



A. BERDEAUX

Laboratoire de Pharmacologie, Fédération de Cardiologie
(Hôpital Henri Mondor), Faculté de Médecine de Créteil, CRETEIL.

Pharmacologie préclinique de Procoralan (ivabradine)

C'est parce que l'allongement de la diastole à la fois diminue les besoins et accroît les apports en oxygène du myocarde que la réduction de la fréquence cardiaque a toujours été le premier objectif recherché par les pharmaciens pour traiter les manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire. Plus encore, toutes les études épidémiologiques montrent que l'élévation de la fréquence cardiaque est inversement proportionnelle à l'espérance de vie et que c'est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire. C'est pour ces raisons que depuis plus de 40 ans les bêtabloquants sont les médicaments de première intention pour traiter l'angor stable bien que leur usage soit souvent limité du fait de leurs contre-indications (bronchospasmes ou BAV par exemple) et/ou de la survenue d'effets indésirables (fatigue, dépression, troubles gastro-intestinaux, etc.).

Nombre de ces limites à l'usage des bêtabloquants sont liées au fait que le blocage des récepteurs bêta1-adrénergiques cardiaques, support de l'effet bradycardisant de ces molécules, est aussi le support de leurs effets inotropes (contraction) et dromotropes (conduction) négatifs. De surcroît, le blocage des récepteurs bêta2-adrénergiques commun à la plupart des molécules disponibles est une limite permanente à la vasodilatation périphérique.

Pour toutes ces raisons, l'arrivée en 2007 de Procoralan (ivabradine) dans l'arsenal des médicaments anti-ischémiques et anti-angineux a constitué une réelle innovation thérapeutique dans la mesure où cette nouvelle molécule réduit de façon très sélective la fréquence cardiaque. Chef de file des inhibiteurs des canaux I_f sinusaux, Procoralan constitue pour le cardiologue d'abord une approche thérapeutique originale chez les patients présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants ou chez ceux chez qui l'insuffisance coronaire est mal contrôlée par les médicaments classiques.

En réalité, de nombreuses études précliniques avec Procoralan montrent aujourd'hui que l'administration répétée de cette molécule peut modifier l'homéostasie cardiovasculaire bien au-delà des conséquences immédiates de la seule réduction de la fréquence cardiaque, lui conférant ainsi des propriétés thérapeutiques jusqu'alors insoupçonnées.

■ PROCORALAN ET FREQUENCE CARDIAQUE

>>> Sur de multiples préparations *in vitro* (oreillettes isolées, cellules pacemaker isolées, etc.), il a été systématiquement démontré que Procoralan, comme tous les inhibiteurs des canaux I_f , diminuait la fréquence cardiaque en réduisant la pente de dépolarisation diastolique lente des cellules pacemaker du nœud sinusal cardiaque (fig. 1). Cette réduction est concentration-dépendante et n'affecte ni l'amplitude ni la durée du potentiel d'action jusqu'à des concentrations de l'ordre du micromolaire [1].

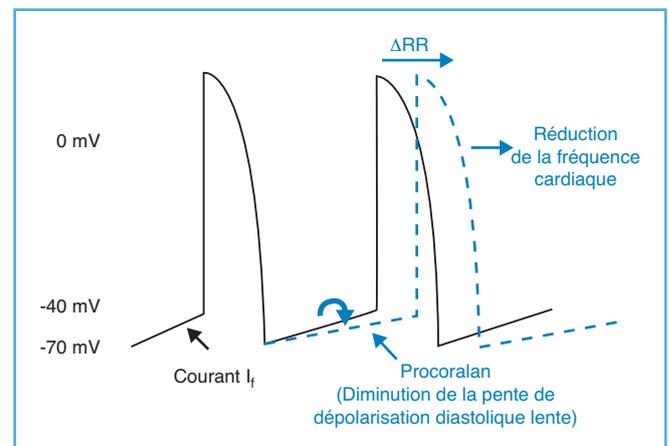


Fig. 1 : Procoralan réduit la fréquence cardiaque en inhibant le courant I_f des cellules pacemaker du cœur.

