



Symposium Biopharma

***"Vie quotidienne et exercice du coronarien et de l'insuffisant cardiaque"***

**Forum Coeur  
Exercice et  
Prévention  
2012**

***Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique***

Dany-Michel Marcadet  
Clinique Turin, Paris.



## ***Introduction***



Dans la **maladie coronaire stable** comme dans  
**l'insuffisance cardiaque chronique**

- Un des piliers du traitement est la **réduction de la fréquence cardiaque (FC) à l'effort**
- **Mais aussi au repos** puisque la **valeur pronostique de la FC au repos** a été démontrée

Chez les coronariens stables, une FC de repos  $\geq 70$ bpm est une valeur prédictive pour l'apparition d'évènements CV majeurs.

### Major Cardiovascular Events During Follow-up

- Of 7573 patients with baseline heart rate  $\leq 70$  bpm, 665 (8.8%) experienced a major cardiovascular event, compared with 239 (11.9%) of 2007 patients with a baseline heart rate  $>70$  bpm (HR=1.38; 95% CI: 1.19, 1.59;  $P<0.0001$ ; Figure 1).

### Secondary End Points During Follow-up

- Patients with baseline heart rate  $>70$  bpm were also at significantly increased risk of all-cause mortality and hospitalization for heart failure, even after adjusting for clinical covariates (Figure 2, Table 2).

Figure 1: Cumulative incidence of primary end point events

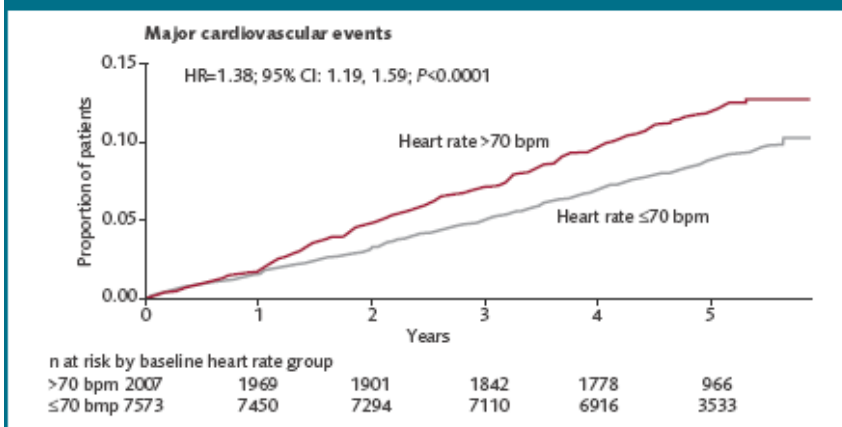
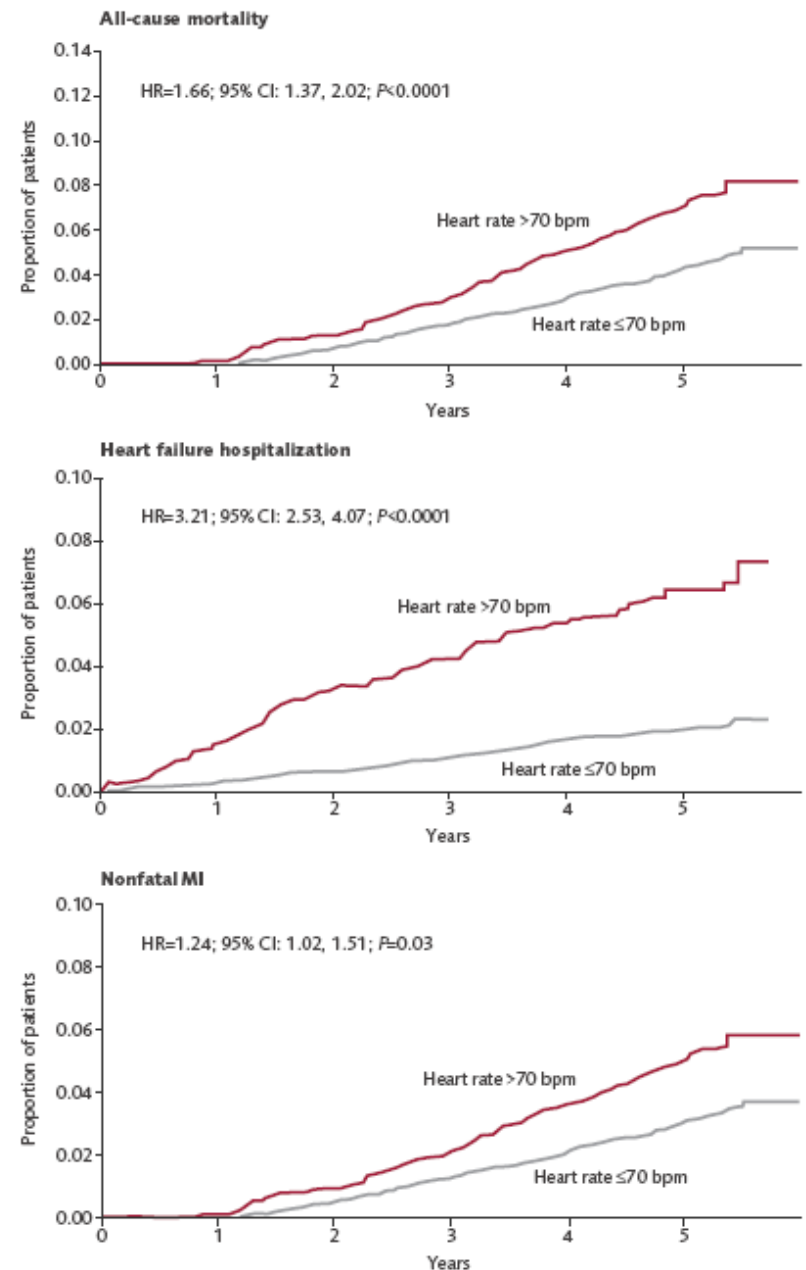


