

**LA REDUCTION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE :
INTERET DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LE POST- INFARCTUS**

**HEART RATE REDUCTION : BENEFICIAL EFFECTS IN HEART FAILURE
AND POST - INFARCTED MYOCARDIUM**

Alain BERDEAUX ¹, Renaud TISSIER ¹, Nicolas COUVREUR ¹,

Issam SALOUAGE ², Bijan GHALEH ¹.

¹ Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Créteil et Fédération de Cardiologie de l'Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France.

² Service de Pharmacologie clinique et Centre de Pharmacovigilance, 1006 Tunis, Tunisie

Titre courant: bradycardie et dysfonction ventriculaire gauche

Adresse de correspondance : Pr Alain Berdeaux
Laboratoire de pharmacologie
Faculté de Médecine de Créteil
F-94010 Créteil CEDEX
Tel : 33 1 49 81 36 51
Fax : 33 1 48 98 17 77
Courriel : <alain.berdeaux@inserm.fr>

Résumé : La fréquence cardiaque (FC) est un facteur de prédiction indépendant des évènements cardiovasculaires à la fois dans la population générale et chez les patients insuffisants cardiaques. Les essais cliniques menés avec les bêta-bloquants ont bien montré que la réduction de la FC était un mécanisme fondamental de la diminution de la morbi-mortalité dans cette maladie. Les essais menés avec l'ivabradine, premier inhibiteur sélectif des courants I_f des cellules pacemaker cardiaques, ont confirmé que la réduction exclusive de la FC avait des effets favorables dans l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus. Ces effets sont dus à la diminution des facteurs de risque liés à l'ischémie mais aussi à la réduction de la fibrose cardiaque et périvasculaire associée au remodelage ventriculaire. Si les mécanismes associés à la réduction de la FC par les bêta-bloquants et l'ivabradine sont en grande partie similaires, d'autres comme leur effet sur la contraction post-systolique les différencient radicalement. Pour ces raisons, la mise en œuvre de nouveaux essais cliniques est essentielle afin de savoir s'il faut les substituer l'un à l'autre ou au contraire les associer pour un traitement optimal de l'insuffisance cardiaque et du post-infarctus.

Abstract: Heart rate (HR) is an independent predicting factor of cardiovascular events in patients with advanced heart failure. Clinical trials conducted with beta-blockers have demonstrated that reduction of HR is a fundamental mechanism to explain the reduction of morbi-mortality in such a disease. Trials conducted with ivabradine, the first selective inhibitor of the I_f current in cardiac pacemaker cells, have also clearly confirmed that reduction of HR lead to powerfull and sustained favourable effects in patients with cardiac failure and post-infarcted myocardial diseases. These effects are not only due to the reduction of the risk factors associated with myocardial ischemia but also to the reduction of cardiac and perivascular fibrosis associated with the remodelling process at the ventricular level. Although the mechanisms associated with reduction of HR following administration of beta-blockers and ivabradine are to a large extent similar, others like their effects on post-systolic contraction are totally opposed. So, new clinical trials are necessary to know whether it is possible to substitute these drugs or conversely to associate them for an optimal therapeutic strategy in patients with advanced heart failure and post-infarcted myocardium.

Mots clés: bradycardie, remodelage, insuffisance cardiaque, post-infarctus, ivabradine.

Key words: bradycardia, remodeling, heart failure, post-infarction, ivabradine.

La fréquence cardiaque (FC) est un déterminant majeur de la balance entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde. Elle s'élève en même temps que le tonus sympathique lors d'une dysfonction contractile ventriculaire. Réduire la FC est donc le premier objectif à respecter dans toute stratégie thérapeutique destinée au traitement des insuffisances coronaire et cardiaque. La FC est par ailleurs un facteur de prédiction puissant et indépendant de la majorité des événements cardiovasculaires à la fois dans la population générale et chez les patients insuffisants cardiaques [1]. Chez les patients coronariens, Diaz et al. [2] ont très clairement démontré que les patients ayant une FC de repos supérieure ou égale à 83 batt/min, les risques de mortalité globale et de mortalité d'origine cardiovasculaire étaient significativement supérieurs à ceux des malades dont la FC était inférieure ou égale à 62 batt/min, et ceci indépendamment de tout autre facteur de risque associé.

