CONGRES
Société Européenne de Cardiologie

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

Partie 2 : Analyse et pratique

Même si elle soulève des interrogations légitimes, l'étude SHIFT est le premier essai thérapeutique qui, depuis plusieurs années, démontre qu'il est encore possible d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque par un traitement pharmacologique. Ce traitement, l'ivabradine, doit donc faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.

→ **F. DIEVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Les résultats de l'étude SHIFT, en montrant qu'un traitement par de l'ivabradine agissant exclusivement par une diminution de la fréquence cardiaque peut améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque, ouvrent une nouvelle ère dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, nouvelle ère de réflexion et d'adaptation des pratiques.

Ces résultats soulèvent différentes questions dont certaines font l'objet de cet article et dont les réponses reposent en partie sur la publication, conjointement aux résultats de l'étude principale dans le *Lancet*, d'un article évaluant la relation entre la fréquence cardiaque, le pronostic de l'insuffisance cardiaque et l'effet du traitement.

L'ivabradine procure-t-elle un bénéfice chez les patients déjà traités de manière optimale pour une IC ?

L'élément sous-jacent à cette question est : *est-ce que chez des patients recevant un bêtabloquant validé comme apportant un bénéfice clinique dans l'insuffisance cardiaque et prescrit à la posologie recommandée, l'ivabradine exerce un effet clinique bénéfique ?* Ce qui est à l'origine de cette question est la constatation que dans l'étude SHIFT 23 % des patients seulement ont reçu la posologie recommandée de bêtabloquant, 49 % des patients ont reçu 50 % ou plus que cette posologie recommandée et, parmi les patients recevant un bêtabloquant (d'après l'auteur de l'éditorial ayant accompagné la publication de l'étude dans le *Lancet*), 16 % en recevaient un dont l'effet dans l'insuffisance cardiaque n'était pas connu. Enfin, le critère secondaire principal a montré que chez les patients ayant reçu au moins 50 % de la posologie recommandée à l'inclusion, il n'y avait pas d'effet significatif de l'ivabradine.

Face à cette interrogation, les auteurs de l'étude ont répondu que les taux et doses de bêtabloquants prescrits dans cette étude étaient conformes à ce qui est retrouvé dans les registres observationnels conduits dans l'insuffisance cardiaque. Cela permet de répondre à la question d'un point de vue pratique, mais ne permet pas de répondre au problème soulevé par la question posée : un bénéfice du traitement existe-t-il chez les patients recevant une posologie maximale d'un bêtabloquant validé ?

L'analyse en sous-groupe rapportée dans la publication de l'étude concerne les patients qui recevaient à l'inclusion au moins 50 % de cette posologie maximale recommandée (56 % des patients). En l'état des données publiées, l'effet de l'ivabradine chez les patients ayant reçu la pleine dose de bêtabloquant n'est donc pas connu. Seules certaines données chez les patients ayant eu au moins 50 % de la posologie sont disponibles : l'incidence des événements du critère primaire y a été plus faible que celle dans l'ensemble de la population, l'effet sur le critère primaire n'est pas significatif, mais il a été enregistré une diminution significative des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (RR : 0,81 ; IC 95 % : 0,67-0,97 ; p = 0,021).

Bien que le nombre d'événements de cette nature ne soit pas disponible, ce résultat est globalement concordant avec ce qui a été obtenu dans l'ensemble de la population et

CONGRES
Société Européenne de Cardiologie

il est logique d'admettre qu'ajouter de l'ivabradine à des patients recevant au moins 50 % de la posologie recommandée de bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque apporte un bénéfice substantiel.

L'objectif du traitement est donc de prescrire un bêtabloquant, puis d'augmenter la dose jusqu'à la posologie maximale tolérée, la plus proche possible des posologies recommandées en fonction du bêtabloquant utilisé. Puis, quel que soit le cas de figure, si le patient présente les critères d'inclusion de l'étude SHIFT, l'ivabradine pourra être ajoutée et permettra d'améliorer le pronostic en diminuant le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Chez quels insuffisants cardiaques prescrire l'ivabradine ?