Figure 2: Cumulative incidence of secondary end points

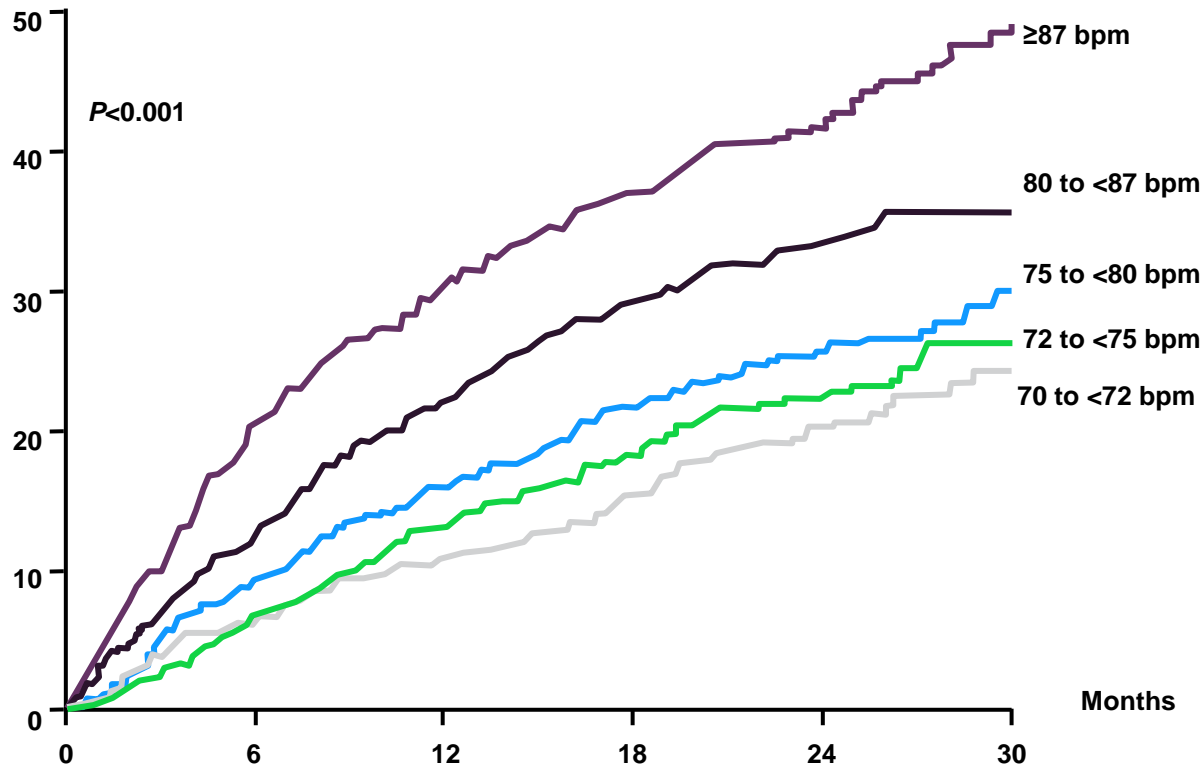


# La fréquence cardiaque d'inclusion prédit les évènements dans le groupe placebo



**Le risque augmente de 16% pour chaque augmentation de 5 bpm**

Mortalité CV ou hospitalisation pour IC (%)

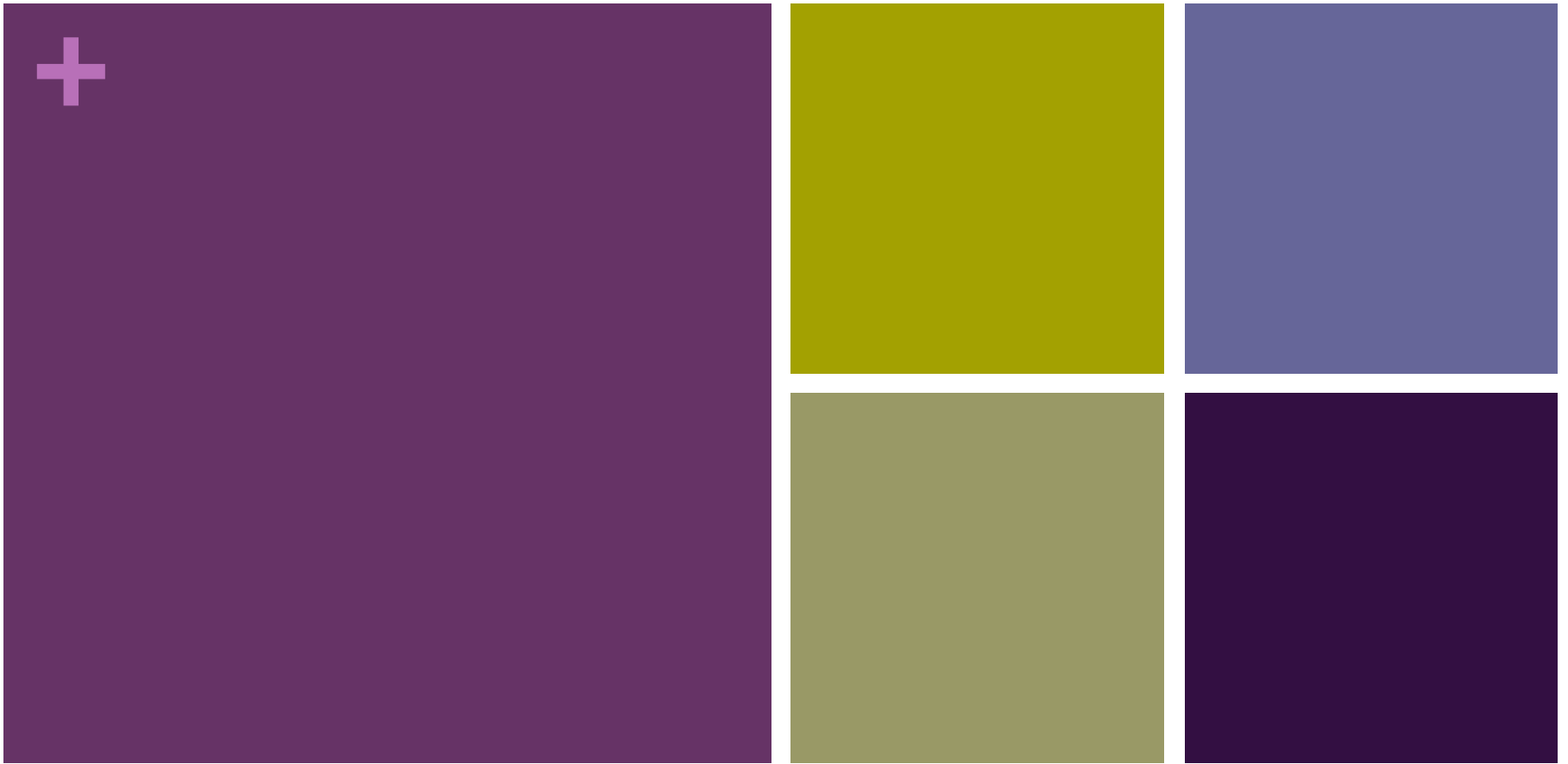


# + *Le traitement médical optimal*



- **Traitements non médicamenteux :**
  - Gestion du stress,
  - Nutrition
  - Entraînement physique
- **Traitements médicamenteux :**

Maladie coronaire	Insuffisance cardiaque
IEC	
Bétabloquant	
Ivabradine en fonction de la FC	
Antiagrégant	
Statine	
	Antagoniste de l'aldostérone
	Diurétique



***Réduire la fréquence cardiaque en  
pratique clinique***

Le traitement médical est-il optimal?



## *Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique **dans la maladie coronaire***



- **En post-angioplastie le recours aux traitements non médicamenteux reste faible:**
  - 2351 angioplasties entre 1994 et 2008.
  - Suivi 6,3 années.
  - 503 patients sont décédés, dont 199 de cause cardiaque,
  - 394 ont eu un IDM et 755 une nouvelle angioplastie
- 964 patients (40%) sur les 2395 ont bénéficié **d'une rééducation cardiaque.**
- Alors que la rééducation a permis une **réduction de 46% de la mortalité.**



# INDYCE :

3119 coronariens suivis par des cardiologues en France

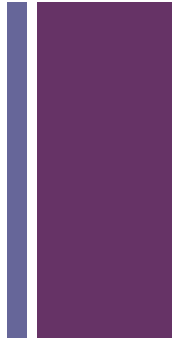
Basic	Bêtabloquant :	74,6%
	Antiagrégant plaquettaire :	91 %
	Statine :	85,9 %
	IEC et/ou ARA II :	71,5 %
Traitements anti- ischémiques	Dérivé nitré :	7,6 %
	Nicorandil :	8,5 %
	Trimétazidine :	5 %
	Inhibiteur calcique DHP :	19,4 %
	Inhibiteurs calcique non DHP :	9 %

**Seul 44,7 % des patients bénéficient du protocole BASIC complet  
(bêtabloquant + antiagrégant + IEC et/ou ARA II + statine)**

