

OPG/RANKL Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose

Pierre Marie, Philippe Halbout

► Le RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) et son antagoniste naturel, l'ostéoprotégérine (OPG), protéines exprimées par les ostéoblastes et leurs précurseurs, agissent comme des médiateurs physiologiques essentiels de la différenciation et de la fonction des ostéoclastes. Une diminution du rapport OPG/RANKL induit une augmentation de la résorption de l'os dans de nombreuses pathologies osseuses, dont l'ostéoporose post-ménopausique. En se fondant sur ces données, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées afin de normaliser le système OPG/RANKL, ce qui permet de rééquilibrer le métabolisme osseux et de prévenir la perte osseuse dans l'ostéoporose. ◀

Rôle essentiel d'OPG/RANKL dans le contrôle du remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus physiologique qui assure le renouvellement de la matrice osseuse, et le maintien de la quantité et de la qualité du tissu osseux. Ce processus débute par une phase de résorption, caractérisée par la différenciation de cellules mononucléées et leur fusion en ostéoclastes matures qui adhèrent à la matrice osseuse et creusent une lacune de résorption [1]. À la fin de cette phase de résorption, l'ostéoclaste meurt par apoptose et après une phase d'inversion, des pré-ostéoblastes se différencient et synthétisent une nouvelle matrice osseuse qui se minéralise progressivement au niveau de la lacune de résorption. Ce mécanisme physiologique permet le remplacement progressif du tissu osseux par un nouvel os dont les propriétés mécaniques sont optimales (Figure 1).

Les cellules osseuses impliquées dans le remodelage osseux sont étroitement régulées par de nombreux facteurs hormonaux et locaux [2]. Ces facteurs agissent en régulant la différenciation, l'activité et la durée de vie des cellules osseuses. Plusieurs travaux expérimentaux ont démontré le rôle essentiel d'une molécule, le RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*), protéine membre de la famille du TNF, dans l'ostéoclastogénèse [3-



6]. Cette protéine transmembranaire est exprimée, sous forme clivable, par les ostéoblastes et leurs précurseurs. La liaison de RANKL à son récepteur

RANK exprimé par les ostéoclastes et leurs précurseurs active de multiples voies de signalisation [5] conduisant à l'augmentation de l'activité du facteur de transcription NF- κ B (*nuclear factor- κ B ligand*), puis à l'expression de gènes impliqués dans la différenciation, l'activité et la survie de l'ostéoclaste [7]. L'ostéoprotégérine (OPG) est une molécule soluble produite par les ostéoblastes et les cellules stromales, qui se lie au RANKL et antagonise sa liaison à RANK. La liaison OPG/RANKL inhibe ainsi la différenciation ostéoclastique ainsi que l'activité et la survie des ostéoclastes (Figure 2). Cette modulation peut varier en fonction du stade de différenciation des ostéoblastes. Ainsi, les taux d'OPG diminuent alors que ceux de RANKL augmentent avec la différenciation des ostéoblastes [8]. L'ostéoblaste joue ainsi un rôle essentiel dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse et du remodelage osseux en modulant l'équilibre OPG/RANKL (Figure 2).

Plusieurs hormones et facteurs locaux agissent sur le remodelage osseux en modulant l'expression d'OPG et de RANKL [4]. Ainsi, l'expression d'OPG est diminuée *in vitro* par la prostaglandine E_2 (PGE_2), les glucocorticoïdes et la parathormone (PTH) mais est augmentée par les œstrogènes et plusieurs cytokines (IL-1, IL-4, IL-13, IL-18, TNF α , TGF β). Par ailleurs, l'expression de RANKL par les ostéoblastes ou les cellules stromales est augmentée *in vitro* par les activateurs de l'ostéoclastogénèse tels que

P. Marie : Directeur de recherche au CNRS, Inserm U606 et Université Paris 7, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France. pierre.marie@larib.Inserm.fr

P. Halbout : Division Thérapeutique de Rhumatologie, Institut de Recherches Internationales Servier, 6, place des Pléiades, 92415 Courbevoie Cedex, France. philippe.halbout@fr.netgrs.com