Par la technique du patch-clamp, il a été montré que Procortalan réduisait de manière sélective l'amplitude du courant I_f , un courant entrant, activé par l'hyperpolarisation et l'AMPC, présent au niveau des cellules pacemaker du nœud sinusal et membre de la famille des canaux dits HCN pour "hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated channel" (l'isoforme HCN₄ étant majoritaire au niveau du nœud sinusal chez l'Homme). Procortalan n'agit que lorsque le canal I_f est ouvert (donc quand il est hyperpolarisé ou activé par l'AMPC) et la cinétique de cette inactivation est dite "use-dépendante" dans la mesure où elle est d'autant plus forte que le canal est ouvert. Procortalan n'interfère, par ailleurs, avec aucun autre récepteur ou canal membranaire aux concentrations où il inhibe le courant I_f . Il est à noter que s'il est prouvé que des canaux I_f sont présents ailleurs que dans les cellules pacemaker du nœud sinusal, notamment au niveau des ventricules, ces derniers ne sont activables qu'à des potentiels non physiologiques (ce qui n'exclut pas leur activation possible dans des conditions pathologiques comme l'insuffisance cardiaque, mais cela n'a encore jamais été formellement démontré ou publié).

En revanche, l'existence de tels canaux HCN au niveau de la rétine (canaux I_h) explique l'apparition de phosphènes aux plus fortes concentrations de Procortalan, un effet secondaire purement dose-dépendant, fonctionnel et réversible, sans conséquences sur le plan ophtalmologique pour les patients. Enfin, et en l'absence de toute intervention médicamenteuse, il a été décrit des cas de bradycardies sinusales chez plusieurs membres d'une même famille en relation avec une mutation au niveau du gène codant pour le canal HCN₄ des cellules pacemaker cardiaques [2].

>>> *In vivo*, il a été montré que Procortalan diminuait la fréquence cardiaque de manière dose-dépendante, et cela d'autant plus que la fréquence de base est élevée. Toutefois, aux doses dites "thérapeutiques", la diminution de la fréquence cardiaque induite par Procortalan est limitée à 18-20 % de la fréquence de base, chez l'animal [3] comme chez l'Homme [4], aussi bien au repos que lors d'un exercice musculaire, et que le patient soit ou non insuffisant cardiaque. Procortalan peut encore réduire la fréquence cardiaque chez les patients chez lesquels les bêtabloquants sont inefficaces, tout comme il peut réduire la fréquence cardiaque de manière additive en cas d'association aux bêtabloquants dans la mesure toutefois où un tonus sympathique résiduel existe encore. Enfin, comme on peut l'attendre d'un médicament dépourvu de toute propriété dromotrope (conduction) négative, Procortalan n'affecte pas significativement les intervalles PR et QT aux posologies où il réduit clairement la fréquence cardiaque, et plus précisément n'affecte pas le QT corrigé (QTc).

■ PROCORALAN ET FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

Parce que les canaux I_f présents au niveau du ventricule gauche ne sont pas activés dans les conditions physiologiques normales, Procortalan est, à la différence des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques, dépourvu d'effet significatif sur la contraction et la relaxation ventriculaires comme cela a été démontré *in vitro* (muscle papillaire isolé) et *in vivo*, aussi bien au repos qu'à l'exercice [3, 5, 6]. Ainsi, en réduisant la fréquence cardiaque tout en préservant le débit cardiaque, Procortalan augmente le volume d'éjection systolique au repos et lors d'un exercice [3], aussi bien après administration unique que répétée, aussi bien chez le patient à fonction ventriculaire préservée que chez l'insuffisant cardiaque [7]. La diminution de compliance du ventricule gauche accompagnant une hypertrophie ventriculaire importante semble être à ce jour la seule limite à cet effet comme observé dans un modèle de sténose aortique sévère chez le rat [8].

