



**HAL**  
open science

## Fréquence cardiaque et maladie coronaire stable : physiopathologie et traitements en 2014

François Perera

► **To cite this version:**

François Perera. Fréquence cardiaque et maladie coronaire stable : physiopathologie et traitements en 2014. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01770687

**HAL Id: hal-01770687**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770687v1>**

Submitted on 29 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juillet 2014, sur un sujet dédié à :

Fréquence cardiaque et maladie coronaire stable :  
physiopathologie et traitements en 2014

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par François PERERA

né le 7 janvier 1986 à Saint-Dizier (52)

**Membres du Jury**

Présidente et co-directrice de thèse :	Mme Kedzierewicz F.	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Nancy
Co-directeur de thèse :	M Gaertner R.	Docteur ès Sciences
Juges :	Mme Patret M.A.	Docteur en Pharmacie
	Mme Badia M.	Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

**Responsable de la filière Officine :**

**Responsables de la filière Industrie :**

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

### **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

### **Faculté de Pharmacie**

### **Présentation**

<b>ENSEIGNANTS</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI <sup>3</sup>	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND <sup>3</sup>	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

## **Faculté de Pharmacie**

## **Présentation**

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

## **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD

11      Anglais

<sup>3</sup> *En attente de nomination*

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

32 : *Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

**A ma Présidente de jury et co-directrice de thèse, Madame Francine Kedzierewicz,  
Vice-Doyen de la faculté de pharmacie de Nancy,  
Maitre de Conférences**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence et la codirection de cette thèse.  
Pour votre enseignement à la faculté, et les connaissances que vous m'avez permis  
d'acquérir.  
Je vous témoigne mon plus profond respect et toute ma reconnaissance.

**A mon co-directeur de thèse, Monsieur Roger Gaertner,  
Docteur ès Sciences,  
Chef de projet Procoralan, Laboratoires Servier**

Pour avoir accepté de codiriger cette thèse.  
Pour tes conseils, ton écoute, ta disponibilité et ta patience, je tiens à t'adresser mes plus  
sincères remerciements.

**A mes Juges, Madame Marie-Agnès Patret et Madame Mélanie Badia,  
Docteurs en Pharmacie**

Pour m'avoir fait le plaisir d'accepter de participer à mon jury de thèse, soyez assurées de  
ma plus profonde reconnaissance.

**A mes parents,**

Merci pour votre soutien et vos conseils tout au long de ces années.  
Vous avez toujours fait le maximum pour moi et c'est grâce à vous si j'en suis là.  
De tout mon cœur, merci pour tout.

**A ma sœur Léa,**

Merci pour ton écoute et nos moments de complicité.  
Je te souhaite beaucoup de bonheur.

**A mes grands-parents, Andrée et Jean**

Merci pour votre soutien dès les premières années de ma scolarité. Merci pour tout ce que  
vous m'avez apporté.

**A mes grands-parents, Marie et Fabio**

Qui sont partis trop tôt... J'aurais aimé vous avoir à ma thèse.

**A Anne-Laure**

Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour tous ces moments passés  
et à venir, pour ton soutien dans les moments difficiles. Je suis heureux à tes côtés.  
Avec tout mon amour.

**A mes beaux-parents**

Pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux.

**A toute ma famille.**

### **A mes amis**

A Mélanie, Anne, Marie-Hélène, Alix, pour tous ces moments inoubliables et ces fous rires.  
Merci les filles !!!

A Alex (papa) et Cécile (maman), pour tous ces moments partagés et à venir.

A toute mon assoc' année 2007-2008 qui m'a permis de vivre des moments incroyables.  
Vous étiez une super équipe ! Spéciale dédicace à Ben et Thomas.

A toutes les autres personnes qui comptent, Macha, Laura, Aymeric, Jacquot, Bertrand et Marie-Emilie, Jean-Baptiste, Rémy, Bastou, Marion, Elise, Lolo, Mathieu, Jen, Edouard, Geoffrey, Marie-Frange.

### **A mes collègues,**

A Roger, Romain, Philippe, Marina, Sophie, Anna, Christelle, Karine et François D. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et votre bonne humeur durant ces deux ans passés à vos côtés.

Merci également à toutes les équipes officinales qui m'ont accueilli durant mes études.

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>CIRCULATION CORONAIRE ET CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE STABLE</b>	<b>7</b>
2.1	DEFINITION DE LA CIRCULATION CORONAIRE	7
2.2	DEFINITION DE LA CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE STABLE	9
2.3	EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE CORONAIRE	9
2.3.1	<i>Prévalence</i>	9
2.3.2	<i>Evolution de la mortalité</i>	10
2.3.3	<i>Incidence des événements coronaires aigus</i>	10
2.4	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE ET SYMPTOMATOLOGIE ASSOCIEE	11
<b>3</b>	<b>ROLE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE DANS LA CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE STABLE</b>	<b>12</b>
3.1	DEFINITION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE	12
3.2	FREQUENCE CARDIAQUE ET ANGOR STABLE	13
3.3	FREQUENCE CARDIAQUE ELEVEE, FACTEUR DE RISQUE DE SURMORTALITE CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS STABLES	14
3.3.1	<i>Données épidémiologiques</i>	14
3.3.2	<i>Niveau de fréquence cardiaque des coronariens stables en France</i>	17
3.3.3	<i>Conclusion</i>	18
<b>4</b>	<b>RATIONNEL PHYSIOPATHOLOGIQUE ENTRE LE NIVEAU DE FREQUENCE CARDIAQUE ET LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES PATIENTS CORONARIENS STABLES</b>	<b>18</b>
4.1	BASES D'HEMODYNAMIQUE CORONAIRE	19
4.1.1	<i>Forces hémodynamiques</i>	19
4.1.2	<i>Classification des forces de cisaillement</i>	20
4.2	IMPACTS VASCULAIRES DES FORCES DE CISAILLEMENT SUR L'ENDOTHELIUM DES CORONAIRES	21
4.2.1	<i>Modulation d'un milieu athéroprotecteur / pro-athérogène</i>	21
4.2.2	<i>Modulation de la circulation coronaire collatérale</i>	22
4.1	LIEN ENTRE FREQUENCE CARDIAQUE ET FORCES DE CISAILLEMENT	23
4.2	FREQUENCE CARDIAQUE ELEVEE ET CONSEQUENCES VASCULAIRES	25
4.3	PREUVES CLINIQUES	26
4.3.1	<i>Fréquence cardiaque élevée et progression de la maladie</i>	26
4.3.2	<i>Fréquence cardiaque élevée et risque de rupture de plaque</i>	29

4.3.3	<i>Fréquence cardiaque élevée et modification de la circulation coronaire collatérale</i> .....	30
4.4	CONCLUSION.....	32
<b>5</b>	<b>PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE CORONAIRE</b> .....	<b>33</b>
5.1	TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX DE LA MALADIE CORONAIRE .....	34
5.2	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	34
5.3	TRAITEMENTS BRADYCARDISANTS .....	35
5.3.1	<i>Electrophysiologie de la fréquence cardiaque</i> .....	35
5.3.2	<i>Les bêtabloquants</i> .....	37
5.3.3	<i>Les inhibiteurs calciques bradycardisants</i> .....	39
5.3.4	<i>L'ivabradine (Procoralan®)</i> .....	40
5.4	PHOTOGRAPHIE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CORONARIENS STABLES : LE REGISTRE CLARIFY.....	44
<b>6</b>	<b>PREUVES DES TRAITEMENTS BRADYCARDISANTS</b> .....	<b>45</b>
6.1	TRAITEMENTS BRADYCARDISANTS ET DEVELOPPEMENT D'UNE CIRCULATION COLLATERALE FONCTIONNELLE .....	45
6.1.1	<i>Effet des bêtabloquants sur la circulation coronaire collatérale</i> .....	46
6.1.2	<i>Effet de l'ivabradine sur la circulation coronaire collatérale</i> .....	46
6.1.3	<i>Conclusion</i> .....	49
6.2	PREUVES DE MORBI-MORTALITE DES TRAITEMENTS BRADYCARDISANTS .....	50
6.2.1	<i>Preuves de morbi-mortalité des bêtabloquants</i> .....	50
6.2.2	<i>Preuves de morbi-mortalité des inhibiteurs calciques bradycardisants</i> .....	52
6.2.3	<i>Preuves de morbi-mortalité de l'ivabradine</i> .....	54
6.3	DISCUSSION DES PREUVES DE MORBI-MORTALITE DES TRAITEMENTS BRADYCARDISANTS.....	56
6.3.1	<i>En prévention secondaire des événements cardiovasculaires</i> .....	56
6.3.2	<i>Chez les patients sans antécédent d'IDM</i> .....	57
<b>7</b>	<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>71</b>

## Liste des figures

<i>Figure 1 : La perfusion myocardique a lieu essentiellement en diastole .....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 2: Circulation collatérale .....</i>	<i>8</i>
<i>Figure 3 : Image d'un dépôt graisseux dans la tunique interne (intima) d'une artère.....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 4: Phénotypes des plaques d'athérome.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 5: Conduction de l'automatisme cardiaque .....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 6 : Evolution de la fréquence cardiaque durant l'heure précédant et suivant une ischémie myocardique.....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 7: Evolution du pronostic vital des patients inclus dans le registre CASS en fonction de leur niveau de fréquence cardiaque de repos initial.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 8 : Taux d'événements coronaires des patients du bras placebo de l'étude Beautiful en fonction du niveau de fréquence cardiaque .....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 9: Augmentation du risque d'IDM fatal et non fatal chez les patients avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 10 : Evolution du risque d'événements du critère primaire de l'étude TNT en fonction de la fréquence cardiaque .....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 11 : Evolution du temps de systole et de diastole en fonction du niveau de fréquence cardiaque .....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 12: Visualisation des forces hémodynamiques s'appliquant sur la paroi artérielle ....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 13: Visualisation d'un flux turbulent .....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 14: Mécano-réception et mécano-transduction des forces de cisaillement .....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 15: Mécanismes de l'artériogénèse .....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 16: Evolution des forces de cisaillement en fonction du cycle cardiaque .....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 17: Concept du déséquilibre entre le temps de systole et le temps de diastole .....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 18: Surface moyenne des plaques de l'artère coronaire antérieure gauche et de l'artère circonflexe chez des animaux qui, mis en situation de stress, réagissent avec une faible augmentation de la fréquence cardiaque (n=7), augmentation intermédiaire (n=6), forte élévation (n=7) .....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 19: Evolution de la lumière de l'artère en fonction du niveau des forces de cisaillement .....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 20: Evolution de la charge athéroscléreuse en fonction du niveau des forces de cisaillement .....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 21: Analyse multivariée de l'association de facteurs au risque de rupture de plaque</i>	<i>30</i>
<i>Figure 22: Valeur de l'indice de flux collatéral en fonction du niveau de fréquence cardiaque .....</i>	<i>30</i>

<i>Figure 23 : Taux de survie cumulé lié à la mortalité totale (gauche) et à la mortalité cardiaque (droite) en fonction de l'index de flux collatéral (haut <math>\geq 0,25</math> ; bas <math>&lt; 0,25</math>).....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 24: Répartition des patients en fonction de leur indice de flux collatéral (la barre rouge représente l'indice de CFI au-delà duquel la circulation collatérale est suffisante pour être protectrice (0,25)).....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 25: Récapitulatif du lien entre fréquence cardiaque élevée et mauvais pronostic .....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 26 : Rôle des différents types de canaux ioniques dans le processus physiologique de la naissance du potentiel d'action .....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 27: Modulation de l'activité du nœud sinusal .....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 28: Blocage des canaux f par l'ivabradine (Procoralan®) .....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 29: Effet use-dépendent de l'ivabradine.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 30 : Augmentation du temps de diastole avec l'ivabradine.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 31 : Traitements à l'inclusion des patients du registre CLARIFY.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 32: Valeur de l'index de flux collatéral en fonction de niveau de fréquence cardiaque dans le groupe de patients traités par bêtabloquant .....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 33: Restauration de la perfusion chez les souris dyslipidémiques traitées par ivabradine.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 34: Augmentation du réseau de collatérales chez les souris traitées par ivabradine</i>	<i>48</i>
<i>Figure 35: Augmentation de l'indice de flux collatéral chez les patients traités par ivabradine .....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 36: Diminution des signes d'ischémie chez les patients traités par ivabradine.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 37 : Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des décès toutes causes dans l'étude CAPRICORN.....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 38: Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des décès toutes cause dans l'étude MDPIT .....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 39: Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des infarctus du myocarde fatals et non fatals dans le groupe de patients ayant une fréquence cardiaque <math>\geq 70</math>bpm de l'étude BEAUTIFUL .....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 40: Kaplan-Meier de l'incidence cumulé des infarctus du myocarde fatals et non fatals chez les patients de l'étude BEAUTIFUL Angina .....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 41: Design de l'étude SIGNIFY.....</i>	<i>59</i>

### **Liste des tableaux**

<i>Tableau 1: Résultat du critère primaire dans les groupes de l'analyse du registre REACH .</i>	<i>52</i>
--	-----------

## Glossaire

**AMPc** : Adénosine MonoPhosphate cyclique

**BEAUTIFUL** : The morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction study

**Bpm** : Battements par minute

**CFI** : Collatéral Flow Index

**DVG** : Dysfonction Ventriculaire Gauche

**FEVG** : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

**FFR** : Fractional Flow Reserve

**ICAM-1** : InterCellular Adhesion Molecule

**IDM** : Infarctus Du Myocarde

**INVS** : Institut National de Veille Sanitaire

**IONA** : Impact Of Nicorandil in Angina

**Mac-1** : Macrophage - 1

**MDPIT** : Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial

**NNT** : Number Needed to Treat

**PRAC** : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

**REACH** : The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry

**RR** : Risque Relatif

**SHIFT** : Systolic Heart failure treatment with the If inhibiTor ivabradine

**SIGNIFY** :Study assessInG the morbi-mortality beNefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary ArterY Disease

**TNT** : The Treating to New Targets study



# 1 Introduction

Les cardiopathies ischémiques, angor stable et syndromes coronaires aigus, représentent encore à l'heure actuelle une cause majeure de morbidité et de mortalité. Le vieillissement de la population et l'évolution des comportements vers des modes de vie plus sédentaires favorisent le développement de ces pathologies et laisse présager une augmentation de la prévalence des cardiopathies ischémiques dans les années futures.

Depuis plusieurs décennies de nombreux progrès ont permis d'améliorer la prise en charge de ces maladies. L'arrivée de traitements médicamenteux comme les statines, l'amélioration des techniques de revascularisation et de leur accessibilité ont permis d'augmenter considérablement les chances de survie des patients coronariens dans les pays industrialisés.

La place de la fréquence cardiaque dans la prise en charge de la maladie coronaire a elle aussi évolué. Son implication dans la physiopathologie de l'angor stable est reconnue et la diminution de la fréquence cardiaque a clairement démontré son efficacité contre les douleurs angineuses. En 2013, les nouvelles recommandations européennes de la prise en charge de la maladie coronaire stable ont d'ailleurs intégré le contrôle de la fréquence cardiaque parmi les objectifs majeurs du traitement médical.

Cependant, malgré le fait que plusieurs études épidémiologiques aient démontré qu'une fréquence cardiaque élevée est un facteur de mauvais pronostic pour les coronariens stables, le contrôle de la fréquence cardiaque à des fins pronostiques ne figure pas dans les objectifs de traitement en pratique médicale courante.

Dans ce contexte, nous tacherons de montrer pourquoi une fréquence cardiaque élevée peut être délétère pour un patient coronarien. Puis, à l'heure de la médecine fondée sur les preuves, nous aborderons les différents traitements ralentisseurs à travers une revue des essais réalisés et à venir.

## 2 Circulation coronaire et cardiopathie ischémique stable

### 2.1 Définition de la circulation coronaire

La circulation coronaire assure la perfusion du muscle cardiaque. Elle s'adapte à chaque instant aux besoins métaboliques du cœur *via* les phénomènes de vasodilatation et de vasoconstriction. Le réseau coronaire naît au niveau de la base de l'aorte avec l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche. Cette dernière se subdivise en artère inter ventriculaire antérieure et artère circonflexe. Chacun de ces segments permettent l'irrigation d'une zone du myocarde. Les artères coronaires épicaudiques circulent à la surface du cœur et leurs ramifications plongent dans l'épaisseur du muscle myocardique (Figure 1). La perfusion du myocarde s'effectue donc de l'extérieur vers l'intérieur.

Contrairement à la circulation générale, la circulation coronaire a la particularité d'alimenter en O<sub>2</sub> et nutriments un muscle toujours en mouvement. La circulation se fait essentiellement en diastole, quand l'orifice des artères coronaires (ostium) est dégagé et surtout, quand le myocarde est relâché. En effet, en diastole, la compression mécanique qui s'exerce sur les parois des artères coronaires est à son minimum, permettant ainsi au sang de circuler dans les artères. En revanche, pendant la systole, le débit coronaire baisse jusqu'à sa valeur minimale, ceci pour deux raisons : l'ostium est obstruée par les valves sigmoïdes aortiques qui sont en position ouvert et le réseau d'artères coronaires est alors comprimé par la contraction cardiaque. La perfusion myocardique est donc dépendante de la durée de la diastole.

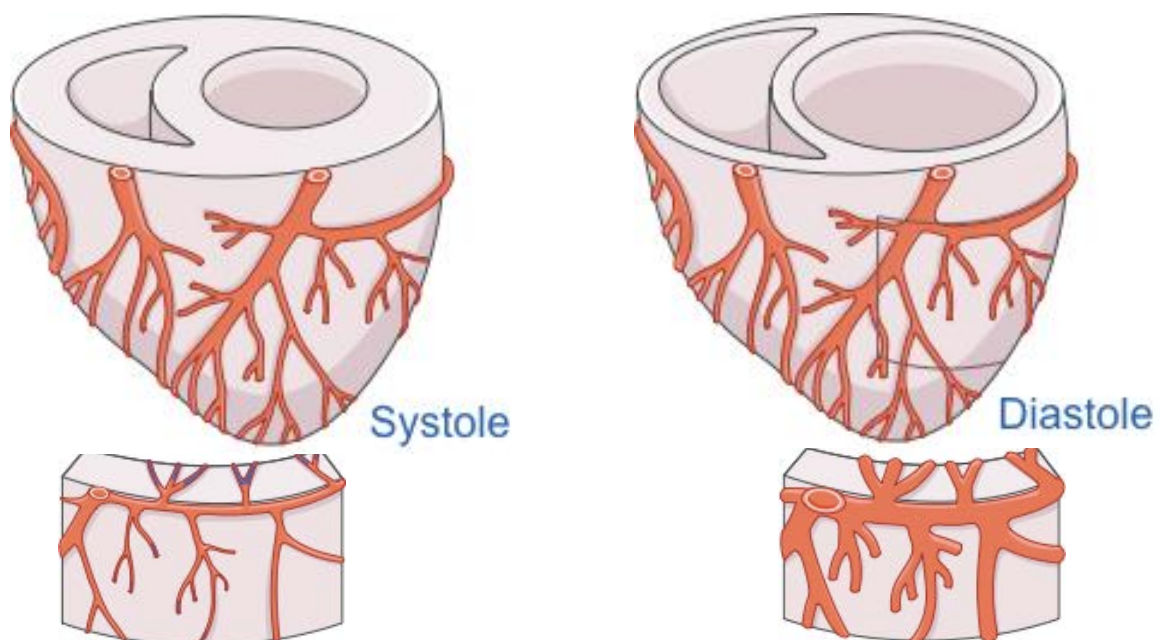
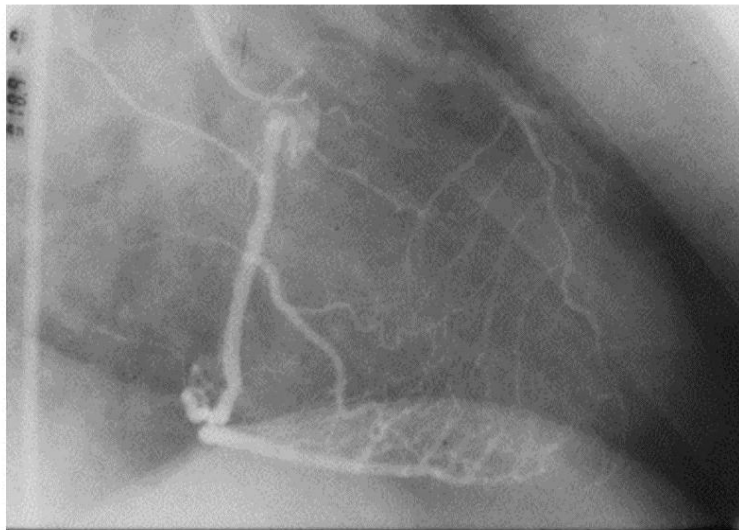


Figure 1 : La perfusion myocardique a lieu essentiellement en diastole

La circulation coronaire n'est pas un réseau terminal. En effet, Il existe une circulation coronaire collatérale reliant entre elles les différentes branches du réseau d'artères coronaires (Figure 2). Sur le plan historique, la présence de vaisseaux reliant l'artère coronaire droite à la coronaire gauche a été décrite pour la première fois par Richard Lower en 1669. En cas d'occlusion partielle ou totale d'une artère, ce réseau de vaisseaux fournit le sang nécessaire au myocarde et permet de limiter voire d'éviter l'ischémie myocardique et donc de limiter l'étendue de la zone de nécrose en aval de l'occlusion.

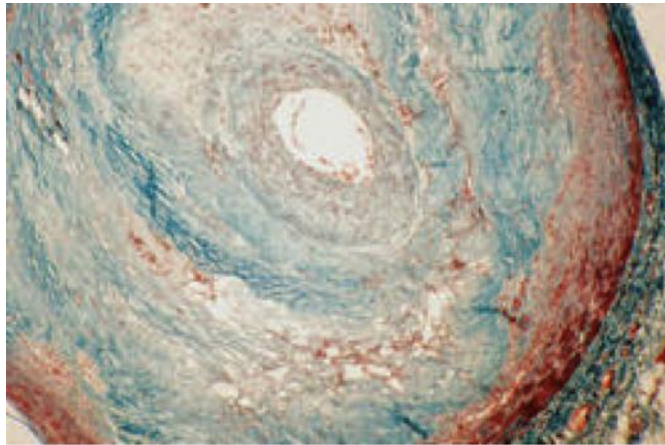
En général, à l'état physiologique, cette circulation est peu développée. Elle est constituée par un réseau d'artérioles d'un diamètre inférieur à 50  $\mu\text{m}$  et dont le débit est minime. Toutefois, dans certaines conditions, ce réseau d'artérioles coronaires peut se développer progressivement par un phénomène appelé artériogénèse.



**Figure 2: Circulation collatérale**

## 2.2 Définition de la cardiopathie ischémique stable

La cardiopathie ischémique ou maladie coronaire stable, est une pathologie des artères coronaires. Elle recouvre un ensemble de troubles liés à un déséquilibre entre apports en oxygène au muscle cardiaque (myocarde) et les besoins. L'origine principale est le développement de l'athérosclérose au niveau d'une (ou plusieurs) artère(s) coronaire(s) (INVS, 2012). L'athérosclérose est un phénomène caractérisé par la formation d'une plaque majoritairement composée de lipides sur la paroi artérielle (Figure 3)



Inserm, J. Larue

**Figure 3 : Image d'un dépôt graisseux dans la tunique interne (intima) d'une artère**

Quasiment tous les êtres humains sont porteurs de plaques d'athéromes, et ce, dès le début de la vie d'adulte. A l'origine, seules de fines stries lipidiques jalonnent les artères. Des facteurs génétiques, des facteurs de risques (hypertension, hypercholestérolémie, sédentarité,...) et environnementaux, jouent un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose.

