



F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

## L'ivabradine, un nouveau traitement pour la prise en charge de l'angor chronique stable

**A** une période où la mise sur le marché de molécules innovantes en cardiologie est devenue relativement rare, il est heureux de constater qu'une nouvelle molécule a été récemment mise à la disposition du corps médical et des patients angineux chroniques stables, l'ivabradine. Cette molécule a un dossier d'évaluation qui lui a permis d'obtenir une indication dans l'angor et son mode d'action original a ouvert de nombreuses perspectives, notamment dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Cet article a pour objectif de rapporter les principales données cliniques disponibles concernant l'ivabradine tout en situant l'originalité de cette molécule dans le contexte de la prise en charge de l'angor stable et en présentant quelques éléments de son développement clinique en cours.

### ■ UNE NOUVEAUTE

#### 1. – Originalité

L'ivabradine est le premier agent d'une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs du courant  $I_f$ , et elle est caractérisée par plusieurs éléments originaux :

- un mécanisme d'action innovant : l'inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker sinusal  $I_f$ , à l'origine d'une réduction exclusive de la fréquence cardiaque, sans effet inotrope positif,
- l'obtention d'une indication dans une pathologie fréquente (la prévalence de l'angor stable est estimée entre 2 % et 2,5 % de la population générale, soit environ 1,3 à 1,5 million de personnes en France), pour laquelle il n'y avait pas eu d'indication pour une nouvelle molécule depuis 10 ans,
- un développement clinique en cours de grande envergure.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### 2. – Indication

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal ayant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants.

Les études du dossier d'évaluation ont montré que l'ivabradine n'était pas inférieure à un bêtabloquant ou à un inhibiteur calcique, l'aténolol et l'amlodipine, qui représentent des classes thérapeutiques de référence dans cette pathologie.

L'ivabradine a été approuvée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2005.

### ■ LES ANTI-ANGINEUX JUSQU'ALORS DISPONIBLES

Pour avoir une indication dans l'angor, un traitement doit avoir démontré qu'il peut réduire l'incidence des crises d'angor, mais surtout que cet effet n'est pas induit par une action antalgique pure, mais par une diminution de l'ischémie myocardique appréciée cliniquement par les modifications spécifiques de l'électrocardiogramme.

Au terme d'une évaluation clinique ayant permis de démontrer **un effet anti-angineux et un effet anti-ischémique** associés à une tolérance acceptable, un traitement peut obtenir une indication dans l'angor, avec le plus souvent un intitulé du type "prévention des crises angineuses", et être alors prescrit chez un patient symptomatique. Cette dernière notion est importante, puisque le terme anti-angineux est assimilé à un traitement (préventif, voire curatif) du symptôme, la douleur angineuse, et non à un traitement de fond de la maladie coronaire, c'est-à-dire à un traitement qui pourrait permettre de réduire le risque d'événements cardiovasculaires aigus.

Un traitement démontrant pouvoir réduire les événements cardiovasculaires aigus devient donc un traitement de fond de la maladie coronaire et il est alors préconisé de le prescrire largement afin d'améliorer le pronostic de patients ayant une maladie coronaire, qu'ils aient ou non une ischémie persistante et/ou un angor. Ont accédé à ce statut les anti-agrégants plaquettaires, les statines et deux IEC, ainsi que les bêta-bloquants, mais, pour ces derniers, uniquement en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde.

Ainsi, une particularité du traitement anti-angineux est que les molécules actuelles ayant une indication dans la prévention des crises angineuses, et donc recommandées dans cette indication, ont bénéficié de cette indication essentiellement au terme d'essais contrôlés de courte durée ayant démontré une réduction du nombre de crises douloureuses, de la consommation de dérivés nitrés d'action rapide et brève et de l'intensité de l'ischémie myocardique électrocardiographique en épreuve d'effort, parfois lors d'enregistrements Holter spécifiques.

Les études conduites pour démontrer une amélioration du pronostic de la maladie coronaire stable avec ces molécules sont rares : seuls les résultats de trois essais contrôlés et randomisés ayant cet objectif sont aujourd'hui disponibles. Leurs caractéristiques essentielles, reprises par ordre chronologique de publication de ces essais, sont rapportées dans les lignes suivantes :

- **L'étude APSIS** (*Angina Prognosis Study in Stockholm*), publiée en 1996, a comparé le vérapamil au métoprolol chez 809 patients suivis pendant une durée médiane de 3,4 ans. L'objectif de cet essai était d'évaluer le vérapamil en le comparant à une molécule dont les auteurs indiquaient qu'elle était une référence. L'étude a montré que le pronostic des patients traités par vérapamil était équivalent à celui des patients traités par métoprolol. Le problème posé par cette étude est que la molécule prise comme comparateur n'avait pas (et n'a toujours pas) été évaluée quant à son effet spécifique sur le pronostic de patients ayant un angor d'effort chronique stable.

- **L'étude IONA** (*Impact of Nicorandil in Angina*), publiée en 2002, a été conduite chez 5 126 patients, suivis en moyenne 1,6 an. L'objectif de cet essai était d'évaluer contre placebo les effets du nicorandil, une molécule associant une fonction nitrée et une fonction agoniste des canaux potassiques. Cet essai a montré une réduction significative ( $p = 0,014$ ) de 17 % du risque relatif de survenue des événements du critère pri-

maire (décès d'origine coronaire, infarctus non mortels et hospitalisations non programmées pour douleurs thoraciques) chez les patients traités par nicorandil. Cette réduction du risque semble essentiellement due à la réduction du risque d'être hospitalisé pour une douleur thoracique ; la diminution cumulée des infarctus du myocarde non mortels et des décès coronariens constituant le critère secondaire n'étant pas significative ( $p = 0,06$ ).

- **L'étude ACTION** (*A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS*), publiée en 2004, a été conduite chez 7 665 patients suivis en moyenne 5 ans. Cette étude avait pour objectif d'évaluer, contre placebo, l'effet d'une forme d'action prolongée de la nifédipine sur le pronostic de patients ayant une maladie coronaire stable. Le critère primaire était constitué de l'association de plusieurs événements (mortalité toute cause, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC invalidant, angor réfractaire, procédure de revascularisation périphérique) et n'a pas été significativement modifié par le traitement évalué. Bien que ne démontrant pas de bénéfice clinique, après la controverse concernant les risques potentiels de l'utilisation des dihydropyridines chez les coronariens, cet essai a contribué à rassurer les prescripteurs sur la sécurité d'emploi de la nifédipine à action prolongée. Il faut cependant signaler que dans cette étude 80 % des patients recevaient des bêtabloquants. Cette donnée peut être interprétée de plusieurs façons : ce taux élevé de prescription de bêtabloquant a peut-être contribué à l'absence d'effet délétère de la nifédipine, mais a aussi pu contribuer à ne pas mettre en évidence un bénéfice clinique potentiel spécifique de la molécule évaluée. La conclusion à retenir est que la sécurité d'emploi de la nifédipine d'action prolongée (comme anti-angineux) n'a été évaluée que chez des patients recevant dans leur grande majorité un bêtabloquant.

