

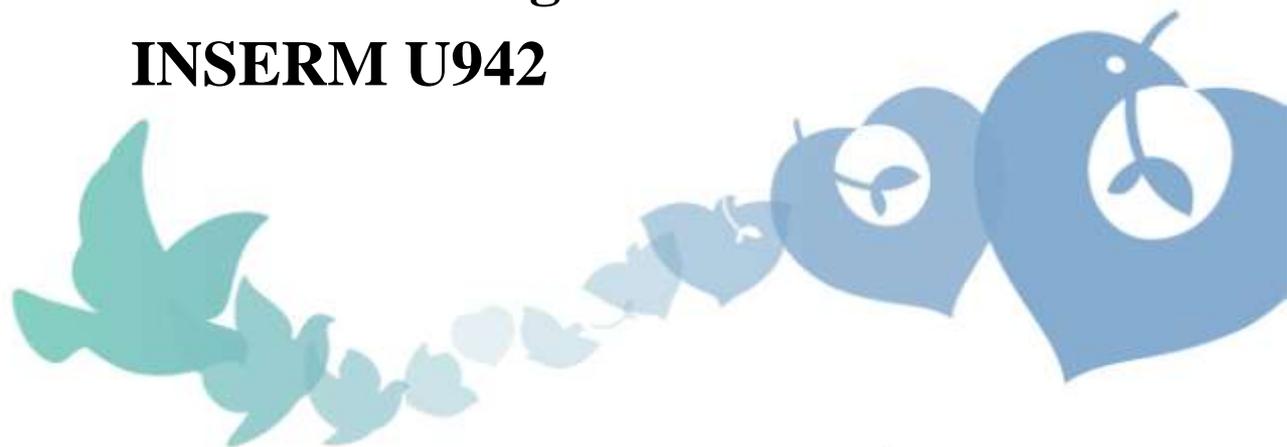
# Implication de la fréquence cardiaque dans la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque

**Damien Logeart**

**Hôpital Lariboisière, Paris**

**Service Cardiologie**

**INSERM U942**



# Conflits d'intérêt potentiels

- Servier
- Menarini
- Roche Diagnostics
- Novartis
- Boston

**Association (statistique)  
entre la FC et le risque CV ?**

# Fréquence cardiaque :

## prédicteur indépendant de la mortalité CV

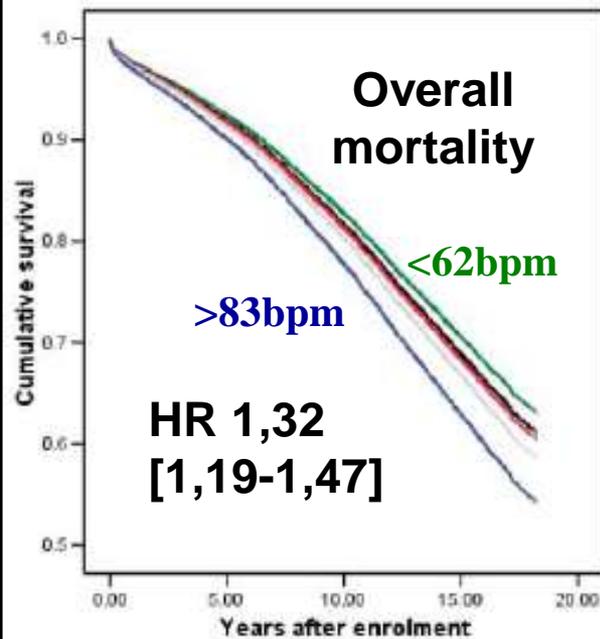
### (n >150000 individus, suivi 8-36 ans)

---

	<i>ENTRY YEAR</i>	<i>SAMPLE</i>	<i>PUBLICATION YEAR</i>
Chicago Peoples Gas	1958	1233	1980
Chicago HA Detection Project in Industry	1973	5784	1980
Framingham Heart Study	1948	5070	1985
Multifactor Primary Prevent Trial in Goldberg, Sweden	1970	10004	1986
National Health Examination Survey (HES)	1959	6672	1988
NHANES I Epidemiological Follow-up Study	1971	5595	1991
British Regional Heart Study	1984	7735	1993
Robert Koch Institute, Berlin	1984	4756	1997
Chicago HA Detection Project in Industry	1970	33781	1999
Centre d'Investigations Preventives (IPC) in France	1974	19386	1999
Israeli Male Industrial Employee Study	1991	3527	2000
Finnish Public Health Institute in Helsinki	1991	10717	2000
MATISS project	1967	2533	2001
Paris Perspective Study	1984	5273	2005
Coronary Artery Surgery Study (CASS)	1975	24913	2005

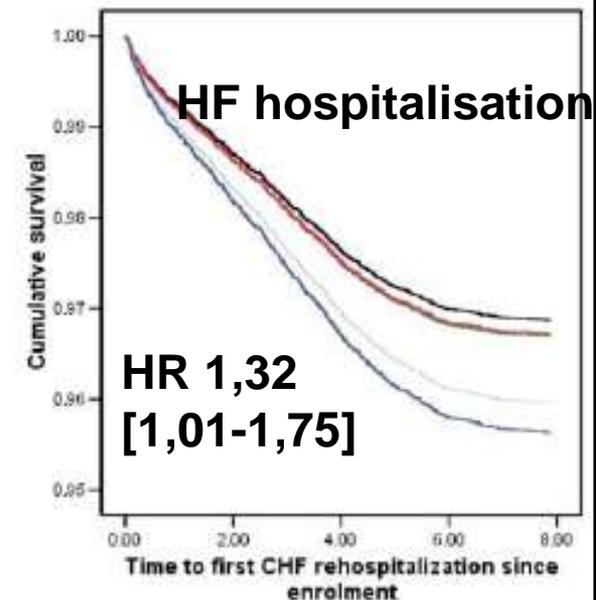
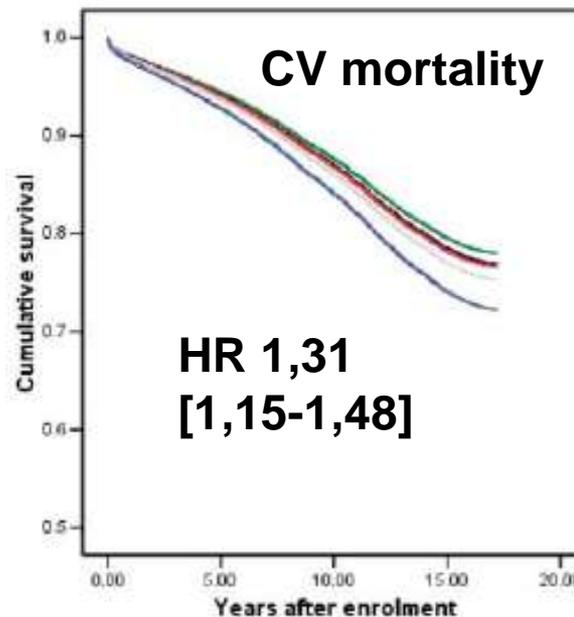
# Fréquence cardiaque et risque chez le coronarien

Registre CASS: 24913 coronariens avec suivi de 14,7 ans



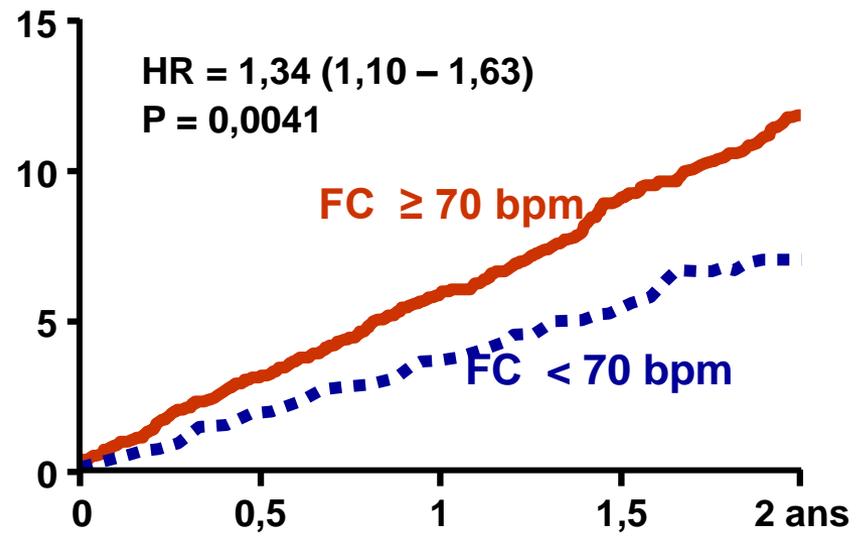
RHR in quintiles

- ≤62 bpm
- 63-70 bpm
- 71-76 bpm
- 77-82 bpm
- >83 bpm

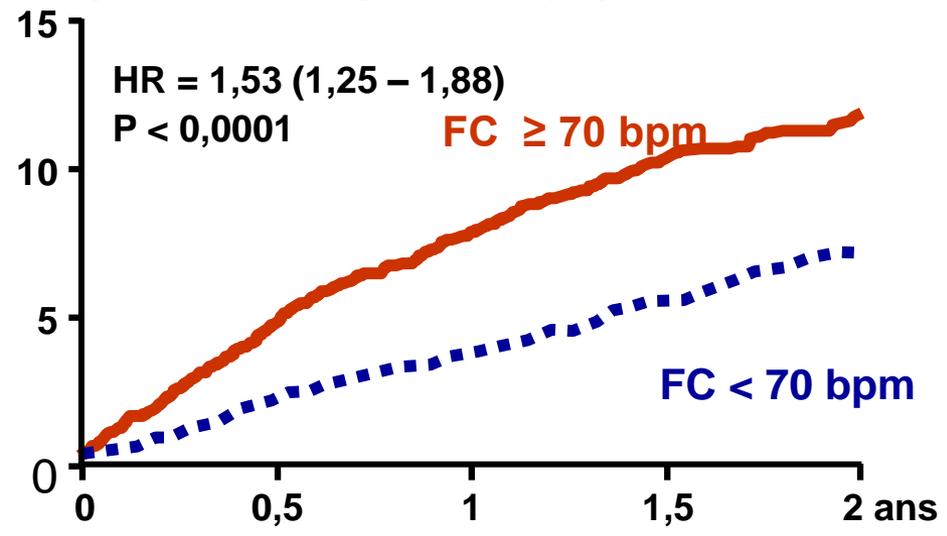


### Analyse du groupe placebo

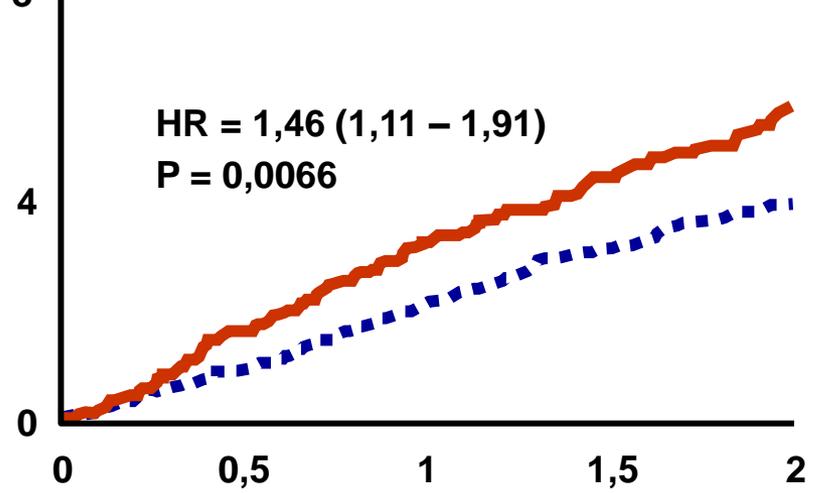
#### Mortalité CV (%)



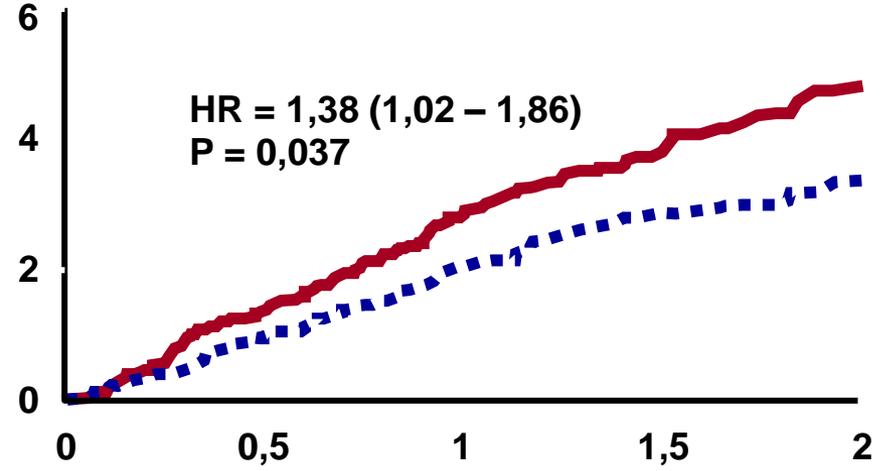
#### Hospitalisation pour IC (%)