Quel que soit le contexte clinique considéré (animal ou Homme, insuffisant cardiaque ou non), Procortalan réduit la fréquence cardiaque et préserve le débit cardiaque sans affecter de manière significative la pression artérielle et les résistances périphériques. Procortalan n'a en effet aucun tropisme vasculaire à la différence, là encore, des bêtabloquants et des antagonistes calciques dans la mesure où les canaux I_f sont absents ou non fonctionnels au niveau des vaisseaux [3]. Cette propriété explique aussi pourquoi on peut, d'une part, exclure toute participation du travail et de la charge du ventricule gauche dans l'augmentation du volume d'éjection systolique lors de l'administration de Procortalan et, d'autre part, comprendre l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche quand on administre cette substance sur une préparation de cœur isolé perfusé à pré- et post-charges imposées et fixes [9].

■ PROCORALAN : EFFETS SUR LA BALANCE APPORTS/BESOINS EN OXYGENE ET LE DEBIT CORONAIRE

Au niveau cardiaque, la fréquence cardiaque joue un rôle majeur dans l'équilibre de la balance entre les apports et les besoins en oxygène. D'une part, la fréquence cardiaque conditionne la durée de la perfusion des artères coronaires en diastole. D'autre part, la fréquence cardiaque est, avec la force contractile et la tension pariétale, l'un des trois déterminants majeurs de la consommation d'oxygène du myocarde et, par le jeu de l'autorégulation métabolique, toute accéléra-

	Bêtabloquant	Procortalan
Fréquence cardiaque.	↓	↓
Force contractile.	↓	0
Relaxation.	↓	0
Consommation d'oxygène du myocarde.	↓↓	↓
Résistance vasculaire coronaire.	↑	0
Rapport de la durée de l'éjection systolique/durée de la diastole.	↑	↓↓
Redistribution endocarde/épicarde.	↑	↑
Effet anti-ischémique (sous-décalage du segment ST) pour une même baisse de fréquence cardiaque.	↓↓	↓↓↓
Augmentation des apports en oxygène pour une même baisse de fréquence cardiaque.	↑	↑↑

Tableau I : Effets anti-ischémiques comparés d'un bêtabloquant (type aténolol) et de Procortalan à doses équibradycardisantes.

tion de la fréquence cardiaque se traduit par une augmentation du débit coronaire (et inversement en cas de bradycardie). Tout cela n'est bien sûr valable que dans des conditions physiologiques normales impliquant notamment une réserve de dilatation coronaire intacte [10].

Dans un tel contexte, on comprend facilement pourquoi la première démarche thérapeutique pour traiter l'angor est de ralentir la fréquence cardiaque afin de diminuer la consommation d'oxygène du cœur et allonger la durée de perfusion coronaire en diastole. C'est ce qui se passe effectivement avec les bêtabloquants et Procortalan mais, sur le plan mécanistique, ces deux classes de médicaments ne sont pas comparables (*tableau I*).

Les bêtabloquants, quel que soit leur spectre d'action pharmacologique, diminuent la consommation d'oxygène du myocarde en réduisant à la fois la fréquence et la force de contraction du cœur (effets bêta1-bloquants) et augmentent la résistance vasculaire coronaire en bloquant d'une part les récepteurs bêta2-adrénergiques (moindre dilatation) et en démasquant d'autre part les récepteurs alpha-adrénergiques (vasoconstriction) [11-13]. Au final, les bêtabloquants diminuent fortement le débit coronaire et en limitent l'augmentation lors d'un effort musculaire, mais ils diminuent tellement la consommation d'oxygène du myocarde que la balance entre les apports et les besoins en oxygène reste toujours en

faveur d'une meilleure perfusion coronaire par unité de travail cardiaque. Cela est d'autant plus marqué au niveau transmural que les bêtabloquants redistribuent le débit sanguin coronaire régional en faveur des couches sous-endocardiques du ventricule gauche [14].

