

Etude SHIFT : l'ivabradine devient un traitement de l'insuffisance cardiaque

Partie 1 : Etude et résultats

L'objectif de l'étude SHIFT était d'évaluer l'effet d'une molécule, l'ivabradine, agissant exclusivement par une diminution de la fréquence cardiaque, sur le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique et un rythme sinusal avec une fréquence cardiaque au moins égale à 70 battements par minute.

L'étude SHIFT a montré qu'un traitement par ivabradine en sus du traitement usuel de l'insuffisance cardiaque systolique chronique stable symptomatique, en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque au moins égale à 70 bpm, permet de diminuer significativement l'incidence des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

→ F. DIEVART
Clinique Vilette, DUNKERQUE.

Le protocole et les résultats de l'étude SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) s'expriment simplement : ils démontrent le bénéfice d'un nouveau traitement dans l'insuffisance cardiaque, l'ivabradine, en sus du traitement usuel, et indiquent que chez certains patients ayant une insuffisance cardiaque, la fréquence cardiaque est un facteur de risque puisque sa réduction permet de diminuer le risque d'une évolution péjorative.

Pour la pratique, cette étude pose trois questions qui ont été débattues lors des sessions scientifiques de la Société Européenne de Cardiologie et mises en avant dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats dans le *Lancet*:

>>> Le traitement des patients inclus dans l'étude peut-il être considéré comme optimal et donc le résultat de l'étude serait-il reproductible si le taux de prescription et la posologie des bêtabloquants avaient été supérieurs ?

>>> En comparant les résultats de l'étude BEAUTIFUL sur les mêmes critères évalués dans l'étude SHIFT, quels sont les critères garants du bénéfice clinique de l'ivabradine ?

>>> Enfin, faut-il atteindre une fréquence cardiaque cible dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, et si oui, laquelle ?

L'analyse des éléments de réponse à ces trois questions fera l'objet de la discussion qui sera présentée dans l'article suivant intitulé "Analyse et pratique". Le rapport des résultats de l'étude SHIFT fait l'objet de ce premier texte.

L'ivabradine

L'ivabradine est un inhibiteur sélectif et spécifique du courant pacemaker If (*hyper-polarisation-activated cyclic-nucleotide-gated funny current*) qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. Le courant If est un courant sodique et potassique entrant déclenché par l'hyperpolarisation, qui intervient dans la dépolarisation diastolique lente du nœud sinusal et conduit à la dépolarisation rapide ou phase 0. Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur la conduction intra-cardiaque, la contractilité myocardique ou la repolarisation ventriculaire.

L'ivabradine agit en diminuant la fréquence cardiaque de repos et d'effort, de façon dose-dépendante et de façon d'autant plus ample en valeur absolue que la fréquence cardiaque est éle-

CONGRES

Société Européenne de Cardiologie

vée. Aux posologies recommandées et dans la moyenne des fréquences cardiaques usuelles, la fréquence cardiaque diminue en moyenne de 10 battements par minute (bpm), au repos et à l'effort. Cette diminution de la fréquence cardiaque entraîne une réduction du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde, expliquant l'effet anti-angineux de la molécule.

L'ivabradine a aujourd'hui une indication dans le traitement symptomatique de l'angor, que les patients reçoivent ou non un bêtabloquant. La posologie initiale recommandée est de 5 mg, deux fois par jour. Après 3 à 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou si le patient a des symptômes liés à la bradycardie tels que des sensations vertigineuses, une fatigue ou une hypotension, la posologie doit être diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit 1/2 comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour). Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent sous la posologie de 2,5 mg deux fois par jour.

L'ivabradine doit exclusivement être prescrite chez des patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure à 60 bpm. Elle n'est pas efficace comme traitement préventif des troubles du rythme cardiaque et perd son efficacité en cas de tachyarythmie (par flutter ou fibrillation auriculaire mais aussi en cas de trouble du rythme ventriculaire) et elle n'est de ce fait pas recommandée chez les patients ayant une arythmie interférant avec la fonction du nœud sinusal.