1. Bêta-bloquants, bradycardie et insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque, nombre d'essais cliniques multicentriques (CIBIS, COMET, MERIT-HF, etc) [3, 4] ont montré que la réduction de la FC était un mécanisme fondamental pour expliquer la diminution de la morbi-mortalité des bêta-bloquants dans cette maladie. Dans le post-infarctus, il est démontré depuis longtemps que la réduction de la FC est étroitement associée à la réduction de mortalité après traitement par les bêta-bloquants [5]. Plus récemment, il a été démontré dans une méta-analyse réalisée à partir de 17 essais randomisés et multicentriques que la réduction de la FC de repos était proportionnelle à la réduction de la mortalité, qu'elle soit d'origine cardiaque ou non. Pour chaque réduction de 10 batt/min, les taux de mortalité étaient réduits respectivement de 22% (mortalité d'origine non cardiaque), 33% (mortalité d'origine cardiovasculaire) et 41% pour la mort subite [6]. Tackray et al. [7] ont montré que la neutralisation de l'effet bradycardisant des bêta-bloquants chez des malades dépendants d'un pacemaker avait des conséquences délétères sur la fonction ventriculaire gauche. Très récemment, Logeart et al. [8] ont montré dans un essai en cross-over que chez ce même type de malades, le fait de les stimuler à une FC basse (i.e., 55 batt/min) avait pour effet d'augmenter leur fraction d'éjection, de diminuer les taux de BNP, d'abaisser la pression pulmonaire systolique et la classe NYHA par rapport à une stimulation à FC significativement plus haute (i.e., 75 batt/min), démontrant ainsi que la FC avait par elle même un impact sur la fonction cardiaque et l'état clinique des malades insuffisants cardiaques.

S'il ne fait aucun doute que la réduction de la consommation en oxygène du myocarde associée à l'allongement de la perfusion coronaire en diastole sont des éléments majeurs d'un effet bénéfique des bêta-bloquants ou de certains antagonistes calciques (vérapamil et diltiazem), il faut y ajouter leur capacité à réduire la fibrose cardiaque, à atténuer la

dysfonction vasculaire endothéliale, à limiter la perte de la réserve de dilatation coronaire, à promouvoir l'angiogenèse et réduire les facteurs d'instabilité de la plaque d'athérome.

Toutefois, d'autres propriétés pharmacologiques que la seule réduction de la FC sont associées aux bêta-bloquants et pour certaines aux antagonistes calciques (réduction des résistances vasculaires périphériques, de la pression artérielle, du stress oxydant, etc) et ne permettent pas d'affirmer définitivement que leurs effets bénéfiques sur la morbi-mortalité cardiovasculaire sont uniquement liés à la seule réduction de la FC. Ainsi, il est clairement démontré que les effets inotropes et lusitropes négatifs des bêta-bloquants jouent un rôle délétère sur la sidération myocardique et la désynchronisation des parois ventriculaires qui accompagnent l'ischémie myocardique [9, 10].