#### Hospitalisation pour IDM

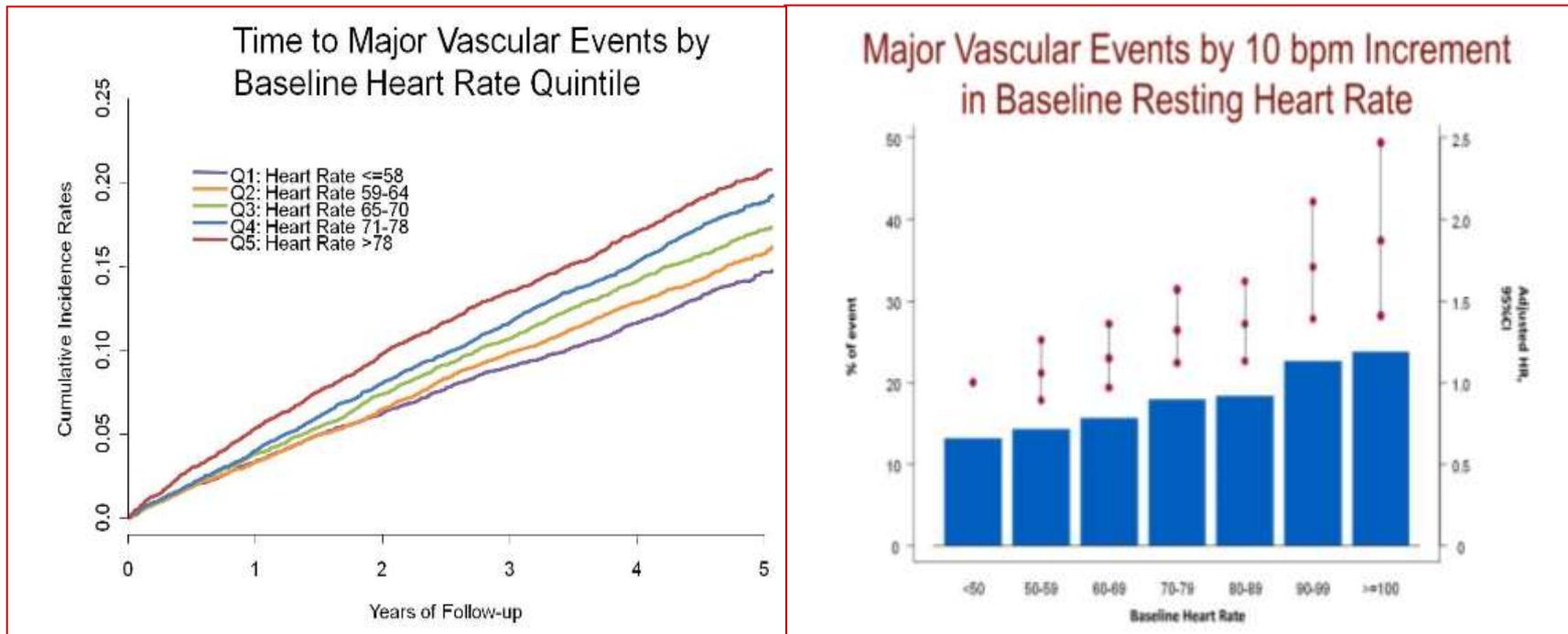


#### Revascularisation coronaire (%)

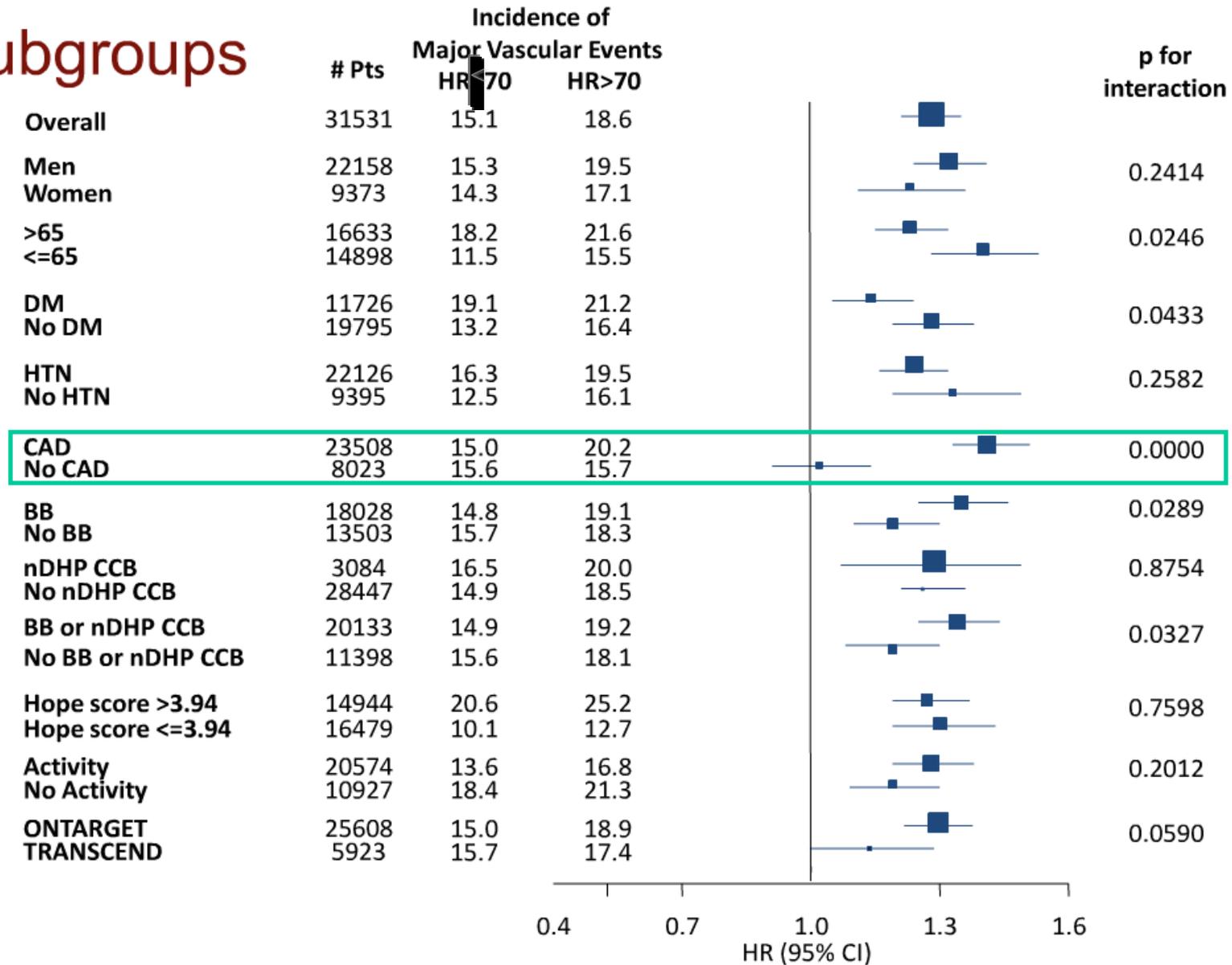


# Fréquence cardiaque et risque CV chez des patients à haut risque, coronarien

- N=31 531 (Ontarget & Transcend) FC de repos pendant les 5 ans de suivi
- La FC était significativement associée à une augmentation du risque d'évènements CV majeurs
- Indépendamment des FdR CV, du traitement par BB et par inhibiteur calcique

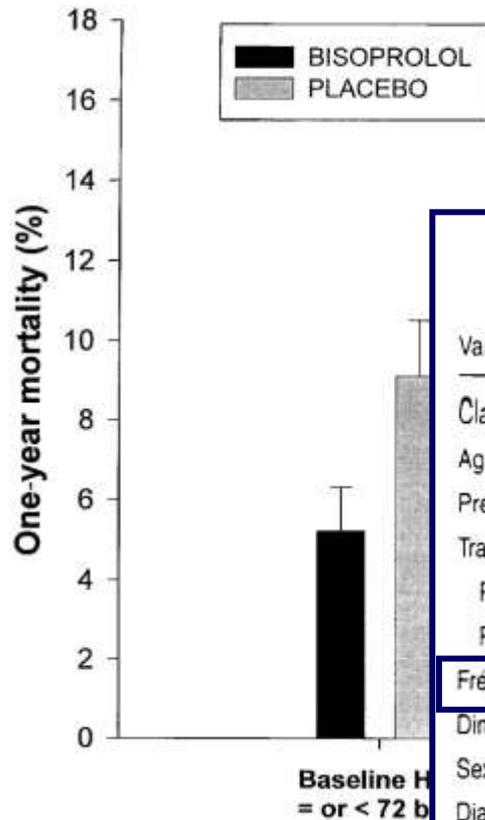


# Subgroups



# Fréquence cardiaque et risque dans l'insuffisance cardiaque

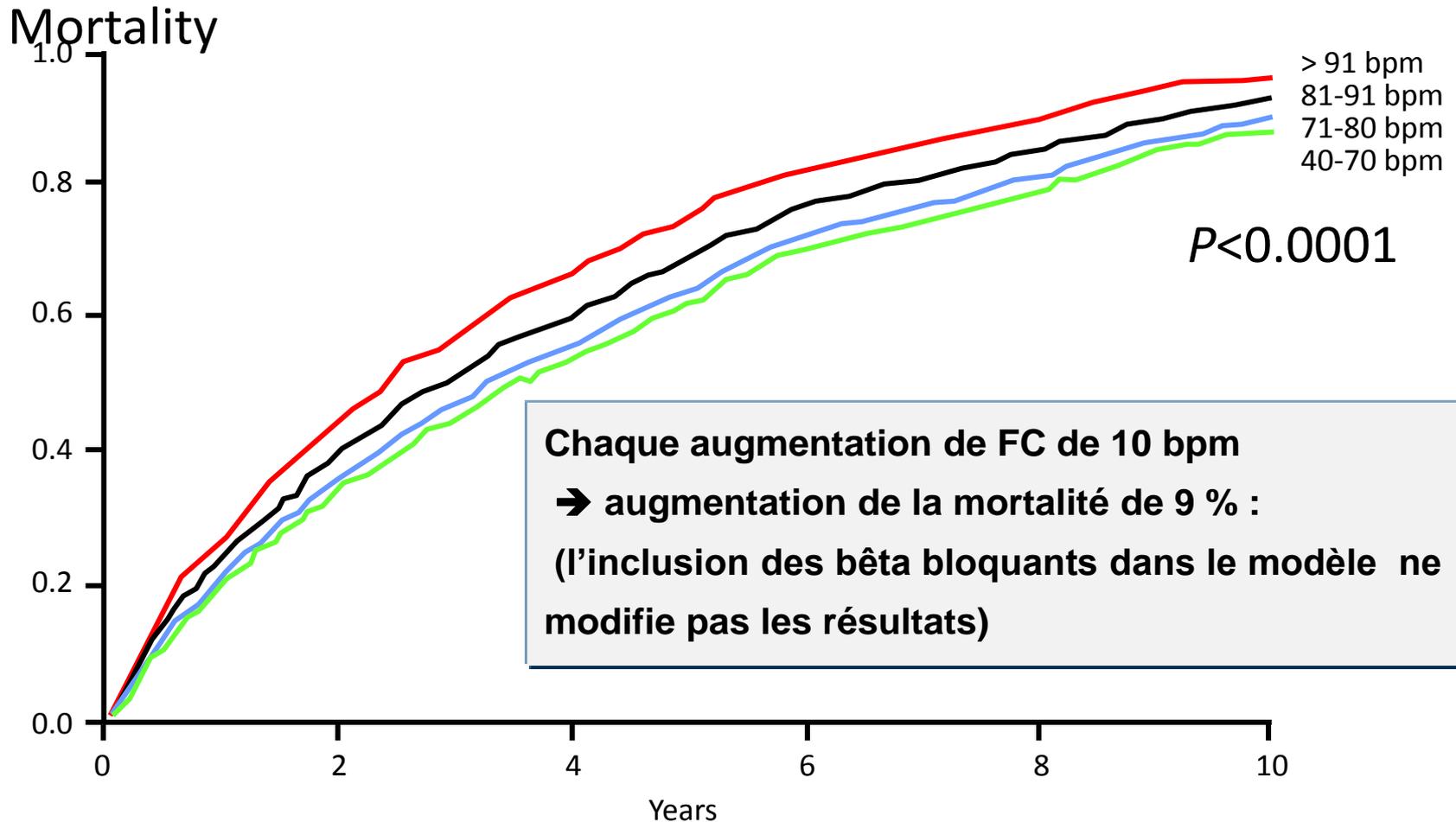
## Etude CIBIS II (2500 IC NYHA 3, FEVG < 35%)



Variables	Mortalité		Réhospitalisations	
	p	Rapport de risque	p	Rapport de risque
Classes NYHA (IV vs III)	0,0001	1,725	0,0001	2,408
Age	0,0001	1,031	0,0001	1,024
Pression artérielle systolique basale	0,0001	0,98	0,0001	0,978
Traitement de l'étude : bisoprolol vs placebo				
Patients en RS	0,0003	0,577	0,0005	0,599
Patients en FA	0,5524	1,161	0,742	0,931
Fréquence cardiaque basale	0,0012	1,015	0,0001	1,018
Diminution de la fréquence cardiaque (entre la visite initiale et la visite effectuée à 2 mois)	0,0049	0,988	0,0001	0,982
Sexe (hommes vs femmes)	0,0117	0,635	0,1258	0,781
Diamètre télédiastolique VG	0,0195	1,167	0,001	1,229
Diminution de la pression artérielle systolique (entre la visite initiale et la visite effectuée à 2 mois)	0,0394	1,01	0,0001	1,023
Amiodarone	0,0622	1,365	0,0006	1,692
Digoxine	0,094	1,247	0,0001	1,634
Diminution de la pression artérielle diastolique (entre la visite initiale et la visite effectuée à 2 mois)	0,1075	1,011	0,01611	0,984

# Fréquence cardiaque et risque dans l'insuffisance cardiaque

Etude DIAMOND 1518 patients insuffisants cardiaques, 10 ans de suivi

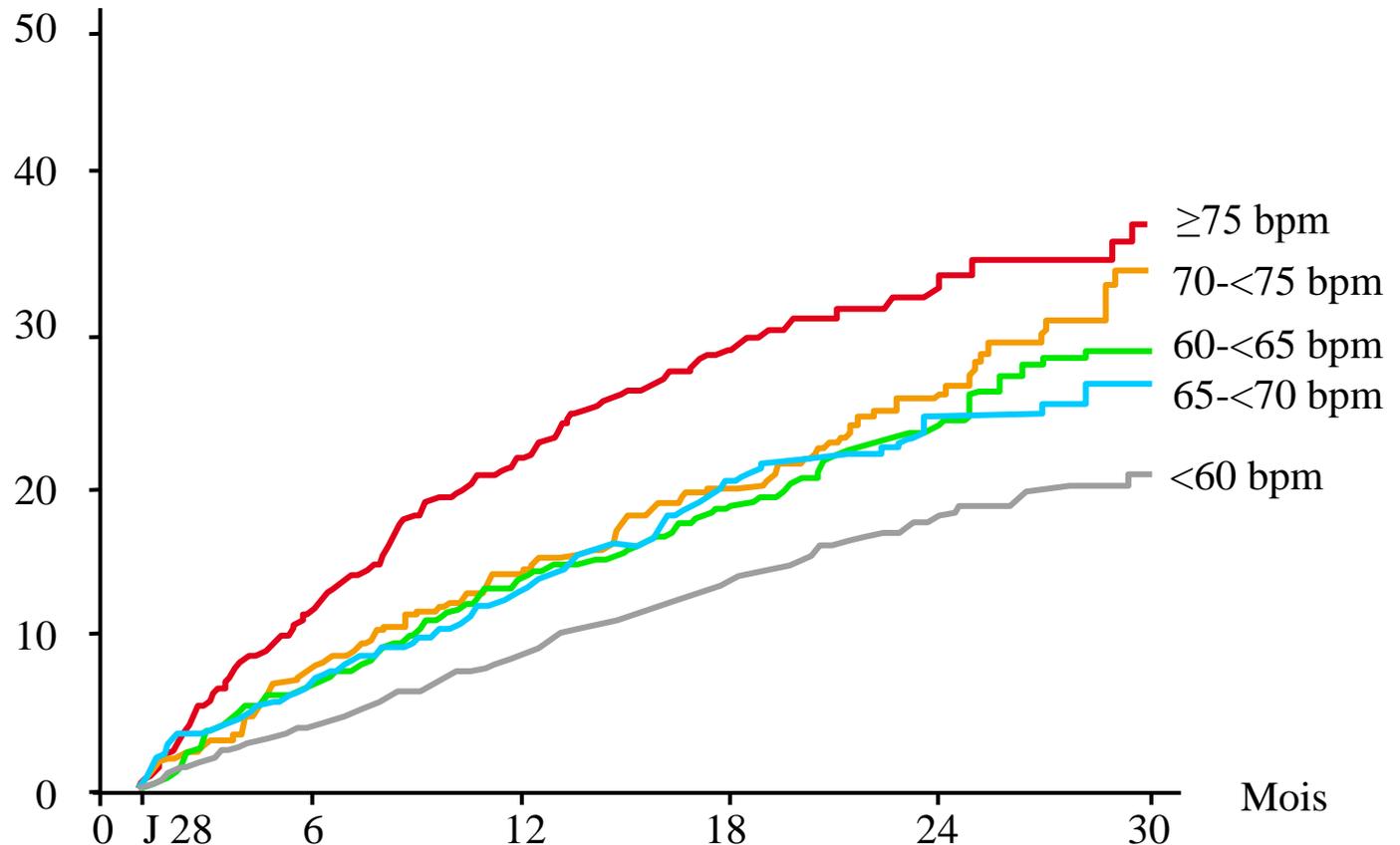


# Fréquence cardiaque et risque dans l'insuffisance cardiaque



6558 patients avec IC NYHA2 et 3 FEVG  $\leq$  35%, en rythme sinusal et FC  $\geq$  70bpm

