

EDIFY

Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial

II Contexte et hypothèse

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée représente environ 50% des insuffisances cardiaques et sa prévalence augmente compte tenu du vieillissement de la population. Aucun traitement n'a prouvé son efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité. Une fréquence cardiaque élevée est prédictive d'un moins bon pronostic chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque, y compris chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque.

Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaires, auriculoventriculaires ou intraventriculaires, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire.

Dans les modèles animaux, ce traitement a montré son efficacité en termes de réduction de la fibrose et d'amélioration de la fonction systolique et diastolique.

L'hypothèse de l'étude **EDIFY** est de démontrer qu'une réduction de la fréquence cardiaque par l'ivabradine améliore la fonction diastolique, la capacité fonctionnelle d'effort et réduit les concentrations de NT-proBNP chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

II Critères d'inclusion

- Patients porteurs d'une insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA III ou IV) depuis au moins 3 mois, stable, avec une fraction d'éjection préservée.
- Agés de plus de 50 ans.
- ECG s'inscrivant en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm au repos.
- Test de marche de 6 minutes inférieur à 450 mètres.
- Taux de NT proBNP supérieur ou égal à 300 pg/mL ou BNP supérieur ou égal à 100 pg/mL.

- FeVG supérieure ou égale à 50% associée à un marqueur de dysfonction diastolique (E/e' moyen > 13 ou e' latéral < 10 cm/sec et e' septal < 8 cm/sec ou un volume de l'OG indexé > 24 mL/m²).

Les critères d'inclusions ont été modifiés 9 mois après le début de l'étude compte tenu du faible nombre d'inclusions. Les taux de NT proBNP et de BNP ont été abaissés à, respectivement, 220 pg/mL et 80 pg/mL et la FeVG a été abaissée à 45%.

II Critères d'exclusion

- Cardiopathie valvulaire sévère
- Cardiomyopathie hypertrophique ou restrictive primitive.
- Maladie systémique associée à une maladie cardiaque infiltrative.
- Fibrillation atriale permanente ou une hospitalisation récente (< 3 mois) en lien avec la fibrillation atriale.
- Patient porteur d'un pacemaker.
- Hypertension artérielle sévère ou non contrôlée (PAS > 160 mm Hg ou PAD > 100 mm Hg).
- Traitement concomitant par un inhibiteur calcique non DHP, un anti-arythmique de classe I ou un inhibiteur puissant du cytochrome P450.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique et stratifiée par centre.

Réalisation d'une période de 14 jours de « run-in », les patients correspondant aux critères d'inclusion étaient randomisés 1:1 entre ivabradine et placebo.

La dose initiale de traitement reçu (Ivabradine ou placebo) était de 2,5 mg deux fois par jour. Après 15 jours de traitement, si la fréquence cardiaque était supérieure à 60 / min, la dose était augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par jour. An'importe quel moment du protocole, la dose de traitement pouvait être ajustée en augmentant ou diminuant de 2,5 mg deux fois par jour pour optimiser la fréquence cardiaque.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

II Critères de jugement

• CRITÈRE PRINCIPAL

- Critère composite basé sur le E/e', distance au test de marche de 6 min et le taux de NT pro BNP après 8 mois de traitement.

• CRITÈRES SECONDAIRES

- Critères échocardiographiques permettant d'évaluer la fonction cardiaque fonctionnelle et structurelle (durée du flux transmitral, volumes télé-diastolique et télé-systolique du ventricule gauche, volume d'éjection systolique, volume indexé de l'OG, onde E, e' latéral, e' septal, e' moyen, masse ventriculaire gauche indexée et rapport Ea/Ees).
- Fréquence cardiaque.
- Classe NYHA.
- Qualité de vie mesurée par le questionnaire de Kansas City.
- Survenue d'évènements indésirables concomitants.

III Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé sur l'hypothèse d'une variation de l'écart-type de 0,83 sur l'échelle logarithmique du rapport du NT-proBNP de 8 mois par rapport à la ligne de base entre les groupes de traitement. Ainsi, 176 patients étaient nécessaires dans chaque groupe pour détecter une diminution supérieure à 25% du ratio de NT-proBNP après 8 mois de traitement avec une puissance de 80%. Un objectif d'inclusion de 400 patients a été défini en considérant un taux de perdus de vue estimé à 10%.

III Population

Recrutement de 179 patients dans 19 pays et 86 centres entre le 25 juin 2013 et le 7 juillet 2015. Malgré l'adaptation des critères d'inclusion et l'extension de la période d'inclusion, les 400 patients requis pour l'analyse n'ont pas pu être recrutés. Les principales raisons du faible recrutement sont les suivantes : valeurs des biomarqueurs trop faible, rythme non sinusal, fréquence cardiaque inférieure à 70 / min et absence de critères échocardiographiques requis pour l'inclusion.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