En toute logique, les résultats de l'étude SHIFT ne peuvent pas être extrapolés aux patients ne répondant pas à ses critères d'inclusion. De ce fait, l'ivabradine peut-elle être proposée à tous les insuffisants cardiaques ? Pour tenter de répondre à cette question, il est nécessaire de réfléchir aux points suivants :

>>> En premier lieu, dans certaines affections cardiovasculaires, il ne peut être affirmé que la diminution de la fréquence cardiaque apporte un bénéfice clinique. En d'autres termes, la fréquence cardiaque, si elle est marqueur de risque, n'est pas dans toutes les situations cliniques un facteur de risque. Ainsi, par exemple, dans l'hypertension artérielle, deux études indiquent les limites de la diminution de la fréquence cardiaque :
– dans l'étude ASCOT, un antagoniste calcique (éventuellement associé à un IEC) a apporté un bénéfice clinique supérieur à un bêtabloquant (éventuellement associé à un diurétique) alors que la fréquence cardiaque a été diminuée de 11 bpm dans le groupe sous bêtabloquant par rapport au groupe sous antagoniste calcique,
– dans l'étude LIFE, un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 a été supérieur à un bêtabloquant pour réduire les événements cardiovasculaires alors que la fréquence cardiaque a été abaissée de 5,9 bpm supplémentaires dans le groupe sous bêtabloquant.

Chez les coronariens hypertendus, une analyse complémentaire de l'étude INVEST ayant concerné 22 192 patients a indiqué qu'il pouvait y avoir un effet seuil (voire une relation prenant un aspect de courbe en J) dans la relation entre la fréquence cardiaque et le risque d'événement cardiovasculaire. Cette donnée suggère que le bénéfice de l'abaissement de la fréquence cardiaque ne serait effectif qu'au-delà d'une certaine valeur et pourrait même être délétère en deçà d'une certaine valeur.

>>> Dans l'étude BEAUTIFUL, chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche (définie par une FEVG < 40 %) résultant d'une cardiopathie ischémique et ayant une fréquence cardiaque au moins égale à 60 bpm (moyenne 71,6 bpm), une diminution de la fréquence cardiaque de 6 à 7 bpm par l'ivabradine n'a pas entraîné d'effet significatif sur des critères comparables à ceux évalués dans l'étude SHIFT : hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RR : 0,99 ; IC 95 % : 0,86-1,13 ; p = 0,85) et décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour nouvelle ou pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (RR : 1,04 ; IC 95 % : 0,94-1,15, p = 0,48). Dans l'étude BEAUTIFUL, ce résultat a été identique chez les patients dont la fréquence cardiaque à l'inclusion était au moins égale à 70 bpm (avec respectivement pour les deux critères pris en compte : RR : 0,97 ; IC 95 % : 0,82-1,15 ; p = 0,76 et RR : 0,97 ; IC 95 % : 0,85-1,11 ; p = 0,71). De plus, dans l'analyse en sous-groupes de l'étude BEAUTIFUL, si l'incidence des hospitalisations pour IDM ou pour angor instable a été réduite de façon significative de 22 % sous ivabradine par rapport au groupe sous placebo (soit des incidences respectives de 5,3 % et de 6,8 %) chez les patients chez lesquels la fréquence cardiaque était au moins égale à 70 bpm, l'incidence de ces événements était supérieure dans le groupe sous ivabradine (incidence de 5,8 %) par rapport au groupe sous placebo (incidence de 4,9 %) chez les patients dont la fréquence cardiaque était inférieure à 70 bpm. Cet élément indique que, dans certaines situations cliniques, il pourrait y avoir un aspect de courbe en J dans la relation entre fréquence cardiaque et événements cliniques.