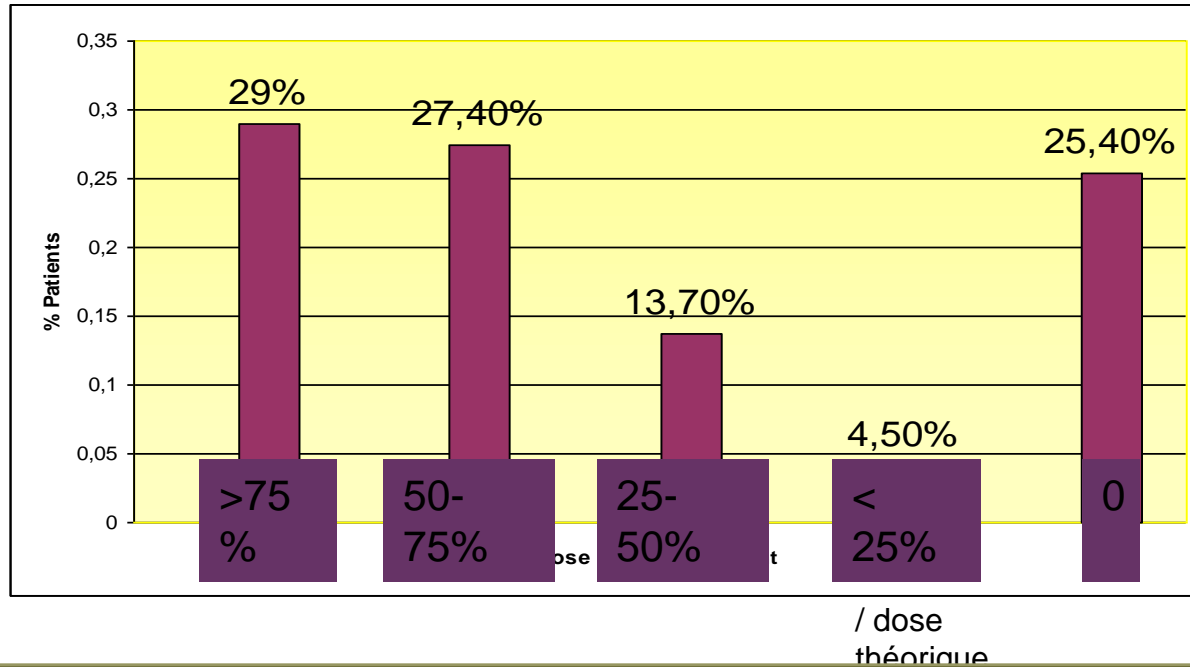




## Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique **dans la maladie coronaire**



- Moins d'1/3 des patients avaient un **Bêtabloquant** à la dose idéale



74,6 % des patients sont sous bêtabloquant

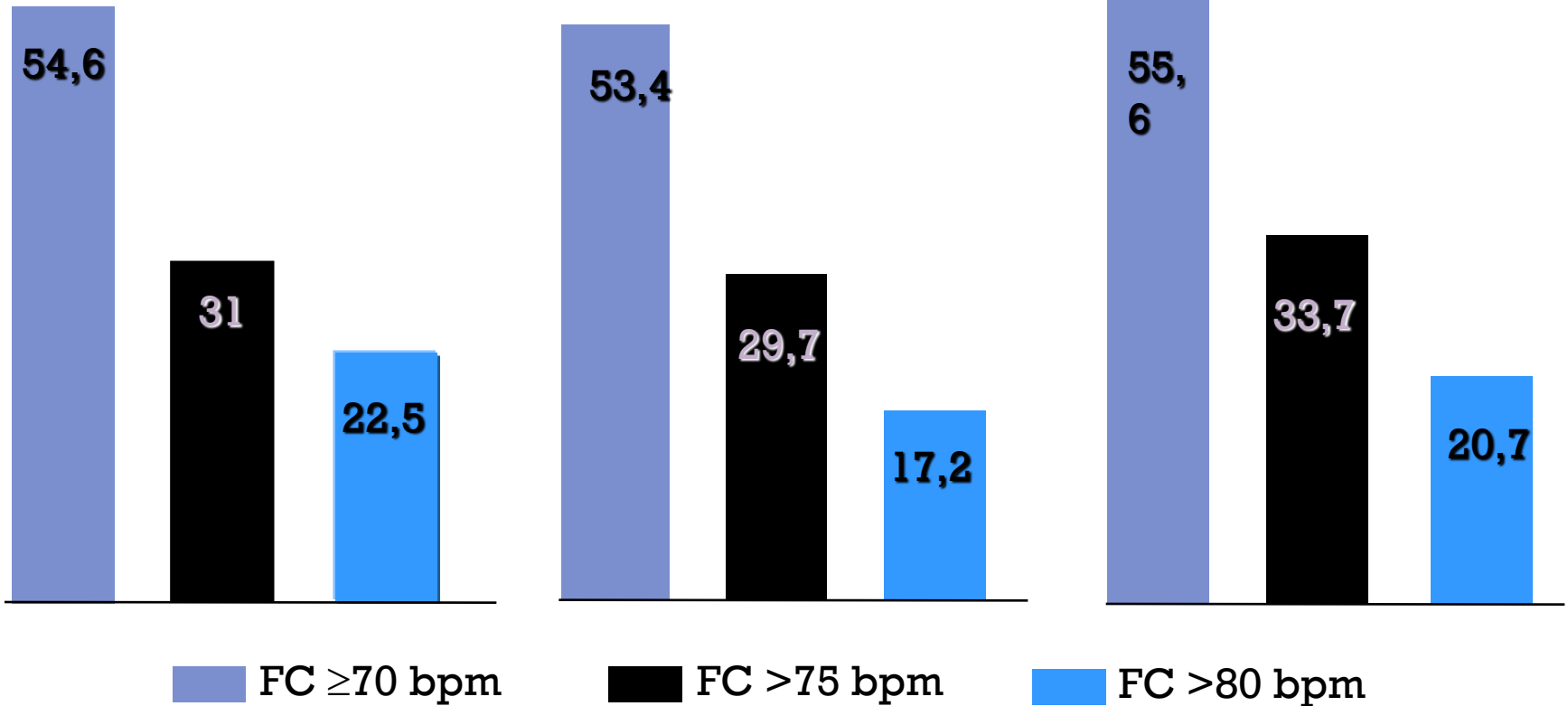
# + *Fréquence cardiaque des **insuffisants cardiaques** en pratique clinique*

Plus de 30% des patients ont une FC  $\geq 75$  bpm

IMPACT RECO III\*  
1407 patients

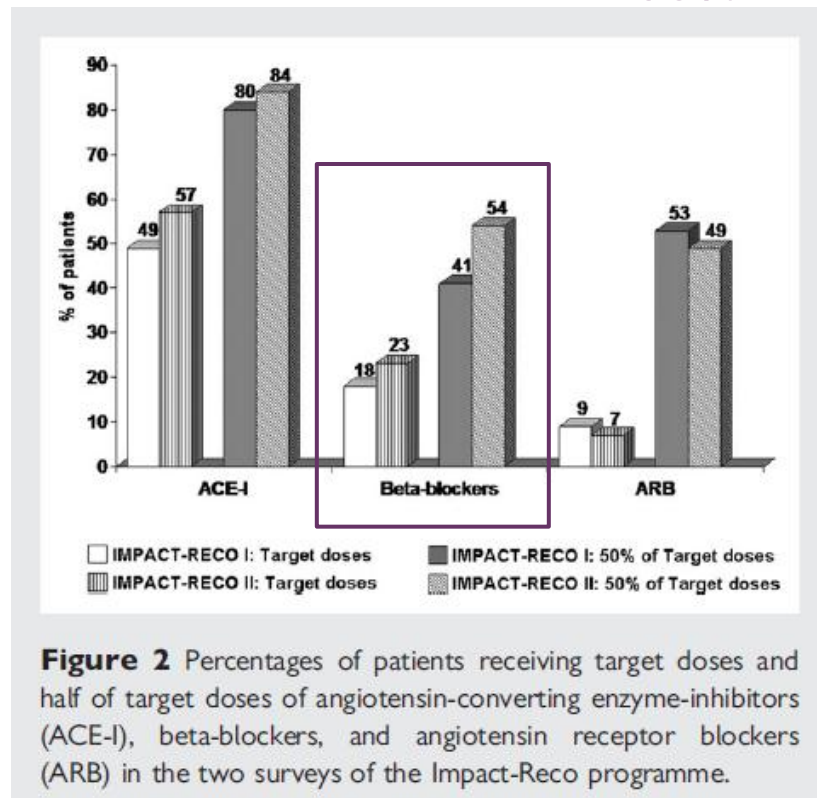
HF OUTCOME\*\*  
3480 patients

ESC PILOT HF\*\*\*  
2450 patients



# Fréquence cardiaque des *insuffisants cardiaques* en pratique clinique

Doses cibles des traitements  
< 50%





## *Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique*



- **Pourquoi le traitement n'est-il pas optimal?**
  - Essentiellement en raison de la **mauvaise tolérance des traitements**
  - Notamment des **Bétabloquants** (hypotension, fatigue, troubles de l'érection) et des **statines** (douleur musculaire)



