

PLACE DU TRAITEMENT MÉDICAL BRADYCARDISANT DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

J. TRIDETTI (1), F. KRZESINSKI (1), V. D'ORIO (2), A. ANCION (2), P. LANCELLOTTI (3), L. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : De nombreuses études épidémiologiques ont révélé qu'une fréquence cardiaque de repos supérieure à 75 battements par minute est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire augmentée, notamment chez les patients insuffisants cardiaques. La fréquence cardiaque de repos n'est pas seulement un marqueur de risque accru; elle est aussi un facteur de risque «modifiable». Plusieurs classes thérapeutiques chronotropes négatives ont démontré des bénéfices en termes de morbidité et mortalité. Néanmoins, il existe une différence majeure entre la fréquence cardiaque recommandée et celle de la vie de tous les jours. En effet, même si la proportion de patients insuffisants cardiaques sous bêta-bloquants est satisfaisante, le contrôle de la fréquence cardiaque demeure souvent insuffisant. L'objectif de cet article est de mettre en lumière le rôle délétère d'une fréquence cardiaque élevée au repos chez les insuffisants cardiaques souffrant de dysfonction systolique, afin de surmonter l'inertie thérapeutique et d'améliorer le devenir de ces patients.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque - Fréquence cardiaque - Cibles thérapeutiques - Télémédecine*

INCREASED HEART RATE AS A RISK FACTOR AND TREATMENT TARGET IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

SUMMARY : Numerous epidemiological studies have shown that a high resting heart rate is associated with an increased cardiovascular morbidity and mortality, particularly in heart failure. The resting heart rate is not only a risk marker in heart failure, but it is also a risk factor, i.e., modifying heart rate also modifies the risk. Chronotropic drugs have shown benefits in terms of morbidity and mortality. Nevertheless, there is a major difference between the recommended heart rate and the patients' everyday life heart rate. Indeed, even if the proportion of heart failure patients on beta-blockers is satisfactory, the number of patients with an optimal heart rate remains insufficient. The aim of this article is to examine the deleterious effect of an elevated resting heart rate in heart failure with systolic dysfunction, in order to overcome the therapeutic inertia and to improve the outcome in this patient group.

KEYWORDS : *Heart failure - Heart rate - Therapeutic targets - Telemedicine*

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque se définit comme un état au cours duquel le cœur est devenu incapable d'assurer un débit suffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes et faire face au retour veineux (1). L'évolution naturelle de l'affection est grevée d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables, s'accompagnant d'hospitalisations répétées. En Belgique, selon les chiffres de l'INAMI en 2013, on compte 225.000 patients souffrant de cette affection, avec 15.650 nouveaux cas chaque année. Cela représente un coût très élevé en termes de dépense de santé publique.

Une fréquence cardiaque élevée est un facteur pronostique important dans l'insuffisance cardiaque chronique associée à une dysfonction systolique; ceci concerne, notamment, un risque accru de réhospitalisations et de décès à un an (2). Plusieurs classes thérapeutiques chronotropes négatives ont montré des bénéfices en termes de morbi-mortalité. Néanmoins, il existe une différence majeure entre la fréquence cardiaque recommandée et celle de la vie de tous les jours (3).

L'objectif de cet article est de mettre en lumière le rôle délétère d'une fréquence cardiaque élevée au repos, chez les patients insuffisants cardiaques avec dysfonction ventriculaire gauche systolique, afin de surmonter l'inertie thérapeutique et d'améliorer leur pronostic.

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET FRÉQUENCE CARDIAQUE ÉLEVÉE : CONSÉQUENCES POUR LE PATIENT ET LA SOCIÉTÉ

De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'une fréquence cardiaque de repos supérieure à 75 battements par minute est associée à une majoration de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Cette corrélation a été observée dans la population générale (4), chez le patient hypertendu (5), en cas de cardiopathie ischémique (6) ou encore dans l'insuffisance cardiaque (Tableau I). Chez les patients insuffisants cardiaques ayant été hospitalisés pour décompensation cardiaque, les données de l'étude de Laskey et coll. montrent une corrélation positive entre, d'une part, la fréquence cardiaque au repos à la sortie d'hospitalisation et, d'autre part, le risque de mortalité toute cause. Cette corrélation est présente à court et à long termes chez le patient en rythme sinusal ou en fibrillation auriculaire, et quelles que soient l'étiologie de la cardiopathie et la valeur de la fraction d'éjection (7) (Tableau II).