	Ivabradine (n = 95)	Placebo (n = 84)
Age moyen, années, médian (IQR)	72.0 (66.0-78.0)	73.0 (67.0-79.0)
Femmes, n (%)	59 (62.1%)	57 (67.9%)
Ancienneté de l'IC, mois, médian (IQR)	24.6 (8.3 - 54.1)	26.4 (9.4 - 56.3)
HTA, n (%)	89 (93.7%)	73 (86.9%)
Cardiopathie ischémique, n (%)	48 (50.5%)	47 (56.0%)
Diabète, n (%)	41 (43.2%)	37 (44.1%)
Fréquence cardiaque, bpm, médian (IQR)	75 (72 - 78)	74 (71 - 79)
NYHA II, n (%)	76 (80%)	69 (82%)
NYHA III, n (%)	19 (20%)	15 (18%)
FeVG, %, médian (IQR)	60 (54 - 66)	61 (55 - 67)
Epaisseur PP, mm, médian (IQR)	11 (9 - 15)	11 (9 - 16)
Vol OG indexé, mL/m ² , médian (IQR)	40.8 (34.3 - 49.2)	39.1 (31.5 - 49.2)
E/A, médian (IQR)	0.85 (0.66 - 1.10)	0.91 (0.74 - 1.24)
E' moyen, cm/sec, médian (IQR)	5.96 (5.03-7.03)	6.01 (5.19 - 6.96)

II Résultats

Parmi les patients randomisés dans le groupe Ivabradine, 48,4% des patients ont pu atteindre la dose de 7,5 mg deux fois par jour et 12,6% des patients ont atteint la dose de 10 mg deux fois par jour.

• CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Absence de différence significative sur le critère de jugement composite. Les résultats sont marqués par une grande variabilité inter-individuelle à l'inclusion et l'absence de différence après traitement par Ivabradine. Il n'y a pas eu de différence sur le test de marche de 6 minutes et les taux de NT-proBNP entre l'inclusion et après 8 mois de traitement dans le groupe traité activement (différence 0.0 mètre - $p = 0.0882$ pour le test de marche et différence 19 pg/mL - $p = 0.882$ pour le NT-proBNP).

Il y a une tendance à l'augmentation des pressions de remplissage dans le groupe traité activement avec une augmentation du rapport E/e' de 0.97 sans différence significative comparé au placebo (baisse de 0.59 - $p = 0.135$).

• CRITÈRES SECONDAIRES

Le ralentissement de la fréquence cardiaque dans le groupe Ivabradine a été de 13.0 bpm (IQR -18, -6) avec une différence absolue entre les deux groupes de 7.7 bpm (IC 90% -10 ; -5.4, $p < 0.0001$). Le volume de l'OG (+3.5 mL/m² dans le groupe Ivabradine contre - 5 mL/m² dans le groupe placebo), la durée du flux trans-mitral (+ 114 ms dans le groupe Ivabradine contre - 1.3 ms dans le groupe placebo) et l'onde E mitrale (+ 7.7 cm/s dans le groupe Ivabradine contre - 5.1 cm/s dans le groupe placebo) sont significativement augmentés dans le groupe traité par Ivabradine.

Toutefois, il n'y a pas de différence en termes de relaxation ou de remplissage ventriculaire gauche marqué par la vitesse de l'onde e' et le rapport E/e' qui n'ont pas été modifiés par le traitement. Il n'y a eu d'amélioration ou de dégradation significative du score de qualité de vie de Kansas City ou de la classe fonctionnelle NYHA dans aucun des deux groupes de traitement.

• ANALYSES DE SOUS-GROUPES

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans les analyses de sous-groupes portant sur la fréquence cardiaque ($FC \geq 75/\text{min}$ ou $< 75/\text{min}$), le rapport E/e' (≥ 12.8 ou < 12.8) ou le NT-proBNP (≥ 375 ou < 375 pg/mL).

• EVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET TOLÉRANCE

Il n'y a pas de différence significative en termes d'effet indésirable attendu ou non ($p = 0.633$), d'effet indésirable grave ($p = 0.191$) ou de nécessité d'arrêt du traitement en lien avec des effets indésirables ($p = 0.261$) entre les deux groupes. Trois décès sont survenus dans le groupe traité par Ivabradine, considérés sans lien avec le traitement.

II Conclusion

Cette étude n'a pas permis de montrer le bénéfice du ralentissement de la fréquence cardiaque par l'Ivabradine dans le traitement des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée en termes de pressions de remplissage échographique, de test fonctionnel et de concentration de NT-proBNP après 8 mois de traitement. Trois hypothèses ont été évoquées par les auteurs pour expliquer ces résultats :

- la population d'insuffisants cardiaque à fraction d'éjection préservée incluse présente probablement un degré de fibrose myocardique important, les rendant peu aptes à répondre aux traitements médicamenteux. En effet, leur débit cardiaque est dépendant de la fréquence cardiaque compte tenu de la faible réserve éjectionnelle chez ces patients restrictifs.
- le nombre de sujets nécessaire pour atteindre une puissance statistique n'a pas été inclus.
- l'hypothèse selon laquelle le ralentissement de la fréquence cardiaque augmenterait le temps d'éjection systolique n'a pas été vérifiée.

Il serait intéressant de réaliser des études ultérieures afin d'identifier certains phénotypes d'insuffisants cardiaque à fraction d'éjection préservée pouvant tirer bénéfice d'un traitement par Ivabradine.

Sylvia Oghina

Unité insuffisance cardiaque et amylose, CHU Henri Mondor, Créteil