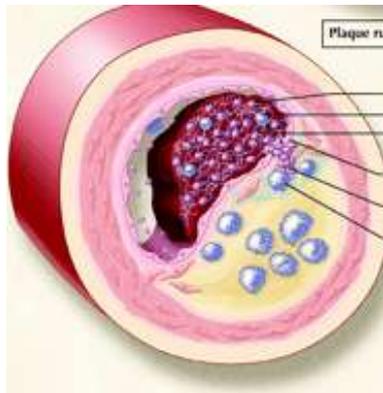
Décès CV  
ou  
hospit pour IC



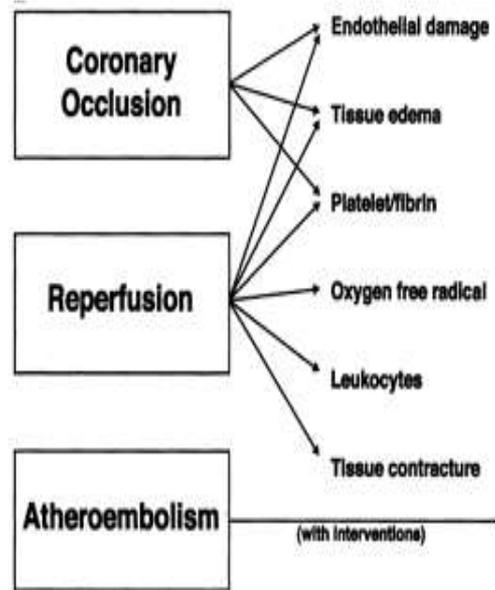
**Rôles physiopathologiques  
de la FC dans le développement  
de la maladie coronaire et l'IC ?**

# Rôles physiopathologiques de la FC dans le développement de la maladie coronaire et l'IC ?

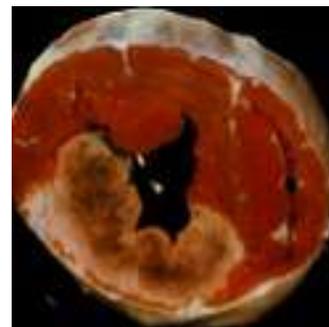
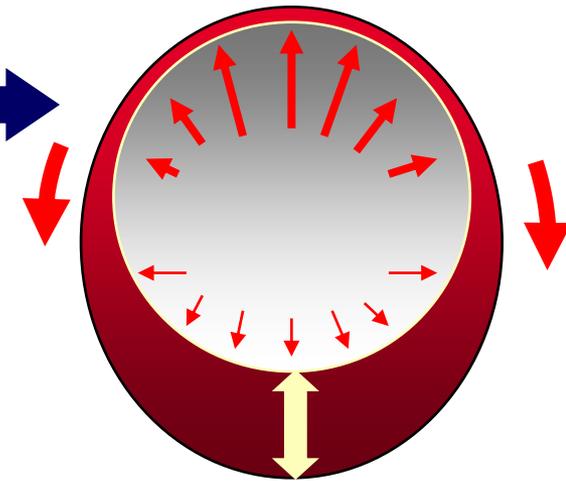
**Circulation coronaire, angor athérosclérose**



Ischémie, sidération, infarctus

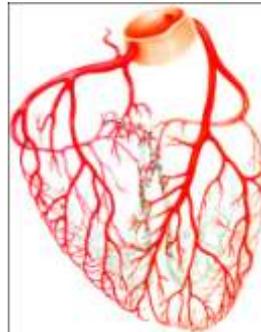
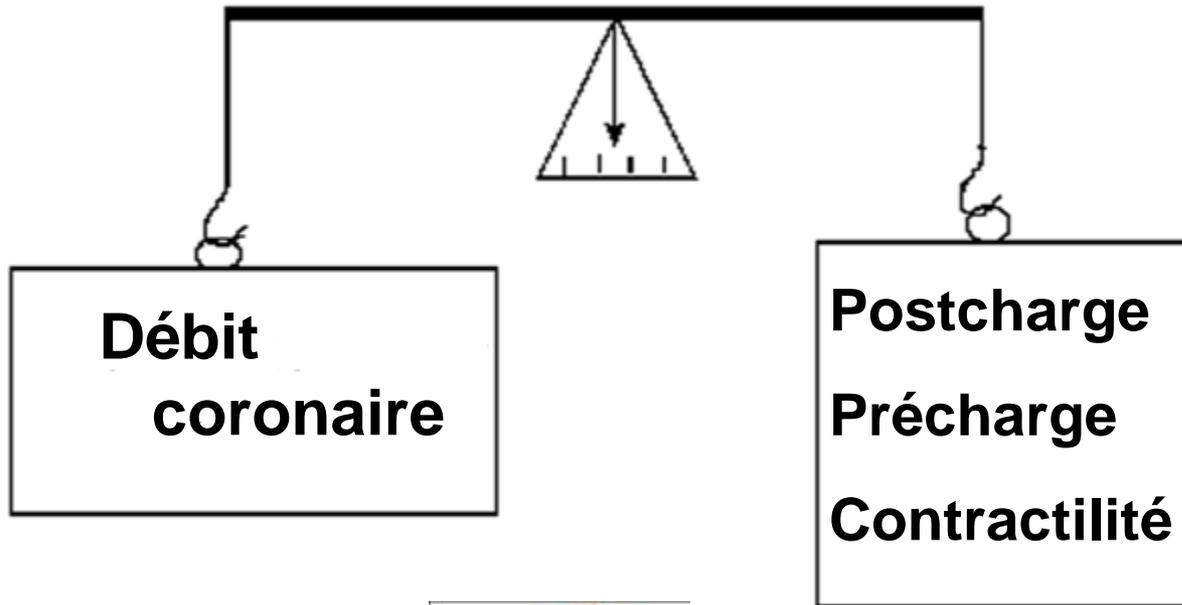


**Fonction et remodelage ventriculaire**

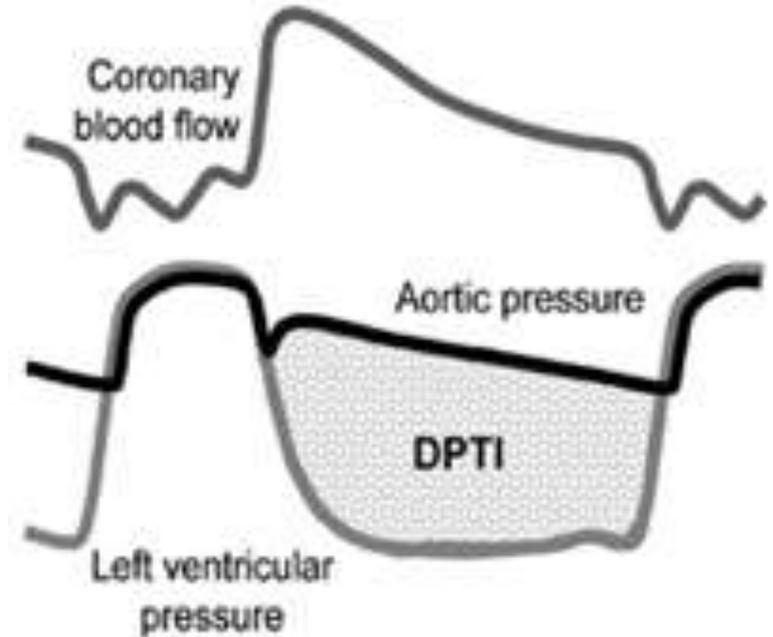
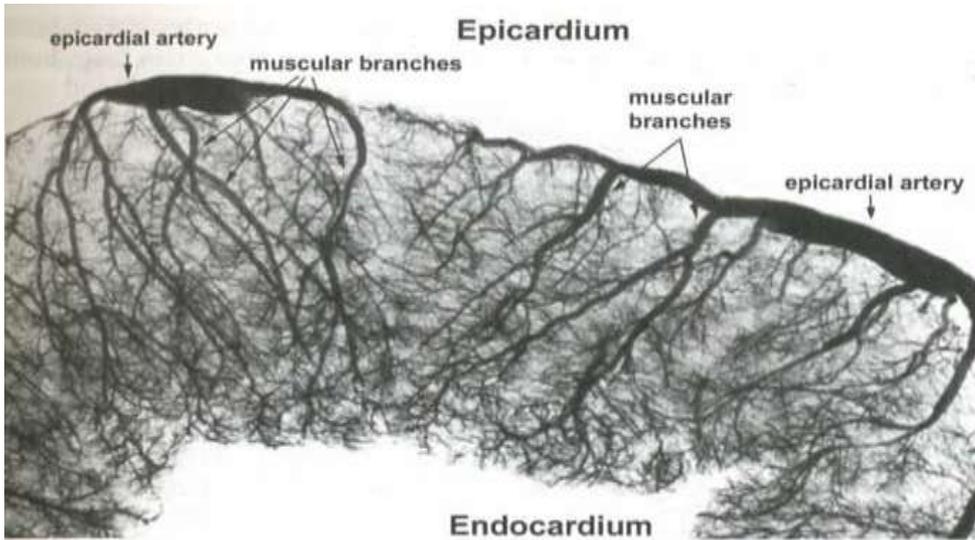


