Fréquence cardiaque et pronostic chez le coronarien

H. DOUARD
Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, PESSAC.

La fréquence cardiaque des coronariens ne dépend plus uniquement de leur patrimoine génétique et de leur passé d'activité physique comme chez les sujets "normaux", mais désormais surtout de la gravité de leur pathologie et des traitements bradycardisants – essentiellement bêtabloquants – généralement prescrits dans cette pathologie.

On pourrait penser qu'a priori ces indices de fréquence cardiaque, relativement grossiers par rapport aux détails des lésions apportés par une coronarographie ou même une évaluation de la fonction ventriculaire gauche globale, perdent l'intérêt pronostique préalablement rapporté en prévention primaire.

La valeur pronostique de la fréquence de repos reste pourtant indépendante, qu'elle soit prise au pouls, sur un électrocardiogramme ou sur des enregistrements Holter qui apportent un élément supplémentaire en permettant une analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, afin de mieux évaluer le risque rythmique.

FREQUENCE CARDIAQUE DE REPOS

A l'évidence, la fréquence cardiaque de repos est influencée par de nombreux facteurs tels que l'âge, le sexe ou, après un infarctus du myocarde (IDM), une possible insuffisance cardiaque secondaire. Son intérêt pronostique doit donc être évalué par analyse multivariée pour en apprécier la réelle valeur intrinsèque.

Les méthodes de mesure de la FC sont variables selon les études. Les enregistrements Holter permettent à la fois une estimation moyenne de la fréquence cardiaque s'affranchissant des conditions des mesures de repos (influencées par la position – couchée, assise ou debout, le nombre de mesures réalisées, le temps pendant lequel la mesure est faite – 15 sec, 1 min, le "mesureur" – paramédical ou médical…). Les Holters permettent aussi de rechercher des troubles du rythme ventriculaires et d'en quantifier la gravité et d'établir des indices de variabilité de fréquence cardiaque tel le SDNN. Cependant, dans le travail d'Opie [1], la simple valeur moyenne de la fréquence cardiaque (supérieure à 85 battements/min) semble aussi performante que la fraction d'éjection ou la variabilité de fréquence cardiaque.

Dans un travail déjà ancien, une fréquence cardiaque de repos supérieure à 90 battements/min apparaissait déjà comme un facteur de risque indépendant (ESV, insuffisance cardiaque, traitement diurétique) associé à un risque de décès accru [2]. Plus récemment, dans l'étude GUSTO, la fréquence cardiaque est, indépendamment du stade Killip d'insuffisance cardiaque, prédictive de décès et de mort subite. Dans l'étude CASS (n = 24913), les coronariens sans antécédent d'IDM ont un risque de mortalité globale (RR = 1,32) et de décès cardiovasculaire (RR = 1,31) plus élevé si la fréquence cardiaque est supérieure à 83 battements/min [3].

En phase aiguë d'IDM [4], il existe une relation entre la mortalité à un an et la fréquence cardiaque à l'admission (15 % si la FC est entre 50 et 60 battements/min, 41 % si la FC est supérieure à 90 battements/min et 48 % si la FC est supérieure à 110 battements/min). Parmi les sujets ayant des signes cli-

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

niques d'insuffisance cardiaque, la mortalité passe de 18 % si la FC est inférieure à 90 battements/min à 39 % si elle est supérieure à 90 battements/min. Ces éléments sont indépendants des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Les traitements modernes – angioplastie, fibrinolyse – n'ont pas modifié ces valeurs prédictives péjoratives. Quand la fréquence cardiaque est évaluée par enregistrement Holter des 24 heures, la mortalité augmente de 2,1 % pour le quartile avec fréquence cardiaque la plus basse à 22,2 % pour le quartile dont la fréquence cardiaque est plus élevée. Ce risque augmente aussi de 1,4 à 11 % pour la mort subite.

Dans l'étude VALIANT (14 609 patients après IDM), la FC n'est que légèrement plus élevée parmi ceux (n = 1 067) ayant présenté une mort subite ou un arrêt cardiaque récupéré – 78,1 ± 13,6 – par rapport aux survivants (n = 11 637) – FC = 75,6 ± 12,5, bien que cette différence soit significative ($p < 0,001$).