Bêtabloquants et Procortalan se différencient par au moins trois grands mécanismes (*tableau I*) :

- en ne diminuant que la seule fréquence cardiaque, Procortalan diminue la consommation d'oxygène du myocarde, mais de façon moins importante par unité de travail cardiaque que ne le font les bêtabloquants,
- cela est contrebalancé par le fait que Procortalan préserve la vasodilatation coronaire à l'effort : en effet, il n'y a pas de canaux I_f physiologiquement actifs à ce niveau [3], et de plus, Procortalan n'entraîne pas, contrairement aux bêtabloquants, de vasoconstriction par démasquage des récepteurs alpha-adrénergiques,
- enfin, parce que Procortalan n'affecte ni la contraction ni la relaxation du myocarde, le temps réel de perfusion des artères coronaires en diastole est exactement de 10 % (6 s/min) plus important avec Procortalan qu'avec un bêtabloquant comme l'aténolol pour une réduction identique de la fréquence cardiaque : en effet, le bêtabloquant prolonge la durée de l'éjection systolique au détriment de la protodiastole du fait de son effet négatif sur la relaxation ventriculaire [15], un effet dont Procortalan est dépourvu.

Au final, pour une même baisse de fréquence cardiaque, Procortalan augmente davantage les apports en oxygène au myocarde que les bêtabloquants.

Le seul mécanisme commun qu'aient en définitive Procortalan et les bêtabloquants au niveau coronaire est leur aptitude à redistribuer le débit coronaire transmural au profit du sous-endocarde du fait de leur capacité à réduire tous deux la fréquence cardiaque [16].

■ PROCORALAN : EFFETS SUR L'ISCHEMIE ET LA SIDERATION MYOCARDIQUE

S'il est évident que les mécanismes pharmacologiques qui président à la réduction de la consommation d'oxygène du myocarde et au "rééquilibrage" de la balance entre les apports et les besoins en oxygène du cœur ischémique sont très différents entre Procortalan et les bêtabloquants, il apparaît aussi que pris dans leur globalité, l'ensemble de ces différences se compensent mutuellement. Cela explique en grande partie

► Insuffisance coronaire

pourquoi l'effet anti-ischémique de ces deux substances est statistiquement identique dans les modèles animaux d'insuffisance coronaire et chez les patients angineux quand on prend le décalage du segment ST ou la durée totale de l'effort comme index d'ischémie (*tableau I*). Cela a été très bien démontré à la fois chez l'animal [5] et chez l'Homme [17]. Toutefois, il est important de remarquer que dans ces études, le recul du seuil ischémique et l'augmentation de la durée totale de l'effort obtenus chez l'Homme sont équivalents sous Procortalan et sous bêtabloquants, alors même que la baisse de fréquence cardiaque est moins importante sous Procortalan que sous bêtabloquant.

En revanche, Procortalan et les bêtabloquants diffèrent fondamentalement quant à leur effet sur l'une des manifestations les plus péjoratives des conséquences de la séquence ischémie/reperfusion myocardique, à savoir la sidération (ou "stunning" des Anglo-Saxons). Découverte en 1975 par Heyndrickx *et al.* [18], la sidération se caractérise en effet par une diminution sévère et durable, mais réversible, de la contractilité myocardique suite à un épisode ischémique transitoire, sans nécrose tissulaire sous-jacente et cela malgré une restauration complète des débits sanguins régionaux coronaires du fait de la reperfusion. Cette dysfonction contractile peut n'être que régionale si le territoire ischémié n'affecte qu'une partie du cœur ou globale si l'ensemble du myocarde est touché. Paradoxalement, bien que la sidération soit la conséquence d'une altération profonde de la relation débit-fonction contractile du myocarde post-ischémique, elle se caractérise par la conservation d'une réserve contractile quasi intacte lors d'une stimulation adrénergique d'origine endogène ou exogène.

S'il est souvent difficile de diagnostiquer avec certitude la nature de cette dysfonction contractile du myocarde post-ischémique chez l'Homme, notamment de vérifier sa réversibilité par l'absence de nécrose et le retour à la normale de la perfusion coronaire, nombre de situations cliniques se sont révélées être des stigmates de la sidération telle qu'on peut l'induire expérimentalement (*tableau II*).