## 2.3 Epidémiologie de la maladie coronaire

### 2.3.1 Prévalence

Les enquêtes «Handicap Santé Ménages» et «Handicap Santé Institutions» ont permis d'estimer la prévalence « déclarée » des cardiopathies ischémiques dans l'ensemble de la population française. Selon ces enquêtes, la prévalence des cardiopathies ischémiques est estimée à 2,9 % et celle des antécédents d'infarctus du myocarde, à 1,2 %. Ces pourcentages permettent d'estimer à 1 810 000 le nombre de personnes ayant une cardiopathie ischémique en 2008-2009 et à 780 000, le nombre de personnes ayant déclaré un antécédent d'infarctus du myocarde. Ces prévalences sont plus élevées pour les hommes que pour les femmes. La prévalence masculine des cardiopathies ischémiques est

globalement égale à 3,9 %, versus 1,9% pour les femmes (respectivement 2,0 % et 0,6 % pour les IDM) (INVS, 2012).

### **2.3.2 Evolution de la mortalité**

La maladie coronaire est une pathologie fréquente et grave, responsable d'une part importante des décès d'origine cardiovasculaire. Selon la statistique nationale sur les causes médicales de décès (INVS, 2012), on dénombre 37 700 décès coronariens en France en 2008. Cette pathologie représente la deuxième cause de décès, tant pour les hommes (après les tumeurs malignes de la trachée, des poumons) que pour les femmes (après les pathologies cérébro-vasculaires). La mortalité par cardiopathie ischémique a diminué de 44 % entre 1990 et 2008. A noter toutefois, un infléchissement de la baisse de la mortalité dans les dernières années pour les femmes de moins de 65 ans. Trois registres des cardiopathies ischémiques ont également observé une tendance à la diminution de la mortalité coronarienne, de l'ordre de 30% en France entre 1985 et 1992 pour les classes d'âge comprises entre 35 et 65 ans (Monica, 1996). Cette baisse s'est poursuivie au début des années 2000, atteignant globalement -15 % et -22 % respectivement pour les hommes et les femmes de 35 à 74 ans, entre 2000-2003 et 2004-2007, mais sans évolution significative pour les femmes âgées de 35 à 54 ans. A noter qu'en raison de l'augmentation du tabagisme chez la femme durant les 30 dernières années, la proportion de femmes de moins de 50 ans hospitalisées pour infarctus du myocarde a considérablement augmenté en 15 ans passant de 3,7% à 11,1% (Puymirat, 2012).

Une étude (Puymirat, 2012) publiée en 2012 et menée en France de 1995 à 2010, a cherché à déterminer quels sont les facteurs influençant la diminution de la mortalité à long terme pour IDM. Cette évolution est expliquée par l'utilisation plus fréquente de la revascularisation et par une chute de la mortalité à 30 jours. Elle est également associée à une plus large utilisation des thérapies recommandées, à un changement de comportement des patients qui, suite aux campagnes de prévention menées par les autorités de santé, reconnaissent les symptômes et appellent plus rapidement les urgences. Enfin la diminution de l'âge moyen de survenue d'un IDM entraîne un changement de profil des patients : ces derniers étant plus jeunes, ils présentent moins de comorbidités et de pathologies cardiovasculaires.

### **2.3.3 Incidence des événements coronaires aigus**

Dans le même temps, une diminution de l'incidence des événements coronaires aigus (décès ou IDM) a été observée dans les registres « Monica » entre les périodes 2000-2003 et 2004-2007. Cette baisse de l'incidence est globalement estimée à -16 % pour les hommes et à -19 % pour les femmes chez les personnes de 35 à 74 ans (INVS, 2012).

## **2.4 Physiopathologie de la cardiopathie ischémique et symptomatologie associée**

Durant la progression de la maladie, la plupart des plaques d'athéromes qui se forment ne provoquent pas de symptôme. Cependant, l'épaississement progressif d'une plaque vers l'intérieur du vaisseau provoque un rétrécissement de la lumière de l'artère appelé sténose. Lors d'un stress, d'une émotion ou d'un effort physique, les besoins métaboliques du cœur en O<sub>2</sub> et nutriments augmentent. Dans ces conditions, le rétrécissement de la lumière de l'artère par la sténose limite la capacité de la circulation coronaire à augmenter les apports en O<sub>2</sub> au myocarde. Ce déséquilibre entre apports et besoins en O<sub>2</sub> se traduit par une ischémie myocardique visible à l'électrocardiogramme et/ou une douleur angineuse.

Au côté de l'évolution vers la sténose, la chape fibreuse qui entoure le cœur lipidique de la plaque d'athérome peut se fissurer. La rupture de la barrière endothéliale est alors détectée et déclenche le processus de coagulation avec la formation d'un thrombus. Ce dernier peut soit rester au niveau de la fissure soit se détacher et dans les deux cas, l'oblitération de l'artère qui en résulte peut avoir des conséquences dramatiques selon l'emplacement, la durée et si l'occlusion est partielle ou totale. Il en résulte un syndrome coronaire aigu allant de l'angor instable (absence de signe de nécrose myocardique) à l'infarctus du myocarde plus ou moins étendu. Un infarctus du myocarde peut survenir chez tous les profils de patients, qu'ils aient un angor stable ou qu'ils soient jeunes et asymptomatiques. Le syndrome coronaire aigu se manifeste par une douleur aiguë, rétro-sternale, angoissante, donnant au patient la sensation qu'un étau entoure sa poitrine. La douleur peut se diffuser dans le bras gauche et parfois dans le ventre ou le dos.

Ainsi, les trois formes les plus caractéristiques de cardiopathies ischémiques sont :

- l'angor stable, provoqué par un rétrécissement de la lumière de l'artère
- l'angor instable, provoqué par une rupture de plaque
- L'infarctus du myocarde (IDM) provoqué par une rupture de plaque d'athérome et qui correspond à une nécrose plus ou moins étendue du muscle cardiaque après un arrêt brutal de la perfusion dans une partie du cœur.

Aussi, tous les types de plaques n'ont pas la même probabilité de rupture. Leur phénotype est le principal élément différenciant (Figure 4) (Rocca et Monge 2007).

On distingue ainsi :

- **des plaques relativement résistantes à la rupture** : Elles ont une chape fibreuse épaisse. Elles ne provoquent pas de symptôme : on parle de plaques à l'état quiescent. La présence d'une chape épaisse est également retrouvée dans les plaques à l'origine des sténoses, qui font suite à un remodelage de type constrictif.
- **des plaques plus à risque de rupture** : elles ont une capsule fine qui les rend très vulnérables. Ce type de plaque est composé d'un grand noyau lipidique qui s'étend vers l'extérieur de l'artère et ne provoque pas de symptôme. C'est ce phénotype qui est le plus souvent à l'origine de syndromes coronaires aigus, particulièrement chez les sujets jeunes et asymptomatiques.

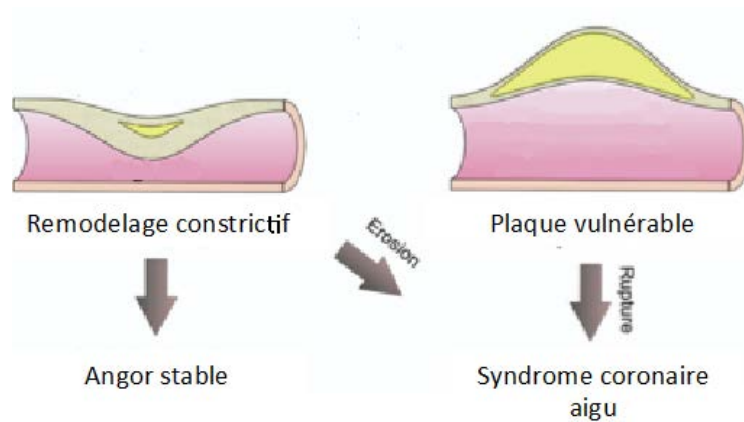
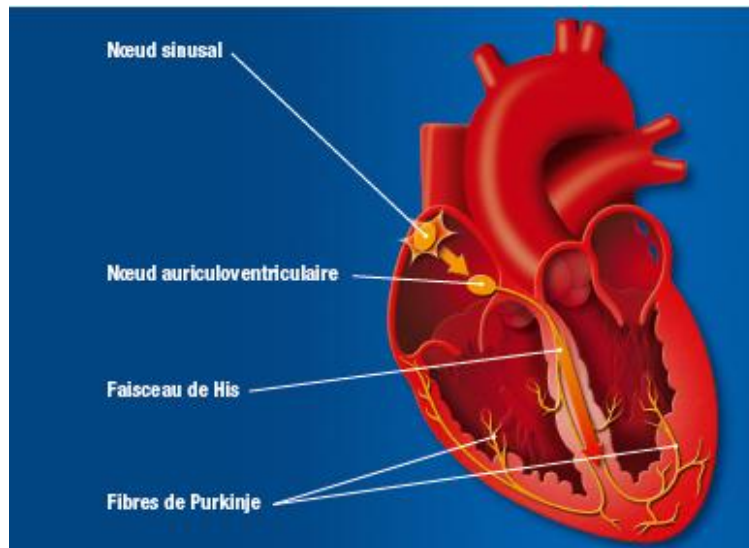


Figure 4: Phénotypes des plaques d'athérome

### 3 Rôle de la fréquence cardiaque dans la cardiopathie ischémique stable

#### 3.1 Définition de la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque correspond au nombre de battements par minute (bpm), c'est-à-dire le nombre de cycles cardiaques (systole + diastole) en une minute. Elle est générée par les cellules du nœud sinusal douées d'une activité électrique spontanée. L'automatisme cardiaque naît au niveau du nœud sinusal et se transmet sous forme de potentiels d'action à l'ensemble du tissu nodal, passant en premier par le nœud auriculo ventriculaire puis par les ventricules *via* le faisceau de His et le réseau de Purkinje, pour *in fine*, produire une contraction harmonieuse des oreillettes puis des ventricules (Figure 5) (Barbuti A, 2007).



**Figure 5: Conduction de l'automatisme cardiaque**

L'ensemble des cellules du tissu conducteur a la capacité de se dépolariser spontanément mais chacun a sa fréquence propre. Le rôle majeur du nœud sinusal dans l'excitation cardiaque est dû au fait que les autres parties du système excitateur (nœud auriculo-ventriculaire,...) ont une fréquence propre plus basse.

Fréquence propre du nœud sinusal : 70-80 battements par minute

Fréquence propre du nœud auriculo-ventriculaire : 40-60 battements par minute

Fréquence propre du faisceau de His et du réseau de Purkinje : 20-40 battements par minute.

Si le nœud sinusal vient à cesser de fonctionner, les autres parties prennent le relais en générant un influx électrique afin de maintenir la contraction cardiaque.

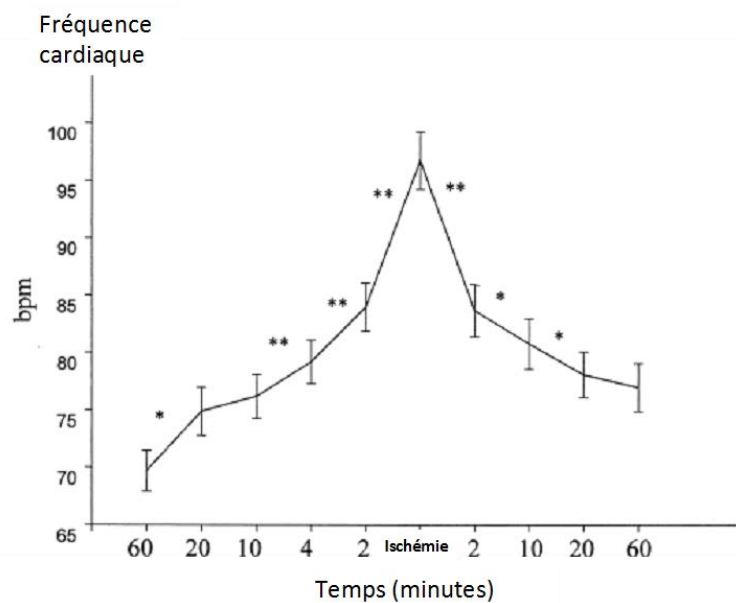
### **3.2 Fréquence cardiaque et angor stable**

Lors d'un stress ou d'un effort physique, les besoins métaboliques du corps augmentent. Le cœur s'adapte pour augmenter le débit cardiaque et l'élévation de la fréquence cardiaque est fortement impliquée dans l'augmentation des besoins métaboliques. Or, chez un patient coronarien, les apports en sang oxygéné peuvent être limités par la présence d'une sténose. De ce fait, chez le patient coronarien, dès lors que la fréquence cardiaque s'élève, un déséquilibre se crée entre les besoins en O<sub>2</sub> du myocarde qui augmentent et les apports qui deviennent insuffisants, provoquant une ischémie et/ou une douleur angineuse.

Le lien entre fréquence cardiaque et ischémie myocardique a été étudié dans une étude publiée en 2001 (Kop, 2001). Les 19 patients de l'étude avaient tous un angor stable et étaient suivis pendant 48 heures avec un système de monitoring ambulatoire enregistrant les données de l'électrocardiogramme. Les résultats montrent que l'élévation de la fréquence



cardiaque des patients est corrélée à la survenue d'une ischémie myocardique (Figure 6). D'ailleurs le niveau moyen de fréquence cardiaque des patients relevée 4 min et 2 min avant le déclenchement d'une ischémie était plus élevé ( $80,2 \pm 17,2$  bpm et  $86,0 \pm 18,5$  bpm) que celui relevé dans des périodes où les patients n'avaient pas d'ischémie ( $70,8 \pm 14,6$  bpm).



**Figure 6 : Evolution de la fréquence cardiaque durant l'heure précédant et suivant une ischémie myocardique**

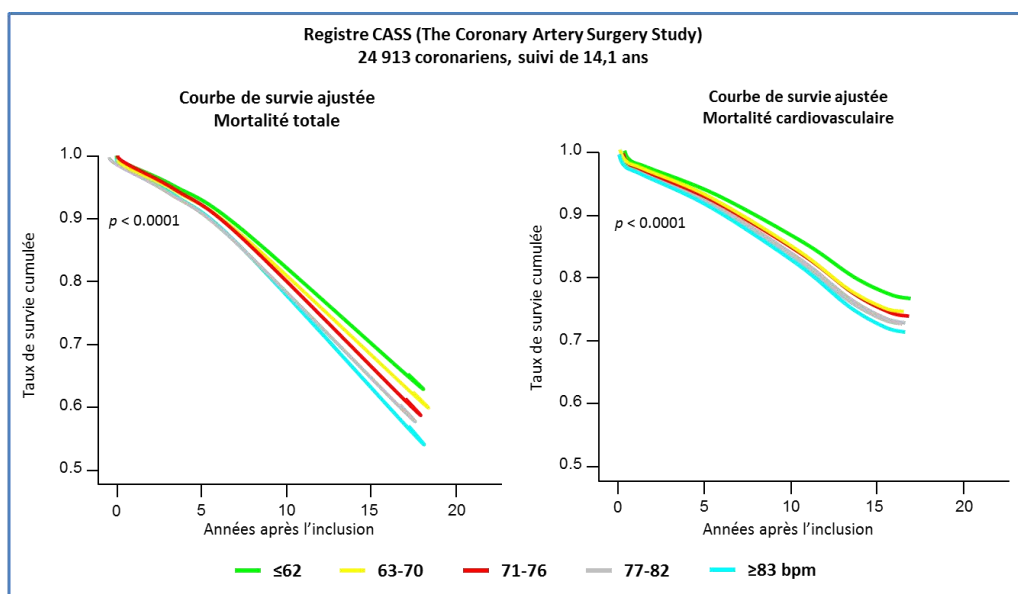
### **3.3 Fréquence cardiaque élevée, facteur de risque de surmortalité chez les patients coronariens stables**

#### **3.3.1 Données épidémiologiques**

Plusieurs registres et études chez les patients coronariens ont également montré le lien entre fréquence cardiaque élevée et mauvais pronostic.

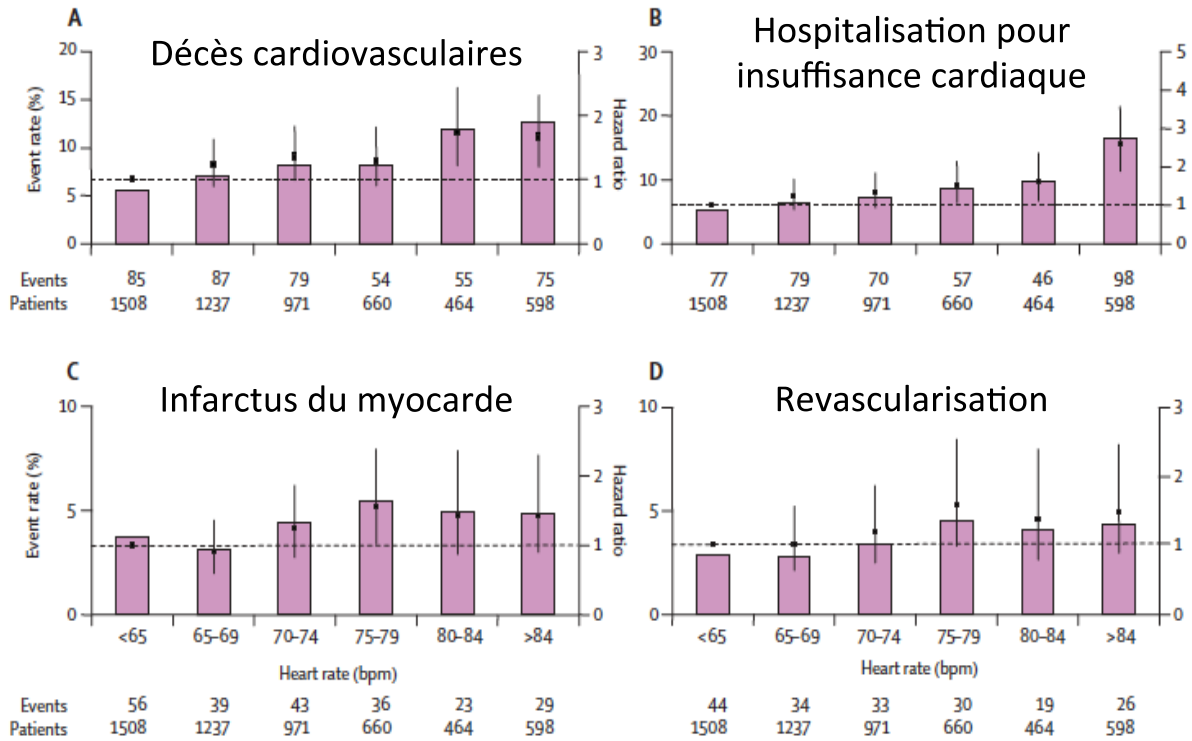
Les auteurs de l'étude IONA (The IONA Study Group, 2002) qui évaluait l'impact du nicorandil sur la survenue d'événements graves chez le patient coronarien stable, ont publié une analyse supplémentaire (The IONA Study Group, 2005) de leurs résultats: le but était de définir les facteurs augmentant le risque de mortalité et d'infarctus. Les déterminants les plus fortement associés étaient l'existence d'un angor limitant ou interdisant toute activité physique (risque relatif (RR) =2,25), l'âge (RR=1,23/5 ans) les antécédents d'infarctus (RR= 2,05), le tabagisme (RR= 1,47), l'hypertrophie ventriculaire gauche (RR = 1,49) et une fréquence cardiaque élevée (RR=1,15). Enfin, dans cette analyse, le risque d'événement grave était 2,08 fois plus élevé chez les patients dont la fréquence cardiaque était supérieure à 76 bpm par rapport à ceux dont la fréquence cardiaque était inférieure à 56 bpm.

La même année, une équipe canadienne (Diaz A., 2005) a publié une analyse portant sur 24 913 patients coronariens (18 894 hommes et 6 065 femmes) qui ont été suivis dans le cadre du registre CASS pendant une durée moyenne de 14,7 ans. L'objectif principal de cette analyse était de se focaliser sur le lien entre l'élévation de la fréquence cardiaque de repos et les événements cardiovasculaires. Une nouvelle fois, les résultats sont clairs : en analyse multivariée, la mortalité cardiovasculaire des patients dont la fréquence cardiaque est  $\geq 83$  bpm est 1,31 fois plus élevée que celle des patients dont la fréquence cardiaque est  $\leq 62$  bpm ( $p < 0,0002$ ) (Figure 7), que les patients reçoivent ou non un traitement bêtabloquant et qu'ils aient une bonne ou mauvaise fonction ventriculaire gauche.



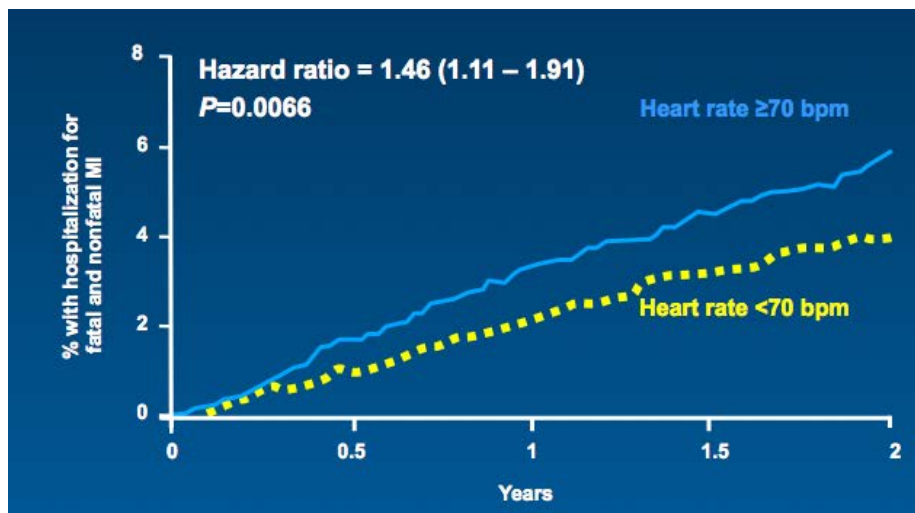
**Figure 7: Evolution du pronostic vital des patients inclus dans le registre CASS en fonction de leur niveau de fréquence cardiaque de repos initial**

La question de l'existence d'une valeur seuil de fréquence cardiaque à partir de laquelle le risque d'événements coronaires augmenterait a été étudiée dans l'analyse du bras placebo de l'étude BEAUTIFUL (Fox K., 2008). Cette dernière révèle que le sur-risque d'événements apparaît dès que la fréquence cardiaque de repos dépasse le seuil de 70 bpm. La Figure 8 illustre ce sur-risque : les patients des groupes avec une fréquence cardiaque  $\geq 70$  bpm ont un taux d'événement coronaire supérieur à ceux des groupes dont le niveau de fréquence cardiaque est inférieur à 70 bpm et le hazard ratio est supérieure à 1. Aussi, on constate que le sur-risque semble similaire quel que soit le niveau de fréquence cardiaque au-delà de 70 bpm pour les IDM et la revascularisation alors qu'il semble plus élevé à partir de 80 bpm pour les décès cardiovasculaires.



