

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

L'ivabradine dans la cardiopathie ischémique stable

Quelle conduite à tenir après SIGNIFY ?

RÉSUMÉ : Les résultats de l'étude SIGNIFY ont été publiés en 2014 dans le *New England Journal of Medicine*. Dans cette étude, l'ivabradine n'a pas modifié significativement le critère primaire composite de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal.

Ce résultat neutre peut s'expliquer par un schéma thérapeutique particulier, mais également par des coprescriptions d'inhibiteurs calciques bradycardisants et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 qui ont conduit à un pourcentage important de bradycardies.

Après SIGNIFY, la cible thérapeutique de fréquence cardiaque chez le patient présentant une cardiopathie ischémique stable est de 60 à 70 battements par minute.



→ S. RICHET, Y. COTTIN

Service de Cardiologie, CHU, DIJON.

Chez le coronarien stable, le but du traitement est double : la prévention des événements cardiovasculaires majeurs et le traitement antiangineux spécifique. Le contrôle de l'évolution de la pathologie repose sur la réduction des plaques coronaires mais également sur leur stabilisation. Il comprend trois classes thérapeutiques : l'aspirine, les statines et un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II) [1-3].

Les traitements pharmacologiques qui améliorent les symptômes et/ou l'ischémie myocardique n'ont aucune action sur l'évolution des lésions coronariennes organiques. Ils n'agissent, en effet, qu'en corrigeant le déséquilibre entre apports et besoins en O₂ du myocarde, soit par augmentation du flux coronaire (vasodilatation des gros troncs artériels épicaardiques et/ou artériolaires), soit par réduction de la MV02 (consommation métabolique d'oxygène), soit par l'association de ces deux effets. Ils appartiennent à six classes principales :

- les dérivés nitrés et apparentés (sydnones);
- les bêtabloquants;
- les inhibiteurs calciques;
- l'ivabradine;
- le nicorandil;
- la ranolazine.

Dans ce contexte, les objectifs thérapeutiques, comme les cibles de tension artérielle ou de fréquence cardiaque, ne sont pas clairement établis. C'est la raison pour laquelle l'étude SIGNIFY (*"Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery"*) a été conçue en 2013 [4].

Le rationnel de l'étude SIGNIFY

Il est clairement établi qu'une fréquence cardiaque élevée chez le coronarien stable a un impact négatif sur le développement et la progression de la pathologie athéromateuse [5, 6]. Les mécanismes en sont nombreux. En particulier, toute aug-

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

mentation du rythme cardiaque est associée à un déséquilibre entre les apports et les besoins, à une augmentation de la consommation d'oxygène et surtout à une diminution du temps de perfusion. Au-delà de l'ischémie myocardique, une fréquence cardiaque élevée a un impact direct sur la paroi artérielle, exerce des forces hémodynamiques locales avec un effet négatif sur l'endothélium, conduit à une augmentation de la rigidité artérielle et favorise l'athérosclérose. De plus, une fréquence cardiaque élevée a un rôle majeur dans les processus d'athérosclérose et de rupture de plaque par le biais des contraintes de cisaillement endothélial [7, 8].

Dans le groupe placebo de l'étude BEAUTIFUL, les patients avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 battements par minute avaient une augmentation de 46 % du risque d'infarctus de myocarde et une augmentation de 34 % du risque de décès cardiovasculaire par rapport aux patients dont la fréquence cardiaque était inférieure à 70 battements par minute (bpm) [9]. La réduction de la fréquence cardiaque devrait dès lors entraîner une réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable [10, 11]. Mais les thérapeutiques bradycardisantes comme les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques ont d'autres effets cardiovasculaires qui peuvent se comporter en facteurs de confusion.

Dans ce contexte, l'ivabradine (inhibiteur du canal If) n'a aucun effet direct sur les autres paramètres cardiaques, comme l'inotropisme ou les paramètres hémodynamiques. Dans l'étude BEAUTIFUL, l'ivabradine a démontré un bénéfice en réduisant les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche et une fréquence cardiaque supérieure à 70 battements par minute. L'étude SIGNIFY a donc été conçue pour répondre à deux objectifs chez les coronariens stables

sans dysfonction ventriculaire gauche ni signe d'insuffisance cardiaque : évaluer l'effet d'une réduction de la fréquence cardiaque par l'ivabradine en prévention d'événements cardiovasculaire, et définir le seuil d'intervention et la fréquence cardiaque à atteindre dans la maladie coronaire stable [12].

Le schéma de l'étude

La **figure 1** montre le schéma de l'étude et les adaptations de posologie. Entre octobre 2009 et avril 2012, 19 102 coronariens stables avec une fraction d'éjection supérieure à 40 %, sans signe d'insuffisance cardiaque ni dysfonction ventriculaire et avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 battements par minute, ont été randomisés en double aveugle contre placebo.

Les patients ont reçu, en plus de leur traitement habituel, 7,5 mg deux fois par jour d'ivabradine (5 mg chez les patients de plus de 75 ans) avec une titration à 10 mg deux fois par jour dans l'objectif d'une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm. Le schéma thérapeutique et les doses utilisées dans SIGNIFY sont différents de ceux actuellement indiqués. En effet, l'instauration d'ivabradine se fait à 5 mg deux fois par jour

(2,5 mg 2 fois par jour si le patient a plus de 75 ans); une augmentation est possible à 7,5 mg deux fois par jour ou une diminution à 2,5 mg deux fois par jour en fonction de la réponse thérapeutique.

Les résultats de SIGNIFY

Les résultats de SIGNIFY ont été présentés lors de l'ESC 2014 et simultanément publiés dans la *New England Journal of Medicine* [12]. Dans la population totale de l'étude (19 102 patients), l'ivabradine n'a pas modifié significativement le critère primaire composite (décès cardiovasculaire ou infarctus du myocarde non fatal), ni ces critères pris séparément (**fig. 2**). Cependant, il faut souligner que dans le sous-groupe de patients angineux (12 049 patients) avec cotation CCS -Canadian Cardiovascular Society- supérieure ou égale à II, une augmentation modérée du risque d'événements cardiovasculaires a été constatée [HR : 1,18 (1,03-1,35)].

Les résultats neutres de l'étude SIGNIFY peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs. Le schéma de l'étude SIGNIFY propose des dosages élevés en initiation (7,5 mg 2 fois par jour) qui peuvent être augmentés à 10 mg deux fois par jour. De plus, 5 % des patients reçoivent des

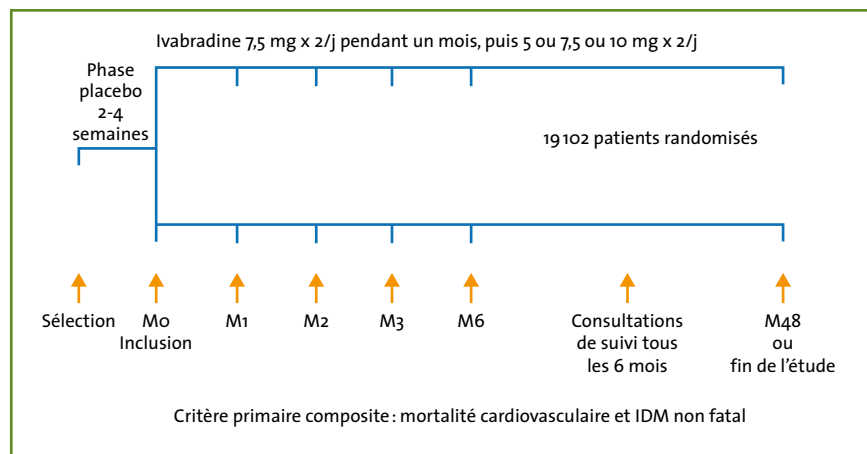


FIG. 1: Schéma de l'étude SIGNIFY.

POINTS FORTS

- ➔ Chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable, la cible de fréquence cardiaque est de 60 à 70 battements par minute.
- ➔ Contre-indication des associations “ivabradine et inhibiteurs calciques bradycardisants”, et “ivabradine et inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4”.

2014 précisant que “la bradycardie et l’hypotension peuvent être délétères chez les patients avec de l’athérosclérose [...]” et que “les bêtabloquants doivent être titrés lentement en commençant par des doses faibles [...] pour atteindre une fréquence cardiaque cible entre 60 et 70 bpm”.

Parallèlement, de plus en plus d’auteurs rapportent que la population des patients présentant une cardiopathie ischémique stable est très hétérogène. Pour exemple, dans l’étude FAME 2 publiée en 2014 dans le *New England Journal of medicine* les auteurs démontrent, avec 1 220 patients évalués par FFR (*fractional flow reserve*), qu’un tiers présente des lésions non hémodynamiquement significatives et que leur pronostic est comparable à celui de patients avec des lésions significatives bénéficiant d’une angioplastie. En revanche, les patients présentant des lésions significatives (FFR inférieure à 80) avaient un pronostic significativement plus sombre sur le critère de jugement suivant à deux ans : décès toutes causes, infarctus du myocarde et/ou revascularisation en urgence (4,6 % vs 8,0 %, $p = 0,04$) [13].

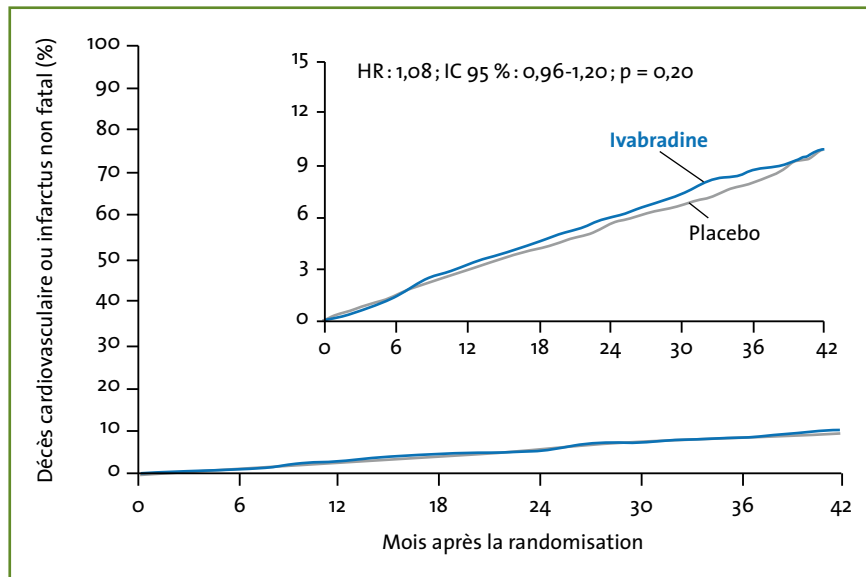


FIG. 2 : Résultats de l'étude SIGNIFY.

inhibiteurs calciques bradycardisants en association. En conséquence, le taux de bradycardie est de 18 %, dont plus de la moitié avec des fréquences cardiaques en dessous de 45 bpm ou en dessous de 50 bpm lors de plusieurs visites successives. L'Agence européenne du Médicament a conclu que ces facteurs pourraient expliquer les résultats contradictoires de l'étude SIGNIFY et précisé les points suivants.

- L'association de l'ivabradine au vérapamil et au diltiazem devient une contre-indication absolue. En effet, l'ivabradine est métabolisée par le cytochrome P450 CYP3A4 or le vérapamil et le diltiazem

non seulement réduisent la fréquence cardiaque mais sont aussi des inhibiteurs modérés du CYP3A4 : ce qui augmente l'effet de l'ivabradine. L'association entraîne donc une diminution importante de la fréquence cardiaque.

- La fréquence cardiaque d'initiation doit être supérieure ou égale à 70 bpm.
- La dose initiale ne doit pas dépasser les 5 mg deux fois par jour, et la dose d'entretien maximale 7,5 mg deux fois par jour.

Ces préconisations sont en accord avec les dernières recommandations de l'ESC

Conclusion

La prise en charge du coronarien stable a évolué ces dernières années ; elle repose maintenant sur les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie. Après SIGNIFY, l'ivabradine garde sa place en réduction des symptômes et/ou de l'ischémie mais avec des précautions particulières lors de son introduction. Elle nécessite une réévaluation régulière.

Bibliographie

1. MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:2949-3003.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

2. Stable angina overview. *National Institute for Health and Care Excellence*. <http://athways.nice.org.uk/apathways/stable-angina>.
3. FIHN SD, BLANKENSHIP JC, ALEXANDER KP *et al*. Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2014;64:1929-1949.
4. FOX K, FORD I, STEG PG *et al*. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY trial): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. *Am Heart J*, 2013;166:654-661.
5. FOX K, BORER JS, CAMM AJ *et al*. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:823-830.
6. FOX KM, FERRARI R. Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? *Nat Rev Cardiol*, 2011;8:369-379.
7. STONE PH, SAITO S, TAKAHASHI S *et al*. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*, 2012;126:172-181.
8. HEIDLAND UE, STRAUER BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001;104:1477-1482.
9. FOX K, FORD I, STEG PG *et al*. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008;372:817-821.
10. GIBBONS RJ, ABRAMS J, CHATTERJEE K *et al*. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:159-168.
11. DIAZ A, BOURASSA MG, GUERTIN MC *et al*. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005;26:967-974.
12. FOX K, FORD I, STEG PG *et al*. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:1091-1099.
13. DE BRUYNE B, WILLIAM FF, NICO HJ *et al*. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2014;371:1208-1217.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article