## ***Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique***



- **Les calcium-bloqueurs** **uniquement dans la maladie coronaire**
  - effet ralentisseur faible, effet essentiel par diminution de la charge
- **La digoxine uniquement dans l'IC**
- **Les bêta-bloquants** **dans la maladie coronaire et dans l'IC**
  - baisse de la FC et effet antia-rythmique
  - mais effet inotrope négatif
  - Souvent mauvaise tolérance à l'effort (bronchiques, vasoconstriction, asthénie) entraînant
  - Baisse de la performance
  - Arrêt réentraînement
  - Diminution ou arrêt du traitement
- **L'ivabradine** **dans la maladie coronaire et dans l'IC**
  - baisse de la FC exclusive



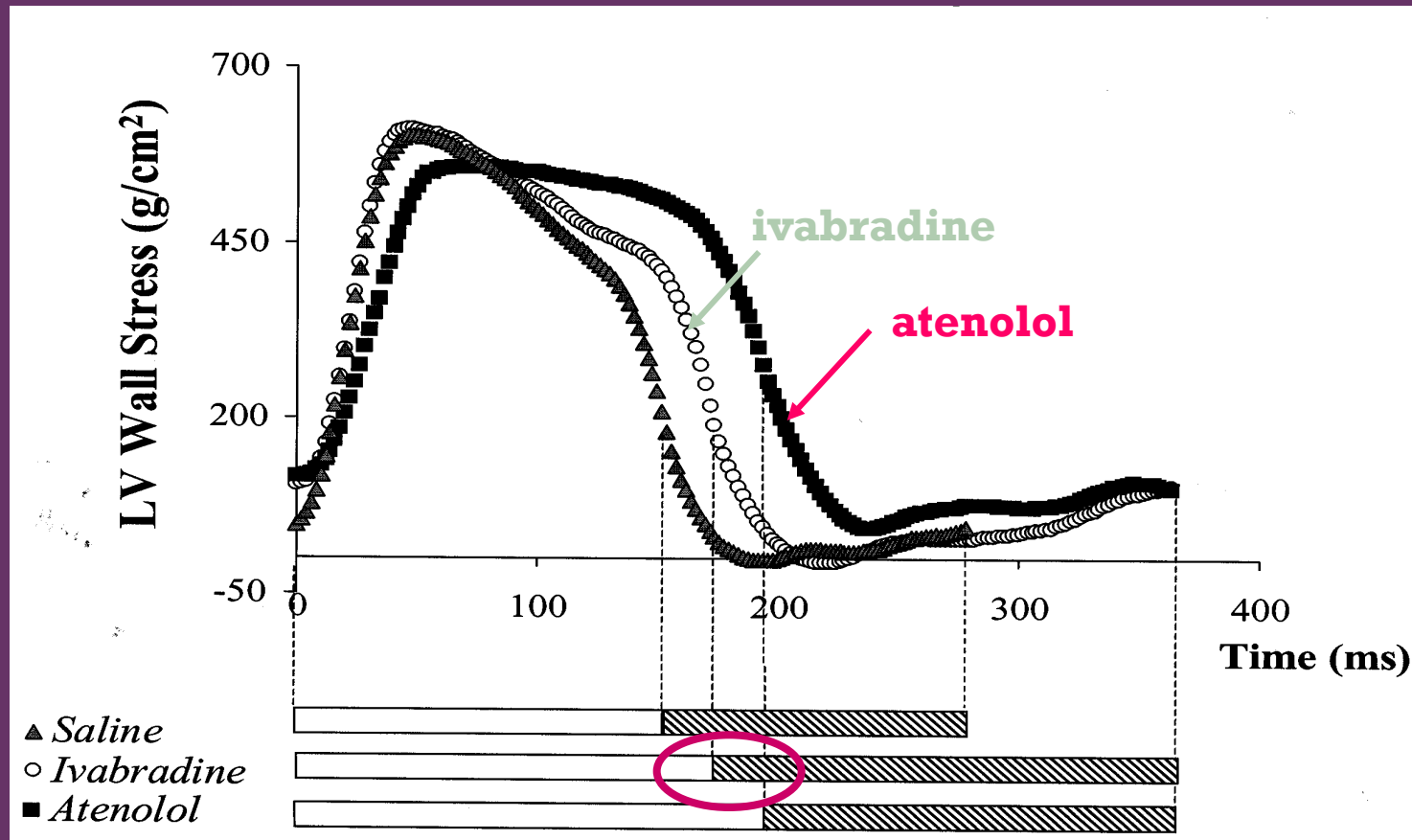
## **Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique**



Intérêt de **l'Ivabradine** ralentisseur exclusif de la FC :

1. Respect de la **contractilité myocardique**<sup>1,2</sup>
2. Allongement du temps de **perfusion diastolique**<sup>1</sup>
3. Respect de la vasodilatation coronaire à l'effort<sup>1,2</sup> et **amélioration de la réserve coronaire**<sup>3</sup>
4. **Sans effet sur la pression artérielle**<sup>4</sup>
5. **Augmentation de la performance**

