

L'ivabradine (Procoralan®) est indiquée en *deuxième intention* comme *traitement symptomatique* de l'angor chronique stable chez le patient coronarien en *rythme sinusal, intolérant ou contre-indiqué aux bêtabloquants* (indication remboursée à 65 %), ou en association aux β -bloquants si la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 battements/mn malgré une dose optimale de β -bloquants (indication non remboursée). Depuis son AMM en octobre 2005, 2 études de morbi-mortalité ont été publiées : BEAUTIFUL en 2008 [1] et SHIFT en 2010 [2]. Cette revue est une mise en point sur l'ivabradine à la lumière des principaux essais thérapeutiques. Elle resitue sa place dans l'arsenal thérapeutique, envisage ses perspectives de développement et rappelle ses règles de prescription et de surveillance.

Ivabradine : un traitement symptomatique de l'angor stable

Une nouvelle arme thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque systolique ?

Mécanisme d'action

L'ivabradine est le seul représentant des inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant pacemaker If qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée du nœud sinusal (*figures 1 et 2*). Ses effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans modification des temps de conduction intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire, intra-ventriculaire ni sur la repolarisation ventriculaire. Elle n'influence pas la contractilité myocardique ni le niveau de pression artérielle. Son effet anti-ischémique repose uniquement sur son action chronotrope négative :

- baisse des besoins en oxygène par la diminution de la fréquence cardiaque ;
- augmentation des apports en oxygène par l'allongement de la diastole durant laquelle se fait la perfusion coronarienne.

Résultats des principaux essais cliniques

Données d'efficacité

L'efficacité anti-angineuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été analysée dans quatre études randomisées en double aveugle : deux *versus* placebo, une *versus* aténolol [3] et une *versus* amlodipine [4]. Les patients inclus avaient en moyenne 60 ans, 85 % étaient des hommes, 60 % bénéficiaient d'un traitement antérieur par β -bloquants. Ces études avaient des caractéristiques communes en termes de :

- Critères d'inclusion : hommes et femmes de 18 à 75 ans avec un angor d'effort stable depuis au moins 3 mois.
- Critères de jugement : critères ergométriques sur bicyclette ou tapis roulant comme le délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm,

Laurence Perez
Béatrice Bouhanick
Jacques Amar
Bernard Chamontin
Service de
Thérapeutique,
Médecine Interne
et HTA, CHU Rangueil,
Toulouse

Mots clés : angor,
insuffisance
cardiaque

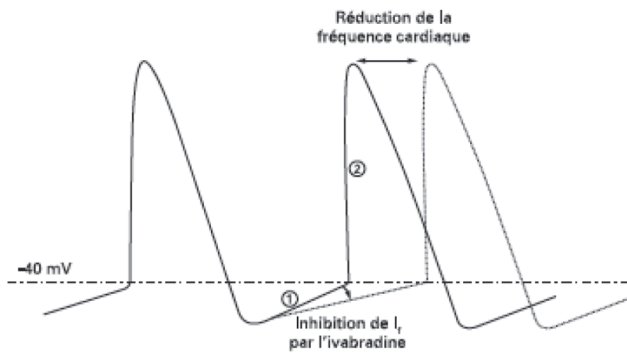


Figure 1. En abaissant la pente de dépolarisation diastolique spontanée, l'ivabradine augmente le délai nécessaire pour atteindre le seuil déclenchant un potentiel d'action.

1 : pente de dépolarisation diastolique spontanée, 2 : potentiel d'action

La pente de la phase de dépolarisation diastolique est déterminée par plusieurs courants ioniques, dont l'un des principaux est le courant sodium/potassium appelé If.

le délai d'apparition de l'angor limitant ou encore le temps d'apparition de la douleur angineuse.

– Durée des études : entre 2 semaines et 4 mois.