>>> Enfin, dans l'étude SHIFT, concernant le critère primaire, le bénéfice du traitement n'a pas été significatif chez les patients dont la fréquence ventriculaire initiale était inférieure à 77 bpm, voire chez ceux chez qui elle est inférieure à 80 bpm, selon l'étude complémentaire publiée et relative à la fréquence cardiaque. Toutefois, une telle analyse est difficilement contributive car elle semble dépendre du type d'événement considéré : en effet, si le bénéfice de l'ivabradine n'apparaît significatif concernant le critère primaire que chez les patients ayant une fréquence cardiaque initiale supérieure à 80 bpm, il est significatif concernant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients ayant une fréquence cardiaque initiale supérieure à 72 bpm, et concernant les décès cardiovasculaires, il n'est significativement bénéfique que chez les patients dont la fréquence cardiaque initiale est au moins égale à 87 bpm. Mais ces résultats restent difficilement interprétables par manque de puissance (peu d'événements par quintiles) et compte tenu du faible effectif que représente chaque sous-groupe.

Pourquoi y a-t-il une différence entre les résultats de l'étude BEAUTIFUL et ceux de l'étude SHIFT concernant des critères équivalents ? Probablement parce que les patients inclus dans ces deux études sont différents. En effet, d'après les données publiées, il est possible de calculer l'incidence annuelle des hospitalisations dans ces deux études dans les groupes sous placebo : elle a été de 11 % dans l'étude SHIFT (21 % à 22,9 mois) et de 4,9 % dans l'étude BEAUTIFUL (7,9 % à 19 mois), soit plus de deux fois plus élevée chez les patients inclus dans l'étude SHIFT. Les différences dans l'incidence annuelle de la mortalité totale et de la mortalité cardiovasculaire sont moins nettes, mais confirment que les patients de l'étude SHIFT ont un plus mauvais pronostic que ceux de l'étude BEAUTIFUL (soit respectivement pour ces deux critères et ces deux études : 8,9 % *vs* 6,37 % et 7,89 % *vs* 5,05 %).

Ainsi, l'ensemble des données disponibles semble indiquer que plus le pronostic d'un insuffisant cardiaque est mauvais, plus la probabilité d'un bénéfice clinique d'un abaissement de la fréquence cardiaque est importante. Dès lors, quels sont les critères de mauvais pronostic à prendre en compte qui doivent conduire à la prescription de l'ivabradine chez l'insuffisance cardiaque ? Il pourrait être tentant de ne retenir qu'une fréquence cardiaque supérieure à 77 bpm (conformément à l'analyse en sous-groupe de l'étude SHIFT), voire à 80 bpm (conformément à l'analyse en sous-groupe de l'étude complémentaire de SHIFT), mais, comme un bénéfice apparaît dès la fréquence de 72 bpm concernant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, il est logique de retenir comme critère devant conduire à la prescription de l'ivabradine ceux ayant conduit à l'inclusion des patients dans l'étude SHIFT et donc une fréquence cardiaque au moins égale à 70 bpm.

La publication de l'analyse complémentaire de l'étude SHIFT concernant la fréquence cardiaque permet de constater que si elle apparaît être un facteur pronostique de l'insuffisance cardiaque, la fréquence cardiaque semble aussi un bon intégrateur des éléments corrélés au mauvais pronostic de cette maladie : les patients ayant la fréquence cardiaque la plus élevée sont ceux qui ont la pression artérielle systolique la plus basse, la FEVG la plus basse, sont plus souvent en stade III que II de la NYHA, reçoivent moins de bêtabloquants mais plus de diurétiques et d'antialdostérone.

Quelle cible de fréquence cardiaque et quelle dose d'ivabradine ?

Dans certaines présentations, publications et rapports concernant l'étude SHIFT, il a été proposé d'atteindre une fréquence cardiaque cible inférieure à 60 bpm. Il semble que cette proposition résulte de l'analyse en sous-groupe prenant en compte le pronostic associé à la fréquence cardiaque obtenue sous ivabradine : les patients dont la fréquence cardiaque a été inférieure à 60 bpm pendant l'étude sont ceux qui ont eu le meilleur pronostic.