L'ivabradine est métabolisée par le CYP3A4, ce qui laisse la possibilité d'interactions médicamenteuses avec les substances influant sur la fonction de ce cytochrome tels par exemple les macrolides et les antifongiques.

L'ivabradine fait l'objet d'un programme de développement de phase III incluant trois essais thérapeutiques contrôlés :

>>> **L'étude BEAUTIFUL** (*Morbidity-mortality Evaluation of the If-inhibitor ivabradine in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction*) dont les résultats ont été publiés dans le *Lancet* en 2008. Cet essai thérapeutique contrôlé contre placebo a inclus 10 917 patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 40 % et une maladie coronaire et dont la fréquence cardiaque était au moins égale à 60 bpm. Chez ces patients dont la fréquence cardiaque moyenne était à l'inclusion de 71,6 bpm, l'ivabradine a réduit celle-ci en moyenne de 6 bpm. Au terme d'un suivi médian de 19 mois, il n'y a pas eu d'effet significatif sur les éléments du critère primaire : décès cardiovasculaire (CV), hospitalisation pour infarctus du myocarde (IDM), hospitalisation pour nouvelle ou pour aggravation d'une insuffisance cardiaque (RR: 1,00; IC 95 % : 0,91-1,1; p = 0,94).

>>> **L'étude SHIFT** qui fait l'objet de cet article et dont les résultats ont été présentés lors des sessions de la Société Européenne de Cardiologie en même temps que leur publication dans le *Lancet* du 29 août 2010.

>>> **L'étude SIGNIFY** (*Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease*) est en cours. Son objectif est d'évaluer

si l'ivabradine peut diminuer l'incidence de la mortalité CV et des hospitalisations pour IDM chez des patients ayant une maladie coronaire, une fréquence cardiaque de repos au moins égale à 70 bpm et une FEVG > 40 %. Cette étude a été initiée pour vérifier l'hypothèse générée par une analyse en sous-groupe de l'étude BEAUTIFUL selon laquelle l'ivabradine pourrait réduire l'incidence des événements coronariens majeurs chez les patients ayant une maladie coronaire stable et une fréquence cardiaque de repos au moins égale à 70 bpm.

Protocole de l'étude SHIFT

Les critères d'inclusion de l'étude ont été simples. Les patients devaient avoir :

- une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (stades II à IV de la NYHA) stabilisée depuis au moins 4 semaines,
- un traitement jugé optimal et non modifié depuis au moins 4 semaines,
- une hospitalisation pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque lors des 12 derniers mois,
- une FEVG \leq 35 % documentée lors des 3 mois précédents,
- et un rythme sinusal avec une fréquence cardiaque égale ou supérieure à 70 bpm.

Parmi les principaux critères d'exclusion figuraient : la survenue d'un IDM ou une revascularisation coronaire lors des 2 mois précédents, l'implantation d'un stimulateur multisite dans les 6 mois précédents, l'implantation d'un stimulateur cardiaque avec une activation auriculaire ou ventriculaire (une activation biventriculaire n'était pas un critère d'exclusion) pendant au moins 40 % du temps, ou ayant un seuil de déclenchement à 60 bpm, un flutter ou une fibrillation auriculaire permanente, un antécédent de tachycardie ventriculaire symptomatique ou soutenue sans qu'il n'ait été

implanté de défibrillateur automatique, un choc électrique (cardioversion externe ou interne par défibrillateur automatique implanté) lors des 6 mois précédents.