Grâce à un modèle de chien éveillé, Monnet *et al.* [16, 19] ont pu démontrer que par son effet bradycardisant sélectif Procortalan réduisait considérablement la sévérité et la durée de la sidération consécutive à un épisode d'ischémie sévère induit par la conjonction d'une sténose coronaire et d'un exercice musculaire sur tapis roulant. A l'inverse, un bêtabloquant de référence comme l'aténolol, administré à une dose équibradycardisante à celle de Procortalan, aggravait significative-

Situations cliniques	Durée de la sidération
Angioplastie.	Quelques secondes suite à la brève ischémie.
Angor instable.	Plusieurs heures à plusieurs jours.
Arrêt cardiaque.	Quelques jours à plusieurs mois.
Chirurgie cardiaque	Selon la durée de l'ischémie peropératoire.
Reperfusion précoce d'un infarctus du myocarde.	Quelques semaines à plusieurs mois.
Hypertrophie ventriculaire gauche.	Quelques heures.

Tableau II : Exemples de situations cliniques de sidération myocardique.

ment la sidération non seulement en durée mais aussi en sévérité. Cette différence fondamentale entre les deux substances était due principalement aux effets inotropes et lusitropes négatifs de l'aténolol, deux propriétés indissociables de son pouvoir inhibiteur des récepteurs bêta1-adrénergiques. En n'affectant ni la contraction ni la relaxation cardiaque, Procortalan, quant à lui, permettait au myocarde reperfusé d'exploiter au mieux sa réserve de contractilité, notamment par le jeu d'un "effet Starling" favorisé par la réduction sélective de la fréquence cardiaque. Cet effet différent de Procortalan et de l'aténolol sur la sidération était totalement indépendant de leur effet anti-ischémique puisqu'il s'observait lorsque les substances étaient administrées au moment de la reperfusion (*fig. 2*) et il était totalement lié à l'effet bradycardisant de Procortalan puisqu'il disparaissait lorsqu'on l'associait à un entraînement électrosystolique auriculaire.

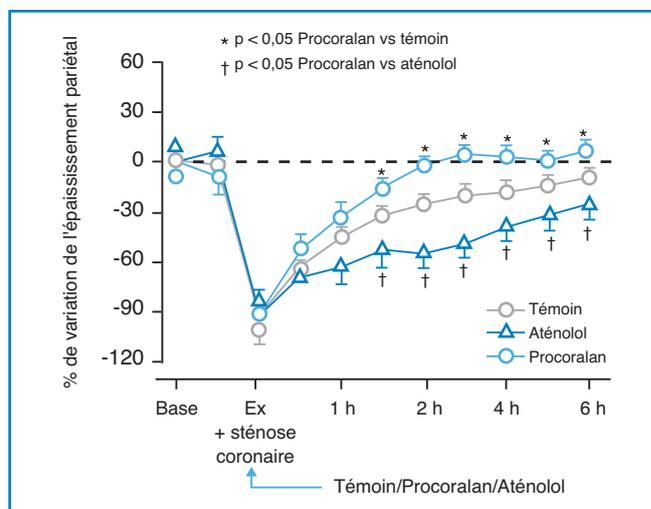


Fig. 2 : Effets différentiels de Procortalan et de l'aténolol sur la sidération myocardique chez le chien éveillé [19].

PROCORALAN ET CONTRACTION POST-SYSTOLIQUE

Comme l'illustrent les *figures 3 et 4*, la contraction post-systolique est la part de la contraction cardiaque qui survient après la fermeture de la valve aortique. Elle est présente dans environ un tiers des segments myocardiques chez le sujet sain, surtout dans la paroi postérieure. C'est un mouvement paradoxal de la paroi myocardique qui est strictement inefficace sur le plan hémodynamique, car il ne peut plus participer à l'éjection du sang dans l'aorte puisque la valve aortique est fermée. Son mécanisme est encore discuté: il pourrait s'agir d'une contraction active retardée ou d'un retour élastique de l'étirement myocardique. Sa présence est un marqueur d'asynchronisme du territoire considéré et c'est un frein à la relaxation, car plus la contraction persiste après la fermeture de la valve aortique, plus la relaxation est lente. Dans l'ischémie et la sidération myocardiques où la contraction post-systolique est très augmentée [20], elle en devient même une entrave au remplissage ventriculaire.