# Allongement du temps de perfusion diastolique



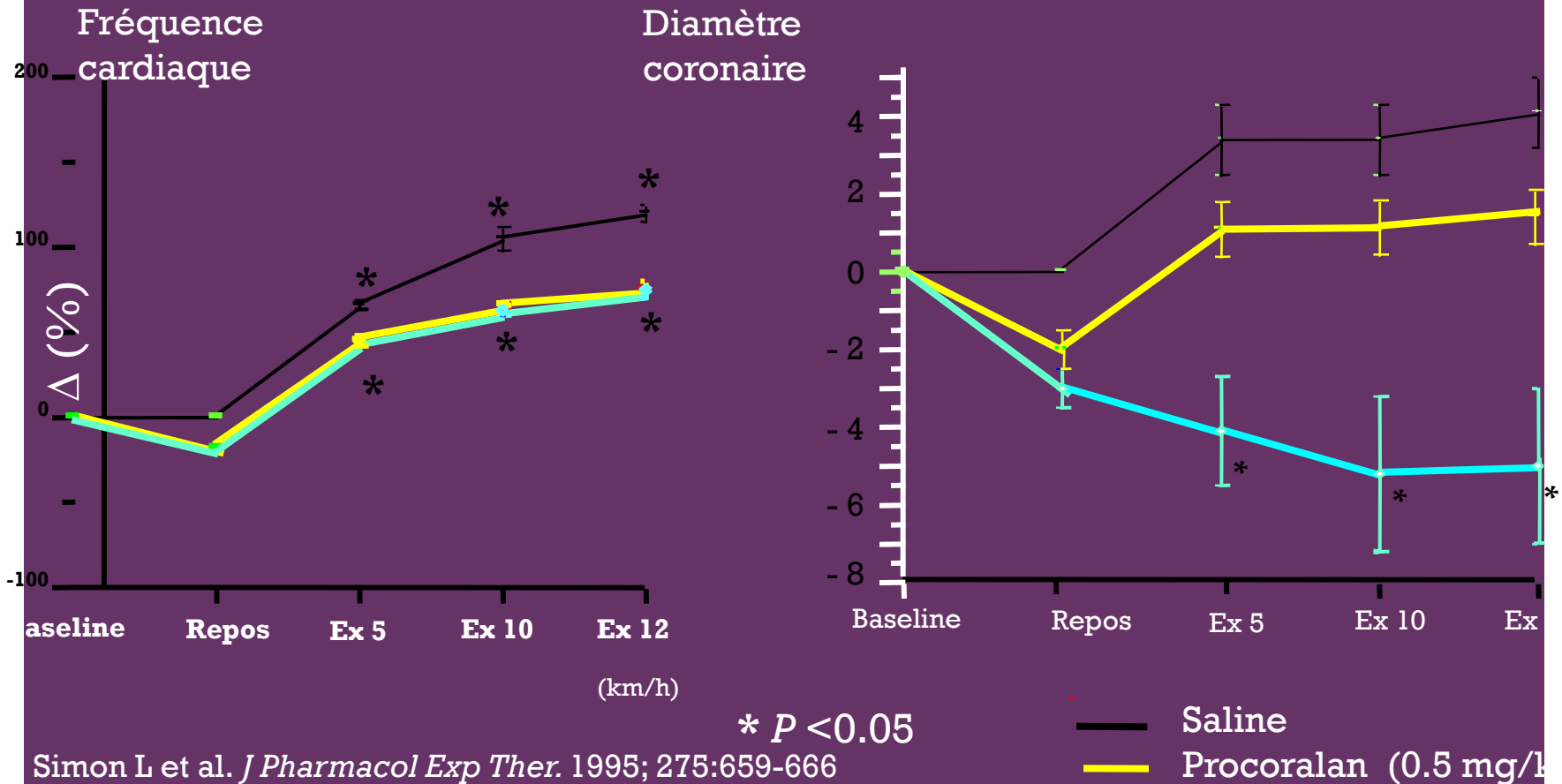
Durée d'éjection

Durée de perfusion diastolique

# Ivabradine maintien la dilatation des coronaires à l'effort

## Réduction équivalente de FC

## Pas de vasoconstriction



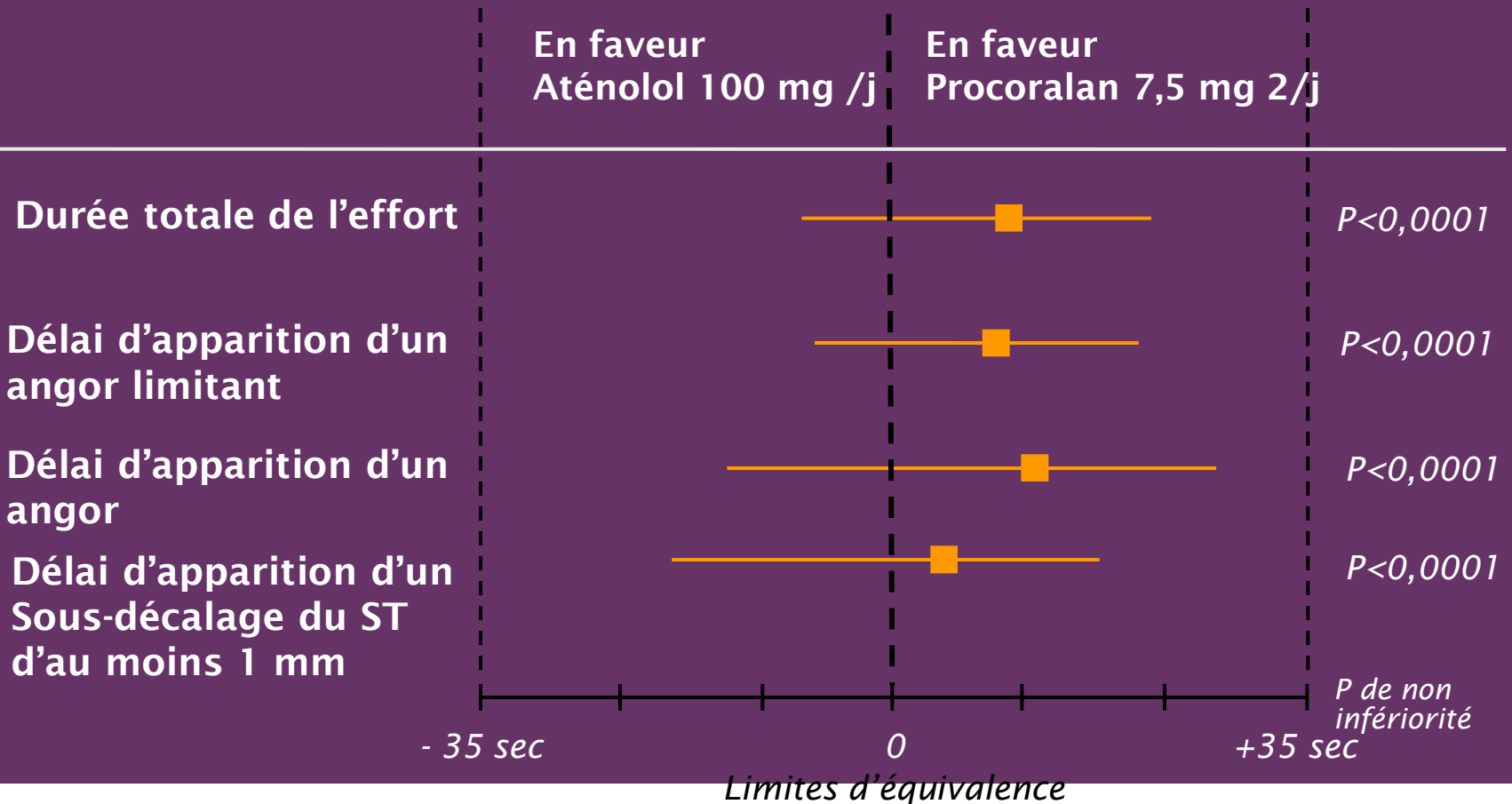