Ainsi, un seul essai, l'étude IONA, a mis en évidence un bénéfice effectif et peu contestable d'une seule molécule, le nicorandil, dans la prise en charge de patients ayant un angor stable. Le bénéfice des bêtabloquants n'est quant à lui que supposé.

### 1. – Les bêtabloquants

Les bêtabloquants ont été mis à disposition du corps médical dans le milieu des années 1960, avec comme objectif initial de constituer un traitement de l'angor. Leurs propriétés antihypertensives n'ont d'ailleurs été reconnues que secondairement.

Le développement clinique des bêtabloquants a montré qu'ils permettent de réduire la morbi-mortalité dans le post-infarctus du myocarde (avec ou sans ischémie résiduelle, avec ou sans angor, le critère d'entrée dans ces études étant la survenue d'un infarctus du myocarde semi-récent), dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance cardiaque.

Il n'y a pas eu d'études spécifiques évaluant leur effet sur le pronostic des patients ayant un angor chronique stable sans antécédent d'infarctus du myocarde, quoique des données évaluant l'ischémie silencieuse au Holter aient indiqué un effet globalement favorable.

L'effet favorable constaté dans le post-infarctus du myocarde et la démonstration que les bêtabloquants ont un effet de prévention des douleurs thoraciques et de réduction des signes ischémiques ont conduit la plupart des Sociétés savantes et des groupes d'experts en charge de recommandations pour la prise en charge de l'angor chronique à les préconiser comme traitement anti-angineux de première intention, avec le plus souvent une recommandation de grade I et un niveau de preuve B (exceptionnellement A pour certaines Sociétés savantes).

### 2. – Les dérivés nitrés

Bien qu'utilisés depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle comme traitement des douleurs angineuses, aucun essai thérapeutique n'a été conduit afin de démontrer que les dérivés nitrés pourraient améliorer le pronostic de patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou une maladie coronaire stable. Les études conduites en phase aiguë d'infarctus du myocarde n'ont pas mis en évidence d'amélioration du pronostic lors de l'utilisation de dérivés nitrés.

Plus encore, la mise à disposition de formes d'action prolongée lors des années 1980 a contribué à mettre en avant un problème complexe associé à l'utilisation des dérivés nitrés : celui de l'échappement thérapeutique, conduisant à proposer une fenêtre quotidienne sans traitement. Des études dont les résultats ne sont pas d'ailleurs tous concordants indiquent par ailleurs qu'un dérivé nitré particulier, disponible depuis la fin des années 1980, la molsidomine, ne serait pas soumis au phénomène d'échappement. Là encore, aucune étude n'a validé le bénéfice à long terme de cette molécule et les essais conduits dans les syndromes coronaires aigus n'en ont pas montré de bénéfice spécifique.

Enfin, le nicorandil, disponible depuis le milieu des années 1990, est rattaché pour partie au groupe des dérivés nitrés,

mais il a une fonction agoniste des canaux potassiques le rendant original. Plusieurs études indiquent qu'il n'y aurait pas d'échappement lors de son utilisation, et il s'agit de la seule molécule de la classe des dérivés nitrés et apparentés ayant démontré, dans un essai contrôlé, une amélioration du pronostic de patients ayant une maladie coronaire stable.

### 3. – Les antagonistes calciques

Les antagonistes calciques constituent un groupe pharmacologique hétérogène dont le premier représentant, le vérapamil, a été disponible dès le début des années 1960, avant que l'on ait pu reconnaître que son mécanisme d'action en faisait un antagoniste calcique.

Il existe de très nombreux antagonistes calciques et plusieurs modes de classification, voire de sous-classification. Schématiquement, en cardiologie, deux groupes de molécules doivent être distingués :

- les antagonistes calciques non dihydropyridines caractérisés par une action cardiaque prédominant sur l'action vasculaire, représentés principalement par le vérapamil et le diltiazem,
- les antagonistes calciques dihydropyridines, un groupe qui connaît lui-même plusieurs sous-classifications permettant de distinguer la rapidité et la durée d'action des molécules.

Concernant les antagonistes calciques non dihydropyridines, leur effet cardiaque prédominant expose à une bradycardie et à un effet inotrope négatif ayant conduit à des précautions d'emploi, respectivement lors d'une association aux bêtabloquants et chez les patients ayant une altération de la fonction cardiaque. Si l'on ne retient pas comme convaincante l'étude APSIS, mentionnée plus haut, ils n'ont pas été évalués dans la prise en charge de l'angor stable. Pour le vérapamil, les études DAVIT 1 et 2 sont en faveur d'une amélioration du pronostic cardiovasculaire chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et ne recevant pas de bêtabloquants.

Concernant les dihydropyridines, un ensemble de données hétérogènes publiées en 1995 indique que les molécules d'action rapide et brève pourraient augmenter le risque d'infarctus du myocarde. Concernant les molécules d'action prolongée, les données du large programme d'évaluation de l'amlodipine sont en faveur d'un effet neutre, voire favorable, chez les patients ayant une maladie coronaire (traités ou non par un bêtabloquant), et il en est de même au terme de l'étude ACTION concernant la nifédipine d'action prolongée chez des patients par ailleurs traités par un bêtabloquant.

### Le traitement pharmacologique de l'angor

L'ivabradine est un nouvel anti-ischémique et anti-angineux récemment mis à disposition à une période où **les résultats de l'étude COURAGE** (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) **légitiment le traitement pharmacologique de l'angor stable** pour n'avoir recours à une angioplastie qu'en cas de symptômes non contrôlés avec le traitement pharmacologique.

Pour rappel, l'étude COURAGE a permis de randomiser et de suivre pendant 5 ans 2287 patients ayant une maladie coronaire stable. La moitié de ces patients ont été inclus dans un groupe devant avoir une angioplastie coronaire et un autre ne devant avoir que le traitement médical et une angioplastie en cas de symptômes non contrôlés par le traitement pharmacologique.