Cependant, il apparaît difficile de proposer une fréquence cardiaque cible, et notamment une fréquence de 60 bpm pour tous les patients, d'une part parce que cet objectif ne pourra pas être atteint (même avec 7,5 mg deux fois par jour d'ivabradine) chez tous les patients et, d'autre part, parce que l'obtention d'une fréquence cardiaque cible intègre plusieurs paramètres trop dépendants les uns des autres.

Ainsi, la diminution de fréquence cardiaque sous ivabradine est d'autant plus grande que la fréquence cardiaque initiale était élevée (***tableau I***) : elle a ainsi été de 22 bpm chez les patients dont la fréquence cardiaque initiale était au moins égale à 87 bpm et de 11 bpm chez ceux dont la fréquence cardiaque initiale était comprise de 70 ou 71 bpm. Donc, même si la diminution de fréquence cardiaque est plus importante chez les patients ayant la fréquence cardiaque la plus élevée, il sera difficile d'obtenir une fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm chez ces patients. Or, s'ils gardent une fréquence cardiaque supérieure à 60 bpm, ces patients sont quand même les patients qui auront le plus grand bénéfice relatif (et donc absolu puisque ce sont ceux qui auront le plus d'événements cardiovasculaires) du traitement par ivabradine.

Enfin, la fréquence cardiaque initiale est bien corrélée au pronostic : plus elle est élevée, moins bon est le pronostic. Or, si la diminution de fréquence cardiaque sous ivabradine sera moins ample lorsque la fréquence cardiaque de départ était basse, c'est quand même chez ce type de patients qu'il sera plus aisé d'obtenir une fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm. Cet élément déplace donc la relation entre fréquence cardiaque et pronostic vers le bas, et n'indique pas que c'est l'obtention d'une fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm qui est l'objectif garant du pronostic, c'est plutôt la diminution de la fréquence cardiaque en elle-même.

Un élément est d'ailleurs passionnant à observer dans l'étude complémentaire analysant la relation entre la fréquence cardiaque et le pronostic :
– lorsque la relation est observée en fonction de la fréquence cardiaque initiale chez les patients sous placebo, les courbes d'événements construites en divisant les patients par groupe de fréquence cardiaque sont parfaitement isolées les unes des autres (***fig. 1***),

CONGRES
Société Européenne de Cardiologie

Fréquence cardiaque à l'inclusion (en bpm)	Groupe ivabradine		Groupe placebo	
	Fréquence cardiaque à 28 jours (en bpm)	Diminution absolue de fréquence cardiaque (en bpm)	Fréquence cardiaque à 28 jours (en bpm)	Diminution absolue de fréquence cardiaque (en bpm)
≥ 87	72,9	- 22,5	86,8	- 8,8
80 à < 87	66,1	- 16,2	77,6	- 4,9
75 à < 80	62,4	- 14,2	72,9	- 3,7
72 à < 75	60,3	- 12,6	70,9	- 2,7
70 à < 72	59,3	- 11,1	67,8	- 2,7

TABLEAU I : Effets de l'ivabradine sur la fréquence cardiaque à 28 jours en fonction de la fréquence cardiaque à l'inclusion.

– en revanche, lorsque la relation est évaluée en fonction de la fréquence cardiaque atteinte sous ivabradine, il apparaît clairement que le pronostic reste le plus mauvais chez les patients ayant la fréquence cardiaque la plus élevée, et le meilleur chez ceux ayant la fréquence cardiaque la plus basse, mais, pour les fréquences cardiaques intermédiaires, les courbes d'événements tendent à se superposer (***fig.*** 2).

Ces éléments indiquent que la diminution de la fréquence cardiaque permet de corriger une partie du surrisque qui lui est associé dans les valeurs intermédiaires de fréquence cardiaque.

En synthèse des réflexions

S'il apparaît en première analyse que l'ampleur du bénéfice de l'ivabradine est corrélée à l'importance de la fréquence cardiaque initiale, l'élévation de la fréquence cardiaque est elle-même corrélée à la fois à de nombreux marqueurs de mauvais pronostic, dont une sous-utilisation des bêtabloquants, et à un réel mauvais pronostic, mais aussi à l'ampleur d'effet de l'ivabradine.

Il ne semble donc pas possible de distinguer l'élément garant du bénéfice de l'ivabradine dans cette étude :
– la gravité de la maladie, la moindre utilisation de bêtabloquants, l'importance de l'élévation de la fréquence cardiaque, l'importance de la réduction de fréquence cardiaque,
– tant les éléments pouvant rendre compte du bénéfice paraissent interdépendants.

Force est donc de s'en remettre aux critères d'inclusion de l'étude SHIFT pour proposer l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque et de considérer, entre autres, la valeur seuil de 70 bpm,

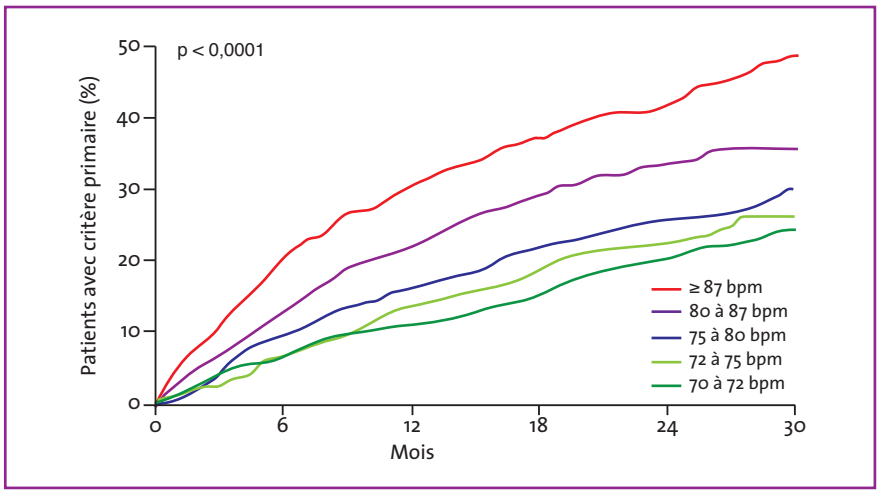

FIG. 1 : Relation entre la fréquence cardiaque initiale et la survenue des événements du critère primaire chez les patients sous placebo.

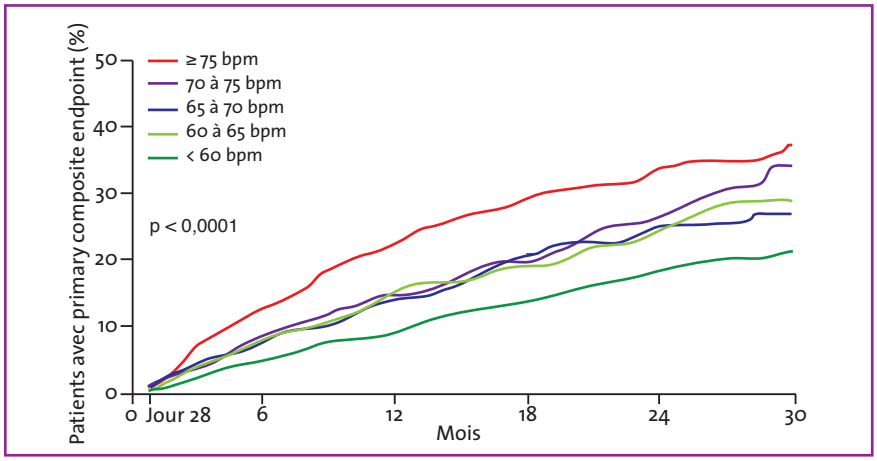

FIG. 2 : Relation entre la fréquence cardiaque sous ivabradine et la survenue des événements du critère primaire.

comme l'élément pouvant faire envisager ce traitement dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée stable et symptomatique, et ce sans viser une valeur cible de fréquence cardiaque, difficile à atteindre chez les patients de plus mauvais pronostic.