La fréquence cardiaque de repos n'est pas seulement un marqueur de risque accru. C'est

(1) Assistant, (2) Chef de clinique, Service de Cardiologie, (3) Professeur, Service de Cardiologie, (4) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. SÉLECTION D'ÉTUDES ÉVALUANT LES CONSÉQUENCES D'UNE FRÉQUENCE CARDIAQUE DE REPOS ÉLEVÉE CHEZ LES INSUFFISANTS CARDIAQUES

Études / Auteurs	Année	Populations étudiées et design de l'étude	Événements cliniques étudiés	Résultats et ordre de grandeur
Lechat et coll. (27) N = 2.184 Suivi : 24 mois	2001	IC chronique	Mortalité Admission pour DC	↑ de 1,5 % par ↑ de 1 bpm ↑ de 1,8 % par ↑ de 1 bpm
BEAUTIFUL (35) N = 5.438 Suivi : 18 mois	2008	Cardiopathie ischémique ET IC systolique (FEVG < 40 %) ET RSR ET FC > 60 bpm	Mortalité CV Admission pour IC	↑ de 8 % par ↑ de 5 bpm ↑ de 16 % par ↑ de 5 bpm
Kapoor et coll. (14) N = 685 Suivi : 12 mois	2010	IC chronique ET FEVG > 50 % ET RSR	Mortalité comparée à une FC < 60 bpm	↑ de 47 % pour une FC entre 70 et 90 bpm
DIAMOND (36) N = 1.510 Suivi : 10 ans	2010	IC chronique ET FEVG < 35 % ET admis pour SCA OU admis pour DC	Mortalité	↑ de 14 % par ↑ de 10 bpm ↑ de 10 % par ↑ de 10 bpm
SHIFT (17) N = 6.505 Suivi : 23 mois	2010	IC chronique symptomatique ET FE ≤ 35 % ET RSR ET FC > 70 bpm	Critère composite (Mortalité CV ou Hospitalisation pour IC)	↑ de 16 % par ↑ de 5 bpm
CHARM (15) N = 7.597 Suivi : 38 mois	2012	IC chronique ET FEVG > 40 % IC chronique ET FEVG < 40 %	Critère composite (Mortalité CV ou Hospitalisation pour IC)	↑ de 6 % par ↑ de 10 bpm ↑ de 7 % par ↑ de 10 bpm
EVEREST (37) N = 1.947 Suivi : 10 mois	2013	Hospitalisés pour DC ET FEVG ≤ 40 % ET RSR ET FC > 70 bpm	Mortalité à 7 jours Mortalité à 28 jours	↑ de 13 % par ↑ de 5 bpm ↑ de 12 % par ↑ de 5 bpm
EFFECT-HF (2) N = 9.047	2013	Hospitalisés pour DC ET FE préservée ou réduite	Mortalité à 30 jours Mortalité à 1 an	↑ de 56 % si FC > 90 bpm ↑ de 41 % si FC > 90 bpm
AHA GWTH (38) 145,221 admissions	2013	Hospitalisés pour DC ET > 65 ans ET en RSR ou FA	Mortalité (durant l'hospitalisation)	↑ de 21 % en RSR et ↑ 20 % en FA par ↑ de 10 bpm à l'admission
Cullington et coll. (11) N = 2.039	2014	IC chronique ET FE ≤ 50 % ET RSR	Mortalité à 1 an	↑ de 10 % par ↑ de 10 bpm chez patients en RSR
AHA GTWG-HF (7) N = 46.217	2015	Hospitalisés pour DC ET > 65 ans ET en RSR ou FA ET FE préservée ou réduite	Mortalité à 30 jours de l'hospitalisation Mortalité à 1 an de l'hospitalisation	de 30 % en RSR et ↑ de 22,8 % en FA par ↑ de 10 bpm ↑ de 18,5 % en RSR et ↑ de 8,8 % en FA par ↑ de 10 bpm
Lancellotti et coll. (39) N = 712	2015	Hospitalisés pour IC aiguë non arythmique	Mortalité (durant l'hospitalisation)	X 4 chez patients avec FC > 91 bpm à 24-36 h après l'admission