Un événement du critère primaire (décès toutes causes et infarctus du myocarde non fatals) est survenu chez 211 patients du groupe angioplastie et 202 patients du groupe contrôle (risque relatif : 1,05 ; IC 95 % : 0,87 à 1,27 ;  $p = 0,62$ ), soit un taux d'événements de 19 % en moyenne à 4,6 ans (4 % par an). La prévalence de l'angor a diminué dans les deux groupes par rapport à l'état de base, avec pendant les 4 premières années une différence en faveur du groupe angioplastie sans différence significative à 5 ans entre les groupes : 74 % de patients sans angor dans le groupe angioplastie contre 72 % dans le groupe contrôle ( $p = 0,35$ ).

L'étude COURAGE a donc montré que l'angioplastie coronaire ne réduit pas le risque de décès et d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients ayant une maladie coronaire stable et est donc pour l'essentiel un traitement des symptômes angineux.

Dans ce contexte, disposer d'un nouvel anti-angineux est un atout supplémentaire devant permettre à un certain nombre de patients de ne pas avoir recours à une angioplastie coronaire, notamment ceux ayant une mauvaise tolérance aux bêtabloquants, en dehors d'une bradycardie.

L'ivabradine est ainsi une alternative utile en particulier chez les patients asthmatiques et chez ceux qui sont intolérants aux bêtabloquants, et il est intéressant de constater qu'elle n'a pas d'effets cardiaques autres qu'une réduction exclusive de la fréquence cardiaque.

#### Les avantages potentiels de l'ivabradine sont ainsi :

- un effet exclusif de réduction de la fréquence cardiaque,
- un effet anti-ischémique et anti-angineux démontré,
- une absence d'effet inotrope négatif,
- une préservation de la relaxation ventriculaire gauche et une absence d'effet sur la fonction diastolique,
- une absence de vasoconstriction coronaire,  
(des trois avantages cités ci-dessus découle un mode d'action associant donc à la fois une réduction des besoins en  $O_2$  et une augmentation substantielle des apports en  $O_2$  au myocarde).
- une préservation de la conduction atrioventriculaire et ventriculaire,
- une préservation de la pression artérielle,
- une absence de bronchospasme.

Les antagonistes calciques et les dérivés nitrés sont proposés dans les diverses recommandations, soit en substitution des bêtabloquants lorsque ceux-ci sont mal tolérés, soit en association aux bêtabloquants lorsque ceux-ci sont imparfaitement efficaces à contrôler les symptômes. Dans les recommandations nord-américaines pour la prise en charge de l'angor, les antagonistes calciques d'action prolongée ont le plus souvent une place préférentielle par rapport aux dérivés nitrés du fait de leur efficacité soutenue pendant 24 heures.

#### 4. – La trimétazidine

La trimétazidine est un anti-angineux original car, d'une part, elle n'a pas d'effet hémodynamique, elle permet de diminuer les symptômes d'angor et d'augmenter les capacités d'effort des patients par une action essentiellement métabolique et, d'autre part, elle a une excellente tolérance.

Son effet sur le pronostic de l'angor a été évalué à partir d'essais contrôlés (22 études) de faible puissance (1 378 patients inclus) et de durée en général courte, par une méta-analyse du groupe Cochrane en 2005. Cette méta-analyse a confirmé l'effet anti-angineux, mais n'a pas permis de conclure quant à une amélioration du pronostic des patients ayant un angor stable.

#### 5. – Les IEC

Les IEC ne sont pas considérés comme des anti-angineux, mais deux essais thérapeutiques contrôlés, les études HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) et EUROPA (*European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable CAD*), ont contribué à faire de deux molécules de cette classe pharmacologique (le ramipril et le perindopril) un des traitements de fond de la maladie coronaire. Plus récemment, l'étude SMILE-Ischemia a indiqué qu'un IEC (le zofénopril) pourrait réduire les signes ischémiques (cliniques et électrocardiogra-

phiques) chez des patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde. Le résultat de cette étude, n'étant pas concordant avec celui d'essais antérieurs, demande à être confirmé avant d'envisager que les IEC puissent être un traitement anti-angineux.

## 6. – Au total

Le nombre de classes thérapeutiques pour la prise en charge de l'angor est relativement réduit : bêtabloquants, antagonistes calciques, dérivés nitrés, agonistes des canaux potassiques et trimétazidine, et l'amélioration du pronostic cardiovasculaire, en termes de réduction du risque d'infarctus du myocarde ou de décès cardiovasculaire des patients ayant un angor chronique stable, n'est acquis avec aucune des classes thérapeutiques disponibles. Le niveau de priorité d'utilisation d'une classe par rapport à une autre est en fait issu d'arguments indirects et il favorise le plus souvent les bêtabloquants.

De même, un des traitements les plus souvent proposés par les cardiologues dans l'angor stable, la revascularisation par angioplastie ou chirurgie de pontage, n'a pas, en dehors de quelques cas particuliers (les syndromes coronaires aigus pour l'angioplastie coronaire et les tritronculaires à mauvaise fonction cardiaque ou les troncs communs pour les pontages) démontré qu'il améliorerait le pronostic cardiovasculaire de ces patients.

Toutes les stratégies thérapeutiques sont donc, en termes d'effet sur le pronostic, actuellement équivalentes dans la prise en charge de l'angor stable. A ce titre, un nouvel anti-ischémique et anti-angineux devrait avoir toute sa place pour la prise en charge des symptômes angineux chez des coronariens ischémiques ou à risque d'ischémie. En l'état actuel des données disponibles, le dossier clinique de l'ivabradine peut également être considéré sous cet angle.

## ■ L'IVABRADINE

L'ivabradine agit par inhibition spécifique du courant pacemaker  $I_f$  qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque (fig. 1). L'inhibition de ce courant entraîne une diminution exclusive de la fréquence cardiaque, une réduction du travail cardiaque et non seulement une réduction de la consommation en oxygène du myocarde, mais également une augmentation des apports en oxygène au myocarde (allongement du temps de diastole, préservation de la relaxation ventriculaire gauche et maintien de la vasodilatation des artères coronaires à l'effort). Ces éléments expliquent son effet anti-ischémique et anti-angineux. Toutes ces propriétés pharmacologiques de l'ivabradine ont été présentées dans l'article précédent.