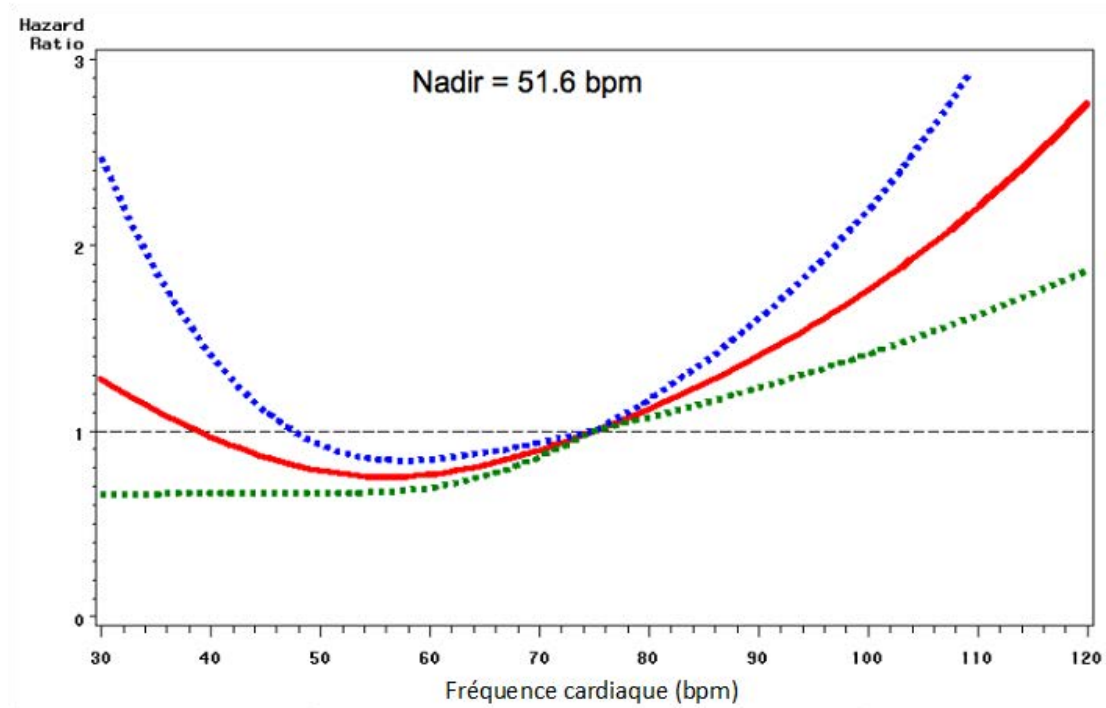
**Figure 8 : Taux d'événements coronaires des patients du bras placebo de l'étude Beautiful en fonction du niveau de fréquence cardiaque**

Par ailleurs, l'analyse a révélé que le risque de survenue d'un IDM fatal ou non est ainsi augmenté de 46% chez un patient à plus de 70 bpm par rapport à un patient avec une fréquence cardiaque < 70 bpm (Figure 9).



**Figure 9: Augmentation du risque d'IDM fatal et non fatal chez les patients avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm**

Connaissant la valeur seuil de fréquence cardiaque à partir de laquelle le risque d'événements augmente, il apparaît légitime de se poser la question de l'existence d'une valeur cible de fréquence cardiaque pour laquelle le risque serait minimal. C'est ce qu'ont recherché les auteurs de l'analyse des données de l'étude TNT (Ho J.E., 2010) réalisée chez 9 580 patients coronariens stables. Cette analyse nous apprend que la valeur de fréquence cardiaque de 51,6 bpm correspond au plus bas risque de faire un événement du critère primaire (Figure 10). Quand on s'intéresse à l'allure des 3 courbes qui correspondent chacune à un modèle de calcul du risque, on s'aperçoit que les patients avec une fréquence cardiaque comprise entre 50 et 60 bpm ont le risque d'événements le plus faible. Cependant, au même titre que pour des niveaux de fréquence cardiaque élevés, à des niveaux en dessous de 50 bpm, le risque d'événements ré-augmente avec un phénomène de courbe en J.



**Figure 10 : Evolution du risque d'événements du critère primaire de l'étude TNT en fonction de la fréquence cardiaque**

### **3.3.2 Niveau de fréquence cardiaque des coronariens stables en France**

D'après le registre LHICORNE (Lorgis L, 2009) réalisé en 2004, chez 8 900 coronariens stables hypertendus suivis en médecine générale, 54% des coronariens ont une fréquence cardiaque  $\geq 70$  bpm. La fréquence cardiaque de repos moyenne est de 70 bpm sur l'ensemble de la population. Elle est de 69 bpm en moyenne pour les patients sous bêtabloquant et de 73% pour les patients sans.

Plus récemment, le registre INDYCE (Tabet J.Y., 2010) réalisé en 2008 chez près de 3 200 coronariens stables suivis par 343 cardiologues, a montré que la fréquence cardiaque de repos moyenne est de 64,5 bpm sur l'ensemble de la population étudiée. Elle est de 63,3 bpm en moyenne pour les patients sous bêtabloquant (74,6% des patients de l'étude) et de 67,8 bpm pour les patients sans bêtabloquant. Cette enquête nous informe également que 30 % des coronariens français ont une FC > 70bpm et que 25 % des patients sous bêtabloquant restent rapides.

### **3.3.3 Conclusion**

Il existe ainsi une relation statistiquement forte, graduelle et présente dans l'ensemble des études citées entre l'augmentation de la fréquence cardiaque de repos et l'augmentation de la mortalité et/ou du risque d'événements cardiovasculaires chez des patients coronariens stables. Cette relation est par ailleurs indépendante des autres facteurs de risque.

Il faut donc considérer que l'existence d'une fréquence cardiaque de repos élevée est bien un facteur de risque cardiovasculaire chez ces patients. D'autres part, l'augmentation avérée du risque cardiovasculaire à des fréquences cardiaques de repos supérieure à 70 bpm pourrait faire de cette valeur le seuil d'intervention pour prévenir les événements. Enfin, l'intervalle de fréquence situé entre 50 et 60 bpm semble correspondre à la zone de fréquence cardiaque à atteindre pour un meilleur pronostic.

## **4 Rationnel physiopathologique entre le niveau de fréquence cardiaque et le risque cardiovasculaire des patients coronariens stables**

Comme nous l'avons vu précédemment, le rôle joué par la fréquence cardiaque dans l'apparition d'un angor stable chez un patient coronarien est bien identifié. Les apports en sang oxygéné étant limités par la présence d'une sténose, une fréquence cardiaque de repos élevée ou une élévation de la fréquence cardiaque lors d'un effort peut provoquer un déséquilibre entre les besoins en O<sub>2</sub> du myocarde qui augmentent et les apports qui deviennent insuffisants, déclenchant une ischémie et/ou une douleur angineuse. Sur le plan pronostic, les données épidémiologiques montrent que les coronariens avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm ont un niveau de risque plus élevé de faire un événement cardiovasculaire (IDM).

Au niveau physiologique, la fréquence cardiaque influence la circulation coronaire. Des données montrent que lorsque la fréquence cardiaque s'élève, le raccourcissement du cycle cardiaque se fait principalement aux dépens du temps de diastole (Figure 11) (D'Alché E.P., 2000), donc au dépens du temps de circulation du sang dans les artères coronaires (cf §2.1).

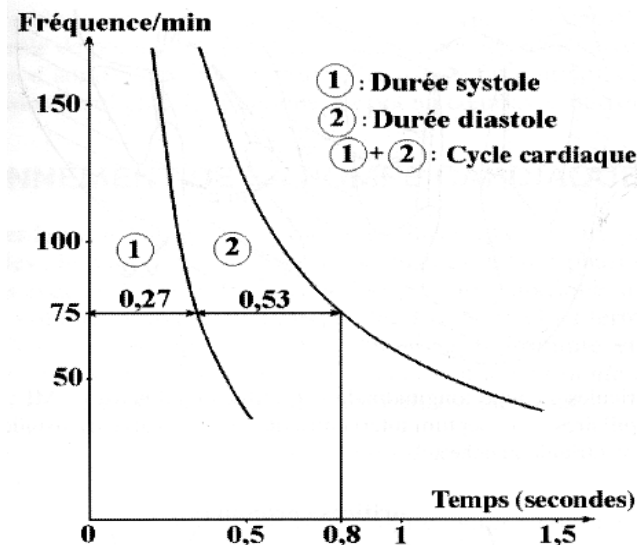


Figure 11 : Evolution du temps de systole et de diastole en fonction du niveau de fréquence cardiaque

Nous verrons dans cette partie, pourquoi une fréquence cardiaque élevée et plus particulièrement le raccourcissement du temps de diastole qui en découle favoriserait le développement de la maladie et serait délétère pour le pronostic des patients coronariens.

## 4.1 Bases d'hémodynamique coronaire

### 4.1.1 Forces hémodynamiques

Le flux sanguin génère des forces hémodynamiques qui s'exercent sur les parois de l'arbre vasculaire coronaire.

- La plus connue d'entre elle est la pression artérielle qui s'applique de manière perpendiculaire à la paroi vasculaire.
- Un deuxième type de force, les forces de cisaillement, sont en partie modulées par la fréquence cardiaque et s'exercent sur l'endothélium. Les forces de cisaillement sont des forces tangentielles qui s'exercent dans la direction du flux sanguin. Elles proviennent de la friction exercée par le sang circulant sur la surface endothéliale de la paroi artérielle comme le montre la Figure 12. Les forces de cisaillement sont exprimées en unité de force/unité de surface : dynes/cm<sup>2</sup> ou N/m<sup>2</sup> (Chatzizisis Y.S., 2007).

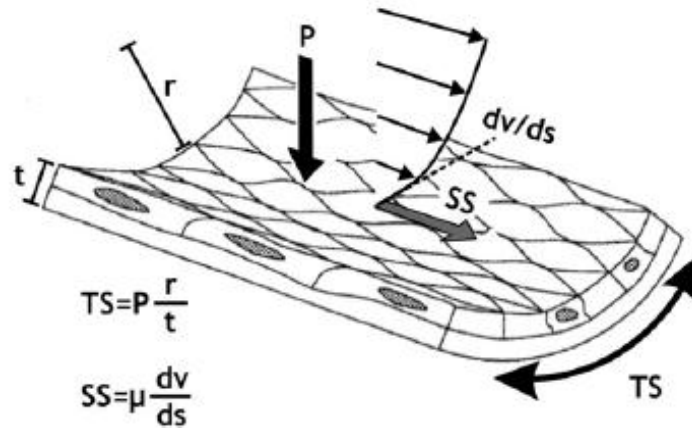


Figure 12: Visualisation des forces hémodynamiques s'appliquant sur la paroi artérielle

#### 4.1.2 Classification des forces de cisaillement

Plusieurs types de forces de cisaillement existent. Par commodité, nous ne distinguerons que deux types de force de cisaillement (Chatzizisis Y.S., 2007) :

##### Les forces de cisaillement basses/faibles

Un faible niveau de force de cisaillement est rencontré lorsque le flux sanguin est faible ou lorsque celui-ci est turbulent comme sur la Figure 13, i.e. lorsque le flux sanguin s'oriente dans diverses directions dans un segment d'artère. Ainsi, lorsque tous les vecteurs sont ajoutés, l'intensité nette est faible. Cela se traduit par une faible force de cisaillement qui équivaut chez les êtres humains à un niveau inférieur à 10-12 dynes/cm<sup>2</sup>.

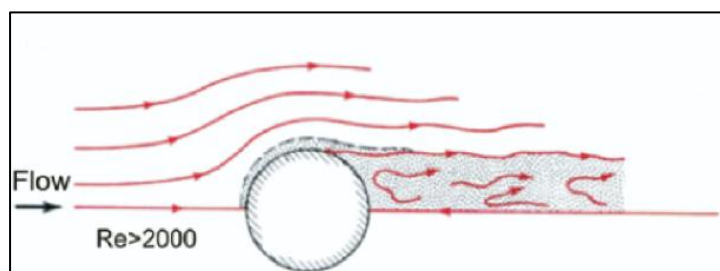


Figure 13: Visualisation d'un flux turbulent

##### Les forces de cisaillement hautes/élevées

Une force de cisaillement élevée est présente lorsque le vecteur net du flux sanguin est orienté dans une seule direction, comme dans un flux laminaire ou lorsque le flux sanguin est élevé. Les valeurs des forces de cisaillement élevées se situent dans un intervalle allant de 15 à 70 dynes/cm<sup>2</sup>.

## 4.2 Impacts vasculaires des forces de cisaillement sur l'endothélium des coronaires

### 4.2.1 Modulation d'un milieu athéroprotecteur / pro-athérogène

Les forces de cisaillement, jouent un rôle majeur dans la santé de l'endothélium vasculaire. Elles sont perçues localement par des mécanorécepteurs situés sur la paroi de l'endothélium qui déclenchent une cascade de réactions intracellulaires menant à l'activation ou à l'inhibition de gènes agissant sur la fonction endothéliale (Figure 14) (Rocca, 2007). Des forces de cisaillement faibles entraînent une dysfonction endothéliale qui est à l'origine, entre autre, de la formation et du développement de la plaque d'athérome (Gianoglou G.D., 2008).

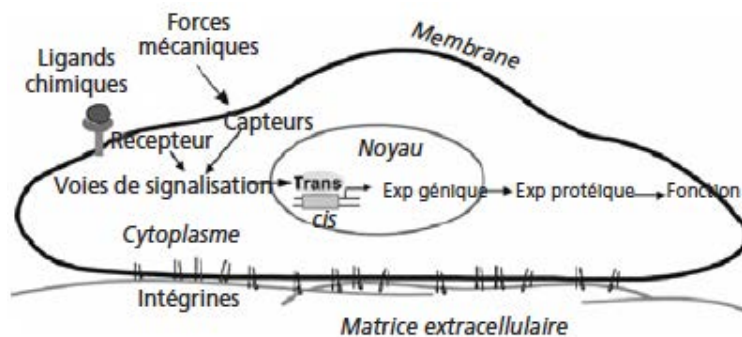


Figure 14: Mécano-réception et mécano-transduction des forces de cisaillement

Parmi les facteurs pro-athérogènes de la cellule endothéliale on peut noter:

- **La diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO)** : Le NO est un des composants clés du tonus vasculaire (vasodilatateur) ; il possède entre autre, de fortes propriétés anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, anti-thrombogéniques. (Harrison, 2006)
- **L'augmentation de la consommation, de la synthèse et de la perméabilité au LDL cholestérol** qui favorise l'accumulation sous endothéliale de LDL cholestérol. (Libby P., 2002)
- **L'augmentation de la différenciation des cellules musculaires lisses** qui migrent vers l'intima (tunique interne d'un vaisseau artériel). A l'intérieur de l'intima, ces cellules acquièrent un phénotype de « synthèse », produisant du collagène et des protéines de la matrice extracellulaire. A côté des fibroblastes, elles participent à la création d'une chape fibreuse entourant le noyau lipidique et isolant les agents lipidiques thrombogènes des plaquettes circulantes.



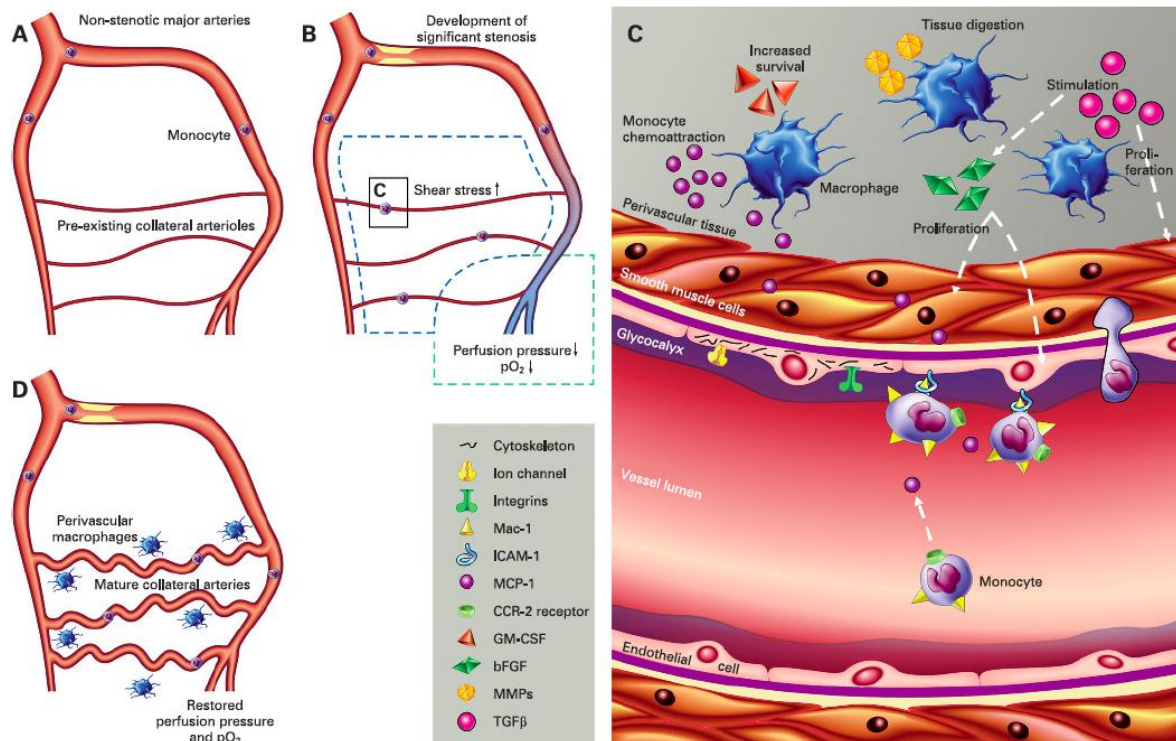
- **L'augmentation des radicaux libres** dans l'intima qui ont une forte activité oxydante et qui dégradent le NO et ses co-facteurs, réduisant ainsi la biodisponibilité de ce facteur athéroprotecteur.

- **L'augmentation de l'inflammation** : Le recrutement des cellules inflammatoires circulantes (monocytes, lymphocyte-T, etc) à l'intérieur de l'intima pour éliminer les LDL oxydés constitue un élément majeur du processus de l'athérosclérose (Libby P. 2002). Les forces de cisaillement faibles joueraient un rôle en favorisant l'attachement et l'infiltration locale de ces cellules. Une fois les monocytes infiltrés sous l'endothélium, ils se différencient en macrophages. Ces derniers entretiennent l'inflammation, le stress oxydatif, un remodelage dynamique de la matrice et favorisent ainsi la progression de l'athérosclérose.

#### **4.2.2 Modulation de la circulation coronaire collatérale**

En plus de moduler un milieu pro athérogène ou athéroprotecteur, ces forces sont également impliquées dans la modification de la circulation coronaire collatérale *via* le phénomène d'artériogénèse. L'artériogénèse des artérioles correspond à la transformation de petits vaisseaux préexistants en vaisseaux fonctionnels et diffère de l'angiogénèse qui consiste en la création de nouveaux vaisseaux

Les forces de cisaillement jouent un rôle majeur dans l'artériogénèse. Par exemple, en cas de sténose, l'augmentation des forces de cisaillement générée est détectée par les cellules de l'endothélium des artérioles du réseau collatéral. Comme dans le processus athéromateux, cette augmentation induit d'importants changements dans l'expression des gènes (Figure 15). (Schirmer S.H., 2009). Des molécules d'adhésion (ICAM-1) sont exprimées à la surface de l'endothélium et favorisent l'adhésion de monocytes circulant *via* leur récepteur Mac-1. Les monocytes migrent dans le tissu perivasculaire où ils se différencient en macrophages. Ils secrètent alors des facteurs de croissance et des cytokines qui attirent davantage de monocytes. De plus, les macrophages stimulent la prolifération de cellules endothéliales et musculaires lisses. Par ce processus, les artérioles composées d'une ou deux couches de cellules musculaires lisses se remodelent en artères jusqu'à vingt fois plus larges en diamètre et jusqu'à 50 fois la masse de tissu des artérioles originelles (Hell M., 2004). C'est ainsi que les artères collatérales coronaires deviennent fonctionnelles et restaurent la perfusion distale en fournissant suffisamment de sang oxygéné aux tissus.



**Figure 15: Mécanismes de l'artériogénèse**

L'angiographie coronaire est le moyen le plus simple pour mettre en évidence une circulation collatérale macrovasculaire. L'injection d'un produit de contraste révèle l'existence d'un flux sanguin en aval de la sténose et qui provient des collatérales entre les deux artères. Cependant, la méthode de référence pour évaluer le réseau collatéral coronaire est la mesure du CFI (collateral flow index) ou Indice de Flux Collatéral. Plus précise, cette méthode permet d'évaluer l'ensemble du réseau de collatérale (macro et micro vasculaire). La technique consiste en la mesure de la pression veineuse (PV), aortique (Pao) et de la pression dans l'artère coronaire occluse (Poccl) par un ballonnet gonflé. L'enregistrement de ces données permet de déterminer l'index de flux collatéral calculé de la manière suivante :

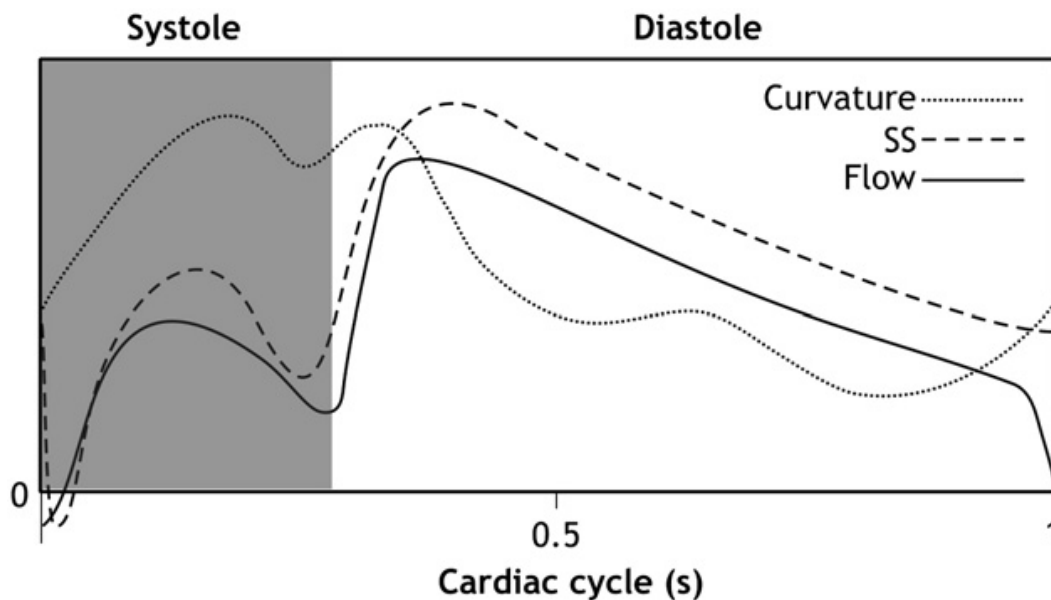
$$\text{CFI} = (\text{Poccl} - \text{PV}) / (\text{Pao} - \text{PV})$$

Un indice CFI > 0,25 indique une circulation collatérale bien développée.

#### **4.1 Lien entre fréquence cardiaque et forces de cisaillement**

La perfusion coronaire a lieu essentiellement en diastole. De ce fait, la fréquence cardiaque a un rôle important dans le niveau des forces de cisaillement exercées sur l'endothélium. Des mesures ont permis de déterminer les variations des forces de cisaillement durant le cycle cardiaque (Figure 16): le niveau des forces de cisaillement (SS) est faible durant la

systole, alors qu'il atteint rapidement sa valeur maximum en début de diastole pour ensuite décliner lentement durant le reste du temps de diastole, et ce, jusqu'à l'initiation du prochain cycle cardiaque.



**Figure 16: Evolution des forces de cisaillement en fonction du cycle cardiaque**

Le niveau de force de cisaillement est également modulé par les changements de la géométrie des artères coronaires au cours du cycle cardiaque. Le muscle cardiaque étant en perpétuel mouvement, les artères coronaires sont impactées continuellement par ces changements. A chaque systole, les artères coronaires sont exposées à deux types de changement de conformation :

- Une modification périodique de leur courbure
- Une torsion périodique provoquée par la rotation du cœur

Des études (Santamarina A., 1998 ; Zeng D., 2003) ont démontré que ces changements de conformation entraînent des variations de l'environnement hémodynamique. Ainsi, des mesures effectuées sur des artères coronaires ont montré que dans des zones où habituellement les forces de cisaillement étaient élevées, la forte courbure de l'artère provoquée par la contraction cardiaque génère des forces de cisaillement basses. Ces observations sous entendent que l'augmentation de la courbure des artères en systole pourrait favoriser l'athérosclérose *via* la présence de forces de cisaillement basses.

De même, des forces de cisaillement basses ont été détectées dans des segments d'artères soumis à d'importantes torsions.