# Efficacité anti-angoreuse et anti-ischémique en monothérapie

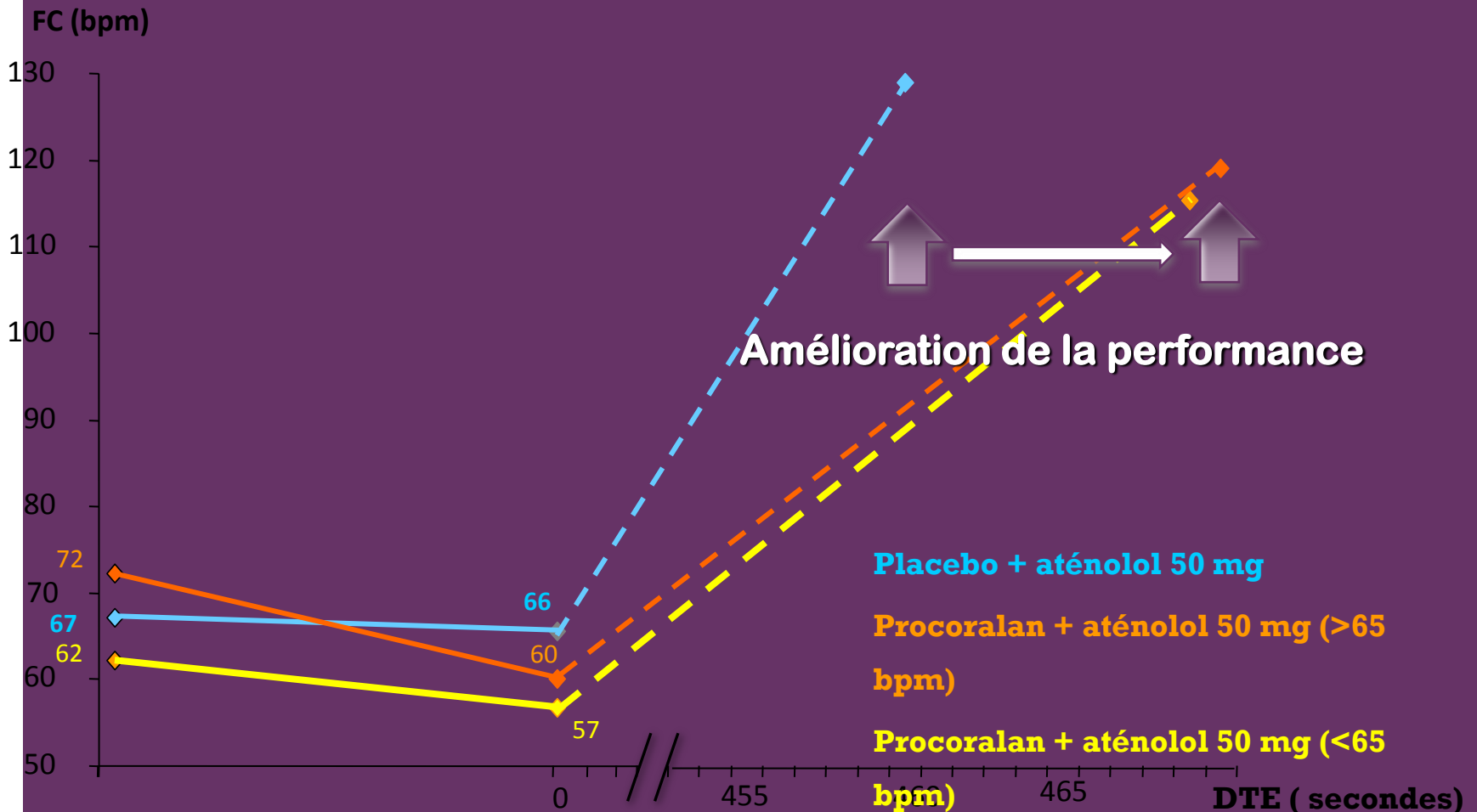
Etude  
INITIATIVE

939 angineux stables

Paramètres de l'épreuve d'effort en fin de dose après 4 mois



# Réduction de la FC au repos et à l'effort en association au bêta bloquant



**Au repos à l'inclusion**

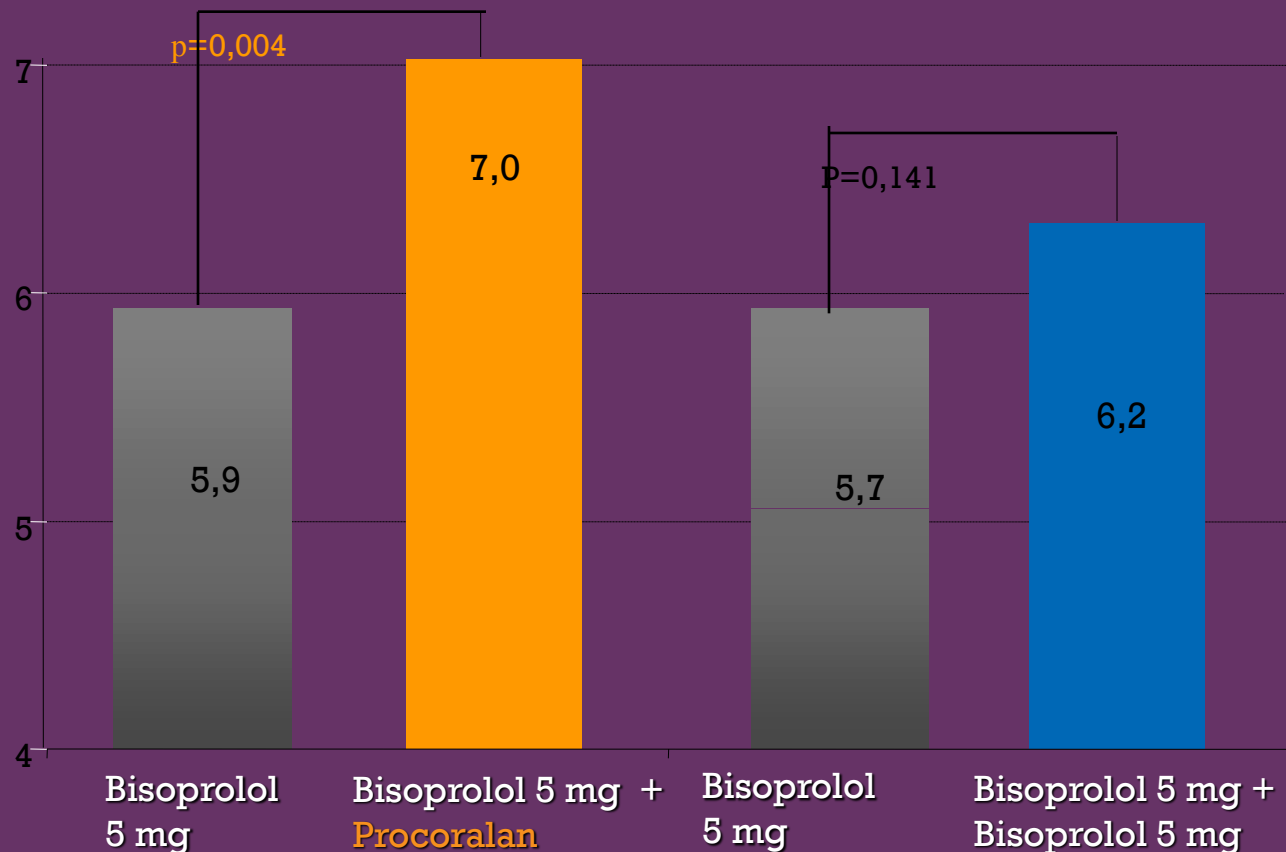
**n= 889**

\*DTE: Durée Totale de l'Effort;