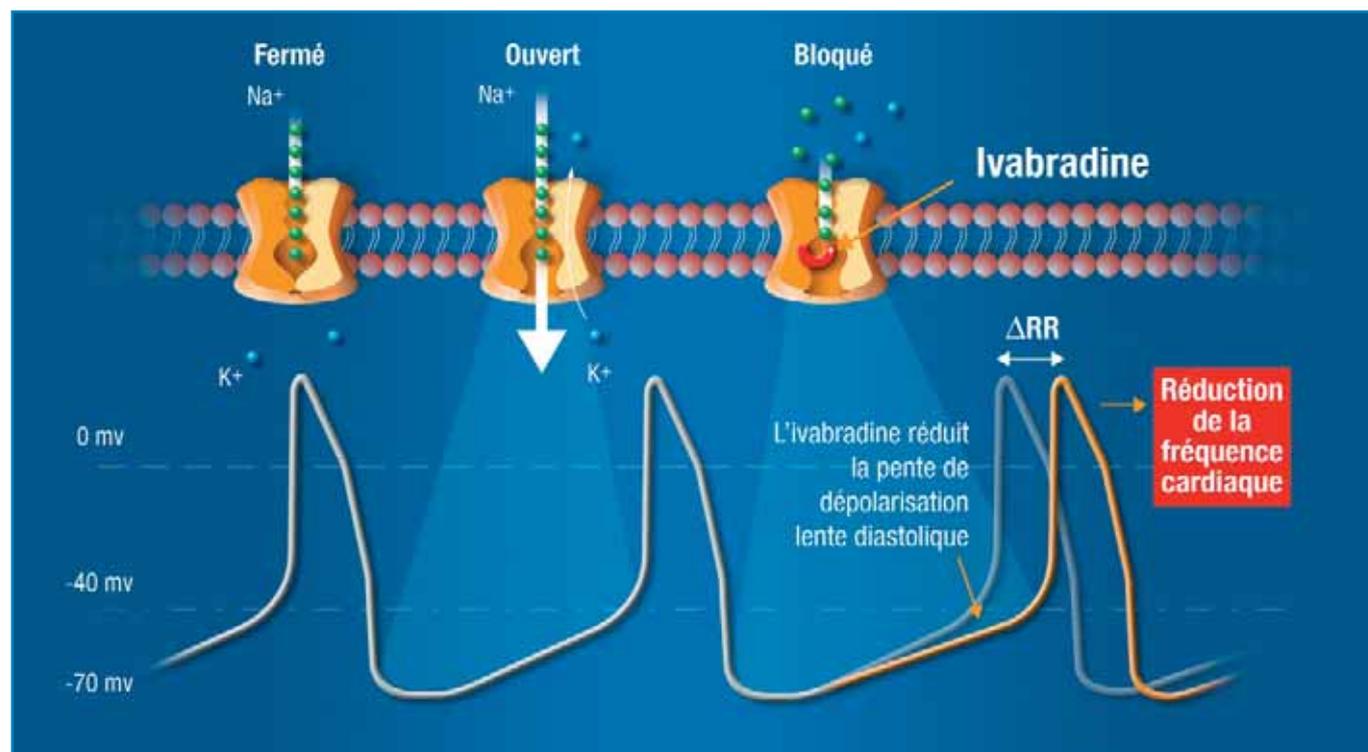


Fig. 1 : Mécanisme d'action de l'ivabradine.

## 1. – Efficacité de l'ivabradine

L'efficacité anti-angineuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été évaluée dans quatre études randomisées en double aveugle : deux contre placebo, une contre l'amlodipine et une contre l'aténolol : l'étude INITIATIVE. Ces quatre études ont inclus 3 222 patients, parmi lesquels 2 168 ont reçu l'ivabradine.

Ces quatre études ont eu des caractéristiques communes en termes de :

- critères d'inclusion : hommes et femmes âgés de 18 à 75 ans ayant un angor d'effort stable depuis au moins 3 mois,
- critères de non inclusion : angor instable ou de Prinzmetal, infarctus du myocarde ou antécédents de pontages aorto-coronaires récents, insuffisance cardiaque de stade III ou IV, hypotension artérielle ou hypertension artérielle non contrôlée, affection hépatique (ALAT > 3 fois les valeurs supérieures de la normale) ou rénale (créatininémie > 180 micromol/L), anémie (HB < 10 g/dL),
- méthodes d'évaluation : évaluation de l'efficacité à l'aide d'un test de tolérance à l'effort sur bicyclette ergométrique ou tapis réalisé au creux de l'activité du médicament et au pic d'activité,
- critères d'évaluation : durée totale d'exercice au creux de l'activité du médicament (critère principal de jugement), délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm, délai d'apparition de l'angor limitant l'épreuve

d'effort, temps d'apparition de la douleur angineuse et fréquence cardiaque.

Les patients inclus dans ces études étaient âgés en moyenne de 60 ans et 85 % étaient des hommes. 60 % des patients avaient reçu antérieurement un bêtabloquant (arrêté pendant la phase préliminaire précédant l'inclusion dans l'étude). La durée des études est comprise entre 2 et 16 semaines.

### >>> Etude contre placebo

Une étude randomisée, conduite en double aveugle contre placebo (groupe de 68 patients), a évalué l'efficacité de trois posologies différentes d'ivabradine :

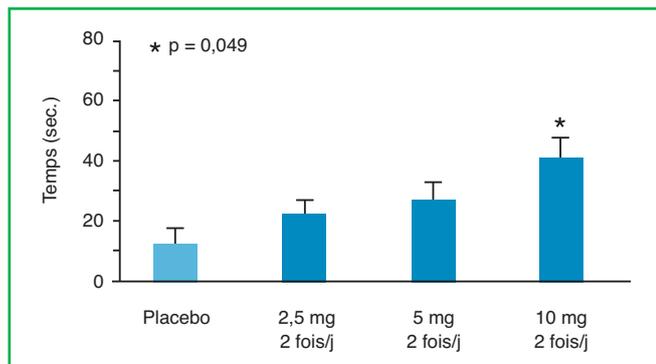
- 2,5 mg deux fois par jour chez 64 patients,
- 5 mg deux fois par jour chez 59 patients,
- 10 mg deux fois par jour chez 66 patients.

La durée moyenne du suivi a été de 2 semaines.