**Apports en O<sub>2</sub>**

**Besoins en O<sub>2</sub>**

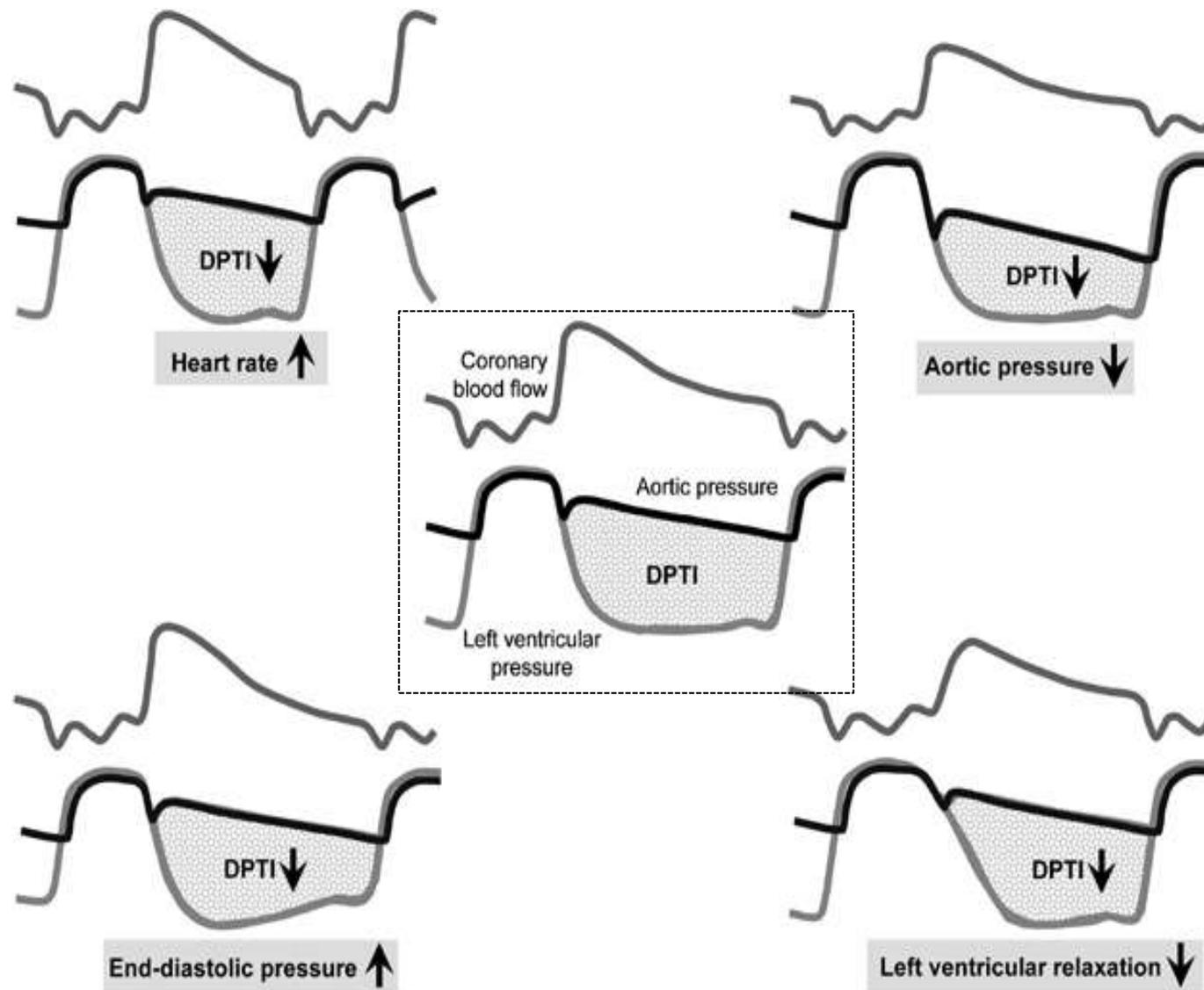


# Circulation coronaire, débit coronaire



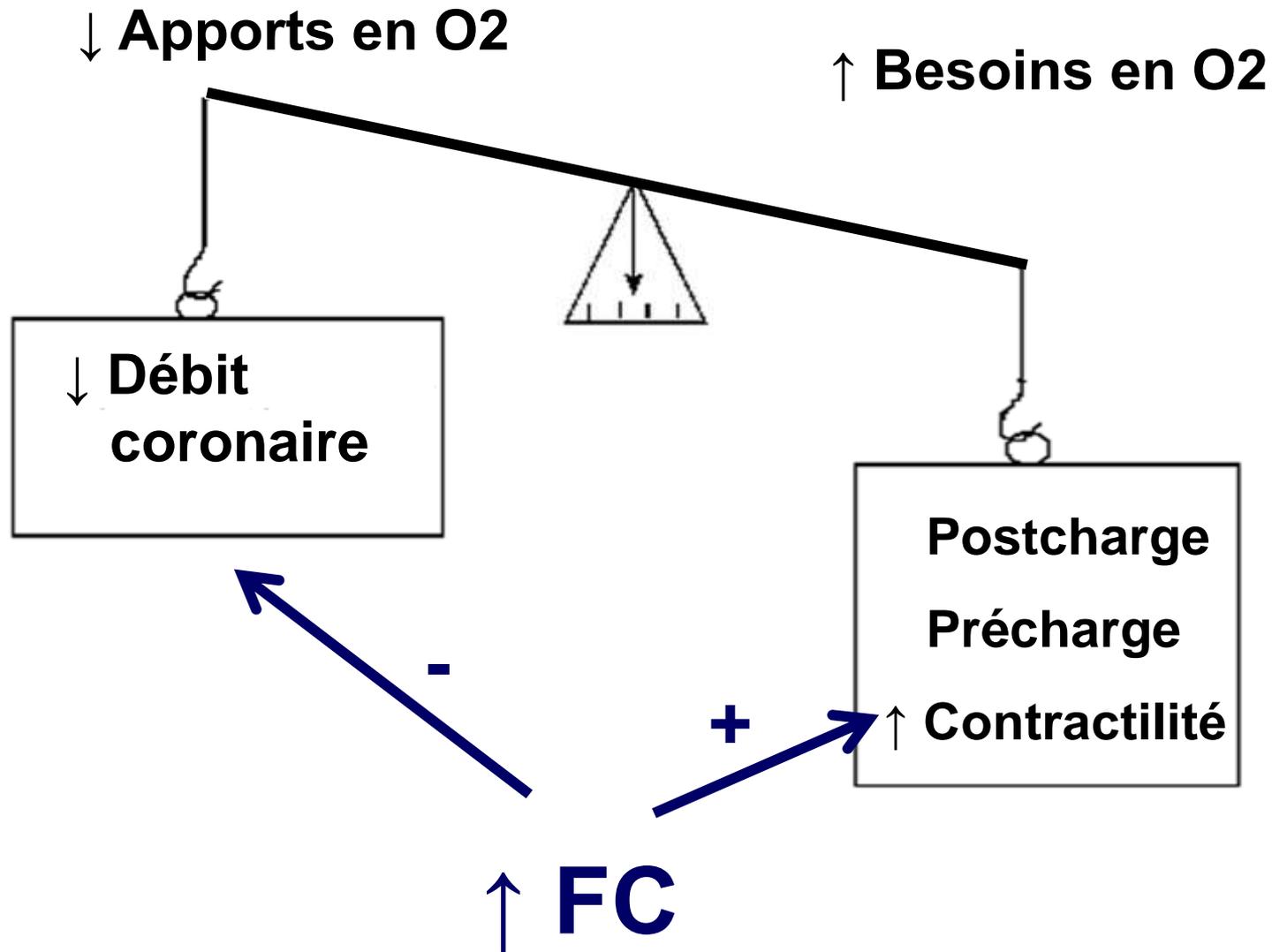
La perfusion des artères coronaires n'a lieu que pendant la diastole, lorsque la paroi du myocarde est relâchée

$$Q = \frac{\pi(\bar{P}_1 - \bar{P}_2)r^4}{8\eta L}$$

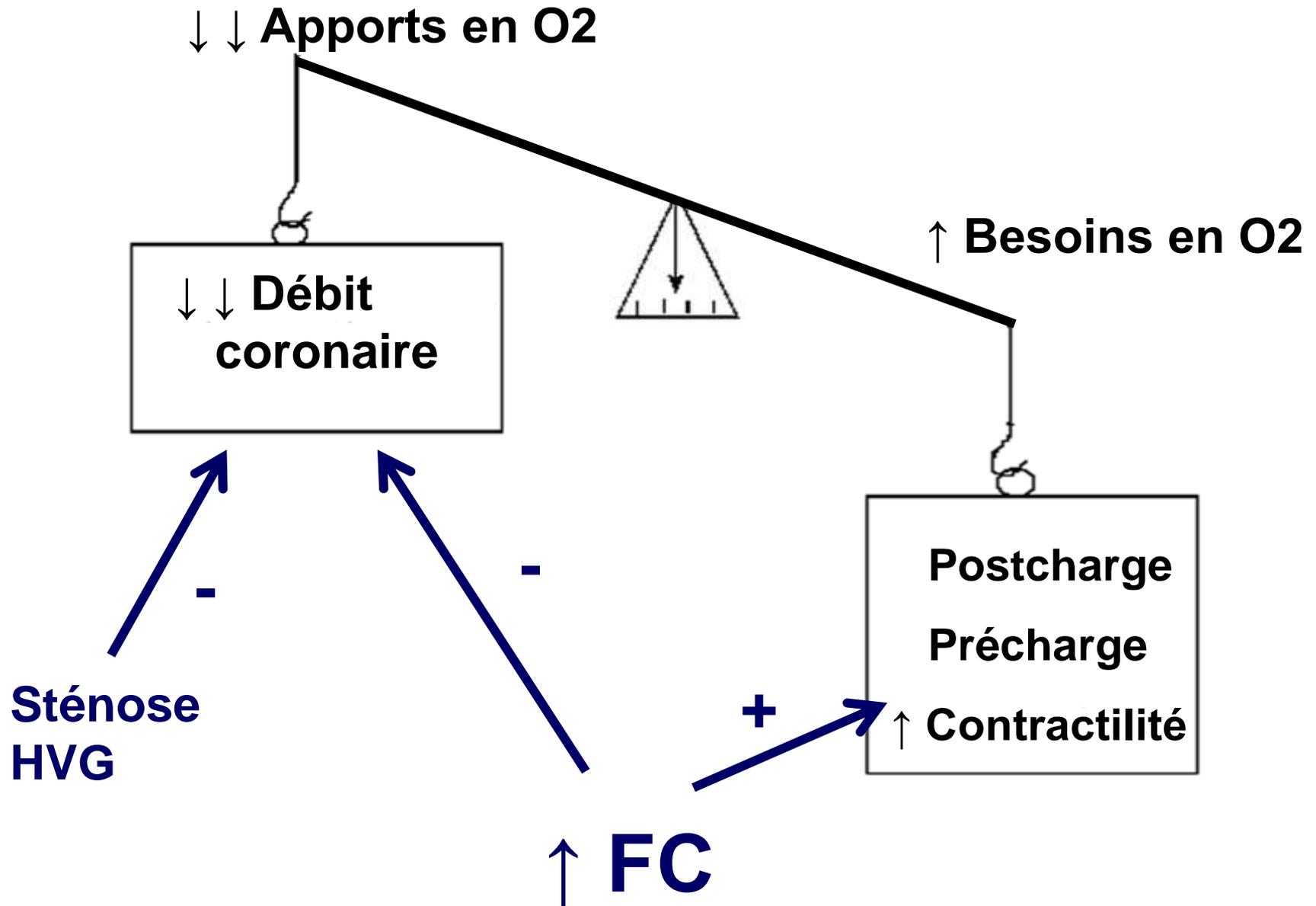


**Toute diminution de la surface entre les courbes de pression VG et Aorte en diastole compromet le débit de perfusion coronaire**

# Rôle de la fréquence dans l'ischémie myocardique



# Rôle de la fréquence dans l'ischémie myocardique

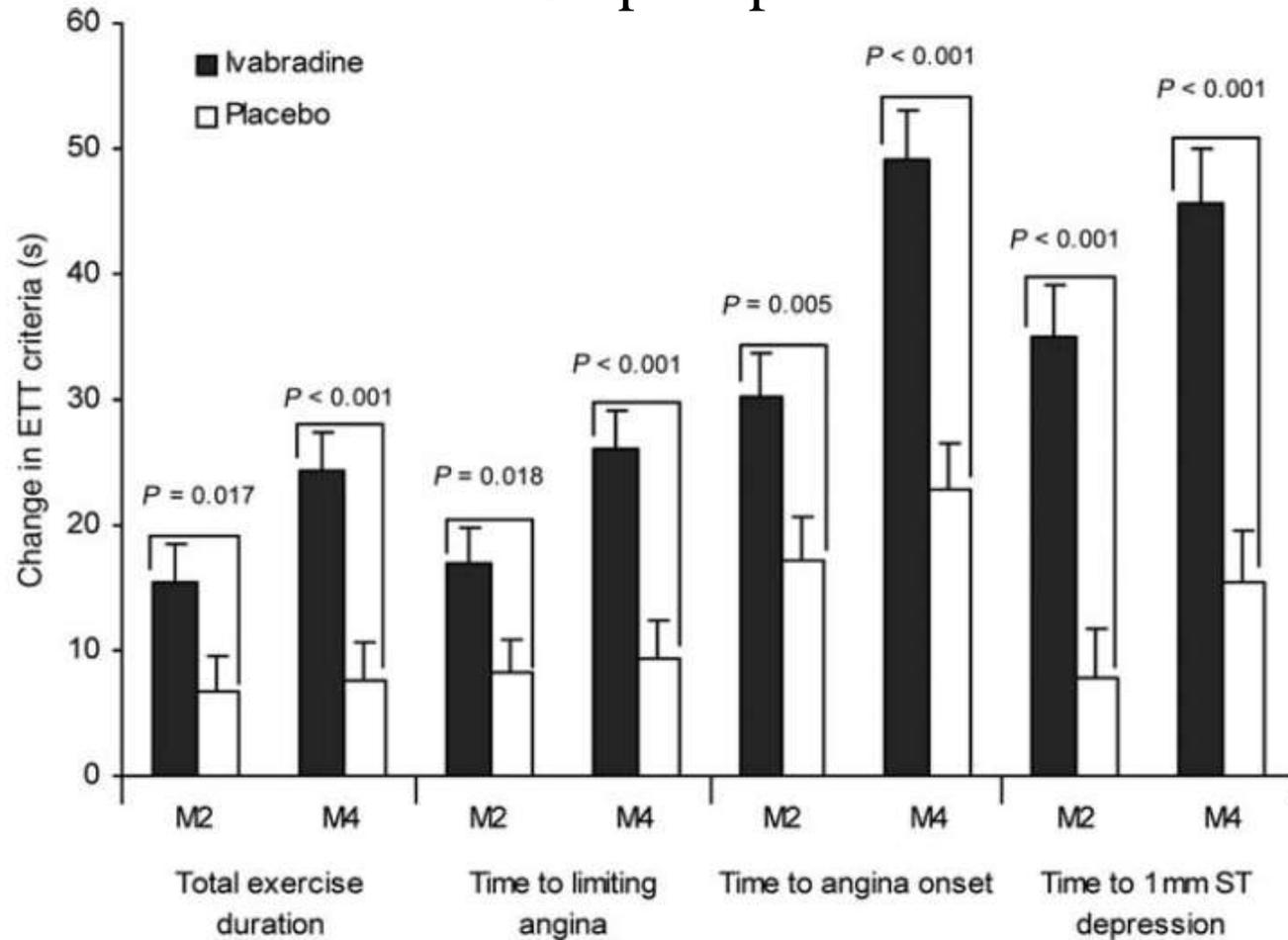


# Efficacité anti-angoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine

889 angineux stables sous atenolol

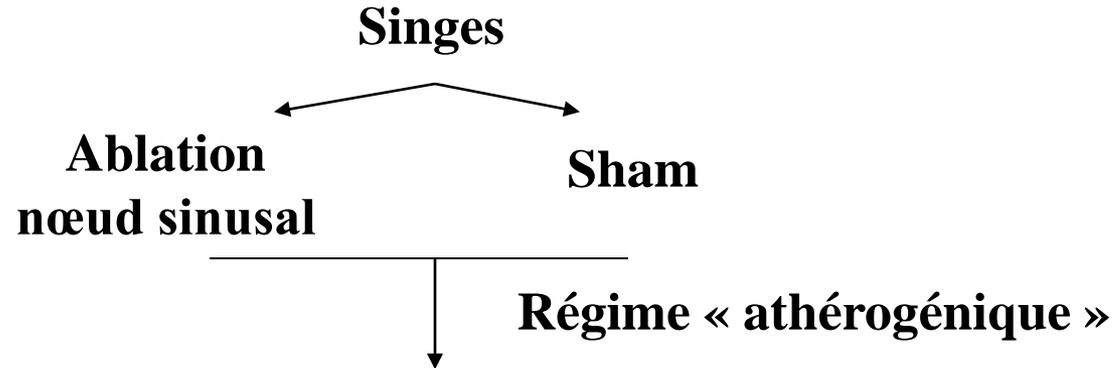
Randomisé entre placebo et ivabradine 5 puis 7.5mg x 2/j

➔ -7.3 bpm / placebo à 4 mois



# Rôle de la FC dans l'athérosclérose ?

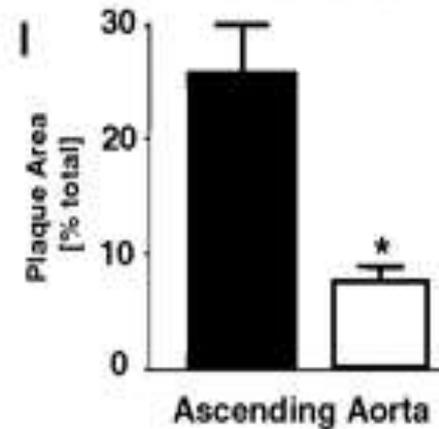
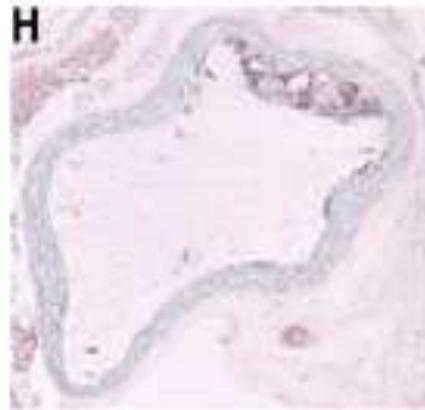
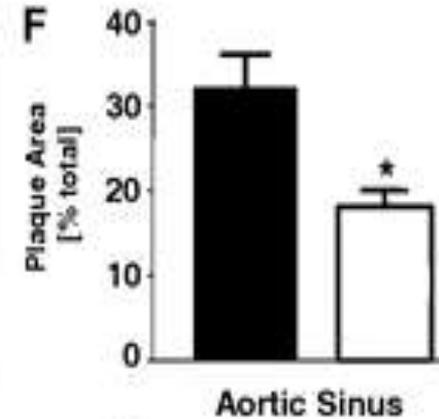
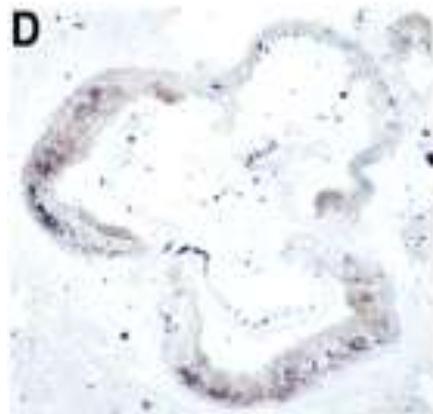
## Ablation du nœud sinusal chez le singe athéromateux



