5
11	5	5	5	5	5	5	5
12	5	5	2,5	5	10	10	10
13	5	5	5	10	10	10	10
14	5	5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
15	5	5	5	10	10	10	15
16	5	5	5	5	5	5	5

Tableau 4 : Évolution de la posologie (en mg) du mavacamten chez les 16 patients suivis jusqu'à 1 an

Discussion

1 Principaux résultats

Cette étude est un registre prospectif qui avait pour but d'évaluer au sein de notre centre, l'efficacité et la sécurité du mavacamten sur une période allant de son introduction jusqu'à un an de traitement.

Nous pouvons comparer notre population d'étude à celle de l'étude EXPLORER-HCM, composée de 251 patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive, dont est tirée la population de l'étude MAVA-LTE (231 patients) étudiant l'efficacité du mavacamten à long terme (5 ans) avec déjà plusieurs analyses intermédiaires réalisées, ainsi qu'à celle de l'étude VALOR-HCM composée de 112 patients avec une cardiomyopathie obstructive symptomatique, éligible à une prise en charge par réduction septale. Et enfin nous pouvons également la comparer à celle de l'étude SEQUOIA-HCM ayant enrôlé 282 patients avec CMH obstructive symptomatique, dont 142 avaient rejoint le groupe aficamten et 140 le groupe placebo.

1.1 Caractéristiques de la population

L'âge moyen de la population de notre étude est de 67 ans, soit un âge plus avancé que celui des cohortes précédemment citées : 60 ans dans MAVA-LTE, 60 ans dans VALOR-HCM, 59 ans dans SEQUOIA-HCM. Notre population est composée de 55% de femmes, contre 40,5% dans SEQUOIA-HCM, 50% dans VALOR-HCM, et 39% dans MAVA-LTE. L'IMC moyen dans notre cohorte est de 27,6 kg/m², contre 30,6 kg/m² dans l'étude VALOR HCM, 29,7 kg/m² dans MAVA-LTE.

25% des patients de la cohorte ont une mutation génétique identifiée, contre 21% dans MAVA-LTE, 24% dans VALOR-HCM, 17% dans SEQUOIA-HCM. Au sein de notre cohorte 22,5% des patients ont un antécédent de fibrillation atriale, contre 16% dans SEQUOIA-HCM, 17% dans MAVA-LTE, 17% dans VALOR-HCM. Le traitement de l'obstruction est mieux optimisé au sein de notre cohorte puisque 95% des patients reçoivent un traitement béta bloquant contre 77% dans VALOR-HCM, 61% dans SEQUOIA-HCM, et 76% dans MAVA-LTE.

Sur le plan symptomatique, dans notre cohorte 50% des patients sont NYHA II et 50% NYHA III, contre 73% NYHA II et 27% NYHA III dans EXPLORER HCM, 76% NYHA II et 24% NYHA III dans SEQUOIA-HCM. Les patients sont plus symptomatiques dans VALOR-HCM avec 6% de patients NYHA II et 94% NYHA III. Enfin, 30% des patients de la cohorte ont un défibrillateur contre 14% dans SEQUOIA-HCM, 18% dans VALOR-HCM, 22% dans EXPLORER-HCM.

Concernant la répartition des profils métaboliseurs du cytochrome CYP2C19 : on retrouve dans notre cohorte 5% lents, 13% intermédiaires, 31% normaux, 49% de patients métaboliseurs rapides, 2% ultra rapides. Dans MAVA-LTE : 1% lents, 25% intermédiaires, 37% normaux, 23% rapides, 3% ultra rapides. Dans EXPLORER-CN (n=81) réalisée en Chine, on retrouve 10% de métaboliseurs lents, 51% intermédiaires, 39% normaux, aucun métaboliseur rapide.[25]

1.2 Comparaison des principaux résultats

Dans notre registre on retrouve une diminution majeure du gradient maximal d'obstruction sous aortique, passant en moyenne au repos de 62mmHg à 17,8 mmHg,

et au Valsalva de 86,6 mmHg avant mavacamten à 31,5mmHg après un an de mavacamten.