également un véritable facteur de risque cardiovasculaire pouvant être un déterminant causal, en particulier, d'insuffisance cardiaque (4, 8). C'est aussi précisément un facteur de risque «modifiable» chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'étude SHIFT («Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial») a évalué l'ivabradine *versus* placebo chez 6.505 patients insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique déjà sous traitement standard (9). Pour rappel, l'ivabradine agit sélectivement sur le nœud sino-auriculaire et diminue la fréquence cardiaque, sans affecter la contractilité myocardique et le tonus de la paroi vasculaire (10). Dans l'étude SHIFT, plus de 70 % des patients dans le groupe ivabradine ont atteint une fréquence cardiaque au repos inférieure à 70 bpm après un mois de trai-

tement. Dans ce même groupe, la réduction de la fréquence cardiaque de repos fut associée à une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire ou de réadmission pour décompensation cardiaque (17).

Le risque de mortalité en fonction de la fréquence cardiaque semble être numériquement supérieur chez les patients en rythme sinusal comparativement aux patients en fibrillation auriculaire (7, 11) (Tableau II). Il convient de rappeler que les patients avec insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire sont plus à risque de décès ou de réadmission que les patients en rythme sinusal (12). Néanmoins, la plupart des patients en fibrillation auriculaire ont une fréquence cardiaque élevée, ce qui suggère un bénéfice réel du contrôle de la fréquence cardiaque (13).

TABLEAU II. RISQUE DE MORTALITÉ À LA SORTIE D'HOSPITALISATION POUR DÉCOMPENSATION CARDIAQUE PAR AUGMENTATION DE 10 BPM (7)

	Rythme sinusal régulier N = 26.197 patients	Fibrillation auriculaire N = 20.197 patients
A court terme (à 30 jours)	+ 30 % (p-Value < 0,0001)	+ 22,8 % (p-Value < 0,0001)
A long terme (à 1 an)	+ 18,5 % (p-Value < 0,0001)	+ 8,8 % (p-Value < 0,0001)

Une fréquence cardiaque élevée est également un marqueur de risque accru chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (14, 15); ils représentent la moitié des patients avec une insuffisance cardiaque (16). Pour illustration, dans l'analyse *post hoc* du programme des études CHARM («Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity»), un incrément de 10 battements par minute (bpm) de la fréquence cardiaque dans ce groupe de patients est associé à une majoration de 6 % du risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour décompensation cardiaque (15) (Tableau I).

Une analyse détaillée de la fréquence cardiaque dans le groupe placebo de l'étude SHIFT a montré que, à partir d'une fréquence cardiaque au repos de 70 bpm, et par incrément de 5 bpm, on observe un risque accru de décès de causes cardiovasculaires ou d'admissions pour décompensation cardiaque de 16 % (17). Cependant, alors que le risque de réadmissions pour décompensation cardiaque (un composant du critère principal composite) est nettement majoré à partir de 70 bpm, le seuil à partir duquel on observe une augmentation progressive de la mortalité cardiovasculaire est d'environ 75 bpm. Dans le même ordre d'idée, dans leur étude, Laskey et coll. observent une modification importante de la relation entre fréquence cardiaque à la sortie de l'hôpital et la mortalité à 1 an, à partir d'une fréquence cardiaque > 75 bpm, chez le patient hospitalisé pour décompensation cardiaque (7). On considère donc actuellement que la cible à atteindre est une fréquence cardiaque inférieure à 75 bpm.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES : RELATION DE COUPLAGE FORCE-FRÉQUENCE

La force de contraction musculaire myocardique est le résultat d'un couplage entre l'excitation et la contraction. Pour rappel, ce couplage est influencé par trois mécanismes :

la longueur du sarcomère, la stimulation adrénergique et la fréquence cardiaque. Ces trois facteurs sont altérés dans l'insuffisance cardiaque. En effet, la distension sarcomérique se situe sur le mauvais versant de la pente de Frank-Starling. On observe une dérégulation des récepteurs bêta-adrénergiques. Enfin, on constate une absence de majoration, voire une régression, de l'inotropisme lors de l'élévation de la fréquence cardiaque.

