Document generated on 04/24/2024 8:27 p.m.

M/S : médecine sciences

La découverte de l'ivabradine (Procoralan®), inhibiteur sélectif du courant *pacemaker* I_f

Une nouvelle approche thérapeutique des cardiopathies ischémiques

The discovery of the selective I_f current inhibitor ivabradine (Procoralan®)

A new therapeutic approach to ischemic heart disease

Jean-Paul Vilaine

Volume 22, Number 1, janvier 2006

URI: https://id.erudit.org/iderudit/012240ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this article

Vilaine, J.-P. (2006). La découverte de l'ivabradine (Procoralan®), inhibiteur sélectif du courant *pacemaker* I_f : une nouvelle approche thérapeutique des cardiopathies ischémiques. *M/S : médecine sciences*, *22*(1), 87–94.

Article abstract

Coronary artery disease is still a major cause of morbidity and mortality in the industrialized countries and its prevalence is predicted to grow with the current aging of the population in these countries. In spite of the rapid pace of progress and increasing use of myocardial revascularization procedures, in particular percutaneous coronary interventions, the medical treatment of coronary artery disease has lost none of its relevance in the majority of patients, though conventional drugs have their limitations and the pharmacological approach to ischemic heart disease needs to be improved in terms of efficacy and tolerance to ensure better prevention of mortality and improvement in quality of life. Since increased heart rate plays a major role in coronary artery disease, not only as a trigger of most ischemic episodes, but also as an independent predictor of mortality, inhibition of the pacemaker I_f current in view of inducing a direct and selective decrease in heart rate represents an ideal conceptual target and an attractive therapeutic approach to coronary artery disease. The screening of original benzocycloalkane compounds at the Servier Research Institute resulted in the selection of ivabradine (Procoralan®) for clinical development. Preclinical data showed that ivabradine inhibits the I_f current originating in the sinus node, induces a selective reduction in heart rate both at rest and during exercise, preserves myocardial contractility, atrioventricular conduction and ventricular repolarization and prevents exercise-induced myocardial ischemia as effectively as a β-blocker while offering better protection of regional myocardial contractility. These data were confirmed in humans, in particular the anti-ischemic efficacy of ivabradine, at least as effective as that of a β-blocker in patients with stable angina. Large ongoing clinical trials are seeking to assess the therapeutic value of ivabradine in ischemic heart failure and its potential for improving the prognosis of coronary artery disease by reducing mortality and the occurrence of major cardiovascular events.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 87-94

La découverte de l'ivabradine (Procoralan®), inhibiteur sélectif du courant *pacemaker* I_f

Une nouvelle approche thérapeutique des cardiopathies ischémiques

Jean-Paul Vilaine

Institut de Recherches Servier, Division Pathologies cardiaques et vasculaires, 11, rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France.
jean-paul.vilaine@fr.netgrs.com

> L'inhibition du courant *pacemaker* I_f est une cible idéale pour réduire de façon sélective la fréquence cardiaque et constitue une approche thérapeutique attractive pour les cardiopathies ischémiques. Les études précliniques montrent que l'ivabradine (Procoralan®) inhibe le courant I_f du nœud sinusal, réduit de façon sélective la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice, respecte la contractilité myocardique, la conduction auriculo-ventriculaire et la repolarisation ventriculaire et limite de façon aussi efficace qu'un β-bloquant l'ischémie myocardique induite par l'exercice, tout en préservant mieux la contractilité myocardique régionale. Ces données ont été confirmées chez l'homme, démontrant, en particulier, l'activité anti-ischémique au moins équivalente à celle d'un β-bloquant chez les patients ayant un angor stable. De grands essais cliniques en cours visent maintenant à déterminer l'intérêt de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique et à tester sa capacité à améliorer le pronostic des cardiopathies ischémiques en réduisant la mortalité et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. <

Les cardiopathies ischémiques représentent toujours, à l'heure actuelle, une cause majeure de morbidité et de mortalité et pèsent lourdement sur la santé publique des pays industrialisés. Le vieillissement de la population dans la plupart de ces pays laisse prévoir une augmentation continue de la prévalence globale de cette pathologie et de son évolution vers l'insuffisance cardiaque. Malgré le recours de plus en plus fréquent aux techniques de revascularisation myocardique, en particulier percutanées, le traitement médical, tant à visée symptomatique que préventive, reste toujours aussi indispensable pour la majorité des patients. Une étude chez des patients ayant subi une revascularisation percutanée a montré une prévalence combinée de l'angor et des événements coronaires de plus de 18 % [1] et la nécessité d'un traitement anti-angineux chez plus de 60 % des patients. Par ailleurs, une revascularisation myocardique n'est pas toujours indiquée, même en cas de symptomatologie sévère [2]. Si l'utilité du traitement médical conventionnel anti-ischémique (β-bloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés) n'est plus à démontrer, il connaît pourtant des limites. Celles-ci concernent les angors réfractaires, l'existence d'une insuffisance cardiaque [3], les effets secondaires (affectant la compliance au traitement), la sécurité d'emploi, les contre-indications et une prévention insuffisante vis-à-vis de la mortalité et des évènements coronaires majeurs, d'ailleurs seulement démontrée avec les β-bloquants dans le post-infarctus [4-6]. C'est dans ce contexte que le concept d'une nouvelle molécule, l'ivabradine (Procoralan®), capable de réduire de façon sélective la fréquence cardiaque, apparaît comme particulièrement prometteur.