Dans EXPLORER-HCM, le gradient d'obstruction au repos passe de 51,7 mmHg avant mavacamten à 14,1 mmHg à 30 semaines de traitement, et le gradient d'obstruction au valsalva passe de 72,4 mmHg avant mavacamten à 24,8 mmHg à 30 semaines de traitement. Dans les études évaluant l'efficacité à plus long terme du mavacamten comme le suivi à 128 semaines des patients de VALOR-HCM, on retrouve des résultats semblables : gradient d'obstruction au repos passant en moyenne de 49,7 mmHg avant mavacamten à 11,5 mmhg après 128 semaines de mavacamten. Au valsalva, les résultats sont encore plus impressionnantes avec un gradient maximal passant de 77 mmHg avant mavacamten à 17,6mmHg après 128 semaines de mavacamten. Cela s'accompagne d'une baisse significative à 1 an du nombre de patient avec un SAM complet, retrouvée dans notre cohorte et dans les principales études citées.

On retrouve une amélioration des symptômes avec des patients bien moins dyspnéiques après introduction du mavacamten, objectivés par une diminution statistiquement significative du stade de la NYHA. Parmi les 16 patients évalués à 1 an, 100% des patients améliorent leur dyspnée d'au moins 1 stade NYHA et 31% (n=5) patients de 2 stades NYHA.

On retrouve des résultats semblables dans les études à court et long terme, avec par exemple dans l'analyse à 128 semaines des patients de VALOR HCM : 91% des patients diminuent leur dyspnée d'au moins un stade NYHA, et 54% d'au moins 2 stades NYHA.

Sur le plan biologique, la baisse des NT pro BNP retrouvée dans notre cohorte est en adéquation avec la littérature : dans l'analyse intermédiaire de MAVA-LTE, le taux de

NT pro BNP médian passe de 766 ng/L au moment de l'inclusion à 204 ng/L à 180 semaines. Cette baisse de l'activation neuro hormonale cardiaque traduit l'amélioration de la fonction diastolique avec une baisse des pressions de remplissage ventriculaires gauches secondaires à la diminution voire disparition de l'obstruction.

On retrouve au sein de notre cohorte une baisse statistiquement significative du dosage de la troponine avec une médiane du dosage des troponines T passant de 15,8 ng/L à l'inclusion à 8,2 ng/L après 1 an de mavacamten. On retrouve dans EXPLORER-HCM une diminution de la troponine I hypersensible avant et après 30 semaines de mavacamten. Ces résultats peuvent traduire une diminution de la souffrance myocardique liée à la disparition de l'obstruction.

La diminution statistiquement significative de la FEVG sous mavacamten retrouvée dans notre cohorte (FEVG passant de 71,6% avant mavacamten à 62,8% après 1 an de mavacamten), est également retrouvée dans les études citées, notamment dans l'analyse intermédiaire de MAVA-LTE où elle passe en moyenne de 73,9% avant mavacamten à 63,9% à 180 semaines. Ce résultat est attendu devant le mécanisme inotrope négatif du médicament. L'essentiel est que la FEVG reste normale, ce que le suivi échographique régulier permet de surveiller.

Un autre résultat notable de notre étude est la diminution significative de l'épaisseur maximale du septum interventriculaire à 1 an. Ces résultats sont également retrouvés dans plusieurs études, que ce soit en IRM comme dans l'étude de Saberi et al (diminution de l'épaisseur maximale ventriculaire gauche de 2,4mm)[24], ou en échographie avec l'analyse intermédiaire à 128 semaines des patients de VALOR-HCM, l'analyse intermédiaire à 201 semaines de PIONEER-OLE.

On peut penser que la réduction de l'épaisseur pariétale ventriculaire gauche est due à la levée de l'obstruction sous aortique et la baisse des pressions de remplissage, entraînant une diminution du stress pariétal et donc une diminution de l'épaisseur pariétale (loi de Laplace), ou plus directement, par la diminution de ponts actine myosine comme le suggère Hegde et al[20].

1.3 Comparaison des évènements et effets secondaires

Les cas d'altération de la FEVG < 50% sont décrits sous mavacamten et sont expliqués par le mécanisme inotope négatif du médicament. Dans notre cohorte 3 cas (8%) sont survenus dont un dans un contexte d'AVC. Les FEVG furent altérées à 35%, 42% et 30%. Elles se sont normalisées après suspension du mavacamten.

On retrouve des proportions semblables d'altération de la FEVG dans les études principales sur le sujet : 4% des patients lors des 30 semaines de suivi de EXPLORER HCM, 9% des patients dans MAVA-LTE jusqu'au suivi à 180 semaines, 14% des patients jusqu'au suivi à 128 semaines des patients de VALOR-HCM.