Ces études ont montré :

– une efficacité anti-angineuse et anti-ischémique de l'ivabradine *versus* placebo aux doses de 5 et surtout de 10 mg \times 2/jour (Borer JS, *Circulation*, 2003) ;

– une non-infériorité de l'ivabradine 7,5 et 10 mg \times 2/jour *versus* aténolol 100 mg/jour, sans différence statistiquement significative entre les 2 posologies d'ivabradine [3] ;

– une non-infériorité de l'ivabradine 7,5 et 10 mg \times 2/jour *versus* amlodipine 10 mg/jour, sans différence statistiquement significative entre les 2 posologies d'ivabradine [4] ;

– l'absence de bénéfice supplémentaire de l'ivabradine 5 ou 7,5 mg \times 2/jour chez des patients déjà traités par amlodipine seule 10 mg/jour ;

– une tolérance satisfaisante de l'ivabradine.

Aucune étude comparative n'est disponible avec les inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem ou vérapamil). Aucune étude n'a inclus spécifiquement des patients contre-indiqués ou intolérants aux β -bloquants.

Au vu de ces études, l'ivabradine est un *traitement symptomatique et préventif des crises angineuses*. Or des alternatives thérapeutiques existent comme les β -bloquants ou les inhibiteurs calciques, avec un plus fort niveau de preuve. La commission de transparence de 2006 a donc conclu à une ASMR de niveau III. La population cible de l'ivabradine a été évaluée entre 26 000 et 60 000 patients. Il s'agit de coronariens avec un angor chronique stable, en rythme sinusal, contre-indiqués ou intolérants aux β -bloquants et ayant une fraction d'éjection ventriculaire (FEV) < 45 % asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants [5]. La commission de transparence souhaitait cependant être tenue informée des résultats des études de morbi-mortalité en cours.

Études de morbi-mortalité

L'étude BEAUTIFUL [1] s'est intéressée aux patients coronariens, insuffisants cardiaques stables depuis au moins 3 mois. Cette étude de supériorité, *versus* placebo, a évalué l'intérêt de rajouter au traitement de référence de

l'insuffisance cardiaque, de l'ivabradine, sur la réduction de la mortalité cardiovasculaire, des hospitalisations pour infarctus du myocarde (IDM) ou pour insuffisance cardiaque (critère primaire composite). Elle a inclus 10 917 patients avec un suivi médian de 2 ans. Ils étaient âgés en moyenne de 65 ans, 83 % étaient des hommes, plus d'1/3 étaient diabétiques, 88 % avaient un antécédent d'IDM. La fraction d'éjection ventriculaire moyenne était de 32 %, 58 % étaient en NYHA II et 27 % en NYHA III. 87 % recevaient un β -bloquant, 90 % un bloqueur du système rénine-angiotensine, 29 % un anti-aldostérone. La posologie moyenne de l'ivabradine était de 6,18 mg \times 2/jour.

– **L'étude est négative sur le critère principal.**

– Une étude en *sous-groupe* préalablement spécifiée s'est intéressée aux patients dont la fréquence cardiaque était supérieure à 70 battements/mn à l'inclusion. Dans ce sous-groupe, il a été montré une **réduction significative pour 2 critères secondaires** : hospitalisations pour IDM fatals ou non (RR = 0,64 ; 0,49-0,84 ; p = 0,001) et revascularisations coronariennes (RR = 0,70 ; 0,52-0,93 ; p = 0,016). Cette étude ne permet donc pas de conclure sur l'intérêt de l'ivabradine dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans ce type de population. Le profil de tolérance de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque systolique stabilisée et en association aux β -bloquants a été satisfaisant.

SHIFT [2] est aussi une étude de supériorité *versus* placebo, menée chez l'insuffisant cardiaque stable depuis au moins 1 mois, hospitalisé pour décompensation cardiaque dans l'année précédente. Il s'agissait une nouvelle fois d'évaluer l'intérêt de rajouter au traitement de référence de l'insuffisance cardiaque de l'ivabradine, sur la réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère primaire composite). Elle a inclus 6 558 patients insuffisants cardiaques « tout venants » avec un suivi médian de 2 ans. Ils étaient âgés en moyenne de 60 ans, 76 % étaient des hommes. Dans 68 % des cas, l'insuffisance cardiaque était d'origine ischémique (cardiopathies congénitales et valvulaires exclues). La fraction d'éjection ventriculaire moyenne était de 29 %, 49 % étaient en NYHA II et 50 % en NYHA III. 89 % recevaient un β -bloquant, 79 % un IEC, 14 % un ARA2, 61 % un anti-aldostérone. La posologie moyenne de l'ivabradine était de 6,5 mg \times 2/jour.