Par rapport au placebo (*tableau 1 et fig. 2*), l'ivabradine a permis une amélioration dose-dépendante du délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm (l'effet étant significatif pour les posologies de 5 et 10 mg, deux fois par jour) et du délai d'apparition de l'angor limitant (l'effet étant significatif pour la posologie de 10 mg, deux fois par jour).

Critères	Groupe	N	Différence par rapport à l'inclusion (secondes)	Différence par rapport au placebo (IC 95 %)
Délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm	Placebo	68	9,0	-
	2,5 mg x 2/j	64	32,0	23,0 (-7,6-53,5)
	5 mg x 2/j	59	44,1	35,2 (4,0-66,3)
	10 mg x 2/j	66	46,2	37,2 (6,9-67,5)
Délai d'apparition de l'angor limitant	Placebo	68	12,7	-
	2,5 mg x 2/j	64	22,5	9,8 (-14,4-33,9)
	5 mg x 2/j	59	27,2	14,5 (-10,1-39,2)
	10 mg x 2/j	66	40,8	28,1 (4,1-52,0)
Temps d'apparition de la douleur angineuse	Placebo	68	24,7	-
	2,5 mg x 2/j	64	37,6	13,0 (-15,8-41,8)
	5 mg x 2/j	59	38,8	14,2 (-15,3-43,6)
	10 mg x 2/j	66	69,4	44,7 (16,1-73,3)

**Tableau 1 :** Résultat de l'étude ayant évalué l'ivabradine contre placebo.



**Fig. 2:** Effet de l'ivabradine sur le délai de survenue d'une douleur angineuse limitant l'exercice sur bicyclette ergométrique chez 257 patients compliants avec le traitement et ayant une maladie coronaire stable. D'après Borer J.S., 2004.

Au pic d'activité, la diminution de fréquence cardiaque a été observée au repos comme à l'effort, avec en moyenne une diminution de 18 battements par minute dans les deux cas ( $p < 0,05$  par rapport au placebo).

Le suivi en ouvert pendant 3 mois a montré le maintien de l'efficacité, la bonne tolérance du médicament et l'absence d'effet rebond à l'arrêt brutal.

### >>> Etude contre placebo en association à l'amlodipine

Chez des patients ayant un angor stable symptomatique et déjà traités par de l'amlodipine à la posologie 10 mg/j, cette étude a comparé au placebo (groupe de 277 patients) l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de deux posologies d'ivabradine : 5 mg deux fois par jour chez 222 patients et 7,5 mg deux fois par jour chez 229 patients. Cette étude a été conduite en double aveugle et sa durée a été de 3 mois.

Dans le groupe ayant reçu l'ivabradine à la posologie de 7,5 mg deux fois par jour, il y a eu une augmentation significative de la durée totale d'exercice. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients au creux de l'activité du médicament (critère principal de jugement), alors qu'une efficacité supérieure a été observée au pic (critère secondaire de jugement).

### >>> Etude contre amlodipine

Cette étude a comparé l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de l'ivabradine (757 patients) à celles de l'amlodipine à 10 mg/j (398 patients), chez des patients ayant un angor stable. L'ivabradine a été évaluée à deux posologies : 7,5 mg deux fois par jour chez 381 patients et 10 mg deux fois par jour chez 376 patients.

Cette étude de non-infériorité (avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence devant être supérieure à -30 secondes) a été un essai randomisé, conduit en double aveugle. Sa durée a été de 3 mois. Les résultats démontrent la non-infériorité de l'ivabradine (pour les deux posologies évaluées) par rapport à l'amlodipine sur les critères ergométriques.

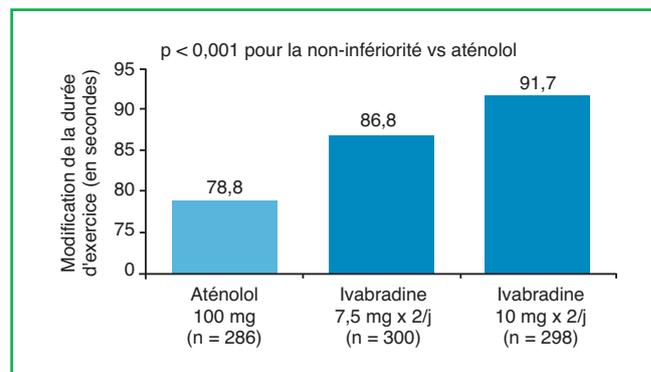
### >>> L'étude INITIATIVE

L'étude INITIATIVE (*International Trial on the Treatment of Angina with Ivabradine vs Atenolol*) a permis de comparer l'efficacité anti-angineuse et la tolérance de l'ivabradine à celles d'un bêtabloquant, l'aténolol (groupe de 286 patients), chez des patients ayant un angor stable. L'ivabradine a été évaluée à deux posologies différentes : 7,5 mg deux fois par jour chez 300 patients et 10 mg deux fois par jour chez 298 patients.

Il s'agissait d'un essai de non-infériorité (définie par une borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence supérieure à -35 secondes), randomisé, conduit en double aveugle en deux phases :

- pendant une première période d'un mois, les patients recevaient des posologies réduites des deux traitements à l'étude, soit 50 mg par jour d'aténolol et 5 mg deux fois par jour d'ivabradine,
- pendant une seconde période, il y avait une titration des traitements jusqu'aux posologies cibles, maintenues pendant 3 mois.

La durée totale de l'étude a été de 20 semaines. Cette étude a montré la non-infériorité de l'ivabradine (aux deux posologies évaluées) par rapport à l'aténolol sur les critères ergométriques (*tableau II et fig. 3*).



**Fig. 3:** Etude INITIATIVE : effets de l'ivabradine vs bêtabloquant sur le critère primaire. Tardif J.C. et al. Eur Heart J, 2005 ; 26 : 2529-36.