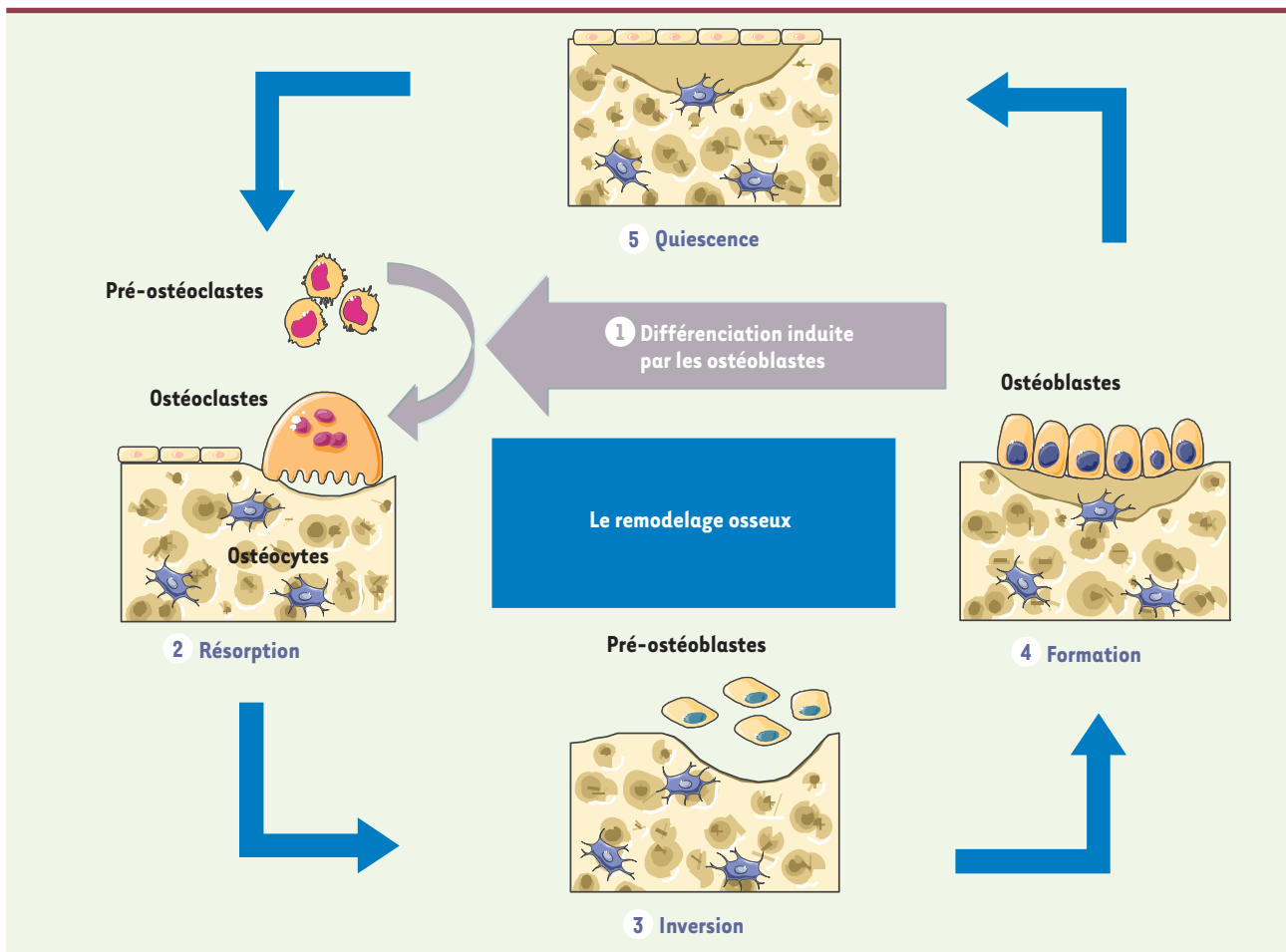


Figure 1. Le processus de remodelage osseux. Le cycle de remodelage osseux débute par une phase de résorption caractérisée par la différenciation de cellules mononucléées et leur fusion en ostéoclastes matures qui creusent une lacune de résorption. Après cette phase de résorption, les pré-ostéoblastes se différencient en ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice osseuse à la fin de la période de formation, ce qui permet de renouveler la structure osseuse et de préserver les propriétés mécaniques de l'os.

le 1,25(OH)₂ vitamine D, les glucocorticoïdes, la PTH, la PGE₂, plusieurs interleukines (IL-1, IL-11, IL-13, IL-17) et le TNF α . En revanche, les œstrogènes, l'IL-4, le 17 β œstradiol et le TGF β diminuent l'expression de RANKL et l'ostéoclastogénèse [7]. La voie de signalisation Wnt/ β -caténine, si importante dans le contrôle des ostéoblastes et de la formation osseuse, contrôle aussi le système OPG/RANKL et donc la différenciation ostéoclastique [9, 10]. Toutes ces molécules physiologiques régulent ainsi l'ostéoclastogénèse et le remodelage osseux en modulant le système OPG/RANKL *in vitro* (Figure 3).