Le rôle du calcium est crucial dans ce couplage. L'onde de dépolarisation entraîne une augmentation de la conductance membranaire du calcium. Cela engendre une entrée de Ca^{2+} dans la cellule en diastole, puis une libération de Ca^{2+} des zones intracellulaires de stockage (réticulums sarcoplasmiques et mitochondries).

Dans l'insuffisance cardiaque, on remarque une diminution de ces transporteurs membranaires de calcium. Dès lors, pour une même force de contraction, il faudra un temps de diastole allongé, permettant d'avoir une concentration suffisante en calcium nécessaire à la contraction (18). Lorsque la fréquence cardiaque augmente, le temps de diastole diminue et l'on constate, en cas d'insuffisance cardiaque, une perte de la force isométrique (19), une altération des fonctions systolique et diastolique (20) et, de manière associée, une diminution de l'index cardiaque et de la fraction d'éjection ventriculaire (21).

THERAPEUTIQUES CHRONOTROPES

LES BÊTA-BLOQUANTS

L'usage de certains bêta-bloquants est recommandé, en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, chez tous les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 40\%$, il permet de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mort prématurée (22).

Si la preuve d'un bénéfice certain des bêta-bloquants chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche a été apportée dans plusieurs grandes études prospectives, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, le mécanisme d'action par lequel s'exerce ce bénéfice est controversé.

Communément, les bêta-bloquants freinent les effets délétères de l'hyperactivation endogènes des récepteurs adrénergiques que l'on retrouve, notamment, au niveau des cellules pacemakers du nœud sinusal (effet chronotrope négatif) et du nœud auriculo-ventriculaire (effet

dromotrope négatif) (23). Dans l'insuffisance cardiaque, une partie du bénéfice est liée à l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque. En effet, dans une récente méta-analyse, portant sur 19.209 patients et évaluant l'impact en termes de survie des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, le risque de mortalité était significativement influencé par l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque sous bêta-bloquant, indépendamment de la dose administrée (24). Des données similaires ont été retrouvées dans d'autres analyses secondaires des données de CIBIS («Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study») (25), COMET («Carvedilol Or Metoprolol European Trial») (26), CIBIS II (27), ou encore, dans une méta-analyse de Flannery et coll. (28).

S'il est certain qu'une part du bénéfice des bêta-bloquants est lié à une réduction de la fréquence cardiaque, d'autres mécanismes tels que l'effet anti-arythmique, contribuent également à ce bénéfice.

L'IVABRADINE (PROCORALAN®)

L'ivabradine est le premier agent chronotrope négatif «pur». Elle réduit la fréquence cardiaque en inhibant de manière sélective le courant au travers des canaux f («funny»), situés au niveau des cellules du nœud sinusal (29). Ce courant I_f est le principal déterminant de la pente de dépolarisation diastolique lente spontanée, laquelle conditionne l'intervalle temps entre deux potentiels d'action successifs. Contrairement aux bêta-bloquants, les effets cardiaques de l'ivabradine sont spécifiques du nœud sinusal, sans action sur la conduction intra-cardiaque, la contractilité myocardique ou la repolarisation ventriculaire. Initialement, l'efficacité de l'ivabradine a été évaluée dans un vaste programme comprenant plus de 10.000 patients coronariens et porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche, avec des résultats mitigés (30). Par la suite, les résultats de l'étude SHIFT ont été présentés lors du Congrès de la Société Européenne de Cardiologie en même temps que leur publication dans le *Lancet* du 29 août 2010. L'étude SHIFT a montré qu'un traitement par ivabradine, associé au traitement usuel de l'insuffisance cardiaque systolique chronique stable symptomatique, chez des patients en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm et une FEVG ≤ 35 %, permet de diminuer significativement, de 18 %, l'incidence des décès cardiovasculaires ou des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (critère principal composite) et de diminuer de 26 %

le risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (9).

L'intégration de l'ivabradine aux recommandations thérapeutiques de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) dans l'insuffisance cardiaque intervient dans cette indication moins de deux ans après la première présentation de l'étude SHIFT. Selon ces recommandations européennes de 2016, l'utilisation de l'ivabradine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque devrait être envisagée (niveau de classe IIa) pour diminuer le risque d'hospitalisation chez les patients en rythme sinusal avec une FEVG altérée (< 35 %) et une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm malgré un traitement comprenant un bêta-bloquant à la dose recommandée (ou maximale tolérée), un IEC et de la spironolactone.