Article reçu le 2 septembre 2005, accepté le 7 novembre 2005

Fréquence cardiaque et cardiopathies ischémiques

La fréquence cardiaque est le facteur hémodynamique le plus important de la consommation d'O_2 myocardique [7, 8]. La durée de la diastole joue un rôle d'autant plus critique

pour la perfusion myocardique que la réserve de vasodilatation coronaire en aval d'une sténose est limitée. L'accélération de la fréquence cardiaque contribue au déclenchement ou à l'aggravation de la plupart des épisodes d'ischémie myocardique en augmentant la consommation d'O_2 et en réduisant le temps de perfusion myocardiques, voire en induisant une vasoconstriction coronaire aggravant les conséquences hémodynamiques d'une sténose athéromateuse, comme cela a été montré chez des patients coronariens soumis à une stimulation auriculaire rapide [9]. De plus, la tachycardie est le facteur le plus délétère d'une stimulation sympathique sur le cœur ischémique [10]. Inversement, on peut attendre une puissante activité anti-ischémique d'une réduction sélective de la fréquence cardiaque, capable de diminuer la consommation d'O_2 myocardique, d'augmenter le temps de perfusion diastolique et de prévenir la survenue d'une vasoconstriction coronaire dépendante de la fréquence. La réduction de la fréquence cardiaque apparaît d'ailleurs essentielle à l'activité anti-ischémique des β-bloquants [11].

De surcroît, l'augmentation chronique de la fréquence cardiaque est un facteur prédictif de mortalité chez les coronariens comme dans la population générale [12-18]. Inversement, la réduction de la mortalité observée dans les cardiopathies ischémiques ou l'insuffisance cardiaque avec les β-bloquants, certains inhibiteurs calciques et l'amiodarone, est attribuée au ralentissement de la fréquence cardiaque qu'ils entraînent [19-23].

Différents mécanismes ont été invoqués pour expliquer le lien entre la fréquence cardiaque et la mortalité des cardiopathies ischémiques : relation inverse entre niveau de fréquence cardiaque et seuil de fibrillation ventriculaire [24, 25], rôle aggravant d'une augmentation chronique de la fréquence cardiaque sur le développement des lésions d'athérosclérose chez l'animal [26-28] comme chez l'homme [29, 30], implication dans le déclenchement des ruptures des plaques d'athérosclérose coronaires par les modifications hémodynamiques liées à la tachycardie [31].

Enfin, la réduction de la fréquence cardiaque peut faciliter le développement d'une angiogenèse coronaire chez l'animal [32-34], ainsi que celui d'une circulation collatérale coronaire chez l'homme [35] qui joue un rôle majeur sur le pronostic.

Courant *pacemaker* I_f et réduction sélective de la fréquence cardiaque

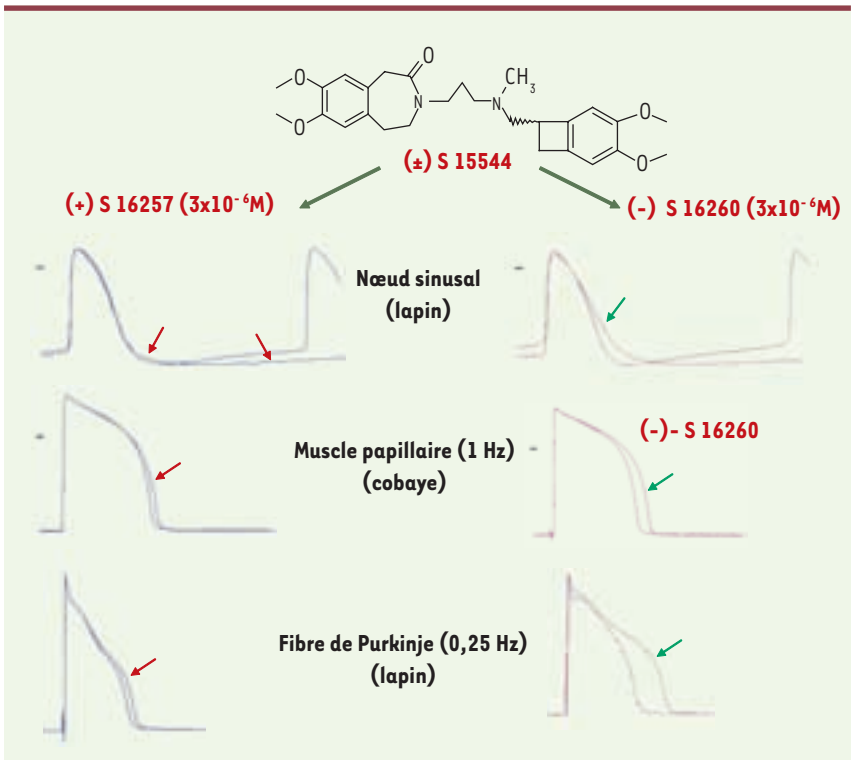

Figure 1. ***Effets du S 16257 et du S 16260 [isomères optiques du (±) S 15544] sur le potentiel d'action d'une préparation sino-auriculaire de lapin, d'un muscle papillaire de cobaye et d'une fibre de Purkinje de lapin.*** Les flèches indiquent l'évolution des potentiels d'action après 30 minutes d'incubation d'une concentration de 3×10^{-6} M des produits (modifiée à partir de [43]).

Le mécanisme fondamental à l'origine de l'activité électrique spontanée des cellules *pacemakers* du nœud sinusal cardiaque est la dépolarisation diastolique spontanée qui amène le potentiel de membrane de sa valeur maximale, en fin de repolarisation d'un potentiel d'action, jusqu'à la valeur seuil déclenchant un nouveau potentiel d'action. Cette activité spontanée, transmise ensuite à l'ensemble du cœur par le tissu de conduction, subit l'influence du système nerveux autonome. Le courant I_f est le courant majeur impliqué dans la dépolarisation spontanée diastolique des cellules *pacemaker* et est régulé de façon directe par l'AMPc [36-38]. Une stimulation β-adrénergique, en augmentant la concentration en AMPc intracellulaire, augmente le courant I_f et la pente de dépolarisation diastolique, ce qui diminue le temps de diastole et accélère la fréquence cardiaque. Une stimulation vagale induit des effets opposés et ralentit la fréquence cardiaque en augmentant le temps de diastole. L'inhibition directe du courant I_f est donc une cible idéale pour réduire de façon sélective tant la fréquence de repos que son accélération, notamment lors d'une augmentation du tonus sympathique.