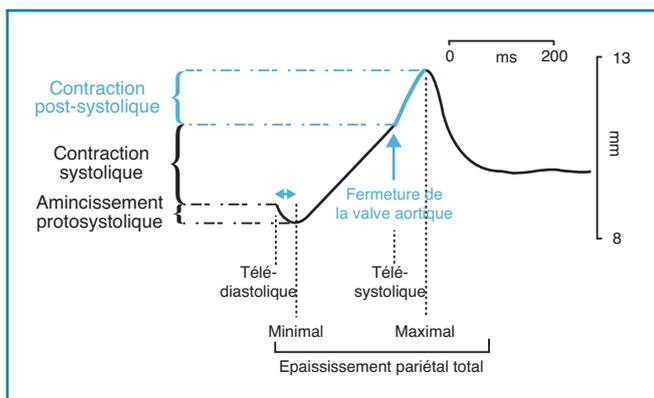


Fig. 3: Analyse temporelle de la contraction post-systolique.

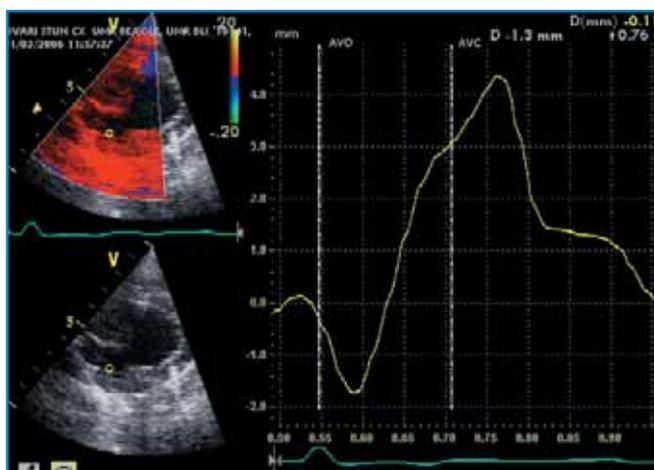


Fig. 4: La contraction post-systolique par imagerie Doppler tissulaire.

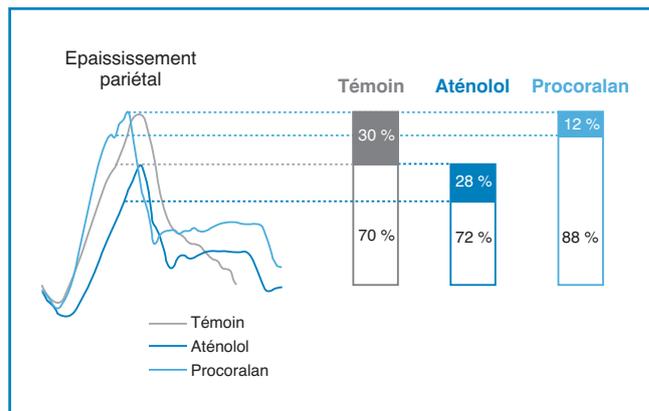


Fig. 5: Répartition de la contraction post-systolique lors de la sidération myocardique [21].

Si la présence de ce mouvement paradoxal a été proposée comme signe de viabilité du myocarde au cours de l'ischémie et donc comme facteur prédictif de la récupération post-infarctus du ventricule gauche, cette idée reste aujourd'hui encore très discutée du fait de son manque de spécificité. Chez l'insuffisant cardiaque, la contraction post-systolique est logiquement augmentée puisque c'est un marqueur d'asynchronie du ventricule gauche et sa réduction par resynchronisation électrique est corrélée à une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Utilisant un modèle de sidération myocardique chez le chien éveillé, Lucats *et al.* [21] ont montré qu'en plus de l'amélioration de la fonction systolique de la région sidérée, Procoralan réduisait l'épaisseur post-systolique en redistribuant en quelque sorte l'épaisseur pariétale de la diastole vers la systole, soit au final une conversion d'un épaisseur inefficace en une contraction efficace sur le plan éjectionnel (fig. 5). Cette conversion participe en effet à l'amélioration de la fonction systolique et épargne en quelque sorte la diastole d'un épaisseur paradoxal délétère. Cet effet de Procoralan est strictement lié à la réduction de la fréquence cardiaque, car il est aboli par l'entraînement électro-systolique auriculaire [21]. Par extension, il est permis de penser que cette propriété de Procoralan pourrait constituer un mode de "resynchronisation pharmacologique" chez l'insuffisant cardiaque.