## ► Insuffisance coronaire

Critères	Groupe	N	Différence par rapport à l'inclusion (secondes)	Différence par rapport au placebo (IC 95 %)
Durée totale d'exercice	Iva : 7,5 mg x 2/j	300	86,8	10,2 (-8,28 ; 28,8)
	Iva : 10 mg x 2/j	298	91,7	15,7 (-2,9 ; 34,25)
	Até : 100 mg x 1/j	286	78,8	
Délai d'apparition de l'angor limitant	Iva : 7,5 mg x 2/j	300	91,8	9,3 (-9,6 ; 28,3)
	Iva : 10 mg x 2/j	298	96,9	15,0 (-3,9 ; 34,0)
	Até : 100 mg x 1/j	286	85,4	
Temps d'apparition de la douleur angineuse	Iva : 7,5 mg x 2/j	300	145,2	12,1 (- 10,5 ; 34,7)
	Iva : 10 mg x 2/j	298	139,6	10,1 (-12,5 ; 32,8)
	Até : 100 mg x 1/j	286	135,2	
Délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm	Iva : 7,5 mg x 2/j	300	98,0	4,3 (-16,8 ; 25,3)
	Iva : 10 mg x 2/j	298	86,9	-3,3 (-24,4 ; 17,78)
	Até : 100 mg x 1/j	286	95,6	
Fréquence cardiaque au repos (bpm)	Iva : 7,5 mg x 2/j	300	-14,3 bpm	2,1 (0,6 ; 3,7)
	Iva : 10 mg x 2/j	298	-14,3 bpm	1,1 (-0,4 ; 2,7)
	Até : 100 mg x 1/j	286	-15,6 bpm	

Tableau II : Résultats de l'étude INITIATIVE.

### >>> Au total

Les essais cliniques d'évaluation de l'activité anti-angineuse de l'ivabradine ont montré que cette molécule augmente la durée totale d'exercice, le temps avant l'apparition d'un sous-décalage du segment ST supérieur à 1 mm et le temps avant la survenue d'une douleur angineuse. L'ivabradine a été plus efficace que le placebo et n'a pas été inférieure à l'aténolol (100 mg/j) ou à l'amlodipine (10 mg/j). L'ivabradine a aussi réduit le nombre de crises d'angor dans tous les essais publiés.

### 2. – Tolérance de l'ivabradine

Avant sa commercialisation, l'ivabradine a été étudiée chez près de 2900 patients lors d'essais cliniques de phases II et III, c'est-à-dire dans les quatre essais d'efficacité décrits plus avant et dans trois études de tolérance.

Les effets indésirables les plus fréquents sont apparus dose-dépendants et deux types principaux d'effets indésirables ont été décrits : des effets cardiovasculaires et des effets non cardiovasculaires.

Les effets indésirables cardiovasculaires sont caractérisés par :  
– une bradycardie significative, mise en évidence en moyenne chez 3,3 % des patients. Elle survient plus particulièrement

lors des 2 ou 3 premiers mois du traitement. Dans l'étude INITIATIVE, une bradycardie a été rapportée dans 2,2 % et 5,4 % des cas dans les groupes ivabradine 7,5 mg et 10 mg et dans 4,3 % des cas avec l'aténolol,

– une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 battements par minute qui a été mise en évidence chez 0,5 % des patients. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré et d'extrasystoles ventriculaires ont été rapportés.

Les effets indésirables non cardiovasculaires sont caractérisés par :

– des phénomènes lumineux visuels à type de phosphènes qui ont été rapportés par 14,5 % des patients lors de leur recherche systématique au cours des études. Ces phénomènes sont décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel, d'intensité légère à modérée, provoquée par de brusques variations d'intensité lumineuse. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement (soit dans 77,5 % des cas) ou à son arrêt. Dans les essais cliniques, moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou interrompu le traitement à cause des phosphènes. L'ivabradine est disponible en Europe depuis plus de 2 ans et en France depuis septembre 2007 et il semblerait que la prévalence des effets indésirables visuels soit inférieure dans la "vraie vie" à celle rapportée dans les essais contrôlés,

– des troubles généraux tels des céphalées (généralement pendant le premier mois de traitement) et des sensations vertigineuses.

### ■ UTILISATION PRATIQUE DE L'IVABRADINE

L'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg (sécables) et 7,5 mg. Les comprimés doivent être pris per os en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au cours des repas.

La posologie initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 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.

Aux posologies recommandées, la fréquence cardiaque diminue en moyenne de 10 battements par minute, au repos et à l'effort. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute 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 et une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi-comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 battements par minute ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

### La fréquence cardiaque comme facteur de risque cardiovasculaire

Actuellement, plusieurs données indiquent que la fréquence cardiaque serait un marqueur du risque cardiovasculaire et, si les études conduites avec l'ivabradine dont l'effet majeur est une réduction exclusive de la fréquence cardiaque montrent une amélioration du pronostic cardiovasculaire des patients traités, il sera légitime de faire passer le statut de la fréquence cardiaque de celui de marqueur à celui de facteur de risque.

Les données disponibles faisant de la fréquence cardiaque un marqueur de risque sont multiples et, en clinique, de nombreuses études épidémiologiques ont montré un lien entre la fréquence cardiaque et la morbi-mortalité cardiovasculaire. Ainsi, par exemple, dans l'étude de Framingham, le risque de mort subite est apparu 6 fois plus élevé chez l'homme dont la fréquence cardiaque était supérieure à 88 battements par minute par rapport à celui dont la fréquence cardiaque était inférieure à 65 battements par minute.

Dans le registre nord-américain NHANES, il a aussi été mis en évidence une relation entre la fréquence cardiaque et le risque de décès toutes causes.

Dans une grande étude française, il a été montré, après ajustement sur les autres facteurs de risque, qu'**une augmentation de fréquence cardiaque de 20 battements par minute est associée à une augmentation du risque d'événement coronarien de 50 % et du risque de mortalité cardiovasculaire de 40 %**. L'association entre la fréquence cardiaque et la mortalité cardiovasculaire chez l'Homme était essentiellement expliquée par une forte augmentation de la mortalité coronaire chez les patients les plus tachycardes. Cette étude a été menée à partir des données disponibles dans les centres de bilan de santé, agréés par la Sécurité sociale et la CNAM. Elle a notamment montré que les sujets avec les fréquences cardiaques les plus élevées (FC > 85 battements par minute), par rapport à ceux avec les fréquences cardiaques les plus basses (FC < 65 battements par minute), avaient une pression artérielle systolique plus élevée de 12 mmHg et une pression artérielle diastolique plus élevée de 7 mmHg.

Sur le plan théorique, plusieurs éléments principaux sont en faveur d'un **effet spécifique de la fréquence cardiaque sur le risque cardiovasculaire** :

- une fréquence cardiaque élevée pourrait favoriser la rupture des plaques d'athérome par la répétition des contraintes mécaniques (tangentielle et de cisaillement) qu'elle impose à l'artère et, potentiellement aussi au développement des plaques d'athérome, par un mécanisme similaire sur l'endothélium,
- l'augmentation de la fréquence cardiaque serait le témoin d'une hyperactivité sympathique qui peut avoir des effets néfastes sur le système cardiovasculaire notamment sur la circulation coronaire,
- le maintien de la relation entre fréquence cardiaque et risque cardiovasculaire après ajustement sur les autres facteurs de risque est en faveur d'un effet autonome de la fréquence cardiaque sur le risque cardiovasculaire.