	Fc basse	Fc élevée	p
Surface lésion (mm <sup>2</sup> )	0.21	0.48	<0.05
Sténose (%)	13.1	28.1	<0.05

# Rôle de la FC dans l'athérosclérose ?

Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice



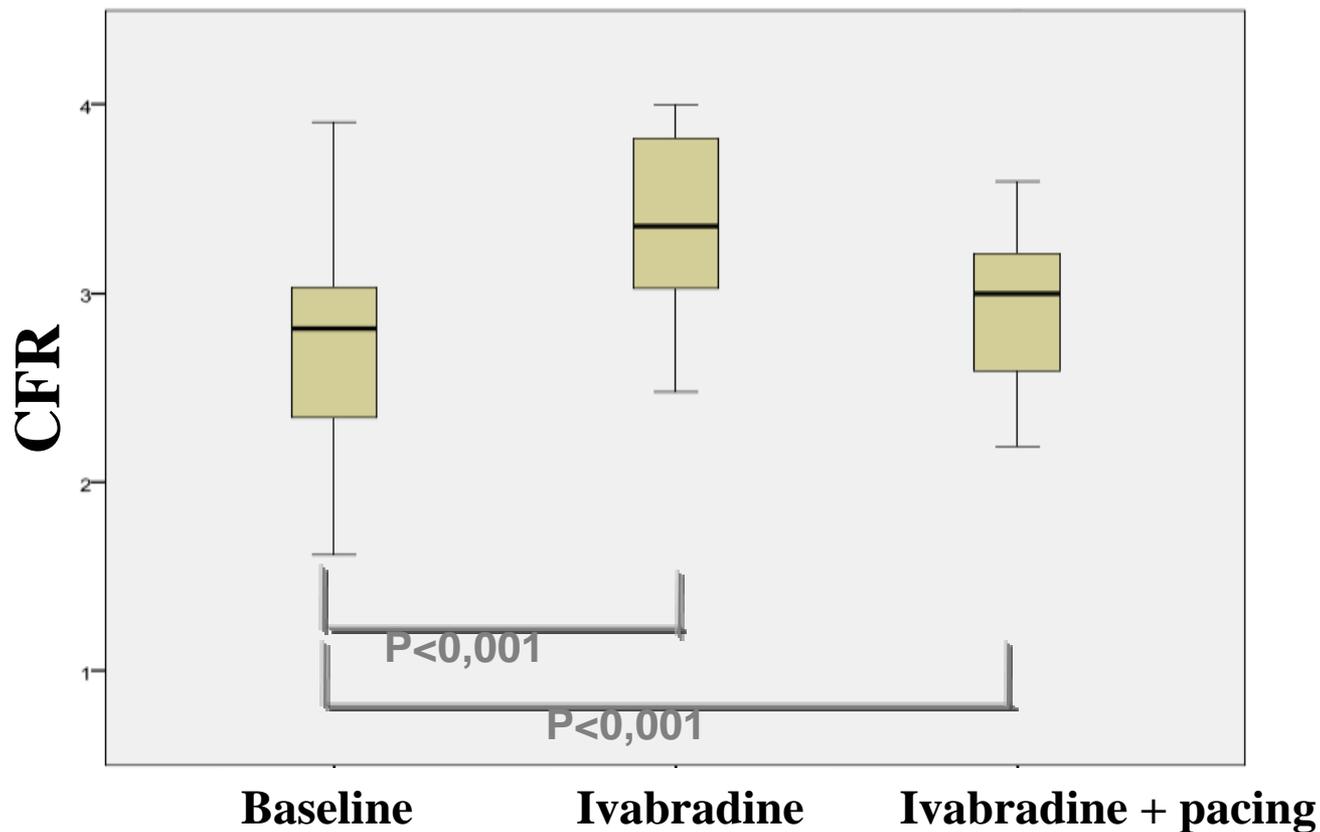
Vehicle

Ivabradine

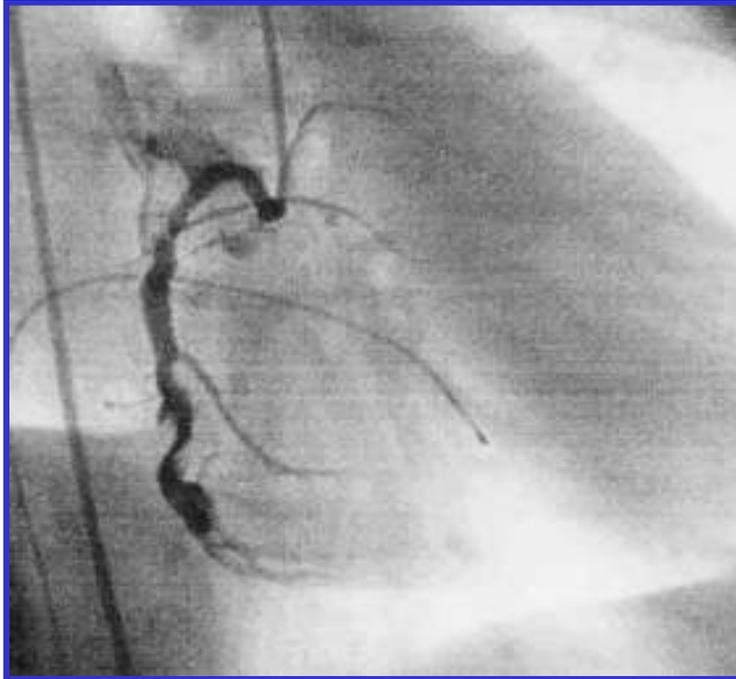
# FC et réserve coronaire chez le coronarien

21 coronariens stables avec FC > 60 bpm

Mesure du flux coronaire au repos et en hyperémie par guide doppler pour déterminer la réserve coronaire ( $APV_h / APV_r$ )



# Rôle de la FC dans le SCA ?



**Coronary plaque disruption**

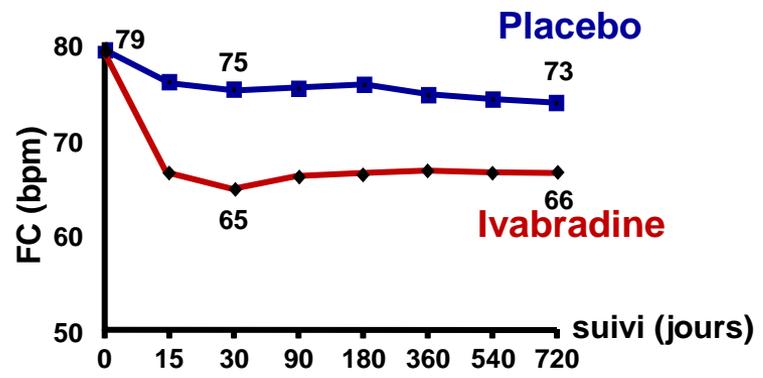
53 patients with rupture of an initially smooth plaque  
vs  
53 age & sex matched patients w/o plaque rupture

	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 NS	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

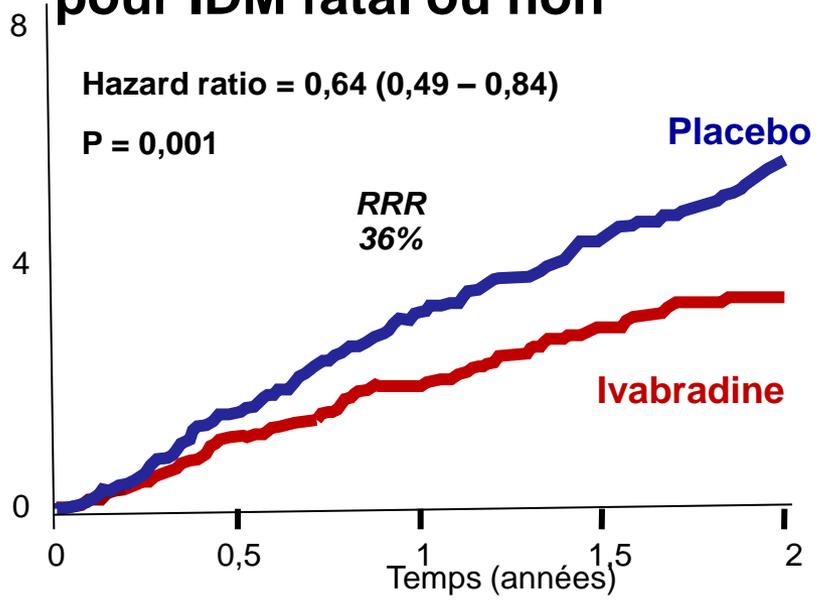
HR indicates heart rate; NS, interventricular septum; PPF, fractional pulse pressure; and ACE, angiotensin-converting enzyme.

## Effets de l'ivabradine chez le coronarien stable avec FEVG altérée

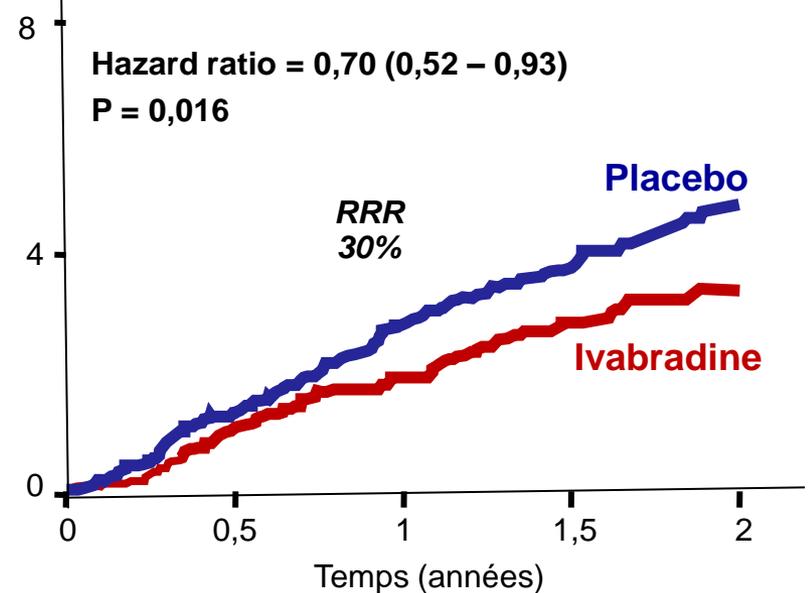
Patients à FC  $\geq 70$  bpm  
(n=5392)



% de cas d'hospitalisation pour IDM fatal ou non



% de cas de revascularisation coronaire

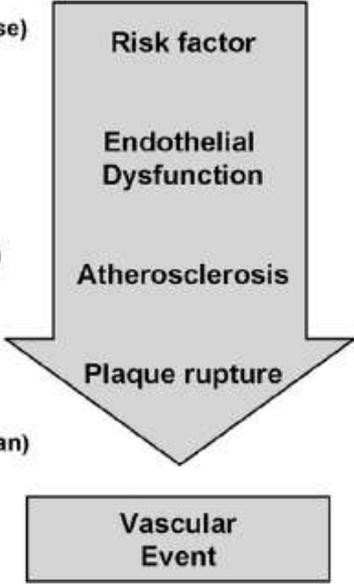


**STATE-OF-THE-ART PAPER**

## Vascular Pathophysiology in Response to Increased Heart Rate

Florian Custodis, MD,\* Stephan H. Schirmer, MD, PhD,\* Magnus Baumhäkel, MD,\* Gerd Heusch, MD,† Michael Böhm, MD,\* Ulrich Laufs, MD\*

### Vascular effects associated with heart rate reduction

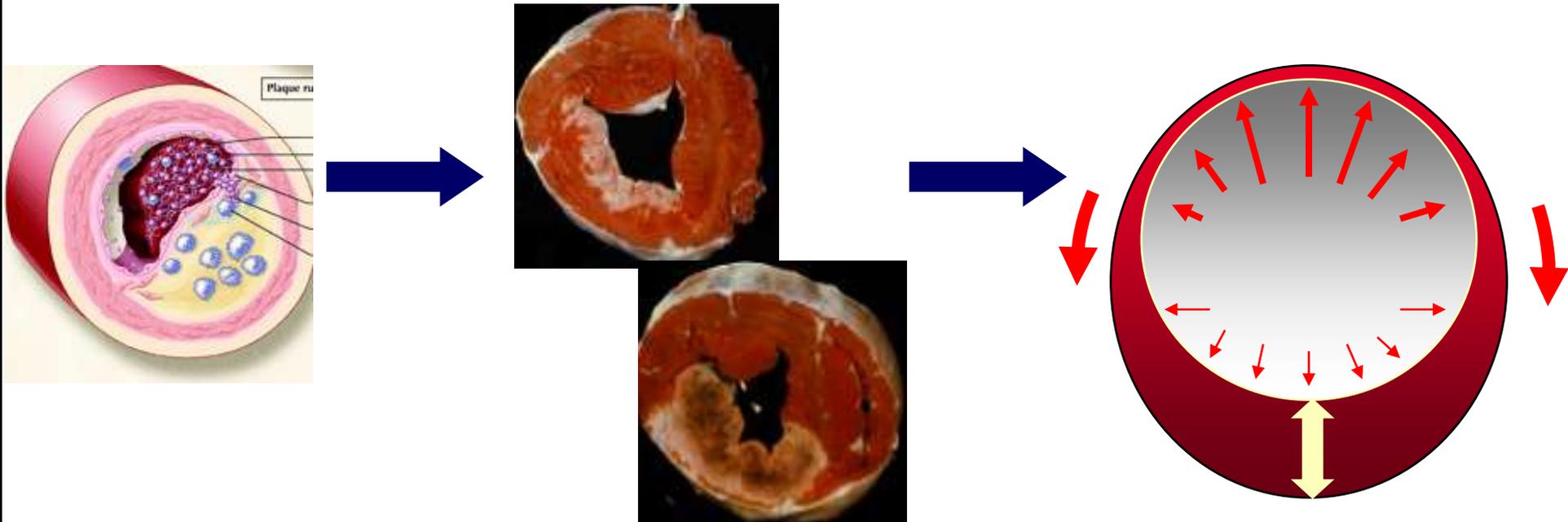
Custodis et al. 2008 <sup>42</sup>	Reduction of vascular oxidative stress (mouse)	
Custodis et al. 2008 <sup>42</sup> Drouin et al. 2008 <sup>43</sup>	Restoration of endothelial function (mouse)	
Baumhäkel et al. <sup>44</sup>	Restoration of erectile function (mouse)	
Albaladejo et al. 2003 <sup>76</sup>	Reduction of vascular wall stress (rat)	
Beere et al. 1984, 1992 <sup>82,83</sup> Custodis et al. 2008 <sup>42</sup> Baumhäkel et al. 2010 <sup>44</sup>	Inhibition of atherogenesis (monkey, mouse)	
Zheng et al. 1999 <sup>115</sup> Li et al. 1997 <sup>116</sup>	Stimulation of angiogenesis (rat, pig)	
Heusch et al. 2008 <sup>99</sup> Borer et al. 2003 <sup>102</sup> Tardif et al. 2005 <sup>101</sup>	Reduction of myocardial ischemia (pig, human)	
Fox et al. 2009, 2008 <sup>18, 126</sup>	Reduction of hospital admission for angina, MI and coronary revascularization (human, heart rate $\geq 70$ bpm)	