Les critères évalués sont simples. Le **critère primaire** était défini par la survenue d'un décès cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Parmi les **critères secondaires**, l'un a été désigné premier critère secondaire et correspondait à l'équivalent du critère primaire évalué uniquement chez les patients recevant, par jour, lors de la randomisation, au moins 50 % de la dose de bêtabloquants préconisée dans les recommandations. Les autres critères secondaires étaient: la mortalité totale, tous les décès cardiovasculaires, les décès liés à une insuffisance cardiaque, les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, les hospitalisations de toutes causes, les hospitalisations de cause cardiovasculaire, un critère associant aux éléments du critère primaire les hospitalisations pour infarctus du myocarde non fatals, et enfin un critère associant les modifications de capacité fonctionnelle (évalués en termes de stade NYHA) et les modifications de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque (évalués par un questionnaire global du patient et du médecin investigateur).

Le schéma posologique dépendait de la fréquence cardiaque obtenue. L'étude devait être conduite en double aveugle contre placebo. Après une période d'observation de 7 à 30 jours destinée à vérifier la stabilité de l'insuffisance cardiaque, les patients étaient randomisés de façon centralisée pour recevoir soit un placebo, soit de l'ivabradine à une posologie initiale de 5 mg, deux fois par jour. Après 14 jours, la posologie pouvait être adaptée comme suit:

- si la fréquence cardiaque était supérieure à 60 bpm, le traitement était augmenté à 7,5 mg, deux fois par jour,
- si elle était inférieure à 50 bpm ou si le patient avait des symptômes en rapport avec une bradycardie, il était diminué à 2,5 mg, deux fois par jour,
- si la fréquence cardiaque était comprise entre 50 et 60 bpm, le traitement était maintenu à la posologie de 5 mg, deux fois par jour.

Après la visite du 28^e jour, les patients étaient revus pour une consultation de suivi tous les 4 mois. A chacun de ces contrôles, la dose d'ivabradine (ou de son équivalent placebo) pouvait être ajustée selon le même schéma. Si la fréquence cardiaque était inférieure à 50 bpm ou si le patient ressentait des symptômes en rapport avec une bradycardie et si le traitement était à 2,5 mg deux fois par jour, il était alors arrêté.

Certains traitements associés faisaient l'objet de recommandations. L'utilisation des classes thérapeutiques suivantes n'était pas autorisée pendant la durée de l'étude: les antagonistes calciques non dihydropyridines, les antiarythmiques de classe 1 et les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4. Les traitements allongeant significativement l'intervalle QT (comme l'amiodarone et le sotalol) devaient être évités à l'inclusion et durant le suivi.

Sur le plan statistique, l'étude a été conduite en intention de traiter et devait se terminer lorsque 1 600 événements du critère primaire seraient survenus. Ce chiffre a été retenu afin qu'une différence relative de 15 % dans l'incidence de ces événements, entre les groupes, soit significative avec une puissance de 90 % et un degré de 0,05. De ce fait, en postulant une incidence annuelle de ces événements de 14 % dans le groupe placebo, il a été jugé nécessaire d'inclure

6 500 patients qui seraient suivis en moyenne 2,25 ans. Il a aussi été préalablement estimé que le taux de patients recevant au moins 50 % de la posologie recommandée de bêtabloquants à l'inclusion serait de 47 % et que dans cette population, l'incidence des événements serait équivalente, conduisant à 633 événements du critère primaire dans ce groupe, permettant de détecter une diminution d'incidence de 20 % de ces événements en faveur de l'ivabradine avec une puissance de 80 % dans ce groupe de patients.

Résultats de l'étude SHIFT

L'étude SHIFT a été conduite dans 37 pays (14 % des patients ayant été inclus en Europe de l'Ouest et 66 % en Europe de l'Est) dans lesquels 6 558 patients ont été inclus. Parmi ces patients, 7 ont été exclus de l'analyse car ils n'avaient pas reçu le traitement et leurs données étaient manquantes. Lors des processus d'audit, il est apparu que deux centres (ayant inclus 46 patients) avaient une pratique non conforme au protocole et ils ont été exclus de l'étude, faisant que l'analyse finale a porté sur les données de **6 505 patients**: 3 241 randomisés dans le groupe ivabradine et 3 264 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques principales des patients sont résumées dans les **tableaux I et II**. Ces patients avaient un âge moyen de 60,4 ans, une FEVG à 29 %, étaient pour moitié en stade NYHA II et recevaient dans 90 % des cas un bêtabloquant, dans 26 % à la posologie cible recommandée et dans 56 % à plus de 50 % de la dose cible recommandée.

Le suivi médian a été de 22,9 mois, au terme duquel étaient survenus 1 730 événements du critère primaire, avec une incidence totale de 29 % dans le groupe placebo et de 18 % par an.

CONGRES Société Européenne de Cardiologie

Caractéristique	Groupe ivabradine (n = 3 241)	Groupe placebo (n = 3 264)
Age	60,7 ans	60,1 ans
Hommes	2 462 (76 %)	2 508 (77 %)
IMC	28,0 kg/m ²	28,0 kg/m ²
Fréquence cardiaque	79,7 bpm	80,1 bpm
PAS	122,0 mmHg	121,4 mmHg
PAD	75,7 mmHg	75,6 mmHg
FEVG	29,0 %	29,0 %
NYHA II	1 585 (49 %)	1 584 (49 %)
NYHA III	1 605 (50 %)	1 618 (50 %)
NYHA IV	50 (2 %)	61 (2 %)
Durée de l'insuffisance cardiaque	3,5 ans	3,5 ans
Insuffisance cardiaque d'origine ischémique	2 215 (68 %)	2 203 (67 %)
Insuffisance cardiaque d'origine non ischémique	1 026 (32 %)	1 061 (33 %)
Antécédent d'infarctus du myocarde	1 829 (56 %)	1 837 (56 %)
Antécédent d'AVC	228 (7 %)	295 (9 %)
Diabète	973 (30 %)	1 006 (31 %)
Antécédent de fibrillation ou flutter auriculaire	263 (8 %)	259 (8 %)
Bêtabloquant	2 897 (89 %)	2 923 (90 %)
IEC	2 565 (79 %)	2 551 (78 %)
Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2	455 (14 %)	472 (14 %)
Diurétique (sauf antialdostérone)	2 719 (84 %)	2 695 (83 %)
Antialdostérone	1 981 (61 %)	1 941 (59 %)
Digitaliques	706 (22 %)	710 (22 %)
Resynchronisateur cardiaque	28 (1 %)	44 (1 %)
Défibrillateur automatique implantable	92 (3 %)	115 (4 %)

TABLEAU I : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude SHIFT.

L'incidence annuelle a été de 13 % chez les patients recevant au moins 50 % de la posologie recommandée de bêtabloquant.

La dose moyenne d'ivabradine a été de 6,4 mg deux fois par jour à 28 jours et de 6,5 mg deux fois par jour au terme de la première année de suivi moyen.

La fréquence cardiaque moyenne a diminué de 15,4 bpm en moyenne à 28 jours sous ivabradine, soit, par rapport au groupe sous placebo à 28 jours, une différence de 10,9 bpm. A 1 an, la différence entre les deux groupes était de 9,1 bpm et à la fin de l'étude de 8,1 bpm (fig. 1).

Les résultats principaux de l'étude sont résumés dans le **tableau III**. Ils

montrent une réduction significative :
 – de 18 % de la survenue d'un premier événement du critère primaire (fig. 2),
 – de 26 % du risque de décès par insuffisance cardiaque (fig. 3),
 – de 11 % du risque d'hospitalisation toute cause,
 – de 26 % du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque,
 – de 15 % du risque d'hospitalisation de cause cardiovasculaire.

Il y a eu une amélioration significative du stade NYHA et du score d'appréciation des symptômes par les patients et par les médecins chez les patients ayant reçu l'ivabradine par rapport aux patients ayant reçu le placebo. En revanche, la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'ont pas été significativement modifiées, ce qui s'explique par le fait que l'ivabradine n'a pas d'effet sur la mortalité subite qui a représenté 48 % des décès cardiovasculaires.

Les analyses en sous-groupe ont montré un effet homogène du traitement dans tous les sous-groupes présélectionnés

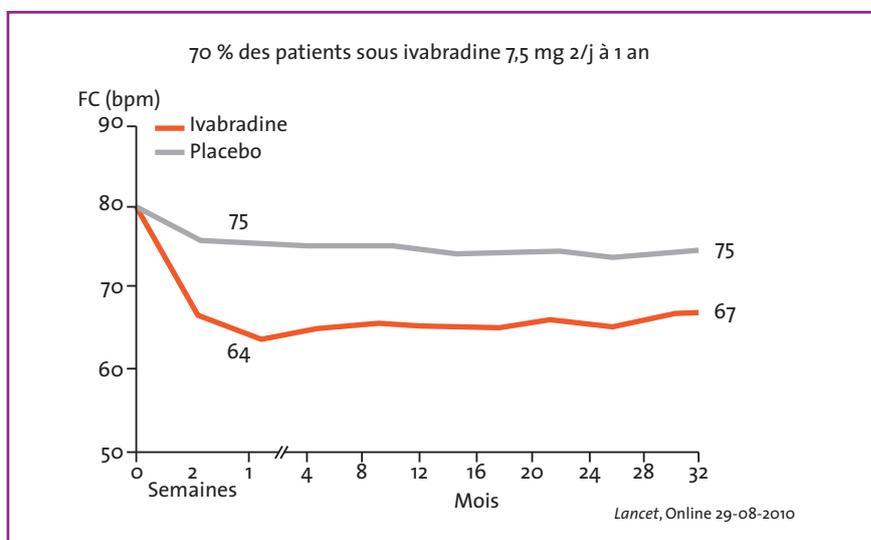


FIG. 1 : Evolution de la fréquence cardiaque chez les patients de l'étude SHIFT sous ivabradine et sous placebo.

	Groupe ivabradine (n = 3 241)	Groupe placebo (n = 3 264)
Patients recevant des bêtabloquants	2 897 (89 %)	2 923 (90 %)
Carvédilol	1 323 (46 %)	1 281 (44 %)
Bisoprolol	721 (25 %)	765 (26 %)
Métoprolol succinate	399 (14 %)	416 (14 %)
Métoprolol tartrate	303 (10 %)	315 (11 %)
Néбиволol	100 (3 %)	98 (3 %)
Autre	55 (2 %)	52 (2 %)
Patients à la dose cible de bêtabloquant	743 (26 %)	745 (26 %)
Patients recevant au moins 50 % de la dose cible	1 581 (56 %)	1 600 (56 %)
Raisons expliquant la non atteinte de la dose cible		
Hypotension	933 (44 %)	952 (45 %)
Fatigue	676 (32 %)	670 (32 %)
Dyspnée	284 (14 %)	302 (14 %)
Vertiges	267 (13 %)	245 (12 %)
Bradycardie	134 (6 %)	125 (6 %)
Autre	199 (9 %)	219 (10 %)
Patients ne recevant pas de bêtabloquants	344 (11 %)	341 (10 %)
Raisons pour la non prescription de bêtabloquants		
Bronchopathie chronique obstructive	126 (37 %)	109 (32 %)
Hypotension	59 (17 %)	68 (20 %)
Asthme	35 (10 %)	39 (11 %)
Décompensation cardiaque	23 (7 %)	31 (9 %)
Vertiges ou bradycardie	24 (7 %)	17 (5 %)
Fatigue	17 (5 %)	20 (6 %)
Syndrome de Raynaud ou artérite	16 (5 %)	20 (6 %)
Autre	44 (13 %)	37 (11 %)

TABLEAU II : Utilisation des bêtabloquants à l'inclusion dans l'étude SHIFT.

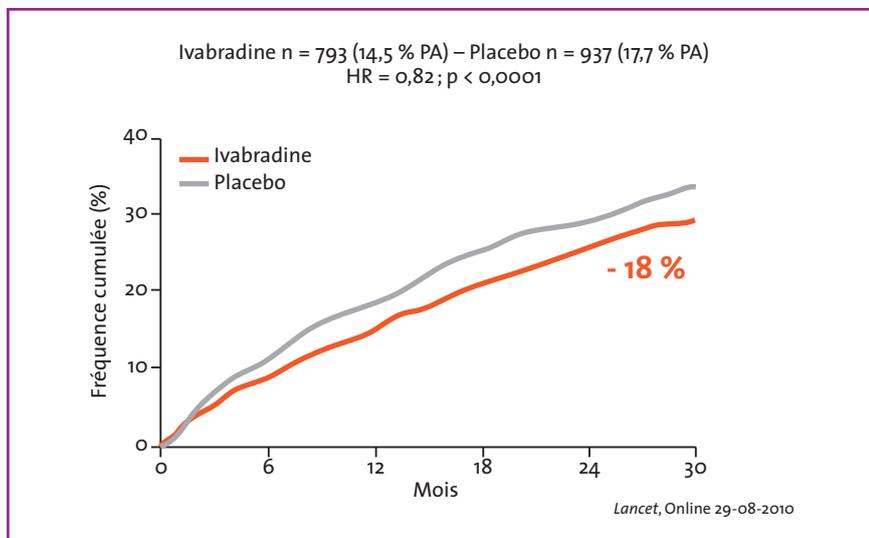


FIG. 2 : Résultat de l'étude SHIFT concernant le critère primaire (courbe de Kaplan-Meier).

concernant les événements du critère primaire (âge supérieur ou inférieur à 65 ans, homme ou femme, utilisation de bêtabloquant ou non à l'inclusion, insuffisance cardiaque ischémique ou non, stade II ou III de la NYHA) à l'exception du sous-groupe établi en fonction de la fréquence cardiaque médiane à l'inclusion dans l'étude. En effet, l'effet du traitement n'a pas été significatif chez les patients ayant une fréquence cardiaque inférieure à 77 bpm à l'inclusion (soit 3 144 patients, avec 21,4 % d'événements dans le groupe ivabradine et 22,8 % dans le groupe placebo; RR: 0,93; IC 95 % : 0,80-1,08), alors qu'il était très ample dans le groupe ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 77 bpm à l'inclusion (soit 3 357 patients, avec 27,4 % d'événements dans le groupe ivabradine et 34,2 % dans le groupe placebo; RR: 0,75; IC 95 % : 0,67-0,85).

Dans le sous-groupe des patients ayant reçu au moins 50 % de la dose recommandée de bêtabloquant, la diminution de fréquence cardiaque à 28 jours a été de 15,5 bpm, et il n'y a pas eu de réduction significative des événements du critère primaire (RR: 0,90; IC 95 % : 0,77-1,04; p = 0,155). Il a été noté une diminution significative des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (RR: 0,81; IC 95 % : 0,67-0,97; p = 0,021).

Les événements indésirables ont été significativement moindres dans le groupe sous ivabradine que dans le groupe sous placebo (45 vs 48 %; p = 0,025), avec comme seul effet indésirable significativement plus fréquent dans le groupe sous placebo des troubles du système nerveux. Toutefois, certains événements indésirables ont été significativement plus nombreux dans le groupe sous ivabradine que dans le groupe sous placebo: bradycardie symptomatique (incidence de 5 % vs 1 % dans le groupe sous placebo)