Etant donné l'implication des forces de cisaillement basses dans la progression de l'athérosclérose, la systole pourrait favoriser le processus physiopathologique qui conduit à la formation et à la progression de l'athérosclérose. A l'inverse, l'augmentation rapide des forces de cisaillement en début de diastole et leur maintien à un niveau élevé durant cette phase modèleraient un milieu athéroprotecteur, compensant ainsi les effets pro-athérogènes de la systole (Gianoglou G.D., 2008).

A ces modifications d'ordre hémodynamique s'ajoutent les contraintes mécaniques exercées par chaque contraction cardiaque (systole) sur le réseau d'artères coronaires et qui contribuerait à la rupture des plaques d'athéromes. D'ailleurs, une étude (Yang C., 2008) caractérisant les stress mécaniques imposés aux coronaires a identifié les flexions cycliques comme étant un stress favorisant la rupture de plaque. Ainsi, en favorisant l'application de forces mécaniques néfastes sur l'endothélium, une fréquence cardiaque élevée augmenterait le risque de rupture de plaque.

## 4.2 Fréquence cardiaque élevée et conséquences vasculaires

A des niveaux de fréquence cardiaque de repos (60-70 bpm), sur un cycle cardiaque de 1000 ms, 700 ms correspondent au temps de diastole et le reste, 300ms au temps de systole (Berne R., 2001). Dans des conditions physiologiques, les effets pro-athérogènes des forces de cisaillement basses rencontrés en systole sont compensés par les effets protecteurs rencontrés en diastole. En revanche, pour atteindre des niveaux de fréquence cardiaque plus élevés, le raccourcissement du cycle cardiaque se fait principalement aux dépens du temps de diastole (Figure 11) (D'Alché E.P., 2000). Ainsi, en augmentant la proportion de la systole au cours du cycle cardiaque, une fréquence cardiaque élevée provoquerait un déséquilibre en faveur des effets pro-athérogènes de la systole (Figure 17) (Gianoglou G.D., 2008).

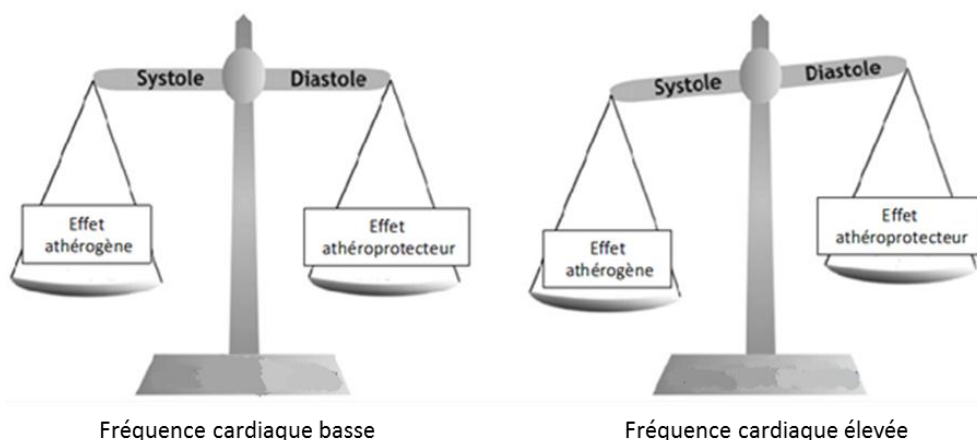


Figure 17: Concept du déséquilibre entre le temps de systole et le temps de diastole

De plus, en augmentant la fréquence des modifications géométriques des artères, une fréquence cardiaque élevée favoriserait l'exposition de l'endothélium coronaire à un faible niveau de force de cisaillement et accélérerait le processus athérogène (Gianoglou G.D., 2008). Ce processus s'applique à l'ensemble de l'arbre vasculaire coronaire et davantage dans les zones les plus sensibles à l'athérosclérose (courbures, bifurcation de l'arbre vasculaire) (Caro C.G., 1969 ; Asakura T., 1990 ; Zarins C.K., 1983 ; VanderLaan P.A., 2004). D'autre part, l'augmentation des contraintes mécaniques qui découle de l'élévation de la fréquence cardiaque augmenterait également le risque de rupture de plaque.

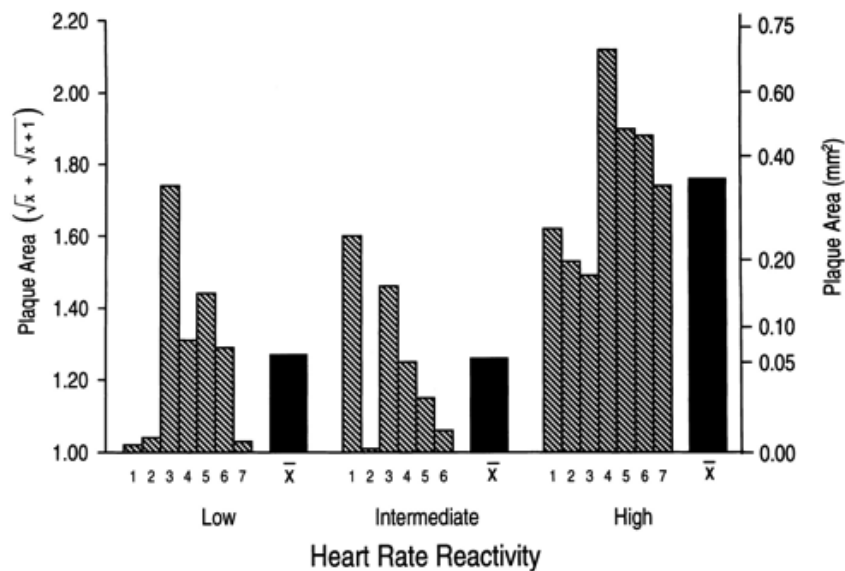
Suivant la même logique avec l'implication des forces de cisaillement élevées dans l'artériogénèse, la diastole favoriserait le développement d'un réseau d'artères coronaires collatérales fonctionnelles. Avec l'augmentation de la fréquence cardiaque, le temps de diastole se réduit, limitant ainsi l'artériogénèse des artérioles et donc le développement d'une circulation collatérale fonctionnelle.

### **4.3 Preuves cliniques**

#### **4.3.1 Fréquence cardiaque élevée et progression de la maladie**

La corrélation entre le niveau de fréquence cardiaque et la taille des plaques d'athérome a été vérifiée dans plusieurs études menées chez les primates. L'une d'entre elles montre que les primates ayant une fréquence cardiaque élevée avaient des lésions athéroscléreuses au moins deux fois plus larges que celles observées chez ceux avec un niveau bas de fréquence cardiaque (Kaplan J.R., 1987).

Une autre étude également réalisée chez le singe, a démontré que le degré d'athérosclérose est associé de manière significative au niveau de la fréquence cardiaque. Plus ce dernier est élevé et plus la surface des plaques est importante (Figure 18) (Manuck S .B., 1997).



**Figure 18: Surface moyenne des plaques de l'artère coronaire antérieure gauche et de l'artère circonflexe chez des animaux qui, mis en situation de stress, réagissent avec une faible augmentation de la fréquence cardiaque (n=7), augmentation intermédiaire (n=6), forte élévation (n=7)**

Cette relation a également été vérifiée chez l'homme : une étude (Perski A., 1992) réalisée chez des hommes jeunes (<45 ans) et ayant fait un IDM, a confirmé qu'une FC élevée était significativement corrélée à la sévérité et à la progression de l'athérosclérose à l'angiographie coronaire. Dans cette étude, une augmentation du nombre d'artères présentant des sténoses hémodynamiquement significatives a été retrouvée chez 46 % de patients. De plus, la moyenne du score évaluant l'athérosclérose chez les patients a doublé entre l'angiographie réalisée à 4 ans *versus* celle réalisée 7 ans après l'inclusion.

Les résultats montrent également une association significative entre la valeur minimum de la fréquence cardiaque mesurée pendant 24h, la progression des sténoses et de la charge athéromateuse. Pour les besoins de l'analyse, les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe fréquence cardiaque basse et le groupe fréquence cardiaque élevée.

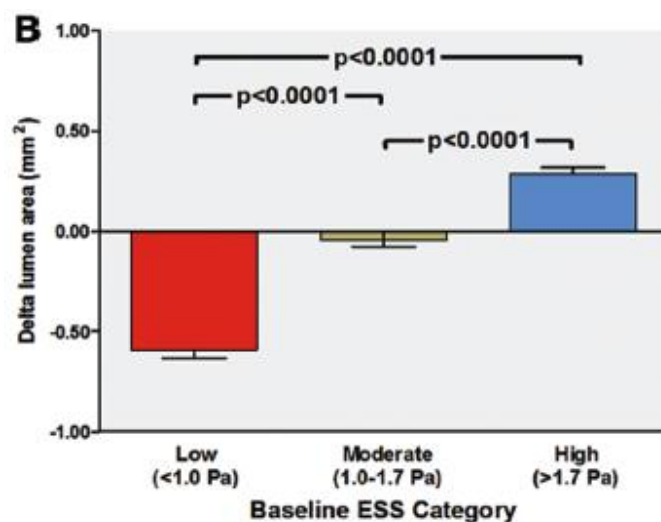
Dans le groupe fréquence cardiaque élevée, le score de progression de l'athérosclérose était deux fois plus élevé comparativement à celui de l'autre groupe. Cette relation entre FC et progression de l'athérosclérose a été obtenue indépendamment des autres facteurs tels que le niveau de HDL/LDL cholestérol, l'âge, l'hypertension et le statut tabagique.

Comme énoncé dans les paragraphes précédents, le lien entre fréquence cardiaque et forces de cisaillement pourrait être à l'origine de la progression accélérée de la maladie coronaire chez les patients ayant une fréquence cardiaque élevée.

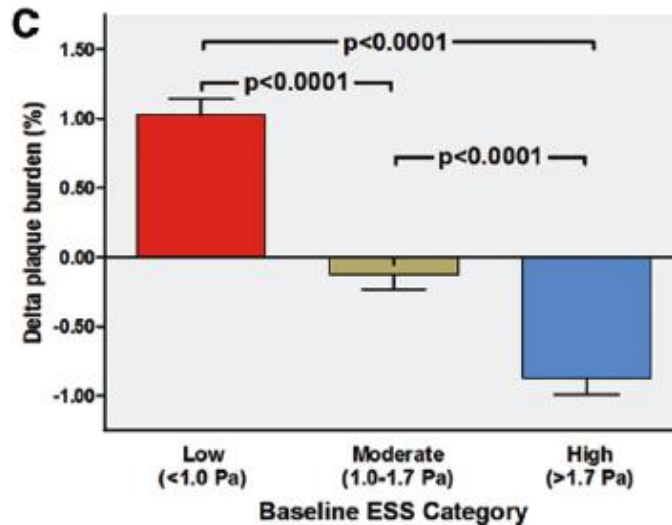
L'implication des forces de cisaillement a d'ailleurs été récemment précisée dans l'étude

PREDICTION (Stone P.H., 2012). Cette dernière a été menée chez 506 patients ayant un syndrome coronaire aigu traité par une angioplastie et chez qui une mesure de l'évolution de l'athérosclérose a été effectuée à 6 et 10 mois après l'inclusion. PREDICTION est la plus grande étude portant sur l'anatomie des coronaires et utilisant une technique de pointe pour évaluer la progression de la maladie (profilage vasculaire par radiofréquence et angiographie). L'objectif principal était d'identifier les caractéristiques des plaques « jeunes » et de leur environnement pour ensuite déterminer les facteurs prédictifs d'une rupture de plaque ou une d'obstruction « accélérée » de la lumière de l'artère coronaire.

Il en ressort notamment que l'association de la « charge » athéroscléreuse et la présence de forces de cisaillement basses a une valeur prédictive positive de 41% pour prédire la progression vers une obstruction cliniquement significative et traitée par revascularisation. Le rôle pro-athérogénique central des forces de cisaillement basses a également été souligné par leur identification comme facteur indépendant de l'obstruction accélérée de la lumière de l'artère (Figure 19) et de l'évolutivité de la plaque d'athérome (Figure 20). Par ailleurs, ce processus est puissant car il a été mis en évidence après un suivi de seulement 12 mois, ce qui est très bref comme durée pour une étude réalisée chez des patients coronariens recevant les traitements standards recommandés.



**Figure 19: Evolution de la lumière de l'artère en fonction du niveau des forces de cisaillement**



**Figure 20: Evolution de la charge athéroscléreuse en fonction du niveau des forces de cisaillement**

#### **4.3.2 Fréquence cardiaque élevée et risque de rupture de plaque**

Au-delà de la progression de la maladie, une fréquence cardiaque élevée pourrait-elle favoriser le risque de rupture de plaque ? Cette question était un des objectifs d'une étude rétrospective menée chez 106 patients coronariens (Heidland U.E., 2001). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir eu une première angiographie pour angor stable et une deuxième à 6 mois d'intervalle pour rupture de plaque. L'analyse rétrospective des données a permis d'identifier 53 patients remplissant ces conditions. Cinquante-trois autres patients ont été inclus dans le groupe contrôle de l'étude. Pour cela, ces derniers devaient aussi avoir eu deux angiographies en l'espace de 6 mois mais aucun d'entre eux ne devait présenter des signes de rupture de plaque. Les auteurs ont comparé les caractéristiques des patients ayant eu un événement à celles des patients sans événement. L'analyse statistique a révélé que parmi les différents facteurs, une fréquence cardiaque de repos élevée, supérieure à 80 bpm augmente significativement le risque de rupture de plaque (Figure 21).



	OR (95% CI)	P
Left ventricular mass >270 g	4.92 (1.83–13.25)	0.02
HR mean >80 bpm	3.19 (1.15–8.85)	0.02
$\beta$ -Blocker use	0.32 (0.13–0.88)	0.02
Wall thickness IVS	1.68 (0.57–9.91)	0.06
PPF	1.81 (0.67–4.90)	0.07
ACE inhibitors	0.51 (0.19–1.34)	0.06
Statins	0.42 (0.16–1.22)	0.06

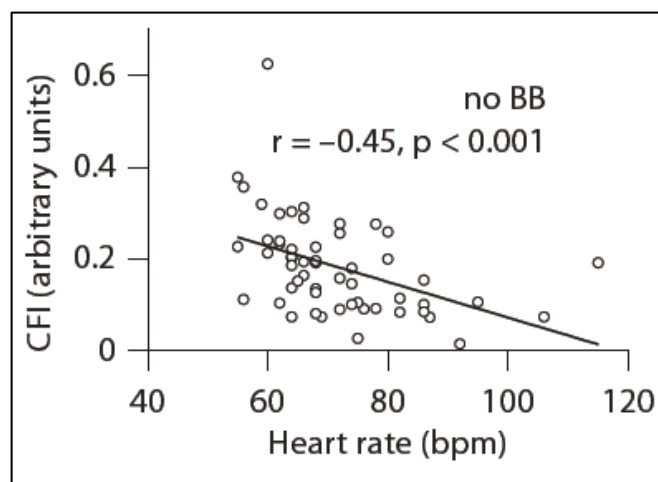
HR indicates heart rate; IVS, interventricular septum; PPF, fractional pulse pressure; and ACE, angiotensin-converting enzyme.

**Figure 21: Analyse multivariée de l'association de facteurs au risque de rupture de plaque**

Les contraintes mécaniques (forces de cisaillement basses, de torsion, de compression,...), qui s'exercent sur les artères coronaires pourraient expliquer cette augmentation du risque.

#### 4.3.3 Fréquence cardiaque élevée et modification de la circulation coronaire collatérale

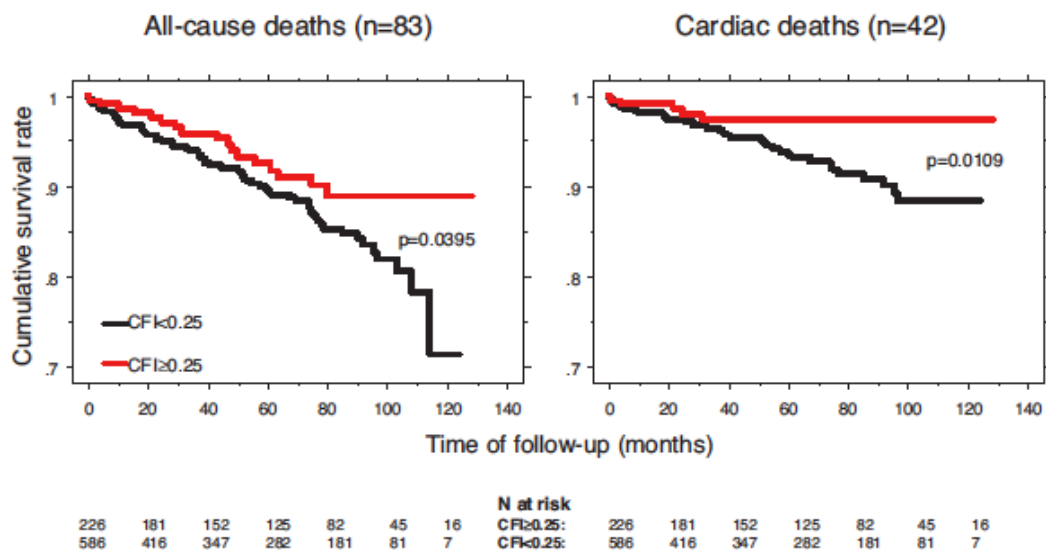
Une fréquence cardiaque élevée diminue le temps de diastole et donc le temps d'exposition à un niveau élevé de forces de cisaillement. Il en résulte une diminution de l'artériogénèse des collatérales. Cela a d'ailleurs été vérifié cliniquement avec une étude (De MARCHI S.F., 2011) utilisant la méthode CFI. Cette dernière a montré que plus les patients avaient une fréquence cardiaque élevée, plus leur CFI était basse (Figure 22)



**Figure 22: Valeur de l'indice de flux collatéral en fonction du niveau de fréquence cardiaque**

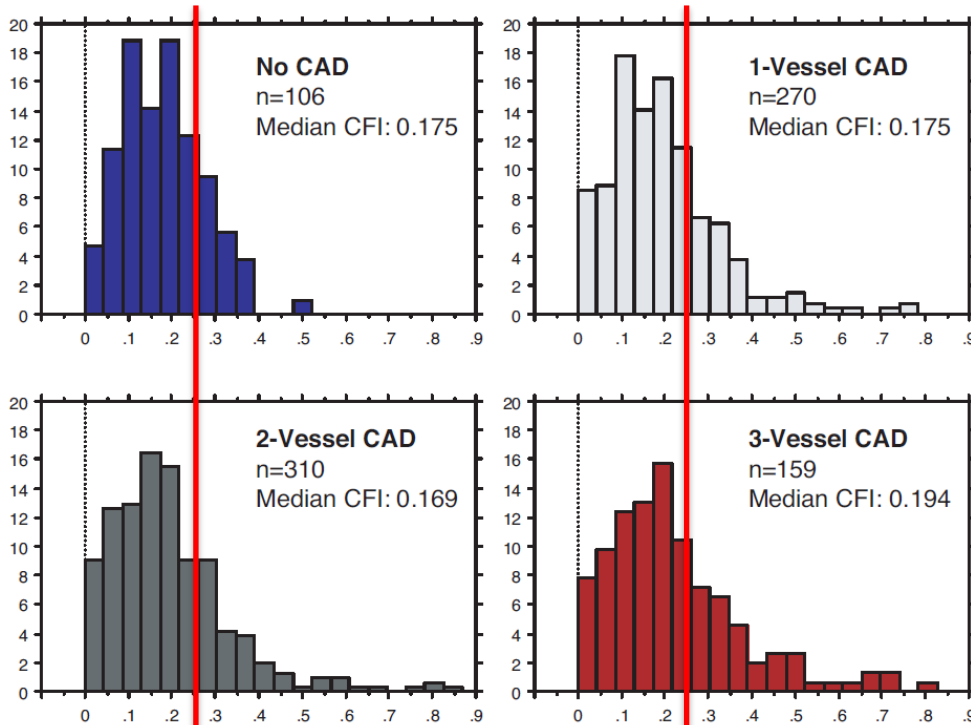
Le faible niveau d'artères collatérales fonctionnelles chez les patients avec une fréquence cardiaque élevée pourrait en partie expliquer le sur-risque de morbi-mortalité constaté dans les registres. En effet, chez des patients ayant un infarctus ST+, le rôle protecteur d'une

circulation collatérale fonctionnelle a été mis en évidence avec la limitation de la taille de l'infarctus, la préservation de la fonction cardiaque et la réduction de la dilatation ventriculaire (Seiler C.,2010). L'effet protecteur des collatérales a d'ailleurs été confirmé dans une étude (Meier P., 2007) évaluant l'impact sur le pronostic à 10 ans d'une circulation collatérale bien développée. Cette étude menée chez 106 patients non coronariens et 739 patients ayant de 1 à 3 vaisseaux avec des lésions montre clairement qu'une circulation collatérale coronaire bien développée (CFI > 0,25) diminue significativement la mortalité totale annuelle de 2,3% à un niveau équivalant de celui des patients non coronariens (0,6%) (Figure 23) (Meier P., 2007).



**Figure 23 : Taux de survie cumulé lié à la mortalité totale (gauche) et à la mortalité cardiaque (droite) en fonction de l'index de flux collatéral (haut ≥ 0,25 ; bas < 0,25)**

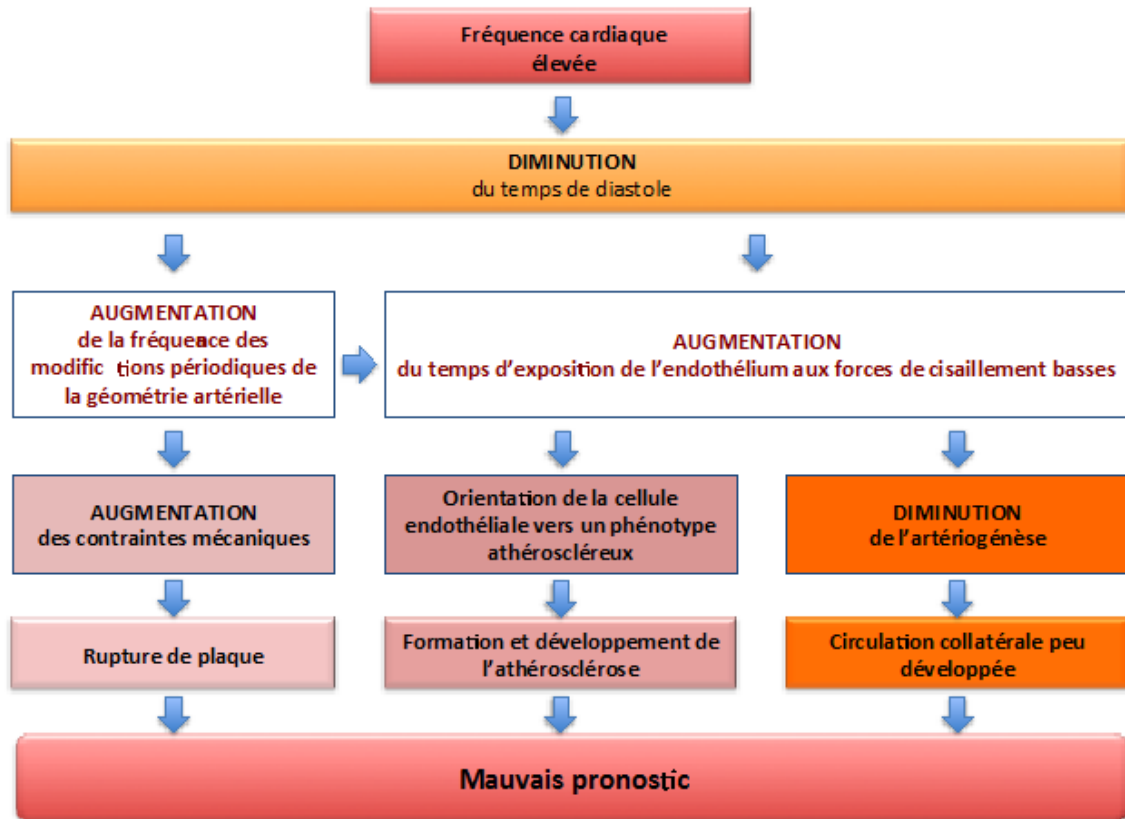
Malheureusement, comme le montre la Figure 24 (Meier P., 2007), seulement 1/3 des patients coronariens disposent d'une circulation collatérale coronaire suffisante pour être protectrice en cas d'événement (CFI > 0,25).