La FC après IDM est bien sûr influencée par le traitement, notamment bêtabloquant, et le pronostic semble lié à la réponse bradycardisante. Par ailleurs, dans CIBIS II [5], les bêtabloquants ne diminuent pas la mortalité des patients en fibrillation auriculaire. Après IDM, la FC est souvent le reflet d'une gravité qui contre-indiquera la réalisation d'un test d'effort : ainsi, dans DANAMI II [6], les 1 164 patients ayant réalisé un test d'effort ont une FC de 70 vs 80 battements/min ($p < 0,0001$) chez les 408 qui ne l'ont pas réalisé.

L'augmentation de la FC est avant tout le témoin d'une hyperactivité sympathique, retrouvée dans le syndrome métabolique, le post-IDM ou l'insuffisance cardiaque ischémique. Elle est responsable d'une augmentation des besoins myocardiques en oxygène, majorant les signes d'ischémie myocardique et pouvant compromettre la fonction VG à long terme.

De nombreux travaux ont montré l'intérêt des bêtabloquants chez les coronariens, ayant ou non des antécédents d'IDM. Ce bénéfice passe avant tout par une réduction de la fréquence cardiaque (chez des patients déjà électro-entraînés, le bénéfice du bêtabloquant semble nettement moindre). Plusieurs études [7, 8] montrent aussi l'action directe de la FC sur le développement de l'athérome coronarien (ou carotidien) : chez l'animal soumis à un régime athérogène, la réduction médicamenteuse ou mécanique de la FC diminue le développement des lésions d'athérosclérose. Chez l'Homme, la réduction de la FC diminue le risque de ruptures de plaques [9] ; celles-ci sont en effet favorisées par les contraintes mécaniques (plicature, torsion…). C'est l'illustration de l'un des paradoxes du bénéfice de l'exercice physique qui certes augmente le risque de rupture de plaques à court terme, mais le diminue statistiquement largement à long terme.

FREQUENCE CARDIAQUE D'EFFORT

La fréquence cardiaque sous-maximale – chez les patients coronariens connus ou suspectés – a été évaluée en étudiant notamment la réponse chronotrope initiale à l'effort. Savonen [10] a récemment étudié la performance atteinte pour une fréquence cardiaque de 100 battements/min. Sur un suivi de 11,1 années, 75 décès sont survenus (20,5 %) après ajustement sur l'âge, la consommation d'alcool, le poids, le tabac, l'insuffisance cardiaque, les antécédents d'IDM, le diabète, l'IMS, le taux de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol, les chiffres tensionnels, le protocole et les traitements pris, le risque apparaît de 2,4 fois plus élevé (IC 95 % : 1,5-4 ; $p < 0,001$) chez les patients dont la performance est inférieure à 55 watts par rapport à ceux capables de soutenir au moins ce niveau d'effort pour une fréquence de 100 battements/min.

Les résultats de l'évolution chronotrope sont parfois contradictoires, discutés et moins prédictifs que la valeur de la FC maximale atteinte (par rapport à la théorique), ou la réserve chronotrope et encore plus le score de Duke (basé sur l'existence d'un angor, la performance et le sous-décalage de ST) sur tapis roulant. Pour Leeper [11], le paramètre le plus prédictif lors des premières minutes d'effort est la valeur de FC atteinte au tiers de la performance : augmentation de 28 % de la mortalité toutes causes (RR = 0,72 ; IC 95 % : 0,61-0,85 ; $p < 0,001$)) et augmentation de 35 % du taux de mort cardiovasculaire (RR = 0,65 ; IC 95 % ; 0,49-0,86 ; $p = 0,003$) si l'augmentation chronotrope est suffisante. Dans le sous-groupe des coronariens, l'indice d'évaluation de la réserve chronotrope au tiers de la performance est également prédictif des événements secondaires. Cette élévation précoce et rapide de la FC reflète probablement le niveau du tonus vagal initial et la capacité du cœur à répondre à une stimulation sympathique maximale après abolition du tonus parasympathique.

Plusieurs indices ont été utilisés pour définir l'insuffisance chronotrope, mais le plus souvent, il s'agit d'une incapacité à atteindre 80 % de la FC maximale théorique. En dehors de l'insuffisance cardiaque, l'arrêt précoce de l'effort peut être lié à l'apparition d'un symptôme angineux limitant ou un arrêt pour ischémie majeure même silencieuse, une non augmentation tensionnelle ou au contraire une poussée trop élevée, ou encore un trouble rythmique.