# *L'ajout de l'ivabradine au bisoprolol améliore davantage la capacité d'effort que la titration du BB*

29 patients avec angor et DVG modérée, 2 mois de traitement

Capacité d'effort sur tapis roulant en METs



# L'ivabradine améliore le pronostic des angoreux stables dès 60 bpm

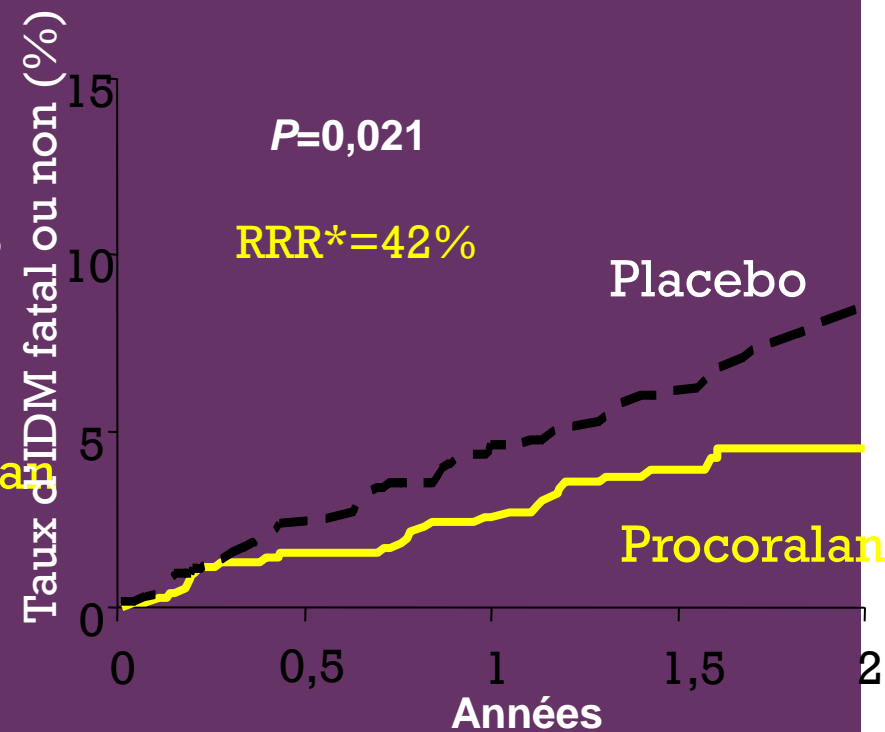
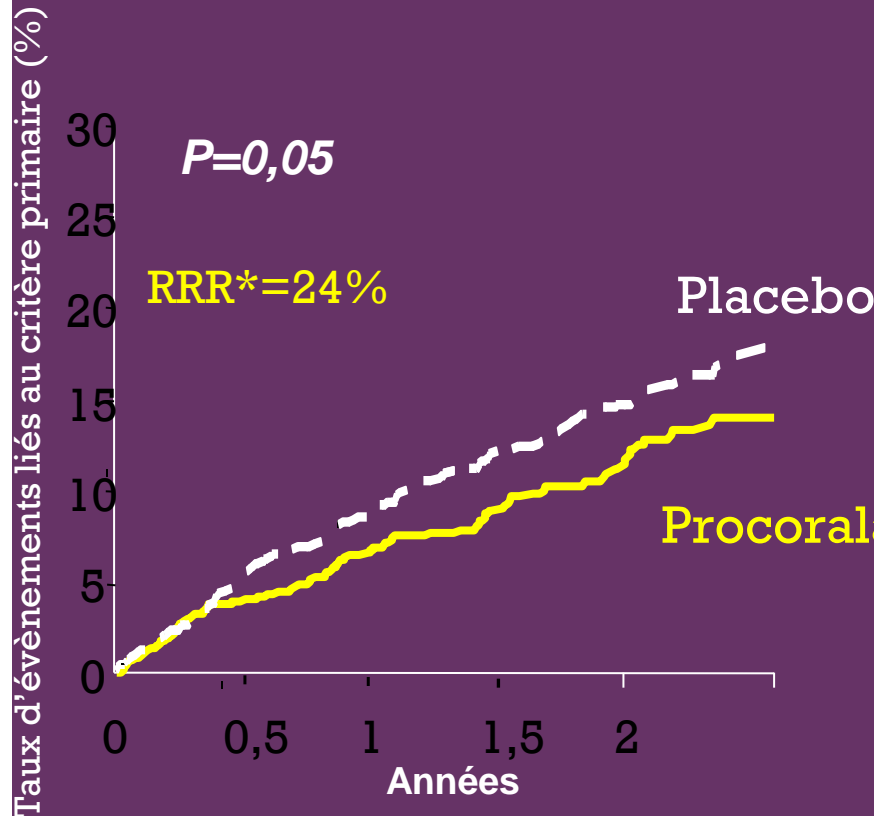
ANGOR N=1507

**BEAUTIFUL**

(Analyse a posteriori)

Critère primaire composite: Mortalité CV ou hospitalisation pour infarctus du myocarde non fatal ou pour insuffisance cardiaque

Hospitalisation pour infarctus du myocarde fatal ou non fatal



\* Réduction du risque relatif

Fox et al. *Eur Heart J* 2009;30(5):540-8

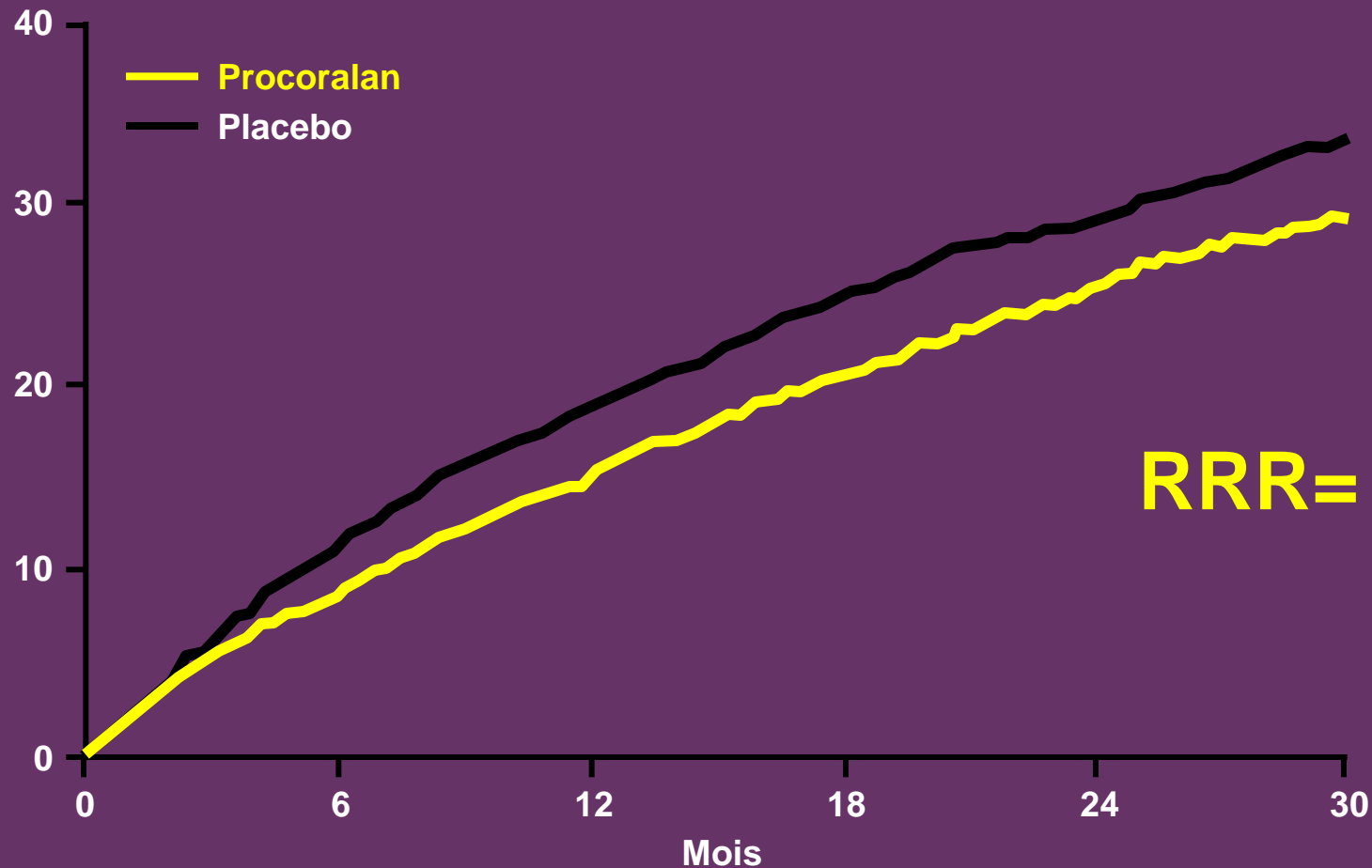
# Critère primaire



Mortalité CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Fréquence cumulée (%)