L'importance du couple OPG/RANKL dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse a été également démontrée *in vivo*. Plusieurs travaux expérimentaux ont en effet montré que l'inactivation de RANKL (ou de RANK) et la sur-expression d'OPG inhibent la résorption osseuse et induisent par suite une augmentation de la masse osseuse chez la souris. Au contraire, l'inactivation de l'OPG induit une perte osseuse importante chez la souris [11, 12]. Ainsi, le maintien de la masse osseuse est étroitement dépendant de la régulation du système OPG/RANKL par l'ostéoblaste : tout déséquilibre entre ces deux molécules induit des

anomalies du métabolisme osseux avec une répercussion importante sur la masse osseuse. Chez l'homme, la plupart des pathologies osseuses caractérisées par une ostéolyse est associée à une anomalie de la production d'OPG ou de RANKL [13]. Une augmentation du rapport OPG/RANKL a ainsi été impliquée dans la pathogénie de nombreuses pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdisme, les métastases osseuses lytiques et l'hypercalcémie maligne, entre autres pathologies [13]. Ces données ont révélé le rôle essentiel du couple OPG/RANKL dans la pathogénie des maladies ostéo-articulaires à caractère lytique.

Implication de OPG/RANKL dans l'ostéoporose

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et de la qualité osseuse, aboutissant à une

fragilisation du tissu osseux et à une augmentation du risque fracturaire [14]. Les mécanismes impliqués dans la perte osseuse avec l'âge et la ménopause sont maintenant mieux connus. La capacité de remplacement de la matrice osseuse par les ostéoblastes diminue avec l'âge, ce qui induit un déficit de dépôt de matrice et un amincissement des travées osseuses. La déficience en œstrogènes à la ménopause induit une accélération rapide et importante du remodelage osseux : le nombre de sites de résorption augmente, ce qui amplifie le déficit entre résorption et formation osseuses, et induit une perte de connexion intertrabéculaire, avec pour conséquence une diminution de la résistance mécanique et une augmentation du risque de fractures. À cet effet, au niveau de l'os trabéculaire, s'ajoute également un amincissement de l'os cortical par résorption endostée qui contribue à diminuer la résistance mécanique de l'os [15].

Plusieurs mécanismes moléculaires, tels que l'augmentation de la production locale de cytokines [16] ont été impliqués dans l'accélération du remodelage osseux et de la perte osseuse en cas de carence œstrogénique. Un déséquilibre du système OPG/RANKL pourrait également jouer un rôle important dans l'augmentation du remo-

delage osseux dans l'ostéoporose post-ménopausique. *In vivo*, l'ovariectomie chez la souris augmente les taux circulants de RANKL [17]. De façon intéressante, il a été observé que les taux de RANKL produits par les cellules stromales sont plus élevés chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes en pré-ménopause ou ménopausées recevant un traitement hormonal substitutif [18]. Enfin, l'expression de RANKL est inversement corrélée avec les taux d'œstrogènes circulants et positivement corrélée avec les marqueurs de résorption osseuse dans l'ostéoporose [18]. Enfin, l'augmentation de l'expression de RANKL semble être impliquée dans l'augmentation de la résorption osseuse chez la femme au moment de la ménopause [18]. Ces observations mettent en évidence le rôle essentiel du déséquilibre entre OPG et RANKL dans l'augmentation de la résorption osseuse consécutive à la déficience en œstrogènes chez la femme ménopausée. Cette implication du couple OPG/RANKL dans la pathogénie de l'ostéoporose post-ménopausique suggère que l'on pourrait développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à rééquilibrer le système OPG/RANKL [19].

OPG/RANKL : une nouvelle cible thérapeutique dans l'ostéoporose

Étant donné l'augmentation du remodelage osseux à la ménopause et ses conséquences néfastes sur la structure de l'os, certaines stratégies

