

J.P. EMPANA<sup>1</sup>, X. JOUVEN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INSERM U909, Epidémiologie Cardiovasculaire et Mort Subite, VILLEJUIF.

<sup>2</sup> Département de Cardiologie, Hôpital Européen G. Pompidou, PARIS.

## Fréquence cardiaque et risque de mortalité cardiovasculaire en population générale

**Malgré ses corrélations avec nombre de facteurs de risque dont la pression artérielle, une fréquence cardiaque de repos élevée est associée de manière indépendante à un risque accru de mortalité, notamment cardiovasculaire, et plus spécifiquement de mort subite.**

**De même, une réponse inadaptée de la fréquence cardiaque au cours et à la récupération de l'effort, en dehors de tout contexte d'ischémie d'effort et d'insuffisance cardiaque, est prédictive d'un risque de mortalité à long terme, et notamment de mort subite.**

**Au total, les données actuelles issues d'études de cohorte en population générale suggèrent que l'étude de la fréquence cardiaque au repos comme à l'effort apporte des informations sur le risque vital à long terme, indépendantes des autres facteurs de risque.**

**Sa mesure systématique pourrait à terme favoriser une meilleure identification des sujets à risque de mortalité cardiovasculaire (subite).**

Les premiers travaux épidémiologiques sur la fréquence cardiaque datent d'il y a plus de 50 ans et rapportent une association entre tachycardie transitoire et survenue d'une hypertension artérielle [1]. Depuis, plusieurs études ont montré les liens entre la fréquence cardiaque et la morbi-mortalité cardiovasculaire en population générale et chez des patients coronariens. Cependant, la fréquence cardiaque n'est toujours pas prise en compte de façon systématique dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

L'objectif de cette brève mise au point est de rapporter les liens entre la fréquence cardiaque et les différents types de mortalité en population générale, avec une emphase sur la mort subite.

### ■ FREQUENCE CARDIAQUE DE REPOS ET MORTALITE TOTALE, CARDIOVASCULAIRE ET NON-CARDIOVASCULAIRE

L'immense majorité des travaux épidémiologiques sur la fréquence cardiaque porte sur ses relations avec la mortalité totale et cardiovasculaire. Ainsi, de manière concordante, les études de cohorte retrouvent une association entre une fréquence cardiaque élevée et la mortalité totale et cardiovasculaire, indépendante des autres facteurs de risque, et notamment de la pression artérielle [2-5]. Cette relation est retrouvée chez l'adulte comme chez le sujet âgé et dans les deux sexes, même si les relations semblent plus fortes chez l'homme. Point important, le risque de mortalité augmente de manière proportionnelle avec le niveau de la fréquence cardiaque (relation de type dose-effet), suggérant l'absence d'effet seuil. Ces résultats sont illustrés sur la *figure 1* à partir des données de l'Enquête Prospective Parisienne I (EPP1), étude de cohorte française dans laquelle la mortalité de 7 746 hommes sans antécédent personnel de pathologie cardiovasculaire a été suivie pendant plus de 20 ans [5].

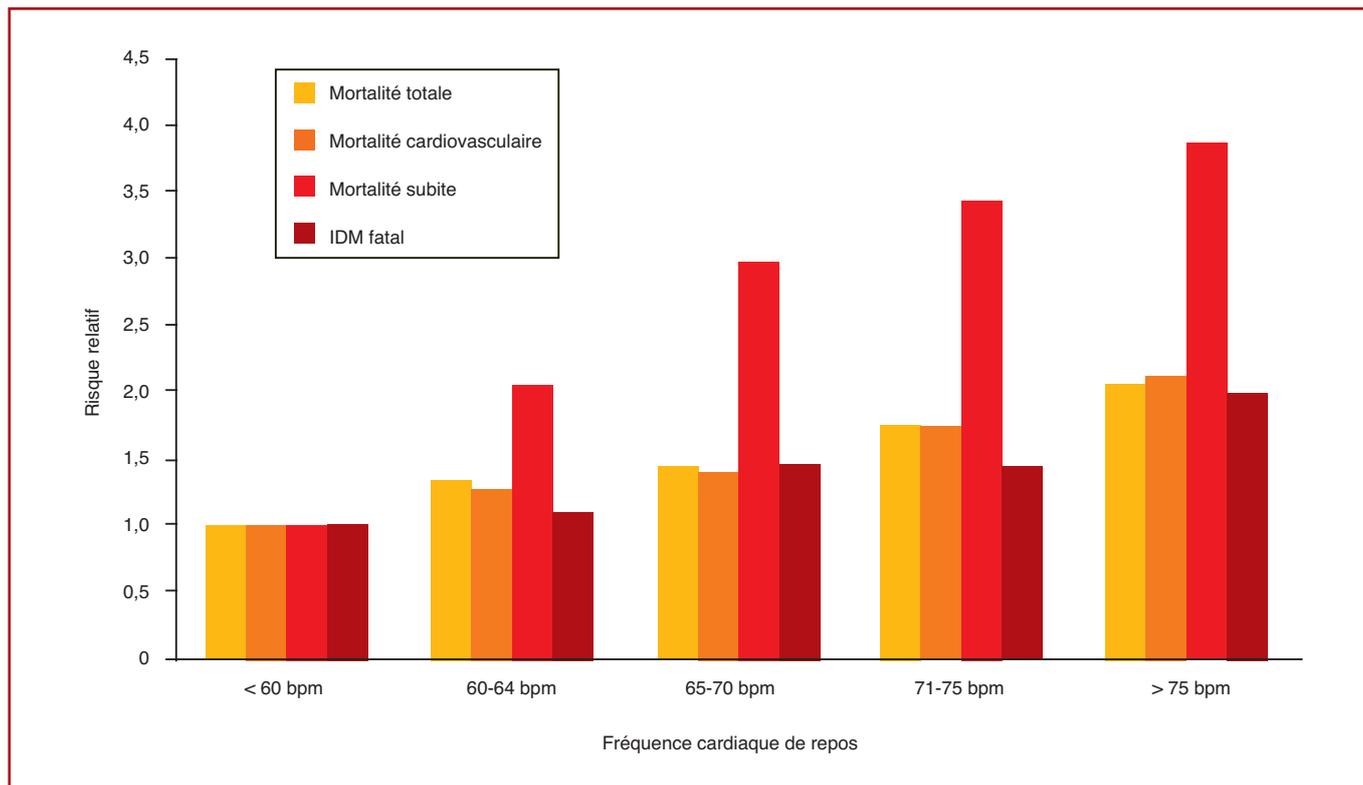


Fig. 1 : Risques relatifs associés aux quintiles de fréquence cardiaque de repos pour la mortalité totale, cardiovasculaire, la mort subite et le décès par infarctus du myocarde. D'après [5].

l'homme. Ainsi, dans EPP I, une fréquence cardiaque de repos > 75 bpm (dernier quintile) multipliait par 4 le risque de décès par mort subite et par 2 le risque de décès par infarctus du myocarde; après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire, la relation restait significative pour le décès par mort subite, mais pas par infarctus du myocarde [5]. La possibilité d'une relation entre la fréquence cardiaque élevée et la mortalité par cancer reste discutée [6]. D'autres études disposant notamment d'une bonne qualité de la mesure de la consommation de tabac et d'alcool sont nécessaires.

### ■ FREQUENCE CARDIAQUE PENDANT L'EFFORT ET A LA RECUPERATION DE L'EFFORT

Des études récentes suggèrent qu'à côté du niveau de fréquence cardiaque de repos, le niveau de fréquence cardiaque au décours et à l'arrêt de l'effort est également informatif. Ainsi, à partir des données de l'EPP I, nous avons pu étudier l'association entre le profil de fréquence cardiaque à l'effort et le risque de mort subite et de décès par infarctus du myocarde [7]. Dans ce travail, l'analyse ne portait que sur les sujets atteignant au moins 80 % de leur fréquence cardiaque

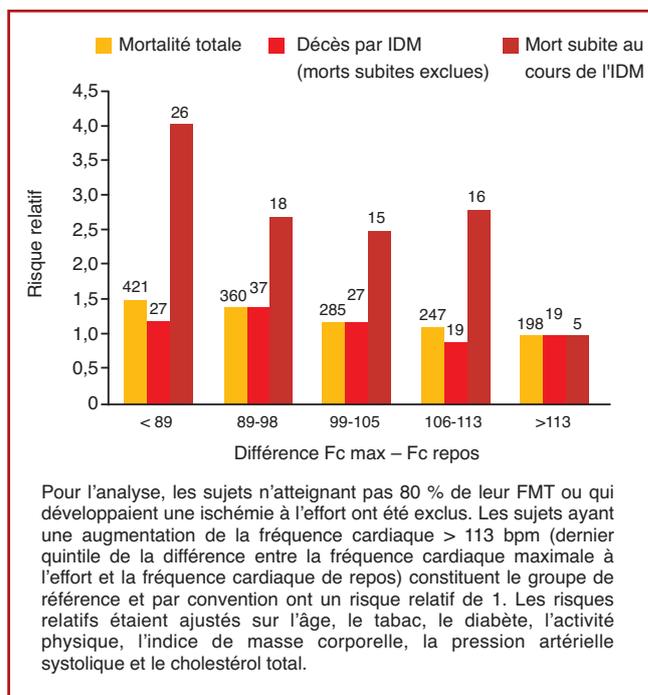


Fig. 2 : Risques relatifs ajustés de mortalité totale, de décès par mort subite et de décès par infarctus du myocarde selon la différence entre la fréquence cardiaque maximale à l'effort et la fréquence cardiaque de repos. D'après [7].

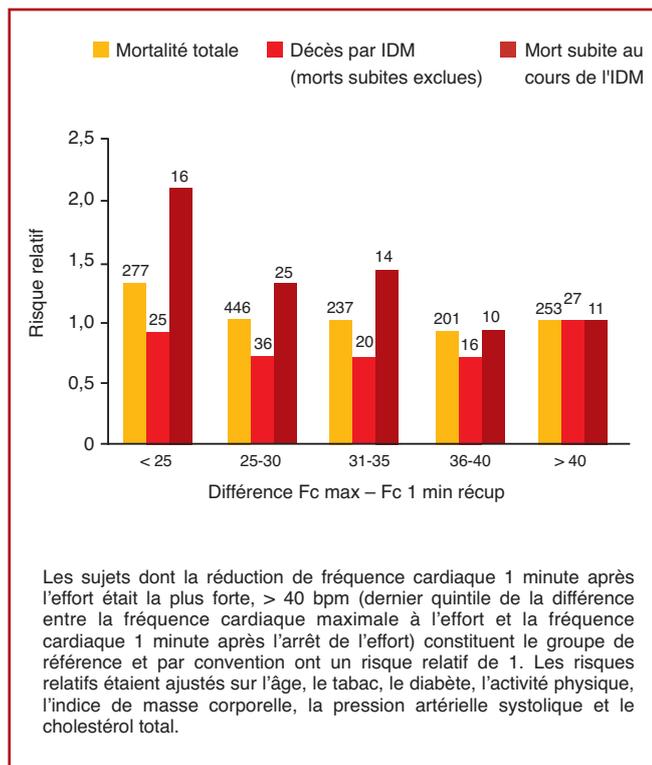
## ► Fréquence cardiaque et risque cardiovasculaire

### POINTS FORTS

- La fréquence cardiaque est un marqueur de risque de mortalité à long terme.
- La relation est particulièrement forte avec le risque de mort subite.
- Trois paramètres semblent particulièrement informatifs: la fréquence cardiaque de repos, la fréquence cardiaque à l'effort et la fréquence cardiaque à la récupération de l'effort.
- L'augmentation du risque (de mort subite) est croissante avec ces trois paramètres: il n'y a pas d'effet seuil.

maximale théorique ( $220 - \text{âge}$ ) et qui ne développaient pas d'ischémie myocardique au cours de l'épreuve d'effort.

Ainsi, un défaut d'augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort d'une part, mais également une réduction insuffisante de la fréquence cardiaque à l'arrêt de l'effort d'autre part étaient spécifiquement associés au décès par mort subite, et non au décès par infarctus du myocarde, après ajustement sur la fréquence cardiaque de repos et sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaires (fig. 2 et 3).



**Fig. 3 :** Risques relatifs ajustés de mortalité totale, de décès par mort subite et de décès par infarctus du myocarde selon la différence entre la fréquence cardiaque maximale à l'effort et la fréquence cardiaque 1 minute après l'arrêt de l'effort. D'après [7].

### ■ LIMITES

Ces résultats présentent néanmoins quelques limites qu'il convient de souligner. Ils portent sur des mesures uniques de la fréquence cardiaque, tandis que des mesures plus continues du rythme cardiaque pourraient fournir des informations plus fines et plus représentatives de l'équilibre du tonus sympathique-parasympathique. Par ailleurs, étant donné la relation étroite entre fréquence cardiaque et pression artérielle, une prise en compte plus fine des variations de pression artérielle autre qu'un ajustement sur le niveau de pression artérielle semble nécessaire. Enfin, la plupart des résultats sur la fréquence cardiaque proviennent de cohortes relativement anciennes, mises en place avant une large diffusion de médicaments anti-arythmiques et notamment des bêtabloquants. Des résultats provenant de cohortes plus modernes sont donc nécessaires.

### ■ MECANISMES POSSIBLES

Plusieurs mécanismes possibles sont proposés pour expliquer les associations entre fréquence cardiaque élevée et mortalité. L'hypothèse principale actuellement retenue est qu'une fréquence cardiaque élevée traduirait un déséquilibre entre le tonus sympathique et le tonus parasympathique. En particulier, les résultats de l'EPP I portant sur le profil de fréquence cardiaque au cours d'une épreuve d'effort suggèrent que les sujets à risque de mortalité subite sont ceux qui ont une mise en jeu inadaptée du tonus sympathique à l'effort et du tonus parasympathique à la récupération de l'effort.

D'autres mécanismes sont évoqués. Une fréquence cardiaque élevée pourrait également être un marqueur d'un mauvais état général, et notamment d'une mauvaise condition physique. Cependant, dans la majorité des études, sa prise en compte ne modifiait pas les résultats. D'autre part, cette association pourrait être la conséquence des liens entre la fréquence cardiaque et les autres facteurs de risque. Là encore, la prise en compte de l'effet de ces facteurs n'expliquait pas entièrement les relations entre la fréquence cardiaque et la morbi-mortalité (cardiovasculaire).

Des données suggèrent également qu'une fréquence cardiaque élevée pourrait favoriser le développement de l'athérosclérose mais également la rupture de plaque d'athérome existante [8, 9]. Enfin, une fréquence cardiaque élevée pourrait conduire à un épuisement précoce du capital de battements cardiaques [10].

## ■ CONCLUSION

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux (ces derniers non abordés ici) suggèrent que la fréquence cardiaque en tant que telle constitue un marqueur de risque de mortalité cardiovasculaire et de décès par mort subite en particulier. Cependant, sur la base de données observationnelles, il n'est pas possible de préciser s'il s'agit d'un facteur causal de morbi-mortalité cardiovasculaire.

La mise en œuvre en population générale d'un essai thérapeutique démontrant qu'une diminution de la fréquence cardiaque consécutive à un médicament est associée à une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire constituerait un argument majeur en faveur d'une relation causale. Un tel essai randomisé reste à ce jour difficile en population générale.

Cette question est actuellement à l'étude dans le cadre de l'essai randomisé multicentrique BEAUTIFUL [11]. Cet essai est mené chez des patients coronariens ayant une dysfonction ventriculaire gauche et dont certains sont en insuffisance cardiaque gauche, et évalue l'impact de l'ivabradine (un inhibiteur sélectif du courant  $I_f$ ) contre placebo sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Néanmoins, les données disponibles à l'heure actuelle devraient convaincre la communauté scientifique et les cliniciens de l'intérêt de mesurer en routine la fréquence cardiaque de repos mais également d'effort. ■

## Bibliographie

1. LEVY RL, WHITE PD, STROUD WD, HILLMAN CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA*, 1945; 129: 585-8.
2. DYER AR, PERSKY V, STAMLER J, PAUL O, SHEKELLE RB, BERKSON DM, LEPPER M, SCHOENBERGER JA, LINDBERG HA. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1980; 112: 736-49.
3. KANNEL WB, KANNEL C, PAFFENBARGER RS, CUPPLES LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*, 1987; 113: 1489-94.
4. PALATINI P, CASIGLIA E, JULIUS S, PESSINA AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 585-92.
5. JOUVEN X, ZUREIK M, DESNOS M, GUEROT C, DUCIMETIERE P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res*, 2001; 50: 373-8.
6. MENSINK GBM, HOFFMESITER H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J*, 1997; 18: 1404-10.
7. JOUVEN X, EMPANA JP, SCHWARTZ PJ, DESNOS M, COURBON D, DUCIMETIERE P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1951-8.
8. HUIKURI HV, JOKINEN V, SYVANNE M, NIEMINEN MS, AIRAKSINEN KE, IKAHEIMO MJ, KOISTINEN JM, KAUMA H, KESANIEMI AY, MAJAHALME S, NIEMELA KO, FRICK MH. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19: 1979-85.
9. HEIDLAND UE, STRAUER BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001; 104: 1477-82.
10. LEVINE HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1104-6.
11. FOX K, FERRARI R, TENDERA M, STEG PG, FORD I. BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAIUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and leFt ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J*, 2006; 152: 860-6.