2. Ivabradine, bradycardie et insuffisance cardiaque

La mise à disposition de l'ivabradine (Procoralan*), premier inhibiteur sélectif des courants I_f des cellules pacemaker atriales protégeant ainsi le myocarde par une réduction exclusive de la FC [11, 12] a permis de résoudre en grande partie ce problème. D'une part, la diminution de la consommation d'oxygène du myocarde et l'allongement de la perfusion diastolique coronaire sont confirmés comme étant des facteurs fondamentaux de l'effet cardioprotecteur associé à la seule réduction de la FC. D'autre part, l'ivabradine est totalement dépourvu d'effets inotropes et lusitropes négatifs ainsi que d'effets sur la pression artérielle. Par contre, l'effet hémodynamique le plus marquant de l'ivabradine est sans conteste sa capacité à préserver, voire à accroître le débit cardiaque tout en réduisant la FC. Cet effet de l'ivabradine sur le débit cardiaque est directement lié à sa capacité à augmenter le volume d'éjection systolique (figure 1). A l'opposé, du fait de leurs propriétés inotropes négatives, les bêta-bloquants administrés à doses équibradycardisantes à celles de l'ivabradine ont un effet radicalement opposé car ils diminuent le volume d'éjection systolique [13]. Cet effet sur le volume d'éjection systolique est observé non seulement sur cœur sain [13] mais aussi en insuffisance cardiaque chez l'animal [14], comme chez l'homme [15], non seulement après administration unique [13, 15] mais aussi chronique [14]. La diminution de compliance du ventricule gauche accompagnant une hypertrophie ventriculaire importante semble être à ce jour la seule limite à cet effet bénéfique de l'ivabradine comme observé dans un modèle de sténose aortique sévère chez le rat [16]. L'absence d'effet direct de l'ivabradine sur les vaisseaux sanguins explique aussi pourquoi on peut d'une part exclure toute participation du travail et de la charge du ventricule gauche dans l'augmentation du volume d'éjection systolique lors de l'administration d'ivabradine, et expliquer d'autre part l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche quand on l'administre sur une préparation de cœur isolé perfusé à pré- et post-charges imposées et fixes [17].

3. Ivabradine et remodelage ventriculaire

Si l'on peut admettre qu'un mécanisme de type « Starling » puisse jouer un rôle lors d'une administration aiguë d'ivabradine, il est aussi bien démontré qu'un puissant effet de remodelage ventriculaire accompagne la réduction chronique de la FC lors de son administration sur plusieurs mois. Ainsi, dans un modèle d'insuffisance cardiaque par ligature définitive d'une artère coronaire chez le rat, Mulder et al. [14] ont montré que la réduction de la dilatation du ventricule gauche et l'amélioration dose-dépendante de la fraction d'éjection induites par l'administration répétée d'ivabradine étaient associées à une diminution significative du collagène et à l'augmentation de la densité des capillaires du ventricule gauche après 3 mois de traitement. Ces modifications structurales du ventricule gauche persistaient à l'arrêt du traitement au même titre que le maintien du débit cardiaque. Le tonus sympathique de ces rats était aussi diminué comme en atteste une réduction de 15% de la noradrénaline plasmatique. Sur un modèle expérimental assez semblable, Milliez et al. [18] ont également pu associer à cette réduction sélective de la FC une réduction de la fibrose et des troubles du rythme cardiaque.

Il faut insister sur le fait qu'une réduction sélective et soutenue de la FC dans un modèle d'insuffisance cardiaque par ligature d'une artère coronaire est clairement associée à la prévention de la raréfaction des vaisseaux coronaires et au maintien d'une réserve de vasodilatation, elle même liée à la diminution du collagène périvasculaire [19]. Il est aussi prouvé que cette réduction de la fibrose cardiaque et périvasculaire post-infarctus induite par l'administration chronique d'ivabradine est liée, pour l'essentiel, à l'atténuation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone [18, 19].

Pour le moment ces observations sont encore du seul ressort de la pharmacologie pré-clinique comme par exemple la prévention quasi totale par l'ivabradine de la dysfonction endothéliale des artères cérébrales et rénales dans plusieurs modèles animaux d'athérosclérose [20]. Il est aussi bien démontré que l'administration répétée d'ivabradine chez la souris réduit les lésions d'athérosclérose et limite la perte de la vasodilatation endothélium-dépendante associée à cette maladie en réduisant le stress oxydant lié à la production d'espèces réactives de l'oxygène [20, 21]. Enfin, en réduisant la FC sans altérer la contractilité du myocarde, l'ivabradine augmente le seuil de fibrillation ventriculaire dans un modèle d'ischémie myocardique aiguë chez le porc [22]

4. Ivabradine, bradycardie et contraction post-systolique

En marge du maintien du débit cardiaque et des effets favorables de la réduction de la FC sur le remodelage myocardique post-infarctus, il est de plus en plus probable que la

bradycardie sélective induite par l'ivabradine contribue pour une large part à la resynchronisation de la contraction régionale des parois cardiaques lors de la systole, ou « contraction post-systolique ». La contraction post-systolique est la part de la contraction cardiaque qui survient après la fermeture de la valve aortique (figure 2). Elle est présente dans environ un tiers des segments myocardiques chez le sujet sain, surtout dans la paroi postérieure. C'est un mouvement paradoxal de la paroi myocardique qui est strictement inefficace sur le plan hémodynamique car il ne peut pas participer à l'éjection du sang dans l'aorte puisque la valve aortique est alors fermée. Cette contraction retardée des parois myocardiques est aussi synonyme sur le plan métabolique d'un « gaspillage » d'oxygène puisque inefficace sur le plan fonctionnel. Son mécanisme est encore discuté : il pourrait s'agir d'une contraction active retardée ou d'un retour élastique de l'étirement myocardique [23]. Sa présence est un marqueur d'asynchronie du territoire considéré et c'est un frein à la relaxation car plus la contraction persiste après la fermeture de la valve aortique, plus la relaxation est lente. Dans l'ischémie et la sidération myocardiques où la contraction post-systolique est très augmentée, elle en devient même une entrave au remplissage ventriculaire. Si la présence de ce mouvement paradoxal a été proposée comme signe de « viabilité » du myocarde au cours de l'ischémie et donc comme un facteur prédictif de la récupération post-infarctus du ventricule gauche, cette idée reste aujourd'hui encore très discutée du fait de son manque de spécificité [23]. Chez l'insuffisant cardiaque, la contraction post-systolique est logiquement augmentée puisque c'est un marqueur d'asynchronie du ventricule gauche et sa réduction par resynchronisation électrique est corrélée à une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Utilisant un modèle de sidération myocardique chez le chien éveillé, Lucats et al. [24] ont montré qu'en plus de l'amélioration de la fonction systolique de la région sidérée, l'ivabradine réduisait l'épaississement post-systolique en redistribuant en quelque sorte l'épaississement pariétal de la diastole vers la systole, soit au final une conversion d'un épaississement inefficace en une contraction efficace sur le plan éjectionnel (figure 3). Cette conversion participe en effet à l'amélioration de la fonction systolique et épargne en quelque sorte la diastole d'un épaississement paradoxal délétère. Cet effet de l'ivabradine est strictement lié à la réduction de la fréquence cardiaque car il est aboli par l'entraînement électro-systolique auriculaire [24]. Par extension, cette propriété de l'ivabradine pourrait même constituer un mode de « resynchronisation pharmacologique » chez l'insuffisant cardiaque.

A l'inverse, et pour un même ralentissement de la FC, un bêta-bloquant comme l'aténolol diminue non seulement l'épaississement pariétal global lors de la systole du fait de son action inotrope négative mais ne change pas la distribution de cet épaississement entre la systole et la diastole (figure 3). Cette incapacité du bêta-bloquant à réduire la contraction post-systolique du myocarde sidéré comme il peut l'être au décours d'un épisode de post-

infarctus ou après dilatation coronaire est directement liée à ses effets inotrope et surtout lusitrope négatifs car elle persiste, et même s'aggrave, lorsqu'on annule la réduction de la FC de l'aténolol par un entraînement électro-systolique auriculaire [24].

5. Conclusion

Ces différences importantes dans le spectre d'action pharmacologique de l'ivabradine et des bêta-bloquants doivent donc être confirmées sur des critères durs de morbi-mortalité. La confrontation des résultats issus des essais de morbi-mortalité menés avec les bêta-bloquants et l'ivabradine (essai BEAUTIFUL chez des patients coronariens avec dysfonction ventriculaire et surtout l'essai SHIFT chez des patients insuffisants cardiaques) permettra de répondre à ces questions fondamentales. Ces réponses permettront également d'optimiser la stratégie thérapeutique du traitement de ces malades dont le nombre ne cesse d'augmenter, soit en substituant l'un à l'autre ou au contraire en les associant pour un meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque et du post-infarctus.

Références Bibliographiques

- [1] Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ *et al.* Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951-1958.
- [2] Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, *et al.* Long-term prognostic of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary heart disease. *Eur Heart J* 2005: 967-974.
- [3] Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, *et al.* Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker use on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 2259-2268.
- [4] Lechat P, Hulot JS, Escolano S, *et al.* Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-1433.
- [5] Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F
- [6] 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: 3012-3017.
- [7] Thackray SDR, Ghosh JM, Wright GA., *et al.* The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with β -blockers. *Am Heart J* 2006; 152: 713.e9-713.e13
- [8] Logeart D, Gueffet JP, Rouzet F, *et al.* Heart rate per se impacts cardiac function in patients with systolic heart failure and pacing: a pilot study. *Eur J Heart Failure* 2009; 11: 53-57.
- [9] Monnet X, Colin P, Ghaleh B *et al.* Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J* 2004; 25: 579-586.
- [10] Lucats L, Ghaleh B, Monnet, X *et al.* Conversion of post-systolic wall thickening into ejectional thickening by selective heart rate reduction during myocardial stunning. *Eur Heart J* 2007; 28: 872-879.
- [11] Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N *et al.* Procoralan, a new selective If current inhibitor. *Eur Heart J* 2003; 5: G26-G35
- [12] Berdeaux A. Preclinical results with If current inhibition by ivabradine. *Drugs* 2007; 67 Suppl.2: 25-33.
- [13] Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, *et al.* Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-66

- [14] Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, *et al.* Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-9
- [15] De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, *et al.*, Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Failure* 2008; 10: 550-555.
- [16] Ciobotaru V, Heimbürger M, Louedec L, *et al.* Effect of long-term heart rate reduction by If current inhibition on pressure overload-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 43-49.
- [17] Mulder P, Thuillez C. Heart rate slowing for myocardial dysfunction/heart failure: rationale and preclinical studies. In Camm J, Tandera M, editors. Heart rate slowing by If current inhibition. *Ad Cardiol*, vol. 43. Basel: Karger, 2006: 97-105.
- [18] Milliez P, MS, Nehme J, *et al.* Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodelling in severe chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, doi:10.1152/ajpheart.00591.2008
- [19] Dedkov EI, Zheng W, Christensen LP, *et al.* Preservation of coronary reserve by ivabradine-induced reduction in heart rate in infarcted rats is associated with decrease in perivascular collagen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 293: H590-8.
- [20] Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, *et al.* Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol* 2008;154(4):749-57.
- [21] Custadis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, *et al.* Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-2387.
- [22] Vaillant F, Timour Q, Descotes J, *et al.*, Ivabradine induces an increase in ventricular fibrillation threshold during acute myocardial ischemia: an experimental study. *J Cardiovasc. Pharmacol* 2008; 52: 548-554.
- [23] Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, *et al.* Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium *Circulation* 2000 ; 101 : 1390-1395.
- [24] Lucats L, Ghaleh B, Monnet X, *et al.* Conversion of post-systolic wall thickening into ejectional thickening by selective heart rate reduction during myocardial stunning. *Eur Heart J* 2007; 28: 872-879.