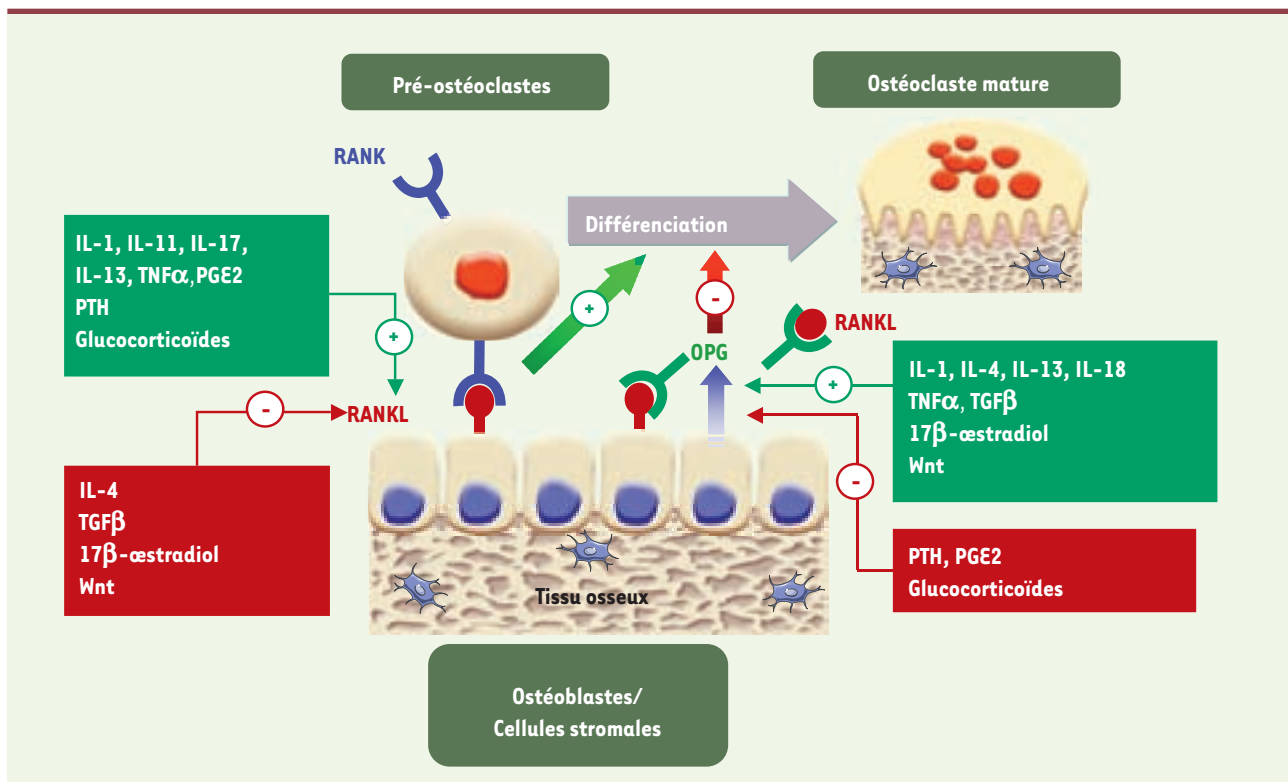


Figure 2. Contrôle du remodelage osseux par le système OPG/RANKL. La liaison de RANKL à son récepteur RANK sur les précurseurs des ostéoclastes induit la différenciation ostéoclastique et la survie des ostéoclastes. L'OPG produite par les ostéoblastes se lie au RANKL, antagonise sa liaison à RANK et inhibe l'ostéoclastogénèse. Les hormones et facteurs régulateurs du remodelage osseux agissent en contrôlant positivement ou négativement la production d'OPG et de RANKL par les ostéoblastes.