En Belgique, le remboursement dans l'insuffisance cardiaque fixe un seuil de fréquence cardiaque ≥ 75 bpm. Ce seuil, plus élevé que dans les recommandations de l'ESC, s'explique, en partie, par le fait que dans une seconde analyse de l'étude SHIFT sur le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm, une réduction plus importante, de 24 %, a été observée sur le critère principal composite et sur les autres critères secondaires, incluant la mortalité toute cause et la mortalité cardio-vasculaire (17).

LA DIGOXINE

La digoxine peut être utilisée dans l'insuffisance cardiaque symptomatique chez le patient en rythme sinusal ou en fibrillation auriculaire, bien que d'autres traitements soient préférés en première intention. Elle agit en bloquant l'action de la pompe Na/K ATPase située sur la membrane cellulaire des cardiomyocytes. Il en résulte une majoration de la concentration calcique intra-cytoplasmique lors de la systole et, par conséquence, un effet inotrope positif (31). En outre, la digoxine réduit la fréquence cardiaque en stimulant le noyau central vagal et en réduisant l'activité du système nerveux sympathique (32).

Chez les patients en rythme sinusal et selon les recommandations européennes (ESC) de 2016, la digoxine peut être considérée, pour réduire le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, chez les patients avec une FEVG ≤ 45 %, sous IEC et spironolactone, et chez qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés (niveau de classe IIb). Cependant, la possibilité de l'utilisation de la digoxine chez les patients en rythme sinusal est probablement dépassée par l'utilisation de

l'ivabradine si la fréquence cardiaque est ≥ 75 bpm. Pour rappel, l'ivabradine a montré une régression de la mortalité dans l'étude SHIFT, contrairement à la digoxine dans l'étude DIG («Digitalis Investigation Group») (33).

En cas de fibrillation auriculaire consacrée et d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, l'utilisation de la digoxine est recommandée en seconde intention, en plus d'un bêta-bloquant pour contrôler la fréquence ventriculaire chez un patient avec une réponse ventriculaire insuffisante sous bêta-bloquant seul (niveau de classe Ib). En effet, la combinaison digoxine plus bêta-bloquant est plus efficace qu'un bêta-bloquant seul (13).

INERTIE THÉRAPEUTIQUE DANS LE CONTRÔLE DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

Le registre européen (ESC-HF Pilot) montre une image claire de l'adhérence aux traitements recommandés, et des doses utilisées. Comme attendu, le taux de patients sous IEC et bêta-bloquant est satisfaisant. Cependant le nombre de patients traités aux doses recommandées est sub-optimal (50 % pour les IEC et 30 % pour les bêta-bloquants). Le traitement est généralement instauré en cours d'hospitalisation, en période aiguë, et n'est pas modifié par la suite. Au contraire, il est diminué, voire arrêté, suite à l'apparition d'effets indésirables attribués à tort aux nouveaux médicaments. Ceci met en évidence l'intérêt d'un suivi rapproché et multidisciplinaire par le cardiologue, le médecin traitant, et toute l'équipe paramédicale de l'insuffisance cardiaque, permettant d'optimiser la prise en charge et de poursuivre le traitement initié, avec une titration appropriée.

Pour rappel, l'approche multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque fait partie des recommandations depuis 2005 (34). Elle repose sur une équipe paramédicale (kinésithérapeutes, diététicien(ne)s, psychologues, assistant(e)s socia(ux)les...) et médicale (cardiologue, médecin traitant). L'objectif principal est de fournir un système de soins continus afin de veiller à une prise en charge optimale, dès le début de la maladie, le plus souvent par des moyens simples comme le rappel de la restriction hydrosodée, la surveillance du poids, ou le contrôle de la fréquence cardiaque. La clé du succès de ce programme est la coordination des soins dans le temps et par les différents services au sein du système de soins. Dans ce type d'approche, un suivi rapproché au domicile via les télécommunications, après une hospitalisation récente pour décompensation cardiaque, a toute sa place.

Il pourrait s'agir d'un outil d'intérêt pratique permettant, d'une part, un suivi éducatif, améliorant l'observance des traitements et, d'autre part, une optimisation rapide des traitements et posologies dès les premiers signes de décompensation.

EN CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque est une maladie de plus en plus fréquente au sein de notre population, grevée d'une morbi-mortalité majeure. Il est démontré que l'optimisation de la fréquence cardiaque permet de réduire drastiquement le risque d'hospitalisation ainsi que la mortalité associée à cette maladie. Associée aux bêta-bloquants, l'ivabradine a désormais toute sa place dans la prise en charge des patients en rythme sinusal pour atteindre la fréquence cardiaque cible recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ponikowski P, Voors A, Anker D, et al.— ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Eur J Heart Fail*, 2016, **18**, 891-975.
2. Habal MV, Liu PP, Austin PC, et al.— Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2014, **7**, 12-20.
3. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al.— The Euro-Heart failure survey programme : a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2 : treatment. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 464-74.
4. Ho J, Larson M, Ghorbani A, et al.— Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*, 2014. [Epub ahead of print].
5. Palatini P, Benetos A, Julius S.— Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension : implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs*, 2006, **66**, 133-144.
6. 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**, 967-974.
7. Laskey K, Alomari I, Cox M et al.— Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization. *J Am Heart Assoc*, 2015. [Epub ahead of print].
8. Opdahl A, Venkatesh BA, Fernandes VRS, et al.— Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure : MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**, 1182-1189.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.— Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, **376**, 875-885.
10. DiFrancesco D.— The contribution of the «pacemaker» current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol*, 1991, **34**, 23-40.

11. Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al.— Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation ? *JACC Heart Fail*, 2014, **2**, 213-220.
12. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, et al.— Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Am Heart J*, 2014, **167**, 369-375.
13. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al.— Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42**, 1944-1951.
14. Kapoor JR, Heidenreich PA. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail*, 2010, **16**, 806-811.
15. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, et al.— Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2012, **59**, 1785-1795.
16. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al.— Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 251-259.
17. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al.— Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT) : the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, **376**, 886-894.
18. Tomaselli GF, Marban E.— Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*, 1999, **42**, 270-283.
19. Mulieri A, Hasenfuss G, Leavitt B, et al.— Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation*, 1992, **85**, 1743-1750.
20. Hasenfuss G, Schillinger W, Lehnart SE, et al.— Relationship between Na⁺-Ca²⁺-exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation*, 1999, **99**, 641-648.
21. Hasenfuss G, Holubarsch H, Hermann P, et al.— Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1994, **15**, 164-170.
22. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD et al.— The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2012, **33**, 1787-1847.
23. Bristow MR.— Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 2000, **101**, 558-569.
24. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al.— Meta-analysis : beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*, 2009, **150**, 784-794.
25. Lechat P, Escolano S, Golmard JL et al.— Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 1997, **96**, 2197-2205.
26. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al.— Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure : results from the COMET trial. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 2259-2268.
27. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet et al.— Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*, 2001, **103**, 1428-1433.
28. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al.— Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*, 2008, **101**, 865-869.
29. DiFrancesco D, Borer JS.— The funny current : cellular basis for the control of heart rate. *Drugs*, 2007, **67**, 15-24.
30. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.— Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, **372**, 807-816.
31. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS.— Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*, 2006, **113**, 2556-2564.
32. Wang W, Chen JS, Zucker IH.— Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*, 1990, **81**, 1959-1966.
33. The Digitalis Investigation Group.— The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 525-553.
34. Stromberg A.— The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005, **7**, 363-369.
35. Fox K, Steg PG, Tendera M, et al.— Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, **372**, 817- 821.
36. Fosbøl EL, Seibaek M, Brendorp B, et al.— Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure or myocardial infarction : the DIAMOND study. *Int J Cardiol*, 2010, **140**, 279-286.
37. Zannad F, Konstam MA, Chioncel O et al.— The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. *JACC Heart Fail*, 2013, **1**, 488-496.
38. Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al.— Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Am Heart J*, 2013, **165**, 567-574.
39. Lancellotti P, Ancion A, Magne J et al.— Elevated heart rate at 24-36 h after admission and in-hospital mortality in acute in non-arrhythmic heart failure. *Int J Cardiol*, 2015, **182**, 426-430.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. Luc Piérard, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : lpierard@chu.ulg.ac.be