Questions de pratique

1. Que faire chez les patients en fibrillation auriculaire ?

La fibrillation auriculaire est fréquemment associée à l'insuffisance cardiaque et, en sa présence, l'ivabradine, du fait d'une action quasi exclusive sur le nœud sinusal, n'a pas d'effet clinique. L'ivabradine ne doit donc pas être prescrite, et sera arrêtée en présence d'une fibrillation auriculaire.

Toutefois, si le patient, après un épisode de fibrillation auriculaire, est de nouveau en rythme sinusal, il semble logique, si les conditions cliniques spécifiques de l'étude SHIFT sont réunies, de débuter ou de reprendre le traitement par ivabradine selon le schéma posologique proposé dans l'étude.

2. Que faire chez les patients ayant un stimulateur multisite ?

Comme il est précisé dans les critères de non-inclusion de l'étude SHIFT, la présence d'un stimulateur cardiaque ou d'un stimulateur multisite (resynchronisation cardiaque) n'est pas un obstacle à la prescription de l'ivabradine dès lors que la fréquence cardiaque est sous dépendance sinusale et supérieure initialement à 70 bpm, avec une stimulation qui n'est pas réglée pour se déclencher dès la fréquence de 60 bpm atteinte.

3. L'ivabradine peut-elle être une alternative aux bêtabloquants ?

La preuve du bénéfice clinique des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque repose sur plusieurs essais thérapeutiques conduits à différentes phases évolutives de la maladie et les résultats de ces essais sont globalement concordants. Les bêtabloquants validés comme bénéfiques dans ces essais permettent de réduire l'incidence des critères cliniques évalués dans l'étude SHIFT ainsi que la mortalité totale (qui est réduite d'un tiers à 1 an) et la mortalité subite et cardiovasculaire, et cela que les patients soient en rythme sinusal ou en fibrillation auriculaire.

De ce fait, les bêtabloquants sont et doivent rester une classe thérapeutique prioritaire dans l'insuffisance cardiaque. L'ivabradine, dans les circonstances cliniques de l'étude SHIFT, doit être proposée secondairement, que les bêtabloquants aient pu ou non être prescrits et que leur posologie maximale recommandée ait pu ou non être atteinte.

4. Que faire en cas de décompensation cardiaque ?

En cas de décompensation cardiaque aiguë, il est possible que le maintien d'une fonction cardiaque adaptée aux besoins de l'organisme justifie de supports pharmacologiques chronotrope et inotrope positifs. Dans ce cas, il semble raisonnable de juger, en fonction de l'évolution clinique et des traitements nécessaires, de la possibilité de maintenir ou non l'ivabradine. Le recours à des agents chronotropes positifs (comme les amines pressives) paraît devoir justifier l'interruption du traitement. La reprise du traitement sera ensuite à évaluer en fonction de l'évolution mais devrait pouvoir se faire si les conditions d'inclusion dans l'étude SHIFT sont de nouveau réunies.

En pratique

L'ivabradine doit être prescrite après l'adaptation du traitement de l'insuffisance cardiaque aux données validées de la science, c'est-à-dire en supplément d'un traitement optimal de l'insuffisance cardiaque : bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, administrés à la posologie validée dans les essais thérapeutiques ou jusqu'à la posologie maximale tolérée, et bêtabloquant, administré à la posologie validée dans les essais thérapeutiques ou jusqu'à la posologie maximale tolérée.

L'ivabradine doit alors être prescrite chez les patients ayant des signes de gravité de la maladie : une insuffisance cardiaque qui reste symptomatique (c'est-à-dire au moins au stade II de la NYHA), une hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents, une fraction d'éjection ventriculaire gauche égale ou inférieure à 35 %, un rythme sinusal (avec ou sans stimulateur multisite) et une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. La posologie doit être augmentée jusqu'aux doses admises à l'AMM, tant que la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm et la posologie doit être diminuée, voire le traitement arrêté, si la fréquence cardiaque reste en dessous de 50 bpm ou si la bradycardie induite est symptomatique.

Conflits d'intérêts de l'auteur : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.