# Rôles physiopathologiques de la FC dans le développement de l'insuffisance cardiaque ?

Circulation  
coronaire  
Athérosclérose

Ischémie,  
sédération,  
infarctus

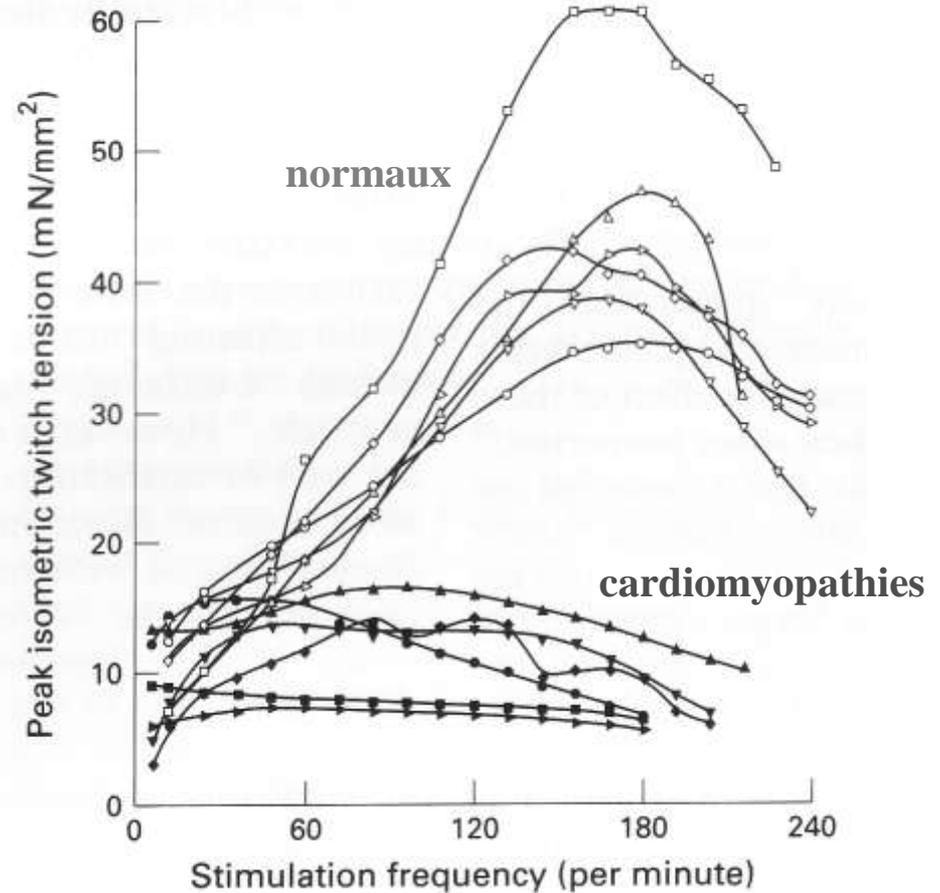
**Fonction,  
remodelage  
ventriculaire,  
insuf cardiaque**



# Relation force-fréquence (effet Bowditch)

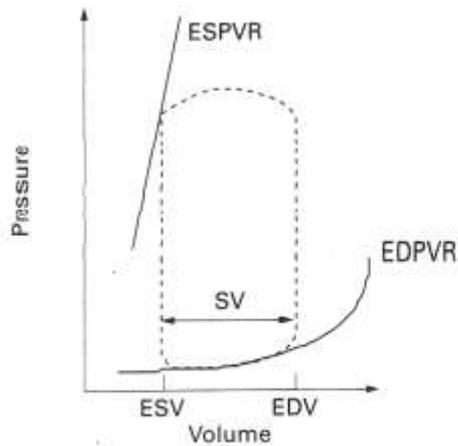
**Relation force-fréquence  
chez l'homme**

**Effet néfaste des fréquences élevées  
dans l'insuffisance cardiaque**

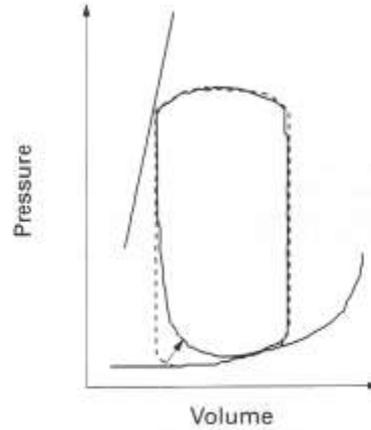


Mulieri et al, Circulation 1992

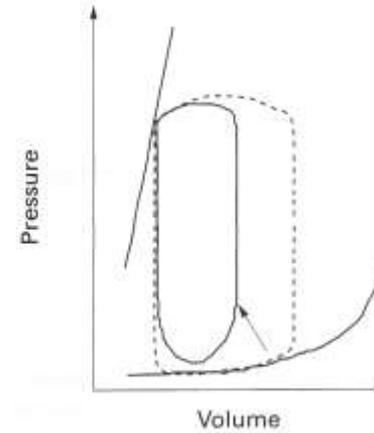
# Fce et volume ventriculaire



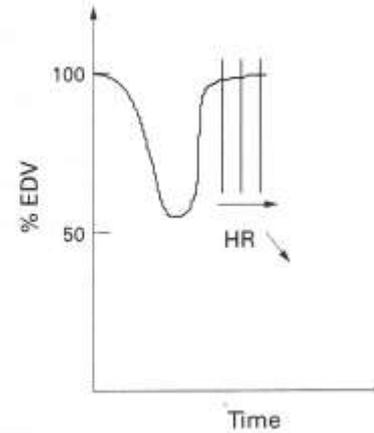
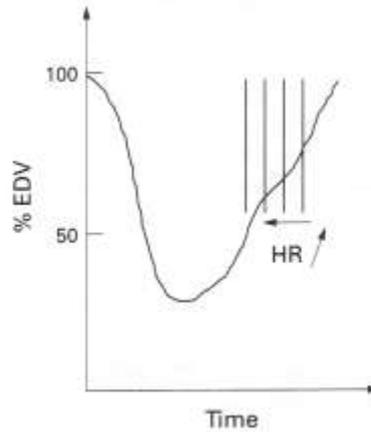
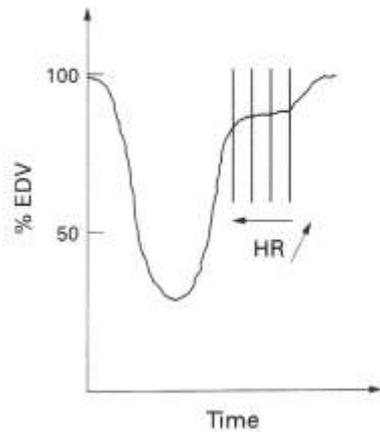
Normal