HR = 0,82;  $p < 0,0001$



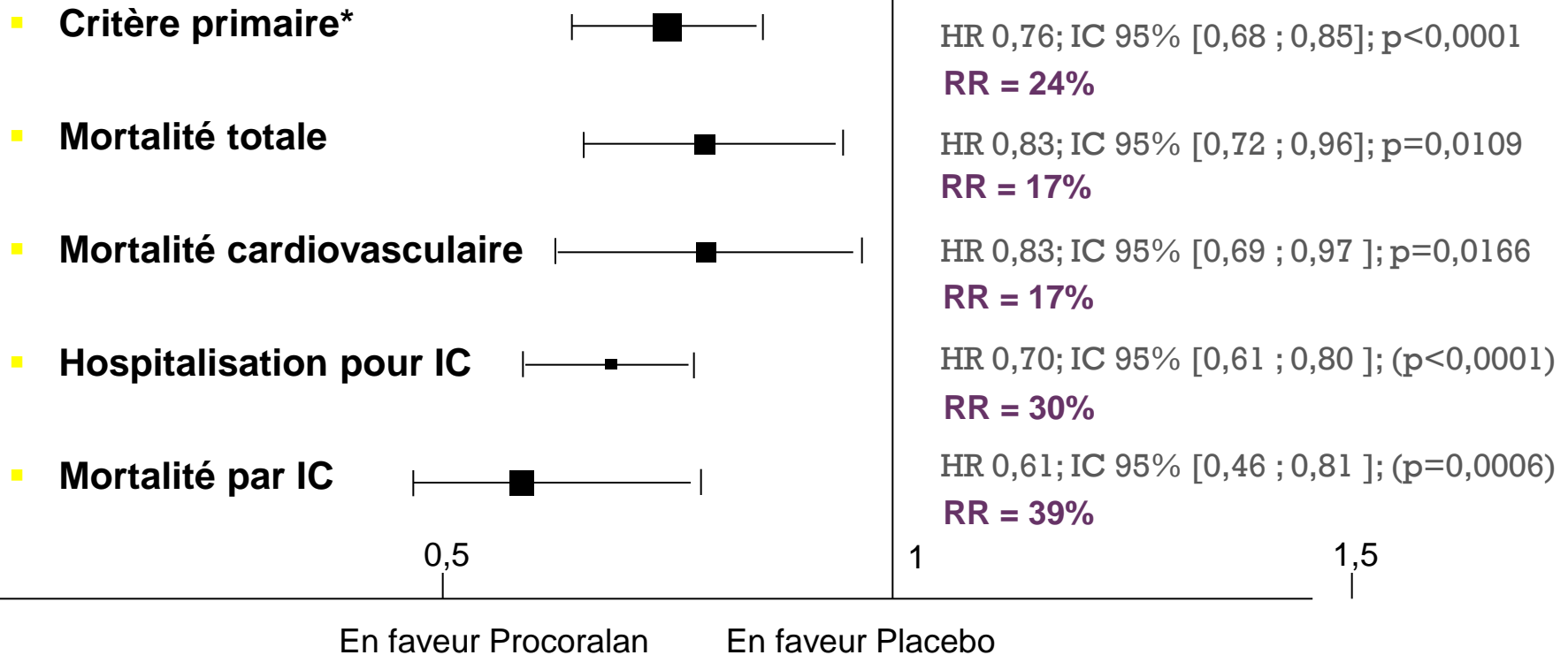
RRR = 18%

# + Patients de l'étude SHIFT avec FC $\geq 75$ bpm

n=4150 (Analyse a posteriori)



HR



\* Mortalité CV ou hospitalisation pour IC

\*\* Réduction du Risque Relatif



# *Amélioration de la capacité d'effort et de la performance aérobique maximale sous Procortalan*

## **60 patients insuffisants cardiaques d'origine ischémique**

**Table 2.** Exercise Capacity, Anaerobic Threshold, Resting Heart Rate, NT-proBNP Value, and NYHA Functional Class at Baseline and After 3 Months<sup>a</sup>

	Ivabradine Group		Control Group	
	Baseline	3 Months	Baseline	3 Months
Exercise duration at submaximal load (min)	14.8 ± 2.5	28.2 ± 3.5 <sup>b</sup>	15.1 ± 2.2	15.4 ± 2.6
Maximal workload (watt)	86 ± 15	109 ± 12 <sup>b</sup>	87 ± 13	91 ± 12
Resting systolic blood pressure (mm Hg)	109 ± 7	107 ± 6	110 ± 9	108 ± 11
Exercise systolic blood pressure (mm Hg)	172 ± 9	175 ± 11	169 ± 12	173 ± 13
Peak VO <sub>2</sub> (mL/kg per minute)	13.5 ± 1.3	17.9 ± 2.4 <sup>b</sup>	13.8 ± 1.5	14.1 ± 1.3
VO <sub>2</sub> at AT (mL/kg per minute)	11.9 ± 1.4	15.3 ± 1.4 <sup>b</sup>	11.8 ± 1.5	12.3 ± 1.3
Resting heart rate	76 ± 5	63 ± 3 <sup>b</sup>	75 ± 3	74 ± 5
Exercise heart rate	133 ± 18	118 ± 14 <sup>b</sup>	135 ± 16	131 ± 15
NT-proBNP (pg/mL)	2556 ± 2115	1454 ± 1275 <sup>c</sup>	2295 ± 2115	2285 ± 1996
NYHA functional class	2.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1 <sup>b</sup>	2.6 ± 0.1	2.4 ± 0.2

NOTE: AT = anaerobic threshold; NYHA = New York Heart Association; NT-proBNP = N-terminal probrain natriuretic peptide.

<sup>a</sup> The data are given as mean ± SD.

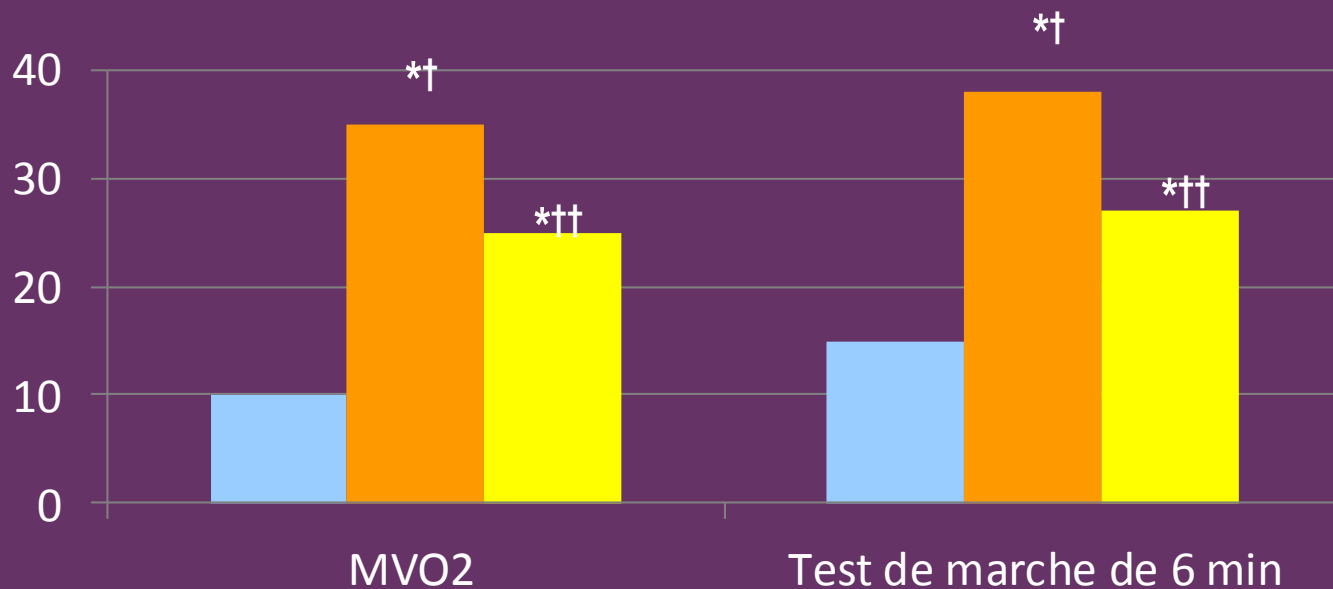
<sup>b</sup> P < .0001 difference versus baseline.

<sup>c</sup> P = .045 differences versus baseline.

# ***CARVIVA HF: Amélioration de la capacité d'effort avec Procoralan seul ou en association au BB***

121 insuffisants cardiaques en NYHA II/III, FEVG=27% et FC=77,5 bpm

% Evolution à M3 vs inclusion



■ Carvédilol

■ Procoralan

■ Procoralan + Carvédilol

*\*P<0,01 vs inclusion*

*†P<0,01 ††P<0,02 vs carvédilol*





# Conclusion



- **Réduire la fréquence cardiaque en pratique clinique est essentiel**
  - chez le **coronarien**, y compris après revascularisation,
  - chez l'**insuffisant cardiaque**
- **Penser aux traitements non médicamenteux**
- **Optimiser le traitement médical**
  - **IEC, Bêtabloquants...**
  - **L'ivabradine** améliore le pronostic, les symptômes, la capacité à l'effort et donc la qualité de vie des patients coronariens et insuffisants cardiaques