On retrouve au sein de la cohorte la survenue d'épisodes de FA symptomatique chez 3 patients lors du suivi, dont 2 épisodes survenus chez une patiente, soit chez 8% des patients chez qui le mavacamten a été introduit. Ceci corrobore avec les résultats des cohortes citées. En effet, durant le suivi à 128 semaines des patients.[15] Dans l'étude MAVA-LTE, c'est chez 14,3% des patients qu'on retrouve des épisodes de FA en 180 semaines de suivi, dont des premiers épisodes chez la moitié de ces patients.

Toutefois il n'y a pas de relation de cause à effet établie entre l'administration de mavacamten et la survenue de FA. Il convient de rappeler que la fibrillation atriale est une comorbidité fréquente chez cette population de patients avec CMHo, comme le montre un registre de patients ayant eu une réduction septale, retrouvant la survenue d'épisode de FA de novo chez 23% des patients dans les suites du suivi [27]. Plus largement, la fibrillation atriale est fréquente dans la CMH, qu'elle soit obstructive ou non. Selon Vaydia et al, 30% des patients suivis pour une CMH présenteront une FA au cours de leur vie, et cette prévalence monte jusqu'à 40% chez les patients de plus de 70 ans.[5] Enfin, dans l'étude EXPLORER, qui certes suit les patients sur uniquement 30 semaines, on retrouvait une incidence d'épisodes de FA plus importante dans le groupe placebo que le groupe mavacamten. Enfin, comme décrit précédemment, bien que dans notre cohorte nous ne retrouvons pas d'amélioration statistiquement significative du strain atrial gauche ni du volume de l'oreillette gauche, d'autres études retrouvent ces améliorations. Ceci laisse supposer un possible remodelage inverse atrial gauche sous mavacamten, ouvrant alors l'hypothèse d'une diminution de l'incidence de la fibrillation atriale.

Concernant la toxidermie suspectée au mavacamten survenue chez une des patientes de la cohorte, c'est un cas très rare et inattendu. En 2024, la base internationale de pharmacovigilance faisait alors état de 13 notifications d'éruption cutanée associées à l'utilisation du mavacamten. Les monographies française et américaines du mavacamten ne mentionnent pas le risque d'affection dermique. Dans PIONEER HCM, des cas d'éruption cutanée sont signalés, sans plus de précision, nous ne retrouvons pas d'autres cas décrits dans la littérature.

La mort subite survenue chez un patient de la cohorte rappelle ce surrisque d'évènement ventriculaire soutenu chez les patients atteints de CMH. Après revue de la littérature et des registres de pharmacovigilance, il n'est pas retrouvé une incidence augmentée de mort subite parmi les patients traités par mavacamten par rapport à des patients comparables ne recevant pas de mavacamten.

Ce patient présentait un HCM Risk SCD était de 2,8%, c'est-à-dire évaluant un risque de mort subite dans les 5 ans de 2,8%, ainsi l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire de la mort subite n'était pas recommandée. Ce score établi en 2014 par O'Mahony et al[28], et inscrit dans les recommandations 2014 de l'ESC sur la CMH[2], est depuis reconnu comme imparfait et des critères tels la présence de réhaussement tardif en IRM $> 15\%$ de la masse ventriculaire gauche, une FEVG $< 50\%$, la présence d'un anévrisme apical doivent être pris en compte également dans la décision de prévention rythmique primaire.[29]

Enfin, concernant le cas de cardiomyopathie de stress survenu dans notre cohorte, on retrouve dans EXPLORER-HCM la survenue de 2 cardiomyopathies de stress dans le groupe mavacamten contre aucun dans le groupe placebo. Nous ne pouvons toutefois pas tirer de conclusion et des explorations supplémentaires sont nécessaires pour affirmer une éventuelle imputabilité du mavacamten.

2 Discussion de la méthode

Cette étude présente plusieurs forces. Le suivi prospectif a permis de limiter les données manquantes, renforçant ainsi la robustesse des analyses. La qualité méthodologique est également soutenue par le fait que les échocardiographies et la plupart des mesures ont été réalisées par des cardiologues expérimentés, spécialisés

dans l'imagerie de cardiopathies telles que la CMH. Enfin, malgré un effectif restreint, en particulier lors de l'évaluation à un an (seulement 16 patients), plusieurs différences statistiquement significatives ont été observées, en cohérence avec les résultats des principales études publiées.

Cette étude comporte aussi certaines limites. L'absence de groupe contrôle, ne permet pas de prendre en compte un éventuel effet placebo, qu'on peut estimer important dans ce genre de situation où l'on initie un nouveau médicament censé enfin améliorer les symptômes.