Ces données ont conduit l'Institut de Recherches Servier à identifier un produit capable de réduire de façon sélective la fréquence cardiaque, *via* l'inhibition du courant *pacemaker* I_f, et donc dénué des effets hémodynamiques potentiellement délétères des β-bloquants (effet inotrope négatif et démasquage d'une vasoconstriction coronaire d'origine α-adrénergique [39, 40]) ou des inhibiteurs calciques (effet inotrope négatif et/ou vasodilatateur). Les objectifs étaient : (1) d'exercer un puissant effet anti-ischémique dans les cardiopathies ischémiques, qu'elles soient aiguës ou chroniques, avec ou sans insuffisance cardiaque aiguë ou chronique ; (2) d'améliorer le pronostic à long terme des cardiopathies ischémiques par les effets bénéfiques attribués à la réduction chronique de la fréquence cardiaque.

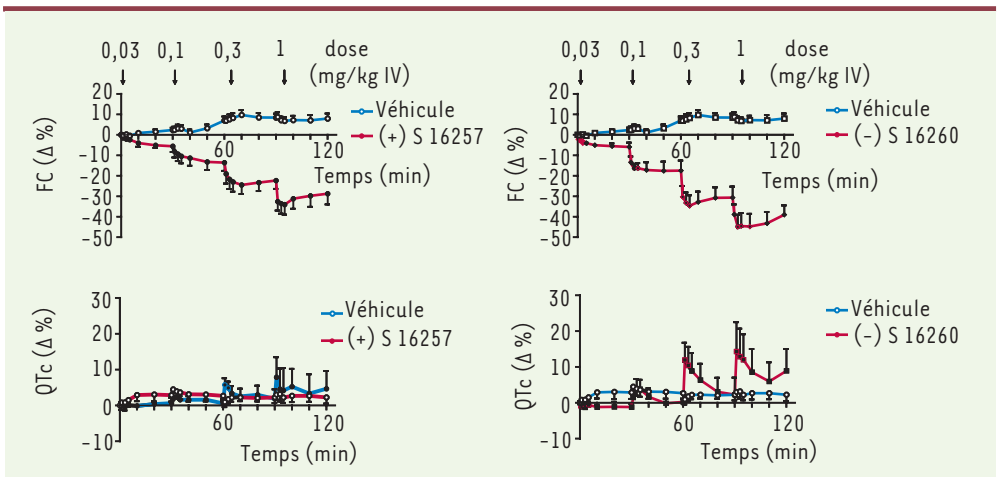

Figure 2. ***Comparaison des effets du S 16257 et du S 16260 sur la fréquence cardiaque (FC) et l'espace QTc (espace QT corrigé de la fréquence cardiaque) après administration par voie IV, de doses cumulées de 0,03 à 1 mg/kg, chez le porc anesthésié.*** Les données représentent les moyennes ± ESM (n = 10 par groupe).

Sélection de l'ivabradine (Procoralan®)

Le criblage d'une série de composés benzocycloalkanes a montré que les dérivés benzocyclobutanes ou indanes étaient les plus à même de réduire, à faibles concentrations (µM), la fréquence de l'activité spontanée d'oreillettes droites isolées de rat, de diminuer la pente de dépolarisation diastolique lente du potentiel d'action de préparations sino-auriculaires de lapin et de réduire la fréquence cardiaque de rats vigiles. Les composés indanes, allongeant de façon importante la durée de potentiels d'action de préparations ventriculaires, furent écartés en raison du risque potentiel d'induction de torsades de pointe.

Le composé racémique benzocyclobutane, S 15544, fut retenu en raison de ses effets très inférieurs sur la durée du potentiel d'action de muscle papillaire de cobaye par rapport à ceux des dérivés indanes. Ses deux isomères, S 16257, isomère (+) de configuration absolue *S*, et son inverse optique (-), S 16260, furent séparés pour analyser leur activité pharmacologique [41]. L'étude électrophysiologique *in vitro* a montré l'équipotence de ces isomères pour réduire l'activité électrique spontanée de préparations sino-auriculaires de lapin, mais une meilleure sélectivité électrophysiologique du S 16257, qui induisait des effets minimes sur la durée du potentiel d'action de préparations de muscle papillaire de cobaye et de fibre de Purkinje de lapin, contrairement au S 16260 *(Figure 1)*. Ces données ont été confirmées *in vivo* chez le porc anesthésié *(Figure 2)*, montrant l'équipotence des deux isomères à réduire la fréquence cardiaque, et l'absence d'effet du S 16257 sur l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, corrigé de la fréquence cardiaque (QTc), contrairement au S 16260 qui allongeait de façon dose-dépendante le QTc, témoignant d'un effet direct sur la repolarisation ventriculaire.

Cette différence majeure, laissant prévoir une sécurité d'emploi insuffisante pour le S 16260, ou pour le composé racémique S 15544 le contenant, a conduit à privilégier l'étude du S 16257 pour la suite de l'exploration préclinique. Ce produit sélectionné pour le développement clinique est devenu l'ivabradine (Procoralan®) dont la formule est : [3-(3-{[((7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-yl) methyl]methylamino}propyl) -1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2*H*-3-benzazepin-2-one].

Caractéristiques pharmacologiques de l'ivabradine (Procoralan®)

Études *in vitro*

Réduction directe et sélective de l'activité *pacemaker* cardiaque

• Oreillette droite isolée de rat

L'ivabradine ralentit la fréquence des battements spontanés d'oreillettes droites isolées de rat, de façon dépendante de la concentration et très progressive. Le maximum d'effet observé trois heures après application de concentrations uniques de produit, allant de $5,6\times10^{-8}$ à $5,6\times10^{-7}$ M, a permis le calcul d'une IC_{30} (concentration réduisant de 30 % la fréquence initiale) à 1,9 10^{-7} M, très inférieure à celle calculée dans un protocole de criblage initial utilisant des concentrations cumulatives appliquées toutes les 30 minutes ($2,1\times10^{-6}$ M). Cet effet

ne dépend pas d'une stimulation des récepteurs muscariniques car il n'est pas modifié en présence d'atropine (10^{-7} M). L'ivabradine n'inhibe pas les récepteurs β-adrénergiques. En effet, l'ivabradine (3×10^{-6} M) réduit la fréquence de base des préparations et limite leur accélération induite par des concentrations croissantes d'isoprénaline (10^{-9} à $5{,}5\times10^{-8}$ M) sans en modifier l'EC_{50} (concentration induisant 50 % de l'effet maximum) contrairement à un β-bloquant. Ces données ont été confirmées par des études de liaison qui ont montré l'absence d'affinité de l'ivabradine pour les récepteurs muscariniques et β-adrénergiques.

