

# Une fréquence cardiaque élevée : un nouveau facteur de risque cardiovasculaire ?

Ph. Meurin,  
Centre de Réadaptation Cardiaque des Grands-Prés,  
Villeneuve-Saint-Denis.

Un facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV) peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire donné (Tableau I). Pour qu'un critère soit retenu comme facteur de risque, il faut que son association avec la pathologie soit statistiquement forte, graduelle et cohérente dans le temps, observée de manière similaire dans l'ensemble des études épidémiologiques qui ont étudié cette association et dans des populations différentes, et indépendante d'un autre facteur de risque, faute de quoi il ne s'agirait plus d'un facteur de risque mais d'un simple marqueur. Cette association persiste donc lorsque les autres facteurs de risque sont pris en compte (analyse multivariée)<sup>1</sup>. Cette définition implique qu'il existe des facteurs de risque modifiables (tabagisme...) et des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, hérédité...).

Par convention, nous considérerons dans cet article que le terme "cardiovasculaire" fait ici référence à des pathologies chroniques ou à des événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose.

La connaissance des FDRCV est indispensable à la réalisation d'un programme de prévention (primaire ou secondaire) individuel. En pratique courante, le choix du type d'intervention à mettre en œuvre pour un individu donné peut relever de deux approches différentes :

<b>Facteurs de risque majeurs</b>	Tabagisme, Hypertension artérielle Élévation du cholestérol total Diminution du HDL-cholestérol Diabète de type 2 Âge
<b>Facteurs de risque prédisposants</b>	Obésité androïde, Sédentarité Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (H < 55 ans, F < 65 ans) Origine géographique Précarité Ménopause
<b>Facteurs de risque discutés</b>	Élévation des triglycérides, Lipoprotéines LDL (petites et denses) Élévation de l'homocystéine Élévation de la lipoprotéine A Facteurs prothrombotiques Marqueurs de l'inflammation (CRP...) Facteurs génétiques Facteurs infectieux ( <i>chlamydiae pneumoniae</i> ...)

- une approche par facteur de risque : ici le choix de l'intervention thérapeutique dépend du FDRCV sur lequel elle est ciblée. Ainsi, on traite un patient hypertendu

à partir d'un chiffre de PAS/PAD ou un patient ayant une hypercholestérolémie à partir d'un chiffre recommandé de LDL-cholestérol ;

- une approche du risque cardiovasculaire global : ici le choix de l'intervention dépend du risque cardiovasculaire global (estimé par une équation : Framingham, SCORE...) et ceci, quel que soit le niveau de chacun des facteurs de risque. *"Ainsi, un traitement antihypertenseur pourrait être prescrit à un patient présentant un RCV global élevé, quels que soient les FDRCV à l'origine de ce risque élevé et sans tenir compte du niveau de sa pression artérielle"*.

On sent bien intuitivement, même sans utiliser de score ou d'équation complexe, que l'on tend de plus en plus vers une approche globale du patient : il est évident que l'on sera plus agressif sur le LDL-cholestérol d'un homme de 50 ans fumeur et diabétique que d'une femme de 30 ans non fumeuse.

En pratique quotidienne, les FDRCV définis comme "majeurs" sont recherchés, expliqués et éventuellement traités lors de toute consultation médicale.

Les questions posées dans cet article sont les suivantes : la présence d'une fréquence cardiaque élevée est-elle un FDRCV ? Si oui, faut-il définir une méthode de mesure de la fréquence cardiaque ? Faut-il "traiter" une fréquence cardiaque élevée ou renforcer la prise en charge des autres FDRCV ("approche globale") en cas de fréquence cardiaque élevée ?