La taille limitée de l'échantillon, en particulier au suivi à un an, réduit la puissance statistique et n'autorise pas la réalisation d'analyses multivariées permettant d'identifier d'éventuels facteurs associés à l'altération de la FEVG.

Enfin, la sévérité de l'obstruction reste un paramètre particulièrement variable, influencé par plusieurs paramètres comme la volémie, la chaleur, la période postprandiale etc. Ainsi, les échocardiographies et donc les mesures de l'obstruction n'ont pas toutes été réalisées dans des conditions identiques. Cette variabilité est toutefois inhérente à la pratique clinique réelle, s'en débarrasser relèverait de l'utopie, et la répétition des examens au cours du suivi permet en partie de la compenser.

A noter, le caractère unicentrique ne peut être ici considéré comme responsable d'un biais de sélection dans la mesure où l'objectif même du travail était d'évaluer l'efficacité du mavacamten spécifiquement chez les patients suivis au CHU de Lille, afin de comparer ces résultats aux grandes études multicentriques sur le sujet.

3 Perspectives / significativité clinique

3.1 Perspectives locales

Ce travail a permis la réalisation d'une cohorte régionale, globalement comparable aux cohortes des grandes études sur les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives, qui pourra à l'avenir être le sujet de réévaluation.

L'initiation du mavacamten au CHU a permis la création d'une équipe pluridisciplinaire, entre cardiologues, biologistes, pharmaciens, infirmières en pratique avancée, permettant une prise en charge rapide et efficace, réactive. Avec par exemple des résultats rapides concernant le génotypage du cytochrome CYP2C19, des réponses rapides données aux patients et aux médecins généralistes, comme par exemple sur les traitements antibiotiques compatibles ou non avec le mavacamten en cas d'infection.

Également, le maillage territorial mis en place se poursuit avec de bonnes interactions entre les cardiologues du CHU de Lille et les cardiologues libéraux et des centres hospitaliers de périphérie. Avec maintenant plus de recul sur l'introduction du mavacamten et sa gestion, le suivi pourra être plus rapidement délégué aux cardiologues de ville en alternance avec les cardiologues du CHU pour des évaluations annuelles.

3.2 Le mavacamten, et maintenant ?

L'efficacité et le service médical rendu par le mavacamten pour la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive sont désormais démontrés de façon

univoque par plusieurs études. On peut tout de même mettre en lumière quelques interrogations sur le devenir de ce médicament et de potentielles nouvelles indications.

L'étude de phase III princeps, EXPLORER-HCM, a montré une amélioration significative du pic de VO₂ sous mavacamten, et d'autres études telles celle de Weber et al en 1985[30], et celle de Mancini et al en 1991[31] ont montré que le pic de VO₂ était un prédicteur de survie (ou de mortalité si altéré). On peut émettre l'hypothèse que le mavacamten pourrait augmenter la survie des patients présentant une CMHo, toutefois ceci nécessiterait des études de qualité, avec un long suivi.

On peut également se demander si le mavacamten modifierait l'histoire de la maladie. En effet s'il diminue modérément l'épaisseur de la paroi septale, ou la stabilise, il pourrait y avoir un intérêt à débuter ce traitement dans la prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique même si elle n'est pas obstructive.

Le mavacamten a ainsi été testé dans la prise en charge des CMH non obstructives dans l'essai ODYSSEY-HCM[32], une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Cependant les 2 critères de jugement qu'étaient l'évolution des symptômes évaluée par le KCCQ, et le pic de VO₂, n'ont pas été améliorés après 48 semaines sous mavacamten. Le papier final avec le détail des résultats est en attente.

De par ses capacités à améliorer la relaxation ventriculaire gauche, le traitement pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée : l'essai EMBARK-HFpEF est un essai de phase 2, en ouvert, évaluant

l'efficacité du mavacamten dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée avec hypertrophie ventriculaire gauche. Une analyse intermédiaire est sortie en 2024 retrouvant une diminution significative des biomarqueurs cardiaques, une amélioration du stade NYHA chez 42% des patients, ainsi qu'une amélioration des paramètres échographiques évaluant la fonction diastolique.[33]

Le mavacamten est actuellement indiqué en traitement de deuxième ligne pour la prise en charge de la CMHo. Devant les résultats impressionnantes en terme d'amélioration des symptômes, et possiblement suite à de futures études (notamment l'étude MAPLE HCM comparant l'aficamten au métaprolo[34]), il est possible que les inhibiteurs de la myosine cardiaque avancent au rang de traitement de première intention de la CMHo.