Études électrophysiologiques sur préparations multicellulaires cardiaques

• Nœud sinusal de lapin

L'ivabradine ralentit, de façon concentration-dépendante, l'activité électrique spontanée de préparations sino-auriculaires de lapin, entraînant une réduction de la fréquence de déclenchement spontané des potentiels d'action de 23,8 % ± 3.9 %, 40 minutes après l'application d'une concentration de 3×10^{-6} M [42]. Cet effet dépend entièrement d'une réduction de la pente de dépolarisation diastolique, sans modification du potentiel maximal diastolique ni du potentiel seuil à partir duquel se déclenche les potentiels d'action. L'ivabradine ne modifie pas l'amplitude du potentiel d'action et n'induit qu'un effet minime sur sa durée [42, 43].

• Préparations ventriculaires entraînées à fréquence constante

Sur des muscles papillaires de cobaye stimulés à 1 Hz, des concentrations croissantes d'ivabradine induisent un discret allongement de la durée du potentiel d'action *(Figure 1)*, maximum à 3×10^{-6} M (+9,0 % ± 0,9 % à 90 % de repolarisation), sans modification de ses autres paramètres [42]. Sur des fibres de Purkinje de lapin, très sensibles aux produits qui augmentent la durée du potentiel d'action, d'autant plus qu'elles sont entraînées à fréquence très lente (0,25 Hz), l'ivabradine (3×10^{-6} M), n'induit qu'une faible augmentation de la durée de repolarisation *(Figure 1)*. L'absence d'effet de concentrations micromolaires d'ivabradine sur la phase de plateau du potentiel d'action de ces deux préparations et sur la tension développée par les muscles papillaires, mesurée parallèlement à leur activité électrique, tout comme son absence d'effet inotrope négatif sur des oreillettes gauches de rat, isolées et stimulées, et d'effet relaxant sur des aortes de rat contractées par le KCl (80 mM), permettent de conclure à son absence d'effet inhibiteur calcique.

Inhibition sélective du courant I_f

L'effet d'ivabradine a été évalué en *patch clamp* sur les différents courants ioniques impliqués dans l'activité *pacemaker* du nœud sinusal [44].

• Courant I_f

Le courant I_f, a été enregistré en *patch clamp* sur des cellules de nœud sinusal de lapin en configuration de cellule entière. L'ivabradine inhibe le courant I_f de façon « utilisation-dépendante » sans en modifier la courbe d'activation en fonction du potentiel. Cet effet est concentration-dépendant *(Figure 3)*, avec une IC_{50} à $2{,}2\times10^{-6}$ M [45].

• Courants $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ et I_{Kr}

L'ivabradine, à la forte concentration de 10^{-5} M, ne modifie pas le courant calcique de type T ($I_{Ca,T}$), induit une diminution de 18,1 % ± 0,7 % du courant calcique de type L ($I_{Ca,L}$). Aucun effet n'est observé sur le courant potassique I_{Kr} à la concentration de 3×10^{-6} M, alors qu'une diminution de 16,3 % ± 1,2 % est induite à 10^{-5} M. L'ivabradine inhibe donc le courant *pacemaker* I_f de façon sélective aux concentrations micromolaires [45].

Études *in vivo*

Réduction de la fréquence cardiaque chez le rat vigile

L'administration unique de l'ivabradine par voie orale chez des rats Wistar induit une réduction dose-dépendante de la fréquence cardiaque sans modification de la pression artérielle moyenne. L'effet maximal, qui se maintient au moins six heures, est respectivement de - 14,1 % ± 3,0 % et - 22,0 % ± 4,7 % aux doses de 1,5 et 6 mg/kg.

L'administration répétée d'ivabradine (3 mg/kg) par voie orale, une fois par jour pendant six jours, a été étudiée chez le rat Wistar dont la fréquence cardiaque et la pression artérielle ont été suivis par télémétrie. Dès J1, l'ivabradine réduit la fréquence cardiaque de façon significative au bout de deux heures par rapport au groupe témoin (véhicule = eau distillée) et maximale après quatre heures (- 15,0 % ± 1,3 %). Cet effet, limitant la

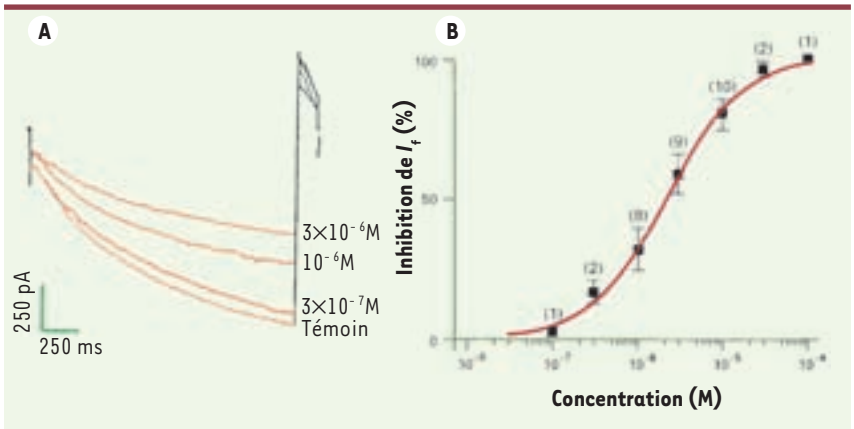

Figure 3. ***Inhibition concentration-dépendante du courant I_f de cellules isolées de nœud sinusal de lapin. A.*** Tracés de courant I_f témoin et inhibé par des concentrations croissantes d'ivabradine. ***B.*** Courbe d'inhibition concentration-dépendante de I_f (IC_{50} = 2.2×10^{-6} M) (modifiée à partir de [45]).

tachycardie nocturne de ces animaux, reste significatif 12 heures après administration par rapport au groupe témoin *(Figure 4)*. Cette activité reste inchangée après six jours de traitement et ne s'accompagne pas de modification de la pression artérielle moyenne.