POINTS FORTS

- ► Chez les coronariens connus, une fréquence cardiaque élevée prédit mort subite et décès toutes causes.
- ► Une fréquence cardiaque élevée en phase aiguë d'infarctus est de mauvais pronostic.
- ► Il existe un lien entre FC et dysfonction endothéliale.
- ► Le rôle de la FC de repos, d'effort et de récupération doit être intégré dans les interventions thérapeutiques.

Il existe un lien certain entre l'insuffisance chronotrope et la pathologie coronaire qui a été établi de longue date et réévalué plus récemment dans des séries plus larges. Certaines insuffisances chronotropes, souvent alors majeures, peuvent être liées directement à une ischémie du nœud sinusal, en général par sténose proximale d'une coronaire droite et souvent associée à des signes d'ischémie d'effort (les deux sont alors souvent réversibles sous trinitrine). Mais, parfois, l'insuffisance chronotrope est plus discrète et apparaît comme un marqueur pronostique du développement ultérieur d'une coronaropathie. Il est possible que ce type d'incompétence chronotrope soit une adaptation protectrice permettant une amélioration du temps de perfusion diastolique.

L'absence d'atteinte de la fréquence cardiaque maximale théorique n'est souvent que le reflet d'un test symptôme limité (angor, dyspnée…), sans que l'on observe pour un même niveau d'effort une baisse relative de la fréquence cardiaque. Cependant, dans plusieurs séries évaluant des sujets asymptomatiques, l'insuffisance chronotrope révélée par l'effort augmente de plus de quatre fois le risque de survenue d'un événement coronarien. A titre pronostique enfin, la réponse chronotrope est un facteur indépendant de la sévérité de la coronaropathie (évaluée par score angiographique), mais à l'image d'une capacité d'effort réduite.

Une relation étroite a été retrouvée entre l'insuffisance chronotrope d'effort et l'existence d'un athérome carotidien, lui-même fortement corrélé à l'existence d'une coronaropathie, au risque de décès par AVC et infarctus. Il est possible que l'insuffisance chronotrope soit ainsi liée à une moins bonne sensibilité des récepteurs carotidiens intervenant dans la modulation chronotropique du système nerveux autonome.

Les critères de l'insuffisance chronotrope dans l'insuffisance cardiaque sont moins bien précisés que ceux utilisés dans les coronaropathies. A l'effort, les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont une limitation liée à un essoufflement et une fatigue, avec une baisse objective du pic de VO_2 mesuré et une augmentation de la ventilation d'effort (rapport VE/VCO_2 élevé). L'intolérance à l'effort résulte d'une altération complexe entre les facteurs cardiaques et périphériques, chacun étant sous l'influence d'une hyperactivité du système sympathique. Cette hyperactivité conduit à une down-regulation des bêtarécepteurs et une sensibilité myocardique limitée aux agonistes bêta favorisant la réduction chronotropique à l'exercice, contribuant ainsi à l'intolérance d'effort.

Dans l'insuffisance cardiaque, le rôle d'une perturbation du tonus sympathique semble plus important que l'anomalie de fonctionnement du baroréflexe. Si cette insuffisance chronotrope augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque, elle existe dès les premiers stades de la maladie chez des patients encore asymptomatiques mais présentant une dilatation ventriculaire et une fraction d'éjection réduite. Le rôle de l'insuffisance chronotrope chez ces patients insuffisants cardiaques reste mal précisé. Dans cette pathologie qui implique désormais la prescription courante de bêtabloquants, une évaluation objective de la réponse chronotrope à l'effort est souvent plus difficile. Les bêtabloquants réduisent la fréquence cardiaque de repos, diminuent la fréquence cardiaque maximale, mais en conservant, voire en augmentant la réserve chronotrope. Il existe donc un certain paradoxe entre leur bénéfice fonctionnel et la limitation chronotrope qu'ils entraînent.