**Figure 24: Répartition des patients en fonction de leur indice de flux collatéral (la barre rouge représente l'indice de CFI au-delà duquel la circulation collatérale est suffisante pour être protectrice (0,25))**

#### 4.4 Conclusion

En plus de favoriser l'ischémie et l'angor, la fréquence cardiaque est désormais reconnue comme un facteur de risque chez les patients coronariens stables. Les données à notre disposition montrent qu'une fréquence cardiaque élevée contribue à la réduction du niveau des forces de cisaillement qui s'exercent sur l'endothélium vasculaire. Cette diminution favorise non seulement l'athérosclérose et la rupture de plaque mais diminue également l'artériogénèse et donc le développement d'un réseau d'artères collatérales fonctionnelles. Les liens entre fréquence cardiaque élevée et mauvais pronostic sont schématisés dans la Figure 25.



**Figure 25: Récapitulatif du lien entre fréquence cardiaque élevée et mauvais pronostic**

En terme de thérapeutique, un médicament ralentisseur de la fréquence cardiaque peut-il en plus de diminuer l'ischémie et l'angor stable, ralentir la progression de la pathologie, réduire le risque d'événements coronaires et améliorer la survie en cas d'événement ? Nous essaierons de répondre à cette question dans la partie suivante.

## **5 Prise en charge de la maladie coronaire**

Les objectifs du traitement de la maladie coronaire stable sont de réduire et prévenir les symptômes et d'améliorer le pronostic des patients. Pour atteindre ces objectifs, les médecins disposent de plusieurs moyens : la modification du style de vie du patient, le contrôle des facteurs de risque de la maladie coronaire, la mise en place des traitements recommandés et l'éducation des patients.

## 5.1 Traitements non médicamenteux de la maladie coronaire

### Règles hygiéno-diététiques :

En plus du traitement de l'hypercholestérolémie, il est nécessaire de traiter une surcharge pondérale, de supprimer le tabagisme et de pratiquer une activité physique régulière.

### La revascularisation :

La revascularisation permet de rendre à nouveau perméable une artère coronaire. La méthode consiste à introduire un ballonnet dégonflé dans l'artère coronaire atteinte et de le positionner sur la sténose. Le ballonnet est gonflé à plusieurs reprises de façon brève jusqu'à la disparition ou la diminution marquée de la sténose. Dans la plupart des cas, une prothèse endovasculaire (stent) est ensuite placée au niveau de l'ancienne sténose pour maintenir l'artère ouverte.

### Le pontage aorto-coronarien :

La méthode consiste à implanter un greffon artériel ou veineux entre l'aorte et l'artère coronaire distale, en aval du segment sténosé. Le greffon est le plus souvent artériel. Il est possible au cours de l'intervention de ponter plusieurs artères coronaires.

## 5.2 Traitements médicamenteux

Parmi les traitements de la maladie coronaire, figurent :

**Les statines** qui, en diminuant l'hypercholestérolémie, ont démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

**Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**, qui ont démontré leurs bénéfices en terme de réduction de la morbimortalité à travers les études EUROPA (Fox K.; 2003) et HOPE (Yusuf S., 2000).

**Les antiagrégants plaquettaires** qui préviennent ou ralentissent la progression de la thrombose coronaire.

**Les traitements anti-angineux** : les recommandations européennes pour la prise en charge des coronariens stables de 2013 préconisent l'utilisation en première ligne des traitements bradycardisants (bêtabloquants, inhibiteurs calciques) pour contrôler la fréquence cardiaque et les symptômes. En deuxième ligne, l'utilisation de l'ivabradine, de la ranolazine, de la trimétazidine, des dérivés nitrés d'action longue et du nicorandil peut être envisagée selon la pression artérielle et la fréquence cardiaque avec une cible < 60 bpm.

## 5.3 Traitements bradycardisants

Avant de nous intéresser aux essais cliniques évaluant les bénéfices pronostiques des médicaments bradycardisants recommandés dans la maladie coronaire stable, nous aborderons dans un premier temps les bases de l'électrophysiologie cardiaque pour mieux comprendre les différences entre les traitements.

### 5.3.1 Electrophysiologie de la fréquence cardiaque

Plusieurs types de canaux ioniques et de récepteurs se trouvent à la surface des cellules du nœud sinusal (Steiber J, 2004 et Vilaine J.P., 2006). L'activité électrique spontanée des cellules du nœud sinusal est engendrée par l'ouverture de ces canaux qui provoque des courants ioniques. Il s'agit en particulier des canaux calciques ( $\text{Ca}^{2+}$ ), des canaux potassiques ( $\text{K}^+$ ) et des canaux f.

L'activité électrique implique l'interaction de plusieurs courants ioniques au cours de la dépolarisation diastolique spontanée du nœud sinusal (Figure 26). Ces derniers comprennent le courant  $I_f$  (Baruscotti M., 2005) et les courants calciques  $I_{CaL}$  (lents) et  $I_{CaT}$  (Robinson, 2001 et DiFrancesco, 2004)

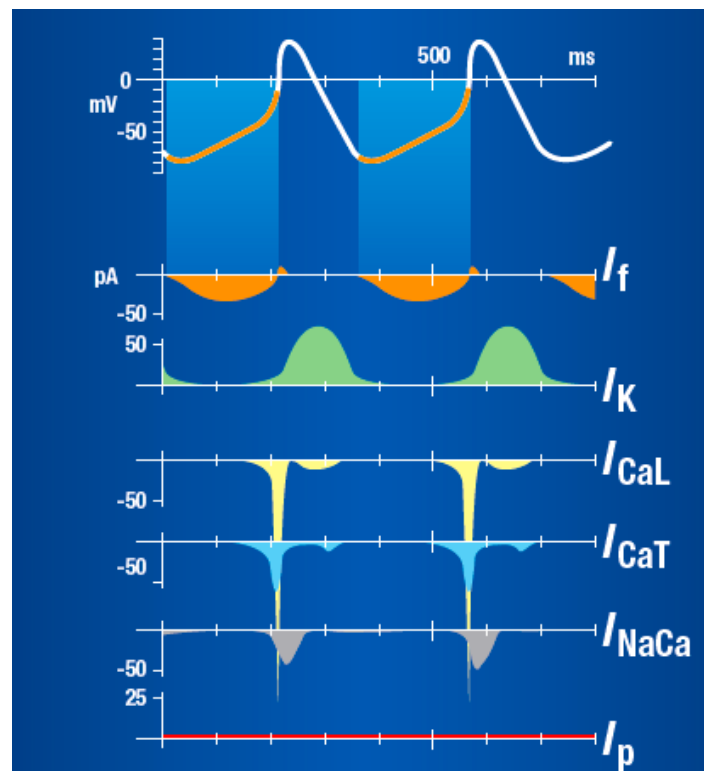


Figure 26 : Rôle des différents types de canaux ioniques dans le processus physiologique de la naissance du potentiel d'action

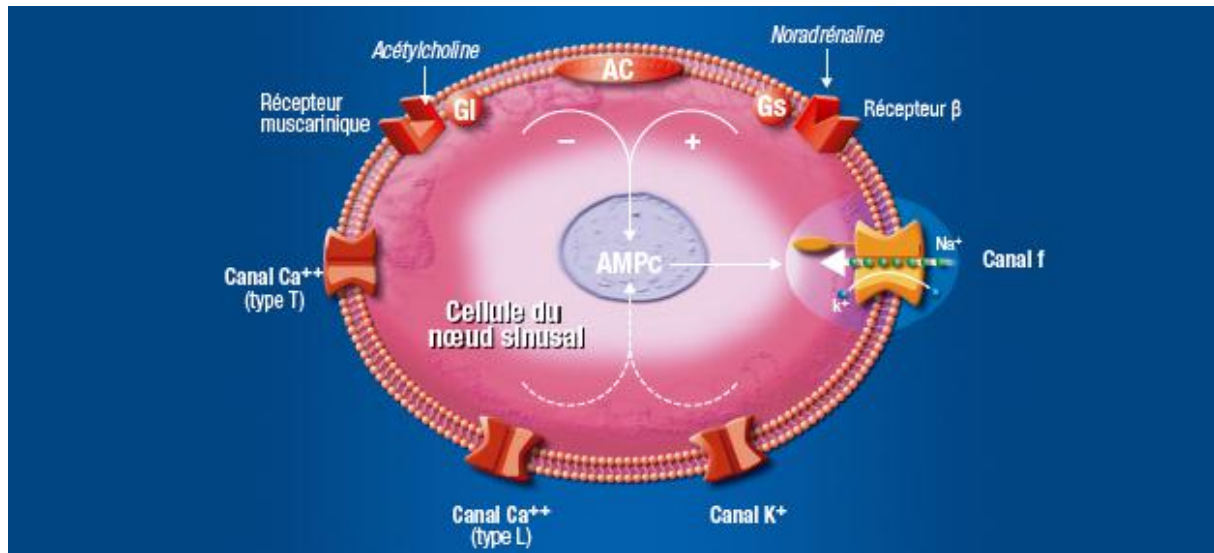
Le courant  $I_f$  est un déterminant majeur dans la genèse et la modulation de la fréquence cardiaque (DiFrancesco D.1993 et Accili E.A., 2002).

Il s'agit d'un courant mixte ( $Na^+$  et  $K^+$ ), activé lors de la diastole par hyperpolarisation, avec un seuil de déclenchement du potentiel d'action autour de  $-40/-50$  mV. C'est en raison de ces propriétés inhabituelles (courant mixte et activation par dépolarisation) que ce courant a été nommé courant  $I_f$ , f pour « funny ».

L'activation du courant  $I_f$  à la fin d'un potentiel d'action détermine la pente de dépolarisation diastolique lente, qui conditionne à son tour l'intervalle de temps séparant deux potentiels d'action successifs et, par conséquent, l'intervalle entre deux battements cardiaques. Au cours de cette phase de dépolarisation lente, les courants calciques entrant ( $I_{CaT}$  (transitoire) et  $I_{CaL}$  (lent)) sont seulement responsables du dernier tiers de la dépolarisation. Le courant  $I_f$  est donc celui qui conditionne le plus « l'inclinaison » de la pente de dépolarisation lente. Par conséquent, le courant  $I_f$  est un déterminant majeur de la fréquence cardiaque.

A la suite de la phase de dépolarisation lente, le courant calcique entrant  $I_{CaL}$  et le courant d'échange sodium/calcium ( $I_{NaCA}$ ) sont activés et déclenchent la phase de dépolarisation rapide. Enfin, le courant potassique entrant rentre en action pendant la phase de repolarisation.

L'activité du nœud sinusal peut être modulée par une activité physique ou mentale (un stress, une émotion), le sommeil, à travers le système nerveux autonome et les hormones circulantes. Ainsi, une fréquence cardiaque élevée, peut refléter une augmentation de la stimulation sympathique (augmentation de l'AMPc) ou une diminution de la stimulation parasympathique (diminution de l'AMPc) et indirectement, un mode de vie (environnement stressant, manque d'activité physique) (Figure 27).



**Figure 27: Modulation de l'activité du nœud sinusal**

L'AMPc a un site de liaison au niveau du canal f. La stimulation sympathique par les catécholamines des récepteurs bêta-adrénergiques du nœud sinusal provoque une augmentation de l'activité de l'adénylcyclase, qui augmente le taux d'AMPc. La fixation de L'AMPc sur un récepteur du canal f entraîne son ouverture et donc une entrée rapide de  $\text{Na}^+$  dans la cellule. Plus il y a de canaux ouverts et plus le potentiel remonte rapidement, ce qui augmente l'inclinaison de la pente de dépolarisation lente et donc la fréquence cardiaque. Inversement, une stimulation parasympathique provoque une diminution du taux d'AMPc et donc une diminution du courant  $I_f$  qui conduit à une diminution de la pente de dépolarisation lente. L'espacement des potentiels d'action qui en découle engendre une diminution de la fréquence cardiaque.

### 5.3.2 Les bêtabloquants

#### 5.3.2.1 Mécanisme d'action

Les bêtabloquants se fixent sur les récepteurs bêta-adrénergiques, inhibant ainsi par un mécanisme compétitif les effets bêta-adrénergiques des catécholamines.

Au niveau du nœud sinusal, les bêtabloquants sont à l'origine d'une réduction de l'activité de l'adénylcyclase provoquant une réduction de l'AMPc intracellulaire qui entraîne une réduction du courant  $I_f$  sinusal, réduisant la pente de dépolarisation lente qui au final aboutit à une réduction de la fréquence cardiaque.

L'action des bêtabloquants sur le canal f n'est pas spécifique. En effet, la diminution de l'AMPc interagit également avec le courant calcique. Elle n'est également pas spécifique au



nœud sinusal : Les récepteurs bêta sont localisés sur les cellules myocardiques mais aussi sur d'autres tissus comme les bronches, artères, etc.

### **5.3.2.2 Effets cardiaques des bêtabloquants**

Les bêtabloquants ont pour effets cardiaques :

- de diminuer la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), et la contractilité myocardique (effet inotrope négatif),
- de ralentir la conduction (effet dromotrope négatif)
- de diminuer la relaxation myocardique (effet lusitrope négatif).

Ils s'opposent également aux effets pro-arythmogènes de la stimulation beta-adrénergique, et élèvent le seuil de dépolarisation (effet bathmotrope).

### **5.3.2.3 Limites d'utilisation des bêtabloquants sur le plan cardiovasculaire**

Bien que certains bêtabloquants soient cardiosélectifs, à forte dose, ils peuvent se fixer sur les récepteurs  $\beta_2$ , acteur dans la vasodilatation des vaisseaux. La moindre vasodilatation périphérique qui en résulte diminue la perfusion musculaire et pourrait contribuer à la limitation à l'effort des patients sous bêtabloquant. Aussi, lors d'un effort physique, la stimulation sympathique entraîne une libération de catécholamines. Lorsque les récepteurs bêta-adrénergiques sont saturés par une forte dose de bêtabloquants, les catécholamines peuvent stimuler les récepteurs  $\alpha$  des artères coronaires, provoquant une moindre vasodilatation des coronaires à l'effort. La diminution des apports en oxygène qui en résulte est cependant compensée par la diminution de la fréquence cardiaque.

Par ailleurs, la vasoconstriction des artères périphériques peut aggraver un syndrome de Raynaud ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Enfin, en raison de leur effet inotrope négatif, les bêtabloquants doivent être titrés très progressivement pour atteindre la posologie maximale tolérée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

### **5.3.2.4 Limites d'utilisation sur le plan général**

Bien que certains bêtabloquants soient considérés comme « cardio-sélectifs », ils ont parfois à des dosages élevés un effet sur les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques au niveau des bronches et sont donc contre-indiqués en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive.

La fatigue, l'asthénie et les dysfonctions sexuelles sont des signes fréquents d'intolérance aux bêtabloquants.

Enfin, chez certains patients, l'usage des bêtabloquants peut s'accompagner de troubles du métabolisme lipidique et glucidique qui peuvent également engendrer une diminution des capacités à l'effort.

### **5.3.2.5 Indications des bêtabloquants**

Les bêtabloquants sont indiqués dans plusieurs pathologies (hypertension artérielle, troubles du rythme, etc.). Dans la maladie coronaire stable, ils sont utilisés dans le traitement de l'angor d'effort, en particulier en cas de tachycardie, ou d'hypertension artérielle avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche associée.

Les bêtabloquants sont également indiqués en post infarctus du myocarde. Compte tenu de l'amélioration du pronostic vital en post infarctus, l'utilisation des bêtabloquants a été étendue aux patients en prévention d'un premier événement, i.e. en prévention primaire.

## **5.3.3 Les inhibiteurs calciques bradycardisants**

### **5.3.3.1 Mécanisme d'action**

Les inhibiteurs calciques bradycardisants inhibent sélectivement l'ouverture des canaux calciques L des muscles lisses des vaisseaux et du myocarde. Les inhibiteurs calciques bradycardisants, non dihydropyridines, ont une action cardiaque directe prépondérante en plus de leur action vasodilatatrice artérielle:

- une diminution de la fréquence cardiaque, surtout constatée pour le diltiazem (Tildiem®)
- une diminution de la contractilité myocardique surtout présente avec le vérapamil (Isoptine®).

Leur action antiangoreuse s'explique par l'augmentation des apports en O<sub>2</sub> via la coronarodilatation et l'augmentation de la durée du temps de diastole qui prolonge le temps de perfusion coronaire et donc augmente les apports. Elle s'explique également par la diminution des besoins en oxygène grâce à la diminution du travail du cœur (diminution de la fréquence cardiaque, effet inotrope négatif, diminution de la post-charge). Cependant la réduction de la fréquence cardiaque est faible.

### **5.3.3.2 Indications**

Les inhibiteurs calciques bradycardisants peuvent être utilisés dans l'angor, en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêtabloquant chez des patients sans dysfonction ventriculaire gauche.

### 5.3.3.3 Limites d'utilisation

Le verapamil et le diltiazem sont contre-indiqués en cas :

- de blocs auriculo-ventriculaires de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré non appareillés,
- de dysfonction sinusale.
- d'insuffisance cardiaque
- d'hypotension artérielle

Les effets indésirables les plus courants sont :

Céphalées, flushs, hypotension, nausées, éruptions cutanées, œdèmes périphériques, allongement de la conduction auriculo-ventriculaire, interaction avec plusieurs statines avec risque de rhabdomyolyse (vérapamil).

### 5.3.4 L'ivabradine (Procoralan<sup>®</sup>)

#### 5.3.4.1 Mode d'action

L'ivabradine est le premier inhibiteur spécifique et sélectif du courant If. Cette action fait suite à la fixation de l'ivabradine dans le canal f lorsque celui-ci est en position « ouvert ». La fixation sélective et spécifique de l'ivabradine sur les canaux f du nœud sinusal et l'inhibition du courant If qui en découle engendre une diminution de la pente de dépolarisation lente diastolique (Figure 28) sans modification du seuil d'activation du potentiel d'action, ni du potentiel maximal diastolique. (Thollon C., 1994 et Thollon C., 1997)

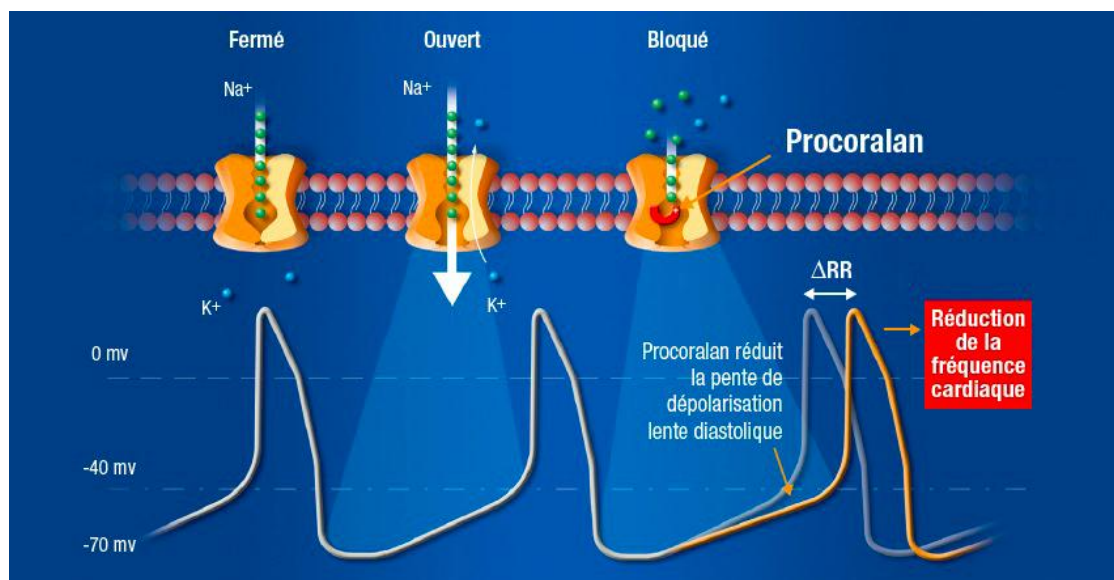


Figure 28: Blocage des canaux f par l'ivabradine (Procoralan<sup>®</sup>)

### 5.3.4.2 Effet use-dépendent de l'ivabradine

L'ivabradine ne peut atteindre son site de fixation dans le canal f que lorsque celui-ci est ouvert. Lorsque le niveau de fréquence cardiaque initial est élevé, un grand nombre de canaux f sont ouverts. L'ivabradine peut ainsi se fixer sur un grand nombre de sites entraînant une baisse importante de la fréquence cardiaque. A l'inverse, chez les patients avec une fréquence cardiaque plus basse, le nombre de canaux f ouverts est moins important, ce qui diminue les sites de fixation possibles de l'ivabradine et de ce fait, limite le risque de bradycardie (Figure 29). Par ailleurs, dans les études SHIFT (Swedberg K., 2010) et BEAUTIFUL (Fox K., 2008), respectivement 1,1% et 1,6% des patients ont dû arrêter leur traitement pour bradycardie.

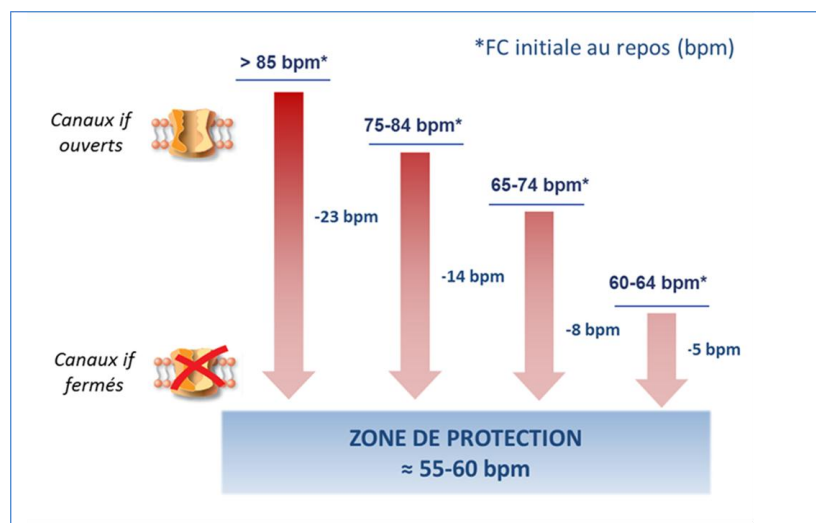


Figure 29: Effet use-dépendent de l'ivabradine

### 5.3.4.3 Indication de l'ivabradine

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de la maladie coronaire pour le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal:

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants,
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.

Et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque

est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

#### **5.3.4.4 Avantages du mode d'action de l'ivabradine**

##### **Réduction de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort**

Grâce à l'inhibition sélective et spécifique du courant If sinusal, l'ivabradine réduit la fréquence cardiaque des patients au repos et à l'effort sans modifier d'autres paramètres vasculaires, métaboliques ou électrophysiologiques de la fonction cardiaque.

On a constaté une baisse usuelle de la fréquence cardiaque d'une dizaine de battements par minute, au repos et lors d'un effort, aux posologies usuelles recommandées (cf. Résumé des Caractéristiques du Produit). Par ailleurs, la baisse de la fréquence cardiaque sous ivabradine se maintient à long terme (au moins un an) sans échappement.