Étude hémodynamique chez le porc anesthésié

Chez le porc Large-White anesthésié, l'ivabradine, administrée par voie IV en doses cumulées (0,03, 0,1, 0,3 et 1 mg/kg) toutes les 30 minutes, réduit la fréquence cardiaque de façon significative par rapport aux témoins et dose-dépendante (de - 15,7 % ± 3,0 % à - 36,8 % ± 4,1 % aux doses de 0,1 mg/kg et 1 mg/kg, respectivement). Cet effet maximal se maintient pendant les 30 minutes d'observation après chaque dose. L'ivabradine n'induit à aucune des doses, par rapport au groupe témoin, de modification significative de la pression artérielle moyenne ou de la contractilité myocardique ni d'allongement significatif de l'intervalle PR ou de l'espace QTc *(Figure 2)* [43].

La consommation d'O_2 myocardique est réduite de façon dose-dépendante (de - 11,7 % ± 4,7 % et - 31,6 % ± 6,9 % aux doses de 0,1 mg/kg et 1 mg/kg, respectivement) sans modification du rapport apport d'O_2 sur consommation d'O_2, prouvant l'absence d'effet direct sur le tonus vasomoteur coronaire.

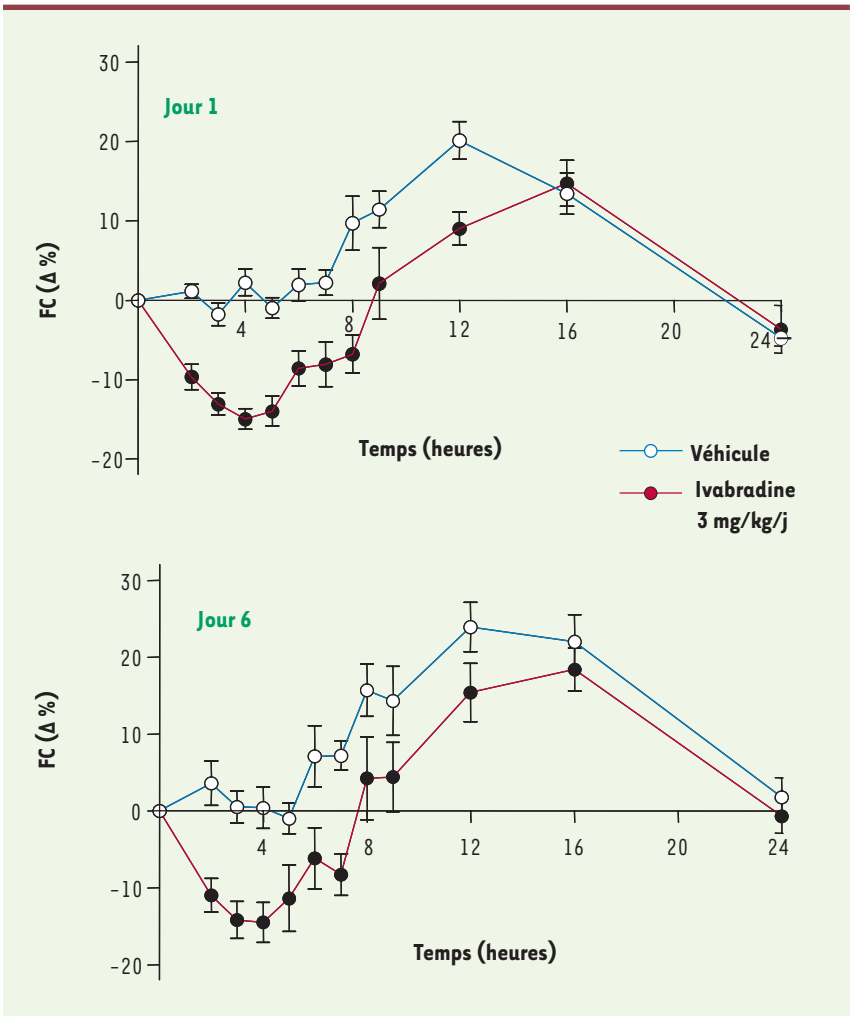

Figure 4. ***Réduction de la fréquence cardiaque (FC) après administration répétée par voie orale d'ivabradine (3 mg/kg/jour) chez des rats vigiles pendant six jours.*** Les données représentent les variations en pourcentage à partir des valeurs avant traitement et sont exprimées en moyennes ± ESM (n = 12 par groupe).

Effets hémodynamiques systémiques et coronaires chez le chien au repos et à l'exercice

Les effets hémodynamiques sur la circulation coronaire de l'ivabradine (0,5 mg/kg IV) et du propranolol (1 mg/kg IV) ont été comparés chez le chien au repos et à l'exercice [46]. Tous deux réduisent de façon comparable la fréquence cardiaque de repos et la tachycardie d'effort. Le propranolol diminue la contractilité de repos et limite sévèrement son augmentation lors de l'exercice, alors que l'ivabradine ne modifie pas la contractilité au repos et la faible réduction de son augmentation à l'exercice est liée à la réduction de la fréquence cardiaque, puisqu'elle disparaît lorsque la fréquence cardiaque est maintenue constante par stimulation auriculaire. Le propranolol réduit la vasodilatation coronaire normale induite par l'exercice et provoque une diminution du diamètre coronaire artériel contrairement à l'augmentation de diamètre observée lors d'un exercice contrôle. Ces effets persistent sous stimulation auriculaire et peuvent être attribués à un démasquage du tonus vasoconstricteur α-adrénergique en présence du blocage β-adrénergique [39-40]. L'ivabradine, au contraire, respecte la vasodilatation coronaire induite par l'exercice et préserve une augmentation du diamètre coronaire dont l'atténuation par rapport à un exercice témoin est liée à l'effet sur la fréquence cardiaque. Enfin, l'ivabradine ne modifie pas l'augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique induite par l'exercice, alors que le propranolol les réduit.