Enfin, dernier argument, une étude publiée récemment suggère que la réduction de la fréquence cardiaque est un des mécanismes par lequel les bêtabloquants pourraient avoir un effet bénéfique dans le post-infarctus du myocarde. Ce travail est une méta-régression faite à partir des données fournies par les essais thérapeutiques contrôlés. Pour ce travail, 21 essais thérapeutiques ayant évalué des bêtabloquants et 4 essais ayant évalué des antagonistes calciques non dihydropyridines, ayant inclus un total de 30904 patients, ont été pris en compte. Ont alors été mis en relation la diminution absolue de fréquence cardiaque constatée dans les groupes traités et le bénéfice relatif : une relation entre réduction de fréquence cardiaque et amélioration du pronostic a pu être vérifiée et est apparue significative avec les décès cardiaques ( $p < 0,001$ ), les décès totaux ( $p < 0,008$ ) et les décès subits ( $p < 0,015$ ).

Ce travail indique donc que **pour toute réduction de 10 battements par minute, le risque de décès cardiaque est réduit de 30 % en valeur relative**.

### ■ REPONSES A QUELQUES QUESTIONS DE PRATIQUE POUR L'UTILISATION DE L'IVABRADINE

#### 1. – Quelles sont les modalités d'utilisation chez le sujet âgé ?

L'ivabradine a été étudiée chez un nombre encore limité de patients âgés de 75 ans et plus. De ce fait, une posologie initiale plus faible est préconisée : 2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi-comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour, avant de l'augmenter si nécessaire.

#### 2. – Quelles sont les principales contre-indications de l'ivabradine ?

L'ivabradine ne doit pas être utilisée chez des patients :

- pouvant avoir une hypersensibilité (allergie) à l'ivabradine ou à l'un des excipients,
- ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 battements par minute,
- ayant un choc cardiogénique, un infarctus aigu du myocarde, un angor instable,
- ayant une hypotension artérielle sévère (< 90/50 mmHg),
- ayant une insuffisance hépatique sévère,
- ayant une maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du 3<sup>e</sup> degré,
- ayant une insuffisance cardiaque des classes NYHA III/IV (en l'absence de données disponibles ; deux études d'envergure sont en cours dans ce domaine),
- pacemaker-dépendants (puisque la fréquence cardiaque est alors imposée par le stimulateur cardiaque).

Elle ne doit pas non plus être utilisée en association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (comme les antifongiques azolés et les macrolides).

#### 3. – Avec quels autres anti-angineux l'ivabradine peut-elle être utilisée ?

De par son indication comprenant la mention "*Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants*", l'ivabradine ne doit implicitement et ne devrait en théorie pas être utilisée en association au traitement bêtabloquant. Mais, d'une part, cette position est susceptible d'évoluer lorsque les résultats d'études de grande envergure évaluant l'ivabradine chez des patients recevant des bêtabloquants seront disponibles et, d'autre part, le terme "intolérance aux bêtabloquants" n'exclut pas obligatoirement une

association d'ivabradine et de faibles posologies de bêtabloquants (si ce sont des posologies plus élevées qui sont mal tolérées). Une étude clinique récemment présentée montre chez 889 coronariens tous traités par un bêtabloquant (l'aténolol à 50 mg/j) que l'association d'ivabradine (5 mg deux fois par jour, puis chez 87 % des patients 7,5 mg deux fois par jour) améliore la capacité d'effort sans ischémie et est bien tolérée ; en effet, seuls 1,1 % des patients recevant l'ivabradine ont dû interrompre leur traitement pour bradycardie contre aucun dans le groupe placebo. Cette étude confirme donc la possibilité d'associer l'ivabradine à un bêtabloquant.

L'association à des antagonistes calciques bradycardisants n'a pas été évaluée mais elle est déconseillée, les inhibiteurs calciques bradycardisants étant par ailleurs aussi des inhibiteurs modérés du cytochrome P450 3A4. L'association aux dérivés nitrés (y compris le nicorandil) et aux antagonistes calciques du groupe des dihydropyridines ne pose pas de problème de tolérance.

#### 4. – Le libellé de l'AMM de l'ivabradine indique : "en rythme sinusal normal", qu'est-ce que cela veut dire ?

L'expression en rythme sinusal normal, telle qu'elle paraît devoir être interprétée, semble signifier deux choses :

- l'ivabradine doit être utilisée chez des patients dont la fréquence cardiaque, en rythme sinusal, n'est pas trop lente et son emploi n'est pas recommandé lorsque la fréquence cardiaque initiale est inférieure à 60 battements par minute,
- du fait de son mécanisme d'action d'inhibiteur sélectif du courant  $I_f$ , l'ivabradine doit être utilisée chez des patients en rythme sinusal. Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, il est ainsi précisé que l'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachy-arythmie (ex. : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients ayant une fibrillation atriale ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal.

#### 5. – L'ivabradine peut-elle être utilisée en cas d'hyperstimulation du système sympathique ?

L'ivabradine réduit la fréquence cardiaque même lors d'une accélération de fréquence cardiaque induite de façon expérimentale en stimulant le système sympathique. Il est ainsi possible d'envisager une utilisation chez les patients traités par bêtabloquants. Il est apparu que l'efficacité de réduction de la

fréquence cardiaque est d'autant plus importante que la fréquence cardiaque initiale est élevée.

#### 6. – Comment utiliser l'ivabradine chez un patient qui ne tolère pas les bêtabloquants ?

La posologie des bêtabloquants devra être diminuée de façon progressive selon les modalités d'utilisation usuelle et en fonction de la cause de l'intolérance. L'ivabradine pourra être débutée dès que possible, selon les conditions d'utilisation précisées plus haut, si la fréquence cardiaque de repos est supérieure à 60 battements par minute.

#### 7. – Y a-t-il des risques de bradycardie excessive ou de troubles de conduction auriculo-ventriculaire lors de l'utilisation de l'ivabradine ?