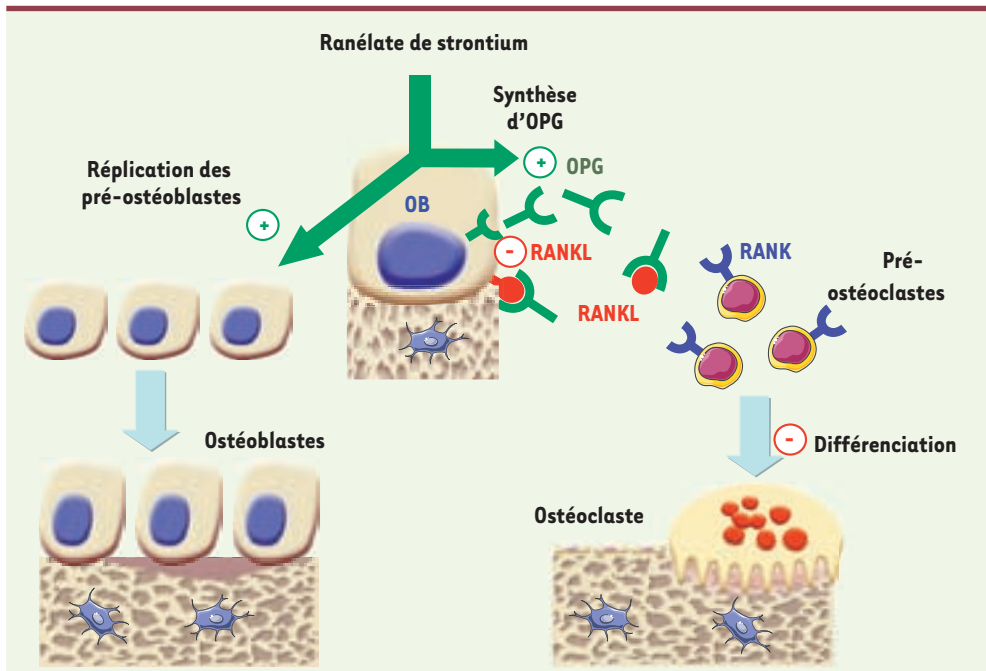


Figure 3. Nouvelle stratégie anti-ostéoporotique ciblant le système OPG/RANKL. Le ranélate de strontium augmente l'expression d'OPG et diminue celle de RANKL, et, par ailleurs, stimule la réplication des ostéoblastes. Cette stratégie vise à rééquilibrer le rapport OPG/RANKL et le métabolisme osseux et à prévenir la perte osseuse dans l'ostéoporose.

thérapeutiques (traitement hormonal substitutif, SERM [modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes], bisphosphonates) utilisées pour cibler l'ostéoclaste et la résorption osseuse ont des effets anti-ostéoporotiques reconnus [16, 20]. L'effet anti-résorbant des œstrogènes pourrait résulter en partie de la modulation de l'équilibre OPG/RANKL puisque le 17β -œstradiol favorise la production d'OPG et diminue celle de RANKL *in vitro* [21]. En revanche, l'implication du système OPG/RANKL dans l'inhibition du remodelage osseux induit par les bisphosphonates est plus controversée [22]. Une autre stratégie thérapeutique consiste à promouvoir la formation osseuse. Ainsi, un traitement intermittent par la PTH a un effet anti-fracturaire important grâce à son effet anabolique [20]. L'effet anabolique osseux de la PTH n'est pas lié à un rééquilibrage du système OPG/RANKL. En effet, la PTH induit une diminution de l'expression de l'OPG et une augmentation de l'expression de RANKL *in vitro*, ce qui est par ailleurs compatible avec son effet catabolique [23].

La découverte de l'importance du couple OPG/RANKL dans la résorption osseuse normale et pathologique a conduit à développer de nouvelles thérapies ciblant directement le système RANK/RANKL. D'un point de vue théorique, les effets du RANKL pourraient être inhibés par l'OPG, par le RANK soluble, ou par des anticorps anti-RANK ou anti-RANKL [4] (Figure 3). Ce concept a été validé dans plusieurs modèles expérimentaux. Ainsi, l'administration d'OPG permet d'inhiber la différenciation, la fonction et la survie des ostéoclastes et donc la résorption osseuse, permettant d'améliorer la résistance osseuse chez la rate ovariectomisée, un modèle établi de perte osseuse par déficience œstrogénique [24]. Par ailleurs, l'administration d'OPG chez des femmes ostéoporotiques ménopausées induit

bien une diminution de la résorption osseuse, évaluée par les marqueurs biochimiques [25]. Ceci a permis de valider le concept selon lequel le rééquilibrage OPG/RANKL a un effet bénéfique sur le remodelage osseux. L'utilisation d'anti-RANKL semble cependant plus prometteuse par ses effets plus spécifiques sur l'inhibition de RANKL [4]. Une étude clinique récente chez des femmes ménopausées avec densité minérale osseuse basse a ainsi montré qu'un anticorps anti-RANKL (Denosumab, AMG162) inhibe la résorption osseuse évaluée par les marqueurs biochimiques, et induit une augmentation de la masse osseuse (BMD, densité minérale osseuse) par rapport au groupe témoin [26].

Cette étude a montré que l'on peut durablement réduire le remodelage osseux en neutralisant RANKL, ce qui peut à terme conduire à une nouvelle stratégie prometteuse dans le traitement de l'ostéoporose. Compte tenu du fait que RANKL joue également un rôle important dans la différenciation des lymphocytes B et T [4], il reste à démontrer l'absence d'effets non spécifiques de cet anticorps.

Un nouveau traitement anti-ostéoporotique, le ranélate de strontium, agit en rééquilibrant le système OPG/RANKL. Plusieurs travaux de notre laboratoire, confirmés par d'autres équipes internationales, ont montré que le ranélate de strontium stimule la réplication des ostéoblastes et leur différenciation, tout en diminuant la résorption osseuse [27]. Ce double effet conduit à réduire l'incidence des fractures chez les femmes ostéoporotiques [28, 29]. Des travaux récents ont montré que le ranélate de strontium agit sur l'ostéoclastogénèse en modulant favorablement l'équilibre OPG/RANKL. Ainsi, il a été démontré que cette molécule augmente l'expression d'OPG et réduit l'expression de RANKL par des ostéoblastes humains en culture [30] (Figure 3). Ce nouveau traitement pourrait donc augmenter la réplication des ostéoblastes tout en diminuant leur capacité à promouvoir l'ostéoclastogénèse en rétablissant l'équilibre OPG/RANKL (Figure 3). Ainsi, cette molécule cible l'ostéoblaste par ses effets favorables sur la réplication cellulaire et la synthèse matricielle,



et en rééquilibrant la production d'OPG et de RANKL. Les mécanismes mis en jeu dans la modulation de l'expression de ces molécules dans l'ostéoblaste ne sont pas encore connus, mais pourraient faire intervenir le *calcium-sensing receptor* qui est sensible au strontium [27].

Conclusion

Les données expérimentales et cliniques récentes ont permis de montrer que le système OPG/RANKL joue un rôle essentiel dans le contrôle du métabolisme osseux normal et pathologique, mettant ainsi en lumière le rôle central de l'ostéoblaste dans la régulation de la formation et de la résorption osseuses. En particulier, l'augmentation du remodelage osseux dans l'ostéoporose post-ménopausique est associée à un déséquilibre du rapport OPG/RANKL. Plusieurs stratégies thérapeutiques visant à rééquilibrer le rapport OPG/RANKL dans l'ostéoporose ont été développées. La normalisation du rapport OPG/RANKL par ces interventions thérapeutiques a conduit à restaurer le niveau de remodelage osseux et à freiner la perte osseuse dans l'ostéoporose. Ces données suggèrent que l'utilisation de molécules ciblant le système OPG/RANKL pourrait avoir des applications cliniques importantes dans le traitement de nombreuses maladies osseuses caractérisées par une perte osseuse induite par une augmentation du remodelage osseux. ♦

SUMMARY

OPG/RANKL :

role and therapeutic target in osteoporosis

Given the increasing risk of fractures with aging in western countries, there is a need for the development of safe and efficient anti-osteoporotic drugs for the prevention and treatment of osteoporosis. Recent studies have provided evidence for an essential role of RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) and its decoy receptor osteoprotegerin in the control of osteoclast differentiation and survival. Post-menopausal osteoporosis results from an imbalance between resorption and formation associated with decreased OPG/RANKL. Targeting the OPG/RANKL system may therefore have a beneficial impact in osteoporosis. Accordingly, the development of novel strategies targeting OPG/RANKL using anti-RANKL or therapeutic intervention proved to be efficient to reduce bone resorption and to prevent bone loss in postmenopausal osteoporosis. This opens the way for novel therapeutic strategies for correcting bone metabolism in various pathologic disorders characterized by increased bone remodelling and bone loss. ♦

RÉFÉRENCES

1. Marie PJ. Différenciation, fonction et régulation de l'ostéoblaste. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 12 : 1252-9.
2. Marie P, Debiais F, Cohen-Solal M, de Vernejoul MC. De nouveaux facteurs contrôlent le remodelage osseux. *Rev Rhumatol* 2000 ; 67 : 260-7.
3. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999 ; 20 : 345-57.
4. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001 ; 79 : 243-53.
5. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 ; 423 : 337-42.
6. Tanaka S, Nakamura K, Takahashi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev* 2005 ; 208 : 30-49.
7. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006 ; 12 : 17-25.
8. Huang JC, Sakata T, Pfelger LL, et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 235-44.
9. Spencer GJ, Utting JC, Etheridge SL, et al. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NF κ B ligand and inhibits osteoclastogenesis *in vitro*. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 1283-96.
10. Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A, et al. Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 21162-8.
11. Kostenuik PJ, Shaloub V. Osteoprotegerin : a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001 ; 7 : 613-35.
12. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005 ; 5 : 618-25.
13. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004 ; 292 : 490-5.
14. Seeman E, Delmas P. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2250-61.
15. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005 ; 34 : 1015-30.
16. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000 ; 289 : 1508-14.
17. Nakamichi Y, Udagawa N, Kobayashi Y, et al. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF- κ B ligand derived from osteoblasts. *J Immunol* 2007 ; 178 : 192-200.
18. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1221-30.
19. Martin TJ. Current, new and emerging anti-resorptive drugs; antibody blockade of RANKL action. *BoneKey-Osteovision* 2006 ; 3 : 42-6.
20. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis : the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 177-84.
21. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 4367-70.
22. Kim YH, Kim GS, Jeong-Hwa B. Inhibitory action of bisphosphonates on bone resorption does not involve the regulation of RANKL and OPG expression. *Exp Mol Med* 2002 ; 34 : 145-51.
23. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003 ; 89 : 180-90.
24. Bolon B, Carter C, Daris M, et al. Adenoviral delivery of osteoprotegerin ameliorates bone resorption in a mouse ovariectomy model of osteoporosis. *Mol Ther* 2001 ; 3 : 197-205.
25. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 348-60.
26. McClung MR, Lewieki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 821-31.
27. Marie PJ. Strontium ranelate : a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18 : S11-5.
28. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 459-68.
29. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis : treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2816-22.
30. Brennan T, Rybchyn MS, Conigrave AD, Mason RS. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2006 ; 78 : S1-129.

TIRÉS À PART

P. Marie

Procoralan 5 mg comprimés pelliculés / Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Procoralan 5 mg : un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 63,91 mg - Procoralan 7,5 mg : un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 61,215 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Procoralan 5 mg : Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "H" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Procoralan 7,5 mg : Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "H" sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants. **Posologie et mode d'administration :** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **CTU : 2,29 €.** La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au cours des repas. Utilisation chez le sujet âgé : L'ivabradine ayant été étudiée chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. Utilisation en cas d'insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min. Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique Contre-indications). Enfants et adolescents : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant sa sécurité et son efficacité. **Contre-indications :** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 battements par minute avant le traitement. - Choc cardiogénique. - Infarctus aigu du myocarde. - Hypotension sévère (<30/50 mmHg). - Insuffisance hépatique sévère. - Maladie du sinus (- sick sinus syndrome -). - Bloc sino-auriculaire. - Insuffisance cardiaque des classes NYHA II-IV, en l'absence de données. - Patient pacemaker dépendant. - Angor instable. - Bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II). - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (néfivavir, ritonavir) ou le néfazodone (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques). - Grossesse, allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** - Mises en garde spéciales. - Arythmies cardiaques : L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachycardie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier. Utilisation chez les patients avec un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré : L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II). Utilisation chez les patients présentant une bradycardie : L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm avant le début du traitement (voir rubrique Contre-indications). Si, pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Association avec d'autres traitements antiangoreux : L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltazem n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'association de l'ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine tels que l'amlopidine n'a pas posé de problème de tolérance. L'association de l'ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. Insuffisance cardiaque chronique : L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avec un traitement approprié avant d'envisager le traitement par l'ivabradine. L'administration de l'ivabradine est contre-indiquée chez les insuffisants cardiaques des classes NYHA II-IV, en l'absence de données cliniques d'efficacité et de sécurité (voir rubrique Contre-indications). En raison du nombre limité de patients étudiés, l'administration de l'ivabradine doit se faire avec précaution en cas de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique ou d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II. Accident vasculaire cérébral (AVC) : En l'absence de données, l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. Fonction visuelle : L'ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne. À ce jour, il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique de l'ivabradine sur la rétine, mais les effets à long terme d'un traitement avec l'ivabradine au-delà de 1 an sur la fonction rétinienne ne sont pas encore connus. L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinite pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi :** - Patients hypotendus : Chez les patients avec une hypotension légère ou modérée les données disponibles sont limitées. Par conséquent, l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients avec une hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) (voir rubrique Contre-indications). Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques : Lors du rétablissement d'un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique, il n'a pas été mis en évidence de risque de bradycardie (excessive) chez les patients traités par l'ivabradine. Cependant, en raison du nombre limité de cas documentés, une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT : L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée chez les patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place. Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée : L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère : L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Excipients : Les comprimés contenant du lactose, ce médicament ne doit pas être administré chez des patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** - Interactions pharmacodynamiques. - Associations déconseillées. Médicaments allongeant l'intervalle QT : - Médicaments à visée cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT (ex : quinidine, disopyramide, bépridil, sotalol, butilide, amiodarone). - Médicaments non cardiovasculaires allongeant l'intervalle QT (ex : pimozide, zépironde, serindol, méfloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, érythromycine). L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des médicaments à visée cardiovasculaire et non cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT doit être évitée car l'allongement de l'intervalle QT peut être exacerbé par la réduction de la fréquence cardiaque. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Interactions pharmacocinétiques :** - Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4 et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome. Il a été démontré que l'ivabradine n'influence pas le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4 (qu'ils soient des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants). En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 risquent d'interagir avec l'ivabradine en influant sur son métabolisme et sa pharmacocinétique de façon cliniquement significative. Les études d'interactions médicamenteuses ont établi que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Associations contre-indiquées : L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéase du VIH (néfivavir, ritonavir) et le néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg une fois par jour) et la josamycine (1 g deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique à l'ivabradine de 7 à 8 fois. Associations déconseillées : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : des études spécifiques d'interactions chez des volontaires sains et chez des patients ont montré que l'association de l'ivabradine avec les médicaments diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltazem ou le vérapamil, entraînent un accroissement de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'Aire Sous la Courbe (ASC)) et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm. L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Associations nécessitant des précautions d'emploi : - Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : l'utilisation concomitante de l'ivabradine avec les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : fluconazole) peut être envisagée à la posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) et si la fréquence cardiaque au repos est supérieure à 60 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque. - Jus de pamplemousse : l'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine. - Inducteurs du CYP3A4 : les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, barbituriques, phénytoïne, hypericum perforatum (millepertuis)) peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine, et son efficacité. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la posologie de l'ivabradine. Il a été démontré que l'association de 10 mg d'ivabradine deux fois par jour à du millepertuis réduit de moitié l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine. Autres associations : Des études spécifiques d'interactions n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative entre l'ivabradine et les médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole), sildénafil, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine), inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxine et warfarine. De plus, aucun effet cliniquement significatif de l'ivabradine n'a été observé sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de l'amlodipine, de la lacidipine, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine et de la warfarine, et ni sur la pharmacodynamie de l'aspirine. Dans des études pivots de phase II, les médicaments suivants n'ont pas été interdits et en conséquence ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans manifestation de problèmes de sécurité d'emploi : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, diurétiques, dérivés nitrés d'action courte et prolongée, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, aspirine et autres traitements antiplaquettaires. **Grossesse et allaitement :** L'ivabradine est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** L'ivabradine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'ivabradine peut être responsable de phénomènes lumineux transitoires, principalement à type de phosphènes (voir rubrique Effets indésirables). L'apparition possible de tels phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les situations où des modifications soudaines de luminosité sont susceptibles de se produire, spécialement lors de la conduite de nuit. **Effets indésirables :** Procoralan a été étudié lors d'essais cliniques menés chez environ 5000 patients. Près de 2900 patients ont été traités par l'ivabradine lors des études de phase II et III. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (>1/10) ; fréquent (>1/100, <1/10) ; peu fréquent (>1/1000, <1/100) ; rare (>1/10000, <1/1000) ; très rare (<1/10000) ; inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Investigations :** - Peu fréquent - Hypertonie - Eosinophilie - Elevation de la créatininémie. **Affections cardiaques :** - Fréquent - Bradycardie : 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm. - Bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II) - Extrasystoles ventriculaires. - Peu fréquent - Palpitations, extrasystoles supraventriculaires. Les événements suivants rapportés au cours des essais cliniques l'ont été avec une incidence similaire à celle observée avec des comparateurs ou/ou peuvent être liés à la pathologie sous-jacente : arythmie sinusale, angor instable, aggravation de l'angor, fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et tachycardie ventriculaire. **Affections oculaires :** - Très fréquent - Phénomènes lumineux (phosphènes) : rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement. Après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement (77,5 % des cas) ou à l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. - Fréquent - Vision trouble. **Affections gastro-intestinales :** - Peu fréquent - Nausées - Constipation - Diarrhée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** - Fréquent - Diphthéris : généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, probablement liées à la bradycardie. - Peu fréquent - Vertiges - Dyspnée - Crampes musculaires. **Surdosage :** Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée (voir rubrique Effets indésirables). **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments en cardiologie, code ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker (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-auriculaire, auriculoventriculaire ou intraventriculaire, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire. L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif) et la repolarisation ventriculaire : - dans des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a pas modifié les temps de conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, ni l'intervalle QT corrigé ; - chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) entre 30 et 45 %), l'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine - France. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I - Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Coll. - Procoralan 5 mg comprimés pelliculés AMM 371 676-2, EU/1/05/316/013 (56 cp), Prix : 64,01 € - AMM 567 206-1, EU/1/05/316/006 (100 cp, mod. Hosp.) Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés AMM 371 679-1, EU/1/05/316/010 (56 cp), Prix : 64,01 € - AMM 567 209-8, EU/1/05/316/013 (100 cp, mod. Hosp.) - Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants (qui ont une dysfonction ventriculaire gauche FEVG < 45%) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (avis de la Commission de la Transparence du 29/11/2006) - Information médicale : Biopharma - Tél. 01 55 72 80 00.