Effet anti-ischémique chez le porc à l'exercice

Les effets de l'ivabradine et du propranolol ont été comparés sur un modèle d'ischémie myocardique régionale, induite par l'exercice sur

tapis roulant, chez le micro-porc Yucatan porteur d'une sténose fixe de l'artère coronaire interventriculaire antérieure [47]. Le degré d'ischémie myocardique a été évalué par le décalage du segment ST d'électrocardiogrammes locaux et le dysfonctionnement contractile myocardique, mesurés à l'aide de cristaux à ultrasons implantés dans le myocarde post-sténotique. Dans ce modèle, l'ivabradine et le propranolol réduisent de façon comparable la fréquence cardiaque au repos et à l'exercice *(Figure 5)*, sans modifier la pression artérielle moyenne. Contrairement à l'ivabradine, le propranolol diminue de façon significative la contractilité myocardique globale (LVdP/dt) au repos et à l'exercice. Si, lors de l'exercice, les deux produits réduisent de façon significative et comparable (≈80 %) le décalage du segment ST dans la zone irriguée par l'artère coronaire sténosée, l'ivabradine préserve de façon significativement supérieure au propranolol la contractilité myocardique régionale *(Figure 6)*. L'ivabradine prévient en effet totalement la diminution de la contractilité myocardique de la zone ischémique, observée lors des exercices témoins et après traitement par véhicule, contrairement au propranolol qui laisse persister un dysfonctionnement contractile significatif, bien que réduit par rapport aux exercices après traitement par véhicule.

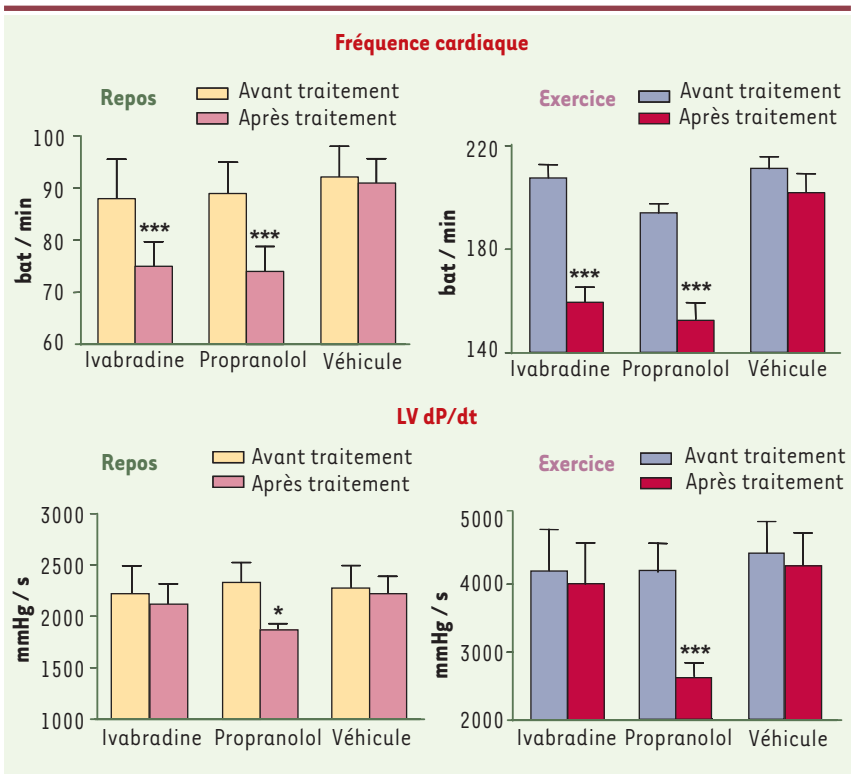

Figure 5. ***Modèle d'ischémie myocardique induite par l'exercice chez le porc.*** Comparaison des effets de l'ivabradine (5 mg/kg, par voie orale), du propranolol (5 mg/kg, par voie orale) et de leur véhicule sur la fréquence cardiaque et la LVdP/dt au repos et lors d'un exercice réalisé trois heures après traitements. Les données sont exprimées en moyennes ± ESM (n = 5). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance à deux facteurs (traitement/période) avec mesures répétées sur les deux facteurs, suivie par un test de Newman-Keuls. *p < 0,05, ***p < 0,001 : significativité *versus* véhicule (modifiée à partir de [47]).

Conclusions

Les propriétés décrites pour l'ivabradine lors des études précliniques ont été confirmées chez l'homme, notamment : (1) sa sélectivité électrophysiologique qui, par inhibition du courant I_f du nœud sinusal, permet de réduire la fréquence cardiaque sans modifier la conduction auriculo-ventriculaire et la repolarisation ventriculaire [48] ; (2) sa sélectivité hémodynamique permettant le maintien de la fraction d'éjection chez des patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche [49] ; (3) son activité de prévention de l'ischémie myocardique induite par l'exercice chez des patients présentant un angor stable [50], d'un niveau comparable à celui d'un β-bloquant [51].

Au-delà de la prévention de l'ischémie d'effort, démontrée dans l'angor stable, le bénéfice de l'ivabradine est attendu dans les formes aiguës d'ischémie myocardique (angor instable, infarctus du myocarde) et dans le post-infarctus, tout particulièrement en présence d'une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, comme le suggère des résultats dans un modèle d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique chez le rat [52]. Par ailleurs, le courant I_f, normalement seulement détectable au niveau du tissu nodal, peut être exprimé au niveau de cellules ventriculaires de cœurs en insuffisance cardiaque [53] où il pourrait représenter un mécanisme arythmogène dont l'inhibition par ivabradine pourrait être bénéfique.