Le risque de bradycardie importante est relativement faible, le courant  $I_f$  étant l'un des paramètres importants de la pente de dépolarisation diastolique, mais pas le seul. Par ailleurs, la réduction de la fréquence cardiaque obtenue est d'autant plus importante que celle-ci était élevée au départ. Inversement, cela limite le risque de bradycardie pour des fréquences cardiaques de départ plus basses. Enfin, une tendance à un effet plateau dans la diminution de fréquence cardiaque a été constatée avec l'augmentation des posologies et il a paru impossible d'arrêter le cœur en inhibant seulement le courant  $I_f$ .

L'ivabradine ne modifie pas la conduction auriculo-ventriculaire et ne modifie pas la durée de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque.

#### 8. – Y a-t-il un phénomène rebond lors de l'arrêt de l'ivabradine ?

Les études cliniques de phase II n'ont pas mis en évidence d'accélération de la fréquence cardiaque, de troubles du rythme ou d'exacerbation de l'angor lors de l'arrêt brutal de l'ivabradine.

#### 9. – Peut-on utiliser l'ivabradine chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ?

L'ivabradine n'est pas contre-indiquée chez les patients qui ont, en sus d'un angor, une dysfonction ventriculaire gauche, mais elle l'est, en l'absence de données d'efficacité et de tolérance, chez ceux ayant une insuffisance cardiaque de stades NYHA III à IV.

## ■ PERSPECTIVES

L'ivabradine est en cours d'évaluation dans deux grands essais cliniques :

- l'étude SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the  $I_f$  inhibitor ivabradine Trial*) conduite chez 5 500 patients insuffisants cardiaques (classes III et IV de la NYHA),
- et l'étude BEAUTIFUL (*Morbidity-mortality Evaluation of the  $I_f$ -inhibitor ivabradine in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction*) conduite dans la dysfonction ventriculaire gauche ischémique chez près de 11 000 patients.

Plusieurs études préalables ont suggéré que le ralentissement de la fréquence cardiaque par l'ivabradine pourrait être bénéfique chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque expérimentale, l'injection intraveineuse d'ivabradine a permis d'améliorer la fonction et la structure cardiaques. En clinique, chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, l'injection intraveineuse d'ivabradine a permis une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une diminution du volume télésystolique du ventricule gauche sans modification du volume télédiastolique et de la pression artérielle pulmonaire. Des résultats similaires ont été mis en évidence avec l'utilisation de la forme orale chez des patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère et une fraction d'éjection ventriculaire gauche initiale inférieure ou égale à 40 %.

#### 1. – L'étude SHIFT

L'étude SHIFT est un essai thérapeutique, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo, multicentrique et international, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'ivabradine chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, toutes étiologies confondues. Le critère principal évalué associe les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

L'ivabradine est évaluée contre placebo à une posologie de 7,5 mg deux fois par jour, et chaque groupe comparé devra être composé de 2 750 patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche égale ou inférieure à 35 % et une fréquence cardiaque de repos supérieure ou égale à 70 battements par minute.

Le suivi sera d'un minimum de 12 mois par patient et d'un maximum de 36 mois. L'étude a débuté le 15 septembre 2006 et les résultats sont attendus en 2010.

### 2. – L'étude BEAUTIFUL

L'objectif de l'étude BEAUTIFUL est d'évaluer les effets de l'ivabradine sur la mortalité totale et les événements cardiovasculaires chez 10917 patients ayant une maladie coronaire stable et une dysfonction ventriculaire gauche (définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %) et recevant un traitement optimal.

Il s'agit d'un essai thérapeutique, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo, multicentrique et international. Le critère principal évalué est un critère associant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde ou pour apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. Le suivi moyen prévu est de 3 ans.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 65 ans, 83 % sont des hommes, 88 % ont un antécédent d'infarctus du myocarde et 37 % un diabète. La fraction d'éjection ventriculaire gauche était en moyenne à l'inclusion à 32 % et la fréquence cardiaque de repos à 71 battements par minute. Surtout, 87 % de ces patients recevaient à l'inclusion un bêtabloquant, 89 % un bloqueur du système rénine-angiotensine, 94 % des anti-thrombotiques et 76 % des hypolipémiantes.

Les résultats principaux de cette étude seront présentés lors du congrès de la Société Européenne de cardiologie en septembre 2008.

### ■ SYNTHÈSE

L'ivabradine, par une réduction exclusive de la fréquence cardiaque, procure une efficacité anti-ischémique et anti-angoreuse en respectant la force contractile du cœur. Elle est une alternative utile pour la prise en charge des patients ayant un angor et une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Elle peut être utilisée chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45 %) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (l'Amélioration du Service Médical Rendu [ASMR] est de niveau III dans cette population).

Dans la prise en charge de l'angor, l'ivabradine peut être associée aux dérivés nitrés, aux antagonistes calciques du groupe des dihydropyridines et même à des doses modérées de bêtabloquants, mais son association aux antagonistes calciques pouvant ralentir la fréquence cardiaque (vérapamil, diltiazem) est déconseillée.

Son développement clinique en cours nous indiquera si elle peut améliorer le pronostic de patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, symptomatique ou non, et si la fréquence cardiaque peut être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. ■

### Bibliographie

#### Etude contre placebo

BORER JS *et al.* Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. *Circulation*, 2003; 107: 817-23.

#### Etude contre amlodipine

RUZYLLIO W *et al.* Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 2007; 67: 393-405.

#### Etude contre aténolol ou étude INITIATIVE

TARDIF JC *et al.* Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2529-36.

#### Tolérance à long terme de l'ivabradine

LOPEZ-BESCOS L *et al.* Long-term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomized, double blind, multicenter trial. *Eur Heart J*, 2004; 25 (Suppl.): 876.

#### Effets hémodynamiques de l'ivabradine chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche

MANZ M *et al.* A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology*, 2003; 100: 149-55.

#### L'étude COURAGE

BODEN WE *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1503-16.

#### L'étude SMILE Ischemia

BORGHI C *et al.* Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*, 2007; 153: 445.e7-14.

#### La fréquence cardiaque comme marqueur de risque cardiovasculaire

DIAZ A *et al.* Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 967-74.

JOUVEN X *et al.* Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1951-8.

FOX K *et al.* Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 823-30.

BENETOS A *et al.* Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*, 1999; 33: 44-52.

BENETOS A *et al.* Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc*, 2003; 51: 284-5.

#### La méta-régression sur la fréquence cardiaque dans le post-infarctus du myocarde

CUCHERAT M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2007; 28: 3012-9.