##### **Préservation de la force contractile du cœur (Simon L., 1995)**

Parce qu'elle inhibe de manière sélective et spécifique le courant if sinusal, l'ivabradine préserve la force contractile du cœur : l'ivabradine n'interagit pas avec les courants calciques des cellules myocardiques impliquées dans la contractilité myocardique.

Aucun effet inotrope négatif n'a été révélé dans des études réalisées chez l'animal. Le respect de la contractilité myocardique est d'ailleurs confirmé dans des études cliniques pilotes menées chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche.

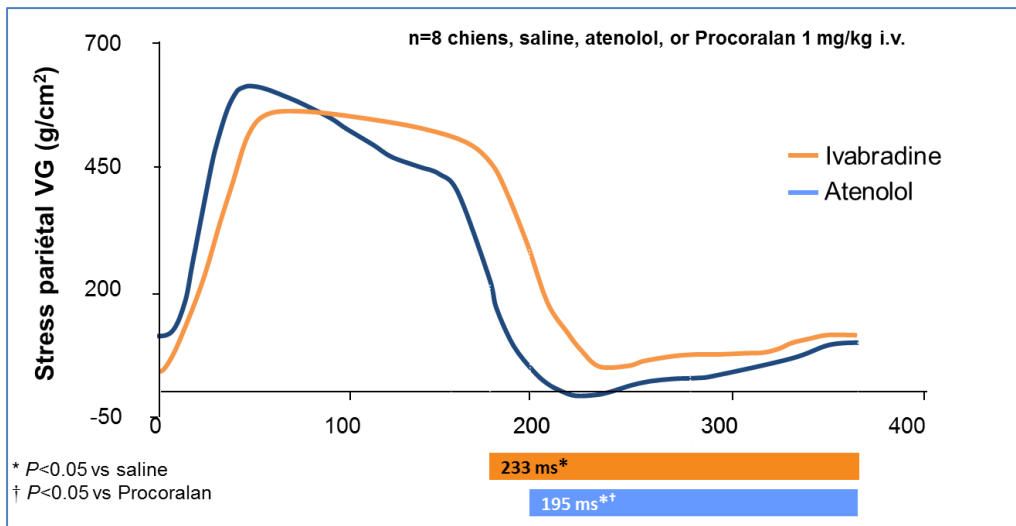
##### **Respect des paramètres électrophysiologiques cardiaques**

L'ivabradine n'interfère pas avec les différents paramètres de l'électrophysiologie cardiaque, autres que ceux dépendant de la fréquence cardiaque. Les effets de l'ivabradine étant spécifiques au nœud sinusal, cela entraîne :

- une préservation de la repolarisation ventriculaire
- un respect de la conduction intracardiaque : intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire

## Préservation de la fonction diastolique

Dans une étude expérimentale réalisée chez l'animal, la diminution de la fréquence cardiaque avec l'ivabradine ou l'aténolol allonge la durée de la diastole en comparaison au placebo (Colin P., 2003). Cependant pour une même diminution de la fréquence cardiaque, l'ivabradine augmente davantage le temps de diastole que le bêtabloquant (Figure 30 : Augmentation du temps de diastole avec l'ivabradine) (Colin P., 2003).



**Figure 30 : Augmentation du temps de diastole avec l'ivabradine**

Cette différence s'explique par l'effet inotrope négatif des bêtabloquants qui augmente la durée de l'éjection systolique par rapport à celle observée sous ivabradine. Ainsi, sous bêtabloquant, le temps de systole s'allonge aux dépens du temps de diastole. L'ivabradine, en respectant la contractilité myocardique, maintient une éjection systolique rapide et puissante. Il en résulte une augmentation du temps de remplissage des coronaires, ce qui, en plus de contribuer à l'action anti-ischémique, prolonge l'exposition de l'endothélium coronaire aux forces de cisaillement athéroprotectrices.

Une autre étude (Colin P., 2002) montre que comparativement à l'aténolol, l'ivabradine n'a pas d'effet lusitrope négatif, c'est-à-dire qu'il respecte la capacité du ventricule gauche à se relâcher. Cette meilleure relaxation myocardique avec l'ivabradine entraîne un meilleur remplissage des ventricules et une meilleure perfusion du myocarde, notamment des couches sous-endocardiques, contribuant ainsi à l'efficacité anti-ischémique et à l'augmentation du temps d'exposition de l'endothélium coronaire aux forces de cisaillement athéroprotectrices.

## **Respect de la vasodilatation à l'effort**

A la différence des bêtabloquants (cf. paragraphe limite d'utilisation des bêtabloquants), lors d'un effort, l'ivabradine n'a aucun effet sur les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Elle respecte ainsi la vasodilatation des coronaires à l'effort grâce à son action spécifique et sélective sur le courant If.

## **Autres propriétés de l'ivabradine.**

Nous retiendrons également que l'ivabradine n'entraîne pas de modification du débit cardiaque, de la pression artérielle ni des résistances périphériques. Elle respecte le métabolisme glucidique et lipidique et ne provoque pas de bronchoconstriction.

## **5.4 Photographie de la prise en charge des patients coronariens stables : le registre CLARIFY**

La plupart des données disponibles sur la prise en charge et les caractéristiques des patients coronariens stables proviennent des grands essais randomisés des traitements en prévention secondaire des événements cardiovasculaires. Une limitation importante des données issues de ces essais repose sur la sélection des patients à l'inclusion. Ces derniers sont en général plus à risque, plus jeunes ou appartiennent à des catégories sociales plus élevées que la population générale. D'où l'intérêt de disposer de données issues d'un registre reflétant de manière plus réelle la prise en charge des patients coronariens stables.

Le registre CLARIFY (Steg Ph.G., 2012) est un registre observationnel, international, à grande échelle incluant 33 285 patients coronariens stables de 45 pays. Le recrutement des patients a commencé en novembre 2009 et s'est terminé en juin 2010. Les patients éligibles devaient présenter une cardiopathie ischémique stable définie par au moins un des critères suivant : un infarctus du myocarde documenté et datant de plus de 3 mois avant l'inclusion, une sténose supérieure à 50% à l'angiographie, une douleur à la poitrine avec preuve d'ischémie myocardique, un pontage coronarien ou enfin avoir été revascularisé au minimum 3 mois avant l'inclusion.

Ainsi, environ 60% des patients inclus présentaient un antécédent d'IDM, 58% ont déjà été revascularisés, 23% ont subi un pontage coronarien et plus de 70% ont un angor de classe CCS  $\geq 2$ . Concernant les paramètres cardiaques, la fréquence cardiaque moyenne à la palpation était de 68,3 bpm et de 67,2 bpm à l'électrocardiogramme et la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 56,1% (près de 85% des patients étaient sans symptôme d'insuffisance cardiaque).

Surtout, les données recueillies à l'inclusion montrent que la plupart des patients recevaient une statine (82,2%), un antiagrégant plaquettaire (aspirine 87,7% et thienopyridine 26,5%), et que 76% d'entre eux recevaient un IEC. Concernant les traitements bradycardisants, 75 % des patients recevaient un bêtabloquant, 10,1% de l'ivabradine et 5,7% du vérapamil ou du diltiazem (Figure 31).

<b>Treatment (no. of patients with data available)</b>	<b>Whole population (n = 30 977)</b>
Lipid-lowering drug (n = 30 972)	28 566 (92.2)
Statins (n = 30 972)	25 638 (82.8)
Aspirin (n = 30 971)	27 165 (87.7)
Thienopyridine (n = 30 957)	8201 (26.5)
Other antiplatelet agent (n = 30 957)	2868 (9.3)
Oral anticoagulant agent (n = 30 970)	2548 (8.2)
ACE inhibitor and/or ARB (n = 30 969)	23 543 (76.0)
Beta-blocker (n = 30 972)	23 299 (75.2)
Diuretic (n = 30 969)	9091 (29.4)
Calcium channel blocker (n = 30 967)	8404 (27.1)
Long-acting nitrate (n = 30 969)	6837 (22.1)
Ivabradine (n = 30 970)	3120 (10.1)
Verapamil or diltiazem (n = 30 967)	1775 (5.7)
Other antianginal agent (n = 30 966)	4403 (14.2)

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker.  
Values are numbers (percentages).

Figure 31 : Traitements à l'inclusion des patients du registre CLARIFY

## 6 Preuves des traitements bradycardisants

### 6.1 Traitements bradycardisants et développement d'une circulation collatérale fonctionnelle

Bien que le développement d'une circulation coronaire collatérale fonctionnelle ne soit pas clairement énoncé parmi les objectifs du traitement de la cardiopathie ischémique stable, son intérêt pour le patient coronarien stable est clair aux vues du bénéfice pronostic constaté en sa présence. L'objectif de cette partie est d'étudier si la diminution de la fréquence cardiaque avec un traitement médicamenteux favoriserait le développement de cette circulation.



### 6.1.1 Effet des bêtabloquants sur la circulation coronaire collatérale

Une équipe suisse, spécialisée dans la recherche sur les collatérales, a étudié si les bêtabloquants ont une influence sur le développement de ces artères. L'étude (De MARCHI S.F., 2011) portait sur 106 patients devant subir une angiographie pour douleur à la poitrine et dont la circulation collatérale a été évaluée par la même occasion. Les auteurs ont utilisé l'indice de flux collatéral, méthode de référence, pour évaluer cette circulation. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de corrélation entre la fréquence cardiaque et la CFI dans le groupe de patients recevant un bêtabloquant (Figure 32) (cf. §4.3.3).

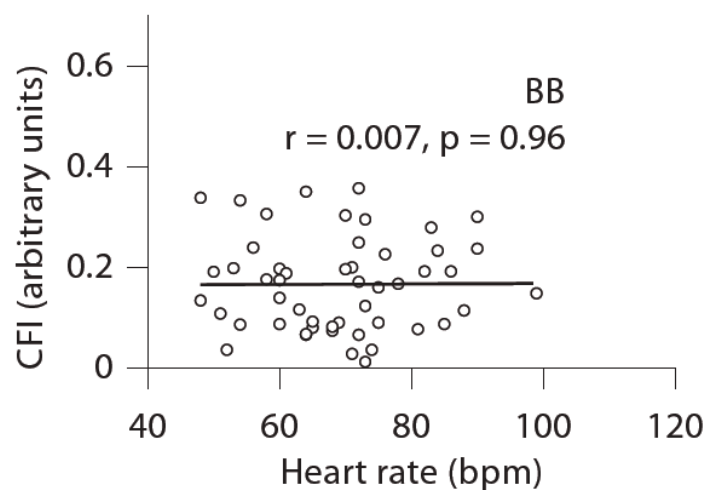


Figure 32: Valeur de l'index de flux collatéral en fonction de niveau de fréquence cardiaque dans le groupe de patients traités par bêtabloquant

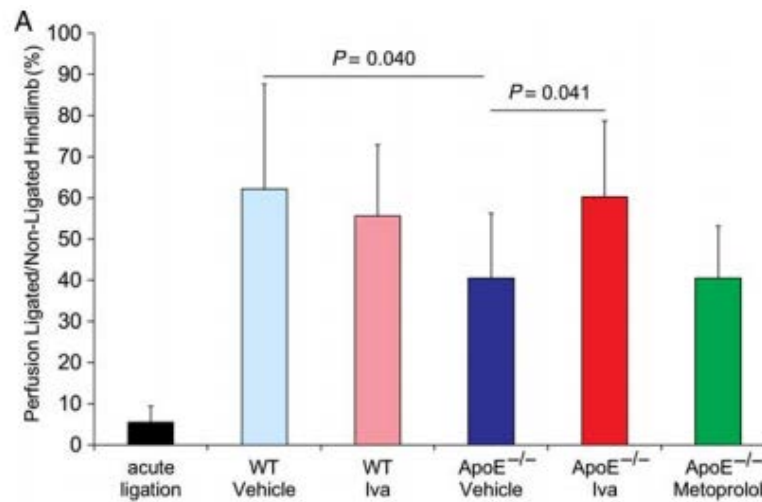
### 6.1.2 Effet de l'ivabradine sur la circulation coronaire collatérale

#### 6.1.2.1 Etude chez l'animal

En 2011, une première étude (Schirmer S.H., 2012) avec l'ivabradine a été menée sur des souris saines et dyslipidémiques (ApoE<sup>-/-</sup>). Les animaux étaient traités soit par ivabradine, soit par le succinate de métoprolol, soit par ivabradine avec ou sans L-NAME (L-arginine méthyl ester, substance inhibant la production de NO).

Après 6 semaines de traitement, l'ivabradine a réduit de 11% la fréquence cardiaque chez les souris saines et de 15% chez les souris ApoE<sup>-/-</sup>. L'ajout de L-NAME n'a pas influencé les résultats de la baisse de fréquence cardiaque. Aussi, que ce soit avant ou après traitement, la fréquence cardiaque était similaire dans les deux groupes de souris, saines et ApoE<sup>-/-</sup>.

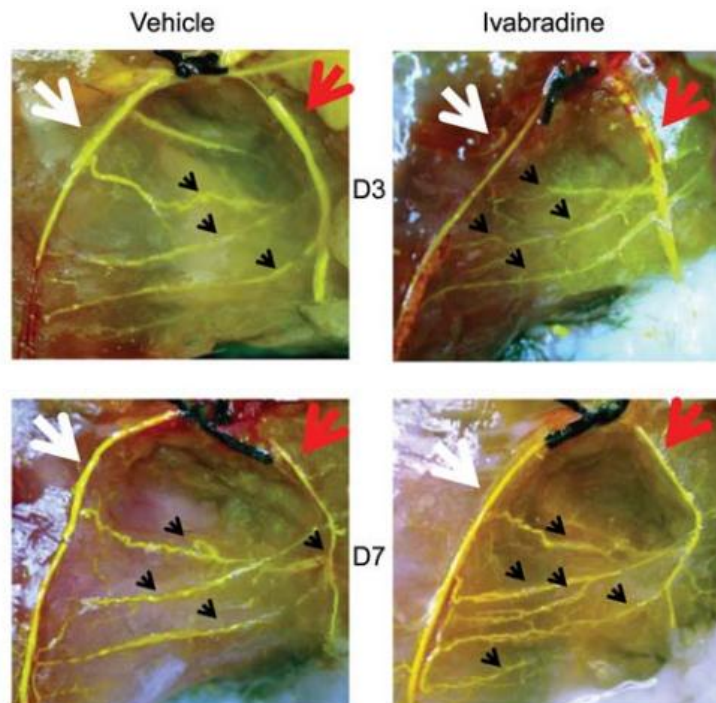
La circulation collatérale des membres arrières des souris a été évaluée 7 jours après ligature de l'artère fémorale par une méthode utilisant des microsphères fluorescentes. Une semaine après la ligature, les auteurs ont observé une légère diminution (non significative) de la perfusion dans le groupe de souris saines traitées par ivabradine *versus* groupe de souris saines non traitées.



**Figure 33: Restauration de la perfusion chez les souris dyslipidémiques traitées par ivabradine**

Dans le groupe de souris ApoE<sup>-/-</sup> non traitées, la restauration de la perfusion était d'environ 40% *versus* 62% chez les souris saines. En revanche, chez les souris ApoE<sup>-/-</sup> traité par ivabradine, la restauration de la perfusion a atteint 60%, soit presque le niveau observé chez les souris saines non traitées, et représente un gain moyen de 15% (P=0,041) (Figure 33). En revanche, aucune amélioration n'a été détectée chez les souris ApoE<sup>-/-</sup> traitées par métoprolol confirmant l'absence d'effet avec les bêtabloquants.

Ainsi, après 3 et 7 jours où l'artère fémorale était ligaturée, une augmentation du réseau d'artères collatérales a été détectée chez les souris ApoE<sup>-/-</sup> traitées par ivabradine. Les artères ont pris une apparence en forme de tire bouchon, témoin visuel d'un remodelage structurel et fonctionnel des vaisseaux (Figure 34).



**Figure 34: Augmentation du réseau de collatérales chez les souris traitées par ivabradine**

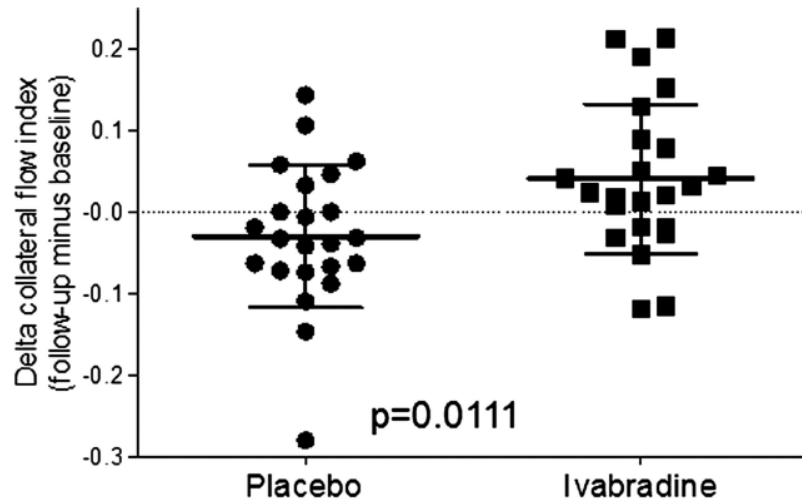
### 6.1.2.2 Etude chez l'Homme

Suite à ces résultats prometteurs chez l'animal, une étude (Gloekler S., 2013) avec l'ivabradine a été menée chez l'Homme. Quarante-six patients coronariens stables, ont reçu pendant 6 mois un placebo ou de l'ivabradine. Le critère principal de l'étude était la mesure de l'évolution de l'index de flux collatéral (CFI). Les patients étaient admis à la suite d'une douleur angineuse. Ils étaient revascularisés à l'inclusion si la FFR<sup>1</sup> était <0,75. Autrement, en cas de FFR ≥ 0,75 la lésion était traitée à 6 mois, lors de la visite de contrôle. Enfin parmi les spécificités du protocole, les patients sous bêtabloquant avaient 5 jours pour diminuer la dose jusqu'à l'arrêt complet. De ce fait, les patients avec des indications importantes pour le bêtabloquant telle que la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche, ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Après 6 mois d'étude, l'index de flux collatéral des patients du groupe placebo est passé de 0,14 à l'inclusion à 0,109 lors de la visite de suivi. En revanche, cet indice a été augmenté dans le groupe ivabradine, passant de 0,111 à l'inclusion à 0,156 à six mois (Figure 35). Ainsi, l'ivabradine favoriserait le développement d'une circulation collatérale fonctionnelle.

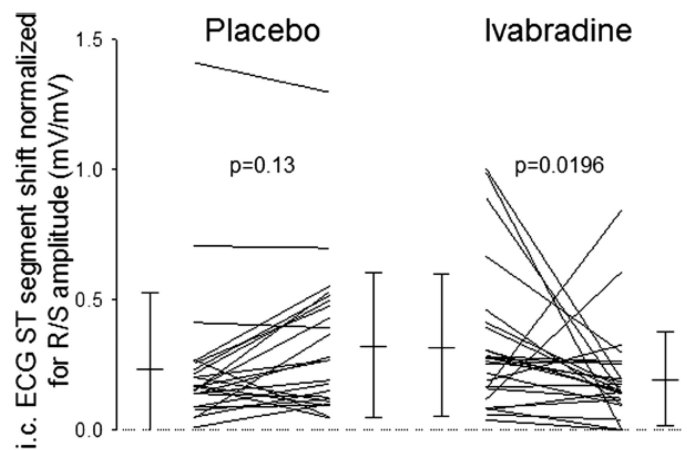
---

<sup>1</sup> Fractional Flow Reserve (FFR): Indice évaluant la perméabilité de l'artère coronaire.



**Figure 35: Augmentation de l'indice de flux collatéral chez les patients traités par ivabradine**

Ce développement est également confirmé d'un point de vue clinique par la diminution des signes d'ischémie dans le groupe ivabradine. En effet, l'amplitude du décalage du segment ST passe de 0,35 à l'inclusion à 0,18 lors de la visite de suivi (Figure 36). A l'inverse l'amplitude du décalage augmente dans le groupe placebo.



**Figure 36: Diminution des signes d'ischémie chez les patients traités par ivabradine**

### 6.1.3 Conclusion

Le développement d'une circulation collatérale fonctionnelle est un déterminant majeur du pronostic et bénéficierait à des milliers de patients coronariens. La piste de la réduction de la fréquence cardiaque n'est pas la seule à avoir été envisagée. En effet, depuis plusieurs décennies, des recherches sur des modèles expérimentaux ont permis d'identifier les

mécanismes de l'artériogénèse pour ensuite concevoir des thérapeutiques favorisant ce processus. Parmi ces dernières, plusieurs facteurs de croissance influençant les monocytes ou la prolifération de cellules endothéliales/musculaires lisses ont montré la faisabilité d'une stimulation exogène de l'artériogénèse. Cependant, lors de l'évaluation de l'efficacité en clinique, ces traitements n'ont pas montré de bénéfice pour les patients. Ce contexte souligne toute l'importance des résultats obtenus avec l'ivabradine. En effet, dans le périmètre du traitement médicamenteux, seule la diminution de fréquence cardiaque avec l'ivabradine permet de stimuler la croissance d'un réseau d'artères collatérales fonctionnelles. La différence avec les bêtabloquants pourrait être liée à l'amélioration de la fonction endothéliale sous ivabradine alors que l'effet vasoconstricteur des bêtabloquants ne favoriserait pas l'artériogénèse. Ainsi, le développement d'une circulation collatérale fonctionnelle *via* la baisse de fréquence cardiaque liée à la prise de l'ivabradine, apparaît comme une avancée thérapeutique majeure. Par ailleurs, contrairement aux autres méthodes envisagées, l'ivabradine est facile d'utilisation.

## **6.2 Preuves de morbi-mortalité des traitements bradycardisants**

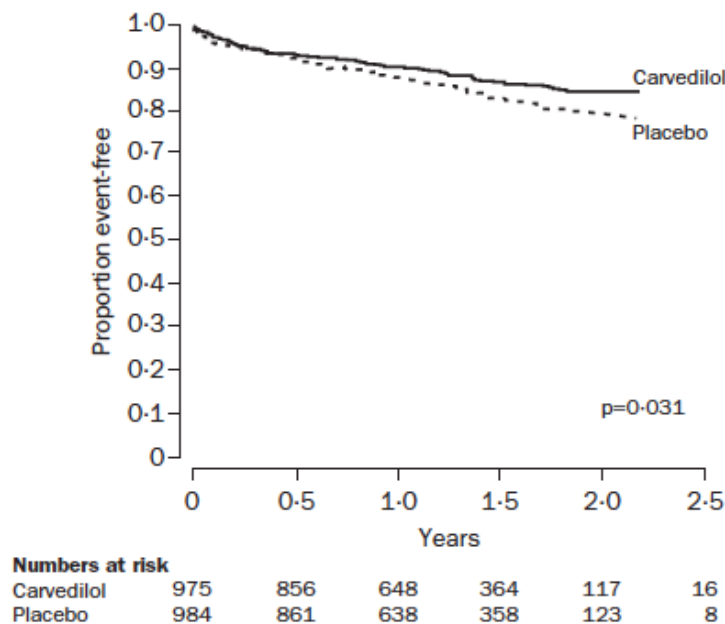
### **6.2.1 Preuves de morbi-mortalité des bêtabloquants**

Les données du registre CLARIFY montrent que les bêtabloquants sont largement utilisés chez les patients coronariens stables (75%), qu'ils aient ou non une dysfonction ventriculaire gauche (la FEVG moyenne des patients de CLARIFY est de 56%). Cependant, bien qu'ils soient utilisés en pratique médicale courante chez des patients coronariens sans dysfonction ventriculaire gauche et à distance d'un infarctus du myocarde, les effets bénéfiques des bêtabloquants sur la réduction de la morbi-mortalité chez ce profil de patient restent à démontrer. Leur large utilisation est basée sur l'amélioration du pronostic constatée dans des études menées chez des patients en post-infarctus du myocarde et/ou avec une dysfonction ventriculaire gauche.