Enfin, le défi majeur pour l'ivabradine est de démontrer, par les grands essais cliniques en cours, sa capacité à améliorer le pronostic des cardiopathies ischémiques en réduisant la mortalité et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, en prévenant l'ischémie myocardique, en limitant la progression et les complications de l'athérosclérose, en renforçant le développement de la circulation coronaire collatérale, en améliorant le remodelage cardiaque et en inhibant certains mécanismes arythmogènes. ◊

SUMMARY

The discovery of the selective I_f current inhibitor ivabradine (Procoralan®): a new therapeutic approach to ischemic heart disease

Coronary artery disease is still a major cause of morbidity and mortality in the industrialized countries and its prevalence is predicted to grow with the current aging of the population in these countries. In spite of the rapid pace of progress and increasing use of myocardial revascularization procedures, in particular percutaneous coronary interventions, the medical treatment of coronary artery disease has lost none of its relevance in the majority of patients, though conventional drugs have their limitations and the pharmacological approach to ischemic heart disease needs to be improved in terms of efficacy and tolerance to ensure better prevention of mortality and improvement in quality of life. Since increased heart rate plays a major role in coronary artery disease, not only as a trigger of most ischemic episodes, but also as an independent predictor of mortality, inhibition of the pacemaker I_f current in view of inducing a direct and selective decrease in heart rate represents an ideal conceptual target and an attractive therapeutic approach to coronary artery disease. The screening of original benzocycloalkane compounds at the Servier Research Institute resulted in the selection of ivabradine (Procoralan®) for clinical development. Preclinical data showed that ivabradine inhibits the I_f current originating in the sinus node, induces a selective reduction in heart rate both at rest and during exercise, preserves myocardial contractility, atrioventricular conduction and ventricular repolarization and prevents exercise-induced myocardial ischemia as effectively as a β-blocker while offering better protection of regional myocardial contractility. These data were confirmed in humans, in particular the anti-ischemic efficacy of ivabradine, at least as effective as that of a β-blocker in patients with stable angina. Large ongoing clinical trials are seeking to assess the therapeutic value of ivabradine in ischemic heart failure and its potential for improving the prognosis of coronary artery disease by reducing mortality and the occurrence of major cardiovascular events. ◊

RÉFÉRENCES

1. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, *et al*. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention : a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002 ; 144 : 826-33.
2. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, *et al*. The problem of chronic refractory angina ; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002 ; 23 : 355-70.
3. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, *et al*. Determinants and pronostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes : observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004 ; 109 : 494-9.
4. Freemantle N, Cleland J, Young P, *et al*. β blockade after myocardial infarction : systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1730-7.

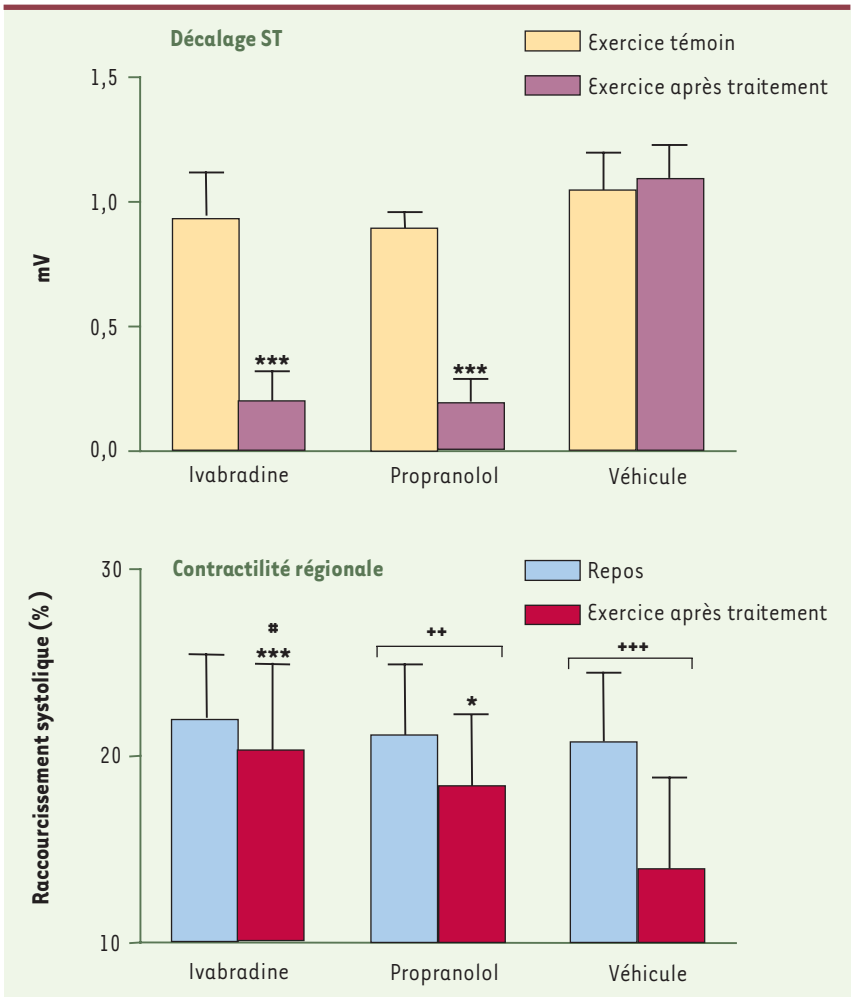

Figure 6. Modèle d'ischémie myocardique induite par l'exercice chez le porc. Comparaison des effets d'ivabradine (5 mg/kg, par voie orale), du propranolol (5 mg/kg, par voie orale) et de leur véhicule sur le décalage du segment ST et la contractilité régionale du myocarde post-sténotique lors d'un exercice réalisé 3 heures après traitements. Les données sont exprimées en moyennes ± ESM (n = 5). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance à deux facteurs (traitement × période) avec mesures répétées sur les deux facteurs, suivie par un test de Newman-Keuls. *p < 0,05, ***p < 0,001 : significativité *versus* exercice après traitement avec véhicule ; #p < 0,05 : significativité *versus* exercice après traitement avec propranolol ; ++p < 0,01, +++p < 0,001 : significativité entre les valeurs au repos et pendant l'exercice [47].