A l'inverse, et pour un même ralentissement de la fréquence cardiaque, un bêtabloquant comme l'aténolol diminue non seulement l'épaisseur pariétale total du fait de son action inotrope négative mais ne change pas la distribution de cet épaisseur entre la systole et la diastole. Cette incapacité de l'aténolol à réduire la contraction post-systolique du myo-

carde sidéré est directement liée à ses effets inotrope et surtout lusitrope négatifs car elle persiste, et même s'aggrave, lorsqu'on annule la réduction de la fréquence cardiaque de l'aténolol par un entraînement électro-systolique auriculaire [22].

■ PROCORALAN ET REMODELAGE VENTRICULAIRE

L'effet hémodynamique le plus marquant de Procoralan est sans conteste sa capacité à préserver, voire à accroître le débit cardiaque tout en réduisant la fréquence cardiaque. Cet effet, directement lié à l'augmentation du volume d'éjection systolique, est observé non seulement après administration unique [3] mais aussi chronique de Procoralan [9]. Si l'on peut admettre qu'un mécanisme de type "Starling" est prépondérant lors d'une administration aiguë de Procoralan, il est démontré qu'un profond effet de remodelage ventriculaire accompagne la réduction chronique de la fréquence cardiaque lors de son administration sur plusieurs mois. Ainsi, dans un modèle d'insuffisance cardiaque par ligature définitive d'une artère coronaire chez le rat, Mulder *et al.* [9] ont montré que Procoralan réduisait la densité du collagène et augmentait la densité des capillaires du ventricule gauche après 3 mois de traitement. Ces modifications structurales du ventricule gauche persistaient à l'arrêt du traitement au même titre que le maintien du débit cardiaque. Le tonus sympathique des rats était aussi diminué avec une réduction de 15 % de la noradrénaline plasmatique.

Il faut insister sur le fait qu'une réduction soutenue de la fréquence cardiaque est clairement associée à la prévention de la raréfaction des vaisseaux coronaïres et au maintien d'une certaine réserve de vasodilatation coronaire, elle-même liée à la diminution du collagène périvasculaire [23].

■ CONCLUSION

Si tous les effets pharmacologiques de Procoralan sont liés à sa propriété de réduire exclusivement et sélectivement la fréquence cardiaque, il devient de plus en plus évident que les conséquences qui en résultent ne sont pas les mêmes selon qu'on l'administre de façon unique ou répétée. Il est clairement démontré aujourd'hui que les effets hémodynamiques induits lors d'une administration unique de Procoralan (l'augmentation du volume d'éjection systolique ou la réduction de la contraction post-systolique par exemple) sont conservés à long terme. Par contre, bien d'autres effets a priori totalement inattendus sont observés au décours de son administration chronique.

Pour le moment, ces observations sont encore du ressort de la pharmacologie pré-clinique comme par exemple la prévention quasi totale par Procoralan de la dysfonction endothéliale des artères cérébrales et rénales dans plusieurs modèles animaux d'athérosclérose [24]. Tout cela doit être maintenant vérifié chez l'Homme et c'est là l'un des enjeux majeurs des études cliniques à large échelle que tout le monde attend avec impatience.

Dans ce contexte, savoir si oui ou non les propriétés de Procoralan sont communes ou pas aux bêtabloquants est un mode de raisonnement thérapeutique aujourd'hui totalement dépassé dans la mesure où, bien au-delà de leur seule propriété commune qui est de réduire la fréquence cardiaque, leurs multiples autres cibles d'action pharmacologiques sont soit complémentaires (dans le remodelage vasculaire par exemple), soit radicalement différentes (dans la sidération post-ischémique ou la resynchronisation ventriculaire par exemple). Nécessairement, de telles différences ne peuvent qu'être bénéfiques pour les patients, car elles comblent petit à petit des vides thérapeutiques. ■

Bibliographie

1. VILAINE JP, THOLLON C, VILLENEUVE N *et al.* Procoralan, a new selective I_f current inhibitor. *Eur Heart J*, 2003; 5: G26-35.
2. MILANESI R, BARUSCOTTI M, GNECCHI-RUSCONE T *et al.* Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med*, 2006; 354: 151-7.
3. SIMON L, GHALEH B, PUYBASSET L *et al.* Coronary and hemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995; 275: 659-66.
4. 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, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2003; 107: 817-23.
5. 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.
6. COLIN P, GHALEH B, HITTINGER L *et al.* Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2002; 282: H672-9.
7. 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.
8. CIBOTARU V, HEIMBURGER M, LOUEDEC L *et al.* Effect of Long-Term Heart Rate Reduction by If Current Inhibition on Pressure Overload-Induced Heart Failure in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008; 324: 43-9.
9. MULDER P, THUILLEZ C. Heart rate slowing for myocardial dysfunction/heart failure: rationale and preclinical studies. *In*: Camm J, Tander M, editors. Heart rate slowing by If current inhibition. *Ad Cardiol*, vol. 43. Basel: Karger, 2006; pp. 97-105.
10. BERDEAUX A. Circulation coronaire. *In*: Cardiologie et Maladies Vasculaires, Société Française de Cardiologie, Masson edit., 2007; pp. 44-6.
11. 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-H270.

12. VIGUE B, GHALEH B, GIUDICELLI JF, BERDEAUX A. Alpha 1- and alpha 2- adrenergic control of large and small coronary arteries during exercise in conscious dogs under beta-blockade. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993; 22: 15-21.
13. HEUSCH G, BAUMGART D, CAMICI P *et al.* α -adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*, 2000; 101: 689-94.
14. BERDEAUX A, PERES DA COSTA C, GARNIER M *et al.* Beta adrenergic blockade, regional left ventricular blood flow and ST-segment elevation in canine experimental myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 205: 646-56.
15. COLIN P, GHALEH B, MONNET X *et al.* Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2003; 284: H676-82.
16. MONNET X, GHALEH B, COLIN P *et al.* Effect of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 299: 1 133-9.
17. TARDIF JC, FORD I, TENDERA M *et al.* Effect of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2529-36.
18. HEYNDRIKX GR, MILLARD RW, McRITCHIE RJ *et al.* Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1975; 56: 978-85.
19. MONNET X, COLIN P, GHALEH B *et al.* Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischaemia and stunning. *Eur Heart J*, 2004; 25: 579-86.
20. DERUMEAUX G, OVIZE M, LOUFOUA J *et al.* Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium. *Circulation*, 2000; 101: 1390-5.
21. LUCATS L, GHALEH B, MONNET X *et al.* Conversion of post-systolic wall thickening into ejectional thickening by selective heart rate reduction during myocardial stunning. *Eur Heart J*, 2007; 28: 872-9.
22. LUCATS L, GHALEH B, COLIN P *et al.* Heart rate reduction by inhibition of I_f or by β -blockade has different effects on postsystolic wall thickening. *Br J Pharmacol*, 2007; 150: 335-41.
23. DEDKOV EI, ZHENG W, CHRISTENSEN LP *et al.* Preservation of coronary reserve by ivabradine-induced reduction in heart rate in infarcted rats is associated with decrease in perivascular collagen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, in press (doi: 10.1152/ajpheart.00047.2007).
24. THORIN E, DROUIN A, GENDRO M-E *et al.* Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents cerebrovascular dysfunction in dyslipidemic mice. *Arch Mal Cœur Vaisseaux*, 2007; 100: 653.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.