Parmi elles, nous pouvons citer la méta analyse (Freemantle N., 1999) conduite par Nick Freemantle *et al* qui a évalué l'intérêt à court terme et à long terme des bêtabloquants après un infarctus du myocarde. Pour être inclus dans les essais composants cette méta-analyse, les patients devaient soit être hospitalisés pour un IDM, soit présenter un antécédent d'IDM. Le critère principal de l'étude était la mesure de la mortalité toute cause et de la récurrence d'IDM non fatal. L'évaluation de l'efficacité « poolée » à long terme de tous les bêtabloquants a montré une réduction du risque relatif de 23% de la mortalité. Les résultats révèlent également une réduction annuelle de 1,2 décès pour 100 patients traités par bêtabloquant,

ce qui correspond à un NNT<sup>2</sup> de 84 patients. Concernant la réduction du risque d'un nouvel infarctus, traiter 107 patients pendant un an par bêtabloquant permettrait d'éviter un infarctus non fatal.

Aussi, une étude randomisée, multicentrique, plus récente, l'étude CAPRICORN (Dargie H.J., 2001), avait pour but d'évaluer les effets du carvedilol sur la mortalité et la morbidité chez des patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche. Elle incluait des patients présentant un infarctus du myocarde aigu confirmé dans les 3 à 21 jours. Pour être recrutés dans l'étude, les patients devaient notamment présenter une fraction d'éjection inférieure à 40%. Dans cette étude, la mortalité toute cause des patients du groupe traité a été significativement réduite 23% (Figure 37). L'analyse a également montré une réduction de 41% des infarctus du myocarde non fatals.



**Figure 37 : Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des décès toutes causes dans l'étude CAPRICORN**

En 2012, l'analyse du registre REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) (Bangalore S., 2012) a été publiée. L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'association de l'utilisation des bêtabloquants à la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec un antécédent d'IDM, chez des patients coronariens sans IDM, et chez des patients présentant seulement des facteurs de risque. 21 860 patients ont été inclus dans le registre et ont été suivis en moyenne 44 mois. Le critère primaire était composé des décès

<sup>2</sup> NNT, Number needed to treat : Nombre de patients à traiter durant une période déterminée, généralement 1 an, pour éviter un événement.

cardiovasculaires, IDM non fatals, AVC non fatals. Le critère secondaire était composé du critère primaire associé aux hospitalisations ou revascularisations.

### Résultats :

L'analyse révèle que le taux d'événements n'est pas significativement différent chez des patients recevant ou non un bêtabloquant, et cela même chez les patients en post-infarctus. Par ailleurs, on constate une augmentation significative du taux d'événements dans le groupe de patients avec facteurs de risque seulement et recevant un bêtabloquant.

**Tableau 1: Résultat du critère primaire dans les groupes de l'analyse du registre REACH**

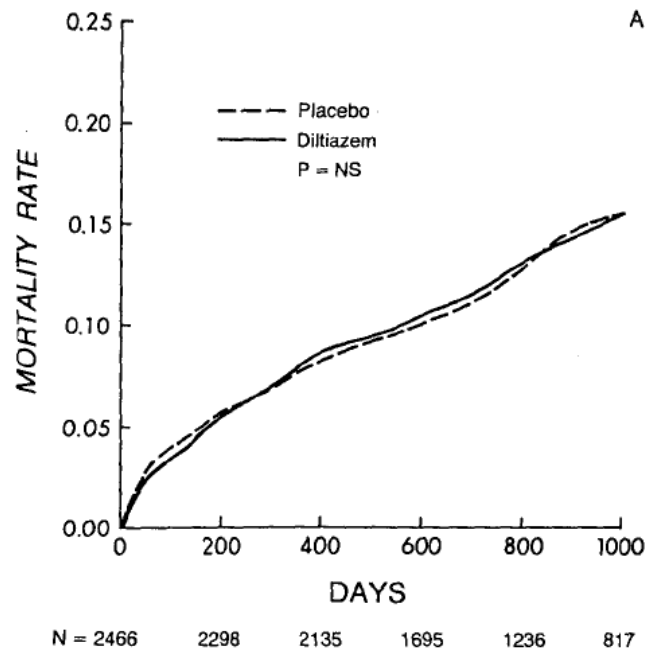
Groupes	Critère primaire (BB+ vs BB-)	Hazard ratio (CI 95%), <i>P</i>
<b>Post-IDM, n = 6 758</b>	16. 9% vs 18.6%	0.90 (0.79-1.03), <i>P</i> =0.14
<b>Coronariens sans antécédent d'IDM, n = 7 198</b>	12.9% vs 13.5%	0.92 (0.79-1.08), <i>P</i> =0.31
<b>Avec facteurs de risque CV seulement (non=coronariens), n = 7 904</b>	14.2% vs 12.1%	1.18 (1.02-1.36), <i>P</i> =0.02

D'autre part, le taux d'événement du critère secondaire n'était pas différent entre les patients recevant un bêtabloquant de ceux sans bêtabloquant dans le groupe post IDM et était même plus élevé chez les patients coronariens sans IDM et avec bêtabloquant (hazard ratio [HR] 1.14, *P*=0.01). Cela a également été constaté pour les hospitalisations (HR 1.17, *P*=0.01).

### 6.2.2 Preuves de morbi-mortalité des inhibiteurs calciques bradycardisants

L'effet du diltiazem a été testé dans l'étude MDPIT (The multicenter diltiazem postinfarction research group, 1988). Cette étude a été réalisée chez 2 466 patients avec un antécédent d'IDM aux USA et Canada. A l'hôpital, les patients recevaient, de manière randomisée 240 mg par jour de diltiazem ou un placebo et étaient suivis pendant une période allant de 12 à 52 mois (moyenne de 25 mois). La moitié d'entre eux recevait également un bêtabloquant. En revanche, aucun patient ne recevait d'antiagrégant plaquettaire ni d'IEC.

Cet essai a montré une absence de bénéfice du diltiazem sur la réduction des décès cardiovasculaires et des récives d'IDM non fatal chez des patients en post-IDM (Figure 38). De même, le diltiazem n'a pas démontré de réduction de la mortalité totale. Par ailleurs, les résultats montrent une augmentation des événements cardiaques chez les patients ayant une fraction d'éjection < 40%.



**Figure 38: Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des décès toutes cause dans l'étude MDPIT**

L'effet du diltiazem a également été testé dans l'étude INTERCEPT (Boden W.E., 2000), réalisée chez 874 patients présentant un infarctus du myocarde non compliqué et recrutés de 36 à 96 heures avant d'avoir reçu un traitement thrombolytique. Dans cette étude, les patients recevaient 300 mg de diltiazem *per os* une fois par jour *versus* placebo sur une durée de 6 mois. Le critère primaire de l'étude comprenait les décès cardiovasculaires, la récive d'infarctus non fatal, ou l'angor réfractaire.

Concernant le critère primaire, 131 événements ont été recensés chez les 444 patients du groupe placebo contre 97 événements chez les 430 patients du groupe traité par diltiazem, soit une réduction de 21% du nombre d'événements. Cependant, cette réduction n'atteint pas la limite de significativité (95% IC, 0.61-1.02;  $p=0.07$ ). De même une réduction non significative de 24% des événements cardiovasculaires non-fatals (récive non fatale d'IDM et angor réfractaire) a été observée dans cette étude. Enfin, seule la diminution du nombre de revascularisations dans le groupe diltiazem atteint le seuil de significativité (-42% (0.61; 0.39-0.96)).



Ainsi, comme dans l'étude MDPIT, le diltiazem n'a pas montré de bénéfice significatif *versus* placebo sur la survenue des événements cardiaques comprenant les infarctus du myocarde.

Quant au verapamil, son effet sur la mortalité et les événements majeurs (décès ou récurrence d'infarctus du myocarde) a été étudié en double aveugle, dans un essai randomisé multicentrique, *versus* placebo, "the Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II)" (The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction, 1990). Ce dernier intégrait des patients recrutés dans les 7 à 15 jours suivant un infarctus du myocarde (9 jours en moyenne). Les patients ne devaient pas présenter de signe d'insuffisance cardiaque. Huit cent soixante dix-huit patients ont reçu 360 mg de verapamil par jour et 897 patients ont reçu le placebo. La durée moyenne de traitement était de 16 mois (maximum 18 mois). Quarante-vingt quinze décès et 146 événements majeurs ont été recensés dans le groupe verapamil contre 119 décès et 180 événements majeurs dans le groupe placebo. Ainsi, au terme des 18 mois de suivi, un effet significatif du verapamil a été observé sur la réduction de la mortalité totale, des événements cardiaques et de la récurrence d'infarctus du myocarde. Cet effet bénéfique pourrait être lié à l'efficacité anti-ischémique, la baisse de fréquence cardiaque, et la baisse de pression artérielle observées dans le groupe verapamil par rapport au groupe placebo.

Cependant, il n'existe pas d'étude à grande échelle permettant d'évaluer de manière rigoureuse les bénéfices des inhibiteurs calciques bradycardisants chez des patients coronariens stables à distance d'un infarctus du myocarde.

### **6.2.3 Preuves de morbi-mortalité de l'ivabradine**

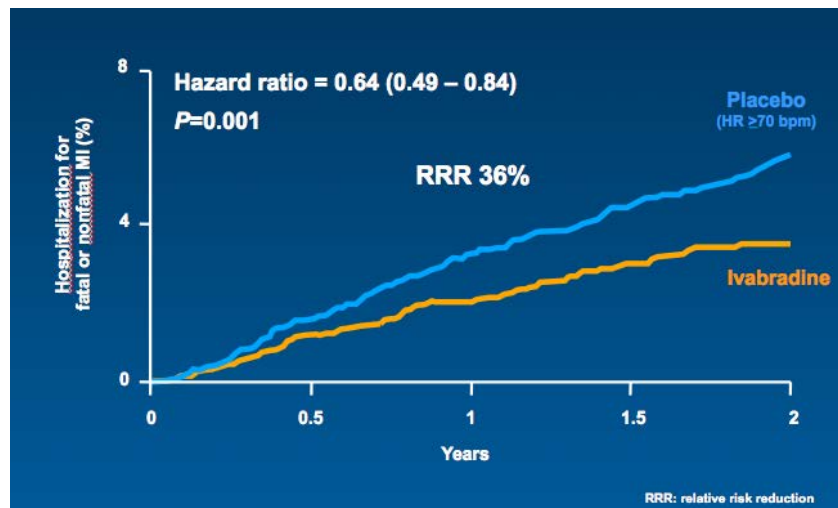
#### **6.2.3.1 En prévention secondaire des événements cardiovasculaires**

##### **Etude BEAUTIFUL**

L'étude BEAUTIFUL (the morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction study) (Fox K., 2008) avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une réduction exclusive de la fréquence cardiaque avec l'ivabradine sur la survenue des événements cardiovasculaires, chez des patients coronariens stables avec une dysfonction ventriculaire gauche systolique (fraction d'éjection < 40%) et déjà traités de manière optimale.

Près de 11 000 patients coronariens (symptomatiques ou non) avec une dysfonction ventriculaire gauche systolique, une fréquence cardiaque supérieure à 60 battements par minute et recevant le traitement standard, comprenant les bêtabloquants, ont été inclus dans cette étude multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle *versus* placebo.

Le critère primaire combiné de cette étude (mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour infarctus du myocarde fatal ou non, hospitalisations pour apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque) n'a pas été amélioré par rapport au groupe placebo. Cependant, dans le sous-groupe pré-spécifié de patients avec une FC  $\geq 70$ bpm, il a été observé une réduction significative de 36 % ( $P=0,001$ ) du risque d'infarctus du myocarde (fatal et non fatal) (Figure 39).



**Figure 39: Kaplan-Meier de l'incidence cumulée des infarctus du myocarde fatals et non fatals dans le groupe de patients ayant une fréquence cardiaque  $\geq 70$ bpm de l'étude BEAUTIFUL**

La figure 39 montre que les courbes des deux groupes se séparent avant 6 mois ce qui signifie que les bénéfices dus à l'ivabradine sont observés après une courte période de traitement.

Ces résultats ont été obtenus malgré le fait que la grande majorité des patients recevait le traitement optimal recommandé au moment de l'étude incluant les bêtabloquants (87%), les antithrombotiques, les statines et les bloqueurs du système rénine angiotensine.

### **Sous-analyse BEAUTIFUL ANGINA**

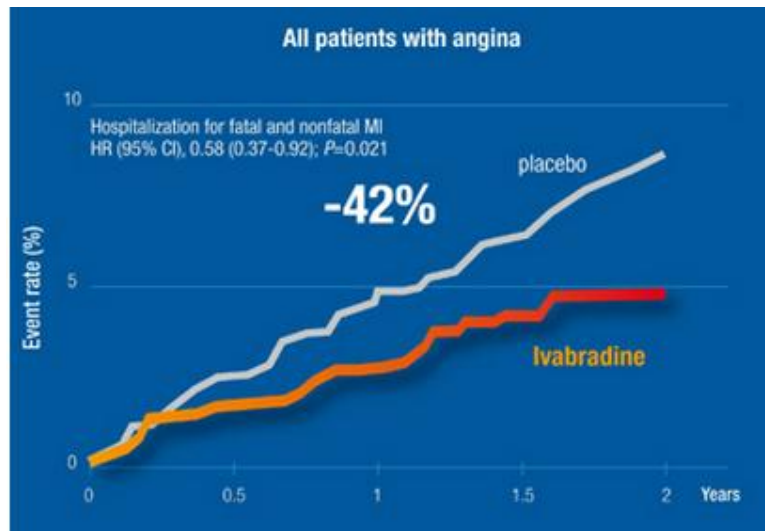
Une analyse (Fox K., 2009) chez les patients symptomatiques de l'essai BEAUTIFUL a également été effectuée. Cette dernière regroupait 1507 patients ayant un angor à l'inclusion. Comme dans l'étude globale, 9 patients sur 10 recevaient un bêtabloquant.

### **Résultats**

Chez des patients recevant le traitement médical recommandé, l'ajout de l'ivabradine permet de réduire de 24% ( $P=0,048$ ) le critère primaire comprenant les décès cardiovasculaires, hospitalisations pour infarctus du myocarde fatal ou non, hospitalisations pour apparition ou

aggravation d'une insuffisance cardiaque. Dans la population de l'étude ayant une FC  $\geq 70$  bpm, les bénéfices étaient davantage marqués avec une diminution de 31% du critère primaire.

De plus, une réduction de 42% du risque d'IDM fatal ou non fatal (Figure 40) a été observée chez les patients recevant l'ivabradine. Cette réduction atteint même 73% chez les patients coronariens stables avec une FC  $\geq 70$  bpm.



**Figure 40: Kaplan-Meier de l'incidence cumulé des infarctus du myocarde fatals et non fatals chez les patients de l'étude BEAUTIFUL Angina**

Ces études ont permis de montrer que chez des patients coronariens stables avec une dysfonction ventriculaire gauche et recevant le traitement standard recommandé, l'ivabradine réduit le nombre d'infarctus du myocarde et cela dès les premiers mois de traitement.

### **6.3 Discussion des preuves de morbi-mortalité des traitements bradycardisants**

#### **6.3.1 En prévention secondaire des événements cardiovasculaires**

Les bêtabloquants ont prouvé leur efficacité chez les patients en post-infarctus. Cependant dans les études et méta-analyses publiées, le suivi moyen était de 1,4 an, leur date de publication remonte en moyenne à 1982 et la plupart des essais ont été conduits avant la généralisation de la revascularisation. Or un myocarde reperfusé rapidement et viable, ne présente pas les mêmes caractéristiques qu'un myocarde avec une zone de nécrose étendue qui est plus à même de générer des arythmies et donc d'augmenter l'impact des bêtabloquants sur la réduction des morts subites. Aussi, les essais des bêtabloquants ont

été réalisés alors même que les IEC, l'aspirine et les statines ne faisaient pas partie du traitement recommandé.

Dans l'étude REACH, plus de 80% des patients avec un antécédent d'IDM et sous bêtabloquant recevaient également de l'aspirine, une statine et plus de 50% d'entre eux un IEC. Les résultats de REACH montrent que l'utilisation des bêtabloquants n'était pas associée à une diminution significative des événements cardiovasculaires chez des patients avec antécédent d'IDM et chez des patients coronariens stables sans antécédent d'IDM. Ces résultats soulèvent la question de leur utilisation à long terme et ont d'ailleurs conduit la Société Européenne de Cardiologie à modifier la liste (Montalescot G., 2103) des traitements recommandés pour améliorer le pronostic des coronariens stables. En effet, depuis septembre 2013, les bêtabloquants ne font clairement plus parti des traitements recommandés pour améliorer le pronostic. Ils sont désormais préconisés pour traiter l'angor. Cependant les bêtabloquants restent essentiels à long terme chez un profil de patients coronariens : les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche. D'ailleurs, les recommandations européennes de 2011 (Hamm C.W., 2011) sur la prise en charge post infarctus du myocarde, préconisent le bêtabloquant chez ce profil de patient avec un niveau de recommandations 1A.

Concernant les inhibiteurs calciques, les résultats positifs démontrés en post-infarctus sans insuffisance cardiaque avec le diltiazem (étude MDPIT, The multicenter diltiazem postinfarction research group, 1988) et avec le verapamil (étude DAVIT-II, The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction, 1990)) ont été comme pour les bêtabloquants, obtenus dans des études anciennes ( $\approx$ 1990), à une époque où le traitements optimal (antiagrégant, statine, IEC) n'était pas utilisé.

Aux vues de ces résultats, seule l'ivabradine a démontré dans un essai moderne, i.e. où les patients du groupe placebo étaient très bien traités, que diminuer exclusivement la fréquence cardiaque permettait de réduire le risque de survenue d'infarctus du myocarde chez des patients coronarien stable à distance d'un événement et ayant une dysfonction ventriculaire gauche.

### **6.3.2 Chez les patients sans antécédent d'IDM**

Depuis les études réalisées en post-IDM et chez les patients insuffisants cardiaques, les bêtabloquants sont considérés comme cardioprotecteurs. Leurs bénéfices ont été extrapolés aux patients coronariens sans antécédent d'IDM ou à haut risque cardiovasculaire. Dans les cohortes des coronariens sans IDM et des patients avec seulement des facteurs de risque du registre REACH, les taux d'événement de certains critères étaient plus élevés dans le

groupe traité par bêtabloquant. Comme le soulignent les recommandations européennes sur la prise en charge des patients coronariens stables (Montalescot G., 2103), ces données s'ajoutent au manque de preuves obtenues avec des essais randomisés *versus* placebo chez des coronariens stables. Par ailleurs, les nombreux effets secondaires des bêtabloquants sont également à prendre en compte.

Ces résultats soulèvent ainsi la question du bien-fondé d'une prescription à long terme de bêtabloquant à un patient coronarien n'ayant pas fait d'IDM ou sans dysfonction ventriculaire gauche. L'exemple du patient revascularisé pour un angor stable sans dysfonction ventriculaire gauche est une illustration concrète du patient chez qui le bêtabloquant pourrait être clairement remis en cause. De plus, ces données soulignent l'importance et le besoin d'essais randomisés avec des groupes contrôles recevant les traitements recommandés.

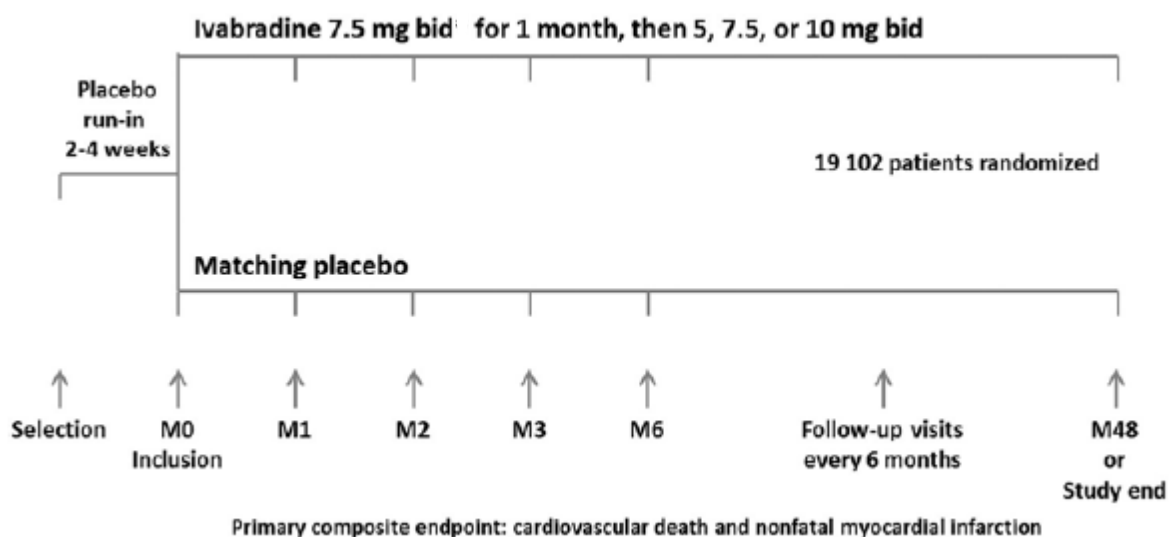
A ce sujet, l'étude SIGNIFY (Fox K., 2013) vient d'être close. Jusqu'à présent, aucune étude à grande échelle, avec un comparateur solide, n'a démontré l'efficacité d'une baisse de fréquence cardiaque chez des patients sans dysfonction ventriculaire gauche ni signe d'insuffisance cardiaque.

L'objectif de l'étude SIGNIFY est de combler ce vide en évaluant l'efficacité de l'ivabradine pour réduire la mortalité et les événements cardiovasculaires chez des patients coronariens stables sans signe d'insuffisance cardiaque.

L'étude SIGNIFY est une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo. Pour être inclus, les patients de l'étude devaient être âgés d'au moins 55 ans avec un diagnostic documenté de cardiopathie ischémique mais sans dysfonction ventriculaire gauche ni signe clinique d'insuffisance cardiaque. Les patients devaient être en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque de repos  $\geq 70$  bpm mesurée deux fois à l'ECG 12 dériviatives à 5 min d'intervalle. Ils devaient présenter au moins 1 facteur de risque majeur ou deux facteurs mineurs. Après une phase de « run-in » en simple aveugle de 14 à 30 jours sous placebo, les patients éligibles étaient répartis de manière randomisée dans le groupe recevant ivabradine ou dans le groupe placebo. La période en double aveugle de l'étude devait au moins durer 18 mois et pouvait aller jusqu'à 48 mois maximum. Le planning de l'étude prévoyait une visite à 1, 2, 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois (Figure 41).

Contrairement aux autres études menées avec l'ivabradine, les patients recevaient 7,5 mg 2x/j d'ivabradine ou un placebo à l'inclusion, et le traitement était ajusté pour atteindre une fréquence cardiaque cible de 60 bpm. Ainsi, après 1 mois de traitement, les patients avec une fréquence cardiaque au-dessus de 60 bpm passaient à 10 mg 2x/j d'ivabradine, les

patients dans l'intervalle cible  $50 \text{ bpm} < \text{FC} < 60 \text{ bpm}$  étaient maintenus au même dosage, et ceux en-dessous de  $50 \text{ bpm}$  ou avec des symptômes de bradycardie voyaient leur dose d'ivabradine diminuée ou stoppée si persistance d'une fréquence  $< 45 \text{ bpm}$ .



**Figure 41: Design de l'étude SIGNIFY**

Tous les participants de l'étude recevaient le traitement standard préconisé par les recommandations. Le dosage des autres traitements reçus (notamment ceux des bêtabloquants) devait être optimisé avant l'inclusion et dans la mesure du possible, rester stable durant l'étude.

Le critère primaire de l'étude SIGNIFY est un critère composite comprenant les décès cardiovasculaires et les infarctus non-fatals. Quant aux critères secondaires de l'étude, on retrouve : la mortalité totale, décès d'origine cardiovasculaire, décès d'origine coronaire, infarctus non fatal, revascularisation coronaire, et apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. Une analyse pré-spécifiée chez des patients avec un angor classe  $\text{CCS} \geq 2$  a été demandée.