5. Dargie HJ, Colucci W, Ford I, *et al*. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial *Lancet* 2001 ; 357 : 1385-90.
6. Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, *et al*. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure : Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2003 ; 146 : 721-8.
7. Sonnenblick EH, Ross J Jr, Braunwald E. Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactorial determination. *Am J Cardiol* 1968 ; 22 : 328-36.
8. Vatner SF, Higgings CB, Franklin D, Braunwald E. Role of tachycardia in mediating the coronary hemodynamic response to severe exercice. *J Appl Physiol* 1972 ; 32 : 380-5.
9. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation* 1990 ; 81 : 850-9.
10. Vatner SF, Baig H. Importance of heart rate in determining the effects of sympathomimetic amines on regional myocardial function and blood flow in conscious dogs with acute myocardial ischemia. *Circ Res* 1979 ; 45 : 793-803.
11. Guth BD, Heusch G, Steitelberger R, *et al*. Mechanism of beneficial effect of β-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 1987 ; 60 : 738-46.
12. Dyer AR, Persky V, Stamler J, *et al*. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality : findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980 ; 112 : 736-49.
13. Kannel WB, Kannel C, Paffengarger RS Jr, *et al*. Heart rate and cardiovascular mortality : the Framingham Study. *Am Heart J* 1987 ; 113 : 1489-94.
14. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus JK, *et al*. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 547-53.
15. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, *et al*. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality : the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149 : 853-62.
16. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, *et al*. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 116-24.
17. Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, *et al*. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 1175-6.
18. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, *et al*. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 967-74.
19. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 43F-9.
20. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. Effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 385-92.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al*. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-55.
22. CIBIS Investigators and Committees. A randomised trial of β-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994 ; 90 : 1765-73.
23. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, *et al*. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1199-205.
24. James R, Arnold J, Allen J, *et al*. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold of ventricular fibrillation. *Circulation* 1977 ; 55 : 311-7.
25. Bernier M, Curtis JM, Hearse DJ. Ischemia-induced and reperfusion-induced arrhythmias : importance of heart rate. *Am J Physiol* 1989 ; 256 : H21-31.
26. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984 ; 226 : 180-2.
27. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987 ; 10 : S100-2.
28. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Atheroscler Thromb* 1992 ; 12 : 1245-53.
29. Perski A, Hamsten A, Linvall K, *et al*. Heart rate correlates with severity of coronary artery atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988 ; 116 : 1369-73.
30. Perski A Ollson G, Landou C, *et al*. 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 : 609-16.
31. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001 ; 104 : 1477-82.
32. Wright AJ, Hudlicka O. Capillary growth and changes in heart performance induced by chronic bradycardial pacing in the rabbit. *Circ Res* 1981 ; 49 : 469-78.
33. Wright AJ, Hudlicka O, Brown MD. Beneficial effect of chronic bradycardial pacing on capillary growth and heart performance in volume overload heart hypertrophy. *Circ Res* 1989 ; 64 : 1205-12.
34. Zheng W, Brown MD, Brock TA, *et al*. Bradycardia-induced coronary angiogenesis is dependent on vascular endothelial growth factor. *Circ Res* 1999 ; 85 : 192-8.
35. Patel SR, Breal JA, Diver DJ, *et al*. Bradycardia is associated with development of coronary collaterals in humans. *Coron Artery Dis* 2000 ; 11 : 467-72.
36. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* 1993 ; 55 : 451-67.
37. DiFrancesco D. The onset and autonomic regulation of cardiac pacemaker activity : relevance of the f current. *Cardiovac Res*1995 ; 29 : 449-56.
38. DiFrancesco D, Mangoni M. Modulation of single hyperpolarization-activated channels (I_f) by cAMP in the rabbit sino-atrial node. *J Physiol* 1994 ; 474 : 473-82.
39. Heyndrickx GR, Pannier JL, Muylaert P, *et al*. Alteration in myocardial oxygen balance during exercise after β-adrenergic blockade in dogs. *J Appl Physiol* 1980 ; 49 : 28-33.
40. Berdeaux A, Drieu la Rochelle C, Richard V, *et al*. Opposed responses of large and small coronary arteries to propranolol during exercise in dogs. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : H265-70.
41. Peglion JL, Vian J, Thollon C, *et al*. S 16257, a novel sinoatrial node modulator : potent bradycardic activity with improved specificity. *Can J Physiol Pharmacol* 1994 ; 72 (suppl 1) : 95 (abstract).
42. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, *et al*. 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 : 37-42.
43. Thollon C, Bibouard JP, Cambarrat C, *et al*. Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. *Eur J Pharmacol* 1997 ; 339 : 43-51.
44. Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993 ; 73 : 197-227.
45. Bois P, Bescond J, Renaudon B, *et al*. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996 ; 118 : 1051-7.
46. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, *et al*. Coronary and haemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 275 : 659-66.
47. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, *et al*. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 ; 42 : 688-96.
48. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs RD* 2003 ; 4 : 83-9.
49. Manz M, Reuter M, Lauck G, *et al*. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor lowers heart rate but does not depress left ventricular in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003 ; 100 : 149-55.
50. Borer JS, Fox K, Jaillon P, *et al*. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003 ; 107 : 817-23.
51. Tardif JC, Ford I, Tendera M, *et al*. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 2529-36.
52. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, *et al*. Long-term heart rate reduction induced by the selective I_f current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004 ; 109 : 1674 – 9.
53. Cerbai E, Pino R, Porciatti F, *et al*. Characterization of the hyperpolarization-activated current, I_f, in ventricular myocytes from human failing heart. *Circulation* 1997 ; 95 : 568-71.

TIRÉS À PART

J.P. Vilaine