Impaired relaxation

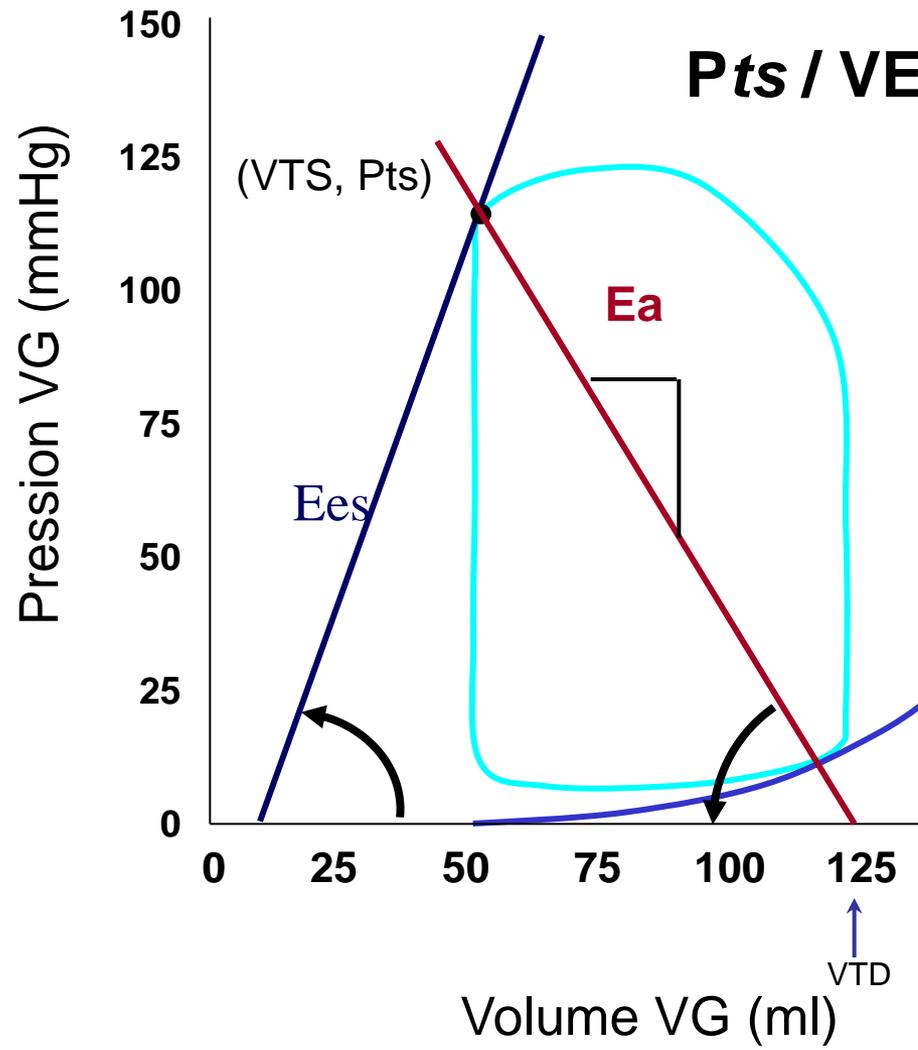


Increased chamber stiffness

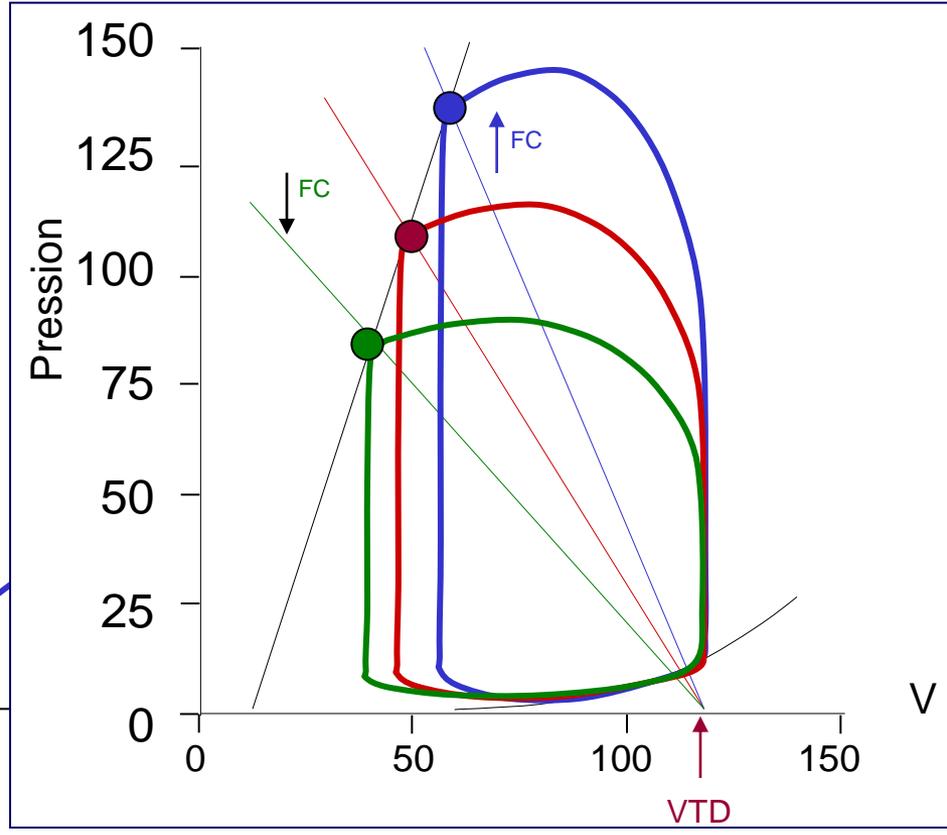


# Fréquence et performance cardiaque

## Impact sur le couplage VG-Aorte

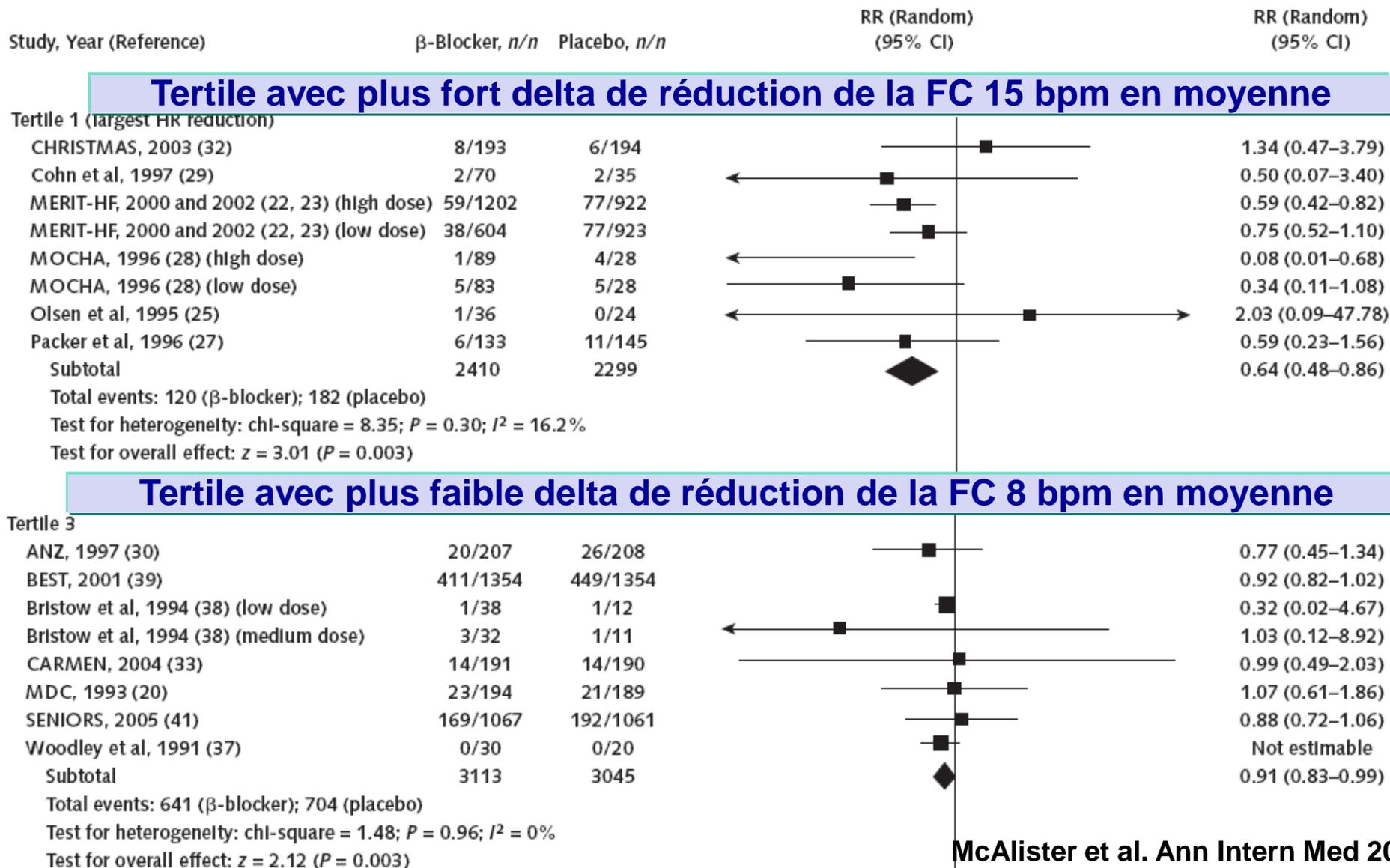


$$Pts / VE = Ea = RPT * Fc$$



# Baisse de la Fc vs dose de BB dans l'IC (méta-analyse)

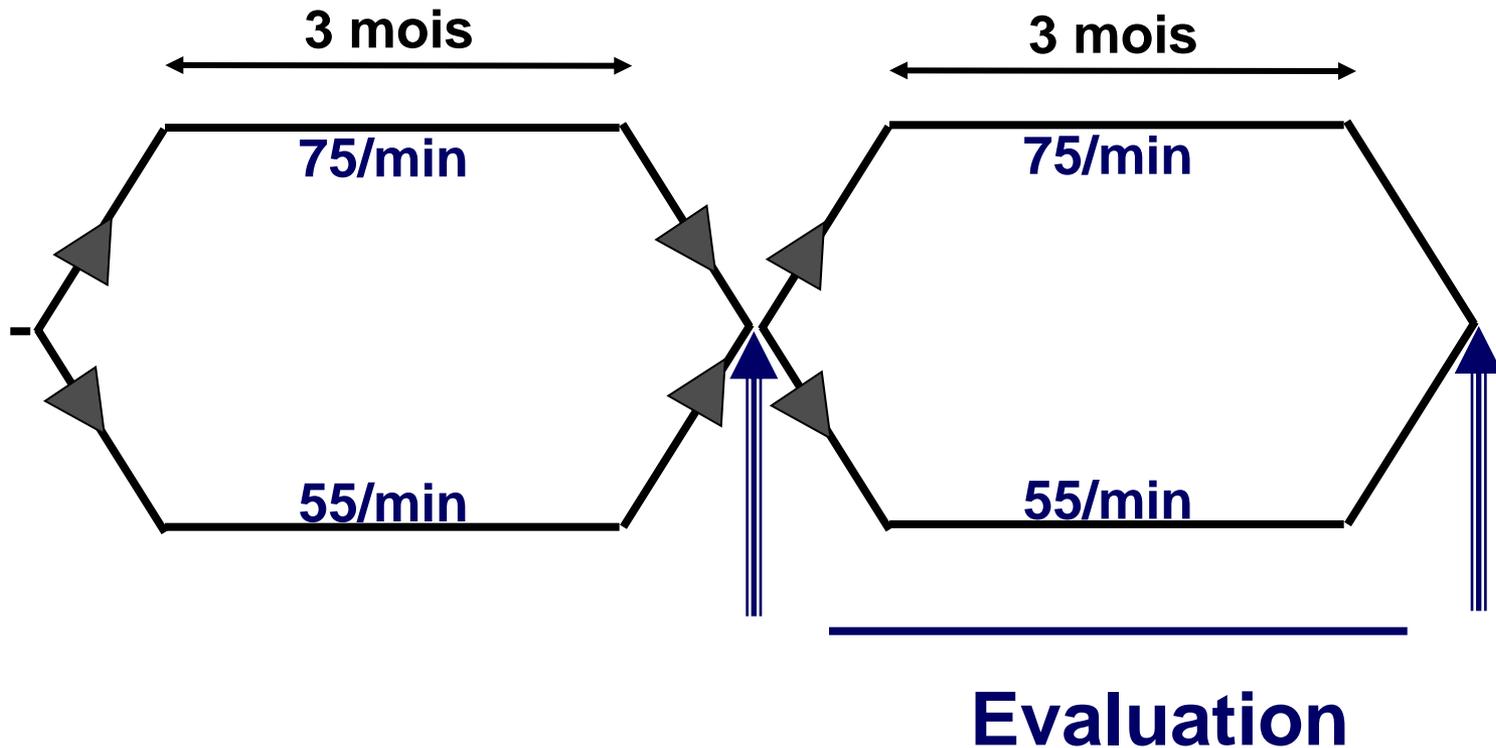
Figure 3. All-cause mortality, by treatment-related HR reduction tertile.





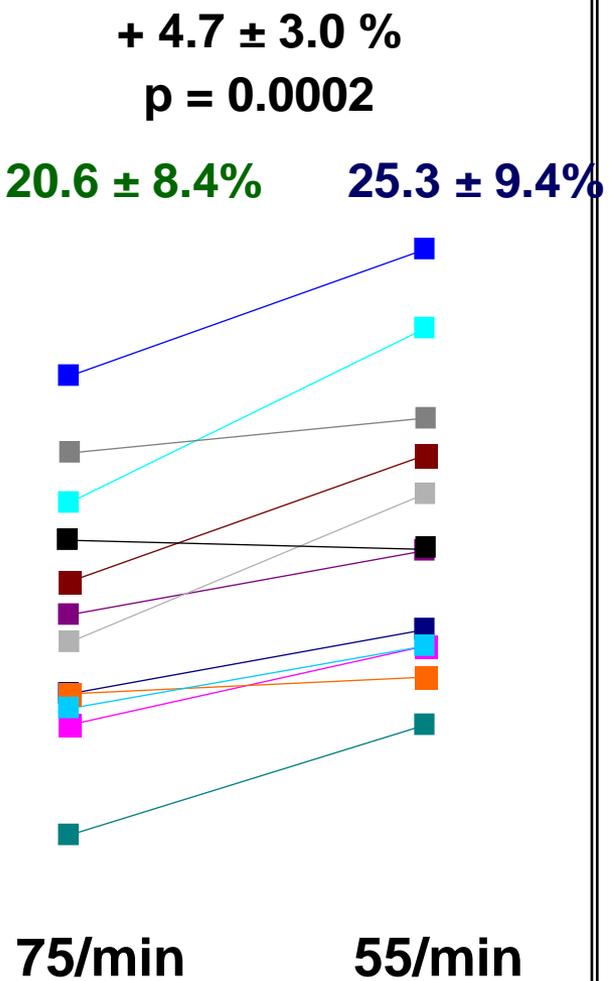
# Comparaison de 2 FC dans l'insuffisance cardiaque (patients PM-dépendants)

**Patients ICC, FEVG < 35%,  
NYHA 2-3 stables, PM dépendants**



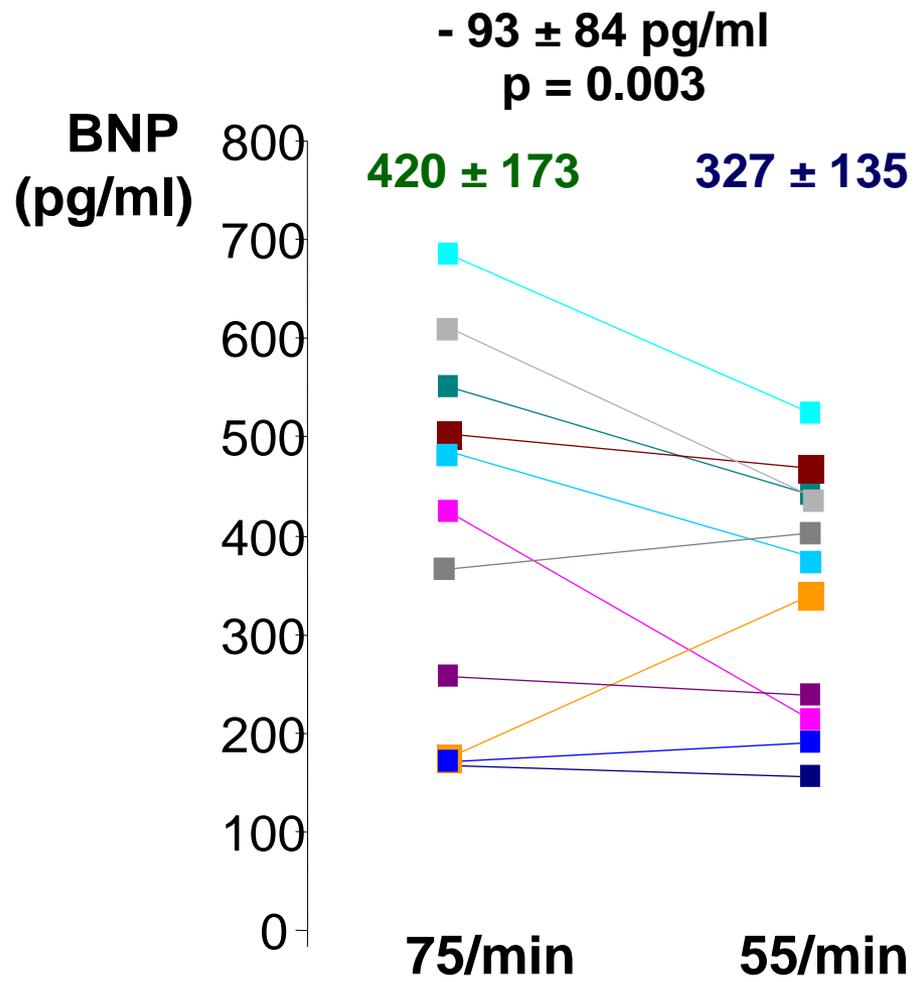
**LVEF**  
(%)