– **L'étude est positive sur le critère principal** (RR = 0,82 ; 0,75 – 0,90 ; p < 0,0001) mais ce résultat ne repose *que sur la réduction des premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque* (RR = 0,74 ; 0,66-0,83), p < 0,0001).

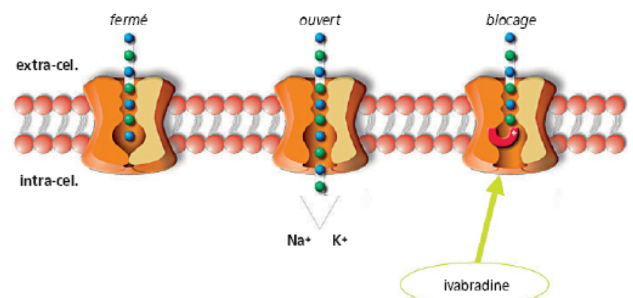
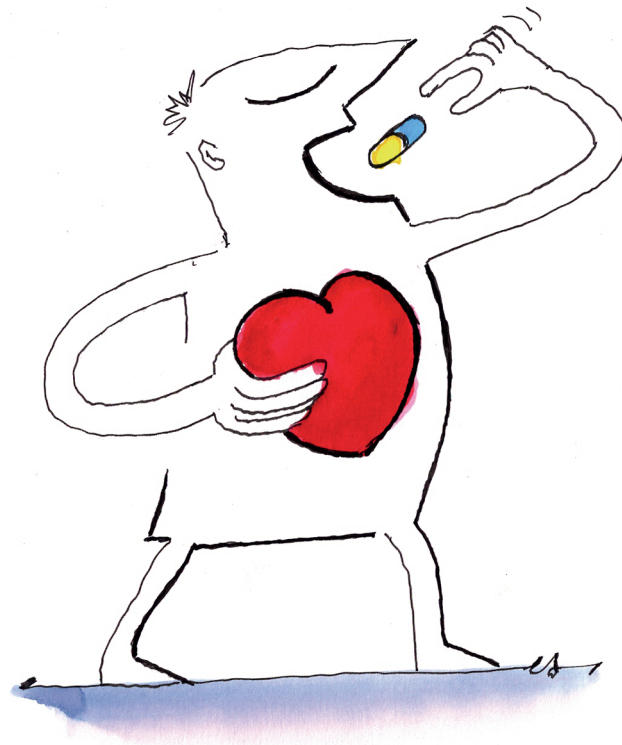


Figure 2. L'ivabradine inhibe sélectivement et spécifiquement le courant entrant If.



– Une étude en *sous-groupe* montre que les patients avec une fréquence cardiaque ≥ 77 bpm à l'inclusion tirent un meilleur bénéfice de l'ivabradine. Il y a eu significativement plus d'effets secondaires dans le groupe placebo que dans le groupe ivabradine (3 847 *versus* 3 388, $p = 0,025$).

Une étude ancillaire de SHIFT [6] a subdivisé en quintiles la fréquence cardiaque à l'inclusion pour le groupe placebo et à J28 pour le groupe ivabradine. L'analyse a porté sur le même critère primaire (réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque) en fonction de chaque quintile de fréquence cardiaque. Dans le groupe placebo, les 682 patients du quintile le plus élevé (≥ 87 bpm) ont deux fois plus de risque de présenter le critère primaire par rapport aux 461 patients dont le rythme est compris entre 70 et 72 bpm (RR = 2,34 ; 1,84-2,98 ; $p < 0,0001$). Dans le groupe ivabradine, le risque relatif est d'autant plus faible que la

fréquence cardiaque à J28 est basse. Les patients dont la fréquence cardiaque à l'inclusion est la plus élevée tirent le meilleur bénéfice de l'ivabradine, parallèlement à une réduction plus importante de la fréquence cardiaque. Après ajustement pour la baisse de la fréquence cardiaque, l'effet de l'ivabradine n'est plus significatif (RR = 0,95 ; 0,85-1,06 ; $p = 0,352$), ce qui sous-entend que le bénéfice clinique du traitement est lié à la réduction de la fréquence cardiaque.

Ces nouvelles données ouvrent des perspectives cliniques qui seront discutées dans le paragraphe suivant, *dans l'attente de recommandations officielles*.

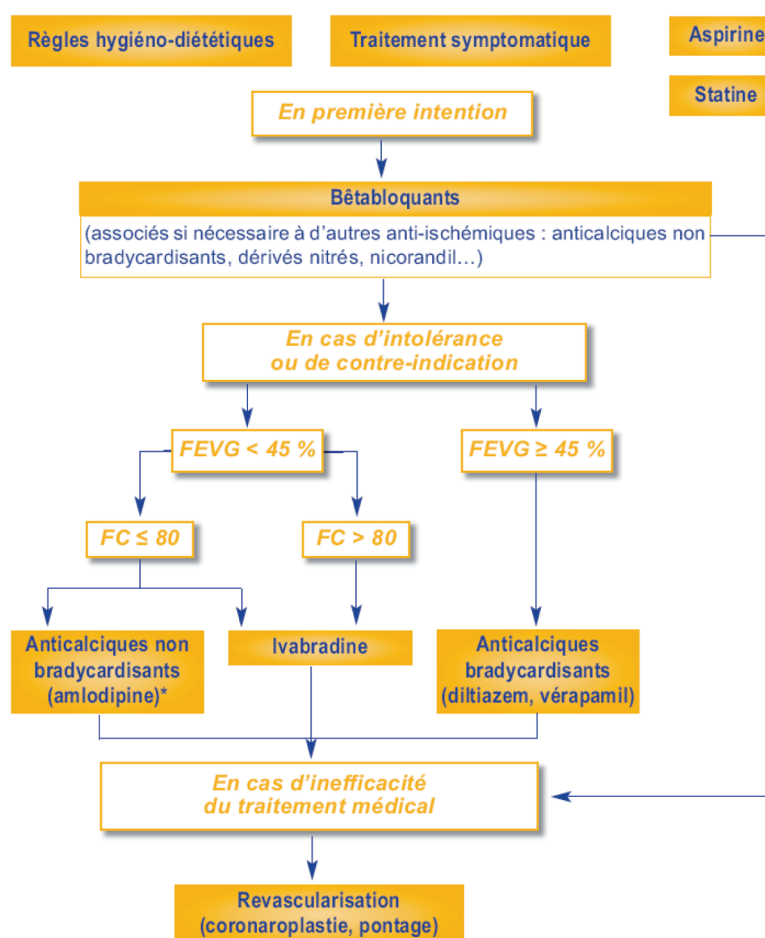
Une autre donnée d'ordre physiopathologique semble se confirmer : la fréquence cardiaque est un facteur de risque dans l'insuffisance cardiaque.

Tableau 1. Prix et Comparaisons.

Médicament	Coût du traitement journalier*	Taux de remboursement
Procoralan[®] (5 ou 7,5 mg d'ivabradine)	2,28 €	65 %
Amlor[®] (5 ou 10 mg d'amlodipine)	0,46 € pour la boîte de 30 0,42 € pour la boîte de 90	65 %
Isoptine[®] LP (240 mg de vérapamil)	0,29 à 0,44 € pour la boîte de 30 0,26 à 0,38 € pour la boîte de 90	65 %
Bi-Tildiem[®] LP (90 ou 120 mg de diltiazem)	0,79 € pour la boîte de LP 90 0,87 € pour la boîte de LP 120	65 %

* À la posologie habituelle.

Tableau 2. Stratégie de prise en charge d'un angor stable ne relevant pas d'une revascularisation de première intention – Recommandations HAS Juillet 2007 [7].