Légende des figures

Figure 1: Evolution comparative de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique chez le chien éveillé à l'exercice après administration randomisée d'un placebo (chlorure de sodium à 0.9%), d'ivabradine et de propranolol; ces deux substances étant administrées par voie intraveineuse à doses équi-bradycardisantes. Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation par rapport à la valeur de repos correspondante (d'après [13])

Figure 2: Répartition de l'épaississement systolique et postsystolique par rapport à l'épaississement total lors de la contraction de la paroi du ventricule gauche chez un chien éveillé (enregistrement par sonomicrométrie chez le chien éveillé) (d'après [24]).

Figure 3: Répartition respective des épaisissements systoliques et postsystoliques lors de la contraction de la paroi ventriculaire gauche chez un chien éveillé après administration randomisée d'un placebo (chlorure de sodium à 0.9%), d'ivabradine et de l'aténolol; ces deux substances étant administrées par voie intraveineuse à doses équi-bradycardisantes (1 mg/kg). (enregistrement obtenu par sonomicrométrie) (d'après [24]).

FIGURE 1

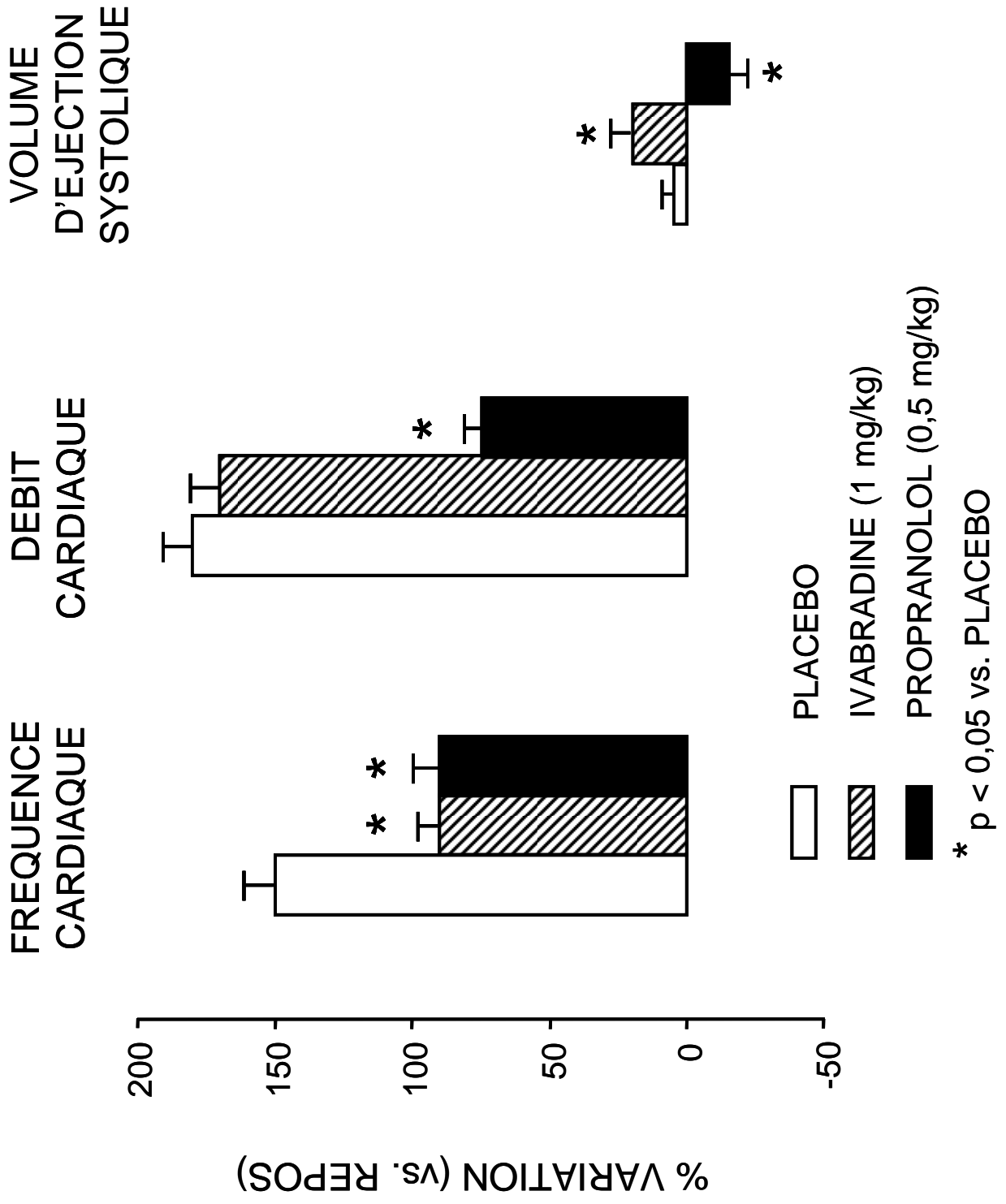


FIGURE 2

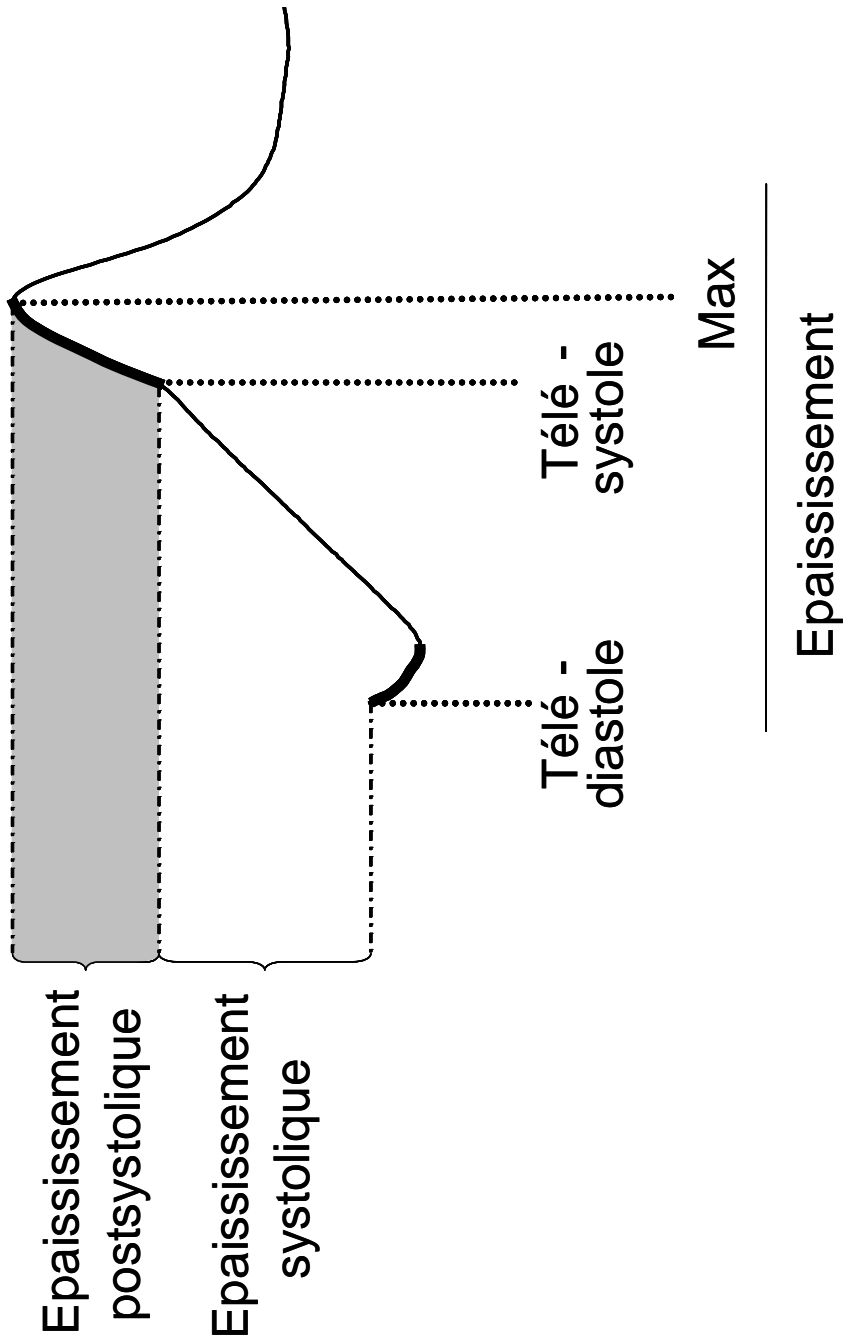
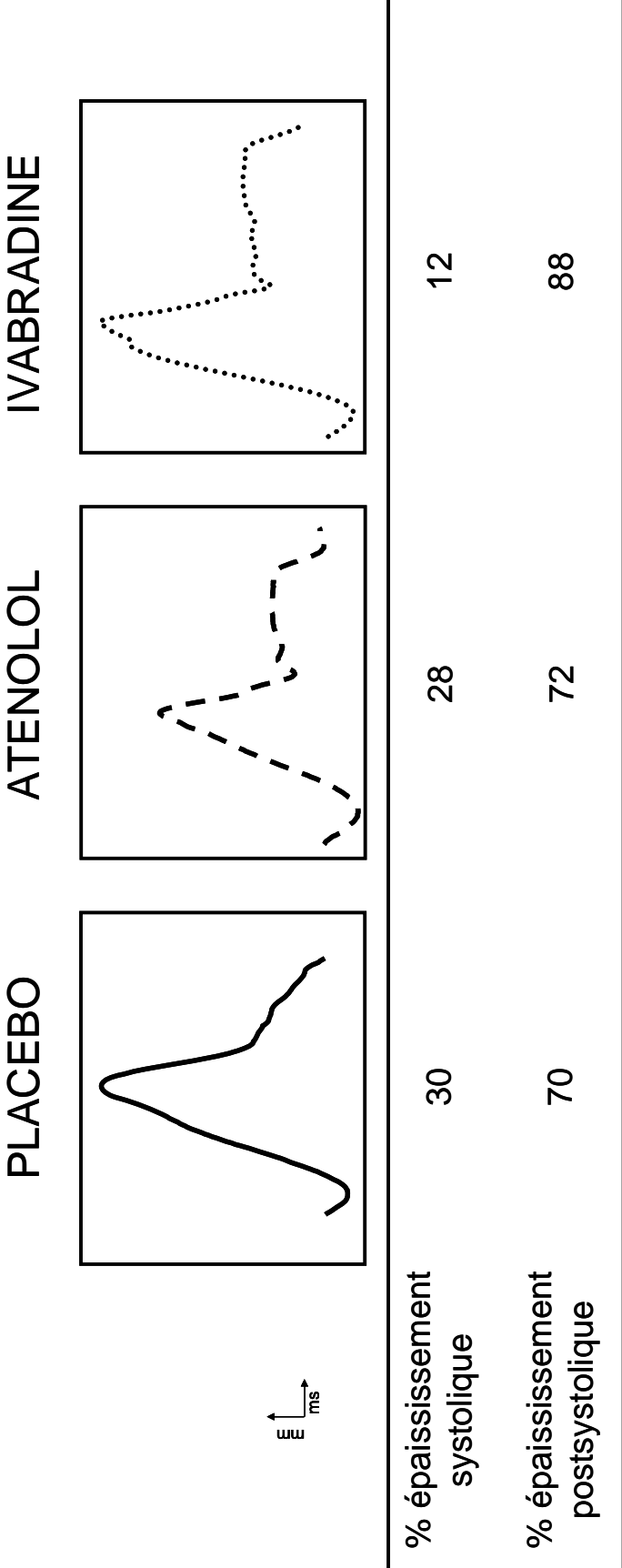


FIGURE 3



E ↑
ms →