Il n'y a pas encore d'étude comparant directement le mavacamten et l'aficamten, et ce dernier n'est pas encore commercialisé en France. Nous verrons au cours des prochaines années si une molécule s'est imposée plus que l'autre à l'échelle nationale et internationale.

Enfin, en lien avec la myosine cardiaque, on peut par digression, évoquer brièvement le sujet de l'omecamtiv mecarbil, un activateur sélectif de cette myosine cardiaque, qui agit donc inversement au mavacamten : il augmente la proportion de têtes de myosine activées et a ainsi une action inotrope positive. La molécule a été testée dans l'essai GALACTIC-HF comme traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite. Les résultats ont été jugé décevants et la FDA a refusé d'approuver ce traitement devant un manque de preuves de son efficacité.

Conclusion

Le mavacamten a permis d'améliorer grandement le quotidien des patients de notre cohorte. On retrouve chez les 16 patients suivis pendant 1 an une diminution très significative du gradient d'obstruction, passant en moyenne de 62 mmHg à 17,8mmHg au repos, et de 86,6 mmHg à 31,5 mmHg au valsalva, entraînant une amélioration de la dyspnée et une baisse d'au moins un stade NYHA chez l'ensemble d'entre eux.

Ce traitement novateur nécessite tout de même une surveillance étroite avec des échocardiographies régulières afin de surveiller l'absence d'altération de la FEVG, évènement indésirable à rechercher, survenu chez 8% des patients de la cohorte.

Liste des tables

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion	41
Tableau 2 : Caractéristiques échographiques des patients à l'inclusion.....	44
Tableau 3 : Évaluation des critères de jugement à 1 an (n=16).....	47
Tableau 4 : Évolution de la posologie (en mg) du mavacamten chez les 16 patients suivis jusqu'à 1 an.....	54

Liste des figures

Figure 1 : Aspect échographique d'une cardiomyopathie hypertrophique	7
Figure 2 : Causes de mortalité/morbidité dans la cardiomyopathie hypertrophique. Maron et al. JACC 2022.....	10
Figure 3 : Prise en charge de l'obstruction dans la CMH selon les recommandations ESC 2023.....	12
Figure 4 : Prise en charge de la CMH obstructive symptomatique selon les recommandations de l'AHA/ACC 2024. Ommen et al, Circulation 2024 ..	13
Figure 5 : Mécanisme d'action du mavacamten. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Braunwald et al. EHJ, 2023	15
Figure 6 : Evolution à long terme de la FEVG sous mavacamten. Analyse intermédiaire de l'étude MAVA-LTE, Garcia Pavia et al. European Heart Journal 2024.	21
Figure 7 : Mécanisme d'action du mavacamten et résultats échographiques de EXPLORER-HCM ; Hedge et al. JACC 2021	23
Figure 8 : Effets du mavacamten sur la morphologie et fonction myocardique, étudiés en IRM. Saberi et al, Circulation 2021	24
Figure 9 : Évolution du stade NYHA au cours du suivi. EXPLORER-HCM, Olivotto et al. The Lancet 2020	25
Figure 10 : Évolution du taux de NTproBNP médian au cours du temps dans l'étude MAVA-LTE (analyse intermédiaire) ; Garcia Pavia et al. European Heart Journal 2024.	25
Figure 11 : Déroulement du suivi de la cohorte	33
Figure 12 : Flow chart	39
Figure 13 : Répartition des profils métaboliques du cytochrome CYP2C19	45

Figure 14 : Répartition des posologies du mavacamten lors de son introduction.....	46
Figure 15 : Evolution individuelle du gradient maximal d'obstruction au repos à 1 an de l'introduction du mavacamten	48
Figure 16 : Evolution individuelle du gradient maximal d'obstruction au valsalva à 1 an de l'introduction du mavacamten	48
Figure 17 : Comparaison de la FEVG avant et après 1 an de traitement par mavacamten.....	49
Figure 18 : Evolution du gradient d'obstruction maximal au Valsalva lors des différentes consultations au cours du suivi (moyenne et écart type)	50
Figure 19 : Distribution de la sévérité de la dyspnée selon la classification NYHA au cours du suivi	51
Figure 20 : Courbe de survie du critère "altération de la FEVG".....	52
Figure 21 : Schéma de titration du mavacamten préconisé par la FDA, Owens et al, J Am Heart Assoc. 2024.....	74

Références

- [1] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2022;79:372–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>.
- [2] 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- [3] Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG. IDIOPATHIC HYPERTROPHIC SUBAORTIC STENOSIS. I. A DESCRIPTION OF THE DISEASE BASED UPON AN ANALYSIS OF 64 PATIENTS. *Circulation* 1964;30:SUPPL 4:3-119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>.
- [4] Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Is Predominantly a Disease of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>.
- [5] Vaidya K, Semsarian C, Chan KH. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2017;26:975–82. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.116>.
- [6] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2022;79:390–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>.
- [7] 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | *Circulation* n.d. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001250> (accessed July 14, 2025).
- [8] Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivotto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2023;44:4622–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad637>.
- [9] Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;351:617–21. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>.
- [10] Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, Song Y, Sran AS, Rodriguez HM. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle. *J Biol Chem* 2017;292:16571–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776815>.

- [11] DeVries JH, Irs A, Hillege HL. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *Eur Heart J* 2023;44:3492–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad429>.
- [12] Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2019;170:741–8. <https://doi.org/10.7326/M18-3016>.
- [13] Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2020;396:759–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X).
- [14] Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.048>.
- [15] Desai MY, Wolski K, Owens A, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 128 Results From VALOR-HCM. *Circulation* 2025;151:1378–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445>.
- [16] Rader F, Oręziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2024;12:164–77. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.028>.
- [17] Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Owens AT, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2024;45:5071–83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae579>.
- [18] Masri A, Lester SJ, Stendahl JC, Hegde SM, Sehnert AJ, Balaratnam G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mavacamten in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results of the PIONEER-OLE Study. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e030607. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030607>.
- [19] Desai MY, Okushi Y, Gaballa A, Wang Q, Geske JB, Owens AT, et al. Serial Changes in Ventricular Strain in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated With Mavacamten: Insights From the VALOR-HCM Trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2024;17. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.124.017185>.
- [20] Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC* 2021;78:2518–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>.
- [21] Lee H-J, Kim H-K, Rhee T-M, Choi Y-J, Hwang I-C, Yoon YE, et al. Left Atrial Reservoir Strain-Based Left Ventricular Diastolic Function Grading and Incident Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e013556. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.013556>.

- [22] Oh JK, Miranda WR. Left Atrial Reservoir Strain: A Savior to Diastolic Function Assessment in Hypertrophic Cardiomyopathy? *Circ Cardiovasc Imaging* 2022;15:e014148. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.014148>.
- [23] Lee H-J, Hong G-R. Long-Term Treatment With Mavacamten and Improved Left Atrial Strain in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2025;18:263–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.09.014>.
- [24] Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2021;143:606–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>.
- [25] Tian Z, Li L, Li X, Wang J, Zhang Q, Li Z, et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:957–65. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3030>.
- [26] Owens AT, Desai M, Wheeler MT, Rodonski A, Merali S, Sehnert AJ, et al. Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Rationale for Clinically Guided Dose Titration to Optimize Individual Response. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e033767. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.033767>.
- [27] Kharbanda RK, Lodder L, Ragab AAY, Jong PL de, Kik C, Brundel BJM, et al. Early and late post-operative arrhythmias after surgical myectomy: 45 years of follow-up. *Int J Cardiol* 2021;328:63–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.11.055>.
- [28] O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht439>.
- [29] Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies | European Heart Journal | Oxford Academic. *Eur Heart J* 2023.
- [30] Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985;55:22A-31A. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90792-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90792-1).
- [31] Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–86. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.3.778>.
- [32] Desai MY, Nissen SE, Abraham T, Olivotto I, Garcia -Pavia Pablo, Lopes RD, et al. Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2025;13:358–70. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.11.013>.
- [33] Shah SJ, Rigolli M, Javidalsadi A, Patel RB, Khadra S, Goyal P, et al. Cardiac Myosin Inhibition in Heart Failure With Normal and Supranormal Ejection Fraction: Primary Results of the EMBARK-HFpEF Trial. *JAMA Cardiol* 2025;10:170–5. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.3810>.

- [34] Garcia-Pavia P, Bilen O, Burroughs M, Costabel JP, de Barros Correia E, Dybro AM, et al. Aficamten vs Metoprolol for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2025;13:346–57. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.11.011>.

Annexe 1

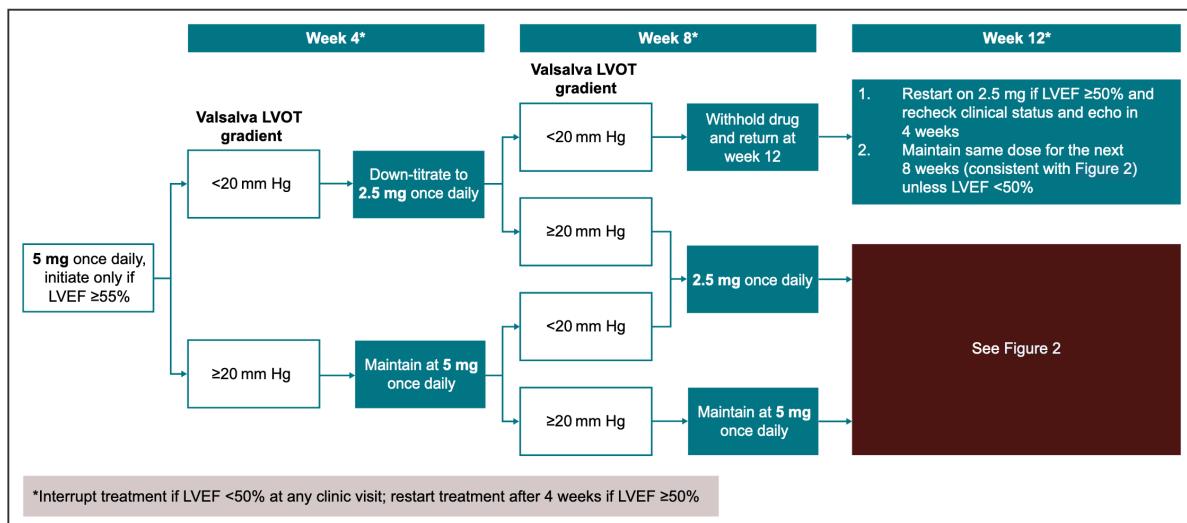


Figure 1. Initiation phase study schema.

Echo indicates echocardiogram; LVEF, left ventricular ejection fraction; and LVOT, left ventricular outflow tract.

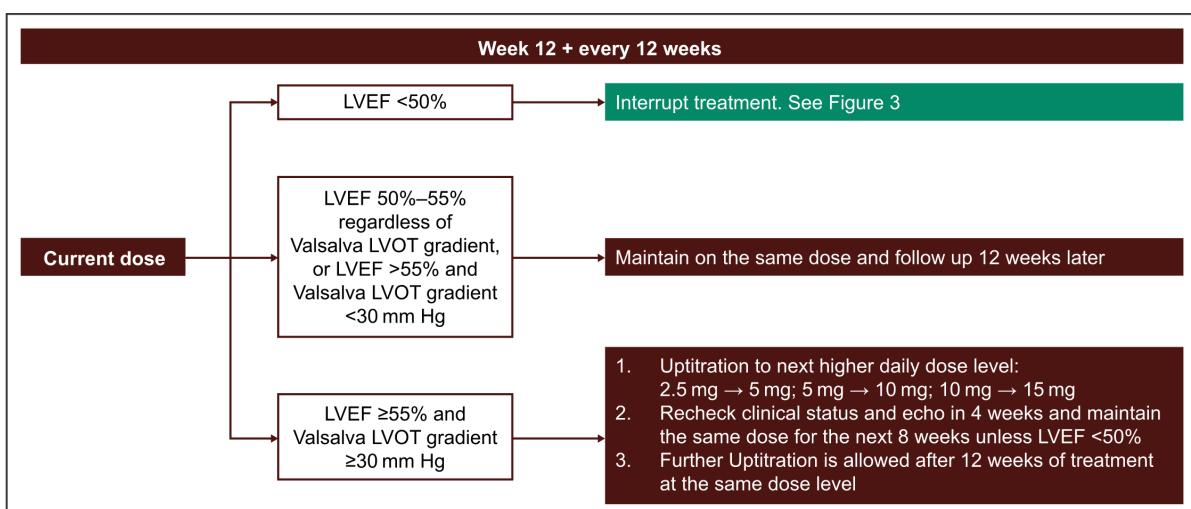


Figure 2. Titration and maintenance phase.

Echo indicates echocardiogram; LVEF, left ventricular ejection fraction; and LVOT, left ventricular outflow tract.

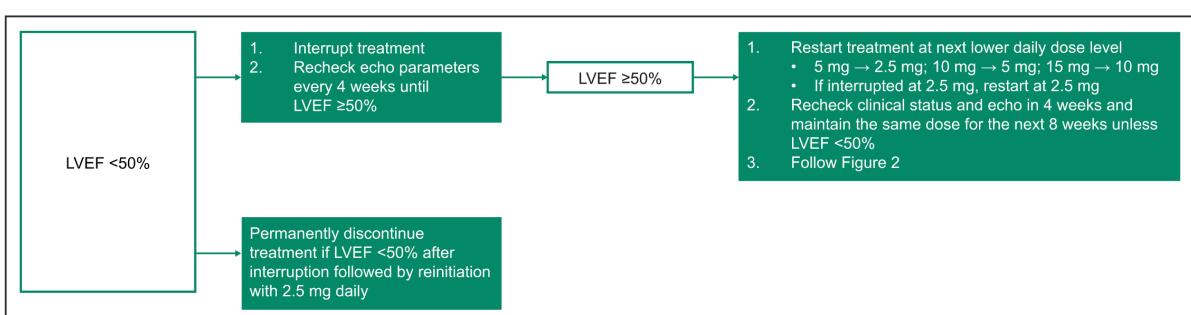


Figure 3. Treatment interruption at any clinic visit if LVEF < 50%.

Echo indicates echocardiogram; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Figure 21 : Schéma de titration du mavacamten préconisé par la FDA, Owens et al, J Am Heart Assoc. 2024.

AUTEUR : Nom : VERRIER **Prénom : Maxime**
Date de Soutenance : 19 septembre 2025

Titre de la Thèse : Instauration du mavacamten au CHU de Lille chez les patients atteints d'une cardiomyopathie obstructive : retour de l'expérience sur les premiers patients.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Cardiologie – Cardiomyopathie hypertrophique

DES + FST ou option : Médecine cardiovasculaire

Mots-clés : cardiomyopathie hypertrophique obstructive, mavacamten, échocardiographie.

Contexte : La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie non rare caractérisée par une épaisseur ventriculaire gauche $\geq 15\text{mm}$ ou $\geq 13\text{mm}$ en présence d'antécédent familial. Selon certains registres, jusqu'à 70% des patients avec CMH présentent une obstruction à l'éjection systolique, le plus souvent sous aortique, considérée sévère si gradient maximal $> 50\text{mmHg}$, et responsable d'une dyspnée. Malgré un traitement de première ligne de cette obstruction par bétabloquant ou inhibiteur calcique, parfois associé au disopyramide, l'obstruction persiste et reste symptomatique chez certains patients. Le mavacamten, première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la myosine cardiaque, a ainsi récemment été développé, dans le but de limiter l'obstruction, et a été adopté par les recommandations ESC 2023 suite à plusieurs essais thérapeutiques concluants.

Méthodes : Il s'agit d'un suivi prospectif de 40 patients avec CMH obstructive symptomatique adressés au CHU de Lille pour introduction du mavacamten. Cette étude observationnelle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'introduction du mavacamten chez ces patients sur les paramètres liés à l'obstruction, et la sécurité d'utilisation du traitement.

Résultats : Le mavacamten a été introduit chez 37 patients, et 16 de ces patients ont pu être évalués après 1 an de traitement. On retrouve chez ces patients une diminution significative de l'obstruction sous aortique, passant au repos de 62 mmHg avant mavacamten à 17,8mmHg à 1 an ($p<0.0001$), et de 86,6 mmHg à 31,5 mmHg au valsalva ($p<0.0001$). Tous les patients ont présenté une amélioration de la dyspnée avec amélioration d'au moins une classe NYHA, et 31% des patients de 2 classes NYHA. Les NTproBNP ont diminué de façon significative, avec un taux médian passant de 729 à 214 pg/ml ($p = 0,0001$), les troponines également. On retrouve une diminution de l'épaisseur maximale du septum interventriculaire passant de 20,7 à 19,5mm après 1 an de mavacamten ($p=0,04$), une baisse significative de la FEVG (selon SBP), tout en restant normale : 71,6% en moyenne avant traitement, contre 62,8% à 1 an ($p < 0,001$). 3 patients ont présenté une altération de la FEVG, résolutive après suspension du mavacamten, et 1 patiente a présenté une toxidermie secondaire au mavacamten.

Conclusion : Dans notre cohorte, on retrouve à 1 an de l'introduction du mavacamten une diminution significative de l'obstruction sous aortique, entraînant une amélioration de la dyspnée chez l'ensemble des patients, et une diminution des biomarqueurs cardiaques. On retrouve également une diminution de l'épaisseur ventriculaire gauche maximale.

Parmi les 37 patients, sont survenus 3 cas d'altération de la FEVG $< 50\%$, réversibles, et une toxidermie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Augustin COISNE
Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE
Madame le Docteur Marie FERTIN

Directeur : Madame le Docteur Hélène RIDON