* Si la FC augmente sous amlodipine, il est justifié de remplacer ce médicament par l'ivabradine.
FC = fréquence cardiaque. FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Place actuelle de l'ivabradine et perspectives

Indications actuelles

À ce jour, l'ivabradine est indiquée dans le *traitement symptomatique de l'angor chronique stable* chez le patient coronarien en *rythme sinusal* :

- en cas d'intolérance ou de contre-indication aux β -bloquants (indication remboursée à 65 %) ;
- ou en association aux β -bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de β -bloquants et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm (indication non remboursée).

Perspectives de développement

D'après les résultats de l'étude SHIFT [2], l'ivabradine diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque systolique *stable*. Son efficacité semble directement liée à son effet chronotrope négatif. Son association avec les autres traitements de l'insuffisance cardiaque, dont les β -bloquants, n'a pas posé de problème

particulier. Aussi, l'ivabradine pourrait apparaître dans les prochaines recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Son bénéfice étant directement proportionnel à l'amplitude de réduction de la fréquence cardiaque, elle sera d'autant plus efficace que les patients sont tachycardes stables. La tachycardie de l'insuffisant cardiaque est un marqueur de morbi-mortalité [8]. L'ivabradine pourrait alors être indiquée pour les stades NYHA II et III, sous réserve d'une évaluation positive des autorités de santé.

Prescription et surveillance

L'action chronotrope négative de l'ivabradine est dose-dépendante, sans effet-rebond à l'arrêt du traitement contrairement aux β -bloquants. Il n'a pas été observé d'échappement thérapeutique lors de l'utilisation prolongée d'ivabradine.

La réduction de la fréquence cardiaque est proportionnelle à la fréquence cardiaque de départ. Elle est d'environ 10 à 15 bpm au repos et à l'effort.

La posologie initiale recommandée est de 5 mg \times 2/jour. Après 3 à 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg \times 2/jour, en fonction de la réponse

thérapeutique. Si durant le traitement la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie (sensations vertigineuses, fatigue, hypotension...), la dose doit être diminuée et une posologie de 2,5 mg × 2/jour peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

Chez les plus de 75 ans, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg × 2/jour) avant de l'augmenter si nécessaire.

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire pour une clairance de créatinine supérieure à 15 mL/min.

Les comprimés sont administrés en deux prises quotidiennes, le matin et le soir, au cours des repas pour limiter la variabilité intra-individuelle.

Principales contre-indications

- Fréquence cardiaque de repos < à 60 bpm avant le traitement.
- Instabilité hémodynamique, infarctus aigu du myocarde, angor instable.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré.
- L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4. Elle ne doit pas être prescrite avec des inhibiteurs puissants de ce cytochrome P450 au risque de majorer la bradycardie : antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine, josamycine, télithromycine), inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir), jus de pamplemousse...
- Femme enceinte : des effets tératogènes ont été mis en évidence lors d'études précliniques.
- Femme allaitante : l'ivabradine est excrétée dans le lait maternel.

Précautions d'emploi

L'utilisation concomitante d'ivabradine et d'inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem ou vérapamil) n'est pas recommandée.

La prescription d'ivabradine doit être évitée en cas de QT long congénital ou chez des patients déjà traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT.

Dans des études de phase III, l'association d'ivabradine avec d'autres classes thérapeutiques n'a pas donné lieu à des problèmes de sécurité d'emploi : IEC, ARA2, diurétiques, dérivés nitrés, statines, fibrates, IPP, antidiabétiques oraux, anti-agrégants plaquettaires.

Surveillance

Il est important de surveiller la fréquence cardiaque d'un patient sous ivabradine, avec un objectif cible au repos < 60 bpm mais > 50 bpm, en l'absence de symptomatologie suspecte.

Principaux effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$, < 1/10) sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du produit :

- Cardiaques : **bradycardie** (3,3 % des patients surtout les 2-3 premiers mois, 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère ≤ 40 bpm), BAV du 1^{er} degré, extrasystoles ventriculaires. Cela nécessite d'adapter la posologie en fonction de la réponse clinique.
- Oculaires : l'ivabradine peut interagir avec le courant rétinien *I_h* qui s'apparente au courant cardiaque *I_f*. Cela se traduit par des **phosphènes**, habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Ils apparaissent en général dans les 2 premiers mois de traitement puis disparaissent le plus souvent spontanément ou à l'arrêt du traitement. Ils sont rapportés par 14,5 % des patients. Moins de 1 % ont dû interrompre le traitement. Il faut être *vigilant en cas de conduite nocturne*. *Le recul est encore limité et les effets ophtalmologiques à long terme ne sont pas connus*.