A l'ère des bêtabloquants, les valeurs prédictives du pic de VO_2 conservent cependant une valeur pronostique majeure, alors que l'insuffisance chronotrope d'effort reste un marqueur accessoire. Chez les patients les plus sévères, souvent resynchronisés et appareillés avec un capteur, la correction de l'insuffisance chronotrope ne semble pas améliorer significativement le pic de VO_2 et la performance à l'effort. En dehors d'une bradycardie d'effort à l'évidence limitante, cette insuffisance chronotrope relative dans l'insuffisance cardiaque doit majoritairement être respectée car elle constitue un mécanisme adaptatif, probablement aussi par amélioration du temps de remplissage diastolique.

Dans l'insuffisance cardiaque ischémique, l'insuffisance chronotrope est plus importante chez les pathologies les plus graves (près de 70 % quand le pic de VO_2 est inférieur à 14 mL/kg/min). Elle est aussi fréquente que les patients soient traités par bêtabloquants ou non. Elle est imputable à une diminution de sécrétion des catécholamines ainsi qu'à une désensibilisation des bêtarécepteurs post-synoptiques. La relation FC (pente)-performance est plus basse, que les patients soient sous

bêtabloquants ou non, et rend compte d'une insuffisance chronotrope intrinsèque liée à la pathologie.

De nombreux patients, souvent âgés, ont une contre-indication aux bêtabloquants pour bradycardie ou troubles conductifs ; si les bêtabloquants ont une action indépendante de leur effet purement bradycardisant, ces patients pourraient en bénéficier après la pose d'un stimulateur cardiaque [12], malgré les effets néfastes (asynchronisme induit, risque rythmique augmenté) d'une stimulation permanente ventriculaire droite. L'étude PACE-MI [13] en cours pourra répondre à cette question prochainement.

Dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, il existe également aux efforts sous-maximaux une moindre élévation de la fréquence cardiaque par rapport aux sujets normaux. Le réentraînement corrige partiellement l'insuffisance chronotrope des insuffisants cardiaques.

Pourquoi la réponse chronotrope prédit-elle la survenue des événements cardiovasculaires ?

Récemment, Huang [14] a établi un lien entre, d'une part, l'insuffisance chronotrope et une altération de la fonction endothéliale, et, d'autre part, une élévation des marqueurs inflammatoires et des taux élevés de NT pro-BNP, indépendamment des autres facteurs de risque classiques. Ces différents marqueurs sont impliqués dans la stabilité des plaques athéromateuses et la thrombogénicité ; jouent-ils ainsi un rôle sur le contrôle du système nerveux autonome ?

Autre hypothèse avancée, celle d'une hyperactivité parasympathique compensatrice : le frein vagal de repos ne serait pas complètement levé à l'effort et le contrôle baroréflexe préinitialisé à un point de la courbe n'autoriserait qu'une élévation chronotrope relative. La stimulation vagale par des mécano-récepteurs ventriculaires gauches devenus ischémiques (reflexe de Bezold-Jarish) n'explique cependant pas les liens avec ces marqueurs de l'inflammation ou la dysfonction endothéliale.

L'hyperactivation chronique sympathique (parfois liée à une altération des fonctions systoliques et diastoliques ventriculaires gauches) perturbe la "down-regulation" des récepteurs bêta du nœud sinusal (en nombre insuffisant pour une accélération adaptée) ; cela expliquerait l'augmentation observée du NT pro-BNP dans l'insuffisance chronotrope.

Une ischémie directe du nœud sinusal est une autre hypothèse possible. Dans quelques cas liés à une sténose coronaire droite, elle est aussi incontestable ; l'insuffisance chronotrope évolue alors parallèlement à l'ischémie électrocardiographique tout au long de l'effort ; elle est réversible sous trinitrine ou par revascularisation endoluminale. Par ailleurs, une simple biodisponibilité réduite de l'acide nitrique vers le nœud sinusal et les canaux I_f, notamment chez les coronariens les plus sévères et en cas d'inflammation systémique marquée pourrait rendre compte de cette insuffisance chronotrope à des degrés divers.

FREQUENCE CARDIAQUE EN RECUPERATION

Après effort, la cinétique de diminution de la FC est bimodale : plus ou moins rapide initialement, puis de décroissance plus lente. Chez les sportifs, cette vitesse de récupération est un indice bien connu de longue date témoignant d'une bonne capacité d'endurance ; à l'inverse, chez les insuffisants cardiaques, le t 1/2 de VO_2 ou de fréquence cardiaque est d'autant plus allongé que le pronostic est médiocre et la pathologie sévère.

Cet indice a surtout été étudié dans une population générale. Chez les coronariens, peu d'études spécifiques ont été réalisées, mais la conclusion semble similaire : ainsi, chez 229 coronariens sans bêtabloquants ayant présenté un IDM, Nissinen [15] a retrouvé qu'une diminution de FC inférieure à 12 battements/min à la première minute post-effort était un indice péjoratif supérieur à l'évaluation du baroréflexe ou de la variabilité sinusale. Cet indice est mal corrélé à la sévérité des lésions coronaires, un peu mieux à l'altération de la fonction VG [16]. Comme chez les sujets non coronariens, l'indice semble essentiellement prédictif de mort subite [17].

Dans l'insuffisance cardiaque, la lenteur de récupération chronotrope est d'autant plus marquée que l'altération de la fraction d'éjection est plus grande [18] ; plusieurs mécanismes sont impliqués : diminution du tonus vagal de repos, augmentation du tonus sympathique et atténuation des mécanismes de régulation du système nerveux autonome. La dysfonction endothéliale et les perturbations du système rénine-angiotensine-aldostérone pourraient jouer également un rôle complémentaire. Ce critère prédictif semble très puissant, voisin du pic de VO_2, de la pente VE/VCO_2 et de la fraction d'éjection globale ainsi que des taux de BNP. Les interventions médicamenteuses – IEC, statine, oméga-3 [19] – et surtout la réadaptation et l'exercice physique régulier influencent favorablement ces indices de récupération chronotrope, et probablement, donc, le pronostic à long terme de ces patients.

CONCLUSION

Désormais, le rôle pronostique de la FC de repos, d'effort et de récupération chez les sujets sains ou coronariens doit être intégré dans les interventions thérapeutiques [20]. ■

Bibliographie

1. Opie X *et al*. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 27 : 270-6.

2. The multicenter postinfarction research group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1983 ; 309 : 331-6.

3. Diaz A *et al*. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J,* 2005 ; 26 : 967-74.

4. Hjalmarson A *et al*. Influence of heart rate on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol,* 1990 ; 65 : 547-53.

5. Lechat P *et al*. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation,* 2001 ; 103 : 1 428-33.

6. Valeur N, Clemmensen P, Saunamaki K, Grande P. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis : a DANAMI-2 sub-study. *Eur Heart J*, 2005 ; 26 : 119-27.

7. Beere PA, Glagov F, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science,* 1994 ; 226 : 180-2.

8. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987 ; 10 suppl. 2 : S100-2.

9. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001 ; 104 : 1 477-82.

10. Savonen KP *et al*. Workload at the heart rate of 100 beats/min and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Heart,* 2008 ; 94 : e14. Epub 2007 oct 4.

11. Leeper NJ *et al*. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercice testing. *Circulation*, 2007 ; 115 : 468-74.

12. Jorde UP *et al*. Chronotropic incompetence, beta-blockers and functional capacity in advanced congestive heart failure : Time to pace ? *Eur Heart J*, 2008 ; 10 : 96-101.

13. Goldberger JJ *et al*. Post-myocardial infarction beta-blocker therapy : the bradycardia conundrum. Rationale and design for the Pacemaker & beta-blocker therapy post-MI (PACE-MI) trial. *Am Heart J*, 2008 ; 155 : 455-64.

14. Huang PH *et al*. Comparaison of endothelial function, inflammatory markers, and N terminal natriuretic peptide in patients with or without chronic incompetence to exercise test. *Heart*, 2006 ; 92 : 609-14.

15. Nissinen SI, Makikallio TH, Seppanen T *et al*. Heart rate recovery after exercise as a predictor of mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003 ; 91 : 711-4.

16. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 831-8.

17. 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 : 1 951-8.

18. Lima RSL, De Lorenzo A, Soares AJ. Relation between postexercise abnormal heart rate recovery and myocardial damage evidenced by gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol*, 2006 ; 97 : 1 452-4.

19. O'Keefe JH Jr, Abuisssa H, Sastre A, Steinhaus, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*, 2006 ; 97 ; 1 127-30.

20. Fox K *et al*. Rest heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 823-30.