50  
45  
40  
35  
30  
25  
20  
15  
10  
5  
0

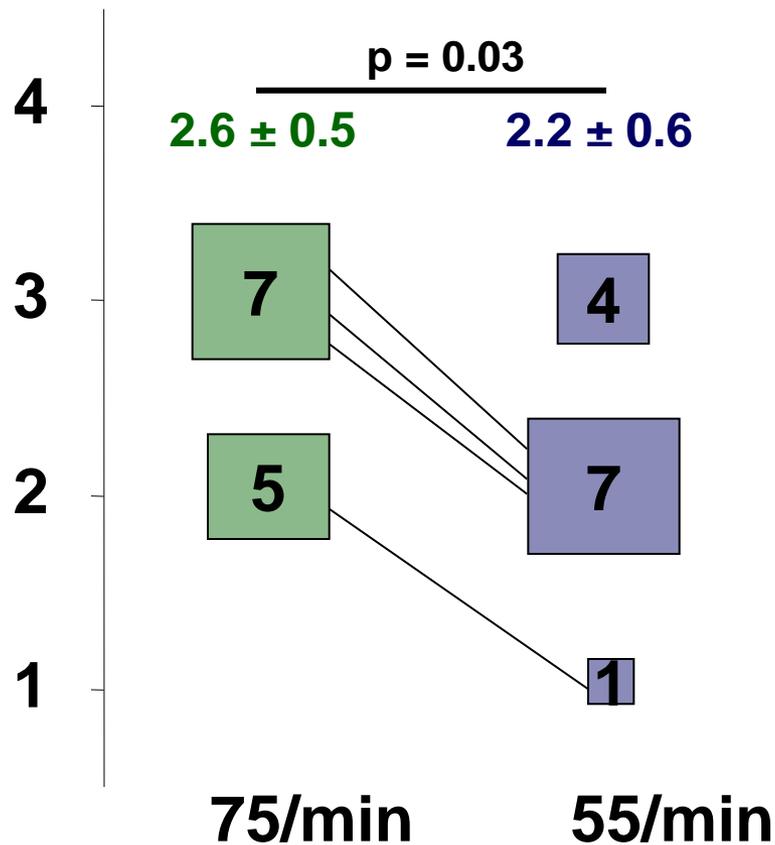


**BNP**  
(pg/ml)

800  
700  
600  
500  
400  
300  
200  
100  
0

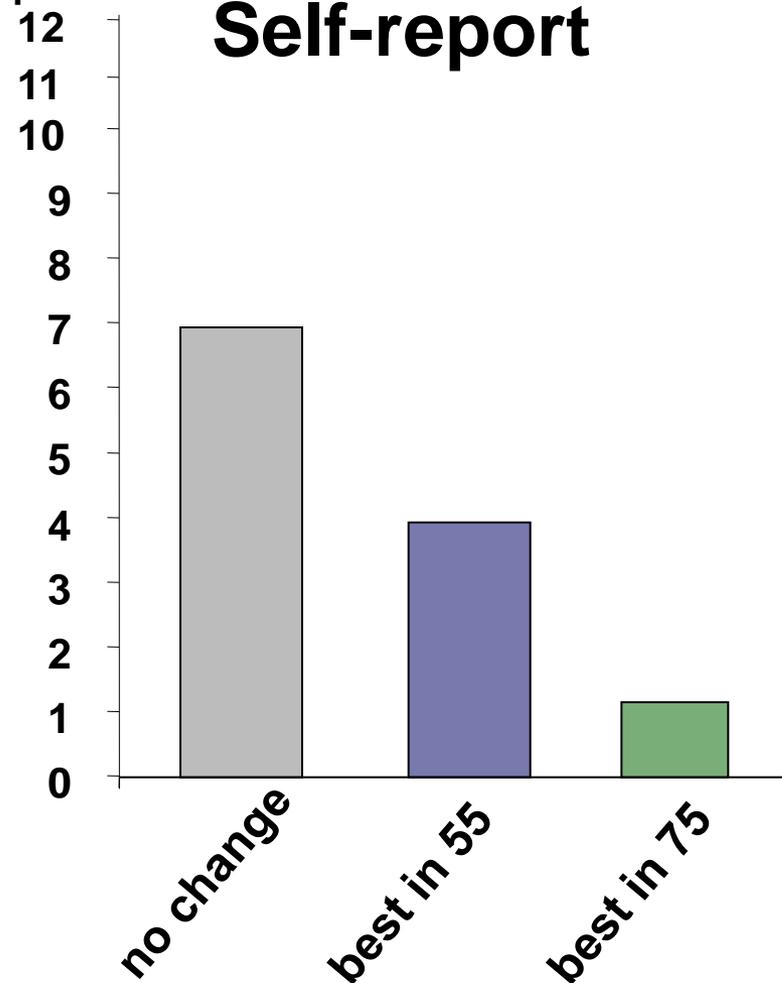


# NYHA class



patients

# Self-report



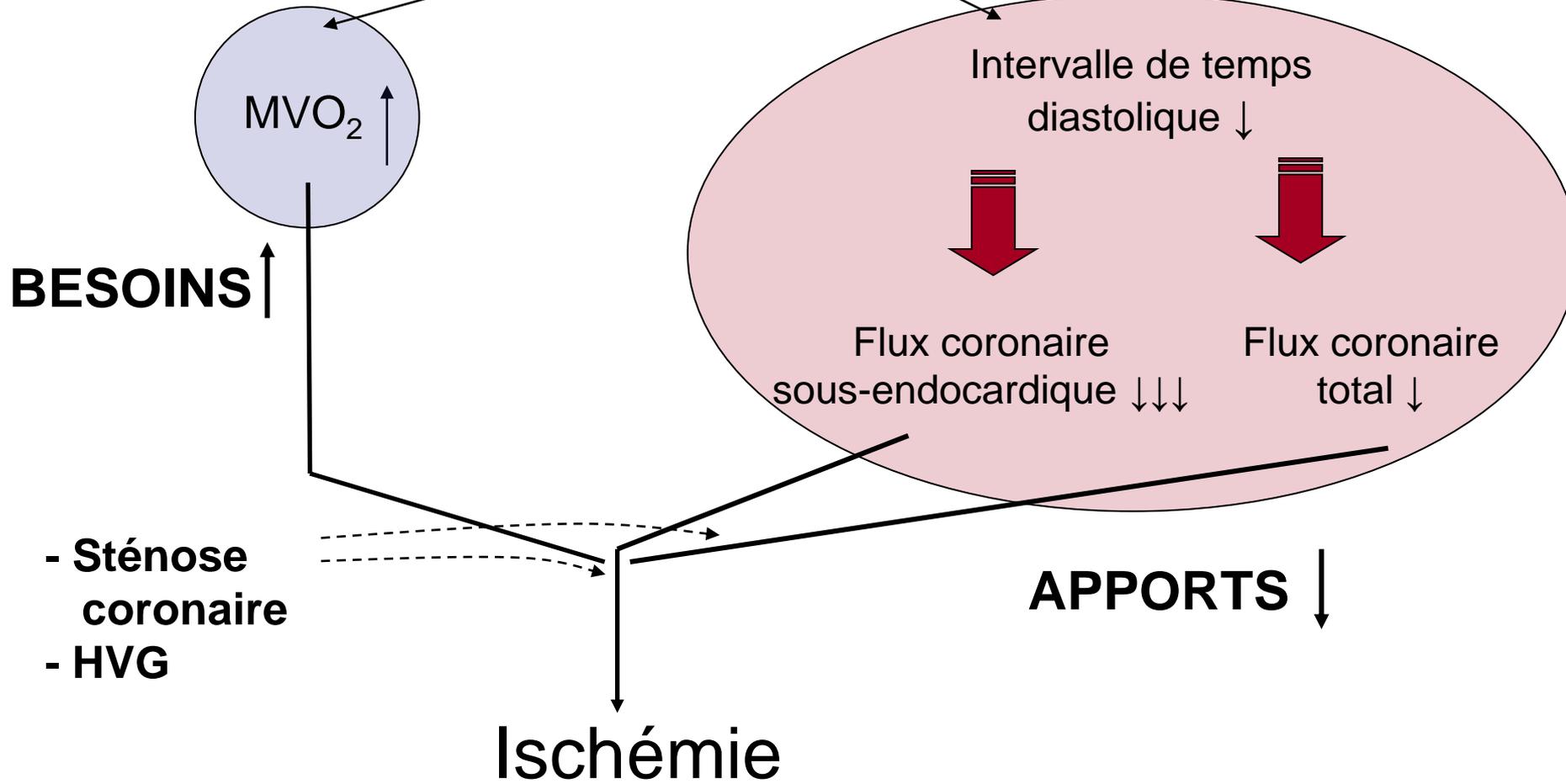
# Conclusion

---

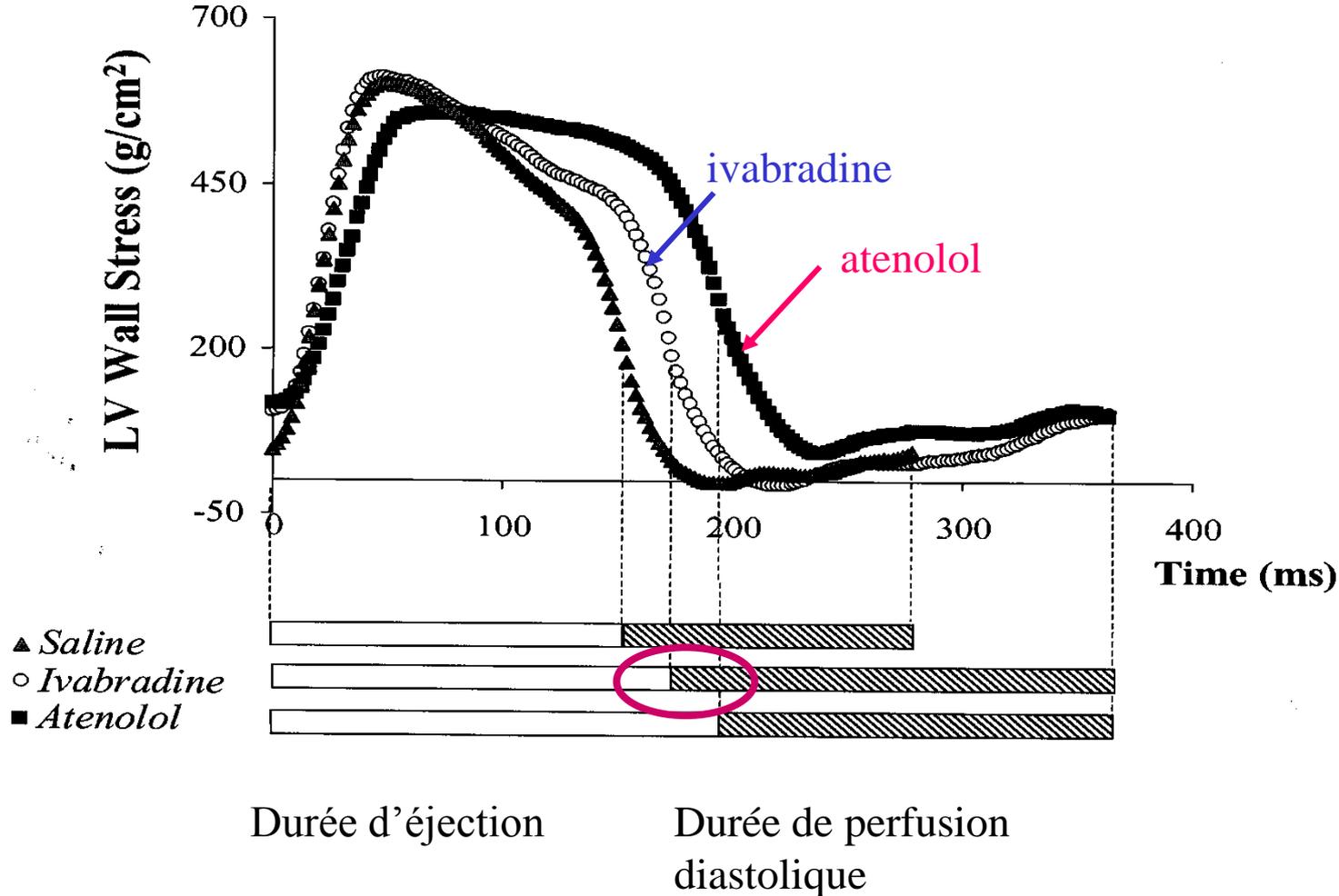
- **La FC est un marqueur important du risque CV, chez le coronarien et l'insuffisant cardiaque**
- **Nombreux arguments (expérimentaux) pour un rôle pathophysiologique significatif de la FC au niveau CV**
- **Ralentir isolément la FC est efficace pour diminuer le seuil d'ischémie des angineux et diminuer leur risque d'évènements coronaires**
- **Ralentir isolément la FC semble efficace pour ralentir l'évolution de l'IC systolique et réduire les évènements (... étude SHIFT)**

# Fréquence et ischémie myocardique

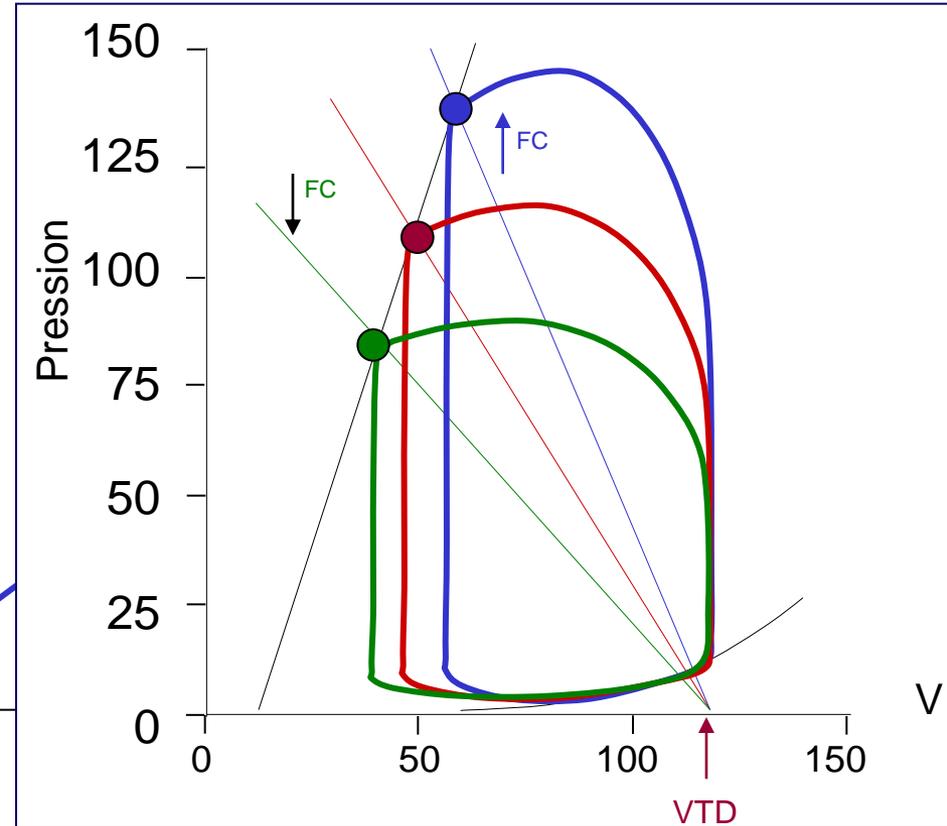
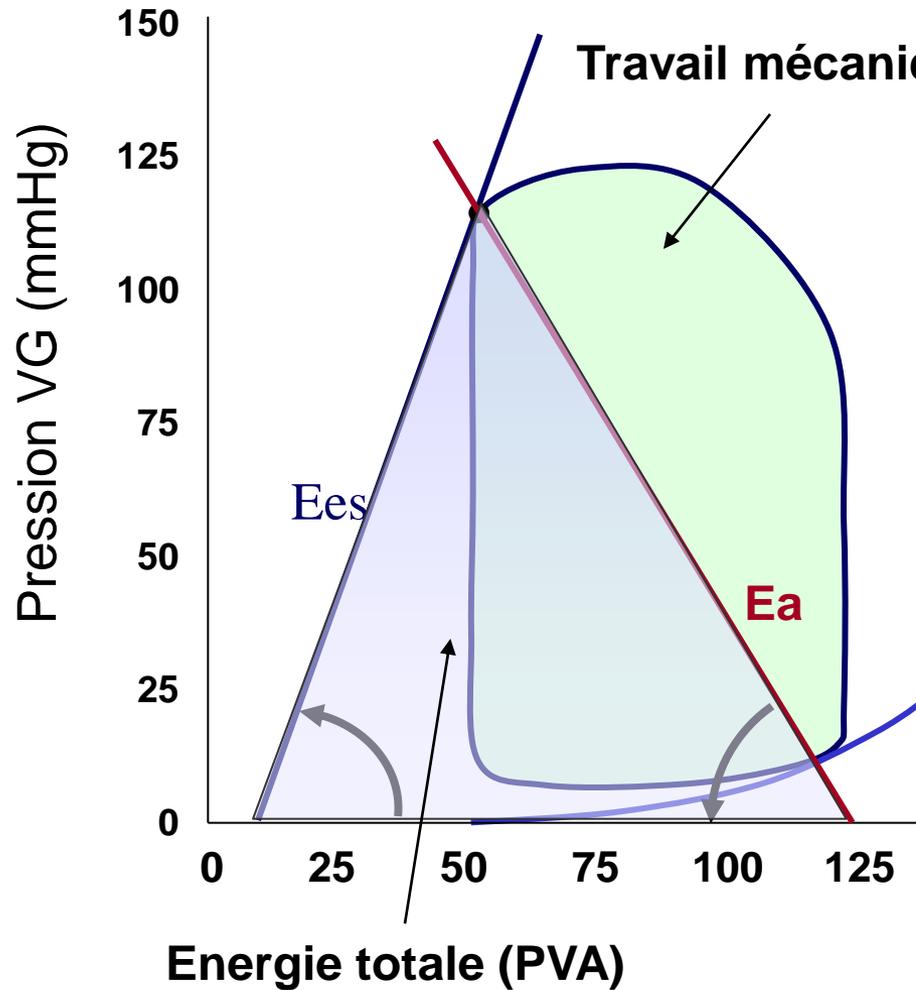
Fréquence Cardiaque ↑



# Allongement du temps de perfusion diastolique



# Fréquence et performance cardiaque



**EW/PVA : efficacité du travail**