Plan de gestion de risque

Le plan de gestion de risque de l'ivabradine [9] comprend plusieurs études de sécurité d'emploi, en plus de la pharmacovigilance classique :

- une étude de suivi à long terme : extension à 7 ans de plusieurs études du plan de développement clinique ;
- une étude de sécurité visant à documenter l'absence de toxicité rétinienne à 3 ans ;
- une enquête européenne de prescription dans la pratique courante, notamment en France.
- 2 études de sécurité cardiaque chez des populations à haut risque. Il s'agit des études BEAUTIFUL [1] et SHIFT [2] présentées ci-dessus.

Références :

1. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R ; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
2. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L ; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
3. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K ; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529-36.
4. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. 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(3):393-405.
5. HAS – Commission de la Transparence – Avis du 29 Novembre 2006. www.has-sante.fr
6. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L ; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT) : the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):886-94.
7. HAS. Fiche de bon usage de l'ivabradine – Juillet 2007. www.has-sante.fr
8. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
9. AFSSAPS. Plan de gestion de risque de l'ivabradine. www.afssaps.fr

Conflicts d'intérêts : LP a reçu des honoraires du laboratoire Servier sans rapport avec le sujet traité. JA a reçu des honoraires pour des conférences et sa participation à des congrès a été prise en charge. BC est intervenu dans une conférence organisée par Servier Médical sans rémunération. BB a reçu un soutien logistique pour assister à un congrès Servier.

NDLR. Nous ne publions pas dans ce numéro de nouveau tableau d'évaluation de l'ivabradine, tel que nous le proposons dans le numéro de septembre 2007 à la fin de l'article de P. Le Corvoisier et O. Montagne (L'ivabradine, inhibiteur du courant If. Une nouvelle classe d'anti-angineux, pour quels patients ? *Médecine*. 2007;3:298-301).

Les remarques faites dans ce tableau restent d'actualité. La place de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque systolique stable est une perspective nouvelle dont l'avenir seul dira l'intérêt (cf. la lecture critique de l'étude SHIFT par Patrick Nony, utilisant les 8 questions développées précédemment entre mars 2007 et janvier 2008, dans ce même numéro de *Médecine*, p. 443).

En résumé : l'ivabradine en 2010

- ▶ L'ivabradine est le seul représentant des inhibiteurs sélectifs et spécifiques du courant pacemaker *If*. Son effet est purement chronotrope négatif.
- ▶ Suite à des études cliniques d'efficacité anti-angineuse sur des paramètres ergométriques, il est indiqué en deuxième intention comme **traitement symptomatique de l'angor chronique stable** chez le patient coronarien en *rythme sinusal*, *intolérant ou contre-indiqué aux β -bloquants* (indication remboursée à 65 %), *ou en association aux bêtabloquants si la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm* malgré une dose optimale de bêtabloquants (indication non remboursée).
- ▶ L'étude SHIFT publiée en 2010 [2] montre que l'ivabradine diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans **l'insuffisance cardiaque systolique stable**. Il est donc possible que l'ivabradine rentre dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque pour un stade NYHA à définir (II ? III ?), sous réserve d'une évaluation positive des autorités de santé. D'ici là, le rôle de la pharmacovigilance reste essentiel.

Ivabradine and systolic heart failure

Abstract: Ivabradine is indicated as second-line treatment of symptomatic chronic stable angina. Since October 2005, two studies of morbidity and mortality have been published: BEAUTIFUL in 2008 and SHIFT in 2010. This is a formal review of ivabradine in light of major clinical trials. The review reminds its place in therapeutic arsenal, considers its growth prospects and recalls its rules for prescribing and monitoring.

Key words: angina pectoris, heart failure