CONGRES Société Européenne de Cardiologie

Critère évalué	Groupe ivabradine n = 3 241	Groupe placebo n = 3 264	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
Critère primaire					
Décès CV ou hospitalisation pour aggravation de l'IC	793 (24 %)	937 (29 %)	0,82	0,75-0,90	< 0,0001
Principal critère secondaire					
Décès CV ou hospitalisation pour aggravation de l'IC chez les patients ayant reçu au moins 50 % de la dose de bêtabloquant recommandée	NP	NP	0,90	0,77-1,04	0,155
Cause des décès					
Mortalité toute cause	503 (16 %)	552 (17 %)	0,90	0,80-1,02	0,092
Décès CV	449 (14 %)	491 (15 %)	0,91	0,80-1,03	0,128
Décès par insuffisance cardiaque	113 (3 %)	151 (5 %)	0,74	0,58-0,94	0,014
Autres critères secondaires					
Toutes hospitalisations	1 231 (38 %)	1 356 (42 %)	0,89	0,82-0,96	0,003
Hospitalisation pour aggravation de l'IC	514 (16 %)	672 (21 %)	0,74	0,66-0,83	< 0,0001
Toute hospitalisation CV	977 (30 %)	1 122 (34 %)	0,85	0,78-0,92	0,0002
Décès CV ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou hospitalisation pour IDM non fatal	825 (25 %)	979 (30 %)	0,82	0,74-0,89	< 0,0001

CV : cardiovasculaire ; NP : non précisé ; IDM : infarctus du myocarde ; IC : insuffisance cardiaque.

TABEAU III : Résultats principaux de l'étude SHIFT.

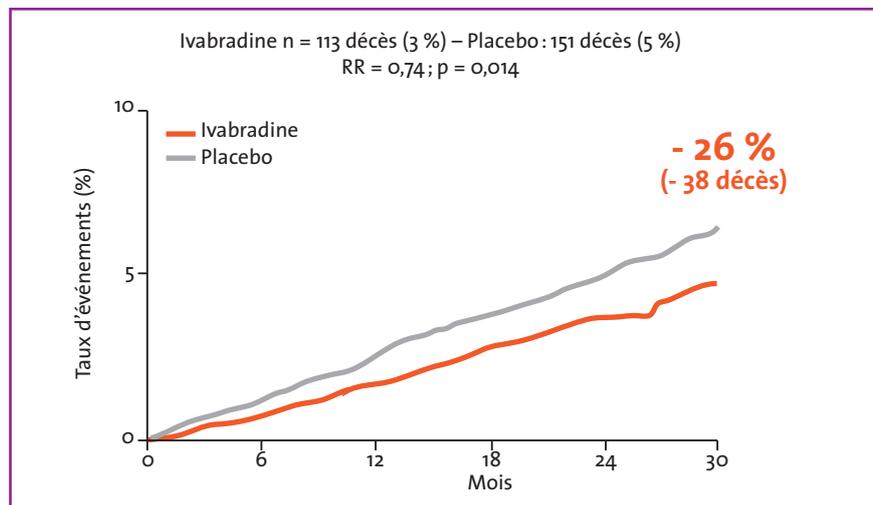


Fig. 3 : Résultat de l'étude SHIFT concernant les décès pour insuffisance cardiaque (courbe de Kaplan-Meier).

ou asymptomatique (incidence de 6 % vs 1 % dans le groupe sous placebo), fibrillation auriculaire (incidence de 9 % vs 8 % dans le groupe placebo), phosphènes (incidence

de 3 % vs 1 % dans le groupe sous placebo) et troubles visuels (incidence de 1 % vs moins de 1 % dans le groupe sous placebo). Il n'y a pas eu de différence significative dans

l'incidence des arrêts de traitement entre les groupes.

Conclusion des auteurs

Selon les auteurs, dans la conclusion de l'article publié, les résultats de l'étude SHIFT doivent être interprétés comme la possibilité d'obtenir un bénéfice clinique supplémentaire en ajoutant de l'ivabradine au traitement de pratique clinique dans l'insuffisance cardiaque lorsque la fréquence cardiaque est au moins égale à 70 bpm, chez des patients qui ne peuvent tolérer une posologie élevée de bêtabloquant.

Ces résultats sont en faveur de l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque avec l'ivabradine pour améliorer le pronostic clinique dans l'insuffisance cardiaque et confirmer le rôle important de la fréquence cardiaque dans la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque.