

Nouvelle stratégie de gestion du risque cardiovasculaire

Arrivée de Procoralan

La mise à disposition d'une nouvelle molécule, ce qui vient d'être le cas pour l'ivabradine en France sous le nom de Procoralan, est toujours un événement, a fortiori quand il s'agit aussi d'une nouvelle classe médicamenteuse au mécanisme original. Au-delà de la nouveauté et de l'avancée thérapeutique, il convient d'en déterminer la place au sein des thérapeutiques disponibles. Ce fut l'objet du symposium présidé par Kim Fox et Roberto Ferrari.

Le mécanisme d'action de l'ivabradine, notamment sa spécificité exclusive vis-à-vis des canaux If retrouvés dans l'organisme uniquement au niveau du nœud sinusal, est désormais largement diffusé de même que sa traduction clinique, c'est-à-dire son effet bradycardisant pur. Comme l'a rappelé A. Hjalmarson (Göteborg), cet effet vise bien évidemment le nouveau facteur de risque (*tableau I et fig. 1*) indépendant que constitue la fréquence cardiaque et cela aussi bien chez le sujet sain que chez l'hypertendu et ce qui est plus intuitif chez le coronarien – dont bien sûr le post-infarctus – ou l'insuffisant cardiaque.

La valeur pronostique de la fréquence cardiaque n'est pas accessoire, c'est un facteur prédictif de mortalité plus puissant que l'altération de la FE. La fréquence cardiaque doit ainsi être considérée au moins avec le même intérêt que les autres facteurs de risque pour lesquels les études d'intervention ont été positives. Ainsi donc, si les études évaluant les bêtabloquants en post-IDM ou dans l'insuffisance cardiaque ont bien confirmé un bénéfice sur la morbi-mortalité de ces

	OR (IC 95 %)	p
Masse VG > 270 g	4,92 (1,83-13,25)	0,02
Fréquence cardiaque > 80/mn	3,19 (1,15-8,85)	0,02
Bêtabloquants	0,32 (0,13-0,88)	0,02
Indice de contractilité régionale	1,68 (0,57-9,91)	0,06
Pression pulsée	1,81 (0,67-4,90)	0,07
IEC	0,51 (0,19-1,34)	0,06
Statines	0,42 (0,16-1,22)	0,06

Tableau I : Facteurs prédictifs de la rupture de plaque coronaire.

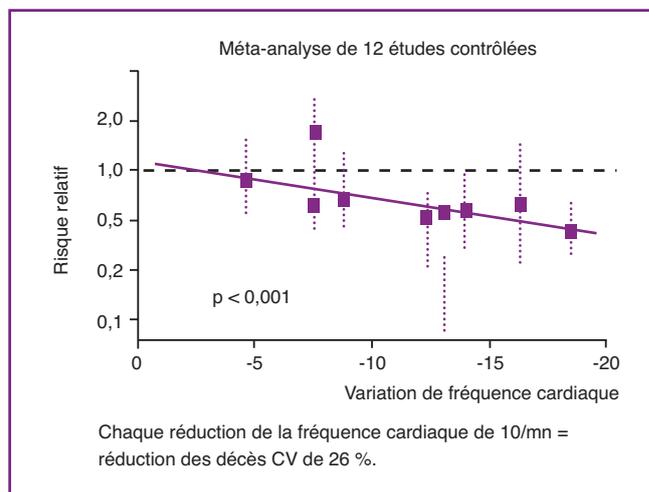


Fig. 1 : Fréquence cardiaque et décès CV chez des patients en post-IDM.

molécules, il apparaissait clairement que ce bénéfice était d'autant plus grand que la fréquence cardiaque initiale était élevée et que la baisse obtenue était importante. On peut donc raisonnablement penser que la baisse de fréquence induite est par elle-même un élément prédominant de l'effet de ces molécules, hypothèse soutenue par le fait que les calciques bradycardisants toujours en post-IDM ont un effet significatif sur le pronostic. Il a de même été publié que ces mêmes marqueurs dans l'insuffisance cardiaque systolique identifiaient les répondeurs aux bêtabloquants, c'est-à-dire ceux chez qui la mortalité sera réduite par le traitement.

A. Hjalmarson a clairement insisté sur le fait que "chez les coronariens ou chez les patients à risque de l'être, des interventions médicamenteuses doivent être initiées afin de ramener la fréquence cardiaque à un niveau normal".

En se focalisant sur l'ischémie myocardique, G. Heusch (Essen) a analysé l'effet de la réduction sélective de la fréquence cardiaque ainsi obtenue sur l'ischémie myocardique qui, contrairement aux classiques modifications de l'équilibre besoins/apports responsables des effets des anti-angineux plus anciens, présente ici un effet sur la perfusion régionale et la contractilité proportionnels, ce parallélisme persistant même

quand la fréquence augmente. Dans le myocarde sain, la tachycardie augmente la perfusion tandis que dans le myocarde post-sténotique sans réserve coronaire l'accélération de fréquence ne se traduit que par une réduction de la diastole et donc de la perfusion. En présence d'une collatéralité, ces deux effets de la tachycardie s'additionnent de façon délétère par l'induction d'une vasodilatation sur la microcirculation collatérale et une chute de perfusion de la microcirculation post-sténotique liée au raccourcissement diastolique. On conçoit donc dès lors l'intérêt théorique des bêtabloquants qui voient l'aspect bénéfique de leur effet bradycardisant partiellement compensé par le démasquage du tonus vasoconstricteur dépendant des récepteurs alpha. Un agent qui pourrait exercer une action antitachycardique pure apparaîtrait dans ce schéma comme idéal pour la restauration du flux et de la contractilité; l'ivabradine seule à ce jour correspond à un tel profil dans l'angor stable.

Mais aussi séduisants et convaincants que peuvent être les arguments épidémiologiques et physiopathologiques, une validation définitive ne peut venir, à l'ère de la médecine fondée sur les preuves, que d'études d'interventions. C'est ainsi que P.G. Steg (Paris) a présenté BEAUTIFUL, un essai prospectif à répartition aléatoire en double insu comparant l'ivabradine au placebo chez plus de 10 000 coronariens documentés ayant une FEVG < 39 % en rythme sinusal et dont les résultats sont attendus pour 2008.

L'ivabradine est prescrite en plus du traitement habituel, y compris éventuellement des bêtabloquants, en débutant à la dose de deux fois 5 mg/J éventuellement augmentée à deux fois 7,5 mg/j après deux semaines si la fréquence restait au dessus de 60/mn.

BEAUTIFUL devrait permettre de valider le concept du bénéfice lié à la réduction de la fréquence et surtout l'intérêt de l'ivabradine chez ces patients; le critère primaire associant mortalité cardiovasculaire, infarctus et insuffisance cardiaque.

Nul mieux que K. Swedberg (Göteborg), le père des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque, ne pouvait aborder

les perspectives des bradycardisants dans cette pathologie. En rappelant que toutes les recommandations rendent incontournable le bénéfice fonctionnel et vital des bêtabloquants en cas de dysfonction systolique, effet en grande partie lié à leur action sur la fréquence, il souligne que nombreux sont les patients qui ne peuvent en bénéficier totalement, voire même partiellement, du fait d'effets secondaires (au mieux 66 % des patients ont une dose quelconque à ce jour), la titration étant par ailleurs bien souvent incomplète du fait de la tension artérielle alors que le bénéfice est dose-dépendant. Un traitement bradycardisant dont l'effet serait totalement indépendant de la tension représenterait l'alternative ou le complément thérapeutique idéal. On citera pour mémoire le fait qu'à côté de phosphènes transitoires et peu fréquents, on ne retrouve pas sous ivabradine de modifications du PR, du QRS ni du QT corrigé et que sur 5000 patients il n'a été relevé que 2 à 4 % de bradycardies sinusales à la dose usuelle de 7,5 mg deux fois par jour (la bradycardie n'était sévère, c'est-à-dire < 40/mn, que dans 0,1 % des cas) et finalement d'effet adverse n'imposant l'arrêt du traitement que dans moins de 1 % des cas.

Si dans l'insuffisance cardiaque, l'ivabradine a confirmé l'intérêt de cette hypothèse sur des objectifs intermédiaires tels que le remodelage ventriculaire, la densité capillaire ou la fonction VG, sa validation dépendra de l'essai SHIFT qui vient de démarrer chez des insuffisants cardiaques chroniques de classes II à IV à FE < 35 % et cette fois toutes étiologies confondues avec un suivi prévu de deux ans.

L'ivabradine, qui est désormais disponible en France après avoir obtenu depuis 2005 une AMM européenne, est indiquée aujourd'hui dans l'angor chronique stable, chez des patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants. L'extension de son champ d'application passera certainement très rapidement par l'insuffisance cardiaque très probablement en alternative ou en complément des bêtabloquants. ■

M. GENEST