## Pourquoi une fréquence cardiaque élevée serait-elle délétère ? : hypothèses physiopathologiques

### ■ Effet pro-athéromateux

Une fréquence cardiaque élevée est probablement un facteur promoteur direct de l'athérosclérose. On sait en effet que la taille des sténoses coronaires des primates à fréquence cardiaque basse est nettement inférieure à celle des primates à fréquence cardiaque élevée après ajustement sur les taux de lipides sanguins et de pression artérielle<sup>2</sup>. Par ailleurs, une réduction au long cours de la fréquence cardiaque (avec le propranolol) de primates est associée

à un ralentissement de la progression des lésions d'athérome<sup>3</sup>. De même, chez l'homme, on a démontré (en postinfarctus) que la fréquence cardiaque est corrélée à la sévérité des lésions coronaires<sup>4</sup>.

Les mécanismes mis en causes sont d'une part l'existence d'un syndrome métabolique souvent associé à une tachycardie de repos (avec élévation de la glycémie, des taux de lipides sanguins et du poids) et d'autre part, une action délétère purement physique de cette tachycardie. On observe en effet une élévation de la force tangentielle exercée sur le vaisseau (phénomène aussi observé lors de l'augmentation de la pression artérielle pulsée). Ceci provoque une hypertrophie progressive de la média et une cassure des fibres élastiques avec développement de fibres collagènes rigides. Ces deux phénomènes expliquent en partie le fait que le risque d'évolution vers une HTA soit plus élevé chez les sujets à fréquence cardiaque élevée.

Par ailleurs, cette élévation de la force tangentielle favorise le développement des plaques d'athérome (par rupture de plaques débutantes) et la survenue d'événements aigus (par rupture de plaques constituées avec développement d'un macro-thrombus occlusif).

Il est ainsi probable qu'une fréquence cardiaque élevée aggrave toutes les phases du processus athéromateux.

### ■ Modulation de la balance apports/besoins en oxygène du myocarde

D'une part la fréquence cardiaque est un déterminant clé de la consommation myocardique en oxygène ( $MVO_2$ ) avec la contractilité myocardique et la tension pariétale.

D'autre part, la durée de la diastole (temps de remplissage coronaire) est directement liée à la fréquence cardiaque.

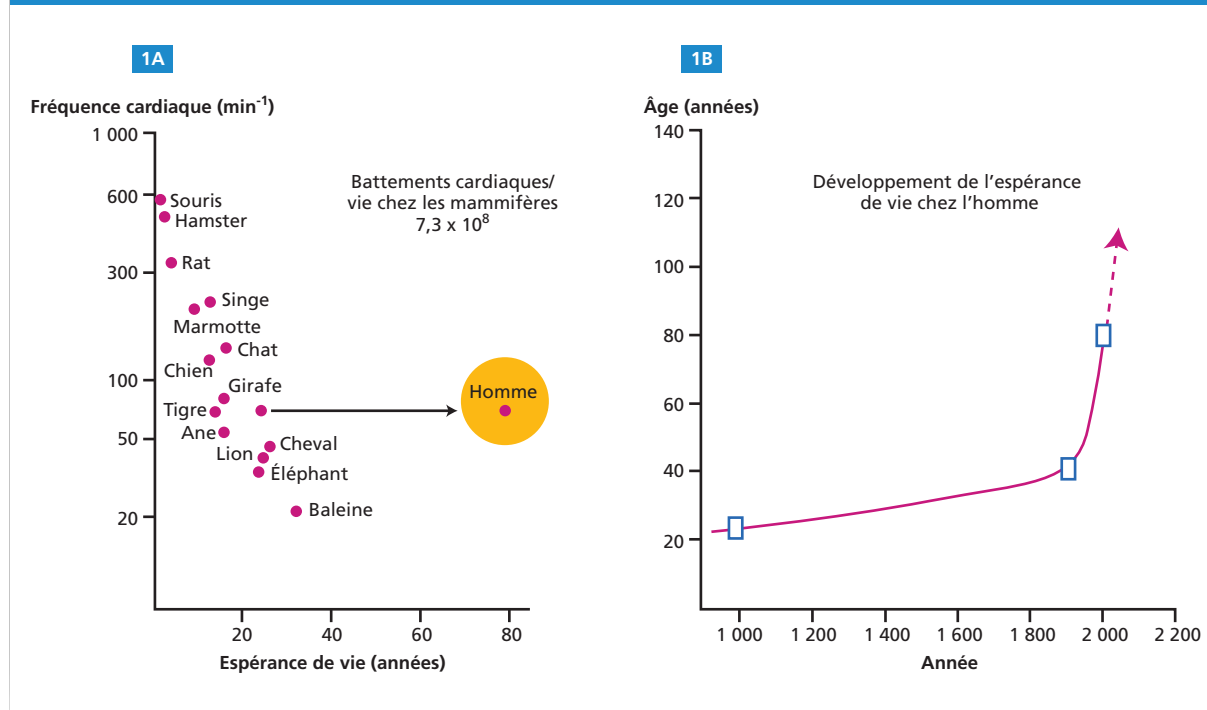
Finalement, une élévation de fréquence cardiaque est donc responsable d'une augmentation des besoins ( $MVO_2$ ) et d'une baisse des apports (diastole courte) en oxygène au myocarde.

### ■ Théorie métabolique myocardique

La figure 1 illustre de façon amusante ce concept : chez les êtres vivants (en particulier chez les mammifères), il existe une relation inverse entre la fréquence cardiaque de repos et la durée de vie ; l'homme fait exception à cette règle peut-être parce que son espérance de vie est "faussée" par les progrès de la médecine (mais ça n'est peut-être pas la seule explication car la chauve-souris est une deuxième exception...).

Certains auteurs suggèrent donc que la durée de vie est prédéterminée, liée aux besoins énergétiques des cellules myocardiques.

Figure 1 - 1A : Fréquence cardiaque de repos et espérance de vie. 1B : Évolution de l'espérance de vie chez l'homme. D'après<sup>5</sup>



Ainsi, une tortue des Galapagos dont la fréquence cardiaque est de 6 battements par minute vit 177 ans en moyenne, soit  $5,6 \cdot 10^8$  battements en une vie entière, un rat dont la fréquence cardiaque moyenne est de 240 bpm vit 5 ans soit  $6,3 \cdot 10^8$  battements par vie. Ces auteurs suggèrent ainsi que le nombre de battements cardiaques par vie est le même chez la plupart des animaux<sup>5</sup>.

Ils déterminent un coût métabolique de chaque battement cardiaque (mobilisation de  $1,35 \cdot 10^{19}$  ions  $\text{Ca}^{++}$  et consommation de 300 mg d'ATP) et calculent qu'une réduction moyenne de 10 bpm permettrait une économie de 5 kg d'ATP/jour<sup>6</sup> ! Ces calculs sont très simplifiés, mais ils permettent d'illustrer simplement l'importance des conséquences d'une réduction de la fréquence cardiaque sur le métabolisme myocardique.

## ■ Fréquence cardiaque et système nerveux autonome

Une élévation de la fréquence cardiaque peut témoigner par ailleurs d'une altération de la balance sympathique/parasympathique. L'hyperactivité sympathique accompagne fréquemment un syndrome métabolique et une résistance à l'insuline. Dans ce schéma, la fréquence cardiaque élevée témoignerait simplement de l'hyperactivité

sympathique ; dès lors, la réduire ne présenterait pas d'intérêt si l'hyperactivité sympathique sous-jacente n'était pas corrigée. Il faut noter que cette théorie ne prend pas en compte le lien direct entre fréquence cardiaque et développement des lésions d'athérome.

## La fréquence cardiaque : un FDRCV dans la population générale ?

Trente-huit études ont tenté de répondre à cette question<sup>7</sup>. Les 13 plus importantes (en termes d'effectifs) sur les 38 publiées sont résumées dans le Tableau II<sup>8-18</sup> et portent sur plus de 250 000 sujets sains suivis pendant 5 à 36 ans. La population concernée était géographiquement très large (Japonais, Français, Américains, Suédois, Israéliens) ; il s'agissait essentiellement d'hommes d'âge moyen, mais plus de 100 000 femmes ont été suivies<sup>8,10,12,14,16,18</sup>.

Figure 2 - Étude française : surmortalité chez l'homme présentant une fréquence cardiaque de repos élevée. D'après<sup>12</sup>

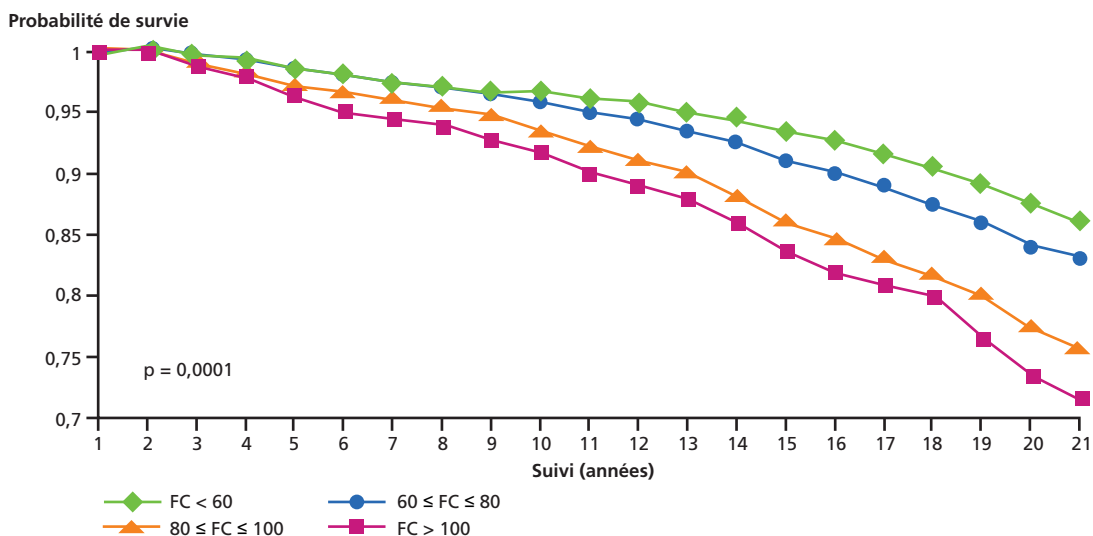


Tableau II - Principales études épidémiologiques démontrant le rôle de la fréquence cardiaque comme FDRCV

Étude	Taille de l'échantillon	Hommes/femmes Âge moyen	Durée de suivi
<i>Framingham Heart Study</i> <sup>8</sup>	5 070	Hommes/femmes, NP	36
<i>Chicago people gas</i> <sup>9</sup>	1 233	Hommes, 40-59 ans	15
<i>Chicago western electric</i> <sup>9</sup>	1 899	Hommes, 40-55 ans	17
<i>Chicago Heart Association</i> <sup>9</sup>	5 784	Hommes, 45-69 ans	5
<i>NHANES I follow-up study</i> <sup>10</sup>	6 672	Hommes/femmes, 25-74 ans	10
<i>Primary prevention Goteborg</i> <sup>11</sup>	10 000	Hommes, 45-55 ans	12
<i>Benetos</i> <sup>12</sup>	19 386	Hommes/femmes 40-69 ans	18.2
<i>CORDIS</i> <sup>13</sup>	3 257	Hommes, âge moyen 45 ans	8
<i>Okamura</i> <sup>14</sup>	8 800	Hommes/femmes > 30 ans	16.5
<i>Paris Projective study</i> <sup>15</sup>	7 746	Hommes 43-52 ans	23
<i>Palatini</i> <sup>16</sup>	1 938	Hommes/femmes >65 ans	12
<i>Menotti</i> <sup>17</sup>	2 285	Hommes 65-84 ans	10
<i>Thomas</i> <sup>18</sup>	221 814	Hommes/femmes 16-95 ans	8

Ces études ont clairement démontré que la mortalité toute cause, et en particulier la mortalité cardiaque, était indépendamment corrélée à la fréquence cardiaque. Leurs résultats sont homogènes ; globalement, une fréquence cardiaque > 90 bpm est associée à un risque de décès d'origine cardiaque à long terme multiplié par deux

par rapport à une population dont la fréquence cardiaque de repos est inférieure à 60 bpm. Ce résultat est plus clair chez l'homme que chez la femme<sup>18</sup>.

Ces données correspondent donc bien à la définition d'un facteur de risque : observation dans l'ensemble des études publiées, dans des populations différentes,

indépendance vis-à-vis des autres facteurs de risque connus et association fréquence cardiaque/mortalité cardiovasculaire statistiquement forte et graduelle (plus la fréquence cardiaque augmente, plus le risque est élevé).

Chez le sujet âgé, une étude portant sur 1 300 patients âgés de 81 ans en moyenne démontre que le risque de développer un événement cardiaque (mort subite ou infarctus du myocarde) augmente de 14 % pour chaque élévation de 5 bpm après ajustement sur les autres facteurs de risque<sup>19</sup>.

Il faut noter que les études épidémiologiques (ou registres) ne sont pas dépourvues de biais. Une question importante est alors la suivante : une fréquence cardiaque élevée n'est-elle pas simplement un "marqueur de mauvaise santé" ? Deux arguments permettent de ne pas retenir cette hypothèse : d'une part les études précitées concernaient des sujets sains (mais peut-être seulement apparemment sains ?) d'autre part, et surtout, la surmortalité cardiaque au long cours persiste même après avoir exclu les morts survenues au cours des premières années (c'est-à-dire chez des sujets inclus comme "sains" mais en fait porteurs d'une pathologie asymptomatique)<sup>8,16,17</sup>.

## Une fréquence cardiaque élevée est-elle un facteur de risque de surmortalité chez les patients coronariens ?

Toutes les recommandations des Sociétés savantes indiquent clairement que les bêtabloquants sont le traitement anti-angineux de référence. Cette recommandation forte repose sur le fait que ces médicaments (propranolol, aténolol, acébutolol, métoprolol en particulier) permettent de réduire la mortalité à long terme après un infarctus du myocarde. Il faut noter que cet effet bénéfique n'a pas été démontré chez les coronariens sans antécédents d'infarctus, possiblement en raison de la faible mortalité au long cours de ces patients qui rend la réalisation d'une étude de mortalité difficile (durée trop longue et effectifs trop importants).

Quoi qu'il en soit, on est tenté d'attribuer le bénéfice des bêtabloquants à leurs effets bradycardisants ; ce raisonnement repose en effet sur des arguments physiopathologiques solides : réduction de l'athérogenèse à toutes ses phases par le ralentissement de la fréquence

cardiaque, amélioration de la balance apports/besoins en oxygène du cœur... On ne peut cependant pas éliminer le fait que cette amélioration du pronostic puisse être due à d'autres effets, et notamment à l'effet anti-arythmique des bêtabloquants.

Deux études épidémiologiques<sup>20,21</sup> ont bien démontré l'importance de la fréquence cardiaque chez le patient coronarien.

Les auteurs de l'étude IONA (qui évaluait l'impact du nicorandil sur la survenue d'événements graves chez le patient coronarien stable) ont publié récemment<sup>20</sup> une nouvelle analyse de leurs résultats : le but était cette fois de définir les facteurs de gravité ; les déterminants les plus fortement associés au risque (mort + infarctus) étaient l'existence d'un angor (classification canadienne III et IV (RR = 2,25), l'âge (RR = 1,23/5 ans), les antécédents d'infarctus (RR = 2,05), le tabagisme (RR = 1,47), l'hypertrophie ventriculaire gauche (RR = 1,49) et la fréquence cardiaque (RR = 1,15). Le risque d'événement grave était 2,08 fois plus élevé chez les patients dont la fréquence cardiaque était supérieure à 76 bpm par rapport à ceux dont la fréquence cardiaque était inférieure à 56 bpm. Ces résultats, qui portent sur une large population (5 047 coronariens stables) sont à rapprocher de ceux publiés récemment par une équipe canadienne<sup>21</sup>. Au total, 24 913 patients coronariens (18 894 hommes et 6 065 femmes) ont été suivis – dans le cadre du registre CASS – pendant une durée moyenne de 14,7 ans.

L'objectif principal de l'étude n'était pas de déterminer les facteurs de mauvais pronostic chez le sujet coronarien, mais de se focaliser sur les conséquences de l'élévation de la fréquence cardiaque de repos. Là encore, les résultats sont clairs : en analyse multivariée, la mortalité cardiovasculaire des patients dont la fréquence cardiaque est  $\geq 83$  bpm est 1,31 fois plus élevée que celle des patients dont la fréquence cardiaque est  $\leq 62$  bpm ( $p < 0,0002$ ). Cette donnée reste exacte que les patients reçoivent ou non un traitement bêtabloquant ainsi que chez les patients à bonne et mauvaise fonction ventriculaire gauche.

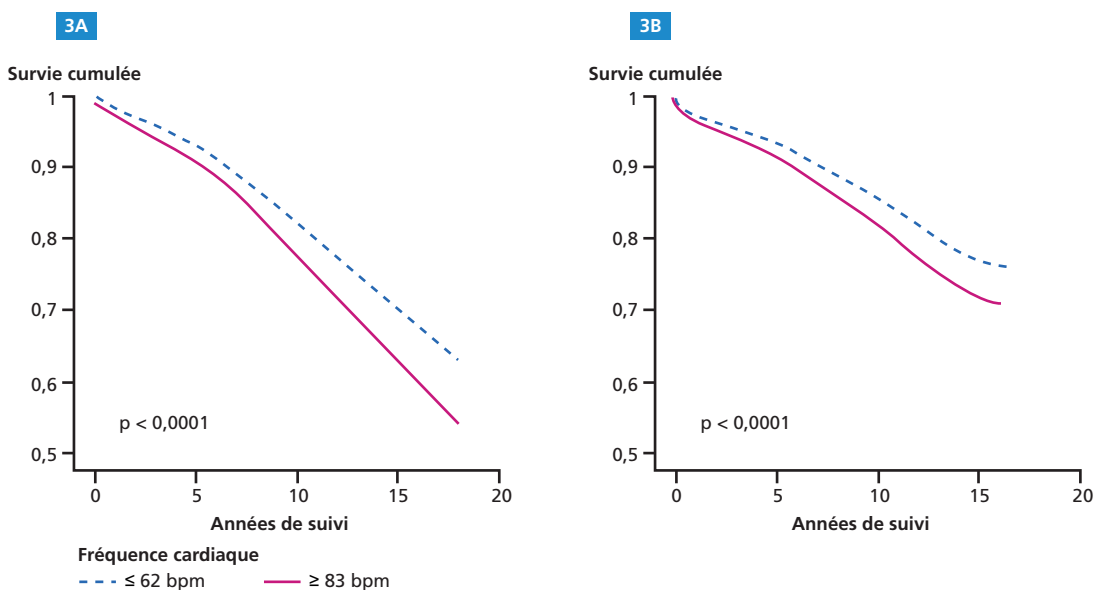
## En conclusion

Il existe une relation statistiquement forte, graduelle, cohérente et présente dans l'ensemble des études citées entre augmentation de la fréquence cardiaque de repos et risque de développer une maladie coronaire. Cette relation est par ailleurs indépendante des autres facteurs de risque.

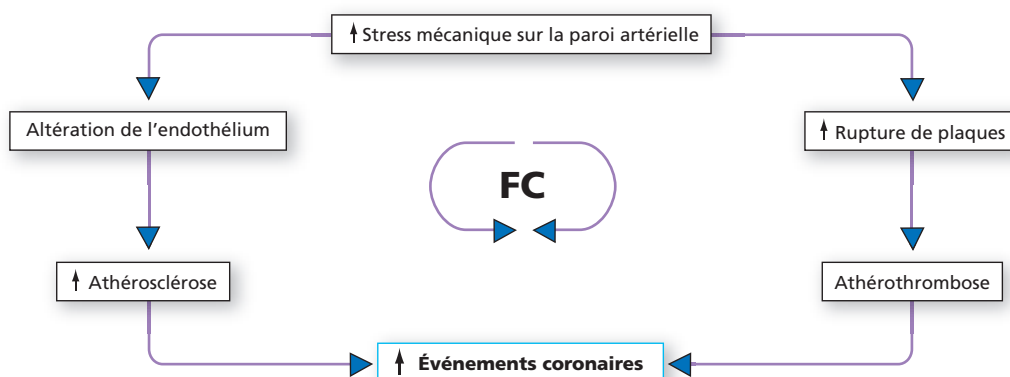
Il faut donc considérer que l'existence d'une fréquence cardiaque de repos élevée est bien un facteur de risque cardiovasculaire ou, au minimum, que si elle peut à certains égards être un marqueur de risque lorsqu'elle témoigne d'une hypertonie sympathique, elle est aussi un FDRCV à part entière par ses effets pro-athéromateux et pro-ischémiques. Il est difficile d'imposer une valeur seuil, le sur-risque étant noté pour une fréquence cardiaque de repos variant de 75 à 100 bpm en fonction des publications.

La question qui reste posée est la suivante : s'agit-il d'un facteur de risque modifiable ? En d'autres termes, abaisser la fréquence cardiaque, à l'exclusion de toute autre action, peut-il permettre de retarder le développement de la maladie coronaire et en réduire les complications ?

**Figure 3 - Pronostic vital des patients coronariens inclus dans le registre CASS en fonction de leur fréquence cardiaque de repos initiale. D'après<sup>21</sup>**  
**3A : Mortalité totale. 3B : Mortalité cardiovasculaire**



**Figure 4 - Actions délétères mécaniques d'une tachycardie de repos chronique**



## Références

- 1 - ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Juin 2004.
- 2 - Beere P, Glagov S, Zanimis C. Retarding effect of lowered heart rate in coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226:180-182.
- 3 - Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, Weingand KW, Clarkson TB. Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation*. 1987;76:1364-1372.
- 4 - Perski A, Olsson G, Landou C, de Faire U, Theorell T, Hamsten A. Minimum heart rate and atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J*. 1992;123:609-616.
- 5 - Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1104-1106.
- 6 - Ferrari R, Nesta F, Boraso A. Increased heart rate is detrimental: the myocardial metabolic theory. *Eur Heart J*. 1999;1(Suppl. H):H24-H28.
- 7 - Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension. *Drugs*. 2006;66:133-144.
- 8 - Kannel W, Wilson P, Blair S. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1985;109:876-885.
- 9 - Dyer A, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality. Findings in three Chicago epidemiological studies. *Am J Epidemiol*. 1980;112:736-749.
- 10 - Gillum R, Makue D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death : the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J*. 1991;121:172-177.
- 11 - Wilhemsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg Sweden. *Eur Heart J*. 1986;7:279-288.
- 12 - Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a french population. Role of age, gender and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33:44-52.
- 13 - Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (The CORDIS Study). *Eur Heart J*. 2000;21:116-224.
- 14 - Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the japanese general population. *Am Heart J*. 2004;147:1024-1032.
- 15 - Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population : the Parisprospective study 1. *Circulation*. 1999;99:1978-1983.
- 16 - Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate : a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch intern Med*. 1999;585-592.
- 17 - Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations. The FINE Study. Finland,italy,Netherland,Elderly. *Eur Heart J*. 2001;22:573-579.
- 18 - Thomas F, Bean K, Provost JC, Guize L, Benetos A. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens*. 2001;19:863-869.
- 19 - Aronow WS, Chu A, Mercado AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary event at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1996;78:1175-1176.
- 20 - The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina : results from the Impact of Nicorandil in Angina study. *Am Heart J*. 2005;150:689e1-689e9.
- 21 - Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26:967-974.