Cordiam ESC CONGRESS 2026

Congrès de l'ESC 2026 – L'aficamten dans la cardiomyopathie hypertrophique non obstructive améliore les capacités à l'effort et la qualité de vie : l'étude ACACIA-HCM.

Docteur Charles Fauvel

INTRODUCTION & OBJECTIF DE L'ETUDE

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) non obstructive représente une part importante des patients atteints de CMH. Contrairement à la forme obstructive, elle ne bénéficie à ce jour d'aucun traitement médical spécifique. Les patients sont symptomatiques à cause d'une hypercontractilité et d'une dysfonction diastolique, responsables de symptômes à l'effort et d'altération de leur qualité de vie, sans qu'un gradient intraventriculaire gauche soit accessible aux thérapeutiques habituelles.

L'aficamten est un inhibiteur de la myosine cardiaque (au même titre que le mavacamten) qui réduit la formation des ponts actine-myosine, diminuant ainsi la contractilité myocardique et la contrainte pariétale tout en améliorant la fonction diastolique. Son efficacité a déjà été démontrée dans la CMH obstructive dans les études SEQUOIA-HCM et MAPLE-HCM.

L'essai ACACIA-HCM avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aficamten chez des patients présentant une CMH non obstructive symptomatique.

METHODOLOGIE

ACACIA-HCM est un essai de phase 3, multinational, en double aveugle, ayant randomisé 1:1 des adultes porteurs d'une CMH non obstructive symptomatique (NYHA II-III, épaisseur pariétale ≥15 mm, avec un gradient d'obstruction intraventriculaire gauche < 30 mmHg au repos et < 50 mmHg après Valsalva avec une FEVG ≥60 %) pour recevoir de l'aficamten (dose initiale 5 mg, jusqu'à 20 mg selon la FEVG) ou un placebo, pendant une durée pouvant atteindre 72 semaines.

Les deux critères de jugement principaux étaient la variation entre l'inclusion et la semaine 36, du pic de VO2 et du score clinique récapitulatif du questionnaire de qualité de vie KCCQ score. Les critères secondaires hiérarchisés comprenaient l'amélioration d'au moins une classe NYHA, le NT-proBNP, le volume atriale gauche et le délai de survenue d'un premier événement cardiovasculaire.

PRINCIPAUX RESULTATS

Au total, 948 patients ont été screenés et 517 randomisés (258 aficamten, 259 placebo), avec un âge moyen de 55 ans et 53,6 % de femmes. Environ 41% des patients étaient porteurs d'une CMH avec mutation sarcomérique identifiée, 30% étaient en fibrillation atriale, 78% sous béta-bloqueurs et 15% sous inhibiteurs calciques bradycardisants.

À la semaine 36, la variation du KCCQ-CSS était de 11,4 points sous aficamten contre 8,4 points sous placebo (différence de moyennes ajustées : 3,0 points ; IC95 % 0,5-5,5 ; p=0,02). Le pic de VO2 augmentait de 0,64 mL/kg/min sous aficamten contre -0,03 mL/kg/min sous placebo (différence : 0,67 mL/kg/min ; IC95 % 0,22-1,11 ; p=0,003).

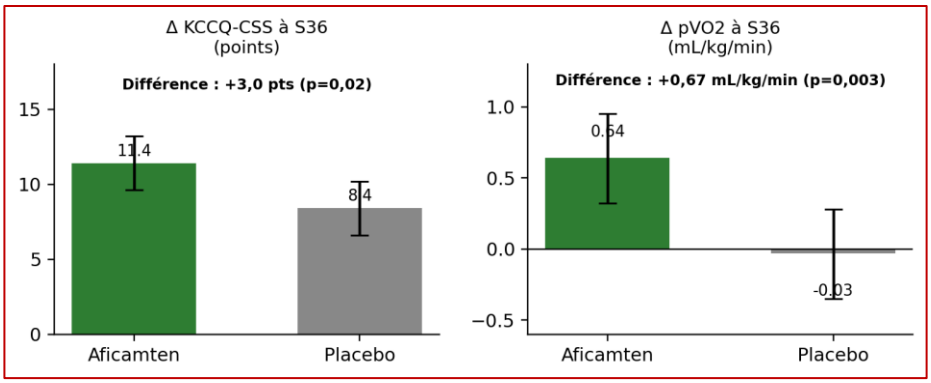


Figure 1. Variation des deux critères de jugement co-primaires à la semaine 36 (moyennes ajustées, IC95 %).

Concernant les critères secondaires, une amélioration d'au moins une classe NYHA était observée chez 41,9 % des patients sous aficamten contre 27,8 % sous placebo (p<0,001), et le NT-proBNP diminuait de 57 % sous aficamten par rapport au placebo (p<0,001). Ces bénéfices étaient cohérents dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis. Il n'y avait pas de différence significative concernant le changement du volume de l'oreillette gauche (p=0.06) ni sur la survenue du premier évènement cardiovasculaire.

Concernant la tolérance, des événements indésirables graves sont survenus chez 20,2 % des patients sous aficamten contre 14,7 % sous placebo, principalement liés à un excès d'insuffisance cardiaque (11 évènements soit 4,3 % vs 1 évènement 0,4 %). Une réduction réversible de la FEVG sous 50 % a concerné 10,5 % des patients sous aficamten (contre 0,8 % sous placebo). Sept patients du groupe aficamten ont dû stopper le traitement suite à une FEVG < 40% (deux d'entre eux ont définitivement arrêté le traitement).

Même si ces résultats sont encourageants, il faut souligner certaines limites. Tout d'abord, l'efficacité a évalué seulement à 36 semaines (l'étude FOREST-HCM permettra d'analyser ces résultats à plus long terme). Ensuite, cet essai était non dimensionné pour évaluer l'effet sur les hospitalisations ou la mortalité. Troisièmement, l'échocardiographie d'effort n'était pas obligatoire à l'inclusion et enfin, le KCCQ score est soumis, à une certaine variabilité de mesure malgré l'aveugle.

CONCLUSION

Chez des patients présentant une CMH non obstructive symptomatique, l'aficamten améliore significativement (mais de façon modeste), par rapport au placebo, les capacités à l'effort à 36 semaines sous réserve d'une surveillance échocardiographique rapprochée lors de la titration afin de dépister une éventuelle altération de la FEVG.

Ce que ça change pour ma pratique clinique

- L'aficamten devient la première option pharmacologique ayant démontré un bénéfice fonctionnel et symptomatique validé dans la CMH non obstructive.
- La titration nécessite une surveillance échocardiographique rapprochée de la FEVG (comme pour la forme obstructive), avec adaptation ou interruption de dose en cas de chute sous 50 %.
- Le bénéfice clinique (KCCQ, NYHA, pic de VO2) doit être mis en balance avec un surcroît d'événements d'insuffisance cardiaque observés dans le bras traité : une sélection et un suivi rigoureux des patients restent indispensables.
- Les données de suivi à long terme (FOREST-HCM) et l'impact sur les événements cliniques durs préciseront la place de la molécule dans la stratégie thérapeutique.

Masri A, Maron MS, Bhatia A, Peña-Peña ML, Sherrid MV, et al., pour les investigateurs ACACIA-HCM
N Engl J Med. Publié le 28 août 2026. DOI : 10.1056/NEJMoa2603021