

Le contrôle de la fréquence cardiaque chez le coronarien : un enjeu majeur

Dans la population générale, une fréquence cardiaque (FC) de repos élevée est reliée à une augmentation de la mortalité totale et cardiovasculaire (Kannel; 1987). Cette donnée épidémiologique est encore plus vraie chez le coronarien. Au Canada, une étude portant sur plus de 24 000 patients coronariens stables suivis sur environ 14 ans a montré que la FC de repos élevée est un facteur prédictif de mortalité, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (Diaz; 2005). Sur le plan physiopathologique, une FC élevée au repos favorise l'ischémie myocardique par augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde et diminution de la perfusion coronaire par raccourcissement de la diastole. A terme, cela entraîne un remodelage cardiaque, favorisant ainsi l'insuffisance cardiaque.

On retrouve également une corrélation entre l'augmentation de la FC et la formation d'athérome (Perski; 1988). Une étude a montré une augmentation significative d'infarctus par rupture de plaque d'athérome chez les patients avec une FC supérieure à 80 bpm (Ulrich; 2001).

L'optimisation des chiffres de FC chez le coronarien stable est donc essentielle et permet de diminuer la survenue d'événements cardiovasculaires. De plus, une fréquence cardiaque bien contrôlée surtout lors d'efforts, d'émotions ou de stress de la vie courante permet de diminuer l'angor, présent chez un coronarien sur cinq selon le registre REACH.

Trois classes thérapeutiques sont classiquement utilisées : les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, et plus récemment l'ivabradine. Plus d'un tiers des patients sous bêtabloquants en monothérapie ont une FC qui reste supérieure à 70 bpm au repos. C'est pourquoi l'association à d'autres bradycardisants serait intéressante. Une méta-analyse montre que l'ivabradine, l'aténolol et le métoprolol baissent en moyenne de 10 à 20 bpm la FC chez le coronarien stable alors que la réduction obtenue avec le diltiazem et le vérapamil est de moins de 10 bpm (Cucherat; 2011).

L'ivabradine est une molécule qui agit sur le courant ionique I_f des cellules du nœud sinusal et ralentit la fréquence cardiaque, de façon fréquence cardiaque dépendante, sans effet inotrope négatif, à la différence des bêtabloquants, du vérapamil et du diltiazem. Cela permet d'allonger la diastole et donc la perfusion coronaire. Plusieurs études récentes ont évalué l'ivabradine. L'étude BEAUTIFUL a concerné plus de 10 000 coronariens stables avec dysfonction ventriculaire gauche (< 40%) et une FC de repos ≥ 60 bpm.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence sur le critère de jugement primaire; en revanche, dans le sous-groupe des patients ayant une FC supérieure à 70 bpm, on retrouve une réduction significative des hospitalisations pour IDM et pour revascularisation myocardique. Chez les patients coronariens stables, l'ivabradine réduit de 24 % l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (Fox; 2008).

La tolérance de l'ivabradine est satisfaisante chez 98 % des patients. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées et les vertiges (Köster REDUCTION; 2009). Une bradycardie sinusale est observée dans seulement 1,1 % des cas.

Dans l'étude ASSOCIATE, Tardif *et al.* ont évalué contre placebo les effets de l'association de l'ivabradine à l'aténolol chez le coronarien souffrant d'angor stable et ayant une FC de repos ≥ 60 bpm (Tardif; 2009). A 2 mois et 4 mois, les patients recevant l'association sont moins symptomatiques à l'effort aussi bien sur le plan clinique qu'électrique. Par exemple, à 4 mois, la durée totale d'effort augmente à 24 ± 65 s *versus* $7,7 \pm 63$ s dans le groupe placebo.

L'étude INITIATIVE a, quant à elle, étudié l'ivabradine 5 mg et 7,5 mg en 2 prises par jour en monothérapie *versus* aténolol 50 et 100 mg, montrant la non infériorité de l'ivabradine sur la durée et la tolérance à l'effort (Tardif; 2005).

Le contrôle de la FC chez le coronarien stable est un enjeu considérable. Les experts recommandent d'obtenir une FC de repos comprise entre 55 et 60 bpm chez le coronarien stable. L'ivabradine permet d'optimiser le traitement des coronariens stables, permettant ainsi de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires tels qu'angor, ischémie, IDM fatals et non fatals.

C. RIO

D'après les communications de P.G. Steg (Paris), J.C. Tardif (Montréal) et F.J. Pinto (Lisbonne)