On dénombre également 6 critères secondaires composites :

- infarctus fatal ou non fatal
- infarctus fatal ou non fatal ou revascularisation coronaire
- infarctus fatal ou non fatal ou revascularisation coronaire ou angor instable
- décès cardiovasculaire ou infarctus non fatal ou AVC non fatal
- décès d'origine coronarienne ou infarctus non fatal
- infarctus non fatal ou revascularisation coronaire ou angor instable

Ces événements seront analysés sur la base du premier événement détecté.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

L'âge moyen des 19 102 patients recrutés est de 65 ans. La fréquence cardiaque moyenne à l'inclusion était de 77,2 bpm. 73% des patients avaient un antécédent d'infarctus. Les patients de l'étude étaient très bien traités. Quant aux traitements de fond à visée cardiovasculaire, 83% des patients étaient sous bêtabloquant et 92% sous statines. Les caractéristiques des patients sont représentatives de celle de la population des patients coronariens. Elles sont d'ailleurs comparables à celles observées dans les registres REACH et CLARIFY.

Les résultats montrent que sur l'ensemble de la population de l'étude, l'ivabradine n'a pas d'effet sur le critère primaire ou ces composantes (décès cardiovasculaire et infarctus du myocarde non fatal). Cependant, dans le groupe pré-spécifié de patients angoreux symptomatiques (n=12 049), une augmentation significative des événements du critère primaire a été observée (HR : 1,18 ; 95% IC (1,03-1,35)). De même, bien qu'elles ne soient pas significatives, des tendances similaires ont été observées pour les composantes du critère primaire. Ces derniers résultats transmis au PRAC selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance ont conduit l'agence européenne du médicament à demander la réévaluation du bénéfice risque de l'ivabradine pour son indication dans la maladie coronaire.

## 7 Conclusion générale

Ces dernières années, la prise en charge des patients coronariens stables a évolué et a permis de diminuer leur taux de mortalité. Cependant, malgré tous les progrès réalisés en matière d'accès aux soins, de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse, les symptômes et événements de la cardiopathie ischémique touchent encore un grand nombre de patients.

Une fréquence cardiaque élevée joue un double rôle dans la physiopathologie de la cardiopathie ischémique. Elle est à la fois en partie responsable des symptômes angoreux et reconnue comme étant un facteur de risque pour les patients coronariens stables. Le lien entre fréquence cardiaque élevée et altération du pronostic s'explique à travers des études portant sur l'hémodynamique coronaire. Plusieurs d'entre elles ont clairement démontré l'implication de la fréquence cardiaque dans la modulation des forces de cisaillement qui s'exercent sur l'endothélium coronaire. Ainsi, plus la fréquence cardiaque s'élève, plus le temps de diastole diminue, réduisant le temps d'exposition de l'endothélium à des forces de cisaillement protectrices. Cette augmentation de la fréquence cardiaque serait donc à l'origine de modifications cellulaires propices à la progression de la maladie athéromateuse, mais augmenterait aussi le risque de rupture de plaque. La diminution de l'artériogénèse est également une conséquence de l'élévation de la fréquence cardiaque et limite le développement d'une circulation coronaire collatérale fonctionnelle.

L'étude de la circulation collatérale a montré que seule la baisse de fréquence cardiaque sous ivabradine permettait de stimuler la croissance d'une circulation collatérale fonctionnelle. Cependant, même si celle-ci représente un intérêt pour le patient coronarien, son développement n'est pas encore intégré aux objectifs de prise en charge en pratique médicale courante et n'a qu'un faible poids face aux objectifs de réduction de la mortalité et des événements cardiovasculaires des patients coronariens stables.

Les bénéfices pronostiques d'une réduction de la fréquence cardiaque *via* un traitement bradycardisant ont quant à eux été évalués dans de nombreux essais intégrant différents types de patients. Chez les patients en post-infarctus, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants ont démontré des bénéfices de morbi-mortalité. Depuis ces essais, l'utilisation des bêtabloquants a été étendue aux patients coronariens à distance d'un événement malgré le manque de preuves chez ce profil de patient. Aujourd'hui, les progrès médicaux réalisés depuis la mise en place de ces études et les résultats de l'analyse du registre REACH remettent en question le bénéfice pronostique d'une prescription à long terme de bêtabloquant dans les conditions actuelles de prise en charge des coronariens



stables. Les récents changements des recommandations européennes de prise en charge confirme cette tendance et préconisent la prescription de bêtabloquants uniquement pour prévenir les symptômes et non pour améliorer le pronostic des patients coronariens stables.

Suite aux résultats de l'étude BEAUTIFUL, réalisée chez des patients coronariens à distance d'un événement cardiovasculaire et recevant le traitement standard recommandé, on note que l'ivabradine est le seul traitement bradycardisant à disposer de preuves d'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité chez ce profil de patient. Cependant les récents résultats de l'étude SIGNIFY montrent un effet neutre de l'ivabradine sur la morbi-mortalité et laissent apparaître les limites de l'impact d'une réduction de la fréquence cardiaque chez des patients coronariens à plus faible risque cardiovasculaire.

Ainsi, le profil des patients coronariens stables et leur niveau de risque cardiovasculaire associé semblent déterminer l'impact des traitements bradycardisants sur le pronostic. Une approche personnalisée de la prise en charge des coronariens stables pourrait donc être envisagée et évaluée dans des essais cliniques.

## 8 Bibliographie

ACCILI E.A., PROENZA C., BARUSCOTTI M., DIFRANCESCO D. From funny current to HCN channels :20 years of excitation. *New physiol Sci.*, 2002, 17, pp. 32-37.

ASAKURA T., KARINO T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res.*,1990, 66, pp. 1045-66.

BANGALORE S., STEG G., DEEDWANIA P., CROWLEY K., EAGLE K.A., GOTO S., OHMAN E.M., CANNON C.P., SMITH S.C., ZEYMER U., HOFFMAN E.B., MESSERLI F.H., BHATT D.L.; REACH Registry Investigators.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.*, 2012, 308 (13), pp. 1340-9.

BARBUTI A., BARUSCOTTI M., DI FRANCESCO D. The pacemaker current : from basics to the clinics. *J Cardiovasc electrophysiol.*, 2007, 18, pp. 342-347.

BARUSCOTTI M., BUCCHI A., DI FRANCESCO D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (« funny ») current. *Pharmacol Ther.*, 2005, 107, pp. 59-79.

BERNE R., LEVY M. *Cardiovascular physiology*. 8th ed. Missouri :Mosby : St. louis ; 2001.

BODEN W.E., VAN GILST W.H., SCHELDEWAERT R.G., STARKEY I.R., CARLIER M.F., JULIAN D.G., WHITEHEAD A., BERTRAND M.E., COL J.J., PEDERSEN O.L., LIE K.I., SANTONI J.P., FOX K.M. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. *Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT)*. *Lancet.*, 2000, 355 (9217), pp.1751-6.

CARO C.G., FITZ-GERALD J.M., SCHROTER R.C. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature*, 1969, 223, pp. 1159-61.

CHATZIZISIS Y.S., COSKUN A.U., JONAS M., EDELMAN E.R., FELDMAN C.L., STONE P.H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.*, 2007, 49 (25), pp. 2379-93.

COLIN P., GHALEH B., HITTINGER L., MONNET X., SLAMA M., GIUDICELLI J.F., BERDEAUX A. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2002, 282 (2), pp. H672-9.

COLIN P., GHALEH B., MONNET X., SU J., HITTINGER L., GIUDICELLI J.F., BERDEAUX A. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2003, 284 (2), pp. H676-82.

D'ALCHE E.P. Comprendre la physiologie cardio-vasculaire, Ed. Flammarion Médecine-France, Paris, 2000.

DARGIE H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001, 357 (9266), pp. 1385-90.

DE MARCHI SF, GLOEKLER S, MEIER P, TRAUPE T, STECK H, COOK S, VOGEL R, SEILER C. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology*, 2011, 118 (3), pp. 198-206.

DIAZ A., BOURASSA M.G., GUERTIN M.C., TARDIF J.C. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.*, 2005, 26, pp. 967-74.

DI FRANCESCO D. Pacemaker Mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol.*, 1993, 55, pp. 455-472.

DI FRANCESCO D., CAMM A.J. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine. A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*, 2004, 64, pp. 1757-1765.

EMA (Agence Européenne du Médicament), lettre d'information sur la mise en place d'une procédure de réévaluation de l'ivabradine, disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Corlentor\\_and\\_Procoralan\\_20/Procedure\\_started/WC500166321.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Corlentor_and_Procoralan_20/Procedure_started/WC500166321.pdf), (page consultée le 9/05/2014).

FOX K.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362 (9386), pp. 782-8.

FOX K., FORD I., STEG P.G., TARDIF J.C., TENDERA M., FERRARI R. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. *Am Heart J.*, 2013, 166 (4), pp. 654-661.e6.

FOX K., FORD I., STEG P.G., 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), pp. 807-16.

FOX K., FORD I., STEG P.G., TENDERA M., ROBERTSON M., FERRARI R., BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*., 2008, 372 (9641), pp. 817-21.

FOX K., FORD I., STEG P.G., TENDERA M., ROBERTSON M., FERRARI R.; BEAUTIFUL Investigators Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J.*, 2009, 30 (19), pp. 2337-45.

FREEMANTLE N., CLELAND J., YOUNG P., MASON J., HARRISON J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.*, 1999, 318 (7200), pp. 1730-7.

GIANNOGLOU G.D., CHATZIZISIS Y.S., ZAMBOULIS C., PARCHARIDIS G.E., MIKHAILIDIS D.P., LOURIDAS G.E. Elevated heart rate and atherosclerosis: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol.*, 2008, 126 (3), pp. 302-12.

GLOEKLER S., TRAUPE T., STOLLER M., SCHILD D., STECK H., KHATTAB A., VOGEL R., SEILER C. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart.*, 2014, 100 (2), pp. 160-6.

HAMM C.W., BASSAND J.P., AGEWALL S., BAX J., BOERSMA E., BUENO H., CASO P., DUDEK D., GIELEN S., HUBER K., OHMAN M., PETRIE M.C., SONNTAG F., UVA M.S., STOREY R.F., WIJNS W., ZAHGER D.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*, 2011, 32 (23), pp. 2999-3054.

HARRISON D.G., WIDDER J., GRUMBACH I., CHEN W., WEBER M., SEARLES C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.*, 2006, 259, pp. 351-63.

HAS (Haute Autorité de Santé) Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. 2004 p25, disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque\\_cardio\\_vasculaire\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf), (page consultée le 10/01/2014).

HEIDLAND U.E., STRAUER B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001, 104, pp. 1477-82.

HELL M., SCHAPER W. influence of mechanical cellular and molecular factors on collateral artery growth. *Circ res.*, 2004, 95 (5), pp. 449-458.

HO J.E., BITTNER V., DEMICCO D.A., BREAZNA A., DEEDWANIA P.C., Waters D.D. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol*, 2010, 105, pp. 905-911.

INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Athérosclérose, disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose> (page consultée le 21/04/2014).

INVS (Institut national de veille sanitaire). Les cardiopathies ischémiques, disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> (page consultée le 15/02/2014).

KAPLAN J.R., MANUCK S.B., CLARKSON T.B. The influence of heart rate on coronary atherosclérosis. *J cardiovascular Pharmacol.*, 1987, 10 Suppl 2, pp. 100-2, discussion 103.

KOP W.J., VERDINO R.J., GOTTDIENER J.S., O'LEARY S.T., BAIREY MERZ C.N., KRANTZ D.S. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events(1). *J Am Coll Cardiol.*, 2001, 38 (3), pp. 742-9.

LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420, pp. 868-74.

LORGIS L., ZELLER M., JOURDAIN P., BEAUNE J., CAMBOU J.P., VAISSE B., CHAMONTIN B., COTTIN Y. Heart rate distribution and predictors of increased heart rate among French hypertensive patients with stable coronary artery disease. Data from the LHYCORNE cohort. *Arch Cardiovasc Dis.*, 2009, 102 (6-7), pp. 541-7.

LOWER R. Tractatus de corde item de motu et colore sanguinis et chyli in eum transitu., 1669.

MANUCK S.B., ADAMS M.R., McCAFFERY J.M., KAPLAN J.R. Behaviorally elicited heart rate reactivity and atherosclerosis in ovariectomized cynomolgus monkey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 1997, 17, pp. 1774-9.

MEIER P., GLOEKLER S., ZBINDEN R., BECKH S., de MARCHI S.F., ZBINDEN S., WUSTMANN K., BILLINGER M., VOGEL R., COOK S., WENAWESER P., TOGNI M., WINDECKER S., MEIER B., SEILER C. Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. *Circulation*, 2007, 116 (9), pp. 975-83.

Task force members, MONTALESCOT G., SECHTEM U., ACHENBACH S., ANDREOTTI F., ARDEN C., BUDAJ A., BUGIARDINI R., CREA F., CUISSET T., DI MARIO C., FERREIRA J.R., GERSH B.J., GITT A.K., HULOT J.S., MARX N., OPIE L.H., PFISTERER M., PRESCOTT E., RUSCHITZKA F., SABATÉ M., SENIOR R., TAGGART D.P., VAN DER WALL E.E., VRINTS C.J.; ESC committee for practice guidelines, ZAMORANO J.L., ACHENBACH S., BAUMGARTNER H., BAX J.J., BUENO H., DEAN V., DEATON C., EROL C., FAGARD R., FERRARI R., HASDAI D., HOES A.W., KIRCHHOF P., KNUUTI J., KOLH P., LANCELLOTTI P., LINHART A., NIHOYANNOPOULOS P., PIEPOLI M.F., PONIKOWSKI P., SIRNES P.A., TAMARGO J.L., TENDERA M., TORBICKI A., WIJNS W., WINDECKER S.; Document reviewers, KNUUTI J., VALGIMIGLI M., BUENO H., CLAEYS M.J., DONNER-BANZHOF N., EROL C., FRANK H., FUNCK-BRENTANO C., GAEMPERLI O., GONZALEZ-JUANATEY J.R., HAMILOS M., HASDAI D., HUSTED S., JAMES S.K., KERVINEN K., KOLH P., KRISTENSEN S.D., LANCELLOTTI P., MAGGIONI A.P., PIEPOLI M.F., PRIES A.R., ROMEO F., RYDÉN L., SIMOONS M.L., SIRNES P.A., STEG P.G., TIMMIS A., WIJNS W., WINDECKER S., YILDIRIR A., ZAMORANO J.L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*, 2013, 34 (38), pp. 2949-3003.

PERSKI A., OLSSON G., LANDOU C., DE FAIRE U., THEORELL T., HAMSTEN A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.*, 1992, 123, pp. 609-616.

PUYMIRAT E., SIMON T., STEG P.G., SCHIELE F., GUERET P., BLANCHARD D., KHALIFE K., GOLDSTEIN P., CATTAN S., VAUR L., CAMBOU J.P., FERRIERES J., DANCHIN N.; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2012, 308 (10), pp. 998-1006.

ROBINSON R.B., DI FRANCESCO D. Foundation of cardiac arrhythmias : basic concepts and clinical approaches New-York :DEKER M., 2001, pp. 151-170.

ROCCA A., MONGE J.C. Les forces de cisaillement endothéliales :Impact sur l'athérosclérose. Cardiologie conférences scientifiques, 2007, vol 12, numéro 8 , disponible sur : [.cardiologieconferences.ca/crus/102-067%20French.pdf](http://cardiologieconferences.ca/crus/102-067%20French.pdf) (page consulté le 15/12/2013).

SANTAMARINA A., WEYDAHL E., SIEGEL Jr J.M., Moore Jr J.E. Computational analysis of flow in a curved tube model of the coronary arteries: effects of time-varying curvature. Ann Biomed Eng., 1998, 26, pp. 944-54.

SCHIRMER S.H., DEGEN A., BAUMHÄKEL M., CUSTODIS F., SCHUH L., KOHLHAAS M., FRIEDRICH E., BAHLMANN F., KAPPL R., MAACK C., BÖHM M., LAUFS U. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. Eur Heart J., 2012, 33, pp. 1223-31.

SCHIRMER S.H., VAN NOOIJEN F.C., PIEK J.J., VAN ROYEN N. Stimulation of collateral artery growth: travelling further down the road to clinical application. Heart, 2009, 95 (3), pp. 191-7.

SEILER C. The human coronary collateral circulation. Eur J Clin Invest ., 2010, 40, pp. 465-76.

SIMON L., GHALEH B., PUYBASSET L., GIUDICELLI J.F., BERDEAUX A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther., 1995, 275 (2), pp. 659-66.

STEG PH. G., GREENLAW N., TARDIF J.C., TENDERA M., FORD I., KAAB S., ABERGEL H., FOX K.M., FERRARI R., ON BEHALF OF THE CLARIFY REGISTRY INVESTIGATORS. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. Eur Heart J., 2012, 33 (22), pp. 2831-40.

STEIBER J., HOFMANN F., LUDWIG A. Pacemaker channels and sinus node arrhythmia. Trends Cardiovasc Med., 2004, 14, pp. 23-28.

STONE P.H., SAITO S., TAKAHASHI S., MAKITA Y., NAKAMURA S., KAWASAKI T., TAKAHASHI A., KATSUKI T., NAKAMURA S., NAMIKI A., HIROHATA A., MATSUMURA T., YAMAZAKI S., YOKOI H., TANAKA S., OTSUJI S., YOSHIMACHI F., HONYE J., HARWOOD D., REITMAN M., COSKUN A.U., PAPAFAKLIS M.I., FELDMAN C.L.; PREDICTION Investigators. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical

outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*, 2012, 126 (2), pp. 172-81.

SWEDBERG K., KOMAJDA M., BÖHM M., BORER J.S., 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), pp. 875-85.

TABET J.Y., MALERGUE M.C., GUENOUN M., PAGANELLI F., MEURIN P., NOT D., JOURDAIN P., GUEDJ-MEYNIER D. Distribution of left ventricular ejection fraction and heart rate values in a cohort of stable coronary patients: the INDYCE registry. *Archives of cardiovascular diseases*, 2010, 103 (6-7), pp. 354-362.

The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.*, 1990, 66 (21), pp. 331-401.

The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*, 2002, 359 (9314), pp. 1269-75.

The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina : results from the Impact of Nicorandil in Angina study. *Am heart J.*, 2005, 150, pp. 689e1-689e9.

The multicenter diltiazem postinfarction research group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.*, 1988, 319 (7), pp. 385-92.

THOLLON C., BIDOUCARD J.P., CAMBARRAT C., LESAGE L., REURE H., DELESCLUSE I., VIAN J., PEGLION J.L., VILAINE J.P. Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. *Eur J Pharmacol.*, 1997, 339 (1), pp. 43-51.

THOLLON C., CAMBARRAT C., VIAN J., PROST J.F., PEGLION J.L., VILAINE J.P. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol.*, 1994, 112 (1), pp. 37-42.



VANDERLAAN P.A., REARDON C.A., GETZ G.S. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2004, 24, pp. 12-22.

VILAINE J.P. The discovery of the selective If current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Research*, 2006, 53, pp. 424-434.

YANG C., TANG D., KOBAYASHI S., ZHENG J., WOODARD P.K., TENG Z., BACH R., KU D.N. Cyclic bending contributes to high stress in a human coronary atherosclerotic plaque and rupture risk: in vitro experimental modeling and ex vivo MRI-based computational modeling approach. *Mol Cell Biomech.*, 2008, 5, pp. 259-274.

YUSUF S., SLEIGHT P., POGUE J., BOSCH J., DAVIES R., DAGENAIS G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.*, 2000, 342 (3), pp 145-53. Erratum in: *N Engl J Med.*, 2000, 342 (10), p. 748., 2000, 342 (18), p. 1376.

ZARINS C.K., GIDDENS D.P., BHARADVAJ B.K., SOTTIURAI V.S., MABON R.F., GLAGOV S. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res.*, 1983, 53, pp. 502-14.

ZENG D., DING Z., FRIEDMAN M.H., ETHIER C.R. Effects of cardiac motion on right coronary artery hemodynamics. *Ann Biomed Eng.*, 2003, 31, pp. 420-9.

## 9 Annexes

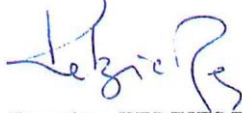





Définition d'un facteur de risque cardiovasculaire :

Un facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV) est défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire donné (tabagisme, hypertension artérielle, diabète de type 2). Pour qu'un critère soit retenu comme facteur de risque, il faut que son association avec la pathologie soit statistiquement forte et graduelle dans le temps, observée de manière similaire dans l'ensemble des études épidémiologiques qui ont étudié cette association et dans des populations différentes, et indépendante d'un autre facteur de risque, faute de quoi il ne s'agirait plus d'un facteur de risque mais d'un simple marqueur. Cette association persiste donc lorsque les autres facteurs de risque sont pris en compte (analyse multivariée) (HAS, 2004). Cette définition implique qu'il existe des facteurs de risque modifiables (tabagisme,...) et des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, hérédité,...).

En pratique quotidienne les FDRCV définis comme « majeurs » sont recherchés, expliqués et éventuellement traités lors de toute consultation médicale.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 04 juillet 2014

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : François PERERA</p> <p><u>Sujet</u> : Fréquence cardiaque et maladie coronaire stable : physiopathologie et traitements en 2014</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Présidente et co-directrice : Mme KEDZIEREWICZ , Maitre de Conférences</p> <p>Co-Directeur :Mr GAERTNER, Docteur ès Sciences</p> <p>Juges :Mme PATRET, Pharmacien Mme BADIA, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 6.06.2014</p> <p>La Présidente du Jury                      Directeur de Thèse</p> <p align="center">   <i>Francine KEDZIEREWICZ</i>                        <i>Roger GAERTNER</i> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 10.06.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <i>Francine PAULUS</i> </p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 17 JUIN 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">       Pour le Président et par délégation      Le Vice-Président  <i>Martial DELIGNON</i> </p> <p align="center">   <i>Pierre MUTZENHARDT</i> </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6556</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**Fréquence cardiaque et maladie coronaire stable :  
Physiopathologie et traitements en 2014**

Thèse soutenue le 4 Juillet 2014

Par François PERERA

RESUME :

La maladie coronaire stable ou cardiopathie ischémique est une pathologie qui touche un grand nombre de patients à travers le monde. Un niveau élevé de fréquence cardiaque est à la fois impliqué dans l'apparition des symptômes angoreux mais est aussi reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire. L'impact hémodynamique d'une fréquence cardiaque élevée au niveau des artères coronaires a été mis en évidence dans différentes études et permet d'expliquer son rôle dans l'aggravation du pronostic des coronariens stables. Le rôle des traitements bradycardisants pour diminuer les crises d'angors est aujourd'hui reconnu et plébiscité par les experts européens. Sur le plan pronostic, les médicaments bradycardisants ont tous démontré des bénéfices chez des patients coronariens. Cependant, les essais réalisés avec les différents traitements bradycardisants ne sont pas tous homogènes, tant sur le plan des caractéristiques des patients recrutés que sur la méthodologie employée. De plus, les données récentes laissent apparaître les limites de l'impact de la réduction de la fréquence cardiaque sur l'amélioration du pronostic chez des patients à faible niveau de risque cardiovasculaire. Dans ces conditions, une approche thérapeutique en fonction des caractéristiques de chaque patient et des preuves d'efficacité de chaque traitement serait à évaluer.

**MOTS CLES :**

Fréquence cardiaque, cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, circulation coronaire collatérale, forces de cisaillement, bêtabloquant, Ivabradine, inhibiteurs calciques bradycardisants.

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Francine Kedzierewicz	Laboratoire « structure et réaction des systèmes moléculaires complexes »	Expérimentale <input type="checkbox"/>
M Roger Gaertner	Laboratoires Servier	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle